

Estimulación en la insuficiencia cardiaca congestiva. Situación actual y perspectivas

José Martínez Ferrer^a, Lluís Mont Girbau^b, Antonio Hernández Madrid^c, Miguel Ángel Rodríguez García^d y José María González Rebollo^d

^aUnidad de Estimulación Cardiaca. Servicio de Cardiología. Hospital de Txagorritxu. Vitoria. Álava. España.

^bSección de Arritmias. Instituto del Tórax. Hospital Clínic. Barcelona. España.

^cUnidad Arritmias. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

^dServicio de Cardiología. Hospital de León. León. España.

La resincronización cardiaca se ha consolidado en sus 10 años de vida como un tratamiento insustituible para determinados pacientes afectados de insuficiencia cardiaca refractaria. Este capítulo pretende transmitir algunos de los avances recientes y líneas de evolución que mantienen a este tipo de estimulación en permanente actualidad.

Se revisan seguidamente los parámetros fisiopatológicos que justifican la mejora en la calidad de vida, disminución de las necesidades de tratamiento hospitalario y supervivencia logrados mediante la estimulación biventricular.

También se aborda a los grupos de pacientes, fuera de las indicaciones establecidas en las guías de actuación internacionales, que son el centro de atención en importantes ensayos clínicos para ampliar la aplicación de esta terapia.

Para optimizar la respuesta a la resincronización es preciso también una correcta planificación del implante incluida una cuidada estrategia de seguimiento y optimización en la programación del estimulador.

Las indicaciones de resincronización se basan actualmente en determinados parámetros eléctricos y ecocardiográficos, se comentan también estos conceptos con especial énfasis en algunos datos de imagen que presumiblemente permitirán en un futuro próximo precisar la selección de pacientes y mejorar el porcentaje de respuestas al tratamiento de estimulación.

Palabras clave: *Insuficiencia cardiaca. Terapia de resincronización cardiaca. Ecocardiografía Doppler. Remodelado ventricular. Seguimiento.*

Cardiac Pacing in Congestive Heart Disease. Current Status and Future Prospects

In the ten years of its existence, cardiac resynchronization therapy has become established as an irreplaceable form of treatment in selected patients with refractory heart failure. This article presents a summary of recent advances and future trends which ensure that this type of pacing remains of continuing relevance.

Thereafter, there is a review of the pathophysiologic factors that underlie the improvement in quality of life, the reduction in the need for hospitalization, and the increased survival brought about by biventricular pacing.

There is also a discussion of the groups of patients who lie outside the indications listed in international guidelines and who are the focus of large clinical trials aimed at extending the applications of this type of therapy.

To ensure an optimum response to resynchronization therapy, device implantation must be fully planned, there should be close follow-up, and device programming should be optimized.

Currently, indications for resynchronization therapy are based on specific electrocardiographic and echocardiographic parameters. This article also contains a discussion of these parameters, with particular emphasis on imaging data that will enable more accurate patient selection in the near future, thereby increasing the response rate in cardiac pacing.

Key words: *Heart Failure. Cardiac resynchronization therapy. Doppler echocardiography. Ventricular remodeling. Follow-up.*

FISIOPATOLOGÍA DE LA ASINCRONÍA

Incidencia de la insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca crónica se estima que afecta a 22 millones de personas en todo el mundo y a 5 millones de pacientes en Estados Unidos¹, y causa un millón de hospitalizaciones y 300.000 muertes anuales. La prevalencia de la insuficiencia cardiaca sintomática en la población general europea es del 0,4-2%.

Correspondencia: Dr. J. Martínez Ferrer.
Unidad de Estimulación Cardiaca. Servicio de Cardiología.
Hospital de Txagorritxu.
José Achótegui, s/n. 01009 Vitoria. Álava. España.
Correo electrónico: jmartinez@htxa.osakidetza.net

La prevalencia de la insuficiencia cardiaca aumenta con la edad; en Europa la media de edad es de 74 años. Desde el punto de vista pronóstico, la mortalidad de los pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca es del 50% a los 4 años, y del 50% al año en los pacientes con insuficiencia cardiaca severa².

La incidencia, la prevalencia, la mortalidad y las tasas de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca han aumentado notablemente en las últimas décadas. Este incremento epidémico ha acompañado al descenso en la mortalidad por enfermedad coronaria (en el 65% de los casos, la causa de la insuficiencia cardiaca es la enfermedad coronaria). Se han postulado otras múltiples razones para explicar el aumento de la insuficiencia cardiaca, como el envejecimiento de la población, la modificación de los criterios diagnósticos, la mayor incidencia o el aumento de la supervivencia con el tratamiento actual. Con el envejecimiento de la población y la disminución de la mortalidad de otras formas de enfermedad cardiovascular, es probable que la incidencia de la insuficiencia cardiaca y su impacto en la salud pública continúe aumentando³.

Este incremento en la mortalidad y en la morbilidad ha sido especialmente significativo en la población mayor de 65 años de edad, que supone más del 80% del total, sin olvidar el efecto de comorbilidad en el paciente anciano.

Prevalencia de la asincronía

El retraso en la conducción, manifestado por un complejo QRS prolongado, es frecuente en los pacientes con disfunción sistólica e insuficiencia cardiaca y está asociado con un aumento de la asincronía ventricular.

El bloqueo de rama izquierda se observa en el 15% del total de los pacientes con insuficiencia cardiaca y en el 25-50% de los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada. En el 25% de los pacientes con insuficiencia cardiaca y disfunción ventricular izquierda se observa QRS ancho⁴. De ellos, el 80% presenta bloqueo de rama izquierda, y de éstos, el 50% presenta un QRS superior a los 150 ms. De los pacientes con insuficiencia cardiaca en clase funcional III-IV, el 38% presenta QRS ancho. En estos pacientes el bloqueo de rama izquierda es un factor de riesgo independiente de mortalidad.

El desarrollo de las técnicas de imagen ha permitido la definición de criterios de asincronía ventricular en pacientes con bloqueo de rama izquierda, bloqueo de rama derecha o QRS estrecho.

Mecanismos de actuación del tratamiento de resincronización

La asincronía ventricular modifica el patrón de contracción de las diferentes regiones del ventrículo iz-

quierdo. De este modo, la activación del septo anterior precede a la activación inferoseptal finalizando la activación en las regiones inferior y lateral del ventrículo izquierdo, lo que disminuye el volumen-latido, reduce el gasto cardiaco, retrasa la apertura y cierre de la válvula aórtica, retrasa la apertura de la válvula mitral, disminuye el tiempo de llenado ventricular izquierdo, aumenta el volumen telesistólico y telediastólico, facilita la regurgitación mitral, aumenta el estrés de la pared ventricular y retrasa la relajación ventricular⁵.

La terapia de resincronización cardiaca puede reducir la asincronía electromecánica, ya que actúa sobre el retraso auriculoventricular, el retraso interventricular, el retraso intraventricular y el retraso intramural. La prolongación del retraso auriculoventricular con bloqueo de rama izquierda causa un retraso significativo en la contracción ventricular respecto a la contracción auricular, y reduce significativamente la precarga. El retraso interventricular produce un retraso considerable en el pico de contracción sistólica del ventrículo derecho, del septo y del ventrículo izquierdo, objetivable mediante *Doppler motion imaging* (DMI). El retraso intraventricular puede ser observado mediante *tissue Doppler imaging* (TDI) realizado en diferentes regiones ventriculares. El retraso en la activación intramural entre la región subendocárdica y el resto del miocardio se ha observado mediante mapas de activación, y se han demostrado variaciones en el tiempo y la secuencia de activación transmural⁶.

La preexcitación de la pared lateral del ventrículo izquierdo mediante la estimulación del ventrículo izquierdo o biventricular, sincronizada con la contracción auricular, en los pacientes con insuficiencia cardiaca y retraso de la conducción ventricular, puede resincronizar el patrón de activación ventricular proporcionando una contracción casi simultánea del septo ventricular y la pared lateral del ventrículo izquierdo. Por otro lado, el acortamiento y la optimización del intervalo auriculoventricular mejoran la sincronía mecánica auriculoventricular mediante la abolición del gradiente ventriculoauricular telediastólico y la regurgitación mitral presistólica, y prolonga el tiempo de llenado ventricular. La estimulación desde la pared lateral izquierda, especialmente desde la proximidad del músculo papilar posterior, produce la activación precoz de la región del músculo papilar y puede disminuir la regurgitación mitral sistólica⁷. La terapia de resincronización cardiaca mejora la eficiencia de la contracción miocárdica, ya que aumenta la función sistólica ventricular izquierda con un efecto neutro o ligeramente positivo en la función diastólica del ventrículo izquierdo.

La terapia de resincronización cardiaca mejora los parámetros hemodinámicos: aumenta el gasto cardiaco, la presión sistólica, el tiempo de llenado ventricular y la contractilidad ventricular y reduce la presión auricular izquierda, las presiones de llenado del ven-

TABLA 1. Efectos de la terapia de resincronización cardiaca en los mecanismos de asincronía y el remodelado ventricular

Resincronización auriculoventricular	Resincronización interventricular	Resincronización intraventricular
Disminuye la presión de AI	Aumenta el VL del VD	Disminuye la IM
Aumenta la presión de llenado del VI		Aumenta la FEVI
Disminuye el VTDVI		Aumenta el gasto cardiaco
Aumenta la FEVI		Disminuye el VTSVI
Aumenta el gasto cardiaco		
Disminuye el VTSVI		
Remodelado ventricular inverso		

AI: aurícula izquierda; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IM: insuficiencia mitral; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; VL: volumen latido; VTDVI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTSVI: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

trículo izquierdo, la discinesia septal y la insuficiencia mitral. Puede presentar efectos en la activación neurohormonal (concentraciones de noradrenalina, péptido natriurético cerebral, etc.) mediante la reducción de la actividad del sistema nervioso autónomo⁴. Esta mejora de los parámetros hemodinámicos y de la función cardiaca se logra sin aumentar el consumo de oxígeno.

La asincronía ventricular puede participar en la patogenia de la disfunción ventricular. En estudios experimentales, se han demostrado cambios moleculares regionales en el miocardio que se contrae asincrónicamente, contribuyendo a la fisiopatología de la disfunción ventricular.

El beneficio del remodelado ventricular inverso en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca se ha demostrado con fármacos, como los bloqueadores beta o los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, que mejoran la geometría y la función sistólica ventricular izquierda y reducen la morbilidad y la mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardiaca. La terapia de resincronización cardiaca actúa en el remodelado electromecánico al inducir su reversión por medio de diferentes mecanismos (tabla 1): redistribución de la carga ventricular regional, reducción de la regurgitación mitral y de la actividad simpática y aumento de la actividad parasimpática (mejoría en la variabilidad de la frecuencia cardiaca). De este modo, el ventrículo izquierdo puede disminuir de tamaño y mejorar la contractilidad tras un período de terapia de resincronización⁸. Este efecto favorable en el remodelado se ha demostrado de forma aguda con la activación y desactivación de la terapia de resincronización, pero se desconoce si este remodelado inverso se mantiene en el tiempo⁹.

La terapia de resincronización no reduce la incidencia de fibrilación auricular pero mejora significativa-

mente la evolución de los pacientes, independientemente de si desarrollan o no fibrilación auricular a lo largo del tiempo¹⁰.

Las perspectivas futuras de la terapia de resincronización incluyen la identificación de nuevos marcadores de asincronía electromecánica y predictores de respuesta a la terapia de resincronización, ya que hasta un 30% de los pacientes que reciben esta terapia pueden no beneficiarse de ella. Aunque la duración del QRS se utiliza para identificar la asincronía eléctrica y mecánica y en la selección de los pacientes para terapia de resincronización, no se ha demostrado que el grado de prolongación del QRS basal ni su grado de estrechamiento tras la terapia puedan predecir la respuesta clínica a este tratamiento. Las técnicas de imagen pueden predecir la respuesta a la terapia de resincronización¹¹.

INDICACIONES DE RESINCRONIZACIÓN

Ensayos clínicos

Desde 1995 se está utilizando la estimulación biventricular, con aproximación ventricular izquierda a través del sistema venoso coronario, como tratamiento en la insuficiencia cardiaca avanzada¹². Estos primeros estudios agudos, observacionales, no aleatorizados presentaban la limitación de incluir un escaso número de pacientes pero permitieron aseverar que la técnica era posible con respuestas hemodinámicas y clínicas esperanzadoras¹³.

Durante los años siguientes se desarrollaron ensayos clínicos controlados que, al confirmar la seguridad de la técnica, se enfocaron al estudio de los efectos en la mecánica cardiaca de la estimulación biventricular.

A partir del año 1998 se diseñaron estudios aleatorizados que en una primera fase contaron con objetivos principales dirigidos al estudio de la influencia de la resincronización en la clase clínica, la capacidad de ejercicio o la calidad de vida. Finalmente en estos últimos años los objetivos principales de los ensayos clínicos han estado dirigidos a evaluar la influencia de la resincronización biventricular en las necesidades de prestaciones sanitarias o en la mortalidad, considerada de forma general o analizada desde perspectivas específicas como la muerte por insuficiencia cardiaca o muerte súbita (tabla 2).

La mayor parte de estos estudios utilizan unos criterios de inclusión muy similares. Este hecho ha contribuido en gran manera a establecer la aplicación de la resincronización en las guías de actuación clínica actuales. Por otra parte la homogeneidad en la inclusión de pacientes en los ensayos clínicos publicados ha limitado la utilización de la terapia en determinadas situaciones clínicas. Al final de este texto haremos referencia a 4 de ellas que, por su frecuencia de aparición y sus posibilidades de beneficio, constituyen actual-

TABLA 2. Distribución por fechas de inicio y tipo de diseño de los principales ensayos clínicos publicados sobre resincronización cardiaca como tratamiento de la insuficiencia cardiaca refractaria

Año	No aleatorizados	Aleatorizado, mecanístico	Aleatorizado, ejercicio, calidad de vida	Aleatorizado, muerte, hospitalización
1995	French Pilot (n = 50)	PATH-CHF (n = 27)		
1997	InSync (n = 103)	Johns-Hopkins (n = 18)		
1998	InSync ICD (n = 84)		MUSTIC (n = 67) PATH-CHF II (n = 101) MIRACLE (n = 453)	CONTAK CD (n = 203)
1999			MIRACLE ICD (n = 247)	
2000	InSync III (n = 300)	BELIEVE (n = 74)	PAVE (n = 652) VECTOR (n = 420) PACMAN (n = 328)	COMPANION (n = 2.200)
2001				CARE-HF (n = 800)

Entre paréntesis figura el tamaño de muestra calculado en su diseño.

mente grupos específicos de evaluación. Expondremos en primer lugar los resultados de la terapia de resincronización aplicada a pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca resistente al tratamiento médico óptimo, en ritmo sinusal, con asincronía ventricular relacionada generalmente con complejos QRS anchos (generalmente mayores de 150 ms y en algunos estudios mayores de 120 ms), dilatación ventricular izquierda, fracción de eyección (FE) inferior al 35% y con el diagnóstico de miocardiopatía dilatada de cualquier etiología.

Guías clínicas: indicaciones

Repasaremos seguidamente los diferentes efectos del tratamiento de resincronización cardiaca (TRC) en diversos parámetros a partir de los cuales se han confeccionado las guías de actuación clínica vigentes en la actualidad.

Estructura y función cardiaca

Desde los primeros estudios se ha observado un remodelado negativo con una disminución de los diámetros y volúmenes telediastólicos y telesistólicos del ventrículo izquierdo. La FE, los tiempos de llenado y la derivada de la presión en relación al tiempo se comportaron de una manera concordante. Actualmente, se confirma la mejora contráctil y la disminución de volúmenes mediante la evaluación en un metaanálisis, con más de tres mil pacientes sometidos a TRC, incluidos en diferentes ensayos clínicos.

Parece demostrado que la optimización del intervalo auriculoventricular colabora eficazmente en el llenado ventricular izquierdo, disminuye el tiempo de contracción isovolumétrica, con una disminución significativa de la insuficiencia mitral presistólica¹⁴, reduce la presión auricular izquierda y mejora el llenado diastólico ventricular. Todo ello se traduce en un menor volumen telediastólico ventricular izquierdo, acompañado por una mayor presión sistólica. Por otra parte el TRC dis-

minuye el estrés de pared¹⁵, y recupera la cronología de la estimulación simultánea septal y lateral del ventrículo izquierdo. Estos cambios se acompañan de una disminución del consumo de oxígeno miocárdico junto con un incremento en la contractilidad ventricular, una disminución del volumen telesistólico ventricular y, mediante remodelado inverso, se reduce la insuficiencia mitral sistólica funcional, frecuente en este tipo de pacientes⁹.

Clase clínica y calidad de vida

Desde el inicio de la evaluación del TRC en la insuficiencia cardiaca resistente llamó la atención la excelente respuesta clínica experimentada por determinados pacientes. En la mayor parte de los estudios, que han consolidado este tratamiento como indicación tipo I-A de las principales guías de actuación clínica^{2,16}, se exigía como criterio de inclusión que los pacientes estuvieran, tras tratamiento médico óptimo, en clase clínica III o IV de la New York Heart Association (NYHA).

Cuando se conocieron los primeros resultados de la evolución a 6 meses en el estudio InSync (no controlado), que observó un decremento de clase clínica de $3,4 \pm 0,5$ a $2,1 \pm 0,8$ de la NYHA, llamó la atención que en torno al 15% de los pacientes no mejoraron o empeoraron tras el tratamiento. Posteriormente, se diseñaron estudios aleatorizados, ciegos, que compararon este parámetro cruzando la estimulación biventricular con el ritmo propio o con estimulación univentricular. Con estos diseños se despejó la incógnita del efecto placebo en la evaluación clínica y también se consolidó el concepto de un grupo significativo de personas que no respondían a la resincronización.

Hay diferencias entre el tiempo de latencia desde el inicio del TRC y la respuesta clínica; probablemente el grado de afectación funcional sea la causa de este comportamiento. Por otra parte, se ha descrito un período de varias semanas entre la interrupción de la estimulación y el deterioro sintomático, probablemente depen-

TABLA 3. Comportamiento de los resultados de los tests de evaluación de calidad de vida en diferentes ensayos prospectivos

	InSync		InSync Ital		MUSTIC		COMPANION		MIRACLE		MIRACLE ICD	
	n	Δ	n	Δ	n	Δ	n	Δ	n	Δ	n	Δ
Tto							243	-9	193	-9	163	-11
TRC	103	-22	151	-37	67	-29	510	-24	213	-18	170	-17
p	< 0,001 ^a		< 0,0001 ^a		< 0,001 ^a		< 0,001 ^b		< 0,001 ^b		< 0,01 ^b	

Δ: incremento del valor en el seguimiento (incremento negativo supone mejora en calidad de vida, ya que a menor valor absoluto, mejor calidad de vida); n: número de pacientes incluidos; Tto: tratamiento médico optimizado; TRC: Tto y resincronización biventricular.

^aCambio en la calidad de vida entre la situación basal y tras TRC al final del ensayo. ^bCambio entre Tto y TRC.

diendo del grado de remodelado inverso logrado previamente, por tanto es imprescindible manejar otros criterios más relacionados en el tiempo con una correcta administración de la terapia⁹.

La evaluación de la calidad de vida mediante encuestas específicas ha demostrado un comportamiento parejo a la evolución de la clase funcional. Como queda recogido en la tabla 3, todos los estudios coinciden registrando una significativa mejora al compararla antes y tras el seguimiento con TRC. Por otra parte, tanto los pacientes incluidos en los estudios como grupo control como los tratados con TRC experimentaron una mejora de percepción de calidad de vida en el seguimiento, pero ésta fue significativamente mayor en el segundo grupo, con diferencias significativas entre ambos.

Prueba de esfuerzo de 6 min, consumo máximo de oxígeno y capacidad de ejercicio

La respuesta a la prueba de esfuerzo de 6 min (distancia en metros que el paciente es capaz de recorrer en ese período) se ha utilizado en la mayor parte de los ensayos y actualmente también en la práctica clínica, al ser una herramienta suficientemente objetiva, sencilla y accesible.

Solamente se han observado mejoras significativas en pacientes sometidos a TRC que se encontraran en clase clínica III o IV. La mejora de la distancia caminada tras el TRC es una constante en todos los estudios. En 1.200 pacientes se partía de un valor medio de 321,5 m y al final de la evaluación fue de 363,4 m. Estos datos se han confirmado mediante diseños cruzados para evitar el efecto entrenamiento¹⁷ y se han contrastado con los obtenidos en evaluaciones con medida directa de consumo de oxígeno en esfuerzo (fig. 1).

Utilización de recursos sanitarios. Hospitalización

La prevalencia e incidencia de la insuficiencia cardiaca en el mundo industrializado es muy importante, ya que afecta a más de 1.200 personas por millón de habitantes. El incremento de edad de la población y la mayor longevidad de las personas afectas de enfermedad coronaria plantean una tendencia alcista de esta enfermedad, y se presume un incremento mundial anual de más de dos millones de personas. Además es un problema caro, que consume en torno al 2% de los presupuestos sanitarios de los países del primer mundo.

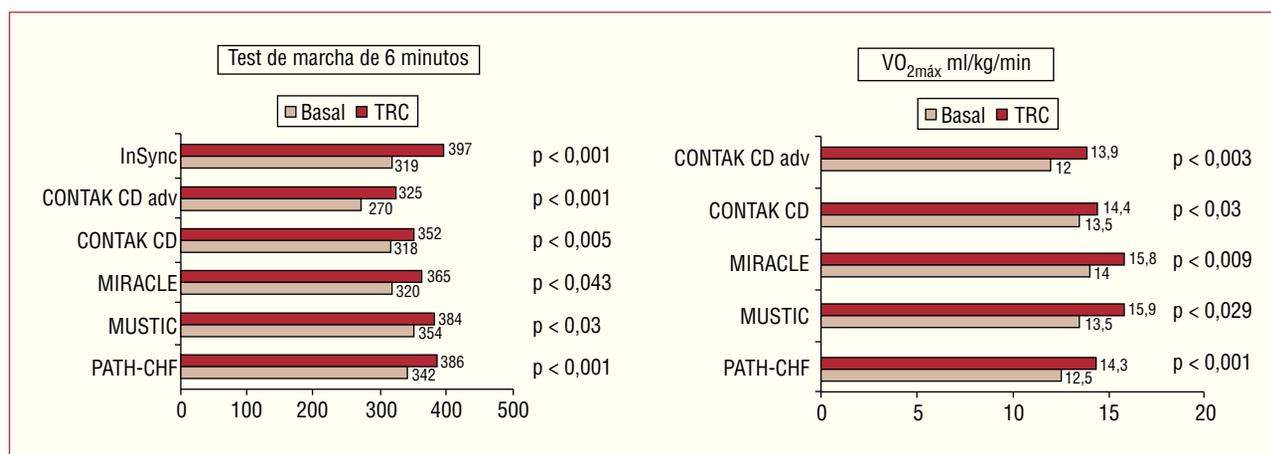


Fig. 1. Comparación en varios ensayos clínicos de la capacidad funcional antes y después del inicio del tratamiento de resincronización cardiaca (TRC) medida mediante el test de marcha de 6 min, expresado en metros, y consumo máximo de oxígeno, expresado en mililitros, corregido por peso, expresado en kilogramos y por minuto (VO_{2max} ml/kg/min).

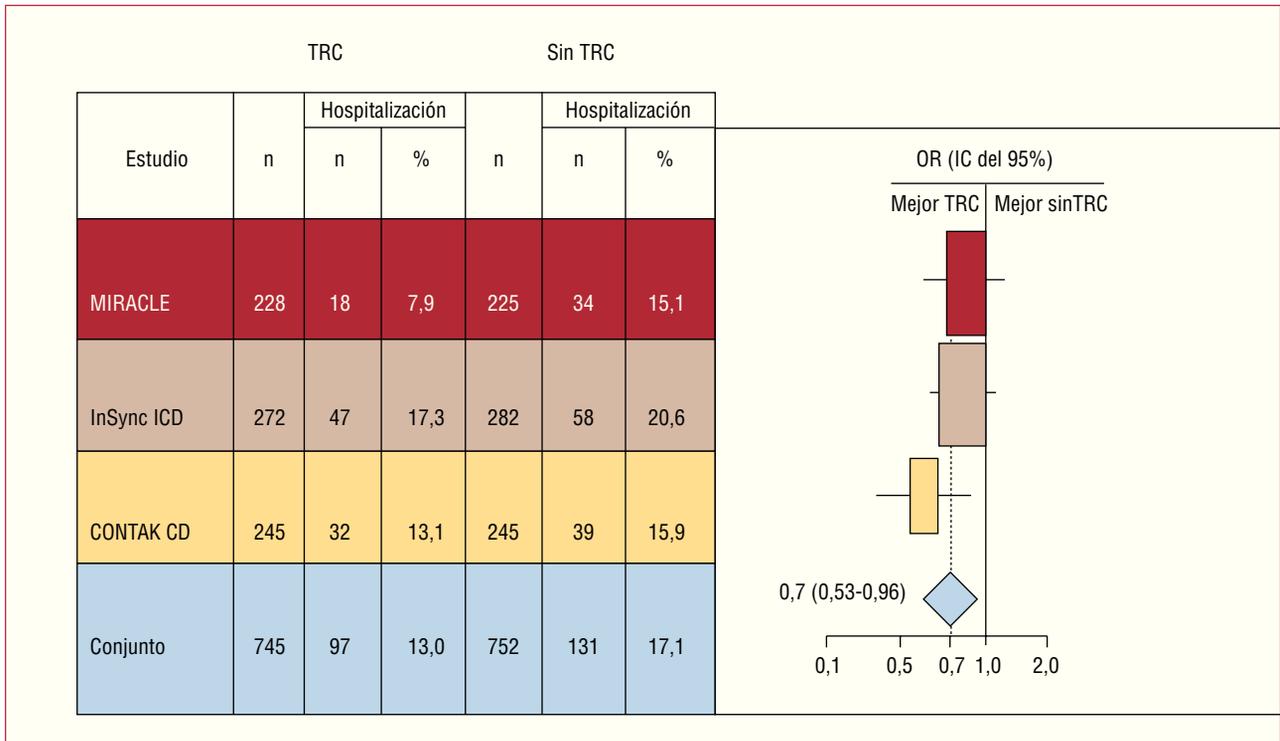


Fig. 2. Descripción del número de ingresos hospitalarios y su evaluación porcentual distribuidos en los subgrupos con y sin tratamiento de resincronización cardiaca (TRC). En la parte derecha del gráfico se describe la significación estadística del metaanálisis. IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

Si analizamos pormenorizadamente en qué se utilizan estos recursos, más del 60% está dedicado a cubrir los gastos de la hospitalización.

Por otra parte el TRC exige una inversión económica inicial importante, especialmente en exploraciones que confirmen la indicación del procedimiento de estimulación, la prótesis en sí misma y las técnicas de imagen que permitan optimizar la programación. Posteriormente, durante el seguimiento, también se precisan de importantes recursos sanitarios (consultas específicas de seguimiento, unidades de insuficiencia cardiaca, ecocardiografías con utilización significativa de tiempo del gabinete, etc.). Es comprensible, por tanto, que las autoridades sanitarias se muestren reticentes a la inclusión del TRC en sus carteras de prestaciones. Los resultados clínicos en sí mismos no son suficientes para considerar aplicable sin restricciones una terapia de estas características.

Los primeros resultados sobre la influencia de la resincronización en la utilización de los recursos sanitarios se obtuvieron de los estudios InSync ICD, CON-TAK CD y MIRACLE¹⁸⁻²⁰, en todos ellos se evaluó (fig. 2) el número y el peso de hospitalizaciones durante el seguimiento, comparados el grupo control y el sometido a TRC, aunque no fueron diseñados para ello. El metaanálisis del conjunto ofrece un resultado positivo significativo a favor de la reducción de la hospitalización en los pacientes estimulados.

Más recientemente, en el ensayo Care-HF²¹, con diseño específico, sí se obtiene información válida al comparar a 404 pacientes con terapia médica y 409 en los que se añadió TRC. Se concluyó que el uso de los dispositivos de TRC es coste-efectivo en pacientes con fallo cardiaco caracterizados por desincronía dentro del análisis del estudio. Los resultados son robustos para la esperanza de vida estimada del dispositivo, diversas tasas de descuento y los costes de hospitalización (tabla 4).

Estos resultados han permitido considerar al TRC en las guías europeas de insuficiencia cardiaca como indicación tipo I, nivel de evidencia A, para disminuir las hospitalizaciones en estos pacientes².

Hay muy pocos datos en la actualidad, en España, que valoren la repercusión económica del TRC en nuestro sistema sanitario, pero los datos disponibles siguen siendo concordantes con la literatura internacional, asumiendo

TABLA 4. Resultados de costes (Reino Unido), comparado un grupo control con un grupo de pacientes con tratamiento de resincronización cardiaca

	Control (n = 404)	TRC (n = 409)	Diferencia media (IC del 95%)
Coste medio (libras)	10.745	13.680	29.360 (903-5.092)
AVAC medios	1,19	1,42	0,22 (0,13-0,32)

AVAC: año de vida ajustado por calidad; IC: intervalo de confianza; TRC: tratamiento de resincronización biventricular.

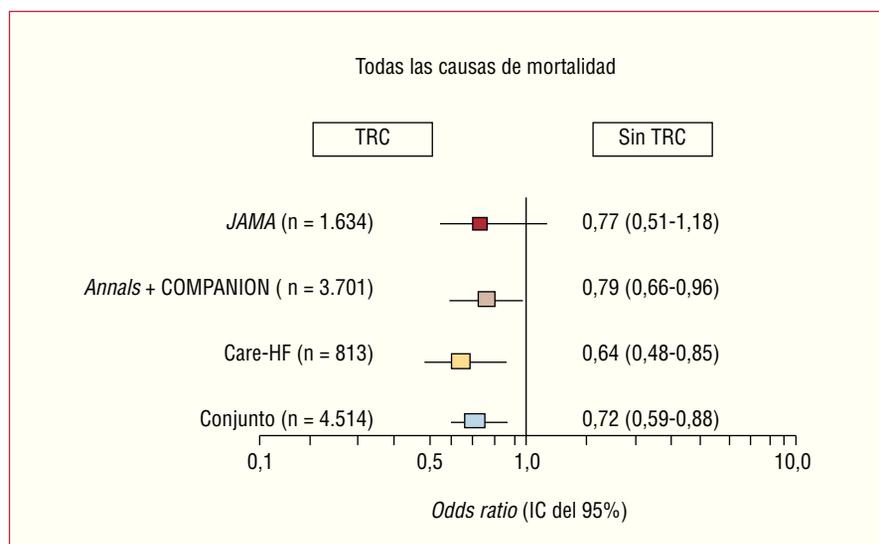


Fig. 3. Descripción de los estudios que evalúan la influencia de la resincronización biventricular en la mortalidad de cualquier causa. *JAMA* y *Annals* se refiere a los metaanálisis publicados en las revistas correspondientes^{13,15}. IC: intervalo de confianza; TRC: tratamiento de resincronización cardiaca.

do una amortización del dispositivo en pacientes en ritmo sinusal en un plazo aproximado de un año.

Mortalidad

La mortalidad de los pacientes en TRC se ha evaluado desde los trabajos no aleatorizados del comienzo de los años noventa. Evidentemente no tuvieron mayor repercusión científica que una mera descripción. Posteriormente, varios estudios aleatorizados recogieron el análisis de mortalidad dentro de sus objetivos secundarios. Todos ellos arrojaron resultados negativos a la hora de evaluar la influencia del TRC en la mortalidad total, por insuficiencia cardiaca o por muerte súbita. En 2003 pudimos acceder a un excelente metaanálisis, publicado en *JAMA*²², que revisaba estos estudios y evaluaba su influencia en la mortalidad total y por causa no cardiaca con resultados negativos, pero que observó, asumiendo que todos los pacientes incluidos fueran similares, una disminución significativa de mortalidad no súbita en insuficiencia cardiaca congestiva (fig. 3).

El estudio COMPANION²³ fue el primero que incluyó el análisis de la mortalidad como objetivo primario. El estudio fue cuestionado ya que no se diseñó para la comparación de la utilización del TRC frente al TRC con desfibrilador implantable. Aunque es muy probable que la reducción de la mortalidad observada en el análisis se debiera fundamentalmente al TRC, los resultados deberían evaluarse con cierta cautela. De cualquier modo, en septiembre de 2004 se publicó otro metaanálisis en *Annals of Internal Medicine*²⁴, que incluyó los datos del estudio COMPANION, donde se acepta el efecto positivo en los pacientes sometidos a TRC por disminución de mortalidad de todas las causas respecto a los controles.

Al revisar los efectos del TRC en la mortalidad es imprescindible hacer referencia al estudio Care-HF. En este

ensayo se compararon dos grupos de pacientes con tratamiento médico optimizado en los que sólo uno de ellos recibió TRC. La mortalidad era el objetivo primario del estudio, y los resultados positivos, con un diseño específico incuestionable y un seguimiento de 1.500 días, han contribuido de forma definitiva a incluir el TRC en recomendación tipo I según las guías americanas y europeas de tratamiento de la insuficiencia cardiaca. En la figura 3 se recogen los resultados de los metaanálisis mencionados y del estudio Care-HF.

Indicaciones límite de la resincronización

La evaluación de la terapia de resincronización que hemos realizado hasta ahora se basa en la mayor parte de los ensayos clínicos, en los que se incluye exclusivamente a pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca avanzada, con dilatación ventricular izquierda y FE de ventrículo izquierdo inferior al 35%, tratamiento médico máximo optimizado, ritmo sinusal, asincronía ventricular definida por el momento por bloqueo avanzado de rama y clase clínica III o IV. En los próximos años deberíamos conocer resultados clínicos de la terapia de resincronización al menos en otros 4 subgrupos de pacientes.

Resincronización en pacientes con QRS estrecho

Desde su inicio se ha utilizado en la selección de los candidatos a TRC un QRS mayor de 120 ms. La relación demostrada de la anchura del QRS con la mortalidad y con alteraciones mecánicas interventriculares e intraventriculares, junto con su accesibilidad, han consolidado su uso en detrimento de otras mediciones, quizá más racionales, que evaluaran la asincronía ventricular.

Los pocos estudios de TRC en pacientes con QRS estrecho se podrían agrupar en tres apartados. Los que comparan a pacientes con QRS de mayor o menor duración de 140-150 ms que, al incluir a pocos pacientes, no resuelven el dilema²⁵. De nuevo hay que citar al ensayo Care-HF ya que en su diseño se incluía a los pacientes con QRS mayor de 150 ms o entre 120 y 150 ms que cumplieran determinados criterios ecocardiográficos de asincronía interventricular e intraventricular, y que demostró los beneficios del TRC en el conjunto del grupo evaluado²¹. Por último, hay que hacer referencia a los escasos trabajos que evalúan el resultado del TRC en pacientes con QRS mayor o menor de 120 ms y criterios de asincronía determinados por ecocardiografía^{26,27}. Hay cierto respaldo en la literatura científica, de escasa consistencia por el momento, por el que se pueda considerar legítimo el TRC en pacientes con QRS estrecho. Actualmente se encuentra en fase avanzada el estudio PROSPECT²⁸, diseñado para la evaluación de criterios ecocardiográficos que permitan seleccionar a pacientes que respondan al TRC.

Resincronización en pacientes en fibrilación auricular

Los trabajos que evalúan la utilidad del TRC en pacientes como los descritos hasta ahora pero con fibrilación auricular (FA) tienen una población limitada, menos de un 10% de los casos ha constituido la evidencia del grupo en ritmo sinusal. Por otra parte los pacientes afectados de insuficiencia cardiaca resistente severa presentan una alta tasa de FA, que según las series se encuentra entre el 20 y el 50%. De todos modos los datos apuntan a que el beneficio de este tratamiento puede ser similar desde el punto de vista del remodelado inverso y sus consecuencias clínicas²⁹. Cabe considerar la indicación, no consolidada en la actualidad, de ablación del nódulo auriculoventricular para lograr una correcta respuesta al TRC en pacientes en FA³⁰.

En estos trabajos se recoge de forma homogénea el resultado de mayor mortalidad en el subgrupo de FA, probablemente justificada por el hecho de que la FA es un indicador pronóstico independiente. Los trabajos en que se basan estos datos, aunque con resultados concordantes, distan mucho de ser concluyentes, por lo tanto debemos esperar a que estudios en esta área, pendientes de resultados, afiancen estos conceptos.

En cuanto a la capacidad de prevención de caída en FA por medio del TRC, contamos con escasa información y concluye que el TRC no reduce el riesgo de presentar FA en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada¹⁰.

Resincronización en pacientes portadores de marcapasos

Otro grupo de pacientes no incluidos en los estudios que hemos comentado hasta ahora son los portadores

de marcapasos definitivo. El hecho de precisar marcapasos es una constante dentro de los criterios de exclusión de los ensayos clínicos sobre TRC. Esta decisión a la hora de planificar los estudios puede estar justificada por la evidencia, cada vez más consistente, del efecto deletéreo de la estimulación en ápex de ventrículo derecho en pacientes con baja FE³¹. De todos modos parece evidente que estos pacientes, y sobre todo aquellos que presentaran algunos de los criterios clásicos de TRC y precisen marcapasos por bradicardia simultánea, se beneficiarían especialmente de la estimulación biventricular³².

Resincronización en pacientes en clase clínica I y II

Los estudios sobre TRC que han incluido a pacientes en clase clínica II se restringen a aquellos cuyo objetivo primario se relacionaba con el hecho de incluir a pacientes también portadores de desfibrilador implantable^{33,34}. Evidentemente estos trabajos son en los que la mejora de clase funcional, calidad de vida o supervivencia es menos evidente. Aunque parece muy atractiva la idea de conseguir adelantarse al remodelado ventricular indicando de forma más precoz el TRC, en la actualidad no hay resultados sólidos que evalúen el efecto de la estimulación biventricular en enfermos con insuficiencia cardiaca y FE mayor del 35% o en clase clínica I-II. Los estudios MADIT CRT, RAFT y Reverse, actualmente en marcha, con un total de más de 2.000 pacientes incluidos, es muy probable que puedan aclarar estos aspectos^{35,36}.

TÉCNICAS DE IMPLANTE

Una de las limitaciones importantes a la expansión de la terapia de resincronización cardiaca ha sido, sin duda, la dificultad añadida que supone el implante del electrodo en las venas marginales que van a drenar a la gran vena cardiaca. Por ello, es importante conocer las posibles dificultades y las limitaciones de la técnica, así como las posibles alternativas en el implante.

Requerimientos técnicos

Sala de electrofisiología o quirófano: el implante se debe realizar en una sala que cumpla condiciones de esterilidad para el implante de dispositivos (marcapasos o desfibriladores), sea una sala de electrofisiología o un quirófano. Equipada como mínimo con monitorización de presión y electrocardiograma (ECG), así como medidor de saturación de oxígeno transdérmico; además de desfibrilador externo, con palas con capacidad para desfibrilar y estimulación transtorácica, para poder desfibrilar sin contaminar el campo quirúrgico.

En determinados pacientes puede ser preciso disponer de sedación prolongada y soporte ventilatorio, contando con la colaboración del anestesiólogo.

Equipo radiológico: idealmente se debe disponer de un equipo con suficiente calidad de imagen para distinguir claramente las guías finas de angioplastia que se utilizan para canalizar las ramas venosas. Se requiere además la posibilidad de obtener proyecciones oblicuas, especialmente la oblicua izquierda. El sistema además debe ser capaz de grabar imágenes de cineangiografía, para poder obtener un venograma del seno coronario de calidad y poder reproducirlo, y ver con detalle la anatomía del árbol venoso coronario.

Polígrafo de electrofisiología: poder disponer de registro de electrograma intracavitario facilita a menudo el implante. De esta manera, se puede cateterizar el seno coronario mediante un catéter de electrofisiología y deslizar sobre él el introductor.

Formación y curva de aprendizaje

El tiempo que se tarda en completar la curva de aprendizaje viene marcado por la experiencia previa del operador. Si éste tiene experiencia previa en implante de dispositivos, en electrofisiología y en hemodinámica cardiaca, su aprendizaje puede ser más rápido, ya que el implante incorpora técnicas de las tres disciplinas. Se ha calculado que para adquirir una cierta comodidad en la realización de la técnica se debe haber realizado unos 30 a 50 implantes. Ello significa un tiempo largo, dado que la mayoría de los centros en España realizan menos de 20 implantes al año. Puede ser ciertamente recomendable realizar una estancia en un centro con experiencia para iniciar la técnica con mayores garantías. También es útil invitar a algún experto a realizar los primeros implantes en nuestro laboratorio, ya que podrá indicarnos qué aspectos se pueden mejorar en el entorno y la preparación.

Material específico

Durante los últimos años, las empresas fabricantes de los dispositivos han conseguido desarrollar distintos catéteres guía y electrodos que facilitan en gran manera el implante. Sin embargo, cada fabricante ofrece sistemas distintos que pueden ser en ocasiones complementarios, por lo que no está de más disponer de más de un sistema a la hora de iniciar un implante. El material se compone básicamente de un catéter guía, de un electrodo de seno coronario y de guías metálicas:

1. Catéter guía. Es un catéter preformado, relativamente rígido que se usa para canalizar selectivamente el seno coronario. A través de él se desplaza el electrodo. Dado que existen grandes variaciones en la anatomía del seno coronario, se dispone de distintas curvas, e incluso de catéteres guía con punta dirigible, que permiten explorar la región, mediante inyección de contraste hasta canalizar el seno. Hay otras herramien-

tas muy útiles para facilitar el acceso. Fundamentalmente, un catéter de menor calibre, de angiografía, con curva preformada, que se introduce dentro del catéter guía y permite localizar con mayor facilidad el seno coronario. Otra posibilidad es introducir un catéter de electrofisiología, con punta dirigible o no, por dentro del catéter guía, y localizar el seno coronario mediante el electrograma intracavitario característico de seno coronario.

2. Electrodo de seno coronario. Se trata de un electrodo de igual o menor calibre que los utilizados para estimulación de cavidades derechas, que puede ser monopolar o bipolar. Además, en algunos casos puede estar preformado con curva o en forma de cola de cerdo, para mejorar su estabilidad. Además, el electrodo puede aceptar un estilete o, a menudo, una guía de angioplastia, con el sistema llamado *over-the-wire*, en el que la guía sobresale de la punta del electrodo y éste se desplaza sobre la guía. La elección del electrodo estará condicionada por el tipo de venas que tenga el paciente. Así, con unas venas de calibre más grueso, se podrá utilizar electrodos bipolares, con o sin sistemas activos de fijación preformados, mientras que en venas de pequeño calibre, será mejor colocar electrodos lo más finos posibles, sin forma previa, para poder impactarlos distalmente en la vena.

3. Guías. Hay guías de diferentes calibres para facilitar la progresión vascular de los catéteres guía, del catéter balón o de los propios electrodos. Las de mayor diámetro se utilizan para dar soporte al catéter guía y así poder superar curvas y válvulas en el seno coronario. Por otro lado, están las guías de menor sección que permiten navegar por las venas más finas del sistema venoso coronario. Son similares a las utilizadas para los catéteres de angioplastia, de calibre muy pequeño y que superan las curvaturas venosas para poder alcanzar las posiciones más distales. Algunas tienen mayor dureza para dar más soporte al electrodo y otras son más blandas.

En resumen, es necesario un buen conocimiento del material disponible para poder seleccionar la mejor opción en cada caso.

SELECCIÓN DEL DISPOSITIVO

Antes de iniciar el implante, debemos haber decidido el tipo de dispositivo mejor para cada paciente. Se puede escoger en este caso entre marcapasos y desfibriladores. La mayoría de los pacientes a quienes se tratará con resincronización cumplirían los criterios para implante de desfibrilador profiláctico según las guías de la Sociedad Europea de Cardiología², dado que se trata de pacientes con insuficiencia cardiaca de grado III-IV y FE disminuida. Sin embargo, se ha demostrado que la estimulación biventricular por sí misma, sin desfibrilador asociado, puede mejorar la supervivencia. Por ello hay cierta controversia. Nuestra

recomendación actual es ofrecer un desfibrilador a todos los pacientes que se va a resincronizar, salvo cuando la edad avanzada u otras comorbilidades lo desaconsejen. En la práctica clínica, estas dos limitaciones se hallan muy a menudo en esta población de pacientes. Por ello es importante no caer en un cierto «encarnizamiento terapéutico» en pacientes muy ancianos, en quienes el desfibrilador puede alargar muy poco su esperanza de vida y en cambio puede suponer complicaciones no deseadas. Por otro lado, es importante decidir en los pacientes con fibrilación auricular si ésta va a ser reversible o tratable. En el caso de presentar una FA permanente de larga evolución, que no se considere reversible con ningún tratamiento, incluso con ablación circunferencial de las venas pulmonares, se podría obviar el implante de un electrodo en la aurícula, aunque algunos autores lo utilizan de forma sistemática. Tras el implante, se valorará la necesidad de ablación del nódulo en estos casos, cuando la frecuencia cardiaca no se controle farmacológicamente, hasta conseguir un porcentaje de estimulación superior al 80-90% del tiempo.

LA ESTIMULACIÓN PASO A PASO

La primera condición, necesaria pero no suficiente, para el éxito del implante es disponer del tiempo necesario para poder realizarlo. Este tiempo es muy variable, indefinido, pero nuestro consejo es no prolongar demasiado el implante, más allá de 2 h en la canulación del ostium del seno coronario, o 4 a 5 horas en total cuando hay fatiga y se puede cometer errores. Sería preferible, en este caso, suspender el implante y replantear la estrategia, e intentar de nuevo el implante otro día si se considera oportuno.

Elección del acceso venoso: el mejor acceso es la vía subclavia izquierda, puesto que la curva de entrada al seno coronario es más favorable. Sin embargo, hay casos en los que, por hallarse trombosada o por presentar anomalías (fig. 4), se deberá optar por la punción subclavia derecha. Se puede realizar el implante epicárdico y, mediante tunelización, conectar el electrodo al generador, situado en un bolsillo subcutáneo izquierdo. En caso de proceder a un *upgrade*, es decir añadir un electrodo en seno coronario a un paciente con un marcapasos o desfibrilador previos, es conveniente obtener previamente un estudio venoso con contraste, que nos permita ver si la subclavia es permeable, y de esta forma planificar mejor el procedimiento.

Acceso al seno coronario: en general, recomendamos implantar primero los electrodos de ventrículo y aurícula derechos, antes de proceder al implante del seno coronario. De esta manera disponemos de una estimulación de seguridad, especialmente útil si con la manipulación se produce un bloqueo completo por traumatismo de la rama derecha. A continuación se



Fig. 4. Angiografía digital con sustracción que nos muestra una anomalía venosa, con persistencia de la vena cava superior izquierda que va a drenar al seno coronario. En este paciente, se consiguió posicionar el electrodo con la punción de la subclavia derecha.

avanza el catéter guía y mediante la inyección de contraste, protegida sobre guía que evite el tatuaje o diseción venosos, se localiza el ostium del seno coronario. Si ello no es posible, se puede utilizar otras herramientas, tal como hemos mencionado: catéteres de electrofisiología, guiándose por el electrograma, o catéteres telescópicos, introducidos por dentro del catéter guía para acceder al seno coronario. Las condiciones más frecuentemente asociadas a la dificultad de canalizar el seno coronario son el tamaño auricular aumentado y la fibrilación auricular permanente, tal como hemos observado en un estudio recientemente publicado³⁷. Existe la opción de localizar el seno coronario mediante un catéter de electrofisiología colocado desde la vena femoral y, de esta manera, conseguir abrir una válvula de Tebesio redundante, que ocasionalmente puede impedirnos entrar en el seno coronario desde la cava superior.

Obtención del venograma: una vez canalizado el seno coronario, avanzaremos un catéter de angiografía con un globo que permite ocluir el seno coronario y obtener un buen venograma. Es importante realizar una buena angiografía y diseñar sobre ella la estrategia. En ocasiones el propio catéter de angiografía puede disecar la vena, por lo que antes de hinchar el globo, debemos inyectar una mínima cantidad de contraste, para estar seguros de estar en la luz verdadera, evitar inyecciones sobre la pared venosa y para determinar el calibre del vaso.

Progresión del electrodo: una vez escogida la posible vena a alcanzar, seleccionaremos el mejor electrodo, en función del calibre y tortuosidad. La progresión del electrodo se ve a menudo dificultada por la tortuosidad de las venas, por la presencia de válvulas o por un calibre excesivamente fino. En el caso de que las venas formen un ángulo muy agudo respecto al



Fig. 5. Venograma del seno coronario en proyección anteroposterior. Las flechas superiores muestran un área de necrosis con circulación colateral y venas de muy pequeño calibre. Antes de la oclusión del seno coronario, se observa una vena marginal que presenta una estenosis proximal.

seno coronario, se puede cateterizar selectivamente la vena mediante el catéter telescópico y deslizar la guía o el electrodo por dentro del catéter. A menudo, sobre todo en pacientes con infartos previos, no se observan venas apropiadas para la estimulación (es decir, venas laterales) (fig. 5). Es importante no dejar el electrodo en una vena anterior (es decir, paralela a la arteria descendente) (fig. 6), ya que la estimulación en esta región septal no contribuirá a resincronizar al pacien-

te. Es preferible, en estos casos, optar por un implante epicárdico.

Elección del punto de estimulación: si conseguimos colocar el electrodo en una posición distal y estable, deberemos comprobar a continuación los umbrales de estimulación y detección, y comprobar con una salida de 10 v si existe estimulación frénica. En cuyo caso será aconsejable recolocar el electrodo, ya que el umbral de estimulación frénica es variable con la posición y puede llegar a ser más bajo del que medimos en el quirófano.

Retirada del catéter guía: la retirada del catéter guía es otro punto delicado en la secuencia del implante, ya que en ese momento se puede desplazar el electrodo, lo que requiere iniciar todo el proceso. Hay dos sistemas de retirada: uno consiste en cortar mediante una cuchilla el catéter guía mientras se desliza. Se utiliza este sistema, dado que la parte proximal del electrodo, con su sistema de fijación, tiene un calibre superior al catéter guía. Otro sistema consiste en fijar el electrodo mediante una guía de fijación y deslizar el catéter guía sobre el electrodo. Tras realizar esta maniobra se debe medir nuevamente los umbrales para comprobar que no haya desplazamiento.

En resumen, la técnica de implante de los dispositivos de resincronización supone un reto importante, dado que añade dificultades especiales al implante de dispositivos. Tener un material adecuado y haber realizado un aprendizaje suficiente, puede garantizar el éxito de un programa de resincronización.

UTILIDAD DE LA ECOCARDIOGRAFÍA EN LA RESINCRONIZACIÓN CARDIACA

En la actualidad el ECG es la prueba complementaria básica a la hora de decidir el TRC. Sin embargo, sabemos que sólo un 70% de los pacientes con insufi-

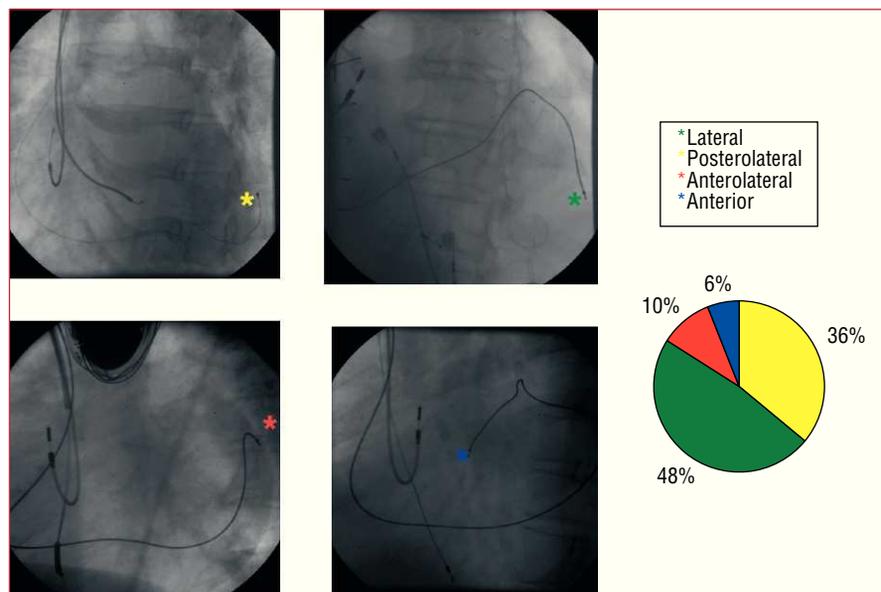


Fig. 6. Distintas posiciones obtenidas en una serie de implantes prospectiva publicada por Macías et al³⁷. Las cuatro proyecciones en oblicua izquierda muestran que en un 6% de los casos el electrodo quedó posicionado en una situación anterior, inadecuada para conseguir la resincronización.

ciencia cardiaca sistólica y QRS ancho tienen asincronía, y si bien es cierto que un QRS ancho (y mientras más ancho, mejor) sirve para separar poblaciones con distinta prevalencia de asincronía, no es una herramienta suficientemente precisa para discriminar individuos. Por lo tanto, no debe sorprender que hasta un 20-30% de los pacientes no respondan adecuadamente a este tratamiento, y se ha invocado como causas probables la ausencia basal de la suficiente asincronía para que este tratamiento tenga impacto, determinadas enfermedades concomitantes o bien una inadecuada colocación de los electrodos.

Aunque la anchura del QRS haya sido hasta la fecha el criterio utilizado en los grandes ensayos para seleccionar a los pacientes candidatos a TRC, es obvio que se necesitan criterios adicionales para identificar respondedores, y parece ser que una sustancial asincronía intraventricular, determinada por ecocardiografía Doppler podría ser el mayor predictor de respuesta³⁸. La ecocardiografía está hoy en condiciones de determinar fielmente no sólo si hay asincronía, sino de cuantificar su severidad y precisar su localización, aspectos todos relacionados con la probabilidad de éxito del TRC³⁸.

Sin embargo, aún carecemos de grandes estudios clínicos donde la selección se haya basado en criterios ecocardiográficos, y la creencia generalizada de que la asincronía mecánica aporta una mejor selección para el TRC necesita ser probada³⁹. Aunque se utiliza frecuentemente como ejemplo de selección de pacientes la eco-Doppler (con QRS entre 120 ms y 150 ms se exigían criterios ecocardiográficos adicionales), en el CARE-HF²¹, sólo en 92 de los 813 pacientes incluidos se utilizaron estos criterios y, además, según criterios de asincronía interventricular, lo cual supone una limitación metodológica muy importante a la hora de valorar la trascendencia de la eco-Doppler.

SELECCIÓN DE PACIENTES CANDIDATOS A TRATAMIENTO DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA

En el paciente candidato a TRC hay que realizar una valoración ecocardiográfica general, no sólo con la posible finalidad de seleccionar de una manera más precisa los posibles respondedores, sino también para evaluar a los pacientes que por sus características individuales, aun con asincronía mecánica, tienen menor probabilidad de responder o son candidatos a otras opciones terapéuticas. Debemos ser conscientes que dentro del grupo de no respondedores al TRC hay una proporción no despreciable de pacientes que no sólo no mejoran, sino que empeoran con el TRC (el 18% de los pacientes del MIRACLE²⁰). Así pues, seleccionar de la manera más precisa al paciente candidato a TRC se ha vuelto en la actualidad el reto más importante de este tratamiento.

La valoración ecocardiográfica debe comprender muchos más aspectos que la simple valoración de la asincronía:

1. Valoración del tamaño y la función del ventrículo izquierdo (VI): además de confirmar la disfunción sistólica, hay que valorar de una manera precisa los volúmenes y diámetros telesistólicos y telediastólicos y la FE. La valoración basal del diámetro telesistólico será importante en el seguimiento pues la disminución del diámetro/volumen telesistólico (mayor del 15%) será el marcador de un adecuado remodelado inverso como respuesta favorable al TRC. Además, se debe valorar si hay escaras fibrosas y su localización, pues su presencia en la zona de activación tardía disminuirá las probabilidades de éxito. En el estudio multicéntrico español SCARS⁴⁰ se identificaron de manera retrospectiva varios parámetros asociados a una falta de respuesta clínica, y el de mayor peso fue un diámetro telediastólico mayor de 75 mm, seguido de la insuficiencia mitral severa y la etiología isquémica de la disfunción sistólica.

2. Insuficiencia mitral: la insuficiencia mitral severa⁴⁰, así como la insuficiencia mitral «orgánica», podría ser un marcador de mala respuesta.

3. Llenado VI: un patrón restrictivo avanzado se ha asociado con menor beneficio del TRC en algunos estudios⁴¹. Por el contrario, si hay insuficiencia mitral presistólica (como marcador de asincronía auriculoventricular), sería un marcador de buena respuesta.

4. Función del ventrículo derecho (VD) e hipertensión pulmonar severa: una disfunción contráctil del VD o una hipertensión pulmonar severa nos deberían hacer considerar si el paciente no sería candidato a trasplante cardiaco más que a TRC.

Sólo una vez que se ha realizado una aproximación ecocardiográfica general hay que proceder a la valoración de la asincronía.

VALORACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA DE LA ASINCRONÍA

La anchura del QRS se relaciona con la asincronía interventricular, pero sólo débilmente con la asincronía intraventricular del VI, que es la que principalmente se asocia a mal pronóstico en los pacientes con insuficiencia cardiaca⁴². Del mismo modo, es precisamente la corrección de la asincronía intraventricular mediante TRC la que se asocia a una mejoría de los parámetros clínicos y ecocardiográficos, y la asincronía interventricular no es un predictor importante de respuesta al TRC en la mayoría de los estudios⁴³.

La ecocardiografía puede aportar no sólo el diagnóstico de asincronía, sino su extensión, severidad y localización, parámetros todos que están relacionados con una mayor probabilidad de respuesta al TRC.

Una cuestión no muy estudiada es cuándo realizar la valoración ecocardiográfica de la asincronía. En teoría, debería hacerse, como en los grandes ensayos, en situación estable y con el tratamiento médico óptimo.

Valoración de la asincronía interventricular

En pacientes con QRS ancho se ha demostrado que el comienzo de la eyección del VI está retrasado con respecto al del VD, lo que se ha denominado asincronía interventricular.

La correlación entre la anchura del QRS y la asincronía interventricular en los estudios actuales es peor de lo previamente reportado. Sólo un 62% de los pacientes incluidos en el CARE-HF tenían asincronía interventricular, y aunque en ese estudio el QRS se relacionaba con esta asincronía, la relación era tan débil que no servía para identificar a los individuos⁴⁴, por lo que los propios autores aconsejaron una evaluación por eco-Doppler.

La asincronía interventricular se determina por los siguientes parámetros:

1. Retraso mecánico interventricular: representa el retraso entre el comienzo de la eyección del VD y el VI. Se considera anormal una diferencia mayor de 40 ms en los períodos preeyectivos, medidos desde la onda Q del ECG al comienzo de las velocidades espectrales obtenidas por Doppler pulsado-continuo en el tracto de salida del VI y en la arteria pulmonar. El Doppler tendría limitaciones en reflejar fielmente la asincronía en casos de hipertensión pulmonar y disfunción ventricular derecha, o bien en casos de PR largo⁴⁵. Además de que Bordachar et al⁴⁶ no encontraron relación entre la asincronía interventricular y la mejoría hemodinámica aguda con el TRC, su capacidad para predecir mejoría clínica con el TRC tampoco se ha demostrado⁴⁷.

2. Intervalo preeyectivo del VI: cuando es > 140 ms⁴⁸, que también puede servir como marcador indirecto de asincronía intraventricular. Tampoco se ha probado su capacidad para predecir mejoría con el TRC.

3. Doppler tisular: se puede determinar la asincronía interventricular valorando la diferencia en el intervalo desde el QRS a las velocidades pico obtenidas a nivel de la pared libre de VD y el segmento basal lateral del VI obtenido en corte apical de 4 cámaras. Aunque algunos autores han encontrado relación entre la asincronía así determinada y la respuesta al TRC¹¹, para la mayoría la asincronía interventricular no es predictiva de respuesta al TRC⁴⁹.

Así pues, la mayoría de la evidencia acumulada hasta ahora indica que la asincronía interventricular no es útil en la predicción de respuesta al TRC⁵⁰.

Valoración de la asincronía intraventricular

Diversos autores han demostrado que la asincronía intraventricular no está reflejada en la anchura del QRS. En pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica un QRS es-

trecho (< 120 ms), intermedio (120-150 ms) o ancho (> 150 ms) se asoció a asincronía intraventricular determinada por TDI en el 27, el 60 y el 70% de los pacientes⁵¹ e incluso cuando se consideró la anchura del QRS como variable continua, no se pudo demostrar una relación entre la anchura del QRS y la asincronía intraventricular. Otros autores han demostrado la ausencia de asincronía intraventricular en el 28% de los pacientes con QRS ancho, proporción curiosamente similar a la de los «no respondedores» en los grandes ensayos clínicos⁵².

Además, se ha demostrado en varios estudios que la asincronía intraventricular determinada por eco-Doppler predice una respuesta favorable al TRC de una manera más precisa que la anchura del QRS⁵³. Es más, los pacientes con asincronía mecánica responden al TRC de manera similar, tanto si el QRS es estrecho como ancho²⁶.

Si bien existe acuerdo acerca de la importancia de la asincronía intraventricular y de la necesidad de su valoración por técnicas eco-Doppler, no podemos decir lo mismo acerca de qué parámetro utilizar. Se han valorado múltiples variables derivadas de la aplicación de técnicas con modo M, procesamiento digital de las imágenes bidimensionales, Doppler tisular; valorando velocidades: *velocity tissue imaging* (VTI), desplazamiento: *tissue tracking* (TT), *strain* o deformación, *strain* bidimensional o ecocardiografía tridimensional. En general, los estudios son pequeños, con muestras diferentes, metodología diversa y en los que se valora la respuesta al TRC con variables clínicas, hemodinámicas o ecocardiográficas muy diferentes. En la actualidad se esperan los resultados del estudio PROSPECT²⁸, en el que de manera prospectiva se comparan hasta 13 variables eco-Doppler en su capacidad de predecir un remodelado inverso con el TRC.

En general, las técnicas basadas en el TDI, que valoran velocidades por Doppler pulsado o Doppler color, parece que son las más aceptadas y las que han demostrado mayor capacidad en predecir respuesta al TRC. A continuación se presentan los parámetros de asincronía intraventricular.

Parámetros en modo M

Retraso septal-pared posterior: una diferencia mayor de 130 ms valorada por modo M en corte paraesternal entre el máximo desplazamiento posterior del septo y anterior de la pared posterior se ha asociado a una buena respuesta al TRC (fig. 7). Entre sus limitaciones, el hecho de que sólo valora 2 segmentos basales y su aplicabilidad limitada en pacientes con movimiento plano del tabique, infarto de miocardio previo o con movimiento anormal del septo interventricular por sobrecarga de presión o volumen del VD. Si bien en 2 estudios de Pitzalis (autora que describió este parámetro) se apreció que este parámetro fue capaz de predecir una respuesta adecuada al TRC tanto a corto⁵⁴ como a largo⁵⁵ plazo, estos datos no los han corroborado otros autores. Marcus et al⁵⁶, en

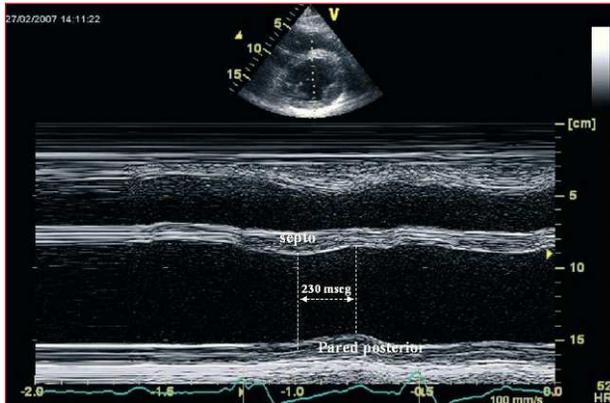


Fig. 7. Asincronía intraventricular por modo M. Corte paraesternal transversal del ventrículo izquierdo. Se puede apreciar un retraso de 230 ms entre el movimiento posterior del septo y el anterior de la pared posterior.

el estudio CONTAK-CD, observaron que este parámetro sólo se pudo valorar en el 45% de los pacientes, y además sólo predijo respuesta clínica y ecocardiográfica en el 24 y el 66% de los pacientes.

Parámetros de Doppler tisular

El TDI tiene las ventajas de su alta resolución temporal, de no necesitar una ventana ecocardiográfica óptima y estar disponible en la mayoría de los equipos actuales. Ha sido una técnica recientemente validada con resonancia magnética, y el acuerdo con respecto al diagnóstico y severidad de la asincronía VI⁵⁷ es excelente ($\kappa = 0,98$). Diversos parámetros derivados de esta técnica se han correlacionado con la valoración de la asincronía y con la respuesta al TRC, por lo que en opinión de muchos autores hoy en día es el método de elección para la valoración de asincronía.

– VTI: la valoración del retraso a la velocidad pico del desplazamiento longitudinal de los diversos segmentos del VI valorados por TDI en cortes apicales se puede realizar por Doppler pulsado o color. Un retraso mayor de 65 ms se considera indicativo de asincronía, y este índice ha demostrado en diversos estudios predecir mejoría clínica y remodelado inverso con el TRC con una sensibilidad del 80 y el 92%, respectivamente⁵³. El TDI pulsado tiene la ventaja de realizarse in vivo, si bien la desventaja de no medir simultáneamente en el mismo latido los dos segmentos. Cuando la velocidad pico es imprecisa, se medirá el intervalo del QRS al comienzo de la contracción sistólica (fig. 8). La evidencia acerca de su utilidad para predecir respuesta al TRC es limitada, aunque algunos autores han demostrado su utilidad para predecir mejoría de los síntomas y el gasto cardiaco, reducción de la insuficiencia mitral y respuesta general al TRC, con una sensibilidad del 96% y especificidad del 77%¹¹. Tam-

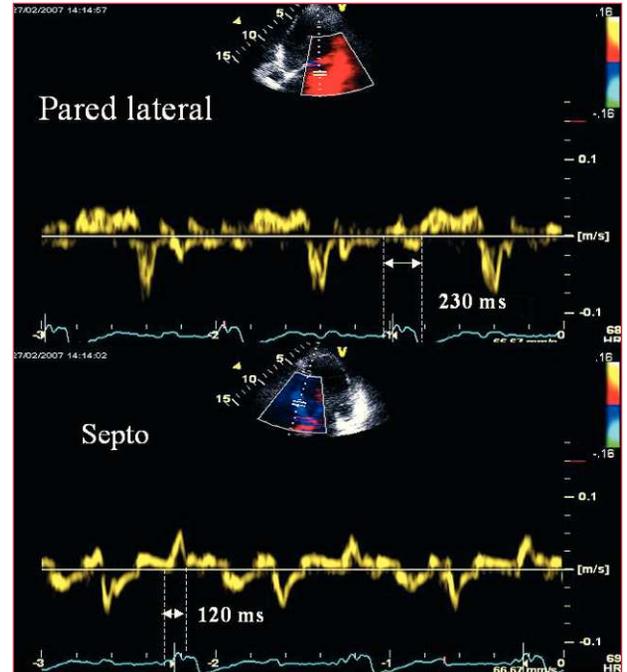


Fig. 8. Asincronía intraventricular por Doppler pulsado tisular. En el registro espectral se puede apreciar una diferencia de 120 ms entre el comienzo del QRS y el inicio de la onda S de la zona basal del septo y de la pared lateral. Obsérvese que al no ser evidente la velocidad pico se ha preferido medir al inicio de la onda, ignorándose la contracción isovolumétrica.

bién se puede utilizar el TDI color, que si bien tiene la desventaja de su análisis *off line* tiene las ventajas de medir los intervalos en el mismo latido, y su capacidad de análisis de múltiples segmentos. Si se analizan sólo los segmentos basales, una diferencia a la velocidad pico mayor de 65 ms se considera un adecuado marcador de asincronía que predice respuesta clínica y remodelado inverso con precisiones del 80 y el 92%⁵³ (fig. 9). Se han propuesto otros modelos en los que se

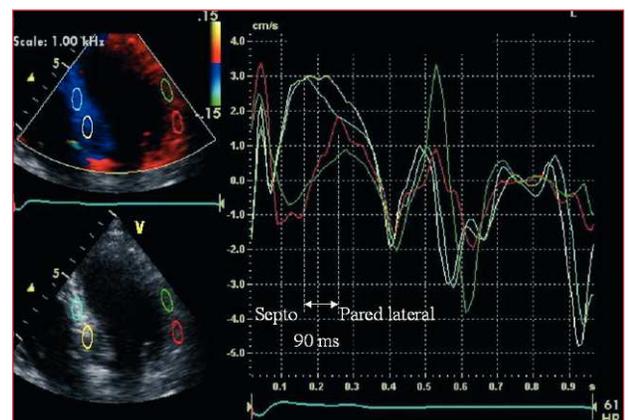


Fig. 9. Asincronía intraventricular por Doppler tisular color. Hay un retraso de 90 ms, entre las velocidades pico de los segmentos basales y medios del septo (curvas amarilla y azul) y de la pared lateral (curvas roja y verde).

valora la asincronía en varios segmentos basales y medios (modelos de 12 segmentos, 6 basales y 6 medios) considerándose positivo entonces una desviación estándar mayor de 32 ms de los diversos intervalos a las velocidades pico. Este método, aunque tedioso, se relaciona con la respuesta al TRC con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 78%⁴⁹.

– *TT*: es una herramienta basada en el Doppler tisular que codifica en diferentes colores los segmentos miocárdicos según la magnitud del desplazamiento de su contracción longitudinal valorada en cortes apicales. Permite valorar tanto el número de segmentos del VI que se contraen con la válvula aórtica ya cerrada como la magnitud del retraso de cada segmento. Su capacidad de predecir respuesta al TRC no ha sido tan estudiada como los parámetros VTI. Además, la contracción postsistólica pudiera deberse a isquemia o aturdimiento, por lo que este método estaría limitado a pacientes no isquémicos.

– *Strain*-deformación: también es una herramienta basada en el TDI, que permite valorar directamente el tiempo y la magnitud de la deformación durante la sístole de un determinado segmento miocárdico. Ofrece la ventaja potencial de valorar la «contractilidad» de un determinado segmento diferenciándolo del movimiento pasivo de arrastre. Si bien se ha observado que el TRC mejora los patrones de *strain*⁵⁸, la variabilidad de la técnica y la ausencia de estudios que avalen su capacidad de predecir respuesta al TRC han impedido por ahora su aplicación clínica, e incluso algunos autores⁴⁹ han demostrado la superioridad del VTI sobre el *strain*, al no ser este último capaz de predecir la respuesta al TRC.

– *Tissue synchronization imaging* (TSI): es otra herramienta basada en el TDI que utiliza los datos del VTI y codifica en color los diferentes segmentos miocárdicos según su tiempo a la velocidad pico. Ofrece la ventaja de que un rápido «vistazo» nos muestra la asincronía, y nos señala su extensión y localización para proceder posteriormente a un examen más minucioso de las áreas de interés.

Strain bidimensional

Esta nueva herramienta valora la deformación a partir de la imagen bidimensional, y ha demostrado que en un corte transversal un retraso mayor de 130 ms en el *strain* radial del septo comparado con la pared posterior fue capaz de predecir una mejoría hemodinámica aguda con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 75%, así como una mejoría significativa de la FE a los 8 meses con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 83%⁵⁹. Sin embargo, los estudios aún son demasiado escasos como para recomendar su uso clínico sistemático.

Ecocardiografía tridimensional (3D)

La ecocardiografía tridimensional en tiempo real es una técnica prometedora en la evaluación de la

asincronía al poder valorarla simultáneamente en todos los segmentos desde una única ventana apical. Un análisis de las curvas tiempo-volumen para los 16 segmentos revela los cambios en el movimiento miocárdico regional de una manera precisa y cuantitativa. Todavía se necesita más evidencia para saber su auténtica utilidad, aunque un índice de asincronía sistólica derivado del análisis de estas curvas ya predijo la respuesta al TRC en un pequeño estudio con 26 pacientes⁵⁹, y además se demostró su buena correlación con los parámetros clásicos del TDI⁶⁰. Entre sus posibles desventajas con respecto al TDI está su menor disponibilidad, y que el análisis *off-line* consume más tiempo y precisa mejor delimitación de los bordes endocárdicos que el TDI.

LOCALIZACIÓN DE LA ASINCRONÍA

El patrón de activación eléctrica en pacientes con insuficiencia cardiaca es heterogéneo, y se ha demostrado que la activación más tardía suele ocurrir en la pared lateral del VI (35%), seguido de la pared anterior (26%), pared posterior (23%) e inferior (16%)⁶¹. El TRC será más eficaz si se estimula primero la zona más retrasada del VI, y se acepta que en general la posición lateral o posterolateral del VI es la mejor localización para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, esta conducta no sería la adecuada para la minoría de los pacientes con retraso en las zonas anterior o anteroseptal.

Aunque no hay estudios prospectivos acerca de la utilidad de la detección previa de la localización de la asincronía, para realizar una colocación dirigida del electrodo, se ha visto retrospectivamente que mientras más lejos está el electrodo de la máxima asincronía, menor remodelado inverso se produce a medio plazo⁶². Estudios recientes han señalado que la mejoría de la FE a medio plazo es menor cuando la posición del electrodo no es concordante con la zona asincrónica⁶³. A pesar de ser una de las principales causas de fracaso del efecto terapéutico del TRC, las limitaciones técnicas de la estimulación a través del seno coronario hacen que en la práctica este campo no haya sido suficientemente explorado al haberse enfatizado más en la estabilidad eléctrica y mecánica del electrodo que en la individualización del sitio de estimulación.

OPTIMIZACIÓN DE DISPOSITIVOS

En la actualidad aún persiste un considerable debate acerca de la metodología, los parámetros y beneficios clínicos de la optimización del intervalo auriculoventricular (AV) e interventricular (VV) de los dispositivos de TRC, y no se ha conseguido una metodología estándar aplicable en la práctica diaria.

Intervalo auriculoventricular

El objetivo de la optimización AV es programar un retraso a ese nivel que permita el 100% de la estimulación biventricular con el máximo rendimiento hemodinámico. Un intervalo AV óptimo permite la precarga adecuada del VI, que se traducirá en una mejoría de la contractilidad y un aumento del gasto cardíaco. Una aproximación práctica para programar el retraso AV es medir el tiempo de llenado diastólico con varios retrasos AV, y se elige aquel que proporcione el mayor tiempo de llenado, con buena separación de las onda E y A y sin que el cierre mitral ampute la terminación de la onda A. Este método, descrito inicialmente para la estimulación biventricular, puede no ser tan aplicable al TRC donde la insuficiencia cardiaca con altas presiones de llenado hacen que el cierre mitral aparezca inmediatamente después de la onda A, y es difícil distinguir cuándo la está acortando. Aunque esta aproximación está ampliamente aceptada, no hay evidencias acerca de si la optimización individualizada es necesaria o si simplemente programar un retraso de 100-120 ms sería suficiente para la mayoría de los pacientes³⁸. Alternativamente se han descrito fórmulas estandarizadas (COMPANION: AV óptimo con QRS < 150 ms = AV intrínseco \times 0,7; AV óptimo con QRS > 150 ms: AV intrínseco \times 0,7 - 55 ms), y queda por determinar si las fórmulas fijas o la individualización ecocardiográfica proporcionan un mejor rendimiento. Se ha comparado la capacidad de obtener el máximo beneficio «hemodinámico» agudo programando el intervalo AV con varias metodologías ecocardiográficas, y se aprecia que el cálculo de la integral velocidad-tiempo mitral, seguido del tiempo de llenado diastólico tenían las mejores correlaciones ($r = 0,96$ y $0,83$) con la mejoría del gasto cardíaco, seguidos de otros parámetros tales como la integral velocidad-tiempo en el tracto de salida aórtico ($r = 0,54$) y la fórmula de Ritter ($r = 0,35$)⁶⁴. Sin embargo, queda por determinar si esto se sigue de beneficio clínico a largo plazo.

Intervalo interventricular

Sólo una minoría de los pacientes (alrededor de un 15-30%) estaría en una óptima situación hemodinámica con la estimulación simultánea⁴⁶. Se ha intentado optimizar el intervalo VV valorando la reducción del QRS, pero desgraciadamente este estrechamiento no es buen marcador de respuesta clínica al TRC. En la actualidad, la discusión fundamental es si la optimización VV tiene impacto clínico suficiente como para instaurarse en la práctica diaria, pues aunque se ha demostrado tanto en estudios experimentales como en la fase aguda que con la estimulación secuencial se puede lograr un beneficio hemodinámico adicional³⁵, no se ha conseguido demostrar beneficios clínicos en estudios aleatorizados a largo plazo. Así, en el estudio RHYTHM II ICD⁶⁵ la optimi-

zación del intervalo AV en 121 pacientes no confirió beneficio clínico adicional.

Si hubiera que individualizar este intervalo, la ecocardiografía parece ser la técnica de elección. El intervalo que mejor corrija la asincronía interventricular e intraventricular, consiga un incremento del VTI aórtico (marcador indirecto de mejoría del gasto cardíaco) y un aumento del tiempo de llenado diastólico sería el VV deseable. Posteriormente a esta programación del VV, habría que volver a reprogramar el intervalo AV óptimo, y se desconoce si estos intervalos serían estables o cambiarían con el tiempo según el estado clínico o el grado de remodelado inverso. En general, en los pacientes con miocardiopatía dilatada, la asincronía afecta a los segmentos posterolaterales del VI y debería preactivarse el VI. En los pacientes isquémicos la asincronía suele localizarse a nivel inferoseptal y es preferible la preactivación del VD, siempre en estrechos intervalos de tiempo (30 ms)⁶⁶.

SEGUIMIENTO

Hoy ya tenemos evidencia del beneficio a largo plazo del TRC en la estructura y la función del VI valoradas mediante ecocardiografía (COMPANION, CARE-HF). Tras el TRC se produce un remodelado estructural «inverso» caracterizado por una disminución de los volúmenes del VI (sobre todo sistólico), el estrés telesistólico y la insuficiencia mitral y por un aumento de la FE. Este remodelado ya es aparente al mes y, como nos ha enseñado el CARE-HF, es progresivo hasta los 18 meses de seguimiento. Se ha comprobado que los beneficios clínicos del TRC están ligados a este remodelado inverso detectado por ecocardiografía, remodelado que se asocia tanto a una mejoría de la clase funcional y de la calidad de vida (MIRACLE) como a una disminución de los «eventos».

Sin embargo, no todos los pacientes responden de esta manera, y se ha comprobado que hay un 40% de no respondedores ecocardiográficos, una cifra superior a los no respondedores clínicos, lo que ha sido achacado por algunos a determinado efecto placebo del TRC. Incluso los pacientes pueden empeorar tras el TRC (el 18% de los pacientes del MIRACLE). Este empeoramiento pudiera deberse a una progresión del proceso estructural basal, a una progresiva insuficiencia mitral, e incluso a un empeoramiento de la asincronía (al no tener asincronía mecánica basal, disposición subóptima del electrodo, etc.). En estos pacientes es prioritario tratar de optimizar los dispositivos, y si aun así no responden, habrá que individualizar la conducta (cambio de posición, apagar el dispositivo en caso de empeoramiento, etc.).

Por tanto, se debería evaluar la mejoría de la asincronía en el seguimiento y la aparición del remodelado inverso y si esto no ocurre, estudiar las diversas probabilidades.

En resumen, aunque los grandes estudios han utilizado la anchura del QRS para seleccionar a los candidatos al TRC, se está acumulando evidencia, a partir de estudios observacionales, de que la asincronía mecánica determinada por eco-Doppler también es capaz de predecir una respuesta favorable al TRC.

Parece que la asincronía intraventricular es mejor predictor de respuesta al TRC que la asincronía inter-ventricular.

Las diversas herramientas basadas en el TDI, y sobre todo el VTI, pueden representar el mejor método para la medida y cuantificación de la asincronía mecánica intraventricular, así como para predecir una buena respuesta al TRC.

El TDI está destinado a desempeñar un papel fundamental en la selección de los pacientes para TRC, así como en el seguimiento y optimización de los dispositivos. Sin embargo, una metodología dispersa y la ausencia de estudios prospectivos dificultan su aplicabilidad.

SEGUIMIENTO DEL PACIENTE RESINCRONIZADO

Secuencia de evaluaciones clínicas y exploraciones complementarias

Entre un 25 y un 30% de las personas con tratamiento de resincronización cardiaca no responden a dicha terapia. Las causas más importantes de la ausencia de mejoría son: una inadecuada selección del candidato, complicaciones derivadas del implante, inadecuada colocación del electrodo de ventrículo izquierdo o una inadecuada programación del dispositivo²⁰.

Se puede deducir, por lo tanto, la trascendencia de un seguimiento pormenorizado para garantizar una correcta evolución de los enfermos portadores de resincronizador biventricular. Se debe considerar, al menos inicialmente, que estos pacientes son subsidiarios de seguimiento convencional en consultas de cardiología específicas de insuficiencia cardiaca y por añadidura requerirán revisiones en la unidad de estimulación, que precisará para la optimización del dispositivo la colaboración del gabinete de imagen².

Contenido de las revisiones programadas

Revisión clínica: se mantendrá un esquema de revisiones similar al previo a la indicación de implante. Se añadirán datos de interés de cualquier dispositivo de estimulación cardiaca, descartando: mal aspecto de la herida, hematoma en bolsa, infección del sistema, dolor local o edema en brazo homolateral (expresión de oclusión venosa, algo más frecuente en este tipo de dispositivo por el número de electrodos). La estimulación en VI puede producir estimulación frénica con contracciones diafragmáticas, es preciso descartar es-

tos síntomas que orientarían a dislocación parcial de electrodo.

Electrocardiograma: se debe obtener un electrocardiograma de 12 derivaciones en todas las revisiones. En él se debe comprobar que no hay pérdida de la estimulación biventricular, aunque sea intermitente.

Radiología de tórax: se recomienda un control radiológico tras un período aproximado de 1 mes tras el alta hospitalaria, siempre que se sospeche disfunción del dispositivo o incremento de la insuficiencia cardiaca.

Analítica: practicar un control analítico mínimo semestral que monitorizará al menos los factores de riesgo vascular, la función renal y el estado iónico. Además de los parámetros clínicos y hemodinámicos para valorar la respuesta a la terapia de estimulación biventricular, se está empezando a utilizar parámetros bioquímicos para evaluar la respuesta al tratamiento. Entre ellos destaca el control de los péptidos natriuréticos (BNP). El BNP es secretado por el ventrículo izquierdo y ha sido utilizado para el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca. Varios estudios demuestran un descenso en los valores de BNP en la respuesta al tratamiento de resincronización cardiaca.

Ecocardiograma: optimizar el intervalo AV y VV del dispositivo antes del alta hospitalaria y también revisar estos datos si hay un deterioro clínico en el paciente o indicios de dislocación del electrodo de ventrículo izquierdo, corregidos o no con reprogramación. Parece prudente realizar un control ecocardiográfico anual que monitorice en estos pacientes el remodelado inverso.

Prueba de esfuerzo: la prueba más generalizada para la evaluación de estos pacientes es el test de marcha de 6 min. En algunos centros se ha propuesto la utilización de pruebas con evaluación metabólica cardiopulmonar. Unas recomendaciones iniciales para el seguimiento del paciente con TRC quedan recogidas en el documento de consenso publicado por el Grupo de Trabajo de Resincronización Cardiaca de la Sociedad Española de Cardiología⁶⁷.

La revisión del resincronizador incluirá los siguientes aspectos:

1. Revisión del estado de la batería, resistencias de los electrodos y evaluación de la detección de ritmo propio y de los umbrales de estimulación en cada cámara. En los dispositivos tricamerales estos datos adquieren especial relevancia para descartar dislocaciones del electrodo de ventrículo izquierdo o detección de campo lejano. El margen de seguridad de la energía de salida hacia el ventrículo izquierdo puede ser algo menor que en la estimulación convencional en casos de alto consumo, debe establecerse un equilibrio entre ahorro de energía y eficacia de estimulación, y asumir la ausencia de riesgo de bradicardia sintomática. En todos los casos,

especialmente en las primeras revisiones, es preciso descartar estimulación diafragmática programando temporalmente el canal de ventrículo izquierdo a máxima salida. No se debe olvidar que se describen dislocaciones tardías de electrodos de ventrículo izquierdo durante el primer año tras el implante.

2. Eficacia de la resincronización: se debe obtener un porcentaje de tiempo estimulando el ventrículo próximo al 100%. El beneficio de la resincronización depende en gran medida de este porcentaje. Las causas más frecuentes del descenso son la presencia de arritmias ventriculares, fibrilación auricular con frecuencias rápidas o prolongación excesiva del intervalo AV. La dislocación del electrodo rara vez puede influir en este aspecto, pues estimulará el ventrículo derecho y el contador del generador no nos informará de la falta de estimulación real en el izquierdo. El empleo de fármacos que disminuyan la carga arrítmica ventricular, el bloqueo farmacológico o eléctrico de la unión AV o una correcta programación del intervalo AV resolverá estas complicaciones en un alto porcentaje de pacientes.

3. Evaluación de arritmias: los contadores del dispositivo nos informarán de la incidencia de situaciones como fibrilación o aleteo auricular paroxísticos, que obligan a utilizar fármacos para su prevención o control de la frecuencia ventricular y evaluación de la indicación de anticoagulación crónica. Taquicardias mediadas por marcapasos, controlables habitualmente modificando el período refractario auricular posventricular. Las taquicardias ventriculares no sostenidas deben obligarnos a reevaluar la indicación de desfibrilador ventricular simultáneo al resincronizador en los pacientes con implante de resincronizador en exclusiva.

4. Parámetros de seguimiento evolutivo de la insuficiencia cardiaca: la mayor parte de los dispositivos actuales proporcionan información sobre múltiples aspectos como frecuencia cardiaca de reposo, su descenso informará indirectamente de una mejor evolución de la insuficiencia cardiaca (menor estado adrenérgico) y permitirá descartar razonablemente una bradicardia espontánea patológica o propiciada por fármacos. Índices de impedancia torácica y estimación de acumulación de líquido en pulmones. La variabilidad de la frecuencia cardiaca, exponente de la evolución y pronóstico, en determinados pacientes, de la insuficiencia cardiaca. Las horas de ejercicio que desarrolla el paciente al día, exponente de la evolución objetiva del grado funcional.

Manejo de las complicaciones del paciente resincronizado

Optimización farmacológica del paciente con resincronizador

La optimización de los fármacos es un pilar sobre el que se fundamenta la terapia de los pacientes con insuficiencia cardiaca y resincronización (fig. 10), las

terapias médicas, tales como diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión o de la propia angiotensina, bloqueadores beta y espironolactona, son necesarias y debemos hacer particular hincapié en la inhibición neurohormonal para pacientes con insuficiencia ventricular izquierda en clase funcional II-IV estables, leve a moderada o en fallo severo, ya sea que tengan cardiopatía isquémica o no, ya que se ha demostrado reducción en hospitalizaciones, mejoría de la clase funcional independientemente de la edad, el sexo, la FE del ventrículo izquierdo y la etiología, isquémica o no⁶⁸.

Es sabido que se ha logrado disminuir el remodelado ventricular izquierdo y la muerte súbita en estos pacientes. Sin embargo, a pesar de toda la evidencia manifiesta, es llamativo que los clínicos no prescriben estos fármacos con la intensidad que deberían. Un 50% de los pacientes con intolerancia a su uso, tras la resincronización pueden utilizarlos. En el estudio COMPANION, la presión arterial aumentaba tras el uso de los dispositivos biventriculares, y tanto las hospitalizaciones como la mortalidad mejoraban concomitantemente con la terapia con desfibrilador²³.

Una de las funciones diagnósticas de los dispositivos es mostrar la variabilidad de la frecuencia cardiaca, que nos permite ver la separación de las curvas, tanto de día como de noche, y nos ayuda a evaluar el estado de inhibición neurohormonal que hemos logrado con la terapia establecida.

Funciones diagnósticas de los dispositivos

La evaluación del dispositivo de resincronización cardiaca es un pilar en el manejo del electrofisiólogo; se identifica en los dispositivos una serie de elementos que deben ser valorados, tales como: *a)* el estado de la batería y de los electrodos; *b)* prueba de detecciones y de estimulación de la resincronización, y *c)* revisión de los datos diagnósticos: diagnóstico de retención de líquidos (Optivol®); variabilidad de la frecuencia cardiaca, ejercicio físico, frecuencias medias de día y de noche; arritmias ventriculares (taquicardias ventriculares no sostenidas, duración y frecuencia); porcentaje de estimulación biventricular y porcentaje de captura; trastornos del ritmo como FA o aleteo paroxísticos; porcentaje de latidos intrínsecos, porcentaje de biventricular y porcentaje de *trigger*; respuesta de frecuencia, salida de corriente, intervalo AV o retraso inter-ventricular.

La detección correcta es vital para el uso seguro y eficaz del dispositivo TRC-DAI. Esto se logra mediante umbrales de detección auricular y ventricular autoajustables, breve cegamiento cameral cruzado (30 ms) después de los eventos estimulados, ausencia de cegamiento cameral cruzado, luego de eventos detectados. Una de las funciones de los dispositivos TRC-DAI es detectar episodios ventriculares, comparando los inter-

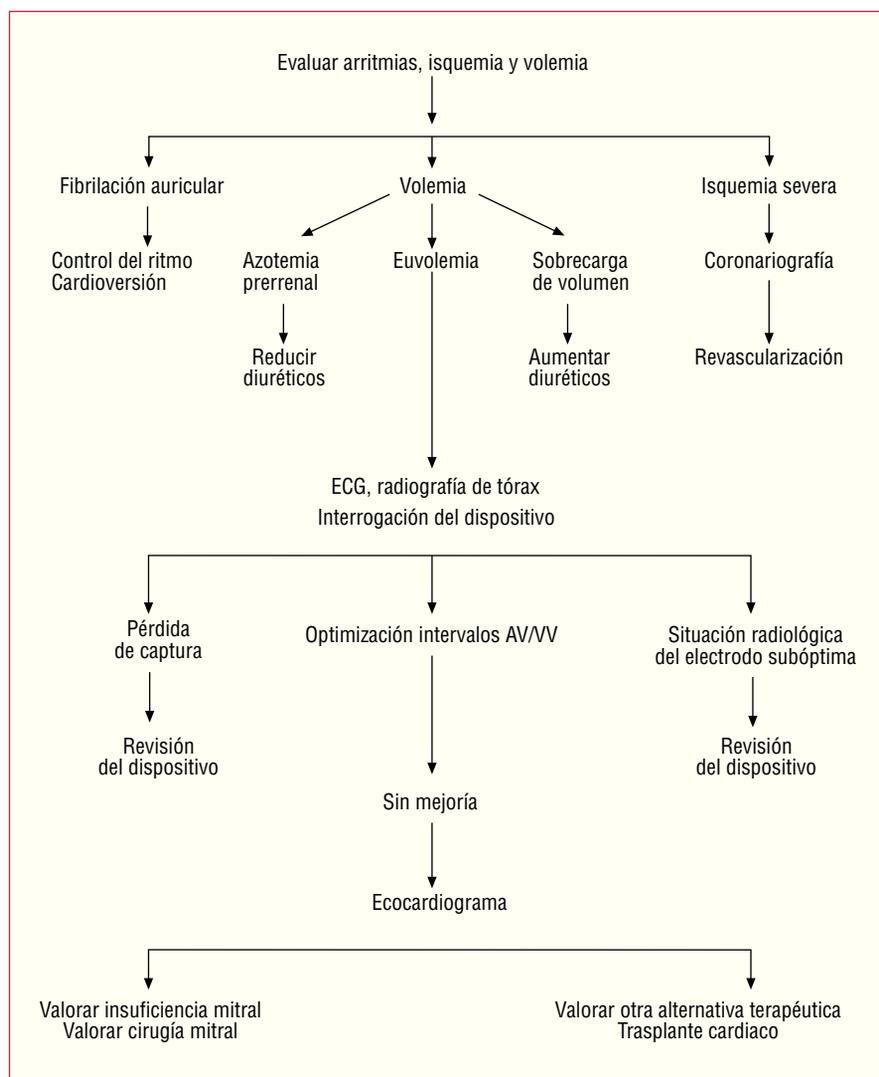


Fig. 10. Algoritmo del manejo de los pacientes no respondedores a resincronización en insuficiencia cardiaca. AV: auriculoventricular; ECG: electrocardiograma; VV: interventricular.

valos de tiempo transcurridos entre los eventos ventriculares detectados con un conjunto de intervalos de detección programables.

Los tests de detecciones y de estimulación son fundamentales para poder tomar decisiones en el manejo del paciente resincronizado (fig. 11), aquí se pretende comprobar que todos los parámetros de estimulación y detección están correctamente programados. Los umbrales de los cables de la aurícula, ventrículo derecho y ventrículo izquierdo se debe medirlos. Se debe medir las impedancias de forma sistemática, y las ondas P y R siempre se debe medirlas tanto en la aurícula como en los dos ventrículos, respectivamente, sin excepción, para dar idea de un estado general del dispositivo implantado. Para ello es muy útil ver siempre el ritmo intrínseco del paciente. Idealmente la onda R del VD debe estar por encima de 5 mV en los pacientes que tienen un dispositivo desfibrilador para asegurar la detección de arritmias.

Uno de los avances más notorios en este tipo dispositivos es la capacidad que tienen de detectar el acúmulo anormalmente elevado de líquidos en el paciente, que presagia un episodio clínico de insuficiencia cardiaca (fig. 12). En promedio, este dispositivo da una alarma acústica 14 días de media antes del episodio clínico. Los datos que se desprenden de los ensayos clínicos y realizados con animales indican que los cambios de la impedancia intratorácica y la acumulación de fluidos en los pulmones están inversamente relacionados. Es decir que a medida que se acumula líquido en los pulmones, la impedancia disminuye. De modo similar, un aumento de la impedancia puede indicar una reducción de la presión capilar pulmonar⁶⁹. La monitorización del Optivol® funciona midiendo la impedancia intratorácica repetidas veces al día, a través de un vector de impulsos eléctricos que viaja entre el cable situado entre el ventrículo derecho y la carcasa, esto hace que obligadamente este impulso pase a través del tejido pulmonar.

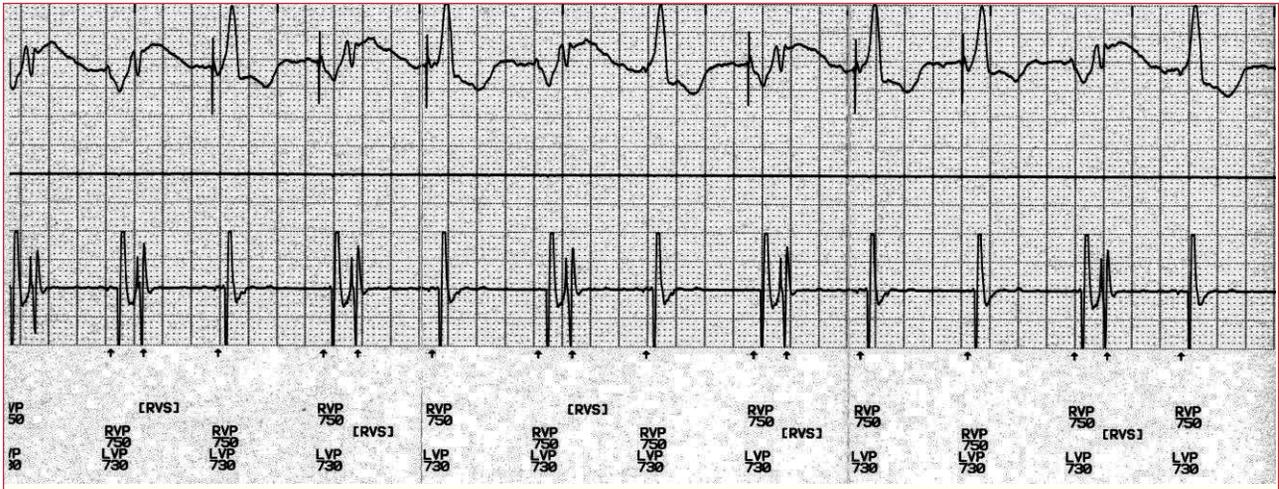


Fig. 11. Pérdida de captura intermitente de la estimulación biventricular, en este caso por pérdida de captura del ventrículo derecho por un umbral alto, que se corrigió subiendo la salida de estimulación. Es necesario observar siempre la morfología de estimulación, ya que puede haber pérdida de estimulación que haga inefectiva la resincronización cardiaca. Es importante comparar los electrocardiogramas durante el seguimiento.

La reducción de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en los pacientes con insuficiencia cardiaca es un factor de predicción independiente de mortalidad. La aparición del aumento de la frecuencia cardiaca durante las horas de la noche tiene una estrecha correlación con el empeoramiento de la clase de NYHA y de la distancia recorrida en 6 min. Si las curvas de día y de noche se juntan, y varían muy poco, quiere decir que el pronóstico del paciente se encuentra comprometido y que muy probablemente es un no respondedor.

En la actualidad, hay dispositivos que permiten monitorizar la variabilidad de la frecuencia cardiaca, integrado en los sistemas de marcapasos tricamerales con desfibrilador interno tipo Contak Renewal® de Guidant. Mediante un sistema que han denominado huella, se puede analizar varios parámetros importantes en el paciente con insuficiencia cardiaca. Con este dispositivo se visualiza la variabilidad del tiempo entre dos

contracciones ventriculares variantes frente a la frecuencia cardiaca. Cada intervalo se visualiza como un punto en el terreno de la huella. Dos intervalos que pueden ser analizados: uno en el eje de la X que corresponde a la variabilidad de la frecuencia cardiaca y otro en el eje de la Y que corresponde a la diferencia del intervalo RR.

Los archivos de arritmias ventriculares (taquicardia ventricular no sostenida, duración y frecuencia) son unos datos importantes de registro que tienen los dispositivos que sirven para detectar y tratar las arritmias ventriculares susceptibles de terapia. En estos dispositivos, muchas veces dependiendo de la capacidad y duración, se almacenan los eventos en los registros de electrogramas que pueden ser valorados en conjunto con varios canales. Así, también tienen funciones para poder discriminar entre arritmias supraventriculares que no deben ser tratadas.

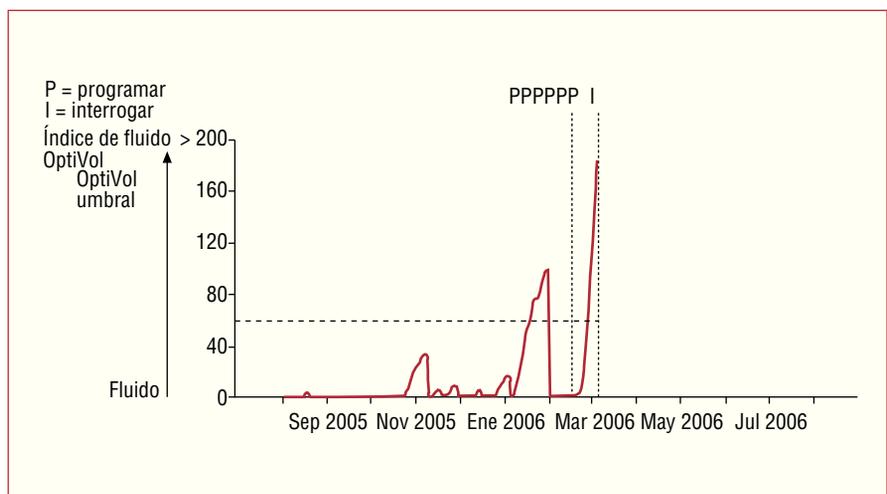


Fig. 12. El índice de fluido OptiVol aumenta de forma importante al final del seguimiento, coincidiendo con el empeoramiento clínico. Esto significa que hay acumulo de líquido en el tejido pulmonar y supera en esos meses el umbral de OptiVol que se ha establecido, en este caso, en 60.

Los trastornos del ritmo como FA o aleteo paroxísticos son importantes porque producen deterioro clínico y pueden hacer inefectiva la estimulación biventricular. En pacientes con insuficiente control de la fibrilación auricular, los latidos pueden corresponder a la actividad propia, no estimulada. En algunos modelos, si se programa el resincronizador automáticamente, se estimula, una vez detectada, esta actividad intrínseca; sin embargo, a pesar de esta función, creemos que es necesaria una optimización mayor del control de la frecuencia cardiaca.

Optimización de los parámetros de programación

La optimización de la programación debe realizarse a la luz de las diferentes circunstancias clínicas, eléctricas y ecocardiográficas obtenidas, ya que el conjunto de las situaciones particulares de cada paciente hacen en sí el manejo óptimo de éste a la hora de programarle.

También se debe programar adecuadamente la detección de las arritmias malignas susceptibles de tratarlas según las detecciones y zonas de los desfibriladores. Sin embargo, la intervención que más importancia debe tener en el contexto del paciente es la optimización del intervalo AV y VV, y esto sólo se logra con el apoyo de un ecografista entrenado en el tema.

No cabe duda alguna de que la ecografía es un método no invasivo que permite determinar la situación basal del paciente y de esa forma ir comparativamente viendo los cambios que con el tiempo se presentan, así como para determinar el grado de desincronía inter-ventricular y ventricular, así como la detección, y poder determinar las características de la insuficiencia mitral concomitante.

Una vez que se ha implantado el dispositivo resincronizador y se han descartado complicaciones inmediatas, y previo al alta hospitalaria, se aconseja ajustar la estimulación biventricular mediante la optimización, utilizando la ecocardiografía. No existe un consenso en relación a cuándo se debe optimizar el dispositivo, pero sería conveniente previo al alta, a los 3 meses, y cada vez que el paciente desarrolle insuficiencia cardiaca congestiva. La optimización del retraso AV/VV es indicada en la actualidad para las personas que no mejoran a pesar de tener implantado un dispositivo de TRC, mejorar la precarga del ventrículo izquierdo mediante el retraso AV y el retraso VV está indicado en este tipo de pacientes⁴⁰. La correcta ubicación de los cables es imprescindible para que la estimulación sea efectiva, es entonces cuando se debe conseguir intervalos AV menores que el PR intrínseco, aquí es donde se optimiza mediante ajustes finos los intervalos AV y VV. Debe buscarse siempre que sea el intervalo AV óptimo, definido como el menor que no corta la onda A⁷⁰.

Manejo de las situaciones específicas

Manejo de los pacientes con fibrilación auricular. La fibrilación auricular es una complicación acompañante de la insuficiencia cardiaca⁷¹. Se cuenta con muchas estrategias para el manejo de la fibrilación auricular en estos pacientes, tanto farmacológicas como invasivas. Cualquiera que sea, se debe hacer un seguimiento cercano al paciente, para asegurar que la estimulación biventricular es efectiva y se realiza en la mayoría de los latidos.

Manejo de la insuficiencia mitral. La insuficiencia mitral debe evaluarse en todos los pacientes que no respondan adecuadamente a la terapia de resincronización cardiaca. Las causas de insuficiencia mitral funcional en la miocardiopatía dilatada varían desde la dilatación del anillo, con aumento de la distancia entre los músculos papilares, limitando el movimiento de las valvas, a la activación retrasada del músculo papilar posteromedial resultante de la asincronía intraventricular. La insuficiencia mitral funcional se puede reducir con la terapia de resincronización. La insuficiencia valvular persistente, a pesar de la corrección de la asincronía, puede reducir los efectos positivos de esta terapia. Estudios recientes⁷² han mostrado que la cirugía mitral ofrece mejoría sintomática en pacientes con función ventricular disminuida. En pacientes seleccionados ésta debe ser considerada.

Manejo de la isquemia. Aunque el paciente isquémico conocido haya sido tratado previamente por este motivo, en caso de empeoramiento de su insuficiencia cardiaca, se debe reevaluar si presenta isquemia miocárdica y, si está indicado, estudiar la viabilidad miocárdica en orden a poder corregir lesiones coronarias susceptibles de revascularización en el momento actual.

Evaluación de otras alternativas terapéuticas

Las alternativas al TRC en el paciente con insuficiencia cardiaca son escasas y quedan limitadas a la asistencia ventricular, la cirugía ventricular, el implante de células madre y el trasplante cardiaco como vía común final de los pacientes que no responden a ninguna de las medidas antes mencionadas.

Asistencia ventricular. Actualmente la asistencia ventricular está indicada como puente al trasplante cardiaco en miocarditis aguda severa y en pacientes seleccionados como soporte hemodinámico permanente, con lo cual sus indicaciones están reducidas. En el ensayo clínico REMATCH, que incluyó a 129 pacientes en 20 centros, y que utilizó el Heart Mate VE LVDA como dispositivo del estudio en pacientes con contraindicación para trasplante, se aleatorizó a los pacientes a recibir terapia farmacológica óptima y asis-

tencia, y demostró que en el grupo de pacientes tratados con asistencia circulatoria se reducía el riesgo de muerte, con superior calidad de vida.

Cirugía ventricular. Ésta puede consistir en revascularización de miocardio hibernado, reducción del volumen ventricular y plastia de la válvula mitral en pacientes con miocardiopatía dilatada isquémica. Algunos autores han presentado un elevado número de casos intervenidos, con mortalidad del 7,3%, con una mejoría de la FE en un 10-15%, y la supervivencia a los 10 años de seguimiento es superior al 50%. Estos datos no se han reproducido en otros estudios y no han demostrado ser superiores frente al tratamiento médico optimizado en pacientes con miocardiopatía isquémica e insuficiencia cardiaca⁷³.

Implante de células madre. El implante autólogo de células madre se encuentra en fase de investigación en humanos. Estas células se toman de distintos lechos, tales como células provenientes de embriones, cardiomiocitos fetales y neonatales, mioblastos esqueléticos, células de médula ósea, células de sangre periférica con receptor CD34, células endoteliales progenitoras y fibroblastos⁷⁴. La inoculación de estas células en el lecho cardiaco se hace de forma transendocárdica, intracoronaria e inyección en el sistema venoso. No cabe duda de que la terapia con estas células es una técnica que promete mucho, con resultados clínicos iniciales que aportan resultados alentadores.

Trasplante cardiaco. Es una opción terapéutica que se debe considerar siempre, a la luz de las indicaciones actuales, en un paciente en el que se esté planteando la resincronización cardiaca.

Evaluación económica de la estimulación tricameral

En España, anualmente se producen un total de 80.000 ingresos hospitalarios a causa de la insuficiencia cardiaca, esto corresponde a un 5% de los ingresos hospitalarios por todas las causas. En los mayores de 65 años, es la causa más importante de ingresos hospitalarios y son más frecuentes en mujeres que en varones⁷⁵.

El efecto del TRC se manifiesta por mejoría del estado clínico, la clase funcional, la calidad de vida, la capacidad de ejercicio, la estructura y el remodelado cardiaco inverso así como por reducir la hospitalización y la mortalidad por insuficiencia cardiaca, con o sin terapia de desfibrilador, demostrados en estudios como el COMPANION²³ y el CARE-HF²¹.

La evaluación de coste-eficacia de un tratamiento emergente para una determinada enfermedad debe reunir datos como los que siguen: costes en términos monetarios del empleo de la técnica, el beneficio en tér-

minos clínicos que se obtendrá y a qué precio, y por último hay que comparar todos estos datos con un tratamiento ya aceptado y establecido para la enfermedad. En nuestro caso, el tratamiento emergente o nuevo es el TRC y el establecido, el tratamiento farmacológico óptimo. Por otra parte, estos pacientes, mayoritariamente con respuesta correcta al tratamiento con resincronización, han demostrado que en un plazo aproximado de 1 año se ha disminuido de tal manera el gasto sanitario que ha llegado a amortizar el precio del dispositivo.

Si repasamos con algo de detalle los trabajos que han evaluado este aspecto, se observa que disminuyen de forma muy importante todos los conceptos de gasto, excepto el seguimiento extrahospitalario (el 28% más de gasto tras el implante) y la atención en hospital de día (el 64% más de gasto tras el implante).

Los parámetros más utilizados en la economía de la salud son el número de vidas prolongadas por año o los beneficios en calidad de vida ajustados por año (QALY). Estos QALY se expresan en un rango de valores que va del 0 (paciente fallecido) al 1 (paciente con calidad de vida óptima). El beneficio obtenido por el TRC en términos de supervivencia y en la disminución de ingresos hospitalarios es tan importante como el obtenido con otros tratamientos, farmacológicos o no, empleados en la insuficiencia cardiaca avanzada. Así y según datos del estudio COMPANION²³, fue necesario tratar a 14 pacientes con un desfibrilador-resincronizador para salvar una vida y a 25 con un resincronizador solo para obtener el mismo fin. Si comparamos el TRC, en términos de coste-eficacia, con otros procedimientos dentro del campo de la electrofisiología y la estimulación cardiaca o de la medicina en general, los resultados siguen siendo igual de beneficiosos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saxon LA, Ellenbogen KA. Resynchronization therapy for the treatment of heart failure. *Circulation*. 2003;108:1044-8.
2. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:1115-40.
3. Gherorghiade M, Sopko G, De Luca L, Velazquez EJ, Parker JD, Binkley PF, et al. Navigating the crossroads of coronary artery disease and heart failure. *Circulation*. 2006;114:1202-13.
4. Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:194-201.
5. Abraham WT, Hayes DL. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Circulation*. 2003;108:2596-603.
6. Auricchio A, Fantoni C, Regoli F, Carbucicchio C, Goette A, Geller C, et al. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle branch block. *Circulation*. 2004;109:1133-9.
7. Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, Mansourati J, Munier S, Boschat J, et al. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients

- with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study. *Circulation*. 1997;96:3273-7.
8. Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, De Lurgio DB, Leon AR, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation*. 2003;107:1985-90.
 9. Yu CM, Chau E, Sanderson JE, Fank K, Tang MO, Fung WH, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation*. 2002;105:438-45.
 10. Hoppe UC, Casares JM, Eiskjaer H, Hageman A, Cleland JG, Freemantle N, et al. Effect of cardiac resynchronization on the incidence of atrial fibrillation in patients with severe heart failure. *Circulation*. 2006;114:18-25.
 11. Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B, Vanderheyden M, Goethals M, De Zutter M, et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation*. 2004;109:978-83.
 12. Cazeau S, Ritter P, Bakbach S, Lazarus A, Gras D, Backdach H, et al. Multisite pacing for end stage heart failure: Early experience. *PACE*. 1996;19:1748-57.
 13. Gras D, Leclercq Ch, Tang ASL, Bucknall C, Lutikhuis HO, Kirstein-Pedersen A. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure the multicenter InSync clinical study. *Eur J Heart Fail*. 2002;4:311-20.
 14. Auricchio A, Ding J, Spinelli JC, Kramer AP, Salo RW, Hoersch W, et al. for the PATH-CHF study group. Cardiac resynchronization therapy restore optimal atrioventricular mechanical timing in heart failure patients with ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1163-9.
 15. Leclercq Ch, Faris O, Tunin R, Johnson J, Kato R, Evans F, et al. Systolic improvement and mechanical resynchronization does not require electrical synchrony in the dilated failing heart with left bundle-branch block. *Circulation*. 2002;106:1760-3.
 16. Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2005;112:e154-235.
 17. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, et al, on behalf of the MULTISite STimulation In Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Group. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISite STimulation In Cardiomyopathy (MUSTIC) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:111-8.
 18. Kùhlkamp V, for the InSync 7272 ICD World Wide Investigators. Initial experience with an implantable cardioverter-defibrillator incorporating cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:790-7.
 19. Thackray S, Coletta A, Jones P, Duna A, Clark AL, Cleland JG. Clinical trial update: highlights of the scientific Sessions of Heart failure 2001, a meeting of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. *CONTRAK-CD, CHRISTMAS, OPTIME-CHF*. *Eur J Heart Fail*. 2001;3:491-4.
 20. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al for the MIRACLE study group. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346:1845-53.
 21. Cleland GF, 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;352:1539-49.
 22. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, CalKins H, Goodman SN, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure. *JAMA*. 2003;289:730-40.
 23. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. For the Comparison of Medical Therapy, PACI-NE and Defibrillator in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350:2140-50.
 24. McAlister FA, Ezekowitz JA, Wiebe N, Rowe B, Spooner C, Crumley E, et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med*. 2004;141:381-90.
 25. Gasparini M, Mantica M, Galimberti P, Marconi M, Genovese L, Faletta F, et al. Beneficial effects of biventricular pacing in patients with a "narrow" QRS. *PACE*. 2003;26:169-74.
 26. Achilli A, Sassara M, Ficili S, Pontillo D, Achilli P, Alessi C, et al. Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory Heart failure and "narrow" QRS. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:2117-24.
 27. Bleeker GB, Holman ER, Steendijk P, Boersma E, Van der Wall EE, Schalij MJ, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2243-50.
 28. Yu CM, Abraham WT, Bax J, Chung E, Fedewa M, Ghio S, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy (PROSPECT)-study design. *Am Heart J*. 2005;149:600-5.
 29. Molhoek SG, Bax JJ, Bleeker GB, Boersma E, Van Erven L, Steendijk P, et al. Comparison of response to cardiac resynchronization therapy in patients with sinus rhythm versus chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2004;94:1506-9.
 30. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, Fantoni C, Kawabata M, Galimberti P, et al. Four year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:734-43.
 31. Wilkoff BI, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA*. 2002;288:3115-23.
 32. Höijer CJ, Meurling C, Brandt J. Upgrade to biventricular pacing in patients with conventional pacemakers and heart failure: a double-blind, randomized crossover study. *Europace*. 2006;8:51-5.
 33. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1454-9.
 34. Abraham WT, Young JB, Leon AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, et al; Multicenter InSync ICD II Study Group. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation*. 2004;110:2864-8.
 35. Moss AJ, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, Estes M, Foster E, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT): Design and clinical protocol. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005;10:34-43.
 36. Linde C, Gold M, William T, Daubert JC, for the REVERSE study group. Rationale and design of a randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction with previous symptoms or mild heart failure- the Resynchronization reverse Remodeling in Systolic left Ventricular dysfunction (REVERSE) study. *Am Heart J*. 2006;151:288-94.
 37. Macías A, García-Bolao I, Díaz-Infante E, Tolosana JM, Vidal B, Gavira JJ, et al. Cardiac resynchronization therapy: predictive factors of unsuccessful left ventricular lead implant. *Eur Heart J*. 2007;28:450-6.
 38. Bax JJ, Ansalone G, Breithardt OA, Derumeaux G, Leclercq C, Schalij MJ, et al. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use? *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1-9.

39. Greenberg B, Mehra MR. All patients with heart failure and intra-ventricular conduction defect or dyssynchrony should not receive cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2006;114:2685-91.
40. Diaz-Infante E, Mont L, Leal J, Garcia-Bolao I, Fernandez-Lozano I, Hernandez-Madrid A, et al. Predictors of lack of response to resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2005;95:1436-40.
41. Sutton MS, Keane MG. Reverse remodelling in heart failure with cardiac resynchronisation therapy. *Heart*. 2007;93:167-71.
42. Bader GB, Garrigue S, Laffite S, Reuter S, Jais P, Haissaguerre M, et al. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony: a new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:248-56.
43. Bank AJ, Kelly AS. Tissue doppler Imaging and left ventricular dyssynchrony in heart failure. *J Card Fail*. 2006;12:154-62.
44. Ghio S, Freemantle N, Serio A, Magrini G, Scelsi L, Pasotti M, et al. Baseline echocardiographic characteristic of heart failure patients enrolled in a large European multicenter trial (Cardiac Resynchronization Heart Failure Study). *Eur J Echocardiogr*. 2006;7:373-8.
45. Agler DA, Adams DB, Waggoner AD. Cardiac resynchronization therapy and the emerging role of echocardiography. The comprehensive examination. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20:76-90.
46. Bordachar P, Laffite S, Reuter S. Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2157-65.
47. Zamorano J, Perez Isla L, Roque C, Khanhderia B. The role of echocardiography in the assessment of mechanical dyssynchrony and its importance in predicting response to prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20:91-9.
48. Waggoner AD, Agler DA, Adams DB. Cardiac resynchronization therapy and the emerging role of echocardiography. Indications and results from current studies. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20:70-5.
49. Yu CM, Fung JW, Zhang Q, Chan CK, Chan YS, Lin H, et al. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodelling in both ischemic and nonischemic heart failure after resynchronization therapy. *Circulation*. 2004;110:66-73.
50. Bax JJ, Abraham T, Barold S, Breithardt OA, Fung JW, Garrigue S, et al. Cardiac resynchronization therapy. Issues before device implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2153-67.
51. Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, Verwey HF, Holman ER, Boersma E, et al. Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15:544-9.
52. Ghio S, Constantin C, Klersy C. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration. *Eur Heart J*. 2004;25:571-8.
53. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1834-40.
54. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1615-22.
55. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, Guida P, De tommasi E, Luzzi G, et al. Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:65-9.
56. Marcus G, Rose E, Viloria EM. Septal to posterior wall motion delay fails to predict reverse remodeling or clinical improvements in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2208-14.
57. Westenberg JJ, Lamb HJ, Van der Geest RJ, Bleeker GB, Holman ER, Schalij MJ, et al. Assessment of left ventricular dyssynchrony in patients with conduction delay and idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2042-52.
58. Breithardt OA, Stellbrink C, Herbots L. Cardiac resynchronization therapy can reverse abnormal myocardial strain distribution in patients with heart failure and left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:486-94.
59. Kapetanakis S, Kearney MT, Siva A, Gall N, Cooklin M, Monaghan MJ. Real-time three-dimensional echocardiography: a novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony. *Circulation*. 2005;112:992-1000.
60. Park SM, Kim KC, Jeon MJ, Lee CK, Kim DH, Park KS, et al. Assessment of left ventricular asynchrony using volume-time curves of 16 segments by real-time 3 dimensional echocardiography. Comparison with tissue doppler imaging. *European J Heart Fail*. 2007;9:62-7.
61. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, Trambaiolo P, Fedele F, Santini M. Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:489-99.
62. Murphy RT, Sigurdsson G, Mulamalla S, Agler D, Popovic Z, Starling R, et al. Tissue synchronization Imaging and optimal left ventricular pacing site in cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2006;97:1615-21.
63. Suffoletto MS, Dohi K, Cannesson M, Saba S, Gorcsan J. Novel speckle-tracking radial strain from routine black and white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2006;113:960-8.
64. Jansen A, Bracke FA, Van Dantzig JM, Meijer A, Van der Voort PH, Aarnoudse W, et al. Correlations of echo-Doppler optimization of atrioventricular delay in cardiac resynchronization therapy with invasive hemodynamics in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2006;97:552-7.
65. Boriani G, Muller CP, Seidl KH, Grove R, Vogt J, Danschel W, et al. Randomized comparison of simultaneous biventricular stimulation versus optimized interventricular delay in cardiac resynchronization therapy: the Resynchronization for the Hemodynamic Treatment for Heart failure management implantable cardioverter defibrillator (RHYTHM II ICD) study. *Am Heart J*. 2006;151:1050-8.
66. Sogaard P, Egeblad H, Pedersen AK, Kim WY, Kristensen BO, Hansen PS, et al. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:723-30.
67. Diaz-Infante E, Hernandez-Madrid A, Brugada-Terradellas J, Fernández-Lozano I, García-Bolao I, Leal del Ojo J, et al. Consenso sobre la terapia de resincronización cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2005;5:3B-11B.
68. Leon AR. Cardiac resynchronization therapy devices: patient management and follow-up strategies. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4: S38-46.
69. Yu C, Wang L, Chau E, Chan RH, Kong SL, Tang MO, et al. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization. *Circulation*. 2005;112:841-8.
70. Pavón R, Sitges M. Nuevos retos en la optimización de los dispositivos de resincronización. *Rev Esp Cardiol*. 2005;5:28B-34B.
71. Aranda J, Woo G, Schofield R. Management of heart failure after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2193-8.
72. Bishay ES, McCarthy PM, Cosgrove DM, Hoercher KJ, Smedira NG, Mukherjee D, et al. Mitral valve surgery in patients with severe left ventricular dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;17:213-21.
73. Mc Connell PI, Michler RE. Clinical Trials in the surgical management of congestive heart failure: surgical ventricular restoration, autologous skeletal myoblast and stem cell cardiomyoplasty. *Cardiology*. 2004;101:48-60.
74. Rosenstrauch D, Zidar N. Stem cell therapy for ischemic heart failure. *Tex. Heart Institut J*. 2005;32:339-47.
75. Fernández I, Brugada J, Belaza J. Resincronización en España. Implantes por habitante, datos comparativos. *Rev Esp Cardiol*. 2005;5:B12-7.