

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2016/17

DOCTORANDO: **DELGADO MONTERO, ANTONIA**

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D420 CIENCIAS DE LA SALUD**
DEPARTAMENTO DE: **MEDICINA Y ESPECIALIDADES MÉDICAS**
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 22/09/17, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de JOSÉ LUÍS ZAMORANO GÓMEZ // JOHN GORCSAN JAVIER BERMEJO THOMAS.

Sobre el siguiente tema: *ECOCARDIOGRAFÍA CON SPECKLE TRACKING: UTILIDAD PRONÓSTICA DE LA FORMACIÓN MIOCÁRDICA EN PACIENTES CANDIDATOS A TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA.*

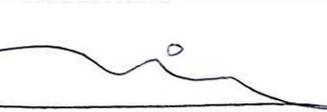
Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL³ de (**no apto, aprobado, notable y sobresaliente**): SOBRESALIENTE

Alcalá de Henares, 22 de sept de 2017

EL PRESIDENTE


Fdo.: M. Pérez de los Ríos

EL SECRETARIO


Fdo.: Felipe Abenza Pérez

EL VOCAL

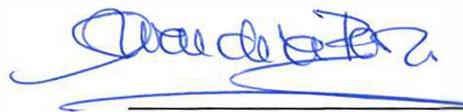

Fdo.: Joaquín J. Alonso Martín

Con fecha 4 de octubre de 2017 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"
 No conceder la Mención de "Cum Laude"

FIRMA DEL ALUMNO

La Secretaria de la Comisión Delegada


Fdo.: ANTONIA DELGADO MONTERO

³ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:

Por ausencia excusada de vocal titular, DR. FRANCISCO FERNÁNDEZ
Alicés, el tribunal queda constituido con la presencia del
PRESIDENTE TITULAR, DR. NELSON ÁLVAREZ DE JPN; EL SECRETARIO
TITULAR, DR. FELIPE ARIENZA Y EL VOCAL SUPLENTE, DR. JOAQUÍN
JENIS ALONSO HARALIN.



Universidad
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 4 de octubre, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por *DELGADO MONTERO, ANTONIA*, el día 22 de septiembre de 2017, titulada *ECOCARDIOGRAFÍA CON SPECKLE TRACKING: UTILIDAD PRONÓSTICA DE LA FORMACIÓN MIOCÁRDICA EN PACIENTES CANDIDATOS A TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA.*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"

Alcalá de Henares, 10 de octubre de 2017
EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE ESTUDIOS
OFICIALES DE POSGRADO Y DOCTORADO



Juan Ramón Velasco Pérez

Copia por e-mail a:

Doctorando: DELGADO MONTERO, ANTONIA

Secretario del Tribunal: FELIPE ATIENZA FERNÁNDEZ.

Directores de Tesis: JOSÉ LUÍS ZAMORANO GÓMEZ // JOHN GORCSAN//JAVIER BERMEJO
THOMAS



Programa de Doctorado en
MEDICINA CLINICA RD 778/1998

**ECOCARDIOGRAFIA CON *SPECKLE TRACKING*: UTILIDAD
PRONÓSTICA DE LA DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA EN
PACIENTES CANDIDATOS A TERAPIA DE
RESINCRONIZACIÓN CARDIACA**

Tesis Doctoral presentada por
ANTONIA DELGADO MONTERO

Alcalá de Henares, 2017



Programa de Doctorado en

MEDICINA CLINICA RD 778/1998

ECOCARDIOGRAFIA CON *SPECKLE TRACKING*: UTILIDAD PRONÓSTICA DE LA DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA EN PACIENTES CANDIDATOS A TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA

Tesis Doctoral presentada por

ANTONIA DELGADO MONTERO

Directores:

Profesor José Luis Zamorano

Profesor John Gorcsan

Profesor Javier Bermejo

Alcalá de Henares, 2017



Universidad
de Alcalá

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y
ESPECIALIDADES MÉDICAS**

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Campus Científico Tecnológico
Ctra. Madrid-Barcelona, km.33,600
28805 Alcalá de Henares (Madrid)
Teléfono: 918854533 - 4707 - 4790
e-mail: dpto.medesp@uah.es

**Melchor Álvarez de Mon Soto, Catedrático de Medicina y Director del
Departamento de Medicina y Especialidades Médicas**

INFORMA QUE:

En su opinión, el trabajo de investigación presentado por D^a. **Antonia Delgado Montero** titulado "**Ecocardiografía con *speckle tracking*: utilidad pronóstica de la deformación miocárdica en pacientes candidatos a terapia de resincronizada cardiaca**", realizado bajo la dirección de los Dres. D. José Luis Zamorano, John Gorcsan y D. Javier Bermejo, reúne los requisitos científicos, metodológicos, formales y de originalidad suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que conste donde corresponda, a los efectos oportunos, se firma la presente en Alcalá de Henares a veinticuatro de marzo de dos mil diecisiete.



D. JOSE LUIS ZAMORANO GÓMEZ, DOCTOR EN MEDICINA, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ DE HENARES.

ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA.

CERTIFICO:

Que Doña Antonia Delgado Montero, Licenciada en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid, ha realizado bajo mi codirección los trabajos de investigación correspondientes a la Tesis Doctoral titulada: “ECOCARDIOGRAFIA CON SPECKLE TRACKING: UTILIDAD PRONÓSTICA DE LA DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA EN PACIENTES CANDIDATOS A TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA”, considerando que cumple las condiciones necesarias para ser presentada a su lectura.

Alcalá de Henares, a 10 de marzo del 2017

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Zamorano", written over a faint circular stamp.

Fdo. Dr. José Luis Zamorano Gómez



Universidad
de Alcalá



D. JOHN GORCSAN III, DOCTOR EN MEDICINA, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE PITTSBURGH, PENNSYLVANIA, ESTADOS UNIDOS.

ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA.

CERTIFICO:

Que Doña Antonia Delgado Montero, Licenciada en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid, ha realizado bajo mi codirección los trabajos de investigación correspondientes a la Tesis Doctoral titulada: “ECOCARDIOGRAFIA CON SPECKLE TRACKING: UTILIDAD PRONÓSTICA DE LA DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA EN PACIENTES CANDIDATOS A TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA”, considerando que cumple las condiciones necesarias para ser presentada a su lectura.

Pittsburgh, a 10 de marzo del 2017

Fdo. Dr. John Gorcsan III



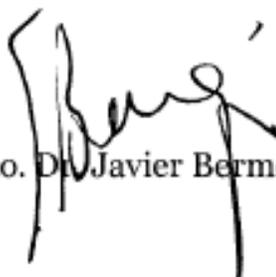
D. JAVIER BERMEJO THOMAS, DOCTOR EN MEDICINA, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA.

CERTIFICO:

Que Doña Antonia Delgado Montero, Licenciada en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid, ha realizado bajo mi codirección los trabajos de investigación correspondientes a la Tesis Doctoral titulada: "ECOCARDIOGRAFIA CON SPECKLE TRACKING: UTILIDAD PRONÓSTICA DE LA DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA EN PACIENTES CANDIDATOS A TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA", considerando que cumple las condiciones necesarias para ser presentada a su lectura.

Alcalá de Henares, a 10 de marzo del 2017


Fdo. Dr. Javier Bermejo Thomas

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer a todas aquellas personas que durante el tiempo de desarrollo de este trabajo de tesis han mostrado su interés en la misma y me han ayudado a realizarla.

A mi familia, por sus ánimos y apoyo y por poder contar con ellos siempre. A mis padres por enseñarme con su ejemplo el valor del trabajo y la constancia, a mi padre por su insistente interés en este trabajo y a mi madre por su excelente carácter. A mis hermanos y especialmente a mi hermana Laura por su ayuda con el formato y revisión del texto.

A mis compañeros del Hospital Universitario Ramón y Cajal, donde pude formarme en una especialidad apasionante.

A Pepe Zamorano, por su orientación y ánimo para emprender el viaje a Estados Unidos para completar mi formación en imagen cardiaca e investigación.

A John Gorcsan, mi mentor durante dos años en la Universidad de Pittsburgh, donde bajo su guía y supervisión pude recoger los datos que han dado lugar a este trabajo, además de trabajar en investigación en un ambiente internacional de alta calidad y exigencia. A mis compañeros con los que compartí el frío invierno de Pittsburgh, a Keiko, Akiko, Kathy, Bhupendar y Josef, de los que tanto aprendí.

A Javier Bermejo, por sus buenos consejos, por su inmensa capacidad de trabajo y por su revisión crítica de este trabajo. Gracias a su continuo apoyo e interés en la investigación.

A Francisco Fernández- Avilés, por darme la oportunidad y confianza de trabajar en su equipo.

A Candelas, Raquel y Ana por sus correcciones y consejos, y a Pablo por su aportación en las figuras y compañerismo. A mis nuevos compañeros del Hospital Gregorio Marañón, donde espero seguir aprendiendo y disfrutando de la cardiología. A toda la sección de cardiología no invasiva, con los que me siento muy orgullosa de trabajar y a los que admiro.

Por último gracias a los pacientes que de forma anónima y desinteresada participan en este y otros proyectos de investigación, lo cual hace posible que la medicina progrese. A ellos les quiero dedicar este trabajo.

“Declara el pasado, diagnostica el presente y prevé el futuro”

Hipócrates

RESUMEN

Introducción y objetivos. La terapia de resincronización cardiaca (TRC) aumenta la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) sintomática, disfunción ventricular izquierda y retraso de la conducción eléctrica. Una respuesta clínica favorable a la TRC está influenciada por múltiples factores. Los parámetros de función contráctil del ventrículo izquierdo (VI) basados en la deformación miocárdica (*strain*) pueden tener un valor predictivo de la respuesta a la TRC que sea complementario al de los factores ya conocidos.

Métodos. Se estudió una cohorte consecutiva de 231 pacientes con IC sintomática, QRS ≥ 120 ms y una fracción de eyección del VI $\leq 35\%$ a los que se les implantó un dispositivo de TRC. A partir del análisis mediante *speckle tracking* de imágenes de ecocardiografía bidimensional se determinó el *strain* global longitudinal (SGL) y circunferencial (SGC) previo al implante. Un valor de strain $\leq -9\%$ identificó a los pacientes con mejor función contráctil. Se consideró respuesta ecocardiográfica favorable a la terapia la reducción del volumen telesistólico del VI $\geq 15\%$ a los 6 meses de seguimiento con respecto al estudio basal. Se analizó durante un seguimiento de 4 años el objetivo clínico primario de muerte, trasplante o asistencia ventricular, y los objetivos secundarios de muerte u hospitalización por IC así como la aparición de arritmias ventriculares.

Resultados. 105 pacientes (45%) presentaron un SGL $\leq -9\%$ y 81 pacientes (31%) un SGC $\leq -9\%$. El 55% de pacientes tuvieron respuesta ecocardiográfica a los 6 meses. Los valores de SGL y SGC se asociaron a la presencia de respuesta ecocardiográfica; odds-ratio para SGL= 1.17 (IC 95%: 1.05-1.29, $p=0.004$); odds-ratio para SGC= 1.33 (IC 95%: 1.14-1.55, $p<0.001$). Al final del seguimiento, 87 pacientes presentaron el objetivo clínico primario y 118 pacientes el objetivo clínico secundario. 41 pacientes sufrieron arritmias ventriculares en los dos primeros años de seguimiento. Un valor de strain $> -9\%$ se asoció de forma significativa con los objetivos clínicos primario y secundario así como a muerte o arritmias ventriculares. Los valores de strain global basal mostraron valor pronóstico incremental en los modelos de supervivencia con los factores predictores clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos habituales, $p<0.001$. El valor pronóstico del strain global se mantuvo en el análisis por subgrupos en función de la etiología de la IC (isquémica y no isquémica), así como en el subgrupo con criterios ECG intermedios (con QRS 120 - 149 ms o morfología diferente al bloqueo de rama izquierda).

Conclusiones. Los valores de SGL y SGC obtenidos mediante la técnica de *speckle tracking* son útiles para predecir la respuesta ecocardiográfica y clínica a la TRC, aportando

información pronóstica adicional. Por tanto, esta técnica debería ser incorporada a la toma de decisiones clínicas en los pacientes candidatos a TRC.

SUMMARY

Background and objectives. Cardiac resynchronization therapy (CRT) improves survival in patients with symptomatic heart failure (HF), reduced left ventricular ejection fraction and prolonged QRS duration. A favorable response to CRT is determined by multiple factors. Novel echocardiographic parameters of myocardial strain account for global LV systolic chamber function, and may therefore have additional prognostic value to conventional prognostic factors.

Methods. A cohort of 231 consecutive symptomatic HF patients referred for CRT implant was studied, all with QRS ≥ 120 ms and LV ejection fraction (LVEF) $\leq 35\%$. Global longitudinal strain (GLS) and global circumferential strain (GCS) were determined by speckle tracking echocardiography prior to CRT implant. A value of $\leq -9\%$ indicated those patients with better contractile function. A favorable echocardiographic response was defined as a reduction in LV end-systolic volume $\geq 15\%$ from baseline at 6 months of follow-up. Clinical response at 4 years of follow-up was evaluated, according to the primary clinical end-point of death, transplant or LV assist device implantation and the secondary clinical end-points of death and HF hospitalization, and the occurrence of ventricular arrhythmic events.

Results. There were 105 patients (45%) with GLS $\leq -9\%$ and 81 patients (31%) with GCS $\leq -9\%$. 55% of the patients were echocardiographic responders at 6 months. Baseline GLS and GCS were significantly associated to echocardiographic response, odds ratio for GLS 1.17 (95% CI: 1.05-1.29, $p=0.004$); odds ratio for GCS 1.33 (95% CI: 1.14-1.55, $p<0.001$). At the end of the follow-up period, 87 patients had reached the primary clinical end-point, and 118 reached the secondary end-point. 41 patients suffered of ventricular arrhythmias during the first 2 years of follow-up. A strain value $> -9\%$ was significantly associated with the primary and secondary end-points, and with the combined end-point of death and ventricular arrhythmias. Baseline global strain measures showed additive prognostic value to routine clinical, electrocardiographic or echocardiographic parameters in the survival models, $p<0.001$. Prognostic value of global strain remained significantly associated to outcomes in the subgroup analysis according to HF etiology (ischemic and non-ischemic), as well as in the group of electrocardiographic intermediate criteria (QRS width 120 - 149 ms or non-left bundle branch block).

Conclusions. GLS and GCS measures derived from echocardiographic speckle tracking analysis are of value to predict echocardiographic and clinical response in patients receiving CRT, and provide additional prognostic value. Therefore, this technique should be incorporated in the clinical decision making process of those patients referred for CRT.

CONTENIDO

CONTENIDO	15
ÍNDICE DE FIGURAS	19
ÍNDICE DE TABLAS	21
ABREVIATURAS	23
1 INTRODUCCIÓN	29
1.1 Insuficiencia cardiaca	30
1.1.1 Definición	30
1.1.2 Magnitud del problema: prevalencia, epidemiología	31
1.1.3 Clasificación de la insuficiencia cardiaca	31
1.1.4 Insuficiencia cardiaca con FEVI reducida	32
1.1.5 Tratamiento de la insuficiencia cardiaca	37
1.1.6 Pronóstico de la insuficiencia cardiaca	41
1.2 La estimulación eléctrica en la insuficiencia cardiaca	41
1.2.1 Mecanismo de funcionamiento de la TRC	41
1.2.2 Estudios clínicos	44
1.2.3 Recomendaciones actuales	50
1.2.4 Respuesta a la TRC	52
1.3 Técnicas de imagen en la evaluación de la TRC	53
1.3.1 Selección de candidatos a la TRC	53
1.3.2 Factores en la respuesta a la TRC	53
1.4 Técnicas de <i>strain</i>	59
1.4.1 Consideraciones fisiológicas y técnicas	59
1.4.2 <i>Strain</i> global, función miocárdica y uso clínico	63
1.4.3 Técnicas de <i>strain</i> y TRC	67

2	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	73
2.1	Hipótesis.....	73
2.2	Objetivos.....	73
	Objetivos principales	73
	Objetivos secundarios.....	74
3	MATERIAL Y MÉTODOS.....	77
3.1	Diseño del estudio	77
3.2	Población del estudio.....	77
3.3	Recogida de variables basales	77
3.3.1	Variables clínicas y epidemiológicas.....	77
3.3.2	Estudio electrocardiográfico basal.....	78
3.3.3	Estudio ecocardiográfico basal	79
3.4	Procedimiento de implante del dispositivo de TRC.....	83
3.5	Seguimiento.....	84
3.5.1	Objetivos ecocardiográficos	84
3.5.2	Objetivos clínicos	84
3.6	Análisis estadístico	84
3.7	Reproducibilidad	86
4	RESULTADOS.....	89
4.1	Características basales.....	89
4.1.1	Correlación entre índices de función sistólica	91
4.2	Respuesta ecocardiográfica	91
4.3	Respuesta clínica	95
4.3.1	Asociación del <i>strain</i> basal con el objetivo primario de muerte, trasplante cardíaco o implante de asistencia ventricular.....	95
4.3.2	Asociación del <i>strain</i> basal con el objetivo clínico secundario de muerte u hospitalizaciones por IC	100

4.3.3	Asociación del <i>strain</i> basal con el objetivo clínico secundario de eventos arrítmicos.....	104
4.4	Asociación del <i>strain</i> global basal con la respuesta a la TRC según la etiología de IC.....	107
4.5	Asociación del <i>strain</i> global basal con la respuesta a la TRC según criterios electrocardiográficos.....	112
5	DISCUSIÓN.....	121
5.1	Población del estudio y seguimiento.....	122
5.2	Respuesta ecocardiográfica.....	122
5.3	Asociación del <i>strain</i> global con la respuesta clínica a la TRC.....	123
5.3.1	TRC, supervivencia y hospitalizaciones por IC.....	124
5.3.2	TRC y arritmias.....	125
5.4	Respuesta clínica a la terapia de resincronización según la etiología de la IC.....	126
5.5	Respuesta según subgrupo ECG.....	127
5.6	Implicaciones clínicas.....	128
5.6.1	Insuficiencia cardiaca y terapia de resincronización cardiaca.....	128
5.6.2	Otras cardiopatías.....	130
5.7	Limitaciones.....	131
6	CONCLUSIONES.....	135
7	BIBLIOGRAFÍA.....	139
8	Anexos.....	159
8.1	Contenido científico presentado durante la realización del proyecto de tesis.....	159

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fases fisiopatológicas de la insuficiencia cardiaca.....	34
Figura 2. Mecanismos fisiopatológicos de la insuficiencia cardiaca.....	35
Figura 3. Manejo de la insuficiencia cardiaca.	40
Figura 4. Componentes del dispositivo de TRC	43
Figura 5. Factores determinantes en la respuesta a la TRC.	54
Figura 6. Deformación miocárdica durante el ciclo cardiaco	60
Figura 7. <i>Strain</i> medido por ecocardiografía con speckle tracking.	62
Figura 8. Cálculo de asincronía por <i>strain</i> radial.	81
Figura 9. Cálculo del <i>Strain</i> Global Longitudinal	82
Figura 10. Cálculo del <i>Strain</i> Global Circunferencial.....	83
Figura 11. Flujo de pacientes	89
Figura 12. Porcentaje de respondedores ecocardiográficos	91
Figura 13. Curvas ROC para los valores de SGL y SGC como predictores de respuesta ecocardiográfica.....	93
Figura 14. Asociación del <i>strain</i> global con el objetivo clínico primario de muerte, trasplante o asistencia.	97
Figura 15. Asociación con el objetivo clínico primario de muerte, trasplante o asistencia según la presencia de BRIHH (A) y duración del QRS (B).....	98
Figura 16. Modelos predictores para el objetivo clínico primario de muerte, trasplante o asistencia	100
Figura 17. Asociación del <i>strain</i> global con el objetivo clínico secundario de muerte u hospitalización por IC.....	101
Figura 18. Asociación con el objetivo clínico secundario de muerte u hospitalización por IC según la presencia de BRIHH (A) y duración del QRS (B)	102
Figura 19. Modelos predictores para el objetivo clínico secundario de muerte u hospitalización por IC.....	104
Figura 20. Asociación del <i>strain</i> global con el objetivo clínico secundario de arritmias ventriculares.	105
Figura 21. Asociación del <i>strain</i> global con el objetivo clínico secundario de muerte o arritmias ventriculares.	107
Figura 22. Asociación del <i>strain</i> global con el objetivo clínico primario de muerte, trasplante o asistencia según la etiología isquémica (A y B) o no isquémica (C y D) de la IC.	110

Figura 23. Asociación del *strain* global con el objetivo clínico secundario de muerte u hospitalización por IC según la etiología isquémica (A y B) o no isquémica (C y D) de la IC.. 111

Figura 24. Asociación del *strain* global con el objetivo clínico primario de muerte, trasplante o asistencia según subgrupo electrocardiográfico. 115

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Alteraciones existentes en el remodelado ventricular.	36
Tabla 2. Criterios de Framingham para el diagnóstico clínico de insuficiencia cardiaca	37
Tabla 3. Clasificación clínica de la insuficiencia cardiaca según capacidad funcional	38
Tabla 4. Principales estudios clínicos aleatorizados en Terapia de Resincronización Cardiaca	48
Tabla 5. Recomendaciones actuales para el implante de TRC.....	51
Tabla 6. Criterios de respuesta en la TRC	52
Tabla 7. Criterios utilizados para definir las alteraciones de la conducción	78
Tabla 8. Características clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas basales	90
Tabla 9. Características clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas basales según la respuesta ecocardiográfica	92
Tabla 10. Valores de <i>strain</i> global asociados con respuesta ecocardiográfica positiva	93
Tabla 11. Parámetros predictores de respuesta ecocardiográfica.....	94
Tabla 12. Asociación del <i>strain</i> global con la respuesta ecocardiográfica.....	94
Tabla 13. Características basales según el objetivo clínico primario de muerte, trasplante o asistencia	95
Tabla 14. Asociación del <i>strain</i> global con el objetivo clínico primario de muerte, trasplante o asistencia, ajustado por parámetros basales	97
Tabla 15. Parámetros predictores del objetivo clínico primario de muerte, trasplante o asistencia	99
Tabla 16. Asociación del <i>strain</i> global con el objetivo clínico secundario de muerte u hospitalización por IC, ajustado por parámetros basales	102
Tabla 17. Predictores del objetivo clínico secundario de muerte u hospitalizaciones por IC .	103
Tabla 18. Características basales según etiología de la IC.....	108
Tabla 19. Asociación multivariada del <i>strain</i> global con el objetivo clínico primario de muerte, trasplante o asistencia según la etiología isquémica o no isquémica.....	112
Tabla 20. Asociación multivariada del <i>strain</i> global con el objetivo clínico secundario de muerte u hospitalización por IC según la etiología isquémica o no isquémica.....	112
Tabla 21. Características basales según grupo electrocardiográfico	113
Tabla 22. Asociación del <i>strain</i> global con el objetivo primario de muerte, trasplante o asistencia según subgrupo ECG	116

Tabla 23. Asociación del <i>strain</i> global con el objetivo secundario de muerte u hospitalización por IC según subgrupo ECG.....	116
Tabla 24. Predictores del objetivo clínico primario de muerte, trasplante o asistencia ventricular en el grupo con criterios ECG intermedios	117

ABREVIATURAS

ABC	Area bajo la curva
ACC	American College of Cardiology
AD	Aurícula derecha
AHA	American Heart Association
ANP	Péptido atrial natriurético
ARA II	Antagonista del receptor de angiotensina II
ARM	Antagonistas de los receptores para mineralocorticoides
ARNI	inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina
AV	Aurículo-ventricular
BLOCK HF	Biventricular Versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients With Atrioventricular Block
BB	Betabloqueante
BNP	Péptido Cerebral Natriurético
BRDHH	Bloqueo de rama derecha del haz de His
BRIHH	Bloqueo de rama izquierda del haz de His
CARE HF	Cardiac Resynchronization in Heart Failure Study
CF	Clase funcional
CI	Cardiopatía isquémica
COMPANION	Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure
DAI	Desfibrilador automático implantable
DE	Desviación estandar
DM	Diabetes mellitus
DL	Decilitro
dP/dT	Contractility index
DTDVI	Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo
DTI	Doppler tisular
ECG	Electrocardiograma
ESC	European Society of Cardiology
EV	Estimulación ventricular
FEVI	Fracción de eyección de ventrículo izquierdo
FV	Fibrilación ventricular
HR	Hazard ratio

HTA	Hipertensión arterial
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC	Intervalo de confianza
IC	Insuficiencia cardíaca
IDI	Integrated Discrimination Improvement (índice de mejoría de la discriminación)
IECA	Inhibidor del enzima convertidor de angiotensina
IAM	Infarto agudo de miocardio
IRB	Institutional Review Board
LPM	Latidos por minuto
MADIT-CRT	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy
MCD	Miocardiopatía dilatada
MCH	Miocardiopatía hipertrófica
MCP	Marcapasos
MCDI	Miocardiopatía dilatada idiopática
MESA	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
MIRACLE	Multicentre InSync Randomized Clinical Evaluation
MG	Miligramos
ML	Mililitros
MM	Milímetros
MS	Milisegundos
MUSTIC	Multisite Stimulation in Cardiomyopathy
NOS	Sistema óxido nítrico sintetasa
NRI	Net Reclassification Improvement (índice de mejoría de la reclasificación)
NS	No significativo
NT-proBNP	Fragmento terminal de la molécula pro-BNP
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds ratio (razón de probabilidades)
PA	Presión arterial
PATH-CHF	Pacing Therapies for Congestive Heart Failure
PROSPECT	Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy
QALY	quality-adjusted life-year
QoF	Quality of life

RAFT	Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial
REVERSE	REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction
RM	Resonancia magnética
ROC	Receiver-Operating Characteristic
ROS	Especies reactivas de oxígeno
RR	Riesgo relativo
SGC	Strain global circunferencial
SGL	Strain global longitudinal
SGR	Strain global radial
SNS	Sistema nervioso simpático
SRA	Sistema renina-angiotensina
STARTER	Speckle Tracking Assisted Resynchronization Therapy for Electrode Region
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (Excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo)
TARGET	Targeted Left Ventricular Lead Placement to Guide Cardiac Resynchronization Therapy
TAT	Terapia antitaquicardia
TCIV	Trastorno indeterminado de la conducción intraventricular
TMO	Tratamiento médico óptimo
TNFα	Factor de Necrosis tumoral-alfa
TOPCAT	Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist
TRC	Terapia de resincronización cardiaca
TRC-D	TRC-desfibrilador
TRC-M	TRC-marcapasos
TV	Taquicardia ventricular
VD	Ventrículo derecho
VI	Ventrículo izquierdo
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
VTD	Volumen telediastólico
VTS	Volumen telesistólico
VTSi	Volumen telesistólico indexado
VV	Interventricular

Capítulo 1.

Introducción

1 INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) es una enfermedad asociada a una importante morbimortalidad. La terapia de resincronización cardiaca (TRC) o estimulación biventricular constituye un pilar en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática, disfunción ventricular izquierda y retraso en la conducción eléctrica. A pesar de haber demostrado un efecto beneficioso sobre el remodelado inverso del ventrículo izquierdo (VI) y un aumento de la supervivencia en una mayoría de pacientes, existe un tercio de los enfermos que no asocia una mejoría tras la TRC. Este porcentaje de no respondedores se ha mantenido estable en los sucesivos estudios clínicos, lo cual ha hecho crecer el interés en la búsqueda de marcadores clínicos, eléctricos o ecocardiográficos que permitan seleccionar a aquellos pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse de la TRC. La respuesta a la TRC viene determinada por la interacción de múltiples factores. Algunos de estos factores son intrínsecos al paciente (sustrato miocárdico, etiología de la cardiopatía, cantidad y localización de escara, comorbilidades), otros se relacionan con el implante (disposición de los electrodos de estimulación) y otros factores van a depender del seguimiento (optimización de los parámetros del dispositivo).

El estudio de la deformación (*strain*) del miocardio por técnicas de ecocardiografía permite profundizar en el conocimiento de la función intrínseca del miocardio. En los últimos años la aplicación del *strain* se ha extendido en el estudio de la fisiopatología de diferentes cardiopatías, lo que ha ayudado en la mejora diagnóstica de las mismas, así como en la determinación de marcadores pronósticos a lo largo de la enfermedad.

En el caso de los pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática candidatos a terapia de resincronización, se desconoce si los valores de *strain* miocárdico de forma basal pueden ser útiles para predecir una respuesta positiva a la misma, y si estos valores son útiles para establecer el pronóstico de la evolución clínica a largo plazo de los pacientes. El presente trabajo está diseñado para determinar la asociación de los valores de *strain* global con la respuesta ecocardiográfica y clínica a la TRC. Hipotetizamos que la medición de la función global mediante el *strain* miocárdico puede seleccionar un grupo de pacientes con enfermedad más avanzada con menor probabilidad de respuesta a la TRC y peor pronóstico clínico.

En la presente Introducción se revisan los aspectos fundamentales para justificar y comprender los fundamentos de este diseño. Inicialmente, se resumen los aspectos básicos de la insuficiencia cardíaca y la situación actual en nuestro medio. Se exponen las bases fisiopatológicas de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del VI reducida, sobre la que va a estar enfocada este trabajo. Se detallan los mecanismos celulares, hormonales y mecánicos que intervienen en el desarrollo de la enfermedad, y posteriormente se revisa el manejo y pronóstico actual de la misma. A continuación se revisan los conceptos básicos referentes a la TRC, los mecanismos de funcionamiento y su desarrollo como terapia en la IC. Seguidamente se expone el papel de las técnicas de imagen en la evaluación de la TRC, y su uso en la determinación de factores influyentes en la selección de candidatos a TRC, en el implante del dispositivo y en la respuesta a la terapia. Finalmente se introducen los conceptos fundamentales sobre la deformación (*strain*) miocárdica y su análisis mediante técnicas de *speckle tracking*, método utilizado en el desarrollo de este trabajo, revisando sus actuales aplicaciones y usos clínicos.

La realización de este trabajo ha sido posible por la colaboración de varias instituciones en España y Estados Unidos. El diseño del estudio, la recogida de datos y análisis inicial de los mismos se realizó durante una estancia en el Hospital Universitario de Pittsburgh, Pennsylvania. La obtención de los resultados finales y redacción del trabajo se llevó a cabo en la sección de Cardiología del Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, con la colaboración del Hospital Universitario Ramón y Cajal.

1.1 Insuficiencia cardíaca

1.1.1 Definición

La insuficiencia cardíaca constituye uno de los principales síndromes clínicos en cardiología. Está definido por la disminución del corazón de su capacidad de relajación o de contracción capaz de ocasionar una incapacidad de abastecer a los tejidos del organismo con la cantidad de oxígeno necesario y una elevación de las presiones intracardíacas en reposo o durante el esfuerzo.¹ Las manifestaciones clínicas más características y frecuentes son la intolerancia al ejercicio, la astenia, y la disnea progresiva. La etiología es diversa pudiendo ser debido a alteraciones en la estructura o en la función cardíaca, adquiridas o heredadas. Determinar la etiología es crucial para poder instaurar un tratamiento específico.

1.1.2 Magnitud del problema: prevalencia, epidemiología

El envejecimiento de la población y el desarrollo de nuevas terapéuticas en el tratamiento de múltiples cardiopatías son factores que aumentan la prevalencia de IC en la población, lo que constituye actualmente un problema sanitario importante que asocia una significativa morbimortalidad. Diversos estudios indican que la prevalencia de IC entre la población adulta de los países desarrollados es de un 2%, cifra que aumenta hasta el 10% en mayores de 70 años,² calculándose un aumento global de la prevalencia hasta un 3% de la población para el año 2030. Se calcula que el riesgo de padecer IC a lo largo de la vida a la edad de 55 años es de un 33% en hombres y 28% en mujeres.³

El grupo de pacientes con IC avanzada sintomática (clase III-IV de la New York Heart Association) muestran un pronóstico reducido con una morbilidad elevada y una mortalidad que afecta a un tercio de los pacientes en los primeros 6 meses con una mortalidad anual del 10-15%.⁴ En Europa, el estudio ESC-HF describió una mortalidad a 12 meses para pacientes con IC hospitalizados o estables/ambulatorios de un 17% y un 7% respectivamente, con una tasa de hospitalización a 12 meses de 44% y 32% respectivamente.⁵

El desarrollo de nuevas terapias farmacológicas y no farmacológicas ha mejorado la supervivencia en el grupo de IC con función sistólica del VI reducida, aunque la morbilidad sigue siendo elevada y la mortalidad equiparable al de algunos tumores. Esto justifica que a pesar de haberse observado una tendencia a una menor incidencia de IC, la prevalencia va en aumento.⁶ La alta prevalencia y especialmente la alta tasa de hospitalizaciones repetidas por IC imponen un coste asociado a esta patología muy elevado. Se estima que la IC supone un 2% del total del gasto sanitario en países desarrollados, sin contar con la pérdida de productividad derivada de la morbimortalidad que asocia.⁷

En España, la escasez de estudios epidemiológicos y poblacionales fiables hace que estas cifras no se conozcan con exactitud, aunque se estima la prevalencia de IC en torno al 5%. La IC supone la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años,⁸ además de una de las causas frecuentes de mortalidad, siendo la causa de la muerte en el 3% de los varones y el 10% de las mujeres al comienzo de la década actual.⁹

1.1.3 Clasificación de la insuficiencia cardiaca

La clasificación de la IC puede realizarse en base a diversos factores:

- Temporal: IC aguda o IC crónica,

- Fisiopatológico según la función sistólica valorada según la fracción de eyección (FE) del VI: IC con FEVI disminuida (IC sistólica) o con FEVI preservada (diastólica),
- Etiológico: isquémico o no isquémico, valvular, cardiopatía congénita, miocardiopatía hereditaria o adquirida.

La Asociación Europea de Cardiología utiliza la clasificación histórica basada en la medida de la FEVI, distinguiendo tres grupos: ¹⁰

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

Esta clasificación viene determinada por la existencia de diferentes características epidemiológicas, comorbilidades predisponentes y la diferente respuesta a intervenciones terapéuticas.

Las asociaciones americanas, compuestas por la American College of Cardiology (ACC) y la American Heart Association (AHA) Task Force, proponen además la clasificación de la IC según estadios, que describen la IC como un continuo, a nivel poblacional o individual, facilitando el pronóstico y tratamiento y permitiendo actuar sobre los factores de riesgo y condicionantes que pueden derivar en IC.¹¹

- A. Pacientes en alto riesgo de desarrollar IC, sin anormalidad estructural aparente.
- B. Pacientes asintomáticos, con anormalidad estructural: como puede ser el antecedente de infarto agudo de miocardio (IAM), fracción de eyección baja, hipertrofia ventricular izquierda, o enfermedad valvular asintomática.
- C. Pacientes sintomáticos, con anormalidad estructural.
- D. Pacientes sintomáticos, con anormalidad estructural, refractarios al tratamiento estándar.

1.1.4 Insuficiencia cardíaca con FEVI reducida

Aproximadamente un 50% de los pacientes con IC tienen función del VI reducida (FEVI $\leq 40\%$). Este tipo de IC es la que ha recibido mayor atención de la comunidad científica con el objetivo de entender sus mecanismos fisiopatológicos y encontrar tratamientos dirigidos. La causa más frecuente de IC con FE disminuida es la cardiopatía isquémica (CI), causante de unos dos tercios de todos los casos. Asimismo, los factores de riesgo cardiovascular clásicos como hipertensión arterial (HTA) y diabetes mellitus (DM) pueden contribuir a su desarrollo.

Otras etiologías de la IC con FE disminuida son las infecciones virales previas (miocarditis, que pueden pasar desapercibidas), tóxicos como el alcohol, quimioterapia, alteraciones genéticas, desconociéndose en otras ocasiones la causas (denominado entonces miocardiopatía idiopática).¹²

1.1.4.1 Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca con FEVI reducida

La IC constituye un síndrome clínico que va progresando a partir de un daño inicial o evento índice. Este evento índice puede ser agudo, como en el caso de un IAM o miocarditis, o desarrollarse de forma gradual como la hipertrofia del VI por una sobrecarga de presión o volumen, o puede estar predeterminado por una alteración genética.¹³ Para explicar el desarrollo y la progresión de la enfermedad se ha propuesto un modelo biomecánico basado en las alteraciones de la función cardiaca y remodelado ventricular como resultado de una activación neurohormonal persistente. A su vez este modelo se basa en la interacción de varias fases:¹⁴

- la fase hemodinámica o cardiocirculatoria: la existencia de alteraciones en la precarga, poscarga y contractilidad del miocardio dan lugar a un menor gasto cardiaco, una retención de agua y sal y una vasoconstricción periférica excesiva.
- la fase neurohormonal: se incrementa la expresión de moléculas con actividad biológica sobre el sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina, constituyendo mecanismos compensadores que tratan de mantener el gasto cardiaco estable de forma inicial. La persistencia de estos mecanismos supone una mala adaptación del organismo, formando parte del mantenimiento y evolución de la enfermedad con efecto en múltiples órganos (vasos sanguíneos, riñón, pulmón, hígado, médula ósea...)

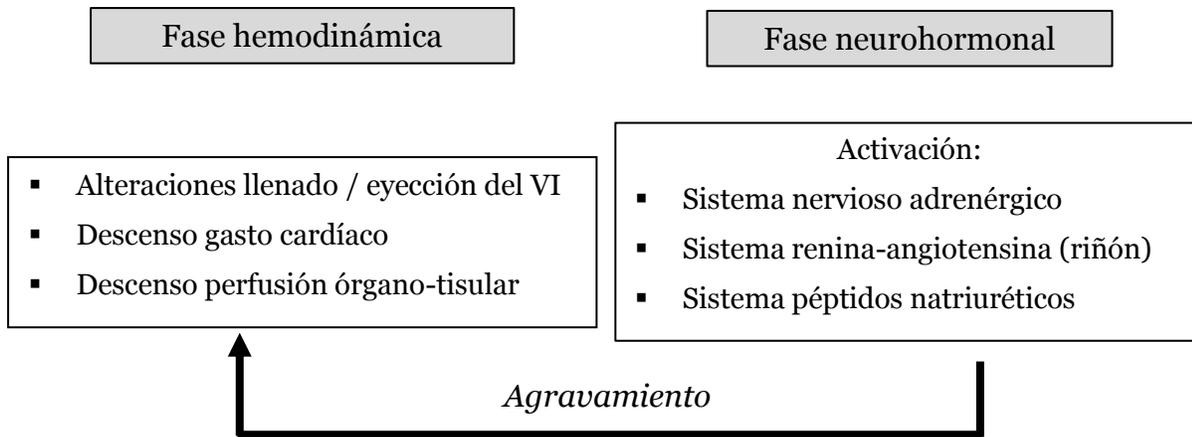
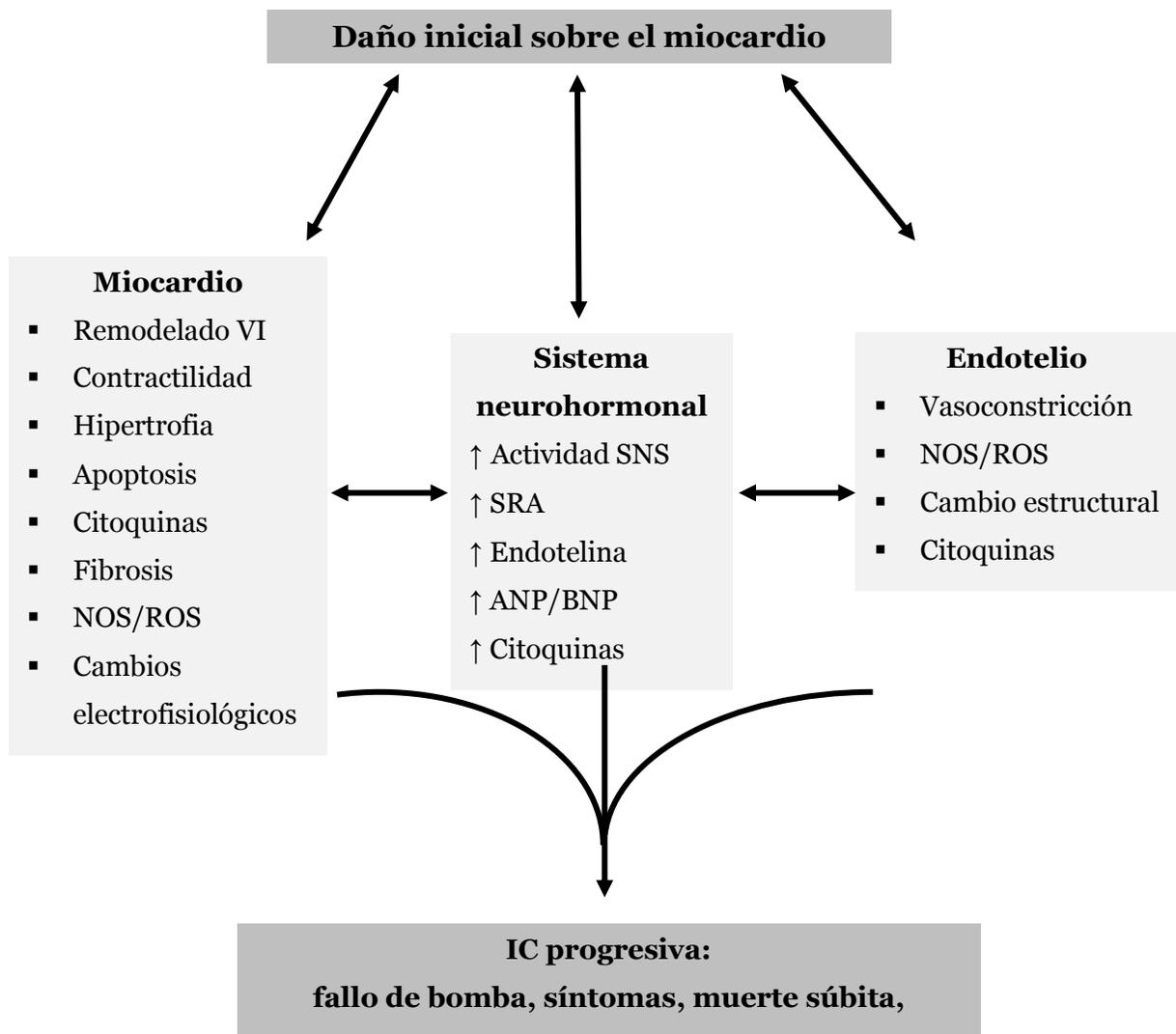


Figura 1. Fases fisiopatológicas de la insuficiencia cardíaca. Adaptado de Braunwald, 2013.¹⁴

El daño final de este evento índice se produce a nivel del miocito, que verá alterada su estructura y/o función, evitando que se contraiga de forma normal. En la mayoría de los casos esto no producirá síntomas durante un tiempo, en los que se activan y perpetúan mecanismos de respuesta a nivel del miocardio, sistema vascular y neurohormonal (Figura 2).¹⁵ La respuesta a nivel del miocardio consiste en cambios estructurales en los miocitos enfermos y en los sanos, además de en la matriz extracelular con una progresiva dilatación, hipertrofia y remodelado ventricular. Esto da lugar a una disminución de la capacidad contráctil del músculo cardíaco. En consecuencia, se produce retención de agua y sal que provoca edema pulmonar, y una vasoconstricción excesiva en la vasculatura de múltiples órganos, que a su vez perpetúa y hace progresar la enfermedad cardíaca.

Entre las moléculas implicadas en las alteraciones neurohormonales de la IC se encuentran los péptidos del sistema adrenérgico y del sistema renina-angiotensina (SRA), como norepinefrina, angiotensina II, endotelina, aldosterona y factor de necrosis tumoral (TNF), que provocan vasoconstricción y disfunción endotelial, así como moléculas endógenas vasodilatadoras tal como óxido nítrico, péptidos natriuréticos, prostaglandinas, quininas, cuya activación es insuficiente para contrarrestar los efectos vasoconstrictores previos.¹⁶



ANP: péptido atrial natriurético, BNP: péptido cerebral natriurético, NOS: sistema óxido nítrico sintetasa, ROS: especies reactivas de oxígeno, SNS: sistema nervioso simpático, SRA: sistema renina-angiotensina

Figura 2. Mecanismos fisiopatológicos de la insuficiencia cardíaca. Adaptado de Kaye y col. 2007¹⁵

1.1.4.2 El remodelado ventricular

El remodelado cardíaco se define como modificaciones en la expresión genética, molecular, celular e intersticial que se manifiestan clínicamente como cambios en la geometría, arquitectura y función del corazón después de un daño cardíaco, y constituye la respuesta del músculo cardíaco a la activación sostenida neurohormonal y adrenérgica, contribuyendo por sí mismo a la progresión de la enfermedad.¹⁷ En la Tabla 1 se resumen los cambios que suceden a nivel del miocito y otros tipos celulares, del miocardio, y de la cámara del VI, que

llevan a la disminución de la función contráctil del miocito, así como a la mala adaptación de los mecanismos de control adrenérgicos, indicativos de la progresión de la IC. Contribuyen al remodelado ventricular las alteraciones en la señalización celular, aumento de apoptosis de miocitos, así como los fenómenos de fibrosis, necrosis e inflamación.¹⁸⁻²⁰ El remodelado del VI per sé aumenta el estrés parietal telediastólico incrementando la poscarga, que conlleva hipoperfusión e isquemia a nivel del subendocardio, así como asincronía mecánica.

Tabla 1. Alteraciones existentes en el remodelado ventricular. Adaptado de Mann, 2005.¹³

Cambios a nivel del miocito
<ul style="list-style-type: none">▪ Acoplamiento excitación-contracción▪ Expresión génica de la cadena pesada miosina fetal▪ Desensibilización β-adrenérgica▪ Hipertrofia▪ Miocitolisis▪ Proteínas del citoesqueleto
Cambios a nivel del miocardio
<ul style="list-style-type: none">▪ Pérdida de miocitos: necrosis, apoptosis▪ Alteraciones en la matriz extracelular▪ Degradación matriz▪ Reemplazo de la matriz por fibrosis
Cambios en la geometría VI
<ul style="list-style-type: none">▪ Dilatación VI▪ Aumento esfericidad del VI▪ Adelgazamiento de la pared del VI▪ Cambio geometría músculos papilares e insuficiencia válvula mitral

A lo largo de los años, se ha demostrado que muchos de los cambios propios del remodelado son reversibles, por lo que constituye una diana para el desarrollo de nuevas terapias farmacológicas como los antagonistas adrenérgicos, antagonistas del SRA y terapias no farmacológicas (como la TRC). Existen otros cambios que no son reversibles, como los que afectan a la supervivencia de los miocitos y al desarrollo de fibrosis extracelular.

Cerca de un tercio de los pacientes con IC y FE disminuida asocian alteraciones en la conducción eléctrica, lo que se manifiesta como un ensanchamiento del complejo QRS, que causa asincronía mecánica inter e intraventricular contribuyendo a la ineficiencia de la función de bomba.²¹ Un QRS ensanchado suele reflejar un miocardio más enfermo, peor función ventricular y peor pronóstico con aumento de la incidencia muerte por todas las causas y aumento de la incidencia de muerte súbita.²² Algunos estudios también han asociado estas alteraciones eléctricas con mayor heterogeneidad eléctrica y con la expresión de ciertas proteínas que aumentan el riesgo de eventos arrítmicos.²³

1.1.5 Tratamiento de la insuficiencia cardiaca

Los objetivos de la terapia de la IC son mejorar la calidad de vida reduciendo los síntomas de la enfermedad, reducir hospitalizaciones, aumentar la supervivencia y evitar la progresión de la enfermedad. El primer paso del manejo de la IC es el correcto diagnóstico de la misma, con la identificación de su etiología, de los factores contribuyentes y concurrentes. A su vez es fundamental determinar la severidad de la IC y evaluar el estadio en que se encuentra el paciente. El diagnóstico de la IC está fundamentado en la historia clínica y exploración física, que permite detectar un conjunto de síntomas y signos típicos, como los descritos clásicamente según los criterios de Framingham (Tabla 2).

Tabla 2. Criterios de Framingham para el diagnóstico clínico de insuficiencia cardiaca

MAYORES	MENORES	MAYORES O MENORES
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Disnea paroxística nocturna ▪ Distensión venosa yugular ▪ Crepitantes ▪ Cardiomegalia ▪ Edema agudo de pulmón ▪ Ritmo de galope por tercer ruido ▪ Aumento de la presión venosa ▪ Reflujo hepatoyugular positivo 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Edema en miembros ▪ Tos nocturna ▪ Disnea de esfuerzo ▪ Hepatomegalia ▪ Derrame pleural ▪ Capacidad vital disminuida un tercio ▪ Taquicardia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adelgazamiento mayor o igual 4,5 Kg después de 5 días de tratamiento
<p>Para establecer el diagnóstico de insuficiencia cardiaca congestiva se necesitan como mínimo un criterio mayor y dos menores.</p>		

La historia clínica y exploración física guiarán la determinación de otras pruebas diagnósticas. Clínicamente la clasificación clínica más usada es la propuesta por la New York Heart Association (NYHA), descrita inicialmente en 1928 y que se basa en los grados subjetivos de incapacidad funcional (Tabla 3).

Tabla 3. Clasificación clínica de la insuficiencia cardíaca según capacidad funcional

Clase funcional NYHA	Síntomas
I	Actividad ordinaria sin síntomas. No hay limitación de la actividad física.
II	Ligera limitación de la actividad física, apareciendo disnea con esfuerzos intensos.
III	Notable limitación de la actividad física, disnea con mínimos esfuerzos.
IV	Disnea al menor esfuerzo o en reposo, no siendo posible realizar cualquier actividad física.

De forma generalizada está indicada la realización de pruebas de laboratorio (incluida la determinación de péptidos natriuréticos), electrocardiograma (ECG), radiografía de tórax y ecocardiograma como aproximación diagnóstica y etiológica de la IC. Otras pruebas diagnósticas como la coronariografía, la resonancia magnética, o el TC coronario se solicitan para completar el estudio de la etiología.

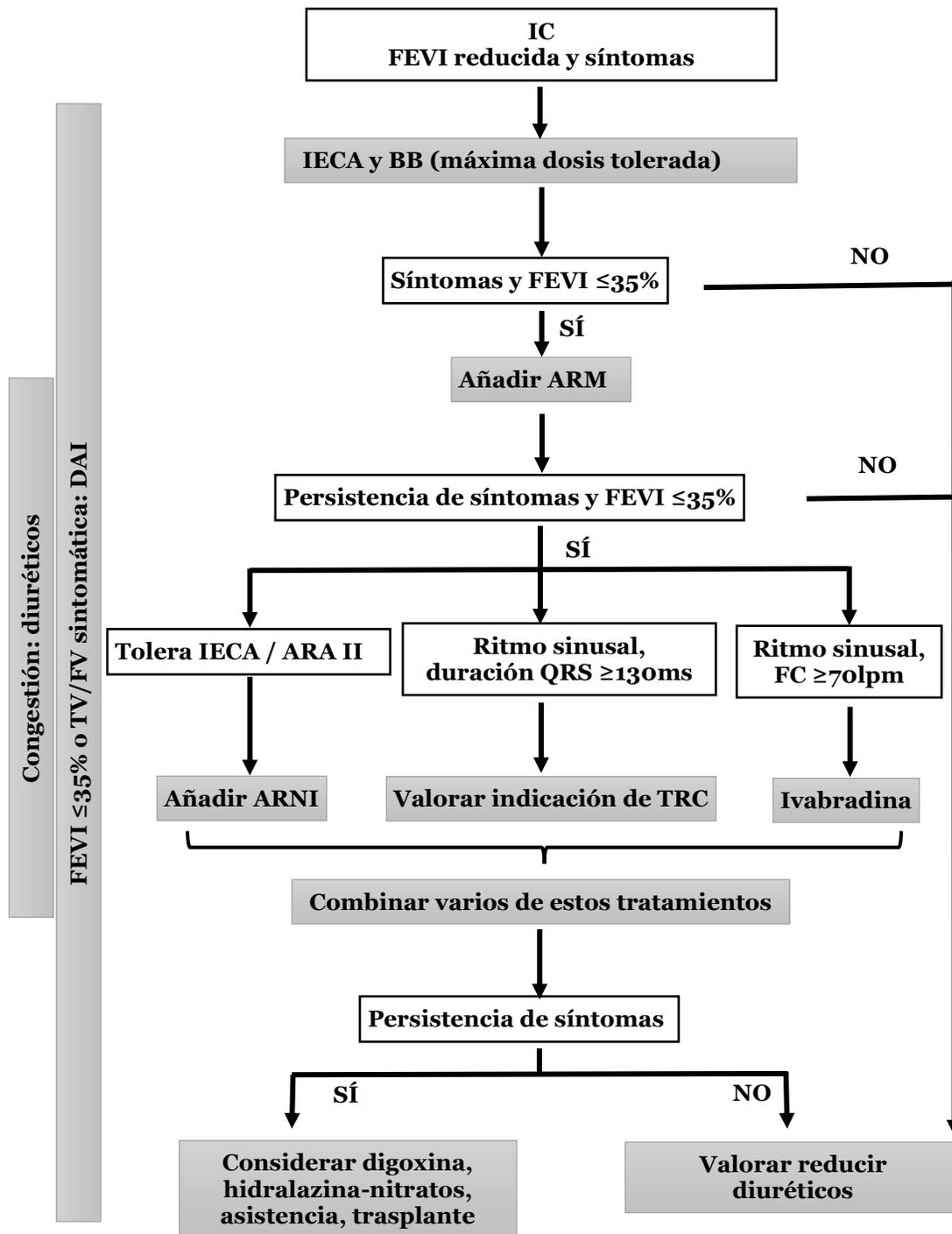
El ecocardiograma constituye una herramienta fundamental para el manejo de los pacientes con IC, siendo una técnica disponible, portátil e inocua para el paciente, que provee de información valiosa en el diagnóstico, en la determinación del pronóstico, en la toma de decisiones terapéuticas y en la evaluación de la eficacia del tratamiento. La información que podemos obtener mediante el ecocardiograma es muy amplia e incluye parámetros estructurales y funcionales. Nos permite estudiar la arquitectura y morfología del miocardio, medir los volúmenes y función de las cámaras cardíacas, analizar el funcionamiento de las válvulas, y determinar la situación hemodinámica del paciente.²⁴ El cálculo de la función biventricular por resonancia magnética cardíaca (RM) es mucho más preciso y de hecho constituye la prueba de referencia para medir la fracción de eyección, la viabilidad del miocardio y para caracterizar el tejido miocárdico (escara, inflamación, infiltración, fibrosis). Sin embargo, la menor disponibilidad, coste y alto tiempo requerido para el análisis de los

estudios de RM, hace atractivo el desarrollo de nuevas modalidades de ultrasonidos, que puedan aplicarse de forma más extendida.

En cuanto al tratamiento, tanto las guías clínicas americanas como las europeas recomiendan intervenciones generales sobre los factores de riesgo modificables para todos los pacientes (HTA, DM, CI), y la instauración de fármacos y terapias con dispositivos según la fase y clase funcional de la enfermedad, según se muestra en la Figura 3.

La base del tratamiento farmacológico lo constituyen los fármacos con efectos antagonistas neuro-hormonales: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II), antagonistas del receptor mineralocorticoideo (ARM) y betabloqueantes (BB), que han demostrado disminuir la morbimortalidad de los pacientes con IC y FE reducida, con una dosis titulada hasta la máxima tolerada asociada a un mayor beneficio clínico. Recientemente se ha añadido a las recomendaciones los inhibidores de la neprilisina y del receptor de la angiotensina (ARNI), habiéndose desarrollado el nuevo fármaco LCZ696 que combina los efectos de un inhibidor de la neprilisina (sacubitril) y un ARA II (valsartán), que ha demostrado ser superior al enalapril en reducir el riesgo de muerte y hospitalización por IC en un ensayo clínico reciente.²⁵

El uso de los diuréticos se basa en la mejora de signos y síntomas congestivos, aunque los efectos beneficiosos sobre mortalidad no son concluyentes. Otros fármacos usados en determinados pacientes con IC son la ivabradina, los nitratos, la hidralazina, y la digoxina.²⁶



ARM: antagonistas de los receptores para mineralocorticoides, ARNI: inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina, lpm: latidos por minuto

Figura 3. Manejo de la insuficiencia cardíaca. Adaptado de Ponikowski y cols.¹⁰

El uso de dispositivos como el desfibrilador automático implantable (DAI) con o sin TRC está indicado como prevención secundaria para tratamiento de arritmias ventriculares malignas, o en prevención primaria es en aquellos pacientes con una FEVI $\leq 35\%$ tras 3 meses de tratamiento médico óptimo (TMO).¹⁰ Para pacientes con IC de etiología isquémica, el implante del dispositivo no ha mostrado beneficio en los primeros 40 días tras un infarto agudo de miocardio.²⁷ Los fármacos antiarrítmicos han demostrado reducir la incidencia de muerte súbita pero no la mortalidad global, pudiendo incluso aumentarla.

1.1.6 Pronóstico de la insuficiencia cardiaca

La historia natural de la enfermedad incluye la progresiva aparición de síntomas congestivos una vez instaurado el remodelado ventricular, con descompensaciones que muchas veces requieren hospitalización y finalmente la muerte prematura.²⁸ El desarrollo de arritmias es muy frecuente, tanto supraventriculares como la fibrilación auricular y ventriculares, que empeoran la morbilidad y mortalidad.^{5, 29} La principal causa de muerte en los pacientes con IC es de origen cardiaco, por empeoramiento de la IC con fallo de bomba o debido a muerte súbita, la cual en muchos casos está relacionada con arritmias ventriculares.^{30, 31}

La evaluación del pronóstico en los pacientes con IC incluye por tanto el riesgo de muerte así como el de hospitalizaciones, habiéndose desarrollado múltiples modelos que evalúan diferentes factores clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos.^{32, 33} La detección de individuos con mayor riesgo de desarrollar eventos permite optimizar los recursos con un seguimiento más estrecho y la implementación precoz de medidas terapéuticas más agresivas en estos pacientes.

Las técnicas de imagen con ecocardiograma han demostrado aportar una información esencial en la evaluación del riesgo de muerte, mediante información complementaria que aportan el estudio de la FEVI, de la función diastólica, las presiones de llenado, la función del ventrículo derecho (VD), el grado de hipertensión pulmonar o el de insuficiencia mitral.³⁴

1.2 La estimulación eléctrica en la insuficiencia cardiaca

1.2.1 Mecanismo de funcionamiento de la TRC

En un corazón sano, la activación eléctrica se produce de forma secuencial desde las aurículas hacia los ventrículos, conducida por el sistema His-Purkinje, que se transmite de forma prácticamente simultánea al miocardio, produciéndose un acortamiento de las fibras

musculares y la eyección del VI en sístole. En condiciones normales, este acoplamiento electro-mecánico es rápido y eficaz, existiendo una sincronía aurículo-ventricular (AV), interventricular e intraventricular.

El llenado ventricular viene determinado por el llenado que se produce al relajarse activamente el ventrículo tras una contracción previa, y a la contracción auricular. La activación AV, caracterizada por la onda P y el intervalo PR permite una adecuada sincronización de las dos fases del llenado ventricular. A continuación se activan ambos ventrículos, iniciándose en el septo interventricular anterior y desplazándose rápidamente a través de las ramas del haz de His, contrayéndose el septo y pared posterolateral del VI casi simultáneamente, y el ventrículo derecho de forma sincrónica con el septo. La activación intraventricular tiene lugar de endocardio hacia epicardio, siendo el epicardio de la base del ventrículo derecho en la zona inferior o anterior la última en activarse.³⁵

Alrededor de un tercio de los pacientes con IC y FE reducida tienen algún grado de asincronía medida por el retraso en la conducción eléctrica, con un complejo QRS mayor de 120ms.²¹ Este retraso en la conducción producirá la activación temprana de unos segmentos del miocardio a la vez que otros segmentos se estiran, produciendo asincronía mecánica. La existencia de asincronía ventricular se asocia a alteraciones mecánicas como la alteración del llenado ventricular, reducción e ineficiencia de la función sistólica global del VI y empeoramiento de la insuficiencia mitral. Estos factores sostenidos en el tiempo conllevan a la progresión de síntomas clínicos y a un aumento de la morbimortalidad, habiéndose demostrado un aumento de mortalidad proporcional al incremento de la duración del complejo QRS.³⁶

El ejemplo más claro de alteración electromecánica se da en el bloqueo de rama izquierda del haz de His (BRIHH), que produce un retraso en la contracción del VI y un retraso relativo de la relajación del mismo, con una diástole más corta y menos eficiente. La despolarización de ambos ventrículos se invierte, con una contracción del VD relativamente adelantada (asincronía interventricular) y una activación temprana del septo interventricular junto a estiramiento de la pared libre del VI, seguido de la contracción tardía de la pared lateral (asincronía intraventricular). La despolarización alterada del septo interventricular se relaciona con una presión diferencial anómala entre ambos ventrículos, influyendo en la asincronía interventricular, en la disminución del trabajo sistólico y la reducción de la contractilidad miocárdica. La contracción regional del VI será menos eficiente, ocasionada por una contracción septal frecuentemente adelantada a la apertura de la válvula aórtica, y

una activación de la pared libre posterior al cierre de la misma. La secuencia de activación de los músculos papilares se altera también, provocando la aparición o empeoramiento de la severidad de la insuficiencia mitral. En muchas ocasiones se asocian alteraciones de la conducción aurículo-ventricular lo que determina la aparición simultánea de asincronía AV. Todos estos mecanismos interfieren en el agravamiento de los síntomas de la IC y una mayor mortalidad en los pacientes con BRIHH.³⁷ El objetivo final de la TRC es revertir estos mecanismos de asincronía mejorando la eficiencia de la contracción aurículo-ventricular, interventricular e intraventricular mediante la estimulación secuencial con electrodos intracavitarios. Estos electrodos se implantan a nivel de la aurícula derecha, ventrículo derecho y a través de una rama venosa del seno coronario sobre la pared libre del ventrículo izquierdo (Figura 4).

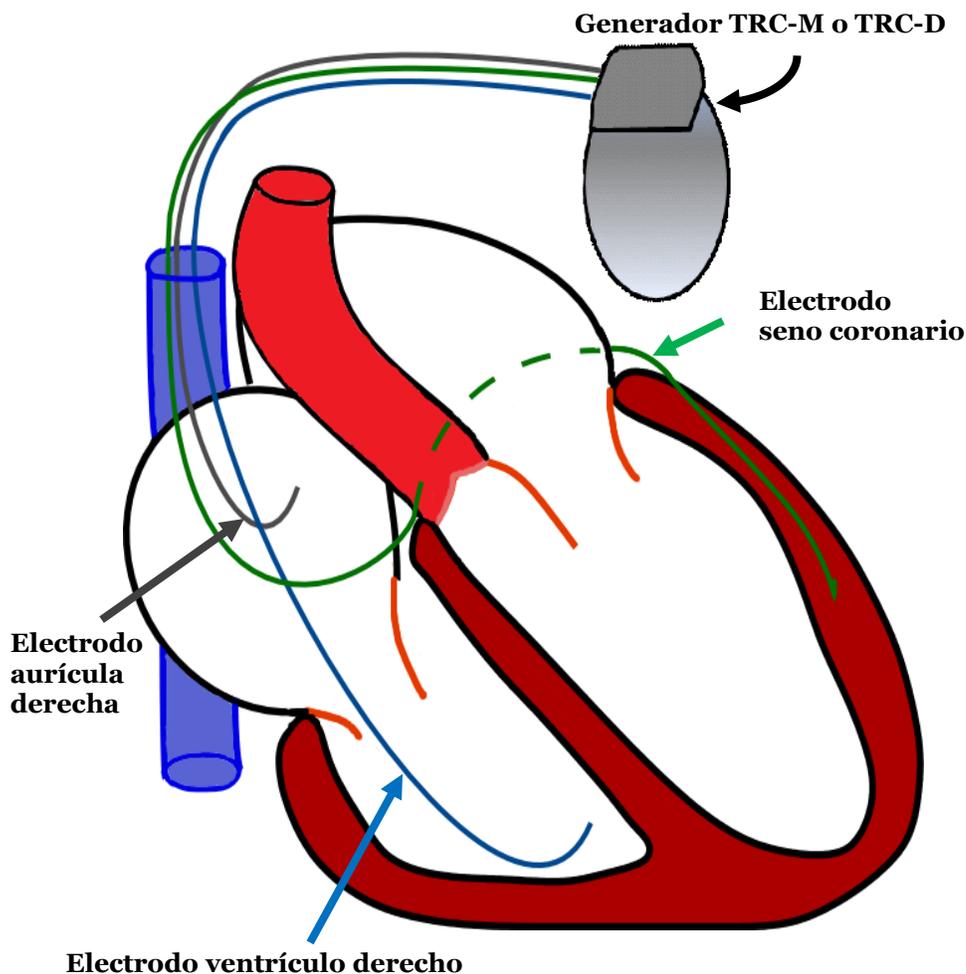


Figura 4. Componentes del dispositivo de TRC

Esta descoordinación mecánica se ha visto en sujetos con BRIHH en el ECG de superficie, habiéndose descrito una descoordinación mecánica similar en otros tipos de trastornos de la conducción eléctrica, incluso en pacientes con QRS estrecho, aunque la indicación de la estimulación biventricular en estos casos es más incierta.

Los mecanismos exactos responsables de los beneficios a corto y largo plazo en la TRC continúan siendo estudiados. Inicialmente se comprobó que la generación de dos frentes de activación eléctrica en ambos ventrículos “resincronizaba” o coordinaba la contracción alterada en el BRIHH, lo que mejoraba los parámetros hemodinámicos haciendo más eficiente la contracción del VI, aumentaba el gasto cardíaco sin aumentar el consumo miocárdico de oxígeno ni la frecuencia cardíaca, aumentaba el tiempo de llenado ventricular y reducía la asincronía. A corto y medio plazo estos efectos mecánicos provocaban una disminución de volúmenes del ventrículo izquierdo, un aumento de la fracción de eyección, y una disminución del grado de insuficiencia mitral. Este remodelado inverso del ventrículo se relacionaba con una mejoría a nivel clínico de la clase funcional, capacidad de ejercicio, eventos arrítmicos, hospitalizaciones por IC y muerte.^{38, 39}

La respuesta fisiológica a la TRC se ha comprobado en modelos animales de IC con asincronía, en los que se provocaba una descoordinación electromecánica mediante la ablación de la rama izquierda del haz de His o la estimulación rápida desde el VD. Estos modelos han permitido entender mejor los mecanismos fisiopatológicos de la TRC a nivel celular y molecular. La TRC revierte alteraciones bioquímicas existentes en el transporte del calcio, en el funcionamiento de los canales iónicos y en el acortamiento de sarcómeros, reduce la activación de kinasas de estrés y disminuye la apoptosis celular.^{40, 41} El conocimiento de dichas alteraciones permite avanzar en el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas así como en el desarrollo de biomarcadores que ayuden en la selección de candidatos a la TRC.

1.2.2 Estudios clínicos

El uso de la estimulación eléctrica como tratamiento en la IC fue descrito inicialmente por Hochleitner, que describió el uso de estimulación secuencial desde la aurícula derecha (AD) y el VD programando un intervalo AV corto en pacientes con IC sin indicación de marcapasos (MCP). Se demostró una mejoría en la clase funcional y un aumento en la presión arterial mediante la reducción de la insuficiencia mitral presistólica y aumento del periodo de llenado ventricular.⁴² Estos beneficios no se demostraron en estudios aleatorizados posteriores,^{43, 44}

dado que a pesar de la corrección de la asincronía AV, una estimulación crónica en VD mantiene una actividad asincrónica en el VI, deletérea para la función del mismo.⁴⁵

El concepto de estimulación biventricular fue introducido por los estudios observacionales de Bakker y Cazeau, que demostraron una mejoría de la capacidad funcional en pacientes con IC en clase funcional (CF) NYHA IV y BRIHH.⁴⁶⁻⁴⁸ A mitad de los años 90 se diseñó el estudio PATH-CHF para arrojar luz a la controversia entre el mejor modo de estimulación entre la estimulación AV, estimulación secuencial del VD o estimulación biventricular. Este estudio multicéntrico demostró la asociación de la estimulación crónica aurículo-biventricular con una mejora en la capacidad funcional y calidad de vida, así como un aumento significativo del umbral anaeróbico y consumo pico de oxígeno.⁴⁹ Los primeros estudios clínicos asociaban una mortalidad preoperatoria elevada debido al implante invasivo epicárdico vía toracotomía. Daubert fue el primero en describir el primer estudio con un implante transvenoso del electrodo ventricular izquierdo vía el seno coronario.⁵⁰ Simultáneamente, otros estudios demostraron los efectos agudos hemodinámicos con la estimulación aurículo-biventricular,⁵¹⁻⁵² y/o aurículo-ventricular izquierda,⁵³ mostrando un aumento significativo del gasto cardíaco, de la presión arterial sistólica y presión de pulso, en la dP/dt como índice de función sistólica global de la cámara, así como una disminución de las presiones de llenado. Posteriormente, se diseñaron diferentes estudios controlados y no controlados para evaluar la efectividad clínica de la TRC en pacientes con IC sintomática y QRS prolongado (>130ms). El estudio InSync confirmó la factibilidad de la estimulación biventricular en 68 pacientes con IC y síntomas graves, y demostró una mejoría significativa en la capacidad de ejercicio, clase NYHA y calidad de vida.⁵⁴

El primer estudio aleatorizado con la TRC fue el estudio MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardiomyopathy), que demostró una mejora significativa en la tolerancia al ejercicio, clase NYHA, fracción de eyección y consumo pico de oxígeno alcanzado.⁵⁵ Posteriormente el estudio MIRACLE (Multicentre InSync Randomized Clinical Evaluation) aleatorizó a 453 pacientes a implante de la TRC on/off. Se analizó la mejoría de síntomas, estado de la IC y calidad de vida, demostrando una mejoría significativa de la capacidad de ejercicio y calidad de vida, y una reducción en hospitalizaciones del 50% en los primeros 6 meses.⁵⁶ Aunque estos estudios iniciales no estuvieron diseñados para demostrar beneficio sobre morbimortalidad, un meta-análisis posterior de los mismos (Contak CD, MUSTIC, MIRACLE, InSync ICD) que incluía un total de 1634 pacientes, demostró una reducción del 51% en mortalidad por IC (del 3.5% al 1.7%), y una reducción del 21% en hospitalizaciones.⁵⁷

La primera evidencia sólida de los efectos beneficiosos en cuanto a mortalidad en pacientes sintomáticos fueron los estudios CARE HF y COMPANION, que aleatorizaron a 2333 pacientes en clase funcional III-IV con una duración del QRS >120ms, a tratamiento médico óptimo (TMO) frente a estimulación biventricular, en modo de TRC y marcapasos (TRC-M) en el estudio CARE-HF, o frente a TRC con y sin DAI en el estudio COMPANION. Ambos estudios tuvieron como objetivo primario la mortalidad por todas las causas junto a hospitalizaciones. El estudio CARE HF fue el primero en mostrar un beneficio en supervivencia en un grupo de 813 pacientes aleatorizados a TRC-M frente a TMO durante 29.4 meses, con una reducción del 36% del riesgo de muerte, un 52% del riesgo de hospitalización por causa cardíaca, y en conjunto un 37% del riesgo de muerte por cualquier causa u hospitalización por causa cardíaca ($p < 0.001$).⁵⁸ Basado en este estudio, se evitaría una muerte por cada 10 pacientes con IC avanzada tratado con TRC, así como una hospitalización por IC por cada 7 pacientes tratados. Este ha sido el único gran estudio que ha usado un criterio ecocardiográfico de asincronía para la selección de los pacientes con una duración del QRS entre 120 y 149 ms, requiriendo que este grupo de pacientes tuvieran un retraso interventricular mayor a 40 ms, medido como la diferencia en los tiempos pre-eyectivos aórtico y pulmonar por ecocardiografía-Doppler pulsado. Un análisis posterior demostró que el beneficio en la supervivencia estaba ligado al remodelado inverso (disminución de volúmenes y aumento de la FEVI), objetivado en los primeros meses tras el implante y que se mantuvo a lo largo del seguimiento.⁵⁹

El estudio COMPANION (The Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure) comparó un grupo control de pacientes con TMO frente a un grupo con estimulación biventricular (TRC-M) y otro con estimulación biventricular y DAI (TRC-D). El estudio se detuvo de forma prematura tras mostrar un aumento de la supervivencia con una reducción del riesgo relativo de muerte de un 24% en el grupo de TRC-M y de un 36% en el grupo de TRC-D. Además se redujo el objetivo combinado de mortalidad y hospitalizaciones por IC un 40% en el grupo de TRC-D, y un 34% en el grupo TRC-M.⁶⁰ Estos resultados conllevaron la inclusión de la TRC como terapia en las guías de IC. Un análisis posterior de coste efectividad del estudio COMPANION demostró el coste efectividad de la TRC, estimando un coste de 43000\$ por año de vida ajustado por calidad o QALY (quality-adjusted life-year) para la TRC-D y de 19600\$ para la TRC-M.

En los estudios siguientes se incluyeron pacientes con un estadio de la enfermedad menos avanzada y mejor clase funcional (clase NYHA I-II). Los resultados de estos estudios

derivaron en la extensión de la indicación de TRC a pacientes con IC y síntomas ligeros. El estudio REVERSE demostró por primera vez que la TRC mejora la estructura y función del VI en pacientes sin síntomas o con síntomas leves de IC. 610 pacientes en clase NYHA I-II se aleatorizaron a TRC-ON frente a TRC-OFF, comprobándose tras 12 meses de seguimiento, que los pacientes con TRC-ON experimentaron un mayor remodelado inverso, medido como cambio del volumen telesistólico indexado (VTSi VI), -18.4 ± 29.5 ml/m² vs. -1.3 ± 23.4 ml/m², $p < 0.0001$. Aunque no se demostró un cambio significativo en el objetivo primario compuesto sobre mejoría global de la IC, sí hubo una reducción relativa significativa del riesgo hasta la primera hospitalización por IC del 53%.⁶¹

El estudio MADIT-CRT incluyó 1820 pacientes en CF NYHA I (15%, sólo isquémicos) o II (85%), a los que aleatorizó a TRC-D o sólo DAI. El grupo de TRC-D experimentó una reducción del 41% del riesgo de hospitalizaciones por IC y del 34% del objetivo compuesto de muerte u hospitalización por IC.⁶² Aunque la mortalidad de forma aislada no se redujo en el primer análisis publicado, un estudio posterior a largo plazo (7 años medio de seguimiento), sí demostró una reducción en mortalidad con TRC frente a DAI, con un Hazard Ratio (HR) de 0.59, IC 95%: 0.43-0.80, $p < 0.001$ en aquellos pacientes con BRIHH.⁶³ El estudio RAFT (Resynchronization/ Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial) incluyó un 80% clase II NYHA II y 20% clase III, aleatorizados a TMO junto a implante de DAI frente a TMO y TRC. Hubo una reducción del riesgo relativo de muerte u hospitalización por IC del 25% y una reducción de muerte por todas las causas del 25% (HR 0.75, IC 95%: 0.62 - 0.91, $p = 0.003$).⁶⁴ Otros estudios han investigado el beneficio de la TRC en pacientes con indicación de estimulación crónica. Esto se basa en el efecto deletéreo de la estimulación crónica sobre el VD, que provoca la aparición de asincronía, alteraciones en la relajación y defectos de perfusión que finalmente produce un empeoramiento de la función del miocardio e insuficiencia cardíaca progresiva.^{45, 65} El estudio BLOCK HF incluyó este tipo de pacientes con FEVI menor o igual a 50% y CF I-III según la clasificación NYHA, a los que se implantó un dispositivo de TRC (con o sin DAI) y aleatorizaron a los pacientes a estimulación derecha o biventricular. Tras 37 meses de seguimiento los pacientes con estimulación biventricular tuvieron un mejor pronóstico, con una menor proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo primario, definido como la combinación de muerte, IC, o aumento de al menos 15% del volumen telesistólico indexado (HR 0.74, IC 95%: 0.60-0.90).⁶⁶ En la Tabla 4 se resumen los principales estudios clínicos aleatorizados sobre TRC.

Tabla 4. Principales estudios clínicos aleatorizados en Terapia de Resincronización Cardíaca

Estudio	Año	Número pacientes	Grupos (n)	Seguimiento medio	NYHA	FEVI	QRS	Hallazgos		Subgrupos según morfología QRS	Subgrupos según duración QRS
								Objetivo primario	Objetivo secundario		
MUSTIC ⁶⁷	2001	67	Cruzado: TRC-OFF / TRC-ON	6 meses	III	≤35%	≥150	↑ Test 6Min	↑ QOL, ↑ VO ₂ pico, ↓ hospitalizaciones, ↓ Clase NYHA, ↓ IM, ↑ EF,		
MIRACLE ⁵⁶	2002	453	TMO: 228 TRC: 225	6 meses	III-IV	≤35%	≥130	↓ Clase NYHA, Test 6Min, QoL	↓ DTDVI, ↓ IM, ↑ FEVI, ↑ VO ₂ pico	313 BRIHH 43 BRDHH 35 TCIV	Dur QRS media BRIHH 168.5±20.0 ms BRDHH 161.7±19.7 ms TCIV 153±20.2 ms
COMPANION ⁶⁰	2004	1520	TMO: 308 TRC-M: 617 TRC-D: 595	TMO: 11.9 meses TRC: 16.2 meses	III-IV	≤35%	≥120	↓ Mortalidad por todas las causas u hospitalización (grupo TRC-M y TRC-D)	↓ Mortalidad por todas las causas, mortalidad causa cardíaca	641 BRIHH 283 otros	120-147 ms (n=324) 148-168 ms (n=314) > 168 ms (n=287)

CARE-HF⁵⁸	2005	813	TMO: 404 TRC-M: 409	29.4 meses	III-IV	≤35%	≥120	↓ Mortalidad por todas las causas u hospitalización por eventos CV mayores (incluyendo IC)	↓ Mortalidad por todas las causas, ↓ Clase NYHA, ↑ QoL	730 BRIHH 35 BRDHH 10 TCIV	120-159 ms (n=290) >159 ms (n=505)
REVERSE⁶¹	2008	610	TRC-ON: 419 TRC-OFF: 191	12 meses (24 meses cohorte EU)	I-II	≤40%	≥120	No cambio significativo en objetivo clínico compuesto (muerte, hospitalización IC, peor clase NYHA)	↓ 1ª hospitalización IC ↓ VTSi VI	61 TCIV 115 BRDHH	120-151 (n=303) > 151 (n=307)
MADIT-CRT⁶²	2009	1820	DAI: 731 TRC-D: 1089	2.4 años	I-II	≤30%	≥130	↓ mortalidad por todas las causas u hospitalización por IC	↓ VTSVI No reducción de mortalidad por todas las causas	1281 BRIHH 228 BRDHH 308 TCIV	130-149 ms (n=645) > 149 ms (n=1175)
RAFT⁶⁴	2010	1798	DAI: 904 TRC-D: 894	40 +/- 20 m	II-III	≤30%	≥120 (200 MCP)	↓ mortalidad por todas las causas u hospitalización por IC	↓ Mortalidad por todas las causas	229 FA RV controlada 135 MCP QRS>199	Interacción QRS <150 ms vs QRS ≥150 ms: p=0.003
BLOCK HF⁶⁶	2013	918 -> 691	TRC (D/M): 349 MCP: 342	37 meses	I-III	≤50%		↓ Mortalidad por todas las causas o IC reagudizada o remodelado inverso	↓ Mortalidad o IC reagudizada ↓ IC reagudizada		

DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo, IM: insuficiencia mitral, QoL: quality of life, TMO: tratamiento médico óptimo, TRC-M: TRC-marcapasos, TRC-D: TRC-desfibrilador, VTSi VI: volumen telesistólico indexado del ventrículo izquierdo

1.2.3 Recomendaciones actuales

La TRC se ha convertido en un pilar del tratamiento de la IC desde su primer uso clínico hace ya más de 20 años, apoyado por los resultados de los grandes ensayos clínicos.

Las guías y recomendaciones clínicas actuales se basan en la duración del QRS, que ha sido el principal criterio de inclusión de los ensayos clínicos. De forma general, la mayor evidencia se centra en los pacientes con IC sintomática (CF II-IV ambulatoria), tratamiento médico optimizado, FEVI reducida $\leq 35\%$, y duración del QRS ≥ 150 ms.^{10, 68, 69} Los pacientes con duración intermedia del QRS (130-149 ms) con morfología de BRIHH reciben también una recomendación de recibir la terapia con menos evidencia, aunque sigue siendo clase I en las guías europeas. Hasta las últimas guías europeas de IC se consideraba aceptado el implante de TRC cuando el QRS era igual a 120 ms. Este límite ha cambiado recientemente dados los resultados negativos de la TRC en pacientes con QRS < 130 ms.⁷⁰⁻⁷²

Varios meta-análisis han concluido que la duración del QRS prevalece sobre la morfología del QRS, etiología de la IC u otras características clínicas como el sexo.^{38, 73} Aun así, los resultados de los EC se basan en la inclusión mayoritaria de pacientes con morfología del QRS de BRIHH, que tienen mayor probabilidad de respuesta. Otras morfologías del QRS como el BRDHH o el TCIV están representadas con un 10-30% de pacientes en los grandes estudios y tienen una menor indicación para el implante del TRC. Estas recomendaciones con menor evidencia se basan en análisis de subgrupos de los grandes ensayos clínicos, sin que se hayan desarrollado aún estudios dirigidos al efecto de la TRC en estos subgrupos. Los pacientes con estimulación crónica del ventrículo derecho han supuesto un porcentaje pequeño de pacientes (alrededor de 5%) o bien han sido excluidos de los estudios aleatorizados.

En la Tabla 5 se exponen las indicaciones de las guías americanas y europeas más recientes, siendo la diferencia principal la pérdida de indicación de la TRC en pacientes con QRS 120-129 ms, que se prevé será incluida en las siguientes guías americanas.

Tabla 5. Recomendaciones actuales para el implante de TRC

Guías americanas de IC (2013) ⁶⁹	Guías europeas de IC (2016) ¹⁰	Guías europeas TRC & DAI (2013) ⁶⁸
Pacientes con síntomas de IC, FEVI ≤35% con tratamiento farmacológico optimizado		
Clase I		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ RS, BRI, QRS ≥150 ms, NYHA III/IV (A), NYHA II (B) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RS, BRI, QRS ≥150 ms, NYHA II/III/IV (A) ▪ RS, BRI, QRS 130-149 ms, NYHA II/III/IV (B) ▪ RS o FA, indicación MCP de novo (A) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RS, BRI, QRS ≥150 ms, NYHA II/III/IV (A) ▪ RS, BRI, QRS 120-149 ms, NYHA II/III/IV (B) ▪ MCP (Upgrade), NYHA III-IV (B)
Clase IIa		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ RS, no BRI, QRS ≥150 ms, NYHA III/IV (A) ▪ RS, BRI, QRS 120-149 ms, NYHA II-IV (B) ▪ FA, criterios electroestimulación o TRC, con EV 100% (B) ▪ Implante de dispositivo con necesidad anticipada de EV significativa >40% (C) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RS, no BRI, QRS ≥ 150 ms, NYHA II-IV (B) ▪ FA, QRS ≥ 130 ms, NYHA III-IV, con EV previsible 100% (B) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RS, no BRI, QRS ≥150 ms, NYHA II-IV (B) ▪ FA, QRS ≥120 ms, NYHA III-IV, con EV 100% ▪ FA, EF baja y porcentaje alto de EV previsible (de novo) (B)
Clase IIb		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ RS, no BRI, QRS ≥ 120-149 ms, NYHA III/IV (B) ▪ RS, no BRI, QRS ≥150 ms, NYHA II (B) ▪ FEVI ≤30%, etiología isquémica, RS, BRI, QRS ≥150 ms, NYHA I (C) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RS, no BRI, QRS ≥130-149 ms, NYHA II/III/IV (B) ▪ Upgrade de MCP o DAI con alta proporción de EV (B) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RS, no BRI, QRS ≥120-149 ms, NYHA II/III/IV (B)
Clase III		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ QRS <120 ms ▪ No BRI, QRS <150 ms, NYHA I/II (B) ▪ Esperanza de vida <1 año (C) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ QRS <130 ms (B) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ QRS <120 ms (B)

BRI: bloqueo de rama izquierda del haz de His, EV: estimulación ventricular, IV se refiere a clase NYHA IV ambulatoria.

1.2.4 Respuesta a la TRC

A diferencia de la terapia médica en la IC, la TRC conlleva unas complicaciones potenciales y costes que determina el interés en detectar aquellos pacientes no respondedores. No existe una definición estándar del concepto de respondedor a la TRC, pudiendo hacer referencia a una mejora sintomática valorada por criterios clínicos o funcionales, o bien según criterios ecocardiográficos o hemodinámicos. También es controvertido el momento de la evaluación de la respuesta, la cual puede tratar de determinarse en el momento agudo tras el implante, a los pocos meses, o bien a largo plazo. En la Tabla 6 se exponen los criterios más comúnmente usados en los diferentes estudios.⁷⁴

Tabla 6. Criterios de respuesta en la TRC

Parámetro	Medida	Respuesta a los 6 meses
Clínico	Compuesto	Mejoría
	Clase NYHA	Disminución de al menos 1 clase
	Cuestionario Minnesota Living with Heart Failure	Disminución de ≥ 9 puntos
Capacidad de ejercicio	Test de los 6 minutos	Mejoría $\geq 10\%$
Características del VI	Volumen de VI	Disminución del $\geq 15\%$
	FE VI	Aumento del $\geq 5\%$
	Masa de VI	Cualquier disminución
	Índice de Tei	Cualquier disminución
Válvula mitral	Insuficiencia mitral	Disminución de severidad

En general el acuerdo entre ellos es bajo, como se mostró en un estudio realizado por Fornwalt y cols., donde se escogieron 17 criterios de respuesta usados en las publicaciones recientes más citadas (clínicos, ecocardiográficos y combinados). Estas fueron evaluadas sobre un grupo de 426 pacientes del estudio PROSPECT, encontrándose una tasa de respuesta a la TRC muy variable según el criterio usado (del 32 al 91%) y un acuerdo entre los criterios bajo, con un coeficiente Kappa de Cohen (κ) de 0.22 ± 0.24 (un acuerdo pobre viene definido como un coeficiente $\kappa \leq 0.4$).⁷⁵

A pesar de estas limitaciones se ha extendido la definición de la respuesta a la TRC según la mejoría de la FEVI y del VTS VI, siendo ambos parámetros objetivos, fáciles de obtener por

ecocardiografía, y dada la fuerte correlación del remodelado inverso tras la TRC con la supervivencia a largo plazo.⁷⁶

1.3 Técnicas de imagen en la evaluación de la TRC

1.3.1 Selección de candidatos a la TRC

Actualmente el papel de la imagen cardíaca en la selección de candidatos a TRC se basa en la determinación de la fracción de eyección, bien por técnicas de eco bidimensional con el cálculo de la regla de Simpson biplano, mediante ecocardiografía tridimensional o por resonancia magnética. Las recomendaciones actuales no consideran demostrada la utilidad de la imagen en otros pasos del implante o control tras el mismo. Sin embargo, una función sistólica disminuida junto a los criterios electrocardiográficos, según la morfología y anchura del QRS no parecen disponer de la suficiente sensibilidad y especificidad para detectar los posibles candidatos a mejorar tras la TRC, además de limitar el implante en aquellos sujetos que no tendrán respuesta al mismo.

A pesar del desarrollo de estudios clínicos para determinar los mejores candidatos a la TRC y los avances técnicos en cuanto a la técnica de implante y desarrollo de nuevo electrodos de estimulación, la tasa de no-respondedores se mantiene en al menos un tercio de los pacientes, pudiendo incluso empeorar su clínica con la aparición de complicaciones asociadas al implante del dispositivo, desarrollo de arritmias, etc. La tasa de complicaciones asociados al implante de dispositivos no es desdeñable, hasta 20% por shock inapropiado, 6% por infecciones o 17% por fallos en los electrodos, en estudio de >3000 pacientes con dispositivo (DAI o TRC-D) a lo largo de 12 años (incidencia acumulada).⁷⁷ Aun así, dado el beneficio potencial sobre la supervivencia que tiene la TRC, cualquier test usado para predecir la falta de respuesta a la misma debe tener una especificidad muy alta, que justifique el no ofrecer esta terapia.

El uso de las técnicas de imagen permite obtener información valiosa sobre el sustrato adecuado candidato a la TRC, los mecanismos de acción de la estimulación biventricular y el efecto de forma individual.⁷⁸

1.3.2 Factores en la respuesta a la TRC

La respuesta a la TRC está basada en múltiples factores que interaccionan entre ellos (Figura 5), intrínsecos al paciente (comorbilidades, etiología de la insuficiencia cardíaca, presencia y

localización de escara en el ventrículo izquierdo), a la técnica de implante (localización de los electrodos de estimulación en ventrículo derecho y en ventrículo izquierdo, tipo de electrodos, presencia de anatomía venosa adecuada en el ventrículo izquierdo), y al seguimiento posterior (programación del dispositivo).

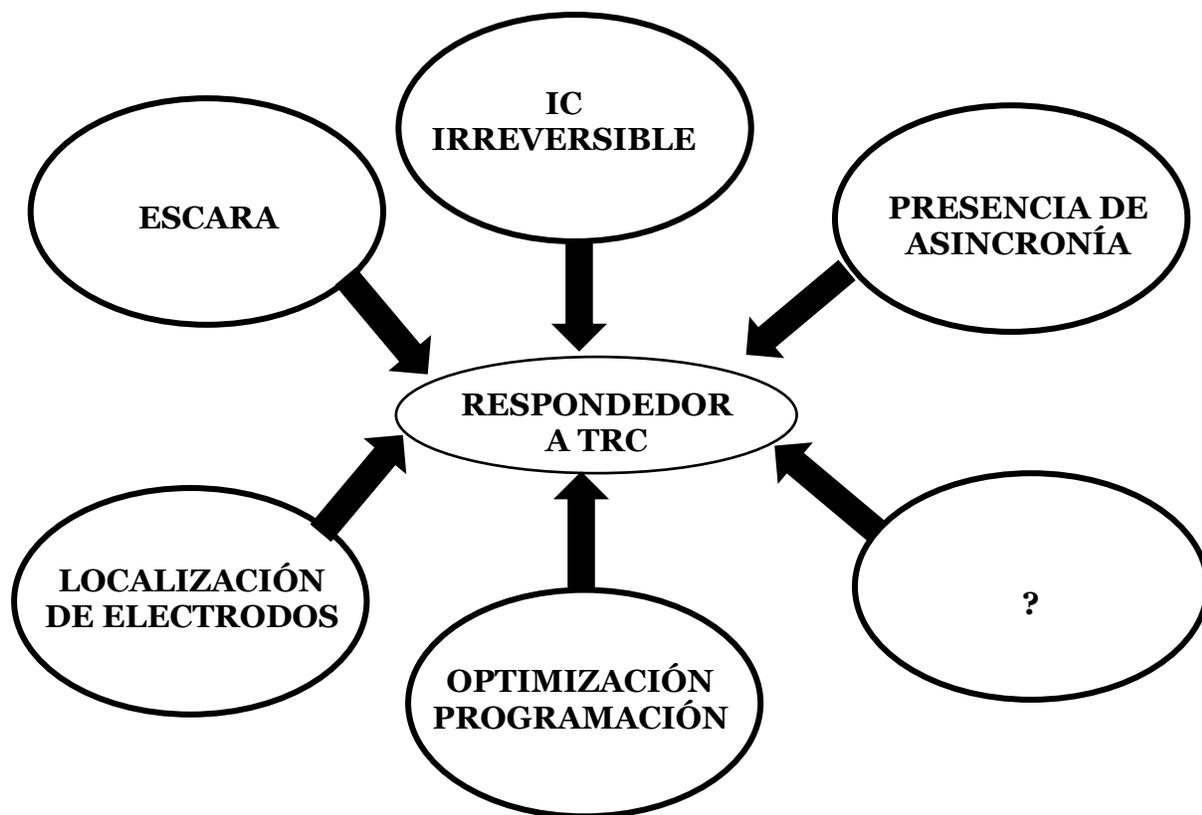


Figura 5. Factores determinantes en la respuesta a la TRC. Adaptado de Goresan, 2011.⁷⁹

- **Asincronía mecánica**

La presencia de descoordinación mecánica o asincronía puede detectarse por diferentes técnicas derivadas de la ecocardiografía, RM o SPECT. En un primer momento, el uso de técnicas de eco para seleccionar pacientes con alteraciones mecánicas y aumentar la tasa de respondedores dio resultados favorables,⁸⁰ aunque no se pudo demostrar en un estudio multicéntrico controlado.

La medición de la asincronía mecánica se basa en la detección de la contracción descoordinada entre las aurículas y los ventrículos (asincronía aurículo-ventricular), ambos ventrículos (asincronía interventricular) o entre las paredes del ventrículo izquierdo (asincronía intraventricular). Entre los parámetros más usados destacan el retraso de la

conducción interventricular, medido como la diferencia en el tiempo de eyección pulmonar y aórtico mediante Doppler pulsado, el retraso entre la contracción septo-pared posterior mediante modo-M, la diferencia entre la máxima velocidad sistólica de paredes contralaterales mediante Doppler tisular, o el retraso del *strain* radial entre pared septal y posterior mediante *speckle tracking*.⁸¹

El estudio PROSPECT utilizó parámetros derivados del modo-M, Doppler pulsado y de Doppler Tisular (DTI) antes del implante para seleccionar candidatos a la TRC. Se evaluó la respuesta a los 6 meses según un objetivo combinado de criterios clínicos (supervivencia y disminución de la clase funcional de la NYHA) y ecocardiográficos (desarrollo de remodelado inverso, definido como una disminución de volumen telesistólico del VI mayor o igual al 15% respecto al basal). Se incluyeron 426 pacientes candidatos a TRC: disfunción sistólica del VI severa, QRS prolongado y clase funcional III-IV. Tres parámetros Doppler se asociaron a una mejora clínica a la TRC: el retraso mecánico interventricular, el cambio en el tiempo de llenado del ventrículo izquierdo con respecto al intervalo RR y el tiempo pre-eyectivo ventricular izquierdo, aunque no se encontró ningún método con suficiente sensibilidad y especificidad asociado a la respuesta tras la TRC. Además este estudio mostró las limitaciones de estas técnicas por eco, como una alta variabilidad inter e intraobservador, la necesidad de calidad de imagen adecuada y la variabilidad entre diferentes vendedores.⁸²

La presencia o ausencia de asincronía medida por eco ha sido estudiada como factor pronóstico tras la TRC. Se considera asincronía radial significativa la medición de un retraso entre el septo y la pared posterior en la deformación (*strain*) radial mayor o igual a 130 ms. Este criterio se analizó en varios estudios unicéntricos de similar diseño con una población a estudio de cerca de 850 pacientes, demostrando que la ausencia de asincronía radial previa a la TRC se asociaba con un mayor número de hospitalizaciones por IC, trasplante cardíaco, implante de asistencia ventricular o muerte.^{83, 84} Asimismo la corrección de la asincronía basal se ha asociado con un mejor pronóstico en cuanto al descenso de eventos arrítmicos. En un sub-análisis del estudio MADIT-CRT, Kutiyifa y cols. demostraron un aumento de los eventos arrítmicos en pacientes con IC de grado leve (CF I-II) y persistencia de asincronía medida como la desviación estándar (DE) del tiempo al pico de *strain* transversal en 12 segmentos del VI.⁸⁵ Otros autores obtuvieron resultados similares en pacientes con IC más avanzada usando parámetros de asincronía basados en *strain* radial con *speckle tracking*⁸⁶ o en DTI.⁸⁷

Por otro lado, las técnicas de imagen como el TDI o *speckle tracking* mostraron la existencia de asincronía mecánica en pacientes con QRS estrecho (<120-130 ms). Inicialmente, parecía que la TRC podía ser beneficiosa en este tipo de pacientes, como se demostró en pequeños estudios unicéntricos.⁸⁸ Sin embargo, estos resultados no se confirmaron a nivel multicéntrico. Recientemente 809 pacientes se incluyeron en el estudio EchoCRT, todos con QRS <130 ms y presencia de asincronía mecánica demostrada por eco (retraso de velocidad sistólica por DTI de paredes opuestas ≥ 80 ms o retraso pared anteroseptal-posterior por *strain* radial (mediante *speckle tracking*) ≥ 130 ms. Se mostró incluso un efecto perjudicial de la TRC con un aumento de la mortalidad en el grupo de pacientes con la TRC-ON, que hizo suspender prematuramente el estudio.⁷⁰

Dados los hallazgos a nivel multicéntrico (PROSPECT), con una ausencia significativa de mejoría de la tasa de respondedores, actualmente no se recomienda ningún índice ecocardiográfico de asincronía como método de selección de candidatos a TRC.⁶⁸ Hay que tener en cuenta que en el estudio PROSPECT no se incluyó ninguna medida de asincronía derivado del *strain*, que inicialmente se basaban en el análisis en la diferencia temporal de los picos de contracción segmentaria. Posteriormente se han analizado índices basados en patrones de contracción que parecen asociarse a una mayor especificidad en la detección de aquellos sustratos con mayor respuesta a la TRC. En el bloqueo de rama izquierda típico, es posible detectar mediante técnicas de *strain* longitudinal la contracción temprana del septo con un estiramiento de rebote posterior combinado con una contracción tardía de la pared lateral. La ausencia de este patrón típico en aquellos pacientes con BRI parece asociarse a un peor pronóstico clínico.⁸⁹ Otros trabajos actuales basados en *strain* radial han diferenciado patrones de contracción según un determinado acoplamiento electromecánico, que varían en cada individuo según la interacción de múltiples factores, como la presencia de auténtica asincronía eléctrica o asincronía no eléctrica debido a escara o fibrosis. Estos últimos patrones de contracción se asocian a una ausencia de respuesta a la TRC y una mayor prevalencia de mortalidad o descompensaciones por IC.^{78, 90}

- **Escara**

Las diferencias en cuanto a supervivencia tras la TRC en pacientes con IC de etiología isquémica parecen similares a aquellos de etiología no isquémica, aunque en general estos últimos pacientes presentan mayor grado de remodelado inverso del VI.⁹¹ Sin embargo, la

presencia de escara transmural, un volumen grande de escara y la localización en la zona posterolateral sí se ha relacionado con peores resultados tras la TRC.

El realce tardío con gadolinio en la RM se considera el patrón oro para determinar la presencia y extensión de escara fibrótica en el miocardio. Ypenburg y cols. demostraron en 34 pacientes con IC de etiología isquémica una correlación significativa entre la cantidad de escara basal cuantificada por RMC y el cambio en volumen tele-sistólico tras 6 meses del implante de la TRC ($r = -0.91$, $p < 0.05$).⁹² Los mismos autores usaron técnicas de SPECT para estudiar 51 pacientes con IC de etiología isquémica analizando la localización y cantidad de escara, mostrando cómo la respuesta tras la TRC se asociaba a la cantidad de escara así como a la presencia de la misma en la región donde se encontraba el electrodo de estimulación izquierdo.⁹³ Otro estudio en 620 pacientes realizado por Adelstein y cols., de los cuales 190 eran isquémicos con estudio de perfusión miocárdica con SPECT Tl,²⁰¹ demostró que aquellos pacientes con una escara grande (determinada por una suma de score basal ≥ 27) tenían un pronóstico similar a 50 pacientes isquémicos con implante fallido del TRC, y significativamente peor que aquellos con escara pequeña ($p = 0.002$) y no isquémicos ($p \leq 0.001$).⁹⁴

La detección de escara miocárdica con ecocardiografía es menos sensible que la CRM o las técnicas de SPECT. Teóricamente las nuevas técnicas de deformación son capaces de distinguir segmentos con ausencia de acortamiento (aquinéticos) frente a los que se mueven de forma pasiva, habiéndose propuesto diferentes putos de corte basado en la amplitud de *strain* longitudinal o radial segmentario para definir segmentos con escara.^{95, 96} Utilizando un valor de *strain* radial $< 10\%$ como indicativo de segmento con escara, Sade y cols. mostraron que aquellos pacientes con localización del electrodo ventricular izquierdo en (o adyacente a) segmentos con escara mostraban una supervivencia menor frente a la localización alejada de la escara.⁹⁷ Sin embargo, el uso de las técnicas de eco para cuantificar y localizar la escara miocárdica no está aún extendido.

- **Posición de los electrodos**

De forma rutinaria, los electrodos de dispositivo TRC se implantan de forma transvenosa en la aurícula derecha, el ventrículo derecho (ápex o zona septal), y sobre la pared libre del ventrículo izquierdo a través del seno coronario. En el VI, normalmente se elige una vena coronaria en el segmento lateral o posterolateral, donde el electrodo pueda quedarse estable, sin provocar estimulación frénica. En ocasiones los electrofisiólogos se ayudan del estudio de

la anatomía venosa coronaria mediante TC previo al implante o venografía durante el procedimiento para mejor orientación del electrodo. Un sub-análisis del estudio MADIT-CRT, observó que la localización del electrodo en los segmentos apicales se asociaba a una mayor tasa de muerte y hospitalización (HR = 1.72, IC 95%: 1.09-2.71, $p=0.019$), comparado con segmentos basales y medios. En este mismo estudio no se encontraron diferencias significativas según la localización fuera anterior, lateral o posterior.⁹⁸ También en el estudio REVERSE la localización no apical tuvo mejor pronóstico en cuanto a muerte y hospitalizaciones comparado con localización apical (HR = 0.27; IC 95%: 0.11-0.63, $p=0.001$). Además en este estudio la localización del electrodo de estimulación del VI en posición lateral se asoció a mejor pronóstico frente a posición no-lateral (HR = 0.44, IC 95%: 0.19-0.99, $p=0.04$).⁹⁹

Estudios experimentales han mostrado cómo la pared lateral o posterolateral del VI corresponde al lugar de activación más tardío del VI, por lo que la estimulación desde este lugar daría lugar a una resincronización más efectiva. Este hecho se ha demostrado mediante técnicas de *speckle tracking* en dos ensayos clínicos aleatorizados. El estudio TARGET incluyó a 220 pacientes, que fueron aleatorizados a un implante convencional del electrodo del VI frente a aquellos en los que se realizó guiado por eco. Mediante el análisis del *strain* radial se describió el lugar de activación más tardío libre de escara transmural, que correspondería a miocardio viable (definido por una amplitud de *strain* <10%). Hasta un 70% de los pacientes en el grupo guiados por eco fueron respondedores (mostrando una reducción del volumen telesistólico de VI mayor o igual al 15%) frente a un 55% en el grupo con implante convencional ($p=0.031$). El grupo guiado por ecocardiografía tuvo una tasa menor de muerte y hospitalizaciones por IC (log-rank test, $p=0.031$).¹⁰⁰ Casi de forma simultánea, el estudio STARTER tuvo unos resultados similares. En este caso se incluyeron 187 pacientes, a los cuales 110 se implantó el electrodo de VI guiado según técnicas de *strain* radial. Aquellos pacientes con electrodos del VI en zonas correspondientes o adyacentes al segmento de activación más tardío tuvieron una supervivencia más libre de eventos, (HR = 0.40, IC 95%: 0.22-0.71, $p=0.002$).¹⁰¹ También se ha utilizado la RM cardíaca para guiar el implante en pacientes isquémicos; con mejor resultado cuando el electrodo se encuentra localizado en miocardio viable frente a una zona con escara transmural.¹⁰² Otros avances técnicos recientes enfocados a mejorar la estimulación son la estimulación endocárdica, los sistemas de fijación activa, los electrodos cuatripolares o la estimulación izquierda multisitio.¹⁰³⁻¹⁰⁶

- Otros

Son múltiples los estudios dirigidos a la evaluación de predictores ecocardiográficos de respuesta a la TRC, además de los ya comentados, como el grado de remodelado basal, el grado de afectación del VD o la evaluación hemodinámica.¹⁰⁷

1.4 Técnicas de *strain*

1.4.1 Consideraciones fisiológicas y técnicas

El ciclo cardiaco se divide en las fases consecutivas de contracción, relajación y llenado ventricular. La eficiencia global del VI está en gran parte determinada por la estructura cardiaca. El cardiomiocito es la unidad celular del músculo cardiaco, que se agrupa en fibras musculares sujetas por matriz extracelular cuyo principal componente es tejido conjuntivo colágeno.

Aunque la arquitectura ventricular izquierda no se conoce aún del todo, parece que puede descomponerse en una banda miocárdica continua que se enrolla en una doble hélice.¹⁰⁸ En el subendocardio los miocitos se disponen en forma de banda helicoidal hacia la derecha, que va progresivamente cambiando a una hélice hacia la izquierda en el subepicardio. De esta forma, la deformación del ventrículo izquierdo sigue una dirección mayoritariamente longitudinal en el subendocardio (a unos 80° del plano circunferencial), a nivel del mesocardio siguen una dirección circunferencial (0°) y el subepicardio sigue una dirección oblicua (-60°).¹⁰⁹ Esta conformación especial contribuye a la sucesión de eventos mecánicos durante el ciclo cardiaco, que ha podido conocerse mediante estudios con RM y sonomicrometría. La región del subendocardio contribuye principalmente a la mecánica longitudinal del VI, mientras que el meso y epicardio contribuye al movimiento de rotación. La activación eléctrica y la deformación se propagan desde el ápex a la base y desde el endo al epicardio.

En la contracción isovolumétrica se produce un acortamiento precoz del subendocardio (hélice derecha) con un estiramiento de las fibras epicárdicas, que resultan en una rotación inicial horaria del ápex (observando al corazón desde la punta). En la fase de eyección ventricular, se contraen fibras del endo y epicardio, desde el ápex donde se acortan con mayor magnitud a la base. Predomina la acción de las fibras subepicárdicas, que dada su disposición provoca una rotación antihoraria del ápex y horaria de la base produciéndose una torsión (o *twist*) global antihoraria del VI, con acortamiento en la dirección circunferencial. Existe un

acortamiento postsistólico en la región del subepicardio apical y del subendocardio basal que da lugar a una relajación en ambas hélices de forma escalonada y en direcciones opuestas.

La relajación de la cámara ventricular comienza en el subendocardio apical (hélice derecha) justo antes del cierre de la válvula aórtica, extendiéndose del ápex a la base en la relajación isovolumétrica. Al cerrarse la válvula aórtica se relajan las fibras subepicárdicas ascendentes (hélice izquierda) en una dirección opuesta, comenzando desde la base y progresando hacia el ápex en la fase de llenado temprano. Al relajarse las fibras subendocárdicas se produce una rotación horaria del ápex, actuando como una espiral comprimida que se libera, generando una diferencia de presión con menor presión en el ápex que en la base, lo que crea una fuerza de succión que facilita el llenado del VI. Este *untwisting* (o detorsión) diastólico se facilita por la relajación progresiva del subepicardio de la base al ápex. La última región en relajarse es el subepicardio de la región apical, que ayuda a mantener los gradientes de relajación transmural y de la base al ápex para la restauración diastólica activa de la cavidad del VI.

Así, de forma sencilla la mecánica cardíaca causante de la eyección del VI se puede descomponer en un acortamiento circunferencial y longitudinal, un engrosamiento radial y torsión de las fibras que componen el miocardio (Figura 6).

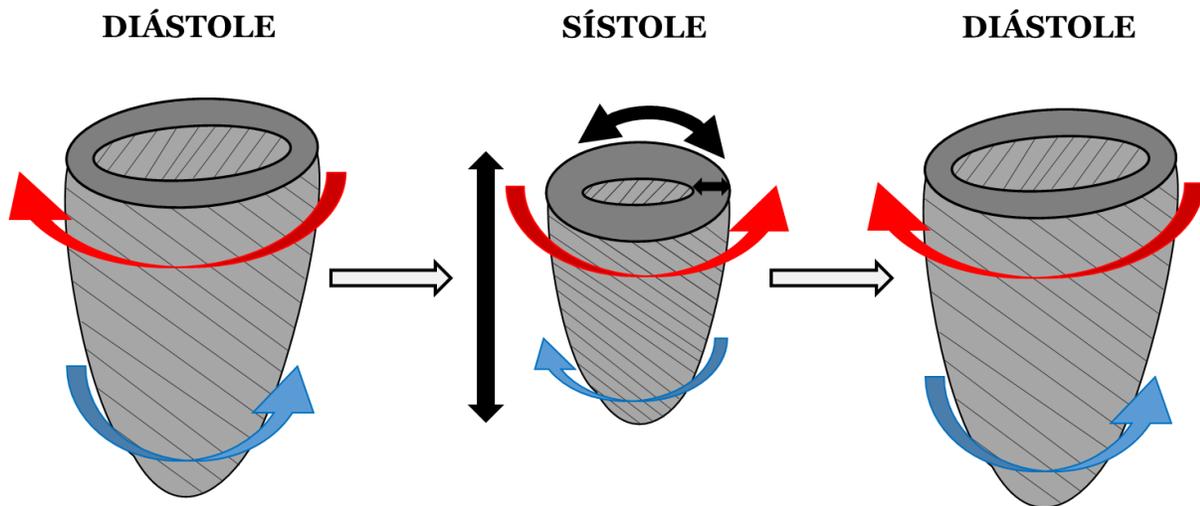


Figura 6. Deformación miocárdica durante el ciclo cardíaco

La aparición de nuevas técnicas de imagen en resonancia magnética y ecocardiografía para valoración de deformación miocárdica ha supuesto un avance en el análisis más preciso de la mecánica biventricular regional y global.

La deformación o *strain* ϵ se define como el porcentaje de acortamiento o alargamiento de un segmento en relación a la longitud original, pudiéndose representar con esta ecuación:

$$\epsilon(t) = (L(t) - L_0) / L_0$$

L(t): longitud en un tiempo determinado; L₀: longitud inicial

Esto representa el strain Lagrangiano, usado cuando se conoce la longitud inicial. En el caso del estudio de la deformación miocárdica durante la sístole y diástole, en el que se desconoce la longitud inicial, se usa el *strain* natural ϵ_N , que relaciona la variación de longitud (ΔL) con la longitud instantánea (L).

$$\epsilon_N(t) = \Delta L(t) / L(t)$$

El valor de *strain* carece de unidad, y se expresa como un porcentaje, pudiendo ser positivo o negativo según haya alargamiento o acortamiento.

Los primeros datos sobre deformación se obtuvieron basados en técnicas de Doppler Tisular a final de los años 90, que a partir de la información sobre la velocidad del miocardio en la dirección del ultrasonido estima el grado de deformación segmentaria mediante la integración a lo largo del ciclo cardiaco.¹¹⁰ Al tratarse de técnica de DTI, presentaba como limitaciones los artefactos causados por la traslación del corazón, la baja resolución temporal y la alta dependencia del ángulo de insonación del Doppler, lo que inhabilita el análisis en aquellos segmentos no alineados con el Doppler en el eje longitudinal, muy frecuente en pacientes con corazones remodelados y dilatados.

Posteriormente se desarrollaron técnicas de análisis de deformación miocárdica a partir de *speckle tracking*, que se basa en el rastreo de marcas acústicas (*speckles*) que aparecen de la incidencia del haz de ultrasonidos sobre el tejido miocárdico. Estas marcas se mantienen suficientemente estables entre fotogramas consecutivos lo que permite el cálculo semiautomático de la deformación entre ellas en los principales ejes de movimiento cardíaco (Figura 7). Mediante las técnicas de ecocardiografía con *speckle tracking* en dos dimensiones se obtiene la deformación longitudinal y radial (también denominado transversal) en los planos longitudinales y la deformación circunferencial y radial en los ejes cortos.¹¹¹ También se han desarrollado técnicas de *speckle tracking* en la ecocardiografía de 3 dimensiones, que permite el cálculo del *strain* a partir del mismo volumen 3D, aunque con una resolución temporal y espacial menor.¹¹²

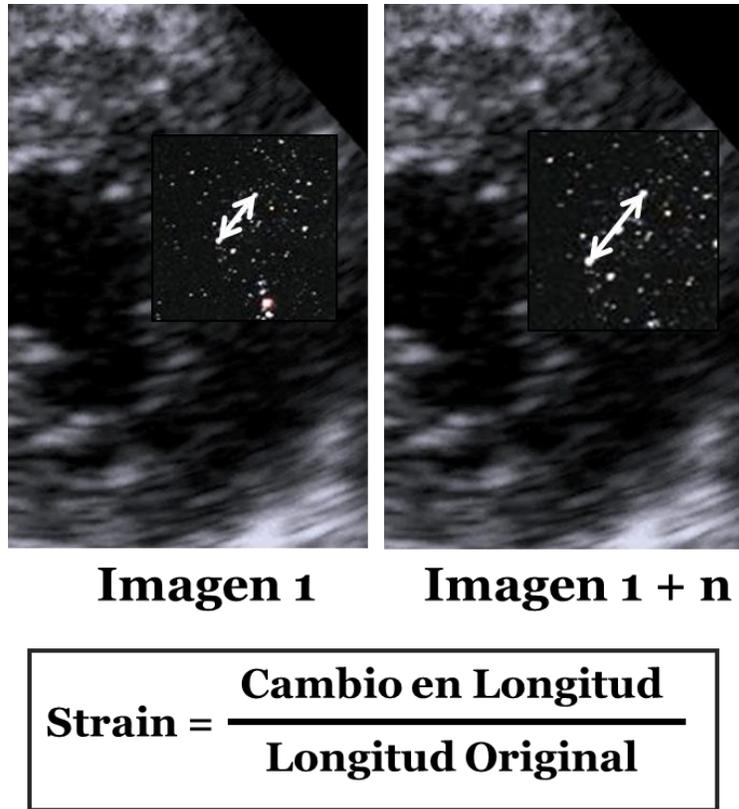


Figura 7. Strain medido por ecocardiografía con speckle tracking. Adaptado de Gorcsan, 2011.¹¹³

Esta técnica ecocardiográfica permite la cuantificación de la deformación miocárdica en sus tres componentes, longitudinal, circunferencial, y radial, que a su vez permite valorar la rotación y la torsión del VI. Ha sido validada frente a técnicas de sonomicrometría y resonancia magnética con tagging miocárdico, consideradas las técnicas de referencia.^{114, 115}

Las ventajas fundamentales sobre las técnicas basadas en DTI incluyen la mayor independencia del ángulo del ultrasonido así como el no requerimiento de imágenes especializadas para el análisis, ya que el análisis de *speckle tracking* se realiza sobre imágenes ecocardiográficas convencionales en modo-B.^{113, 116} Sin embargo, sigue existiendo cierta dependencia al ángulo del ultrasonido, ya que el *strain* radial tiene polaridad opuesta al *strain* circunferencial o longitudinal, por lo que se infraestimarán los valores absolutos de *strain* cuanto mayor desvíe del eje mayor. Asimismo la mejor resolución espacial en dirección lateral hace que los resultados del *strain* sean más válidos en la dirección del haz de ultrasonido. Como todas las medidas basadas en el acortamiento de fibras, el *strain* sistólico depende de la

postcarga, por lo que habrá que tener en cuenta los valores de presión sistólica en la interpretación de los valores de *strain*, así como el género y edad.^{117, 118}

Como desventajas de las técnicas de deformación basadas en *speckle tracking*, se precisa de imágenes de calidad por la fácil presencia de señal ruido, movimiento de señales fuera del plano de insonación (*signal drifting*) y el número de imágenes/segundo limitados (de 40 a 90 imágenes/segundo comparado con >100 imágenes/segundo del DTI).¹¹⁹

Una desventaja que ha impedido el uso extendido de las técnicas de *strain* en la variabilidad entre diferentes fabricantes y *softwares*, determinado por el cálculo en distintas capas del miocardio y del uso de diferentes metodologías de análisis. En un documento reciente promovido por las sociedades americana y europea de ecocardiografía, el *strain* global longitudinal (SGL) derivado del endocardio fue el único parámetro común entre varios *softwares*, con una reproducibilidad buena y mayor que la reproducibilidad de la FEVI. Sin embargo, se demostró una diferencia pequeña pero significativa en los valores globales de *strain* longitudinal entre varios fabricantes, siendo esta mucho mayor en los valores segmentarios, que impide que actualmente existan unos valores de referencia de los mismos.¹²⁰

En los últimos años el *strain* bidimensional basado en el análisis de *speckle tracking*, está siendo implementado en el estudio de la deformación miocárdica y su uso en múltiples aplicaciones clínicas continúa expandiéndose. La información obtenida es amplia en cuanto a amplitud y temporalidad: valor de deformación global en múltiples direcciones, valores segmentarios, variabilidad de los picos de deformación segmentario. Se ha demostrado su utilidad en el diagnóstico precoz de afectación cardiaca en distintas patologías, como en los pacientes oncológico que reciben tratamientos cardiotóxicos. Además de en el campo de la cardiooncología, esta técnica ha sido estudiada en el diagnóstico de miocardiopatías como la miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía dilatada y también en la enfermedad coronaria.¹²¹⁻¹²³

1.4.2 *Strain* global, función miocárdica y uso clínico

La cuantificación de la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo es de suma importancia desde el punto de vista diagnóstico y pronóstico en los pacientes con cardiopatías en general y con IC en particular. Los índices ideales que evalúan la contracción o relajación global deberían ser sensibles sólo a los cambios del estado inotrópico o contractilidad intrínseca del miocardio, pero insensibles a las condiciones de carga, la frecuencia cardiaca y

a la geometría del VI. Esto no se cumple en la gran mayoría de índices empleados habitualmente, y más aún en los índices de función regional.¹²⁴

De forma habitual, la medida más extendida y usada es la FEVI, cuya determinación influencia la clasificación etiológica de la IC, el inicio de medicación, la indicación de implante de dispositivos, así como la estimación del pronóstico clínico. El método recomendado para su medición se basa en el método biplano por Simpson usando los volúmenes de 4 y 2 cámaras desde los planos apicales.¹²⁵ A pesar de ser un índice general de función con un cálculo sencillo, está limitado por la gran influencia de la geometría ventricular y la situación hemodinámica, además de no poder distinguir con su uso el papel relativo de los diferentes componentes de la estructura miocárdica (deformación multidireccional y rotación), que se ven afectados en diferentes patologías a pesar de mantener una FEVI aparentemente normal. Es por tanto una medida poco sensible en algunos tipos de patología, como con la presencia de hipertrofia ventricular, así como para detectar pequeños cambios en la función ventricular. Asimismo, la medición de la FEVI se asocia a una pobre fiabilidad test-retest y su uso como valor pronóstico es limitado cuando la medida está muy cercana al rango de referencia.¹²⁶ De este modo han ido surgiendo nuevos parámetros para mejorar la valoración de la función ventricular y para detectar de forma precoz alteraciones en la función que permita estratificar individuos asintomáticos.

La medición del *strain* mediante técnicas de *speckle tracking* permite el análisis de la deformación miocárdica en los planos longitudinal, circunferencial y radial, tanto de forma global como segmentario. El parámetro más usado y validado como medida de función global del VI es el SGL, calculado de la media de todos los valores pico regionales sistólicos, obtenidos desde los planos longitudinales apicales de 4, 3 y 2 cámaras, usando el momento de cierre de la válvula aórtica como señal del fin de la sístole. El valor de *strain* global longitudinal (SGL) normal varía de -15.9 a -22.1% (medio -19.7%) en individuos sanos, existiendo en la actualidad variabilidad entre distintos *softwares* y fabricantes.¹²⁵ Los valores de *strain* global circunferencial (SGC) normal varían de -20.9% a -27.8% (media -23.3%), y de *strain* global radial (SGR) de 35.1% a 59.0% (media 47.3%).¹¹⁷ El SGL y SGC se expresan en números negativos ya que en sístole existe un acortamiento longitudinal y circunferencial, siendo la distancia final entre dos *speckles* menor que la inicial. Cuanto más negativo sean el número de *strain*, o de otra forma, cuanto mayor sea el número en cifras absolutas, existirá mayor deformación global y mejor función contráctil.

El SGL ha demostrado tener una mayor sensibilidad en la medida de la función sistólica global por varios motivos. En primer lugar el *strain* longitudinal aporta información sobre la deformación longitudinal que viene determinada en su gran parte por las fibras del subendocardio, que son las que inicialmente se afectan en muchas patologías por su mayor susceptibilidad a la isquemia. Las medidas de SL se relacionan con el desplazamiento del volumen de sangre, estando por tanto relacionadas con la FEVI que mide cambio de volumen, pero añadiendo la información en cuanto a cambio en la forma del VI durante la sístole.¹²⁷ Por esta razón, la FE sobreestima la función sistólica en ventrículos con hipertrofia, donde la reducción de volumen en porcentaje puede ser normal o incluso supranormal cuando existe disfunción longitudinal, que podrá ser detectada de forma precoz con el SGL.

El SGC también se ha usado como marcador de disfunción miocárdica, siendo las fibras circunferenciales de la capa media del miocardio las predominantes del VI, y el acortamiento circunferencial el principal determinante del volumen latido.¹²⁸ El uso de técnicas de imagen en el estudio de los parámetros de deformación ha permitido comprender la fisiopatología en diferentes modelos de cardiopatía. En el caso de la insuficiencia cardiaca, se ha visto una alteración inicial del acortamiento longitudinal en aquellos sujetos con factores de riesgo susceptibles de desarrollar IC (lo que equivale al estadio A de la Sociedad Americana de Cardiología) en comparación con sujetos sanos.¹²⁹ Esta primera afectación longitudinal viene explicada por la mayor sensibilidad de las fibras del subendocardio al estrés parietal y a la isquemia, con una respuesta compensatoria inicial de las fibras circulares que aumentan su función (aumento del *strain* circunferencial y radial), que se ven posteriormente afectadas a medida que progresa la disfunción ventricular.¹³⁰

Actualmente las medidas de *strain* se usan en el diagnóstico y pronóstico de ciertas cardiopatías, donde se ha visto superioridad a la FE.¹³¹ En el caso de la cardiooncología, la capacidad de detección de disfunción subclínica con las medidas de *strain* aporta una herramienta para el diagnóstico temprano de cardiotoxicidad así como información pronóstica.¹³² El análisis de deformación aporta un valor añadido en la evaluación diagnóstica de los casos con aumento del espesor parietal, sea debido a una cardiopatía hipertensiva, miocardiopatía hipertrófica (MCH),^{133, 134} depósito de amiloide¹³⁵ o respuesta fisiológica en el corazón del atleta.¹³⁶

En pacientes con MCH y función sistólica aparentemente normal un valor bajo de *strain* regional y global puede ser un marcador de fibrosis miocárdica. Un trabajo de Saito en 48

pacientes con MCH, estudiados con RM y con FEVI normal, mostró un menor SGL en aquellos pacientes con realce tardío (-11.8 ± 2.8 vs -15 ± 17 , $p < 0.001$).¹³⁷

En la cardiopatía isquémica varios estudios han mostrado la capacidad de las medidas de *strain* para predecir el tamaño del infarto, el remodelado del VI y su viabilidad, aunque en este escenario clínico su uso aún no se ha extendido en la práctica habitual fuera del campo de investigación.¹²¹ La capacidad de las técnicas de *speckle tracking* en diferenciar contracción activa frente a movimiento pasivo ofrece una ventaja en cuanto a la detección de segmentos con escara transmural, aunque las medidas regionales tienen peor reproducibilidad que las globales.^{74, 138}

En un estudio prospectivo en 41 pacientes evaluados con RM y ecocardiografía en los primeros cinco días tras un infarto, el parámetro ecocardiográfico con mayor precisión diagnóstica fue el *strain* circunferencial, con una sensibilidad y especificidad para identificar infarto transmural frente a no transmural del 78% y 75%, respectivamente, con un punto de corte de -10.5%.¹³⁹

Otras indicaciones emergentes son el análisis de los parámetros de *strain* en diferentes valvulopatías, donde su afectación temprana previo a la reducción de la FE permite seleccionar aquellos pacientes en mayor riesgo con un posible peor pronóstico postoperatorio, tanto en la estenosis aórtica¹⁴⁰ o la insuficiencia mitral.¹⁴¹ Asimismo se están desarrollando las técnicas de deformación en la evaluación y uso pronóstico de la función del VD¹⁴² o de la aurícula izquierda.¹⁴³

El valor pronóstico del *strain* y su capacidad como predictor de mortalidad y eventos cardíacos se ha descrito en múltiples estudios.^{131, 144, 145} En un análisis de 546 pacientes evaluados con ecocardiografía, un valor de SGL $\geq -12\%$ se asoció a una fracción de eyección del VI $\leq 35\%$, siendo el SGL un predictor de mortalidad superior a la FEVI o al score de motilidad parietal.¹⁴⁵ Un meta-análisis reciente ha demostrado la superioridad del SGL sobre la FEVI en 5721 pacientes con diferentes cardiopatías: insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular, enfermedad valvular o amiloidosis cardíaca.¹³¹

En un análisis del estudio MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), el valor de SGC medido por técnicas de tagging en RM predijo la aparición de IC en 1768 individuos asintomáticos, independientemente de su FEVI, índice de masa miocárdica, u ocurrencia de infarto de miocardio, con un HR de 1.15 por 1%, IC 95%: 1.01–1.31, $p = 0.03$.¹⁴⁶ En pacientes con IC y FEVI conservada, se ha comprobado la alteración del SGL y SGC en comparación con

controles sanos y controles hipertensos sin IC.¹⁴⁷ Varios estudios han demostrado su valor pronóstico en esta entidad.¹⁴⁸ Un análisis del *strain* global en 447 pacientes con IC y FEVI conservada del estudio TOPCAT determinó la asociación de un valor de SGL >-15.8% con el riesgo de muerte u hospitalización por IC, con un HR ajustado de 2.14, IC 95%: 1.26-3.66, p=0.005, independientemente de otras variables clínicas y ecocardiográficas.¹⁴⁹

Varios grupos han publicado el valor pronóstico del *strain* global en pacientes con IC y FEVI deprimida. Cho y cols. identificaron el valor de SGC y SGL en 201 pacientes hospitalizados por IC sistólica aguda que fueron seguidos clínicamente durante una media de 39±17 meses, durante los cuales un 23% de los pacientes sufrieron algún evento (nueva hospitalización por IC o muerte). El valor del SGL y especialmente del SGC ofreció un valor añadido a un modelo pronóstico que incluía otros valores del ecocardiograma como la FEVI o la relación de E/e'.¹⁵⁰ Motoki y cols. analizaron el SGL y SGC en 194 pacientes con IC crónica y FEVI reducida. Un SGL reducido se asoció a una peor función diastólica y una peor función de ventrículo derecho. Durante un seguimiento de 5 años el SGL se asoció a muerte u hospitalización por IC mostrando un valor pronóstico incremental a la FEVI y a otros parámetros clínicos. En este estudio un valor de SGC reducido predijo eventos adversos sólo en el grupo de no-isquémicos.¹⁵¹

Mignot y cols. propusieron un valor de corte de SGL >-7% como el de mayor probabilidad de eventos cardíacos durante 12 meses de seguimiento en 147 pacientes con FEVI ≤45%.¹⁵² Otro estudio similar en 125 pacientes confirmó el valor pronóstico del SGL, con un valor de -9% asociado a una sensibilidad y especificidad del 83% y del 54% respectivamente para predecir eventos cardíacos mayores (hospitalización por IC, trasplante cardíaco o muerte). Posteriormente otros autores obtuvieron resultados similares, con una asociación significativa del SGL a muerte, trasplante cardíaco, hospitalizaciones y arritmias ventriculares.¹⁵³

1.4.3 Técnicas de *strain* y TRC

La aplicación de las técnicas de *strain* en el campo de la TRC ha tenido como principal objetivo valorar la asincronía mecánica del ventrículo izquierdo. La independencia del *strain* del ángulo de incidencia del haz de ultrasonidos permite diferenciar la contracción activa frente al movimiento pasivo en el miocardio. Por tanto, puede determinarse la mecánica regional de forma más correcta. Con este fin se han valorado las diferencias entre los tiempos de contracción de las diferentes paredes del VI en el plano radial y longitudinal, relacionando

la asincronía mecánica basal con la predicción de resultados tras la terapia de resincronización cardíaca. Uno de los parámetros más usados es el *strain* radial en el eje corto. Un retraso entre los picos de *strain* radial del septo y la pared posterior mayor o igual a 130 ms se considera asincronía significativa y se ha asociado a una respuesta favorable tras la TRC asociándose a remodelado ventricular y mejoría de la supervivencia.⁸³ Otros grupos han determinado mediante el *strain* longitudinal los diferentes patrones de contracción asociados a respuesta de la TRC. Se considera un buen sustrato para la TRC la detección de contracción septal precoz con estiramiento de la pared lateral del VI seguida de una contracción de la pared lateral. La ausencia de este patrón contráctil longitudinal se asocia a un aumento de la mortalidad tras la TRC.⁸⁹ Múltiples estudios han mostrado la asociación de estos parámetros ecocardiográficos con el pronóstico de los pacientes tras la TRC, aunque el beneficio como criterio de selección no se ha demostrado en estudios aleatorizados por lo que su uso no se ha extendido a la práctica clínica habitual.

El grado de asincronía basal y post TRC se ha relacionado con el riesgo de aparición de arritmias ventriculares. Un sub-análisis del estudio MADIT mostró que la mejoría de los parámetros de asincronía en el grupo de pacientes con BRIHH y TRC se asociaba a una reducción de arritmias ventriculares, con un HR de 0.30 (IC 95%: 0.12–0.77, $p = 0.01$) frente al grupo control portador de DAI. En este caso el grado de asincronía se midió con la desviación estándar de los tiempos al *strain* pico transverso en los planos apicales de 4 y 2 cámaras.⁸⁵ Posteriormente otro grupo de trabajo obtuvo resultados similares utilizando parámetros de asincronía con el *strain* radial. En una cohorte de 266 pacientes con IC sintomática, la presencia de asincronía tras la TRC aumentaba el riesgo de arritmias ventriculares hasta 4 veces.⁸⁶ En el plano longitudinal se ha utilizado otro parámetro llamado dispersión mecánica, que mide la desviación estándar del tiempo del QRS al *strain* pico longitudinal de las 18 curvas segmentarias obtenidas de los planos apicales.¹⁵⁴ En un grupo de 170 pacientes se vio que los pacientes con más eventos arrítmicos tras el implante de TRC tenían mayor dispersión mecánica (112 vs 80 ms, $p = 0.001$). Se demostró que por cada 10 ms de aumento de dispersión mecánica medida a los 6 meses del implante del TRC, el riesgo de arritmias ventriculares aumentaba 1.2 veces (HR 1.2, IC 95%: 1.06-1.35, $p = 0.005$).¹⁵⁵

Asimismo se han aplicado las técnicas de *strain* en el estudio de la activación mecánica del ventrículo izquierdo, con lo que es posible guiar el implante del electrodo ventricular izquierdo en el sitio de activación mecánica más tardía. Dos estudios, TARGET y STARTER, demostraron que el implante guiado por técnicas de *strain* radial mejora el porcentaje de

pacientes con remodelado inverso y disminuye los ingresos por IC y la mortalidad.^{100, 101} La medición de *strain* radial se realizó sobre los ejes cortos a nivel de la válvula mitral (basal) y de los músculos papilares (medio) detectando el pico de contracción radial más tardío. Además, en el estudio TARGET se evitaron aquellos segmentos con presencia de escara, detectado por un *strain* radial segmentario de amplitud pequeña (<10%). Otros estudios pequeños han demostrado cierta utilidad del strain para valorar escara miocárdica, segmentaria o global, aunque los datos en pacientes con función miocárdica deprimida son escasos.⁹⁵

Capítulo 2.

Hipótesis y Objetivos

2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis

- El estudio de la deformación del miocardio estudiada mediante técnicas ultrasónicas de *speckle tracking* proporciona información adicional a los métodos convencionales sobre la función global del ventrículo izquierdo, aporta un beneficio diagnóstico y es útil para la toma de decisiones clínicas en pacientes con insuficiencia cardiaca.
- En pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática candidatos a terapia de resincronización cardiaca, un valor disminuido de *strain* global longitudinal y circunferencial pone de manifiesto la existencia de enfermedad avanzada. Por tanto, estos valores disminuidos predicen la ausencia de respuesta ecocardiográfica tras la terapia de resincronización cardiaca y una mayor probabilidad de muerte, trasplante cardiaco, necesidad de asistencia ventricular, hospitalización por insuficiencia cardiaca o eventos arrítmicos.

2.2 Objetivos

Objetivos principales

- Analizar mediante técnicas de *speckle tracking* la función sistólica del ventrículo izquierdo a partir de imágenes de ecocardiografía bidimensional en una cohorte de pacientes consecutivos sometidos a terapia de resincronización cardiaca en un centro hospitalario terciario.
- Evaluar el valor pronóstico de los valores de *strain* global longitudinal y circunferencial del ventrículo izquierdo en la respuesta ecocardiográfica a los 6 meses del implante de la terapia de resincronización.
- Determinar el valor pronóstico de los valores de *strain* global longitudinal y circunferencial del ventrículo izquierdo en la evolución clínica a largo plazo tras el implante de la terapia de resincronización, en función de la concurrencia de tres eventos clínicos combinados: 1) muerte, trasplante o implante de asistencia ventricular (evento combinado primario), 2) muerte u hospitalización por insuficiencia cardiaca (evento combinado secundario), y 3) la aparición de arritmias ventriculares.

- Determinar el valor pronóstico incremental del *strain* global del ventrículo izquierdo sobre otros parámetros clínicos, ecocardiográficos y electrocardiográficos en la supervivencia de estos pacientes.

Objetivos secundarios

- Determinar la asociación de una función contráctil disminuida del ventrículo izquierdo, predefinida como un *strain* global longitudinal y circunferencial mayor o igual a -9%, con la aparición de eventos clínicos adversos tras la terapia de resincronización cardíaca.
- Evaluar los parámetros predictores de respuesta clínica en una cohorte de pacientes consecutivos sometidos a terapia de resincronización cardíaca en un centro hospitalario terciario.
- Valorar la respuesta clínica a la terapia de resincronización cardíaca en función de la etiología de la insuficiencia cardíaca (isquémica vs. no isquémica) y el valor pronóstico del *strain* global en estos subgrupos de pacientes.
- Caracterizar la respuesta clínica a la terapia de resincronización cardíaca en función de la severidad del trastorno de conducción, en el subgrupo de pacientes con criterios electrocardiográficos intermedios (duración del QRS 120 a 149 ms o morfología diferente a la de bloqueo de rama izquierda) frente a los pacientes con bloqueo de rama izquierda y duración del QRS mayor o igual a 150ms, así como determinar el valor pronóstico del *strain* global en estos subgrupos.

Capítulo 3.

Material y Métodos

3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio de cohorte longitudinal de análisis retrospectivo, de pacientes consecutivos referidos para implante de TRC-D en un hospital terciario de Estados Unidos (Presbyterian Hospital, University of Pittsburgh Medical Center, Pennsylvania, Estados Unidos). El protocolo de estudio fue aprobado por el IRB (Institutional Review Board) de investigación biomédica del centro, habiendo dado todos los pacientes su consentimiento informado para el mismo.

3.2 Población del estudio

Se incluyeron de forma consecutiva los pacientes con indicación para TRC según las guías de práctica clínica habitual, en un periodo de tiempo comprendido entre 2005-2011. Todos los pacientes tenían el diagnóstico de insuficiencia cardíaca crónica en clase funcional según la clasificación NYHA II a IV, con una duración del QRS ≥ 120 ms, y una FEVI $\leq 35\%$. Los pacientes recibían tratamiento médico óptimo según las recomendaciones habituales. Los criterios de exclusión fueron: ausencia de ecocardiograma previo al implante disponible en un formato adecuado para el análisis *offline* de la deformación miocárdica, ritmo irregular por fibrilación auricular, implante fallido del dispositivo, ausencia de datos clínicos basales o ausencia de consentimiento informado.

3.3 Recogida de variables basales

3.3.1 Variables clínicas y epidemiológicas

Se recogieron las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes incluidos en el estudio mediante la revisión de las historias clínica electrónicas. Las variables registradas fueron: edad al implante, sexo (hombre o mujer), historia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, creatinina basal (mg/dl), etiología de la IC (isquémica o no isquémica) y clase funcional según la clasificación de la NYHA.

La etiología isquémica se definió como la presencia en la angiografía coronaria de una estenosis $\geq 70\%$ en ≥ 1 arteria coronaria epicárdica y/o el antecedente previo de infarto de miocardio o revascularización miocárdica. Se recogió también el tratamiento habitual,

incluyendo como variables la toma de betabloqueantes, o fármacos que actúan sobre el sistema renina angiotensina aldosterona (IECA o ARA II).

3.3.2 Estudio electrocardiográfico basal

Se revisó y analizó el electrocardiograma basal más reciente antes del implante de la TRC, recogiendo la duración del intervalo QRS y la morfología del mismo. Los trastornos de la conducción intraventricular se definieron según las recomendaciones actuales, dividiéndose en BRIHH, BRDHH o TCIV (Tabla 7).¹⁵⁶ El TCIV se definió como el trastorno de conducción con QRS ≥ 120 ms que no cumple los criterios para bloqueo de rama. Se incluyeron también pacientes con estimulación crónica en ventrículo derecho por marcapasos, que normalmente muestran una morfología similar al BRIHH.

Tabla 7. Criterios utilizados para definir las alteraciones de la conducción

Alteración conducción eléctrica	Definición utilizada ¹⁵⁶
Bloqueo completo de rama izquierda (BRIHH)	Duración QRS ≥ 120 ms*, QS o rS en derivación V1 Onda R ancha (\pm muesca o empastada) en derivaciones I, aVL, V5, V6 Ausencia onda Q en V5, V6
Bloqueo completo de rama derecho (BRDHH)	QRS ≥ 120 ms; rSR' o qR en V1 o V2 Ocasionalmente, onda R ancha con muesca y onda S ancha en derivación I, V5 o V6
Trastorno inespecífico de conducción intraventricular (TCIV)	QRS ≥ 120 ms sin imagen típica BRIHH o BRDHH
BRIHH o BRDHH incompleto	Duración QRS 110 – 119 ms

Los criterios electrocardiográficos se usaron para crear dos grupos de estudio, aquellos con BRIHH y QRS ancho (≥ 150 ms), frente al grupo con criterios electrocardiográficos (ECG) intermedios, compuesto por todos aquellos con morfología del QRS diferente al BRIHH y duración entre 120 y 149 ms. El grupo de estimulación crónica por MCP no se incluyó en este subanálisis.

3.3.3 Estudio ecocardiográfico basal

Se recuperaron los estudios ecocardiográficos transtorácicos previos al implante disponibles en formato adecuado para el análisis de *strain*. En la mayoría de los casos los estudios fueron realizados 0-2 días antes del procedimiento de TRC. Los estudios de ecocardiografía fueron realizados por técnicos y personal de investigación del laboratorio de ecocardiografía del servicio de cardiología del hospital de la Universidad de Pittsburgh. Los equipos usados, cuyas imágenes en crudo (*raw data*) son compatibles con el *software* específico para la medición de *strain*, fueron Vivid 7 (General Electric Vingmed, Horten, Noruega). Siempre que fuese posible, los pacientes se colocaron en posición de decúbito lateral izquierdo, obteniendo los planos ecocardiográficos paraesternal eje largo y apical de dos, cuatro cámaras y eje largo. Se registraron las imágenes sincronizadas junto a una señal óptima de ECG. Los tiempos de apertura y cierre de la válvula aórtica se midieron mediante Doppler pulsado en el plano apical de 5 cámaras o eje largo colocando el volumen de muestra proximal a la válvula aórtica.

3.3.3.1 Variables ecocardiográficas de rutina

Los volúmenes y FE fueron determinados siguiendo el método de Simpson biplano, utilizando el plano apical de 4 y 2 cámaras.

3.3.3.2 Análisis del *strain* miocárdico

El estudio de mecánica ventricular se basó en la determinación de las curvas de deformación longitudinal, radial y circunferencial sobre los planos de rutina (apical para *strain* longitudinal y paraesternal eje corto para *strain* radial y circunferencial). Para la medición de la deformación cardíaca se usaron imágenes bidimensionales en escala de grises, con optimización de la resolución temporal para obtener una frecuencia de 50-70 Hz. El tamaño del sector y profundidad se ajustó para obtener una imagen centrada del VI, incluyendo todo el miocardio y con el borde endocárdico bien definido. Se adquirieron tres ciclos cardiacos consecutivos por cada plano, almacenando los estudios como datos crudos para su posterior análisis offline en una consola con un *software* específico (EchoPAC BTO8-BTO12; General Electric Healthcare). La media de imágenes por segundo (*frame rate*) usada para el análisis del eje corto fue de 72 ± 19 Hz y para los planos apicales 60 ± 20 Hz.

El *strain* o deformación miocárdica medido mediante técnicas de *speckle tracking* o rastreo de marcas se basa en el cálculo del cambio relativo de la distancia entre dos marcas (o *speckles*) a lo largo del ciclo cardíaco. Los pasos a seguir para su cálculo son:

- 1) Se determina el tiempo de apertura y cierre valvular aórtico sobre el plano apical eje largo o usando la señal de Doppler pulsado en el tracto de salida del ventrículo izquierdo.
- 2) Se selecciona un ciclo cardíaco, determinado como la distancia entre dos QRS.
- 3) Sobre la imagen de interés, generalmente parada en el inicio de la sístole, se traza la región de interés sobre el borde endocárdico, mediante clics sucesivos. De forma automática el sistema detecta el borde epicárdico, que puede ser ajustado de forma manual para englobar todo el miocardio.
- 4) El *software* genera de forma automática las curvas de deformación miocárdica, que pueden ser rehechas si el seguimiento a lo largo del ciclo cardíaco no se considera adecuado.
- 5) Cuando la detección de la deformación se considera adecuada, se acepta obteniendo seis curvas de *strain* correspondientes a seis segmentos del miocardio.

Durante la sístole el miocardio sufre un acortamiento a lo largo del plano circunferencial y longitudinal, así como un engrosamiento en el eje corto. El valor de *strain* viene determinado por la distancia entre dos puntos final dividido por la distancia entre esos dos puntos inicial. Esto determina la dirección de las curvas de deformación y el valor de *strain*. En el caso del *strain* radial, las curvas son positivas a lo largo del ciclo cardíaco, ya que al engrosarse el miocardio la distancia entre dos puntos aumentará. Para el *strain* circunferencial y longitudinal, las curvas son negativas ya que el miocardio sufre un acortamiento en dichas direcciones. Por tanto, el valor obtenido como *strain* global longitudinal y circunferencial se expresa como un valor negativo, indicando un mayor acortamiento cuanto mayor valor absoluto (dicho de otro modo, más negativo).

3.3.3.3 Variables ecocardiográficas de asincronía

Se incluyó un parámetro de asincronía intraventricular, midiendo el retraso entre septo-pared posterior de los picos de *strain* radial de dichos segmentos (Figura 8: diferencia temporal en ms entre la flecha amarilla y la morada), considerando la presencia de asincronía radial cuando existía un retraso mayor o igual a 130 ms.^{80, 157}

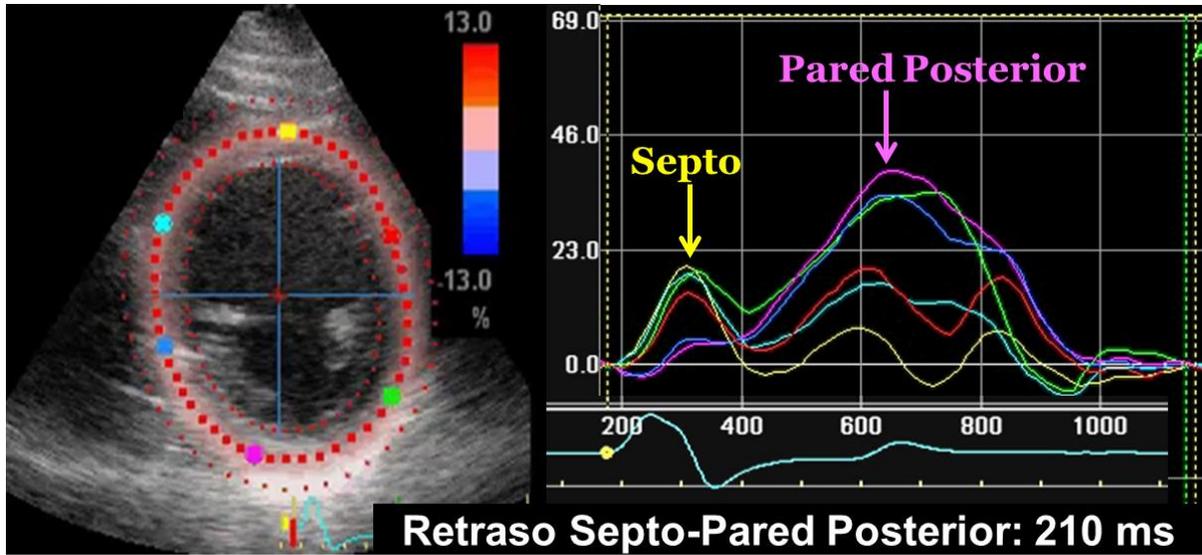


Figura 8. Cálculo de asincronía por strain radial.

3.3.3.4 Variables ecocardiográficas de *strain* mediante *speckle tracking*

Se incluyeron dos parámetros de deformación global, el *strain* global longitudinal (SGL, Figura 9) y *strain* global circunferencial (SGC, Figura 10). El SGL se calculó en los planos apicales como la media de los valores de *strain* segmentario de 18 segmentos, y el SGC en dos planos paraesternales eje corto del VI, a nivel basal y a nivel de los músculos papilares, como media del *strain* de 12 segmentos. En pacientes con miocardiopatía y disfunción de VI, con ventrículos remodelados y contracción asincrónica, el pico de deformación segmentario ocurre en diferentes momentos del ciclo cardíaco, existiendo zonas con contracción más retrasada del cierre valvular aórtico. Por este motivo se incluyeron los picos segmentarios máximos tanto en sístole como en la primera parte de la diástole. Se predefinió un valor de *strain* global (longitudinal y circunferencial) de -9% como punto de corte para separar aquellos pacientes con *strain* global más disminuido, siguiendo los resultados de publicaciones recientes.¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ Ambos valores se expresan en números negativos, indicando un número más negativo una mejor función contráctil.

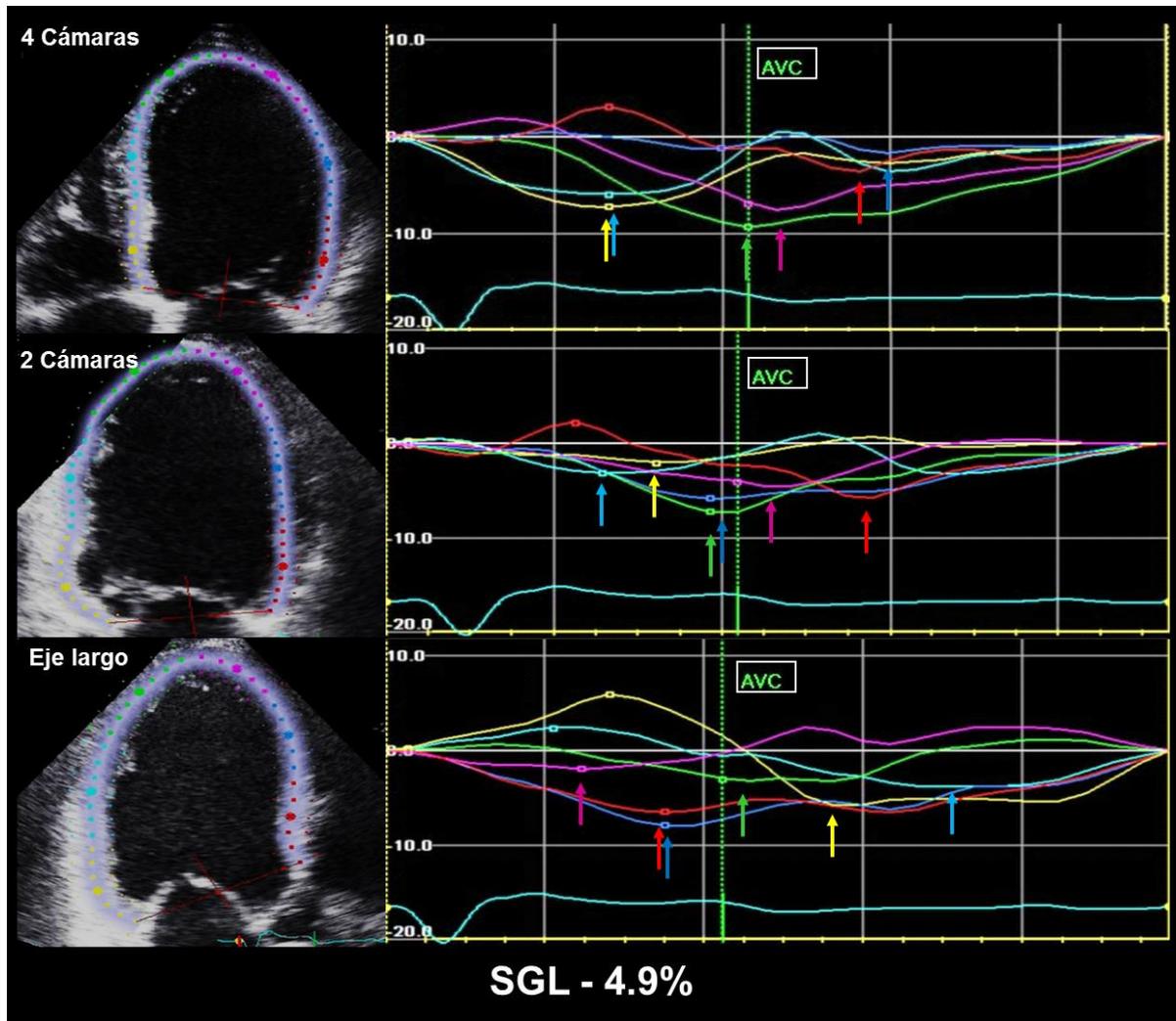


Figura 9. Cálculo del Strain Global Longitudinal

El SGL se calculó como la media de los 18 picos de strain longitudinal segmentarios (flechas) obtenidos del análisis de deformación longitudinal en los tres planos apicales.

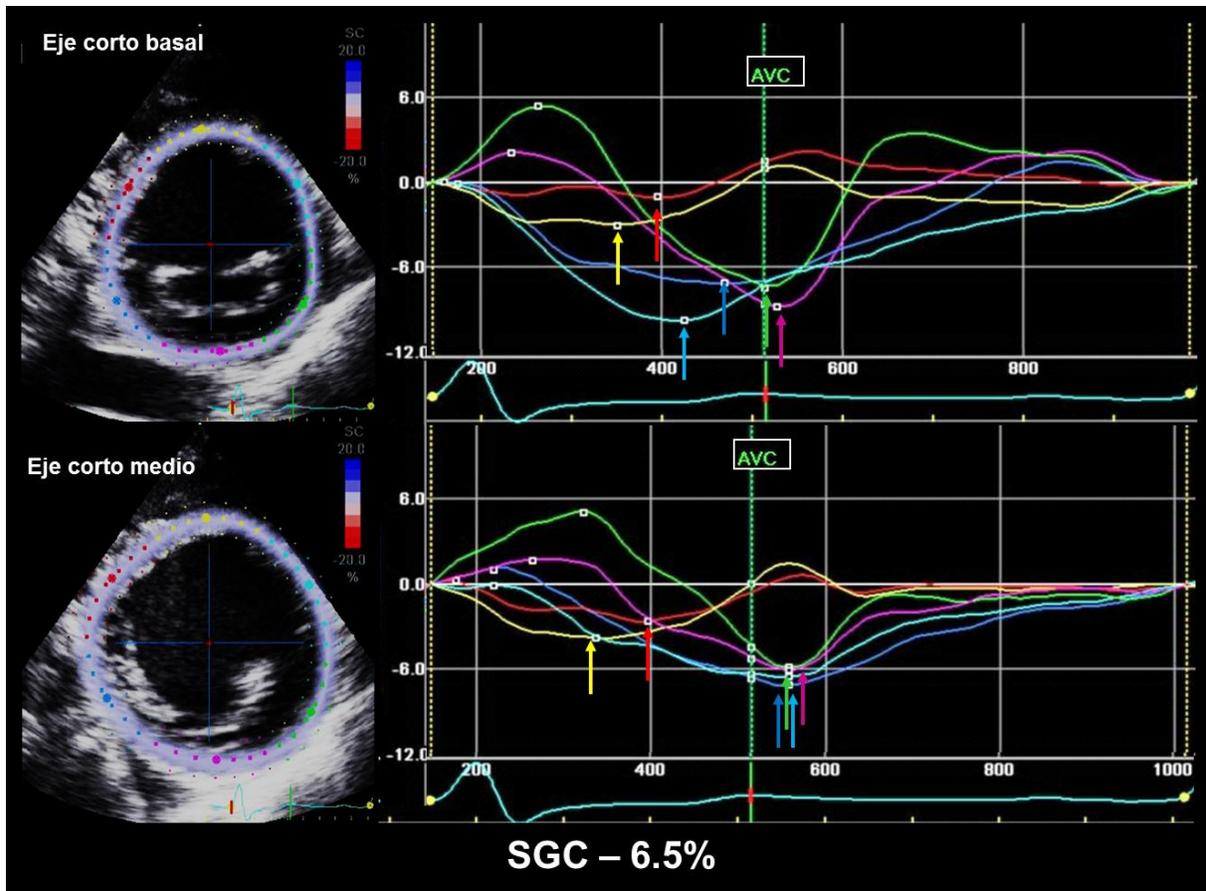


Figura 10. Cálculo del Strain Global Circunferencial

El SGC se calculó como la media de los 12 picos de strain circunferencial segmentarios (flechas) obtenidos del análisis de deformación circunferencial en los dos planos de eje corto.

3.4 Procedimiento de implante del dispositivo TRC

A todos los pacientes se les implantó un sistema de TRC-DAI compuesto por un electrodo auricular derecho, ventricular derecho y ventricular izquierdo posicionado vía el seno coronario. Un subgrupo de pacientes eran portadores de DAI y por tanto de un electrodo-desfibrilador previo al procedimiento. El electrodo ventricular derecho se posicionó según la práctica habitual en los centros, mayoritariamente en ápex del VD. El electrodo ventricular izquierdo se posicionó en aquel lugar estable con mejores umbrales de estimulación con ausencia de estimulación frénica. De forma general se trató de posicionar el electrodo en la pared lateral o posterolateral del VI. Tras el implante el dispositivo se programaba con un intervalo aurículo-ventricular de 120-130 ms sin retraso interventricular (VV). No se realizó de forma rutinaria optimización AV o VV.¹⁶¹

3.5 Seguimiento

Los objetivos ecocardiográficos y clínicos se definieron de forma prospectiva.

3.5.1 Objetivos ecocardiográficos

La respuesta ecocardiográfica se valoró según el remodelado inverso volumétrico del VI, considerándose un paciente respondedor cuando el volumen telesistólico del VI en el eco de seguimiento (a los 6-12 meses) se redujo $\geq 15\%$.

3.5.2 Objetivos clínicos

El seguimiento clínico previsto total de los pacientes fue de cuatro años. Se predefinieron tres objetivos clínicos. El **objetivo clínico primario** fue la ocurrencia de muerte por cualquier causa, el trasplante cardíaco o el implante de asistencia ventricular izquierda. Se combinaron estos objetivos ya que sólo los pacientes con una supervivencia muy limitada son candidatos tanto a trasplante como a asistencia ventricular. El **objetivo clínico secundario** se definió como la combinación de muerte por cualquier causa junto a las nuevas hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Estos datos clínicos se obtuvieron revisando las historias clínicas electrónicas así como el Social Security Death Index online. En tercer lugar, como otro **objetivo clínico secundario** se recogieron variables de arritmias en los dos primeros años tras el implante del TRC. El tiempo de seguimiento para los eventos arrítmicos fue de 2 años para tratar de recoger los efectos más relacionados con la TRC y no con la progresión natural de la enfermedad. Se definió un evento arrítmico como cualquier terapia antitaquicardia (TAT) o shock apropiado del DAI debido a taquicardia ventricular (TV) o fibrilación ventricular (FV). Estos datos se obtuvieron de las historias clínicas correspondientes al seguimiento de los dispositivos realizado por electrofisiólogos, que revisaron para cada evento los electrogramas y confirmaron la adecuada detección de arritmias ventriculares y terapia sobre las mismas. En algunos casos se perdió el seguimiento, por traslado del paciente a otro centro u otras causas, recogiendo en estos casos los últimos datos disponibles y quedando estos pacientes censurados en el análisis de supervivencia.

3.6 Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se usaron los *softwares* de MedCalc (versión 12.3.0.0, Mariakerke, Bélgica) y SPSS versión 20.0 (IBM, Chicago, IL, EE.UU.). Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar. Se comprobó la distribución normal mediante

histogramas y con el test de Kolmogorov-Smirnov y se compararon con el test de la t-student para variables independientes. Las variables cualitativas categóricas se muestran como frecuencias o porcentajes, y se compararon con el test de Chi cuadrado o el test de Fisher. Se determinó la correlación entre variables de función sistólica con el coeficiente de correlación de Pearson.

Se realizó un análisis de curvas ROC (*Receiver-Operating Characteristic*) para determinar los puntos de corte de los valores de *strain* basal asociados con la respuesta ecocardiográfica y obtener su sensibilidad y especificidad. La asociación de variables basales con la respuesta ecocardiográfica a medio plazo se analizó mediante el test de regresión logística multivariado, obteniendo los odds ratio (OR) para cada una de las variables analizadas.

Se construyeron curvas de supervivencia según Kaplan-Meier para mostrar la supervivencia libre de los eventos clínicos primario y secundarios. Los eventos acumulados entre grupos se compararon con el test de log-rank. Los valores de *strain* global se analizaron como variables cualitativas, definiendo el valor de -9% como punto de corte para diferenciar aquellos pacientes con peor función contráctil. Se realizó un análisis de regresión de Cox para identificar asociaciones univariadas significativas, para posteriormente introducir aquellas variables clínica y estadísticamente relevantes en un análisis multivariado, excluyendo aquellas variables con $p > 0.1$. En este análisis de supervivencia multivariado los valores de SGL y SGC se incluyeron como variables continuas, obteniendo los hazard ratio (HR) para cada cambio de una unidad de strain (%). A continuación, para determinar si los valores de *strain* global mejoraban la predicción de eventos adversos sobre las variables habituales, se construyeron modelos de supervivencia según modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox, añadiendo de forma secuencial variables clínicas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y los parámetros de *strain* global, comparando el valor de Chi-cuadrado de los diferentes modelos. De forma adicional se analizaron el índice de mejoría de la discriminación, IDI (Integrated Discrimination Improvement) y el índice de mejoría de la reclasificación, NRI (Net Reclassification Improvement), propuestos de forma reciente para comparar modelos pronósticos.¹⁶² Estos índices se calcularon usando el programa R versión 3.3.2 y el paquete específico (*survIDINRI*). El IDI se define como la diferencia de las medias de las probabilidades que ocurra un evento, estimadas por los modelos nuevo y viejo en los pacientes que sufren un evento, menos la misma diferencia en aquellos que no sufren el evento. El NRI indica cómo mejora la reclasificación de los pacientes con el nuevo modelo de supervivencia, definiéndose como la diferencia del porcentaje de

sujetos que sufren un evento que suben de categoría y los que bajan, menos esa misma diferencia en los sujetos sin evento. Se consideró significativo un valor de p bilateral <0.05 .

3.7 Reproducibilidad

La reproducibilidad inter e intraobservador se determinó mediante los coeficientes de correlación intraclase. Se seleccionaron 15 sujetos al azar en los que la autora de este proyecto calculó de forma repetida el SGL y SGC sobre las mismas imágenes, con una semana de diferencia entre ambos análisis. Un segundo investigador con experiencia en análisis de *strain* calculó sobre las mismas imágenes el SGL y SGC. Este nuevo análisis requería la selección de la región de interés, detección de los picos de *strain* y cálculo del *strain* global. Para los valores de SGL, el coeficiente de correlación intraclase para el acuerdo intraobservador fue de 0.97 (IC 95%: 0.93-0.99), y para el acuerdo interobservador de 0.92 (IC 95%: 0.72-0.98). En el caso del SGC, el coeficiente de correlación intraclase para el acuerdo intraobservador fue de 0.96 (IC 95%: 0.91-0.98) y para el acuerdo interobservador de 0.92 (IC 95%: 0.77-0.97). Estos grados de acuerdo se consideran excelentes y son similares a lo publicado previamente en la literatura.^{163, 164}

Capítulo 4.

Resultados

4 RESULTADOS

4.1 Características basales

Se recogieron datos de 264 pacientes consecutivos referidos para implante de TRC, de los que se excluyeron 6 (2%) por implante fallido del dispositivo y 27 (10%) de los que no se disponía de imagen con calidad adecuada para el análisis de la deformación mediante *speckle tracking*. En la Figura 11 se representa el flujo de pacientes incluidos en el estudio.

Pacientes consecutivos referidos para implante de TRC

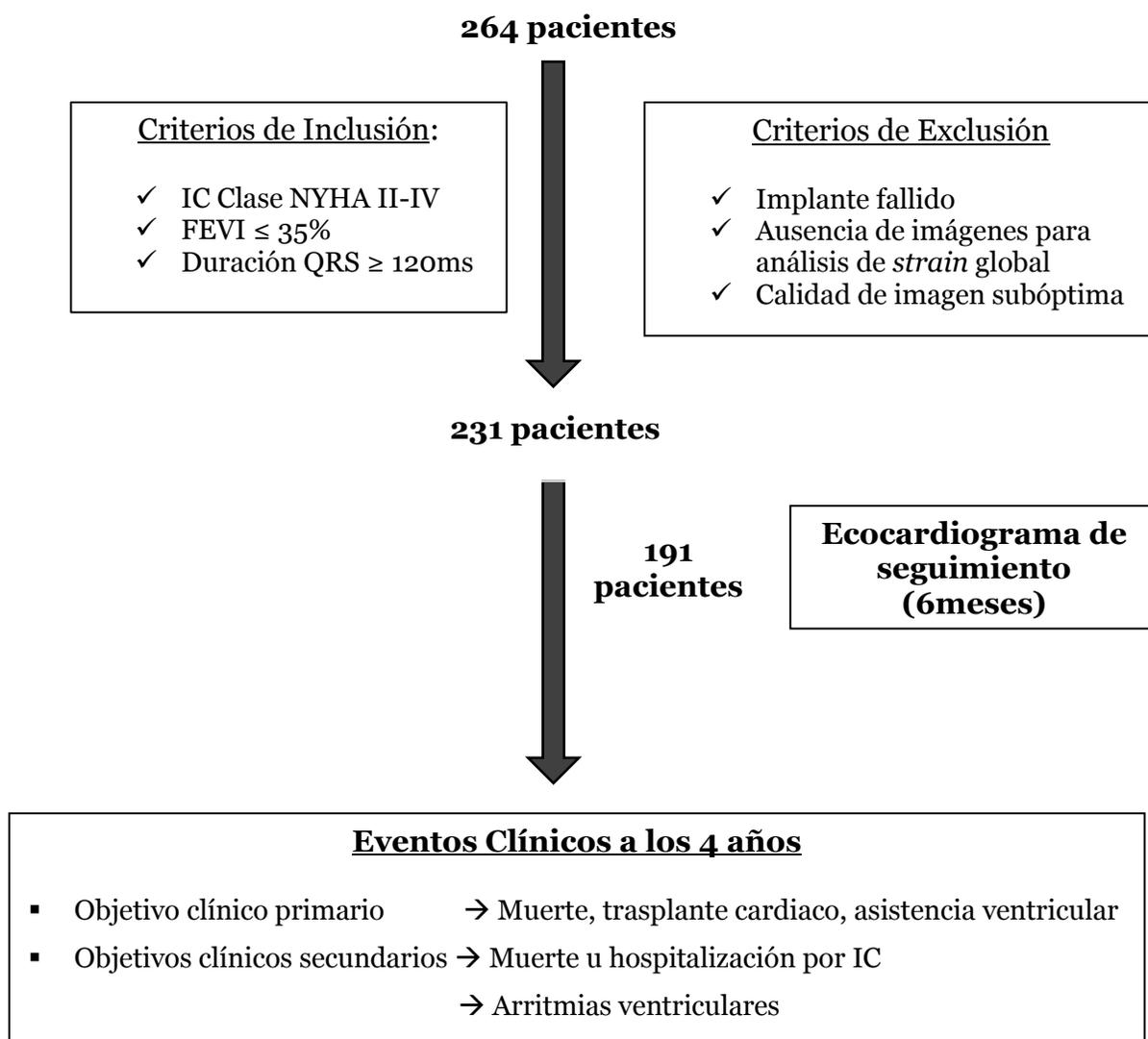


Figura 11. Flujo de pacientes

La cohorte finalmente estudiada se compuso de 231 pacientes con una edad media de 65 ± 11 años, FEVI de $24 \pm 6\%$, y una duración del QRS de 158 ± 27 ms (Tabla 8). De estos pacientes, 85 (37%) tenían una morfología del QRS de BRIHH con duración del QRS ≥ 150 ms, 26 (11%) tenían estimulación crónica por MCP y 120 (52%) cumplían criterios ECG intermedios: 43 (36%) con BRIHH y duración del QRS 120-149 ms, 27 con QRS ancho y morfología no-BRIHH (15 TCIV y 12 BRDHH) y 50 con duración del QRS intermedia y morfología no-BRIHH (40 TCIV y 10 BRDHH).

Tabla 8. Características clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas basales

VARIABLES	Muestra total (n=231)
Edad, años	65 \pm 11
Sexo masculino, n (%)	170 (74)
Etiología isquémica, n (%)	145 (63)
Diabetes Mellitus, n (%)	82 (35)
Creatinina, mg/dl	1.3 \pm 0.6
Beta bloqueante, n (%)	202 (87)
IECA o ARA II, n (%)	206 (89)
Clase NYHA III, n (%)	148 (72)
Duración QRS, ms	158 \pm 27
BRIHH, n (%)	128 (55)
BRDHH, n (%)	22 (10%)
TCIV, n (%)	55 (24%)
MCP	26 (11)
Volumen telediastólico VI, ml	193 \pm 71
Volumen telesistólico VI, ml	148 \pm 61
FEVI, %	24 \pm 6
Retraso septo-pared posterior, ms	220 \pm 125
Asincronía radial, n (%)	162 (70)
SGL, %	-9.0 \pm 3.1
SGC, %	-8.1 \pm 2.4

4.1.1 Correlación entre índices de función sistólica

Los valores de *strain* global se correlacionaron de forma significativas con la fracción de eyección. El coeficiente de correlación (r) entre el SGL y la FEVI fue de 0.53 (IC 95%: 0.43-0.62, $p < 0.001$), muy similar al del SGC y la FEVI, $r = 0.58$ (IC 95%: 0.48-0.66, $p < 0.001$). Los valores de *strain* global mostraron una correlación significativa entre ellos, $r = 0.51$ (IC 95%: 0.41-0.60, $p < 0.001$).

4.2 Respuesta ecocardiográfica

Se valoró la respuesta ecocardiográfica a medio plazo (mediana 6 meses, rango intercuartílico 4.6 – 9.1 meses) evaluando el remodelado inverso mediante la medición de los volúmenes y fracción de eyección. Hubo 12 pacientes sin ecocardiograma de control disponible por tener un evento clínico dentro de los primeros seis meses (7 muertes, 2 recibieron un trasplante cardíaco y a 3 les fue implantado sendas asistencias ventriculares). En total se pudo disponer del ecocardiograma de control de 191 pacientes (83%), con una reducción media del volumen telesistólico de 26 ± 40 ml y un aumento medio de la FEVI de 8 ± 9 %. De los 191 pacientes con ecocardiograma disponible, 105 (55%) tuvieron remodelado inverso positivo con una disminución en el VTS igual o mayor al 15%. Estos respondedores ecocardiográficos mostraron una variación media del VTS del 51 ± 33 ml frente a un -5 ± 22 ml de los no respondedores, $p < 0.001$; así como una variación en la FEVI de 12 ± 8 % frente a 2 ± 5 %, $p < 0.001$.

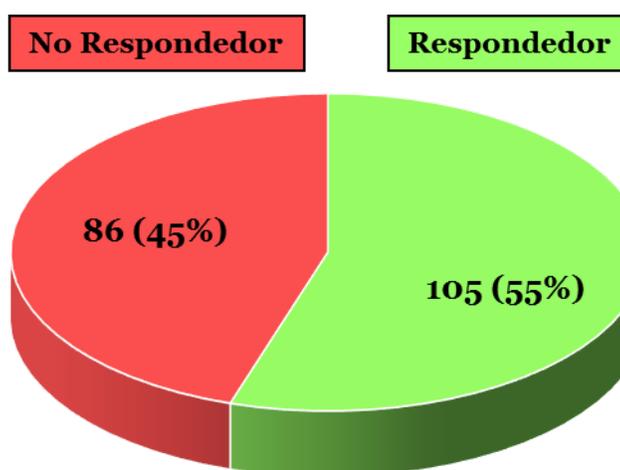


Figura 12. Porcentaje de respondedores ecocardiográficos

Las diferencias según las características basales de los respondedores ecocardiográficos se muestran en la Tabla 9. Aquellos pacientes con remodelado inverso (disminución VTS $\geq 15\%$) tenían de forma basal significativamente mayor prevalencia de BRIHH, de QRS ancho y de datos de asincronía (mayor retraso septo-pared posterior en ms y mayor porcentaje de asincronía radial definida como un retraso mayor o igual a 130 ms), así como una mejor función contráctil determinada por la FEVI biplano y por los parámetros de *strain* global.

Tabla 9. Características clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas basales según la respuesta ecocardiográfica

Variables	Respondedor eco	No respondedor eco	p
	n = 105	n = 86	
Edad, años	65 \pm 12	65 \pm 11	0.971
Sexo masculino, n (%)	76 (72)	67 (78)	0.479
Etiología Isquémica, n (%)	62 (59)	53 (62)	0.831
Diabetes Mellitus, n (%)	38 (36)	30 (35)	0.972
Creatinina, mg/dl	1.2 \pm 0.5	1.3 \pm 0.6	0.179
Duración QRS, ms	162 \pm 28	156 \pm 28	0.154
QRS ≥ 150 ms, n (%)	69 (66)	43 (50)	0.041
BRIHH	69 (66)	36 (42)	0.002
VTD, ml	197 \pm 73	185 \pm 66	0.224
VTS, ml	150 \pm 64	144 \pm 57	0.457
FEVI, %	25 \pm 6	23 \pm 5	0.035
SGL, %	-9.59 \pm 3.10	-8.34 \pm 3.03	0.006
SGC, %	-8.77 \pm 2.36	-7.55 \pm 2.00	<0.001
Retraso septo-pared posterior, ms	247 \pm 123	188 \pm 115	0.001
Asincronía radial, n (%)	82 (78)	54 (63)	0.031
BB, n (%)	94 (90)	76 (88)	0.984
IECA /ARA II, n (%)	93 (89)	76 (88)	0.853

Mediante curvas ROC se determinó la asociación de los valores de *strain* basal con la respuesta ecocardiográfica, mostrando una asociación estadísticamente significativa tanto del valor de SGL basal, con un área bajo la curva (ABC) de 0.626 (IC 95%: 0.553-0.695), p =

0.002, como con el SGC basal, con un ABC de 0.661 (IC 95%: 0.590-0.728), $p < 0.001$, tal como se muestra en la Figura 13. Un SGL de -8.2% pudo predecir una respuesta ecocardiográfica positiva con una sensibilidad y especificidad de 67 y 56 respectivamente, y un SGC de -7.6% con una sensibilidad de 70 y especificidad de 60 (Tabla 10).

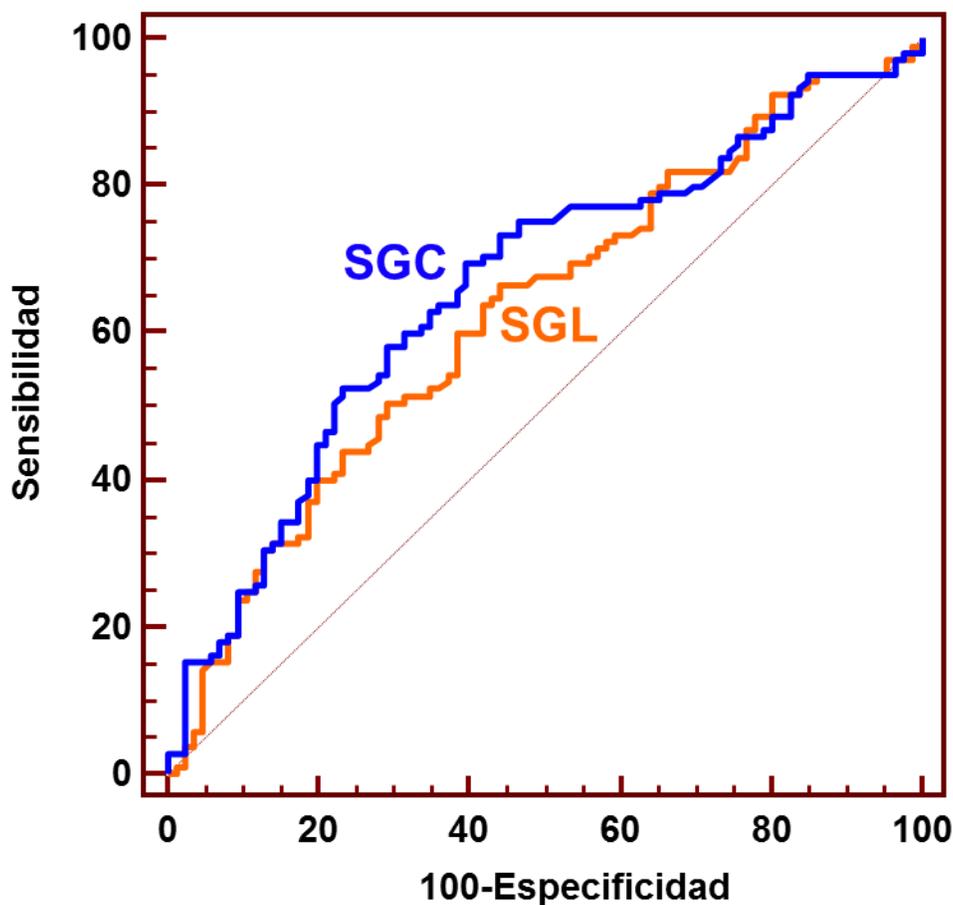


Figura 13. Curvas ROC para los valores de SGL y SGC como predictores de respuesta ecocardiográfica

Tabla 10. Valores de strain global asociados con respuesta ecocardiográfica positiva

	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	ABC	p
SGL	-8.2%	67	56	65	58	0.626	0.002
	-9%	52	65	65	53		
SGC	-7.6%	70	60	68	62	0.661	<0.001
	-9%	47	79	73	55		

VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, ABC: área bajo la curva

Mediante un análisis de regresión logística multivariado se evaluaron de forma individual aquellas variables asociadas con una respuesta ecocardiográfica a medio plazo. Las variables asociadas a una respuesta positiva fueron la presencia de QRS ancho, BRIHH, la presencia de asincronía radial, y los valores de FEVI y strain global basal. Cuando todas estas variables se incluyeron en un modelo multivariado, el valor de SGC permaneció significativamente asociado a una respuesta ecocardiográfica favorable (Tabla 11).

Tabla 11. Parámetros predictores de respuesta ecocardiográfica

Variable	Análisis multivariado		
	Odds Ratio	IC 95%	p
FEVI	0.99	0.92-1.08	0.909
QRS ≥ 150 ms	1.36	0.72-2.59	0.345
BRIHH	2.38	1.22-4.63	0.101
Asincronía radial	1.88	0.89-3.96	0.096
SGL, %	1.08	0.95-1.23	0.252
SGC, %	1.27	1.05-1.54	0.016

En un análisis posterior, se valoró la relación de cada medida de *strain* global por separado con la respuesta ecocardiográfica, ajustado por los factores predictores habituales descritos en la literatura^{83, 165} (QRS ≥ 150 ms, presencia de BRIHH, y presencia de asincronía), Tabla 12. Para un determinado paciente candidato a TRC, por cada unidad de mejor *strain* global circunferencial basal, las probabilidades de sufrir remodelado inverso tras el implante de la TRC aumentaba 1.33 veces ($p < 0.001$).

Tabla 12. Asociación del *strain* global con la respuesta ecocardiográfica

Variable	Análisis multivariado ajustado por QRS ≥ 150 , BRIHH y asincronía radial		
	Odds Ratio	IC 95%	p
SGL	1.17	1.05-1.29	0.004
SGC	1.33	1.14-1.55	<0.001

4.3 Respuesta clínica

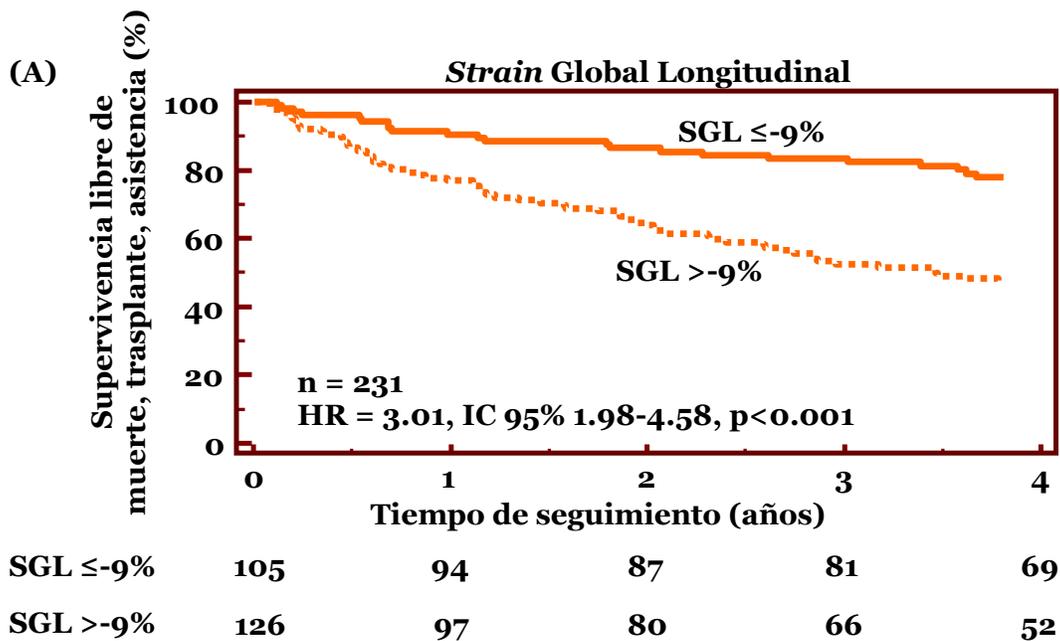
4.3.1 Asociación del *strain* basal con el objetivo primario de muerte, trasplante cardíaco o implante de asistencia ventricular

En el grupo total de 231 pacientes, 87 pacientes alcanzaron el objetivo clínico primario, observándose 65 muertes, 13 trasplantes cardíaco e implante de 9 asistencias durante los 4 años de seguimiento (mediana de 4 años, rango intercuartílico 1.7-4.0). Las características clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas basales de los pacientes según sufrieron alguno de estos eventos se exponen en la Tabla 13. Hubo una prevalencia mayor de etiología isquémica, diabetes e insuficiencia renal crónica entre los que tuvieron algún evento, así como un grado más avanzado de su cardiopatía, con mayores volúmenes del VI, menor FEVI y menor valor de *strain* global. En cuanto a los signos electrocardiográficos, los pacientes con eventos mostraban una duración menor del complejo QRS y menor prevalencia de BRIHH.

Tabla 13. Características basales según el objetivo clínico primario de muerte, trasplante o asistencia

Variable	Evento (n=87)	No evento (n = 144)	p
Edad, años	65 ± 10	65 ± 12	0.767
Sexo masculino, n (%)	68 (78)	102 (71)	0.284
Etiología isquémica, n (%)	64 (74)	81 (56)	0.013
Diabetes Mellitus, n (%)	42 (48)	40 (28)	0.003
Creatinina, mg/dl	1.5 ± 0.6	1.2 ± 0.5	<0.001
Duración QRS, ms	151 ± 24	163 ± 28	<0.001
QRS ≥150ms, n (%)	40 (46)	92 (64)	0.011
BRIHH	39 (45)	89 (62)	0.017
VTD, ml	210 ± 76	183 ± 66	0.005
VTS, ml	164 ± 66	139 ± 56	0.002
FEVI, %	23 ± 5	25 ± 6	<0.001
SGL, %	-7.80 ± 2.41	-9.79 ± 3.23	<0.001
SGC, %	-6.82 ± 1.92	-8.93 ± 2.26	<0.001
Retraso septo-pared posterior, ms	200 ± 123	231 ± 125	0.067
Asincronía radial, n (%)	57 (66)	105 (73)	0.297
BB, n (%)	72 (83)	130 (90)	0.143
IECA /ARA II, n (%)	76 (87)	130 (90)	0.636

Usando el valor predefinido de strain de -9% , 105 pacientes tenían de forma basal un SGL menor o igual a -9% y 81 un SGC menor o igual a -9% . Un strain global longitudinal de $>-9\%$ versus $\leq-9\%$ se asoció de forma significativa con el objetivo clínico primario de muerte, trasplante o asistencia ventricular (hazard ratio [HR]: 3.01, IC 95%: 1.98–4.58, $p<0.001$), Figura 14A. Un *strain* global circunferencial de $>-9\%$ versus $\leq-9\%$ también se asoció de forma significativa a eventos clínicos adversos (HR: 3.91, IC 95%: 2.55–5.99, $p<0.001$), Figura 14B.



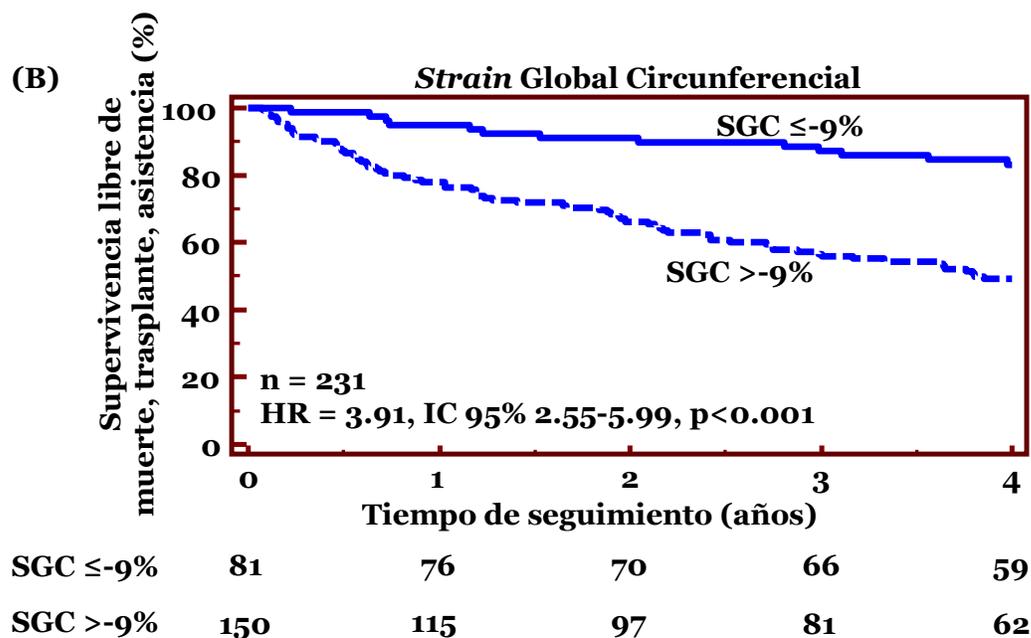


Figura 14. Asociación del strain global con el objetivo clínico primario de muerte, trasplante o asistencia. Curvas de Kaplan-Meier que muestran la supervivencia libre de eventos (muerte, trasplante o asistencia ventricular) a los 4 años, según el punto de corte de -9% del valor de SGL (A) y SGC (B). HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza.

Estas asociaciones se mantuvieron significativas tras el ajuste por parámetros basales, según función renal, etiología isquémica, presencia de BRIHH y QRS ancho (≥ 150 ms), mostrando un valor de HR similar. Tabla 14 se muestran los HR ajustados. La presencia de forma basal de un SGL o SGC basal pobre aumentaba cerca de 3 y 4 veces respectivamente la posibilidad de ocurrencia de un evento clínico adverso.

Tabla 14. Asociación del strain global con el objetivo clínico primario de muerte, trasplante o asistencia, ajustado por parámetros basales

Análisis multivariado ajustado por creatinina, etiología isquémica, BRIHH, QRS ≥ 150 ms			
Variable	HR	IC 95%	p
SGL > -9%	2.95	1.80-4.85	<0.001
SGC > -9%	3.85	2.13-6.95	<0.001

A continuación se muestran las curvas de supervivencia en nuestra cohorte según los parámetros electrocardiográficos clásicamente asociados a una mejor respuesta clínica a la TRC, en los que se basan las recomendaciones clínicas actuales, como son la presencia de BRIHH o la duración del QRS. Tal como se muestra en la Figura 15 la ausencia de BRIHH se asoció a 1.7 veces más de eventos adversos correspondientes al objetivo clínico primario (HR = 1.70, IC 95%: 1.11-2.61, p = 0.012). Asimismo, la presencia de un QRS de duración menor a 150ms se asoció a un peor pronóstico clínico (HR = 1.83, IC 95%: 1.19-2.82, p = 0.004).

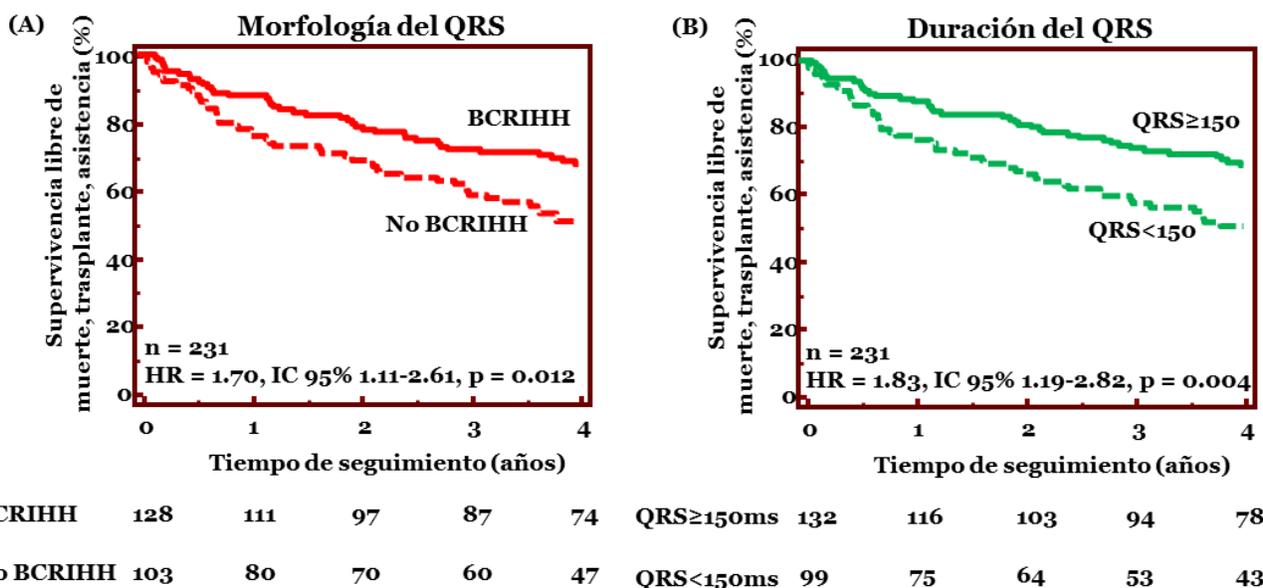


Figura 15. Asociación con el objetivo clínico primario de muerte, trasplante o asistencia según la presencia de BRIHH (A) y duración del QRS (B)

Posteriormente se analizó mediante un análisis de regresión de Cox los factores asociados al objetivo clínico primario, incluyendo los valores de *strain* como variable continua. Los factores asociados con muerte, trasplante o asistencia ventricular en el análisis univariado fueron la etiología isquémica, creatinina, duración del QRS, morfología del QRS correspondiente a BRIHH, volumen telesistólico, FEVI, asincronía intraventricular medido como retraso por *strain* radial del septo-pared posterior, y los valores de SGL y SGC. En el análisis multivariado subsiguiente, los factores que permanecieron significativamente asociados con el objetivo clínico primario fueron: creatinina (p<0.001), BRIHH (p=0.048), volumen telesistólico basal (p=0.021), y los parámetros de *strain* global (Tabla 15).

Tabla 15. Parámetros predictores del objetivo clínico primario de muerte, trasplante o asistencia

Variable	Objetivo clínico primario: muerte, trasplante o asistencia ventricular					
	Univariado			Multivariado		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Edad, años	1.00	0.99-1.02	0.711	1.01	0.98-1.03	0.601
Sexo masculino	1.39	0.84-2.31	0.203	0.63	0.35-1.11	0.114
Etiología isquémica	1.87	1.16-3.01	0.010	1.50	0.86-2.63	0.156
Creatinina, mg/dl	1.61	1.28-2.03	<0.001	1.68	1.27-2.23	<0.001
Duración QRS, ms	0.98	0.97-0.99	<0.001	0.99	0.98-0.99	0.026
BRIHH	0.59	0.39-0.89	0.014	0.62	0.39-0.99	0.048
VTS VI, ml	1.00	1.00-1.00	0.001	1.01	1.00-1.01	0.021
FEVI, %	0.93	0.90-0.97	0.001	1.04	0.98-1.10	0.184
Retraso septo-pared posterior, ms	0.99	0.99-1.00	0.059	1.00	0.99-1.00	0.600
SGL, %	0.83	0.77-0.90	<0.001	0.90	0.82-0.99	0.039
SGC, %	0.68	0.61-0.76	<0.001	0.74	0.66-0.84	<0.001

Valor pronóstico incremental del *strain* global a las variables convencionales

Mediante la comparación de modelos de supervivencia según la regresión de Cox se muestra el valor pronóstico incremental de los valores de *strain* global a los parámetros clásicamente asociados con mejor supervivencia. La inclusión del SGL o SGC mejoró la predicción pronóstica de variables clínicas (edad, sexo masculino y etiología isquémica), electrocardiográficas (duración y morfología del QRS) o parámetros ecocardiográficos (FEVI basal, volumen telesistólico y asincronía radial medida como retraso septo-pared posterior) en el grupo total de pacientes ($p < 0.001$), Figura 16. Este valor pronóstico incremental se reafirmó con un índice de mejoría de la discriminación (IDI) de 0.102, IC 95%: 0.038-0.182, $p < 0.001$. Además el índice de mejoría de la reclasificación mostró un 27% de mejoría en la clasificación de pacientes cuando se añadieron las medidas de *strain* basal al modelo de supervivencia previo, NRI 0.267, IC 95%: 0.136-0.418, $p = 0.006$.

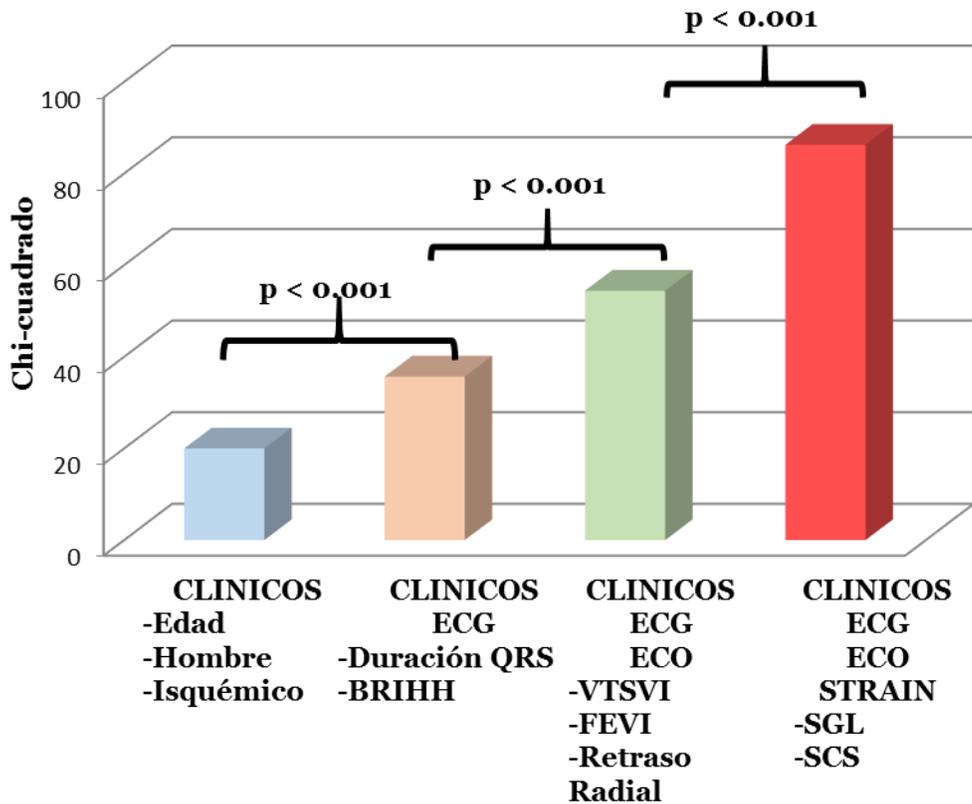


Figura 16. Modelos predictores para el objetivo clínico primario de muerte, trasplante o asistencia

4.3.2 Asociación del *strain* basal con el objetivo clínico secundario de muerte u hospitalizaciones por IC

Con respecto al objetivo clínico secundario, hubo 69 hospitalizaciones por IC y 49 muertes. Se incluyó el tiempo hasta el primer evento en el análisis, teniendo 38 pacientes de los que fueron hospitalizados un evento posterior de muerte, asistencia ventricular o trasplante. Un SGL de $>-9\%$ versus $\leq-9\%$ se asoció de forma significativa a hospitalización por IC o muerte (HR 2.26, IC 95%: 1.58–3.25, $p<0.001$). Un SGC $>-9\%$ versus $\leq-9\%$ también se relacionó con este segundo objetivo clínico (HR 3.60, IC 95%: 2.50–5.18, $p<0.001$), Figura 17 A y B.

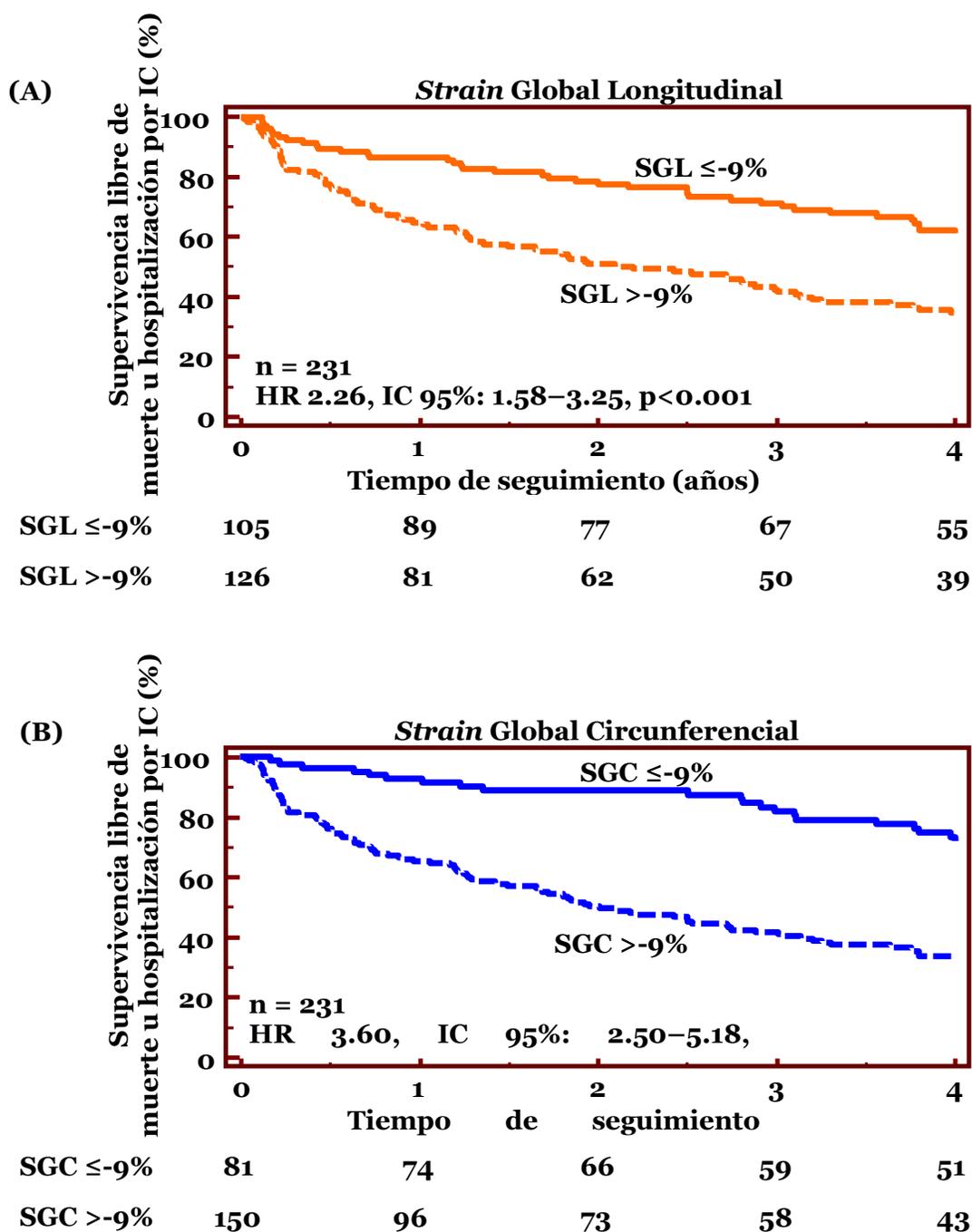


Figura 17. Asociación del strain global con el objetivo clínico secundario de muerte u hospitalización por IC. Curvas de Kaplan-Meier que muestran la supervivencia libre de eventos (muerte, hospitalización por IC) a los 4 años, según el punto de corte de -9% del valor de SGL (A) y SGC (B). HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza.

De nuevo estas asociaciones se mantuvieron significativas en todo el conjunto de pacientes tras el ajuste por otros factores de confusión basales, como función renal, etiología isquémica, presencia de BRI y presencia de QRS ancho (≥ 150 ms), Tabla 16.

Tabla 16. Asociación del strain global con el objetivo clínico secundario de muerte u hospitalización por IC, ajustado por parámetros basales

Análisis multivariado ajustado por creatinina, etiología isquémica, BRIHH, QRS ≥ 150 ms			
Variable	HR	IC 95%	p
SGL $> -9\%$	2.20	1.49-3.26	< 0.001
SGC $> -9\%$	3.63	2.26-5.83	< 0.001

Al igual que con el primer objetivo clínico, los parámetros electrocardiográficos sobre la morfología y duración del QRS también se asociaron al objetivo clínico secundario. Tal como se muestra en la Figura 18, la presencia de BRIHH o la duración del QRS se asociaron de forma significativa a los eventos de muerte u hospitalización por IC.

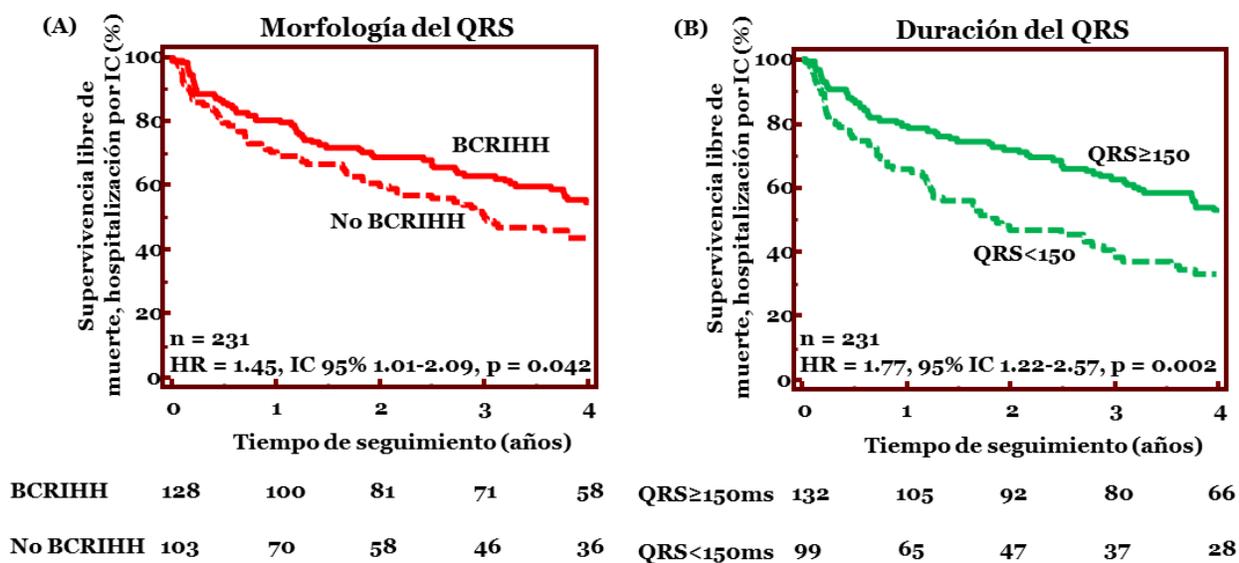


Figura 18. Asociación con el objetivo clínico secundario de muerte u hospitalización por IC según la presencia de BRIHH (A) y duración del QRS (B)

En el análisis de supervivencia según la regresión de Cox, los factores que permanecieron asociados de forma significativa al segundo objetivo clínico combinando muerte u hospitalizaciones por IC fueron: creatinina ($p=0.001$), duración del QRS ($p=0.003$), volumen telesistólico basal ($p=0.018$), y SGC (HR: 0.79, IC 95%: 0.71–0.87, $p<0.001$). Tabla 17

Tabla 17. Predictores del objetivo clínico secundario de muerte u hospitalizaciones por IC

Variables	Objetivo clínico secundario: muerte u hospitalizaciones por IC					
	Univariado			Multivariado		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Edad, años	1.00	0.99-1.02	0.588	1.01	0.99-1.03	0.504
Sexo masculino	1.42	0.92-2.18	0.118	0.69	0.42-1.13	0.143
Etiología isquémica	1.88	1.25-2.82	0.002	1.67	1.04-2.69	0.035
Creatinina, mg/dl	1.52	1.23-1.87	<0.001	1.51	1.18-1.94	0.001
Duración QRS, ms	0.97	0.98-0.99	<0.001	0.99	0.98-0.99	0.003
BRIHH	0.69	0.48-0.99	0.043	0.69	0.47-1.04	0.082
VTS VI, ml	1.00	1.00-1.01	<0.001	1.00	1.00-1.01	0.018
FEVI, %	0.93	0.90-0.96	<0.001	0.99	0.95-1.05	0.883
Retraso radial, ms	0.99	0.99-1.00	0.068	1.0	0.99-1.00	0.582
SGL, %	0.86	0.81-0.92	<0.001	0.96	0.89-1.04	0.331
SGC, %	0.72	0.66-0.79	<0.001	0.79	0.71-0.87	<0.001

Valor pronóstico incremental del *strain* global a las variables convencionales

De nuevo para el objetivo combinado de hospitalizaciones por IC o muerte, se demostró el valor pronóstico incremental de los valores de *strain* global a los parámetros clásicamente asociados con mejor supervivencia. La inclusión de SGL o SGC en modelos de riesgo proporcional de Cox mejoró la predicción pronóstica de variables clínicas (edad, sexo masculino y etiología isquémica), electrocardiográficos (duración y morfología del QRS) o parámetros ecocardiográficos (FEVI basal, volumen telesistólico y retraso radial) en el grupo total de pacientes ($p<0.001$). Este valor pronóstico incremental se reafirmó con un índice de mejoría de la discriminación (IDI) de 0.096, 85% IC 0.041-0.168, $p<0.001$. Además el índice de mejoría de la reclasificación mostró un 32% de mejoría en la clasificación de pacientes

cuando se añadieron las medidas de *strain* basal al modelo de supervivencia previo, NRI 0.319, IC 95%: 0.154-0.451, $p=0.002$.

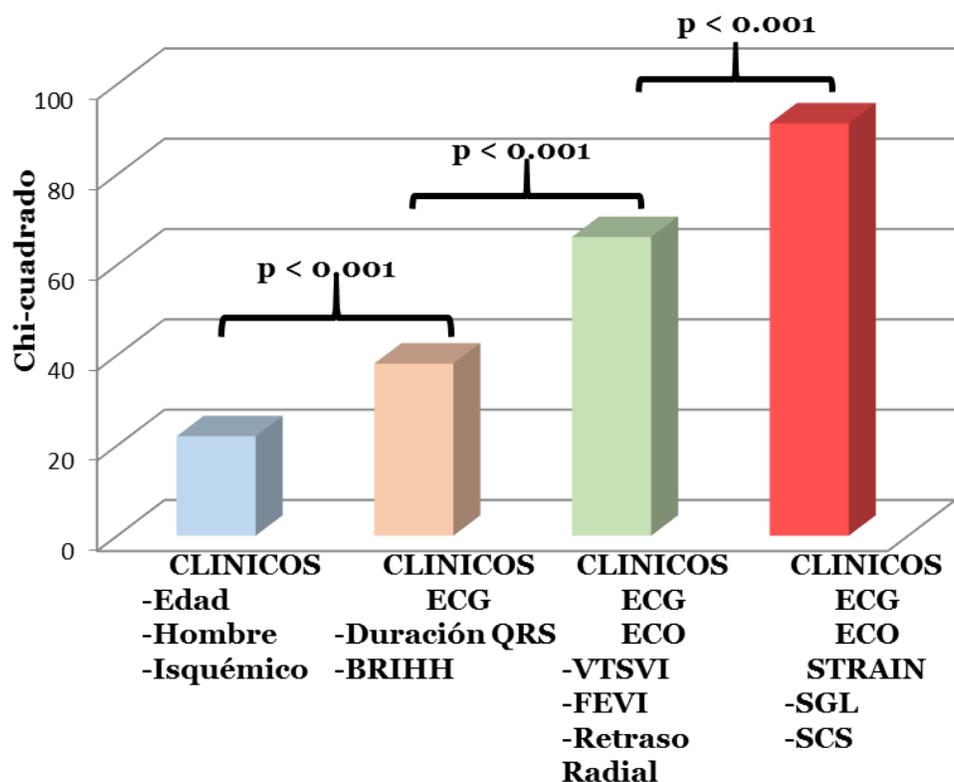


Figura 19. Modelos predictores para el objetivo clínico secundario de muerte u hospitalización por IC

4.3.3 Asociación del *strain* basal con el objetivo clínico secundario de eventos arrítmicos

Con respecto a los eventos arrítmicos, el tiempo de seguimiento se completó hasta los dos años, con el fin de detectar los eventos posiblemente más relacionados con el implante de la TRC y no con la progresión natural de la enfermedad. Se registraron en total 41 eventos arrítmicos: 22 terapias antitaquicardia (TAT), 13 TV y 6 FV. No se vio una relación significativa con estos eventos según el SGL o SGC basal (HR para SGL 1.42; IC 95%: 0.77–2.61, $p=0.268$; HR para SGC 1.52; IC 95%: 0.81–2.86, $p=0.215$). Sin embargo, tal como se observa en las gráficas de supervivencia de Kaplan-Meier en la Figura 20, a partir del año las dos curvas de supervivencia comienzan a separarse, con una tendencia a mayor número de arritmias ventriculares en aquellos pacientes con peores parámetros de deformación global.

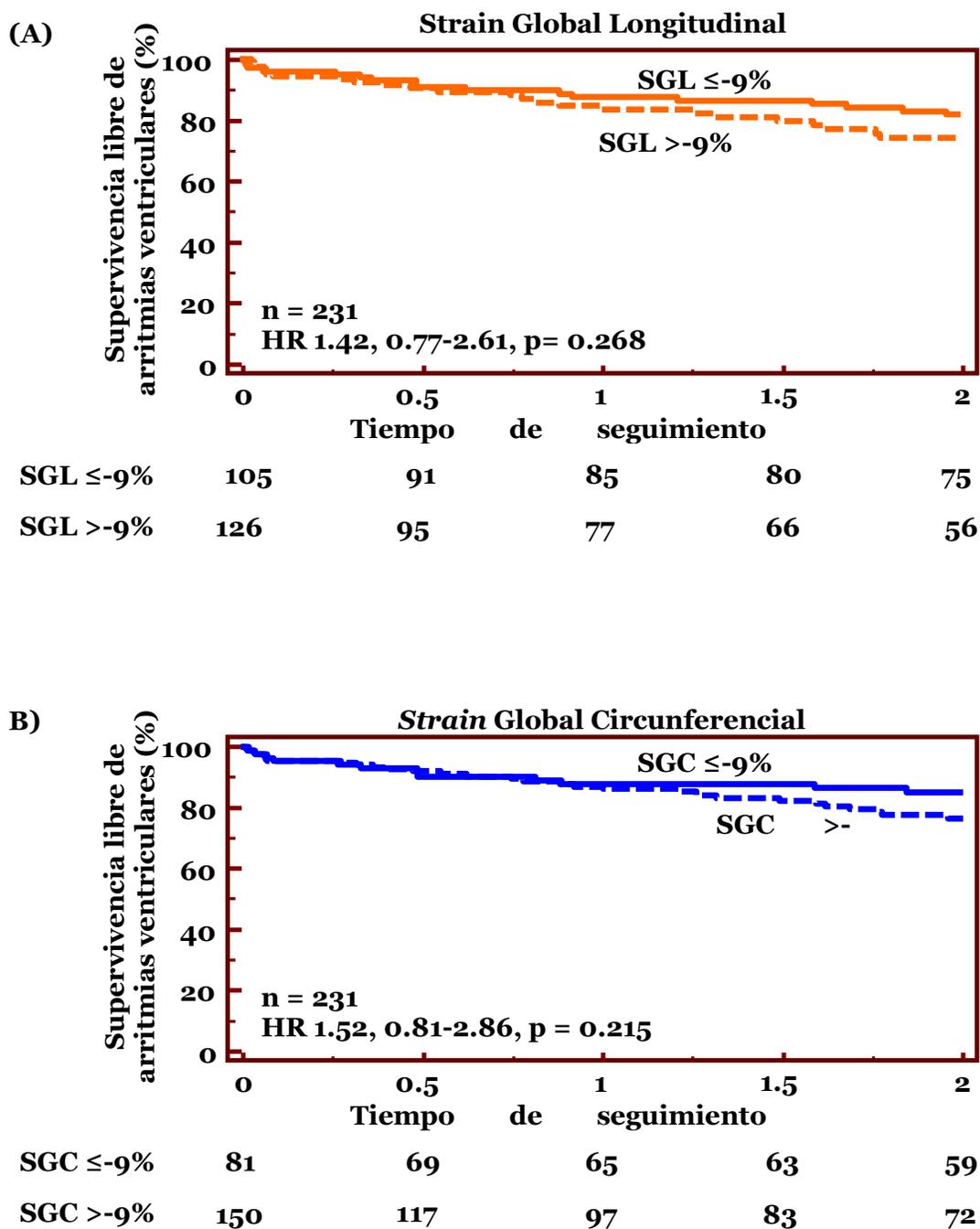
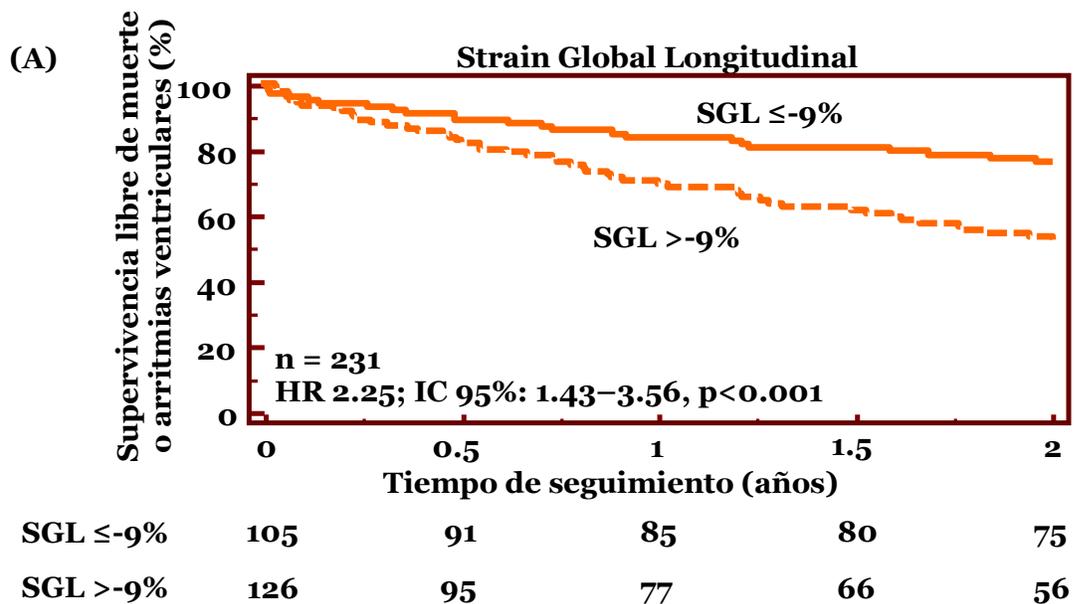


Figura 20. Asociación del strain global con el objetivo clínico secundario de arritmias ventriculares. Curvas de Kaplan-Meier que muestran la supervivencia libre de eventos (arritmias ventriculares) a los 2 años, según el punto de corte de -9% del valor de SGL (A) y SGC (B). HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza.

En un siguiente análisis se sumaron a los eventos arrítmicos el objetivo de muerte por cualquier causa, tratando de incluir las motivadas por eventos arrítmicos, ya que no se pudo determinar la causa específica de la muerte en la mayoría de los casos. De este modo, hubo 33 muertes además de 41 pacientes con eventos arrítmicos (de los que 15 murieron en el seguimiento posterior). En este caso sí se vio una asociación de los valores de *strain* basal con dichos eventos clínicos (Figura 21). Un *strain* global longitudinal de $>-9\%$ versus $\leq-9\%$ se asoció de forma significativa al objetivo secundario combinado de muerte o arritmias ventriculares (HR 2.25; IC 95%: 1.43–3.56, $p<0.001$). Un valor de SGC $>-9\%$ versus $\leq-9\%$ también se relacionó con este segundo objetivo clínico (HR 2.50; IC 95%: 1.57–3.99, $p=0.001$).



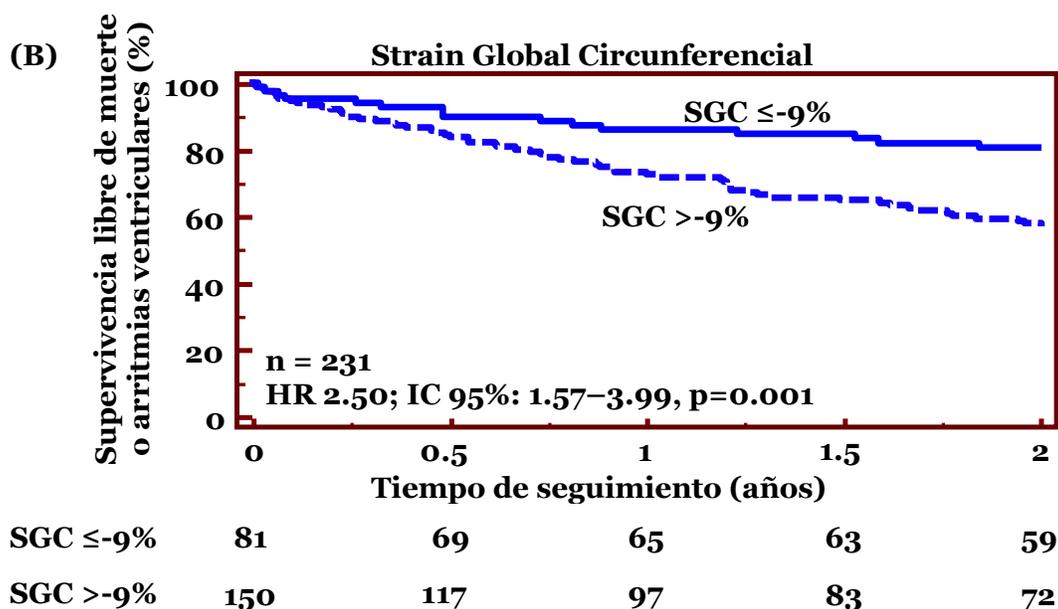


Figura 21. Asociación del strain global con el objetivo clínico secundario de muerte o arritmias ventriculares. Curvas de Kaplan-Meier que muestran la supervivencia libre de eventos (muerte u arritmias ventriculares) a los 2 años, según el punto de corte de -9% del valor de SGL (A) y SGC (B). HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza.

4.4 Asociación del strain global basal con la respuesta a la TRC según la etiología de IC

Del grupo total de 231 pacientes, 145 (63%) pertenecían al subgrupo de etiología isquémica, y 86 (37%) al de no isquémica. El grupo de pacientes isquémicos se diferenciaba del grupo no isquémico por estar compuesto de un mayor porcentaje de hombres, de edad significativamente mayor, con un porcentaje más alto de diabéticos. Electrocardiográficamente, los pacientes isquémicos tuvieron menor prevalencia de QRS ancho (≥ 150 ms), con un mayor porcentaje de pacientes pertenecientes al subgrupo con criterios ECG intermedios. (Tabla 18)

La respuesta ecocardiográfica se pudo valorar en 191 pacientes supervivientes a los 6 meses con un ecocardiograma disponible, 115 de etiología isquémica y 76 de etiología no isquémica. La tasa de respuesta fue similar en ambos grupos: 54% en el grupo isquémico frente a 57% en el no isquémico, $p=0.830$, con una tendencia a un menor remodelado inverso en el grupo isquémico (descenso del VTS de 22 ml frente a 32 ml, $p=0.095$).

En el grupo isquémico hubo un número significativamente mayor de eventos durante el seguimiento clínico: 64 (74%) eventos de muerte, asistencia ventricular o trasplante frente a 23 (26%) en el no isquémico ($p=0.013$), 86 (59%) frente a 32 (37%) eventos de hospitalizaciones por IC o muerte. La prevalencia de eventos arrítmicos a dos años fue similar en ambos grupos, 26 (18%) en el grupo de isquémicos frente a 15 (17%) en el grupo de no isquémicos.

Tabla 18. Características basales según etiología de la IC

Variable	Isquémica n = 145	No isquémica n = 86	P
Edad, años	68 ± 11	61 ± 12	<0.001
Sexo masculino, n (%)	121 (83)	49 (57)	<0.001
Diabetes Mellitus, n (%)	59 (41)	23 (27)	0.046
Creatinina, mg/dl	1.3 ± 0.53	1.2 ± 0.6	0.087
Duración QRS, ms	157 ± 27	161 ± 27	0.271
QRS ancho (≥ 150 ms), n (%)	74 (51)	58 (67)	0.022
BRIHH	76 (52)	52 (60)	0.292
BRDHH	17 (11)	5 (6)	0.212
TCIV	36 (25)	19 (22)	0.755
MCP	16 (11)	10 (12)	0.938
Grupo ECG Intermedios	84 (58)	36 (42)	0.026
VTD, ml	193 ± 62	194 ± 85	0.921
VTS, ml	147 ± 52	151 ± 74	0.686
FEVI, %	24 ± 5	24 ± 6	0.213
SGL, %	-8.72 ± 2.77	-9.58 ± 3.54	0.054
SGC, %	-8.05 ± 2.34	-8.27 ± 2.42	0.488
Retraso septo-pared posterior, ms	201 ± 125	250 ± 119	0.004
Asincronía radial, n (%)	93 (64)	69 (80)	0.015
BB, n (%)	126 (87)	76 (88)	0.903
IECA /ARA II, n (%)	127 (88)	79 (92)	0.428

Un *strain* global disminuido, tanto longitudinal como circunferencial (con un punto de corte de $>-9\%$) se asoció de forma significativa los eventos clínicos en los grupos de ambas etiologías, comprobado con un análisis de supervivencia mediante las curvas de Kaplan-Meier. Para el objetivo clínico primario de muerte, trasplante o asistencia (Figura 22), un SGL $>-9\%$ se asoció a una peor supervivencia con el doble de eventos cardiacos a los 4 años de seguimiento (HR para el objetivo clínico primario de muerte, trasplante o asistencia de 2.28, IC 95%: 1.39-3.75, $p=0.003$ en el grupo de etiología isquémica, y con el cuádruple de eventos cardiacos en el grupo de etiología no isquémica (HR 4.33, IC 95% 1.88-9.98, $p<0.001$). de similar manera, los valores de SGC se asociaron de forma significativa al evento clínico primario en el grupo de etiología isquémica (HR 4.02, IC 95% 2.45-6.60, $p<0.001$) y en el grupo de etiología no isquémica (HR 4.05, IC 95% 1.74-9.41, $p=0.014$).

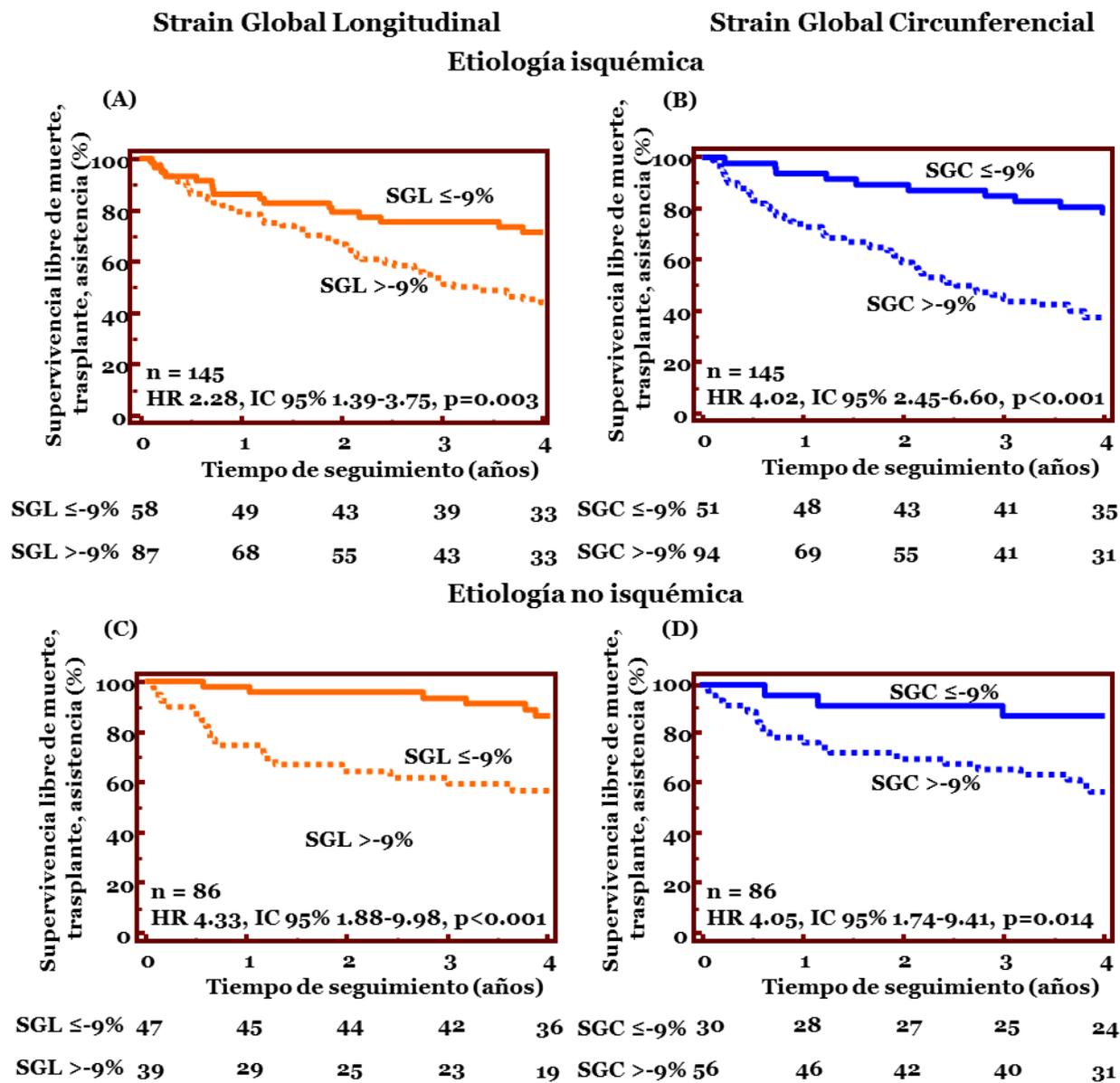


Figura 22. Asociación del strain global con el objetivo clínico primario de muerte, trasplante o asistencia según la etiología isquémica (A y B) o no isquémica (C y D) de la IC. HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza.

En cuanto al objetivo clínico secundario de muerte u hospitalización por IC, la asociación de los valores de *strain* global se mantuvo significativa en ambos grupos de etiología isquémica y no isquémica, tal como se muestra en la Figura 23.

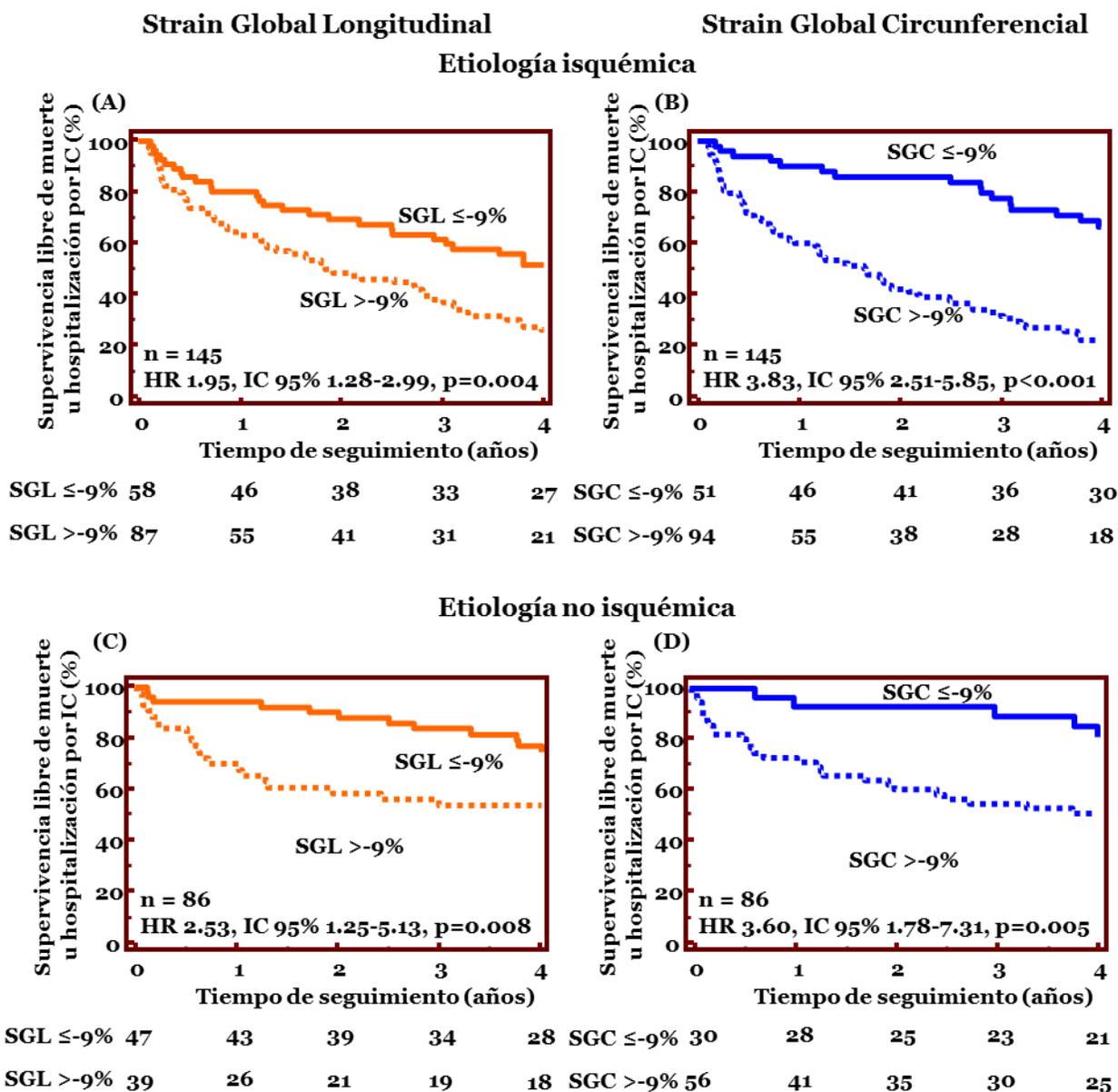


Figura 23. Asociación del strain global con el objetivo clínico secundario de muerte u hospitalización por IC según la etiología isquémica (A y B) o no isquémica (C y D) de la IC. HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza.

En un análisis multivariado, un *strain* global disminuido (>-9%) se mantuvo significativamente asociado a los dos objetivos clínicos, tras ajustar el *strain* global con otros parámetros pronósticos basales (función renal, presencia de BRIHH y de QRS ancho, ≥150 ms. Los HR para el objetivo clínico primario de muerte, trasplante o implante de asistencia

ventricular se muestran en la Tabla 19. Los HR para el objetivo clínico secundario de muerte u hospitalización por IC se muestran en la Tabla 20.

Tabla 19. Asociación multivariada del strain global con el objetivo clínico primario de muerte, trasplante o asistencia según la etiología isquémica o no isquémica

Variable	Etiología isquémica (n=145)			Etiología no isquémica (n=86)		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
SGL >-9%	2.19	1.24-3.87	0.007	5.43	1.98-14.88	0.001
SGC >-9%	3.70	1.87-7.31	<0.001	5.12	1.37-19.14	0.02

Tabla 20. Asociación multivariada del strain global con el objetivo clínico secundario de muerte u hospitalización por IC según la etiología isquémica o no isquémica

Variable	Etiología isquémica (n=145)			Etiología no isquémica (n=86)		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
SGL >-9%	1.96	1.23-3.12	0.005	3.05	1.42-6.55	0.004
SGC >-9%	3.70	2.13-6.41	<0.001	4.51	1.59-12.79	0.005

4.5 Asociación del strain global basal con la respuesta a la TRC según criterios electrocardiográficos

Se realizó un análisis dividiendo a los pacientes según criterios electrocardiográficos, seleccionando aquellos con criterios electrocardiográficos (ECG) intermedios, es decir, pacientes con morfología diferente al BRIHH y con duración del QRS menor a 150ms. Este grupo está relacionado con una menor respuesta a la TRC en los grandes estudios publicados. Se compuso a su vez de 43 pacientes con BRIHH de duración intermedia (de 120 a 149 ms), 55 pacientes con TCIV (15 con duración del QRS \geq 150ms y 40 con <150ms) y 22 pacientes con BRDHH (12 con duración del QRS \geq 150ms y 10 con <150ms). Los pacientes del grupo ECG intermedios se compararon con 85 pacientes con BRIHH ancho (\geq 150ms). Se excluyeron en este caso los pacientes con estimulación ventricular derecha por MCP. El grupo con criterios ECG intermedios tenía por definición un QRS de menor duración ($p<0.001$) y mayor prevalencia de etiología isquémica ($p=0.019$). El resto de variables basales fueron similares en ambos subgrupos, como se muestra en la Tabla 21.

Tabla 21. Características basales según grupo electrocardiográfico

	QRS ≥ 150ms y BRIHH (n=85)	QRS 120-149ms o No-BRIHH (n=120)	p
Edad, años	64 \pm 12	65 \pm 11	0.781
Sexo masculino, n (%)	59 (69)	91 (76)	0.389
Etiología isquémica, n (%)	45 (53)	84 (70)	0.019
Diabetes Mellitus, n (%)	28 (33)	47 (40)	0.445
Creatinina, mg/dl	1.3 \pm 0.7	1.2 \pm 0.5	0.665
Beta Bloqueante, n (%)	75 (88)	104 (87)	0.905
IECA o ARA II, n (%)	80 (94)	106 (88)	0.305
Clase NYHA III, n (%)	60 (71)	88 (73)	0.784
Duración QRS, ms	175 \pm 19	143 \pm 23	*
BRIHH, n (%)	100	43 (36)	*
Volumen telediastólico VI, ml	206 \pm 79	192 \pm 66	0.166
Volumen telesistólico VI, ml	159 \pm 70	148 \pm 56	0.209
FEVI, %	24 \pm 6	24 \pm 5	0.851
SGL, %	-9.4 \pm 3.3	-8.7 \pm 2.9	0.083
SGC, %	-8.3 \pm 2.4	-7.8 \pm 2.2	0.134

La respuesta ecocardiográfica a medio plazo se puede valorar en 169 pacientes (82%). Aquellos con BRIHH ancho tuvieron una tasa mayor de respondedores, 73% (51 de 70) frente a 43% (43 de 99) en el grupo con criterios ECG intermedios, $p < 0.001$; con una reducción de VTS mayor (43 ± 46 ml frente a 17 ± 31 ml, $p < 0.001$).

Los pacientes en el subgrupo de BRIHH y duración de QRS ≥ 150 ms, tuvieron una supervivencia libre del objetivo clínico primario (muerte, trasplante o asistencia ventricular) en los 4 años de seguimiento mayor en comparación con los pacientes en el grupo intermedio (duración QRS 120–149 ms y/o no-BRIHH): 23 (27%) eventos en el grupo de BRIHH ancho frente a 58 (48%) en el grupo intermedio; $p = 0.003$. En cuanto al segundo objetivo clínico, esta diferencia fue también significativa, con 36 hospitalizaciones por IC o muertes en los pacientes con BRIHH ≥ 150 ms y 74 en el grupo intermedio ($p = 0.010$). Los pacientes en el

grupo intermedio sufrieron el doble de eventos que aquellos con BRIHH ≥ 150 ms: HR 2.16; IC 95%: 1.39-3.34, $p=0.001$ para el objetivo clínico primario de muerte, asistencia ventricular o trasplante; HR 1.89; IC 95%: 1.30 to 2.75; $p=0.001$ para muerte u hospitalización por IC.

En cuanto a los valores de strain global no hubo diferencias de forma basal en ambos grupos. Para analizar el valor pronóstico del mismo en el grupo ECG intermedio se dividió a los pacientes según la función contráctil (peor función aquellos con strain global $> -9\%$ frente a aquellos con mejor función contráctil con strain global $\leq -9\%$). 71 pacientes de 120 (59%) con criterios ECG intermedios tuvieron un valor de SGL $> -9\%$ y 84 (70%) tuvieron un valor de SGC $> -9\%$. Los pacientes del grupo intermedio con mejor strain global (SGL o SGC basal $< -9\%$) tuvieron una supervivencia más favorable, parecida a la de los pacientes con BRIHH ≥ 150 ms, para ambos objetivos. Los resultados se resumen en la Figura 24, Tabla 22 y () Ajustado por función renal y BRIHH, (†) Ajustado por etiología isquémica y función renal*

Tabla 23.

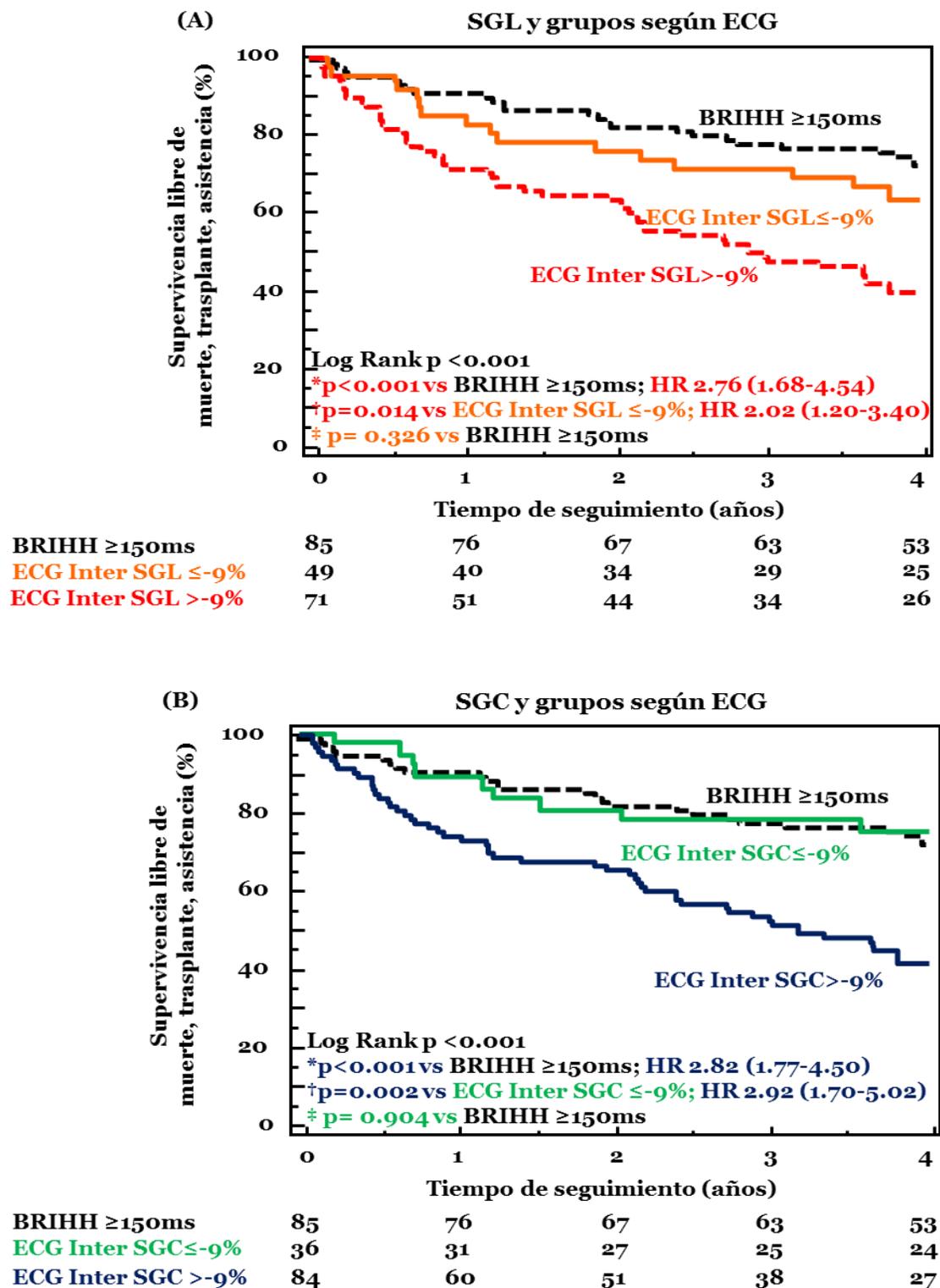


Figura 24. Asociación del strain global con el objetivo clínico primario de muerte, trasplante o asistencia según subgrupo electrocardiográfico. Curvas de Kaplan-Meier que muestran la supervivencia libre de eventos (muerte, trasplante o asistencia ventricular) a los 4 años, según el punto de corte de -9% del valor de SGL (A) y SGC (B). HR: hazard ratio, IC: intervalo de confianza.

Tabla 22. Asociación del strain global con el objetivo primario de muerte, trasplante o asistencia según subgrupo ECG

	Criterios ECG Intermedios SG>-9% vs BRIHH ≥150ms *			Criterios ECG Intermedios SG >-9% vs ≤-9% †		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
SGL >-9%	2.47	1.43-4.28	0.001	1.93	1.04-3.57	0.037
SGC >-9%	3.42	1.63-7.19	0.001	2.56	1.23-5.32	0.011

(*)Ajustado por función renal y BRIHH, (†) Ajustado por etiología isquémica y función renal

Tabla 23. Asociación del strain global con el objetivo secundario de muerte u hospitalización por IC según subgrupo ECG

	Criterios ECG Intermedios SG>-9% vs BRIHH ≥150ms *			Criterios ECG Intermedios SG >-9% vs ≤-9% †		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
SGL >-9%	1.70	1.10-2.64	0.017	1.63	0.98-2.70	0.061
SGC >-9%	3.36	1.81-6.23	<0.001	2.40	1.32-4.36	0.004

(*)Ajustado por función renal y BRIHH, (†) Ajustado por etiología isquémica y función renal

Mediante la regresión de Cox se analizaron los predictores clínicos en el grupo intermedio. Los parámetros asociados a una peor supervivencia (incluyendo muerte, trasplante o asistencia ventricular) en un análisis univariado fueron el sexo masculino, la etiología isquémica, el valor basal de creatinina, la asincronía radial y ambos parámetros de strain global (SGL y SGC). En un análisis multivariado los parámetros identificados como parámetros independientes fueron la etiología isquémica, la creatinina basal y el SGC (HR: 0.86; 95% CI, 0.75 to 0.99; p=0.041) según se señala en la Tabla 24. En este caso, el SGL alcanzó una p cercana a la significación (p=0.070).

Tabla 24. Predictores del objetivo clínico primario de muerte, trasplante o asistencia ventricular en el grupo con criterios ECG intermedios

Variable	Subgrupo intermedio con QRS 120-149ms o No-BRIHH (n=120)					
	Objetivo clínico primario de muerte, trasplante o asistencia					
	Univariado			Multivariado		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Edad, años	1.01	0.98-1.03	0.488			
Sexo masculino	2.44	1.16-5.12	0.020			
Etiología Isquémica	2.41	1.22-4.75	0.012	2.32	1.07-5.01	0.035
Creatinina, mg/dl	2.51	1.60-3.93	<0.001	2.87	1.63-5.05	<0.001
Duración QRS, ms	0.99	0.98-1.01	0.551			
BRIHH	0.64	0.36-1.14	0.131			
VTS VI, ml	1.06	1.01-1.11	0.012			
FEVI, %	0.81	0.64-1.03	0.120			
Retraso radial, ms	0.99	0.99-1.00	0.009			
SGL, %	0.89	0.81-0.97	0.011	0.89	0.78-1.01	0.070
SGC, %	0.76	0.67-0.86	<0.001	0.86	0.75-0.99	0.041

Capítulo 5.

Discusión

5 DISCUSIÓN

La TRC ha supuesto un avance importante en el tratamiento de la IC con FEVI reducida y QRS ancho, que ha demostrado la capacidad de mejorar los síntomas y reducir el riesgo de muerte u hospitalización.³⁸ El efecto de la TRC es variable entre individuos, existiendo un 30-40% de pacientes que no responden a la misma. Hay múltiples factores que intervienen en la respuesta, propias del individuo, del sustrato electromecánico, características clínicas, así como propias de la técnica de implante, como la posición del electrodo del ventrículo izquierdo.⁷⁹ Los valores de *strain* global se relacionan con la capacidad contráctil del miocardio, aportando una información útil que puede predecir la respuesta a la TRC, ayudando en la selección de aquellos pacientes que potencialmente pueden beneficiarse en mayor grado de la TRC.

Este trabajo demuestra que el valor del *strain* global de forma basal añade un valor pronóstico a los criterios electrocardiográficos en una cohorte grande de pacientes que reciben TRC. Usando el punto de corte de -9%, indicativo de función contráctil muy deprimida y siguiendo publicaciones previas, se selecciona un grupo de pacientes con un peor pronóstico en cuanto a supervivencia u hospitalizaciones.

Estudios previos han demostrado la asociación del *strain* global en pacientes con IC con la supervivencia, en especial del SGL, lo cual confirmamos con nuestro estudio en el grupo particular de pacientes que reciben TRC. El subanálisis según la etiología de la IC demuestra el peor pronóstico en aquellos pacientes con función del miocardio deprimida, ya sea debido a escara necrótica o a miocardio enfermo por otras causas. El estudio del *strain* global es también útil en el subgrupo de pacientes con criterios ECG intermedios, pudiendo seleccionar un subgrupo de pacientes con un pronóstico similar a aquellos con BRIHH y QRS ancho.

En esta sección se exponen los hallazgos más relevantes de este trabajo y se resaltan los resultados más novedosos. En primer lugar se comentan las características de la cohorte estudiada en comparación con la de nuestro medio en España. A continuación se analizan los factores que determinan una respuesta ecocardiográfica favorable a la TRC y la influencia del sustrato miocárdico. Seguidamente se comenta los resultados referentes a la supervivencia global a largo plazo de la cohorte estudiada, revisando la asociación de los valores de *strain* global con la respuesta clínica, y analizando resultados de estudios previos consistentes con los de este trabajo. Posteriormente se recoge la evidencia disponible acerca de la asociación de

la TRC, los valores de deformación miocárdica y el riesgo de desarrollar eventos arrítmicos. A continuación se revisa la asociación del *strain* global y el efecto de la TRC en subgrupos de pacientes definidos por la etiología isquémica o no isquémica de la IC y por los criterios electrocardiográficos. Finalmente se discuten las implicaciones clínicas y potenciales usos de los hallazgos obtenidos en este proyecto, para finalizar resaltando las limitaciones relacionadas con el diseño del estudio y los métodos ecocardiográficos empleados.

5.1 Población del estudio y seguimiento

El presente trabajo se constituye por una población incluida de forma prospectiva en un hospital terciario de un centro médico de Estados Unidos, Pennsylvania, durante los años 2005-2011, a los que se realizó un seguimiento ecocardiográfico a medio plazo (mediana de 6 meses) y un seguimiento clínico a largo plazo (cuatro años). El perfil de características clínicas de la cohorte incluyó pacientes con un alto porcentaje de factores de riesgo y enfermedades concomitantes, puesto que fueron seleccionados en un centro de tercer nivel donde acude una parte de la población con una situación médica de alta complejidad. La mayoría de pacientes recibían un tratamiento óptimo según las recomendaciones clínicas de IC, con un alto porcentaje de IECA y BB. Los datos en cuanto a ARM no se incluyeron puesto que su uso no estaba totalmente extendido cuando se incluyeron los primeros pacientes. El uso de fármacos antagonistas neurohormonales es similar al realizado en nuestro medio. Los resultados en España del registro de IC a largo plazo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC Heart Failure Long-Term Registry) mostraron una prescripción elevada de IECA/ARA-II y BB, del 92.6 y del 93.3% respectivamente en pacientes con FE reducida ($FE \leq 40\%$).¹⁶⁶ En el caso de la terapia de resincronización cardíaca, el 74% (406/549) de los que cumplen criterios ya lo tienen implantado y un 14% (76/549) lo tiene planeado. Todos los pacientes en este trabajo fueron tratados con el implante de TRC-D, en contraste con la práctica clínica habitual en Europa y España, donde un 31% del total de dispositivos de TRC implantados son TRC-M.¹⁶⁷

5.2 Respuesta ecocardiográfica

La incidencia de no respondedores en esta cohorte (45%) es mayor que la publicada en los grandes ensayos clínicos, que suele corresponder a un 30% de los pacientes.^{56, 168} En esto influye que el perfil clínico de los pacientes en los grandes ensayos clínicos es más favorable, con mayor prevalencia de sujetos con BRIHH y QRS ancho, así como menos patologías

concomitantes. En esta cohorte de pacientes de la práctica clínica habitual, hubo un porcentaje importante de pacientes con factores conocidos que influyen en una menor respuesta a la TRC, como son el sexo masculino, el antecedente de cardiopatía isquémica, diabetes mellitus o insuficiencia renal. Además, hasta un 63% del total de la cohorte tenían una morfología del QRS con menor evidencia a priori para el implante de TRC (QRS de duración intermedia, dependientes de MCP, morfología diferente a BRIHH).

Se han publicado múltiples estudios y revisiones sobre los factores que influyen en una respuesta funcional a la TRC expresado en diferentes grados de remodelado inverso que a la larga se asocia a una mayor supervivencia y beneficio clínico. Entre los múltiples factores interrelacionados, parece que el sustrato miocárdico juega un papel importante, el cual puede ser caracterizado mediante diferentes técnicas de imagen, como el estudio del realce tardío con RM, así como el estudio de la deformación global mediante técnicas ecocardiográficas de *speckle tracking*. El valor de SGL como marcador sensible de función contráctil global y por extensión de cantidad de miocardio viable se demostró en 90 pacientes con disfunción ventricular izquierda de etiología isquémica estudiados de forma simultánea con RM y ecocardiografía. La correlación entre los valores de SGL y cantidad de escara según el realce tardío de gadolinio fue buena, $r = 0.62$, $p < 0.001$, asociándose además el valor de SL regional de más de -4.5% con la presencia de escara transmural con una sensibilidad de 81.2% y especificidad de 81.6% .¹⁶⁹ En otro estudio coetáneo en 45 pacientes con miocardiopatía dilatada de origen isquémico, el SGL tuvo una correlación similar con la cantidad total de escara por RM, $r = 0.64$, $p < 0.001$, además de ser un predictor independiente de remodelado inverso.¹⁷⁰

5.3 Asociación del *strain* global con la respuesta clínica a la TRC

La TRC aumenta la supervivencia y disminuye la tasa de hospitalización por IC en sujetos con IC sintomática. Estudios previos mostraron que la supervivencia a 5 años de pacientes con FEVI $< 35\%$ y duración del QRS > 130 ms era $< 40\%$.¹⁷¹ El uso de la TRC en nuestro grupo de pacientes aumentó esta supervivencia hasta cerca del 60% en el grupo total de pacientes en el seguimiento a 4 años, y hasta el 80% en el grupo con morfología del QRS basal de BRIHH ancho.

5.3.1 TRC, supervivencia y hospitalizaciones por IC

Los factores predictores de supervivencia tras la TRC fueron la creatinina basal, la duración del QRS, la presencia de BRIHH, el volumen telesistólico del VI y los valores de *strain* global.

El valor del *strain* global añade información sobre el sustrato miocárdico siendo un nuevo marcador pronóstico. Un *strain* disminuido parece reflejar un miocardio enfermo debido a escara isquémica o fibrosis no isquémica. Wong y cols. estudiaron 1068 pacientes con RMC, de los que el 48% presentaban alguna cantidad de realce tardío con gadolinio. Durante una media de seguimiento de 1.4 años, la presencia de realce tardío se asoció a hospitalización por IC o muerte (HR: 2.52, 95% CI: 1.49 to 4.25), con mayor riesgo cuanto mayor cantidad de realce, independientemente de la FEVI basal o de la etiología de la IC.¹⁷²

Un trabajo reciente de Saito y cols. analizaron el SGL y SGC en 468 pacientes con IC y diferentes grados de disfunción ventricular. Un *strain* bajo se asoció a la tasa de hospitalización a 30 días y mortalidad global, independientemente y de forma incremental a otros parámetros clínicos y ecocardiográficos.¹⁷³ En un grupo de 70 pacientes consecutivos con diagnóstico de miocardiopatía dilatada y FEVI <45% (media de 28 ± 8 %), el SGC fue el mejor predictor de remodelado inverso (mejoría de la FEVI de al menos un 10%) tras el inicio y ajuste de tratamiento con betabloqueantes, con un OR 7.692; 95 % CI 2.292-25.82, $p = 0.001$; y un punto de corte de -5.4% asociado a un valor de sensibilidad y especificidad de 91 y 82% respectivamente.¹⁷⁴

Además del valor pronóstico del *strain* global demostrado en población con IC, otros estudios confirman estos resultados en población candidata a TRC. En un subanálisis del estudio MADIT en pacientes con CF I-II, se demostró que el beneficio de la TRC era mayor en pacientes con mejor función contráctil global basal medido por un SGL $\leq -8.7\%$ y presencia de un grado de asincronía moderada, independientemente de otros factores basales como la anchura del QRS, FEVI o presencia de BRIHH.¹⁵⁹ Otro estudio de Kang determinó el valor pronóstico de diversos factores ecocardiográficos como el SGL en la respuesta a la TRC, definida como la disminución del VTS VI $\geq 15\%$ junto a la ausencia de muerte u hospitalización por IC en el seguimiento de 20.1 ± 10.7 meses. En un total de 94 pacientes en clase funcional III-IV hubo un 58% de respondedores. Los autores propusieron un sistema de clasificación basado en 4 puntos: 2 puntos si TAPSE ≥ 14.8 mm, 1 punto si SGL LS $\leq -7.22\%$, y 1 punto si el QRS tenía morfología de BRIHH combinado con duración prolongada (≥ 150 ms). Una puntuación de 2 o más mejoraba la predicción de respuesta a la TRC, con una

sensibilidad y especificidad de 0.823 y 0.850 respectivamente (ABC: 0.922; 95% CI: 0.691-0.916, $p < 0.001$).¹⁷⁵ En otro grupo de 132 pacientes candidatos a TRC en CF III-IV (24% de etiología isquémica), Mochizuki y cols. publicaron el valor pronóstico de la combinación de un valor de SGC $\leq -6.6\%$ (o SGC $\leq -3.9\%$ junto a la presencia de asincronía radial) en la predicción de menos eventos cardiovasculares durante un seguimiento de 40 meses.¹⁶⁴ Recientemente otro trabajo de Hasselberg y cols. estudiaron la deformación basal y a los 6 meses en 170 pacientes (48% isquémicos) que recibieron TRC. Aquellos respondedores con mejoría del remodelado ventricular mostraron una mejora significativa de la deformación longitudinal y circunferencial. Una mejor función longitudinal basal determinada por un SGL menor -8.3% predijo una mejor supervivencia a los 2 años en el grupo de respondedores y no respondedores.¹⁵⁵

5.3.2 TRC y arritmias

La aparición de arritmias ventriculares es frecuente en pacientes con insuficiencia cardiaca, cuyo riesgo viene principalmente determinado por la disfunción ventricular izquierda y empeora el pronóstico de los pacientes, aumentando la morbimortalidad y la incidencia de muerte súbita.¹⁷⁶ Otros factores como la etiología isquémica o la asociación de enfermedad renal aumentan el riesgo de aparición de arritmias ventriculares.¹⁷⁷ Actualmente la única terapia que ha demostrado reducir la incidencia de muerte súbita es el DAI, cuyo implante viene guiado por la función del VI.¹⁷⁸

El efecto de la TRC sobre la aparición de arritmias ventriculares es controvertido puesto que está influido por varios factores. Se ha visto que los pacientes con IC avanzada y disfunción del VI tienen áreas de fibrosis con conducción lenta pudiendo favorecer la aparición de circuitos de reentrada y arritmias. Varios estudios han demostrado una disminución de las mismas debido a la suma de un efecto eléctrico de la TRC con una homogeneización de la conducción eléctrica y disminución de la dispersión eléctrica. A esto se suma un efecto mecánico provocando remodelado inverso. En el registro InSync ICD, aquellos pacientes respondedores (con una disminución del VTS del VI $\geq 10\%$) tuvieron una menor incidencia de taquiarritmias ventriculares (32% vs. 43%, $p = 0.024$).¹⁷⁹ Se comprobó un efecto similar en 1372 pacientes del estudio MADIT en mejor clase funcional (CF I-II). Aquellos pacientes con remodelado inverso (reducción del VTS del VI $\geq 25\%$) tuvieron menos eventos arrítmicos (12%) que lo no respondedores (28%) y que el grupo control con DAI (21%), con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.0001$). Se estimó que por cada 10% de

disminución del VTS VI había una reducción del 20% en todos los tipos de arritmias ventriculares.³⁹ El grupo de no respondedores tuvo una tendencia no significativa a mayor mortalidad y arritmias ventriculares comparado con el grupo portador de sólo DAI, lo que hace hipotetizar sobre el efecto deletéreo de la estimulación biventricular en determinados pacientes que no sufren remodelado inverso. Este efecto negativo de la TRC viene determinado por la estimulación epicárdica del VI, que altera la dirección de activación del ventrículo (normalmente de endo a epicardio) y conlleva dispersión de repolarización, alargamiento del intervalo QT y por tanto aumenta el riesgo arrítmico.^{180, 181}

En este trabajo la incidencia de arritmias ventriculares fue similar en los pacientes isquémicos y no isquémicos. Los valores de *strain* global basal no predijeron la aparición de más eventos arrítmicos, aunque sí se asociaron a una mayor incidencia de la combinación de muerte y arritmias. La ausencia de datos sobre la causa de muerte en la mayoría de los pacientes impidió determinar cuántas se relacionaron eventos arrítmicos.

5.4 Respuesta clínica a la terapia de resincronización según la etiología de la IC

En esta cohorte la proporción de pacientes con IC de etiología isquémica era mayor que los no isquémicos, representando un grupo de mayor perfil de riesgo: mayor edad, mayor prevalencia de hombres y de diabetes y una tendencia a peor función renal que en el grupo no isquémico. Basalmente el grupo de pacientes con etiología isquémica tenían una menor prevalencia de QRS ancho (≥ 150 ms), con un mayor número de pacientes pertenecientes al grupo con criterios ECG intermedios, a priori peores candidatos para obtener respuesta a la TRC. Del mismo modo menos pacientes mostraron asincronía radial en el grupo de isquémicos. En cuanto a los valores de *strain*, ambos grupos tuvieron similar *strain* circunferencial, con una tendencia del grupo isquémico a menor *strain* longitudinal.

Este estudio demuestra un beneficio clínico y ecocardiográfico en los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática independientemente de la naturaleza isquémica de su etiología. La tasa de respuesta ecocardiográfica en ambos grupos no se diferenció estadísticamente, aunque sí hubo una tendencia a menor remodelado inverso en el grupo no isquémico, en acuerdo con publicaciones previas.⁹¹ En un grupo de 228 pacientes incluidos en el estudio MIRACLE se vio que el remodelado ventricular inverso tras implantar la TRC se daba principalmente en el grupo de pacientes no isquémicos, atribuyendo los autores esta diferencia a la progresión de la enfermedad isquémica.¹⁸² Asimismo, la presencia de escara

suele relacionarse con un sustrato inadecuado no viable con menor probabilidad de sufrir remodelado inverso, aunque tanto el ECG como el ecocardiograma muestre la presencia de asincronía eléctrica y mecánica. En un trabajo reciente se distinguen distintos patrones de contracción mediante strain radial, diferenciando asincronía no eléctrica debido a escara o fibrosis que tiene menor probabilidad de respuesta a la TRC, frente a la auténtica asincronía eléctrica.⁹⁰ En nuestro trabajo sí hubo una diferencia en cuanto a los eventos cardiacos mayores y hospitalizaciones, que ocurrieron significativamente más en el grupo de pacientes isquémicos. Esta diferencia no parece estar determinada con la aparición de arritmias ventriculares, cuya incidencia en ambos grupos fue similar. Parece que en esta serie la menor supervivencia en los pacientes isquémicos viene determinada por un perfil clínico peor o una enfermedad más avanzada. El registro español SCARS, mostró resultados similares, siendo el origen isquémico de la miocardiopatía dilatada y la presencia de insuficiencia mitral severa predictores de peor respuesta a la TRC.¹⁸³ Otros estudios y meta-análisis han concluido que el beneficio clínico de la TRC en cuanto a mortalidad es similar en ambas etiologías,^{91, 184} aunque tanto la cantidad de escara como localización si puede determinar un peor pronóstico clínico.

Independientemente de la etiología de la cardiopatía, la presencia de un miocardio enfermo objetivado con valores bajos de *strain* global (SGL o SGC >-9%) se relacionó con un peor pronóstico clínico a largo plazo. Un valor de *strain* disminuido parece indicar la presencia de miocardio no viable, bien sea por escara isquémica transmural o por fibrosis intensa. Cabe hipotetizar que en estos pacientes la estimulación biventricular no sólo pueda tener un efecto neutro si no que pueda ser deletéreo debido a la estimulación eléctrica sobre tejido miocárdico con escara.

5.5 Respuesta según subgrupo ECG

El subgrupo con criterios ECG intermedios está constituido por un grupo heterogéneo de pacientes (BRIHH de duración intermedia, BRDHH o TCIV) que están normalmente poco representados en los grandes ensayos clínicos, donde generalmente el grupo de pacientes con morfologías diferentes al BRIHH supone de un 10 al 30% del total de pacientes incluidos.^{185, 186} El BRDHH y TCIV se asocian a menudo a cardiopatía isquémica, a una cardiopatía más avanzada, con una menor duración del QRS a cardiopatía isquémica, mayor afectación del VD, y en general activación poco tardía del VI, todo lo cual interviene en una menor probabilidad de respuesta a la TRC.^{187, 188} Sin embargo, algunos sub análisis y estudios observacionales han demostrado un subgrupo de pacientes dentro de este grupo heterogéneo

que potencialmente pueden beneficiarse de la TRC, seleccionados por índices de asincronía mecánica o eléctrica, por lo que es interesante la detección de predictores de respuesta en este subgrupo.¹⁸⁹ El perfil clínico de nuestra cohorte de pacientes es similar a estudios previos, con una mayor prevalencia de etiología isquémica.^{188, 190}

La tasa de respuesta ecocardiográfica y clínica en el grupo de BRIHH ancho tras la TRC es muy favorable, con cerca de un 80% de los pacientes libres de muerte, trasplante o eventos mayores a los 4 años de seguimiento. El uso de los valores de *strain* global nos permite seleccionar un subgrupo de pacientes dentro del grupo intermedio (aquellos con SGL o SGC <-9%) con una tasa de respuesta similar a este grupo de BRIHH ancho.

Actualmente el uso de la TRC en pacientes con QRS estrecho (<130ms) no está indicado,¹⁰ como se demostró en el estudio echoCRT en 809 pacientes con QRS <130ms y presencia de asincronía mecánica medida por ecocardiografía, ya que se comprobó un efecto deletéreo del mismo con aumento de mortalidad.⁷⁰ El análisis del *strain* basal en un subanálisis reciente del estudio echoCRT, mostró que los pacientes con un valor de SGL más bajo tenían un peor pronóstico, independientemente de pertenecer al grupo con TRC-ON o TRC-OFF, con un HR en el análisis multivariado de 1.11 (1.04-1.17), $p < 0.001$. Además se vio que el subgrupo con mayor porcentaje de eventos adversos (muerte u hospitalización por IC...) fue aquel con menor SGL (<6.2%) y CRT-ON, por lo que surge la hipótesis del efecto deletéreo de la TRC en estos pacientes, donde se estimula miocardio con un *strain* muy bajo, proponiendo los autores que puede estar indicando una cantidad mayor de escara o fibrosis (Bax J y cols., presentado en congreso ESC en Roma, Agosto de 2016).

5.6 Implicaciones clínicas

5.6.1 Insuficiencia cardíaca y terapia de resincronización cardíaca

La TRC constituye una terapia beneficiosa para una proporción importante de pacientes, determinada por la mejoría de los síntomas y aumento de la supervivencia. En estos casos el beneficio sobrepasa los riesgos que conlleva el implante y posibles complicaciones a largo plazo, como el riesgo de sangrados, infecciones, la necesidad de recambios y en algunos casos el aumento de eventos arrítmicos. La selección de los candidatos a la TRC basada en los criterios electrocardiográficos que recomiendan las guías actuales se asocia a una tasa de no respondedores de al menos un 30%, constituida por pacientes con nula mejoría o incluso empeoramiento de su morbilidad y aumento de la mortalidad.¹⁹¹ Por lo tanto los criterios

actualmente utilizados parecen insuficientes para seleccionar a aquellos pacientes que se pueden beneficiar de la TRC y debemos continuar la búsqueda de nuevos parámetros que aporten información útil antes de ofrecer esta terapia.

Existe un creciente interés en la medicina personalizada en los pacientes con insuficiencia cardiaca, que va desde la búsqueda de determinantes genéticos o fenotipos característicos que puedan ayudarnos en el manejo individual de cada paciente. En el caso de la selección de los candidatos a la TRC, sería ideal desarrollar un algoritmo de decisión que identifique aquellos pacientes con una mayor probabilidad de respuesta y beneficio clínico, así como aquellos pacientes con un menor beneficio esperado, sobre los que habría que sopesar la indicación del implante de dicho dispositivo. Tal como hemos comentado en este trabajo, existen factores clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos que predicen una respuesta favorable a la TRC y que por tanto pueden mejorar la discriminación en la selección apropiada de candidatos a dicha terapia. La determinación de la función global intrínseca mediante el análisis del *strain* global aporta una información útil sobre el sustrato miocárdico incremental a las variables convencionales. Un valor de *strain* global disminuido pone de manifiesto la existencia de enfermedad avanzada o miocardio muy enfermo, que constituye un sustrato miocárdico con menor probabilidad de respuesta ecocardiográfica y clínica a la TRC. El valor de *strain* global puede servir de marcador para seleccionar aquellos pacientes con un peor pronóstico que precisen de un seguimiento más estrecho o una terapia farmacológica o no farmacológica más agresiva, como puede ser la indicación del implante de una asistencia ventricular o la inclusión en lista de espera para trasplante cardiaco. Según los resultados obtenidos en este trabajo, la presencia de una función global muy deprimida determinada por un valor de *strain* global reducido (>9%) se asocia a una peor evolución clínica, con una respuesta escasa a la TRC. Estos hallazgos pueden mejorar la selección especialmente en aquellos subgrupos de pacientes donde la recomendación para colocar un dispositivo de TRC tiene menos evidencia, como son aquellos con duración del QRS intermedia o morfologías diferentes al BRIHH. Actualmente el implante de dispositivos en ellos es controvertido y muy poco frecuente dada la escasa evidencia de mejoría clínica en los subanálisis de grandes estudios. La determinación del *strain* basal en estos pacientes selecciona un subgrupo con una mejor respuesta

El grupo de IC con FEVI reducida está constituido por un conjunto extenso de patologías, en los que es aplicable el valor pronóstico del *strain* global como indicador de daño miocárdico, de forma independiente y aditiva a parámetros convencionales como la FEVI.^{131, 150}

5.6.2 Otras cardiopatías

El desarrollo del análisis del *strain* global mediante técnicas de *speckle tracking* ha permitido caracterizar la fisiopatología de distintas cardiopatías, extendiéndose su uso desde el campo de la investigación hasta su aplicación en escenarios clínicos diversos. La principal limitación de estas técnicas ha sido la variabilidad en el análisis influenciado por el desarrollo de distintos *softwares*. Con el objetivo de minimizar esta variabilidad se ha desarrollado un grupo de trabajo entre las principales sociedades de imagen así como representantes técnicos de la industria, con el fin de estandarizar definiciones y cálculos de los valores de deformación (*strain*), lo cual mejorará la aplicabilidad clínica de los mismos.¹⁹²

La mayor sensibilidad del *strain* global sobre otras medidas de función del VI convencionales aporta ventajas diagnósticas y pronósticas. El uso más reconocido actualmente es en el campo de la cardiooncología, donde es de gran interés la prevención y diagnóstico temprano de la existencia de toxicidad miocárdica. Las últimas recomendaciones europeas resaltan el valor del SGL en la detección de disfunción del VI subclínica, que puede determinar la necesidad de iniciar fármacos cardioprotectores así como un cambio en el tratamiento oncológico.¹⁹³

La determinación del SGL en pacientes asintomáticos con factores de riesgo para desarrollar IC señala aquellos con mayor probabilidad de desarrollar síntomas congestivos, sirviendo como un biomarcador con valor pronóstico.¹⁹⁴ El SGL se ha mostrado útil en la predicción de eventos en otros estudios de IC con FEVI preservada.¹⁴⁹

En el caso de las valvulopatías, existe un interés por detectar aquellos pacientes aún con fracción de eyección del VI preservada en riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares. En pacientes con insuficiencia mitral severa, el valor del SGL preoperatorio es un potente predictor de disfunción sistólica del VI tras la reparación valvular, con un valor superior a la dimensión del VI o la FEVI basal.¹⁹⁵ El valor pronóstico del *strain* global también se ha descrito en pacientes con estenosis aórtica severa.¹⁹⁶

En el campo de las miocardiopatías, los valores de *strain* global se relacionan con el grado de fibrosis y se relacionan con el pronóstico clínico y la aparición de arritmias en la miocardiopatía hipertrófica,¹⁹⁷ así como con la supervivencia en pacientes con amiloidosis.¹⁹⁸ En este grupo de patologías el estudio de la fibrosis miocárdica mediante técnicas de ecocardiografía con *speckle tracking* es un campo atractivo con gran potencial clínico, ya que en muchos centros el estudio con realce tardío y RM es menos accesible y menos económico.

El estudio de la deformación miocárdica aporta también información valiosa en la cardiopatía isquémica, no sólo referido al valor pronóstico del *strain* global, sino al potencial uso de los valores de *strain* segmentario para detectar alteraciones segmentarias propias de la disfunción miocárdica en el contexto de isquemia, donde existe una reducción del acortamiento sistólico (o incluso un estiramiento sistólico en caso de afectación transmural), así como la aparición de forma característica de un acortamiento postsistólico.¹³⁸ Asimismo el análisis del *strain* circunferencial se asocia a una mayor sensibilidad y especificidad para detectar la afectación transmural tras un infarto de miocardio.¹⁹⁹

Aunque menos extendido, el análisis del *strain* en la determinación de la función global del ventrículo derecho también ha mostrado un valor pronóstico en distintas patologías, como cardiopatías congénitas e hipertensión pulmonar. Varios estudios han mostrado la asociación del *strain* global longitudinal del ventrículo derecho con la aparición de eventos clínicos adversos.¹⁴²

En conclusión, la determinación de la deformación (*strain*) miocárdica con técnicas de *speckle tracking* aporta una información útil en diferentes estadios de afectación miocárdica, desde la detección precoz de disfunción global hasta la discriminación de daño miocárdico profundo en fases avanzadas de la cardiopatía. Los valores de *strain* global muestran un valor pronóstico adicional a otros parámetros convencionales en muy diversos escenarios clínicos, siendo una herramienta con gran aplicabilidad clínica. En pacientes con insuficiencia cardiaca y disfunción del VI severa candidatos a TRC, los valores de SGL y SGC son útiles para predecir la respuesta ecocardiográfica y clínica a la terapia, y muestran un valor pronóstico añadido. Esta técnica debería ser incorporada a la toma de decisiones clínicas en los pacientes candidatos a TRC.

5.7 Limitaciones

La limitación principal de este estudio es la ausencia de un grupo control manejado con tratamiento médico óptimo sin TRC, con el que poder comparar la aparición de eventos, especialmente frente al grupo con criterios electrocardiográficos intermedios donde el efecto de la TRC es más controvertido. Por otro lado, existen múltiples factores que intervienen en la respuesta de la TRC y que no fueron analizados en este estudio, como la localización del electrodo izquierdo y su relación con el lugar de activación electromecánica más tardía.²⁰⁰ Tampoco se incluyó la cuantificación y localización de la escara miocárdica mediante técnicas de RM o SPECT como factor de respuesta a la TRC.⁹⁴ En este estudio no se analizó el cambio

de los valores de *strain* en el seguimiento, que hubiera aportado datos para comprender el efecto de la TRC sobre la mecánica ventricular.

En cuanto a la metodología, el diseño de este estudio fue retrospectivo, con una menor potencia estadística que en los estudios prospectivos observacionales. Sin embargo, los resultados aquí obtenidos pueden servir de hipótesis para el diseño de un futuro estudio prospectivo.

Una limitación importante en el uso de los métodos de análisis del *strain* es la necesidad de buena calidad de imagen, que condicionó la exclusión de un 10% de los pacientes en este estudio por la imposibilidad de analizar las imágenes. Este porcentaje es similar a lo publicado en estudios previos.⁸³ Además las medidas de *strain* pueden verse afectadas por la variabilidad inter e intraobservador, que requiere sujetos con experiencia y formación adecuada para asegurar reproducibilidad. Además es conocida la variabilidad en el análisis entre los *softwares* de los diferentes fabricantes. En este sentido, todo el análisis de este trabajo se realizó por la misma persona, habiéndose comprobado una reproducibilidad inter e intraobservador excelente. Todos los estudios fueron realizados en equipos similares (Vivid) y analizados con el mismo *software* (EchoPac).

Los pacientes de esta cohorte de un hospital estadounidense poseen características clínicas diferentes a los pacientes de nuestro entorno en España. En Norteamérica existe una mayor prevalencia de factores de riesgo vascular y enfermedad coronaria, además de que esta cohorte fue seleccionada de un hospital de referencia donde se atiende a pacientes más complejos y con mayor comorbilidad. Por tanto los resultados pueden no ser extrapolables a un medio con diferentes características clínicas donde la supervivencia global puede ser diferente. Sin embargo, hemos comprobado que el valor de la deformación miocárdica basal es predictivo de supervivencia independientemente de otros factores basales, por lo que este valor pronóstico sí puede ser aplicado a nuestro medio.

Capítulo 6.

Conclusiones

6 CONCLUSIONES

- El análisis de imágenes de ecocardiografía bidimensional mediante técnicas de *speckle tracking* permite el estudio de la deformación multidireccional del miocardio, aportando información diagnóstica y pronóstica adicional de la función global del ventrículo izquierdo en una cohorte de pacientes consecutivos sometidos a terapia de resincronización cardiaca.
- En pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática candidatos a terapia de resincronización cardiaca, el valor basal del *strain* global longitudinal y circunferencial previo al implante de la TRC determina el remodelado inverso del ventrículo izquierdo y una respuesta ecocardiográfica favorable a los 6 meses del implante.
- En pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática candidatos a terapia de resincronización cardiaca, el valor basal del *strain* global longitudinal y circunferencial previo al implante de la TRC predice la respuesta clínica tras un seguimiento a 4 años. Existe una asociación significativa del *strain* global basal con la aparición de eventos clínicos adversos definidos como la combinación de muerte, trasplante o implante de asistencia ventricular, así como la combinación de muerte u hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca. Los valores de *strain* global basal no se asocian a la aparición de eventos arrítmicos.
- Los valores de *strain* global longitudinal o circunferencial aportan un valor pronóstico añadido a los parámetros clínicos, ecocardiográficos y electrocardiográficos, mejorando la predicción de eventos clínicos adversos en un modelo de supervivencia a 4 años.
- Una función contráctil del ventrículo izquierdo más disminuida, definida por la presencia de valores de *strain* global longitudinal o circunferencial mayores a -9%, se asocia de forma significativa a la aparición del objetivo combinado de muerte, trasplante o implante de asistencia ventricular, así como al objetivo combinado de muerte u hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca y al objetivo combinado de muerte y arritmias ventriculares.
- Los factores predictores de supervivencia tras la terapia de resincronización cardiaca en un modelo multivariado fueron el valor de creatinina, la duración del QRS, la presencia de bloqueo de rama izquierda, el volumen telesistólico del ventrículo izquierdo y los valores de *strain* global (longitudinal y circunferencial).

- Los pacientes con insuficiencia cardíaca de etiología isquémica tienen un peor pronóstico clínico. Los valores de *strain* global basal tienen un valor pronóstico independientemente de la etiología de la miocardiopatía.
- Los pacientes con criterios electrocardiográficos intermedios de duración del QRS (120 a 149 ms o morfología diferente al bloqueo de rama izquierda) tienen un peor pronóstico clínico tras el implante de la terapia de resincronización cardíaca frente a los pacientes con bloqueo de rama izquierda y duración del QRS mayor o igual a 150ms, con mayor mortalidad y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. El uso de los valores de *strain* basal permite seleccionar un conjunto de pacientes con mejor pronóstico dentro del subgrupo intermedio.

Capítulo 7.

Bibliografía

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, Guidelines ESCCfP. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008;29:2388-2442
2. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93:1137-1146
3. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JC, Stricker BH. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2004;25:1614-1619
4. Khand A, Gemmel I, Clark AL, Cleland JG. Is the prognosis of heart failure improving? *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:2284-2286
5. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, Urso R, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors AA, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L, Heart Failure Association of the European Society of C. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013;15:808-817
6. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, Killian JM, Roger VL. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med*. 2015;175:996-1004
7. Soundarraaj D, Singh V, Satija V, Thakur RK. Containing the Cost of Heart Failure Management: A Focus on Reducing Readmissions. *Card Electrophysiol Clin*. 2015;7:577-584
8. Rodriguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillon P. [Epidemiology of heart failure]. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:163-170
9. Sayago-Silva I, Garcia-Lopez F, Segovia-Cubero J. Epidemiology of heart failure in Spain over the last 20 years. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013;66:649-656
10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Authors/Task Force M. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-2200
11. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, American College of Cardiology F, American Heart A. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of

- Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:e1-e90
12. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, Camm AJ, Ellinor PT, Gollob M, Hamilton R, Hershberger RE, Judge DP, Le Marec H, McKenna WJ, Schulze-Bahr E, Semsarian C, Towbin JA, Watkins H, Wilde A, Wolpert C, Zipes DP, Heart Rhythm S, European Heart Rhythm A. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2011;13:1077-1109
 13. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation*. 2005;111:2837-2849
 14. Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1:1-20
 15. Kaye DM, Krum H. Drug discovery for heart failure: a new era or the end of the pipeline? *Nat Rev Drug Discov*. 2007;6:127-139
 16. Ferrario CM, Strawn WB. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2006;98:121-128
 17. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:569-582
 18. Aukrust P, Gullestad L, Ueland T, Damas JK, Yndestad A. Inflammatory and anti-inflammatory cytokines in chronic heart failure: potential therapeutic implications. *Ann Med*. 2005;37:74-85
 19. Sundstrom J, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Sawyer DB, Siwik DA, Colucci WS, Sutherland P, Wilson PW, Vasan RS. Relations of plasma matrix metalloproteinase-9 to clinical cardiovascular risk factors and echocardiographic left ventricular measures: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;109:2850-2856
 20. Moorjani N, Westaby S, Narula J, Catarino PA, Brittin R, Kemp TJ, Narula N, Sugden PH. Effects of left ventricular volume overload on mitochondrial and death-receptor-mediated apoptotic pathways in the transition to heart failure. *Am J Cardiol*. 2009;103:1261-1268
 21. Ghio S, Constantin C, Klersy C, Serio A, Fontana A, Campana C, Tavazzi L. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration. *Eur Heart J*. 2004;25:571-578
 22. Iuliano S, Fisher SG, Karasik PE, Fletcher RD, Singh SN. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am Heart J*. 2002;143:1085-1091
 23. Spragg DD, Leclercq C, Loghmani M, Faris OP, Tunin RS, DiSilvestre D, McVeigh ER, Tomaselli GF, Kass DA. Regional alterations in protein expression in the dyssynchronous failing heart. *Circulation*. 2003;108:929-932
 24. Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, Goissen T, Levy F, Peltier M. Impact of echocardiography in patients hospitalized for heart failure: a prospective observational study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2008;101:465-473

25. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, Investigators P-H, Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993-1004
26. Bohm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J, Reil JC, Swedberg K, Tavazzi L. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol.* 2013;102:11-22
27. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML, Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial III. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002;346:877-883
28. Desai AS, Stevenson LW. Rehospitalization for heart failure: predict or prevent? *Circulation.* 2012;126:501-506
29. Lau YC, Lane DA, Lip GY. Atrial fibrillation and heart failure: a bad combination. *Am J Cardiol.* 2014;113:1196-1197
30. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Kober L, Squire IB, Swedberg K, Dobson J, Poppe KK, Whalley GA, Doughty RN, Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart F. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J.* 2013;34:1404-1413
31. Luu M, Stevenson WG, Stevenson LW, Baron K, Walden J. Diverse mechanisms of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure. *Circulation.* 1989;80:1675-1680
32. Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. *JAMA.* 2011;306:1669-1678
33. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, Williams TM, Basu J, Dwight J, Woodward M, Patel A, McMurray J, MacMahon S. Risk prediction in patients with heart failure: a systematic review and analysis. *JACC Heart Fail.* 2014;2:440-446
34. Agha SA, Kalogeropoulos AP, Shih J, Georgiopoulou VV, Giamouzis G, Anarado P, Mangalat D, Hussain I, Book W, Laskar S, Smith AL, Martin R, Butler J. Echocardiography and risk prediction in advanced heart failure: incremental value over clinical markers. *J Card Fail.* 2009;15:586-592
35. Wyndham CR, Meeran MK, Smith T, Saxena A, Engelman RM, Levitsky S, Rosen KM. Epicardial activation of the intact human heart without conduction defect. *Circulation.* 1979;59:161-168
36. Grigioni F, Carinci V, Boriani G, Bracchetti G, Potena L, Magnani G, Bacchi-Reggiani L, Magelli C, Branzi A. Accelerated QRS widening as an independent predictor of cardiac death or of the need for heart transplantation in patients with congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21:899-902
37. Askenazi J, Alexander JH, Koenigsberg DI, Belic N, Lesch M. Alteration of left ventricular performance by left bundle branch block simulated with atrioventricular sequential pacing. *Am J Cardiol.* 1984;53:99-104
38. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, Sherfese L, Wells GA, Tang AS. An individual patient meta-analysis of five randomized trials

- assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *EUR Heart J.* 2013;34:3547-3556
39. Barsheshet A, Wang PJ, Moss AJ, Solomon SD, Al-Ahmad A, McNitt S, Foster E, Huang DT, Klein HU, Zareba W, Eldar M, Goldenberg I. Reverse remodeling and the risk of ventricular tachyarrhythmias in the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy). *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:2416-2423
 40. Chakir K, Daya SK, Tunin RS, Helm RH, Byrne MJ, Dimaano VL, Lardo AC, Abraham TP, Tomaselli GF, Kass DA. Reversal of global apoptosis and regional stress kinase activation by cardiac resynchronization. *Circulation.* 2008;117:1369-1377
 41. Aiba T, Barth AS, Hesketh GG, Hashambhoy YL, Chakir K, Tunin RS, Greenstein JL, Winslow RL, Kass DA, Tomaselli GF. Cardiac resynchronization therapy improves altered Na channel gating in canine model of dyssynchronous heart failure. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6:546-554
 42. Hochleitner M, Hortnagl H, Ng CK, Hortnagl H, Gschnitzer F, Zechmann W. Usefulness of physiologic dual-chamber pacing in drug-resistant idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1990;66:198-202
 43. Gold MR, Feliciano Z, Gottlieb SS, Fisher ML. Dual-chamber pacing with a short atrioventricular delay in congestive heart failure: a randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:967-973
 44. Linde C, Gadler F, Edner M, Nordlander R, Rosenqvist M, Ryden L. Results of atrioventricular synchronous pacing with optimized delay in patients with severe congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1995;75:919-923
 45. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, Kutalek SP, Sharma A, Dual C, Investigators VVIIDT. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA.* 2002;288:3115-3123
 46. Bakker PFM, H.; De Jonge N. Beneficial Effects of Biventricular Pacing in Congestive Heart Failure. [abstr]. . *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:820
 47. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, Lazarus A, Limousin M, Henao L, Mundler O, Daubert JC, Mugica J. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1994;17:1974-1979
 48. Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, Gras D, Backdach H, Mundler O, Mugica J. Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1996;19:1748-1757
 49. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, Huth C, Schondube F, Wolfhard U, Bocker D, Krahnfeld O, Kirkels H, Pacing Therapies in Congestive Heart Failure Study G. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:2026-2033
 50. Daubert JC, Ritter P, Le Breton H, Gras D, Leclercq C, Lazarus A, Mugica J, Mabo P, Cazeau S. Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1998;21:239-245

51. Verbeek XA, Vernooij K, Peschar M, Cornelussen RN, Prinzen FW. Intra-ventricular resynchronization for optimal left ventricular function during pacing in experimental left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:558-567
52. Leclercq C, Cazeau S, Le Breton H, Ritter P, Mabo P, Gras D, Pavin D, Lazarus A, Daubert JC. Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1825-1831
53. Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, Mansourati J, Munier S, Bosch J, Benditt DG, Lurie KG. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study. *Circulation.* 1997;96:3273-3277
54. Gras D, Mabo P, Tang T, Luttikuis O, Chatoor R, Pedersen AK, Tscheliessnigg HH, Deharo JC, Puglisi A, Silvestre J, Kimber S, Ross H, Ravazzi A, Paul V, Skehan D. Multisite pacing as a supplemental treatment of congestive heart failure: preliminary results of the Medtronic Inc. InSync Study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1998;21:2249-2255
55. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, McKenna W, Fitzgerald M, Deharo JC, Alonso C, Walker S, Braunschweig F, Bailleul C, Daubert JC. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISITE STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:111-118
56. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2002;346:1845-1853
57. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN, Kass DA, Powe NR. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2003;289:730-740
58. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. Cardiac Resynchronization-Heart Failure Study I. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:1539-1549
59. Ghio S, Freemantle N, Scelsi L, Serio A, Magrini G, Pasotti M, Shankar A, Cleland JG, Tavazzi L. Long-term left ventricular reverse remodelling with cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:480-488
60. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM, Comparison of Medical Therapy P, Defibrillation in Heart Failure I. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004;350:2140-2150
61. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C, Group RS. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1834-1843
62. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA, 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W,

- Investigators M-CT. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med.* 2009;361:1329-1338
63. Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, Daubert JP, Estes NA, 3rd, Foster E, Greenberg H, Kautzner J, Klempfner R, Kuniss M, Merkely B, Pfeiffer MA, Quesada A, Viskin S, McNitt S, Polonsky B, Ghanem A, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, Moss AJ. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med.* 2014;370:1694-1701
64. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL, Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial I. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med.* 2010;363:2385-2395
65. Kindermann M, Hennen B, Jung J, Geisel J, Bohm M, Frohlig G. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1927-1937
66. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, Shinn T, Sutton MS. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med.* 2013;368:1585-1593
67. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC, Multisite Stimulation in Cardiomyopathies Study I. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med.* 2001;344:873-880
68. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Blomstrom-Lundqvist C, Badano LP, Aliyev F, Bansch D, Bsata W, Buser P, Charron P, Daubert JC, Dobreanu D, Faerstrand S, Le Heuzey JY, Mavrakis H, McDonagh T, Merino JL, Nawar MM, Nielsen JC, Pieske B, Poposka L, Ruschitzka F, Van Gelder IC, Wilson CM. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *EUR Heart J.* 2013;34:2281-2329
69. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:e147-239
70. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J, 3rd, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J. Cardiac-

- resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med.* 2013;369:1395-1405
71. Steffel J, Robertson M, Singh JP, Abraham WT, Bax JJ, Borer JS, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J, 3rd, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J, Brugada J, Ruschitzka F. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. *Eur Heart J.* 2015;36:1983-1989
 72. Kang SH, Oh IY, Kang DY, Cha MJ, Cho Y, Choi EK, Hahn S, Oh S. Cardiac resynchronization therapy and QRS duration: systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Korean Med Sci.* 2015;30:24-33
 73. Woods B, Hawkins N, Mealing S, Sutton A, Abraham WT, Beshai JF, Klein H, Sculpher M, Plummer CJ, Cowie MR. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart.* 2015;101:1800-1806
 74. Marwick TH. The role of echocardiography in heart failure. *J Nucl Med.* 2015;56 Suppl 4:31S-38S
 75. Fornwalt BK, Sprague WW, BeDell P, Suever JD, Gerritse B, Merlino JD, Fyfe DA, Leon AR, Oshinski JN. Agreement is poor among current criteria used to define response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2010;121:1985-1991
 76. Solomon SD, Foster E, Bourgoun M, Shah A, Vilorio E, Brown MW, Hall WJ, Pfeffer MA, Moss AJ, Investigators M-C. Effect of cardiac resynchronization therapy on reverse remodeling and relation to outcome: multicenter automatic defibrillator implantation trial: cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2010;122:985-992
 77. van der Heijden AC, Borleffs CJ, Buiten MS, Thijssen J, van Rees JB, Cannegieter SC, Schalij MJ, van Erven L. The clinical course of patients with implantable cardioverter-defibrillators: Extended experience on clinical outcome, device replacements, and device-related complications. *Heart Rhythm.* 2015;12:1169-1176
 78. Lumens J, Vernooy K. Better understanding before implanting. *Int J Cardiol.* 2015;184:6-8
 79. Gorcsan J, 3rd. Finding pieces of the puzzle of nonresponse to cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2011;123:10-12
 80. Gorcsan J, 3rd, Abraham T, Agler DA, Bax JJ, Derumeaux G, Grimm RA, Martin R, Steinberg JS, Sutton MS, Yu CM. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting--a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:191-213
 81. Gorcsan JD-M, A. The current role of echocardiography in Cardiac Resynchronization Therapy. *hjerterforum.* 2015;28:34-42
 82. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu CM, Gorcsan J, 3rd, St John Sutton M, De Sutter J, Murillo J. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation.* 2008;117:2608-2616
 83. Tanaka H, Nesser HJ, Buck T, Oyenuga O, Janosi RA, Winter S, Saba S, Gorcsan J, 3rd. Dyssynchrony by speckle-tracking echocardiography and response to cardiac

- resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking and Resynchronization (STAR) study. *EUR Heart J.* 2010;31:1690-1700
84. Delgado V, van Bommel RJ, Bertini M, Borleffs CJ, Marsan NA, Arnold CT, Nucifora G, van de Veire NR, Ypenburg C, Boersma E, Holman ER, Schalij MJ, Bax JJ. Relative merits of left ventricular dyssynchrony, left ventricular lead position, and myocardial scar to predict long-term survival of ischemic heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2011;123:70-78
 85. Kutuyifa V, Pouleur AC, Knappe D, Al-Ahmad A, Gibinski M, Wang PJ, McNitt S, Merkely B, Goldenberg I, Solomon SD, Moss AJ, Zareba W. Dyssynchrony and the risk of ventricular arrhythmias. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6:432-444
 86. Haugaa KH, Marek JJ, Ahmed M, Ryo K, Adelstein EC, Schwartzman D, Saba S, Gorcsan J, 3rd. Mechanical dyssynchrony after cardiac resynchronization therapy for severely symptomatic heart failure is associated with risk for ventricular arrhythmias. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27:872-879
 87. Tayal B, Gorcsan J, 3rd, Delgado-Montero A, Marek JJ, Haugaa KH, Ryo K, Goda A, Olsen NT, Saba S, Risum N, Sogaard P. Mechanical Dyssynchrony by Tissue Doppler Cross-Correlation is Associated with Risk for Complex Ventricular Arrhythmias after Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1474-1481
 88. Beshai JFG, R. A.; Nagueh, S. F.; Baker II, J. H.; Beau, S. L.; Greenberg, S. M.; Pires L. A.; Tchou, P. J.; for the RethinQ Study Investigators. Cardiac-Resynchronization Therapy in Heart Failure with Narrow QRS Complexes. *NEJM.* 2007;357:2461-2471
 89. Risum N, Tayal B, Hansen TF, Bruun NE, Jensen MT, Lauridsen TK, Saba S, Kisslo J, Gorcsan J, 3rd, Sogaard P. Identification of Typical Left Bundle Branch Block Contraction by Strain Echocardiography Is Additive to Electrocardiography in Prediction of Long-Term Outcome After Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:631-641
 90. Lumens J, Tayal B, Walmsley J, Delgado-Montero A, Huntjens PR, Schwartzman D, Althouse AD, Delhaas T, Prinzen FW, Gorcsan J, 3rd. Differentiating Electromechanical From Non-Electrical Substrates of Mechanical Discoordination to Identify Responders to Cardiac Resynchronization Therapy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8
 91. Chen Y, Duan C, Liu F, Shen S, Chen P, Bin J. Impact of etiology on the outcomes in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9:e94614
 92. Ypenburg C, Roes SD, Bleeker GB, Kaandorp TA, de Roos A, Schalij MJ, van der Wall EE, Bax JJ. Effect of total scar burden on contrast-enhanced magnetic resonance imaging on response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 2007;99:657-660
 93. Ypenburg C, Schalij MJ, Bleeker GB, Steendijk P, Boersma E, Dibbets-Schneider P, Stokkel MP, van der Wall EE, Bax JJ. Impact of viability and scar tissue on response to cardiac resynchronization therapy in ischaemic heart failure patients. *EUR Heart J.* 2007;28:33-41
 94. Adelstein EC, Tanaka H, Soman P, Miske G, Haberman SC, Saba SF, Gorcsan J, 3rd. Impact of scar burden by single-photon emission computed tomography myocardial

- perfusion imaging on patient outcomes following cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2011;32:93-103
95. Kydd AC, Khan F, Gopalan D, Ring L, Rana BS, Virdee MS, Dutka DP. Utility of speckle tracking echocardiography to characterize dysfunctional myocardium in patients with ischemic cardiomyopathy referred for cardiac resynchronization therapy. *Echocardiography.* 2014;31:736-743
 96. Khan FZ, Virdee MS, Read PA, Pugh PJ, O'Halloran D, Fahey M, Elsik M, Begley D, Fynn SP, Dutka DP. Effect of low-amplitude two-dimensional radial strain at left ventricular pacing sites on response to cardiac resynchronization therapy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:1168-1176
 97. Sade LE, Saba S, Marek JJ, Onishi T, Schwartzman D, Adelstein EC, Soman P, Gorcsan J, 3rd. The association of left ventricular lead position related to regional scar by speckle-tracking echocardiography with clinical outcomes in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27:648-656
 98. Singh JP, Klein HU, Huang DT, Reek S, Kuniss M, Quesada A, Barsheshet A, Cannom D, Goldenberg I, McNitt S, Daubert JP, Zareba W, Moss AJ. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation.* 2011;123:1159-1166
 99. Thebault C, Donal E, Meunier C, Gervais R, Gerritse B, Gold MR, Abraham WT, Linde C, Daubert JC, group Rs. Sites of left and right ventricular lead implantation and response to cardiac resynchronization therapy observations from the REVERSE trial. *EUR Heart J.* 2012;33:2662-2671
 100. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, Pugh PJ, O'Halloran D, Elsik M, Read PA, Begley D, Fynn SP, Dutka DP. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1509-1518
 101. Saba S, Marek J, Schwartzman D, Jain S, Adelstein E, White P, Oyenu OA, Onishi T, Soman P, Gorcsan J, 3rd. Echocardiography-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking Assisted Resynchronization Therapy for Electrode Region trial. *Circ Heart Fail.* 2013;6:427-434
 102. de Roest GJ, Wu L, de Cock CC, Hendriks ML, Delnoy PP, van Rossum AC, Allaart CP. Scar tissue-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic cardiomyopathy: an acute pressure-volume loop study. *Am Heart J.* 2014;167:537-545
 103. Sperzel J, Burri H, Gras D, Tjong FV, Knops RE, Hindricks G, Steinwender C, Defaye P. State of the art of leadless pacing. *Europace.* 2015
 104. Luedorff G, Kranig W, Grove R, Wolff E, Heimlich G, Thale J. Improved success rate of cardiac resynchronization therapy implant by employing an active fixation coronary sinus lead. *Europace.* 2010;12:825-829
 105. Oswald H, Asbach S, Kobe J, Weglage H, Schulte-Pitzke B, Brachmann J. Effectiveness and Reliability of Selected Site Pacing for Avoidance of Phrenic Nerve Stimulation in CRT Patients with Quadripolar LV Leads: The EffaceQ Study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2015

106. Lenarczyk R, Kowalski O, Kukulski T, Pruszkowska-Skrzep P, Sokal A, Szulik M, Zielinska T, Kowalczyk J, Pluta S, Sredniawa B, Musialik-Lydka A, Kalarus Z. Mid-term outcomes of triple-site vs. conventional cardiac resynchronization therapy: a preliminary study. *Int J Cardiol.* 2009;133:87-94
107. Park JH, Negishi K, Grimm RA, Popovic Z, Stanton T, Wilkoff BL, Marwick TH. Echocardiographic predictors of reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy and subsequent events. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6:864-872
108. Buckberg GD, Hoffman JI, Coghlan HC, Nanda NC. Ventricular structure-function relations in health and disease: Part I. The normal heart. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;47:587-601
109. Sengupta PP, Korinek J, Belohlavek M, Narula J, Vannan MA, Jahangir A, Khandheria BK. Left ventricular structure and function: basic science for cardiac imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1988-2001
110. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation.* 2000;102:1158-1164
111. Langeland S, D'Hooge J, Wouters PF, Leather HA, Claus P, Bijnens B, Sutherland GR. Experimental validation of a new ultrasound method for the simultaneous assessment of radial and longitudinal myocardial deformation independent of insonation angle. *Circulation.* 2005;112:2157-2162
112. Jasaityte R, Heyde B, D'Hooge J. Current state of three-dimensional myocardial strain estimation using echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26:15-28
113. Gorcsan J, 3rd, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1401-1413
114. Korinek J, Wang J, Sengupta PP, Miyazaki C, Kjaergaard J, McMahon E, Abraham TP, Belohlavek M. Two-dimensional strain--a Doppler-independent ultrasound method for quantitation of regional deformation: validation in vitro and in vivo. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18:1247-1253
115. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, Stoylen A, Ihlen H, Lima JA, Smiseth OA, Slordahl SA. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:789-793
116. Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography--from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20:234-243
117. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popovic ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26:185-191
118. Andre F, Steen H, Matheis P, Westkott M, Breuninger K, Sander Y, Kammerer R, Galuschky C, Giannitsis E, Korosoglou G, Katus HA, Buss SJ. Age- and gender-related normal left ventricular deformation assessed by cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015;17:25
119. Abraham TP, Pinheiro AC. Speckle-derived strain a better tool for quantification of stress echocardiography? *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:158-160

120. Farsalinos KE, Daraban AM, Unlu S, Thomas JD, Badano LP, Voigt JU. Head-to-Head Comparison of Global Longitudinal Strain Measurements among Nine Different Vendors: The EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1171-1181, e1172
121. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J.* 2016;37:1196-1207
122. Sareen N, Ananthasubramaniam K. Strain Imaging: From Physiology to Practical Applications in Daily Practice. *Cardiol Rev.* 2016;24:56-69
123. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2751-2768
124. Yotti R, Bermejo J, Benito Y, Sanz-Ruiz R, Ripoll C, Martinez-Legazpi P, del Villar CP, Elizaga J, Gonzalez-Mansilla A, Barrio A, Banares R, Fernandez-Aviles F. Validation of noninvasive indices of global systolic function in patients with normal and abnormal loading conditions: a simultaneous echocardiography pressure-volume catheterization study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7:164-172
125. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1-39 e14
126. Marwick TH. Methods used for the assessment of LV systolic function: common currency or tower of Babel? *Heart.* 2013;99:1078-1086
127. Pedrizzetti G, Mangual J, Tonti G. On the geometrical relationship between global longitudinal strain and ejection fraction in the evaluation of cardiac contraction. *J Biomech.* 2014;47:746-749
128. Buckberg G, Hoffman JI, Mahajan A, Saleh S, Coghlan C. Cardiac mechanics revisited: the relationship of cardiac architecture to ventricular function. *Circulation.* 2008;118:2571-2587
129. Mizuguchi Y, Oishi Y, Miyoshi H, Iuchi A, Nagase N, Oki T. The functional role of longitudinal, circumferential, and radial myocardial deformation for regulating the early impairment of left ventricular contraction and relaxation in patients with cardiovascular risk factors: a study with two-dimensional strain imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:1138-1144
130. Yip GW, Zhang Q, Xie JM, Liang YJ, Liu YM, Yan B, Lam YY, Yu CM. Resting global and regional left ventricular contractility in patients with heart failure and normal ejection fraction: insights from speckle-tracking echocardiography. *Heart.* 2011;97:287-294
131. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart.* 2014;100:1673-1680
132. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP, Banchs J, Cardinale D, Carver J, Cerqueira M, DeCara JM,

- Edvardsen T, Flamm SD, Force T, Griffin BP, Jerusalem G, Liu JE, Magalhaes A, Marwick T, Sanchez LY, Sicari R, Villarraga HR, Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27:911-939
133. Aly MF, Brouwer WP, Kleijn SA, van Rossum AC, Kamp O. Three-dimensional speckle tracking echocardiography for the preclinical diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2014;30:523-533
134. Authors/Task Force m, Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35:2733-2779
135. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popovic ZB, Hanna M, Plana JC, Marwick TH, Thomas JD. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *HEART.* 2012;98:1442-1448
136. Saghir M, Areces M, Mekan M. Strain rate imaging differentiates hypertensive cardiac hypertrophy from physiologic cardiac hypertrophy (athlete's heart). *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20:151-157
137. Saito M, Okayama H, Yoshii T, Higashi H, Morioka H, Hiasa G, Sumimoto T, Inaba S, Nishimura K, Inoue K, Ogimoto A, Shigematsu Y, Hamada M, Higaki J. Clinical significance of global two-dimensional strain as a surrogate parameter of myocardial fibrosis and cardiac events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012;13:617-623
138. Skulstad H, Edvardsen T, Urheim S, Rabben SI, Stugaard M, Lyseggen E, Ihlen H, Smiseth OA. Postsystolic shortening in ischemic myocardium: active contraction or passive recoil? *Circulation.* 2002;106:718-724
139. Rost C, Rost MC, Breithardt OA, Schmid M, Klinghammer L, Stumpf C, Daniel WG, Flachskampf FA. Relation of functional echocardiographic parameters to infarct scar transmural by magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27:767-774
140. Yingchoncharoen T, Gibby C, Rodriguez LL, Grimm RA, Marwick TH. Association of myocardial deformation with outcome in asymptomatic aortic stenosis with normal ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5:719-725
141. de Isla LP, de Agustin A, Rodrigo JL, Almeria C, del Carmen Manzano M, Rodriguez E, Garcia A, Macaya C, Zamorano J. Chronic mitral regurgitation: a pilot study to assess preoperative left ventricular contractile function using speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22:831-838
142. Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, Frantz RP, Pellikka PA, Oh JK, Kane GC. Outcome prediction by quantitative right ventricular function assessment in 575 subjects evaluated for pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6:711-721

143. Ancona R, Comenale Pinto S, Caso P, D'Andrea A, Di Salvo G, Arenga F, Coppola MG, Sellitto V, Macrino M, Calabro R. Left atrium by echocardiography in clinical practice: from conventional methods to new echocardiographic techniques. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:451042
144. Stampehl MR, Mann DL, Nguyen JS, Cota F, Colmenares C, Dokainish H. Speckle strain echocardiography predicts outcome in patients with heart failure with both depressed and preserved left ventricular ejection fraction. *Echocardiography*. 2015;32:71-78
145. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2:356-364
146. Choi EY, Rosen BD, Fernandes VR, Yan RT, Yoneyama K, Donekal S, Opdahl A, Almeida AL, Wu CO, Gomes AS, Bluemke DA, Lima JA. Prognostic value of myocardial circumferential strain for incident heart failure and cardiovascular events in asymptomatic individuals: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2013;34:2354-2361
147. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B, Zile MR, Voors AA, Lefkowitz MP, Packer M, McMurray JJ, Solomon SD. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:447-456
148. Wang J, Fang F, Wai-Kwok Yip G, Sanderson JE, Feng W, Xie JM, Luo XX, Lee AP, Lam YY. Left ventricular long-axis performance during exercise is an important prognosticator in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2015;178:131-135
149. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, Liu L, Pitt B, Pfeffer MA, Solomon SD. Prognostic Importance of Impaired Systolic Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Spironolactone. *Circulation*. 2015;132:402-414
150. Cho GY, Marwick TH, Kim HS, Kim MK, Hong KS, Oh DJ. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:618-624
151. Motoki H, Borowski AG, Shrestha K, Troughton RW, Tang WH, Thomas JD, Klein AL. Incremental prognostic value of assessing left ventricular myocardial mechanics in patients with chronic systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2074-2081
152. Mignot A, Donal E, Zaroui A, Reant P, Salem A, Hamon C, Monzy S, Roudaut R, Habib G, Lafitte S. Global longitudinal strain as a major predictor of cardiac events in patients with depressed left ventricular function: a multicenter study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:1019-1024
153. Iacoviello M, Puzzovivo A, Guida P, Forleo C, Monitillo F, Catanzaro R, Lattarulo MS, Antoncetti V, Favale S. Independent role of left ventricular global longitudinal strain in predicting prognosis of chronic heart failure patients. *Echocardiography*. 2013;30:803-811
154. Haugaa KH, Goebel B, Dahlslett T, Meyer K, Jung C, Lauten A, Figulla HR, Poerner TC, Edvardsen T. Risk assessment of ventricular arrhythmias in patients with

- nonischemic dilated cardiomyopathy by strain echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25:667-673
155. Hasselberg NE, Haugaa KH, Bernard A, Ribe MP, Kongsgaard E, Donal E, Edvardsen T. Left ventricular markers of mortality and ventricular arrhythmias in heart failure patients with cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17:343-350
156. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS, Bailey JJ, Gorgels A, Hancock EW, Josephson M, Kligfield P, Kors JA, Macfarlane P, Mason JW, Mirvis DM, Okin P, Pahlm O, Rautaharju PM, van Herpen G, Wagner GS, Wellens H. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:976-981
157. Suffoletto MS, Dohi K, Cannesson M, Saba S, Gorcsan J, 3rd. Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2006;113:960-968
158. Nahum J, Bensaid A, Dussault C, Macron L, Clemence D, Bouhemad B, Monin JL, Rande JL, Gueret P, Lim P. Impact of longitudinal myocardial deformation on the prognosis of chronic heart failure patients. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3:249-256
159. Knappe D, Pouleur AC, Shah AM, Cheng S, Uno H, Hall WJ, Bourgoun M, Foster E, Zareba W, Goldenberg I, McNitt S, Pfeiffer MA, Moss AJ, Solomon SD, Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy I. Dyssynchrony, contractile function, and response to cardiac resynchronization therapy. *Circ Heart Fail.* 2011;4:433-440
160. Dahou A, Bartko PE, Capoulade R, Clavel MA, Mundigler G, Grondin SL, Bergler-Klein J, Burwash I, Dumesnil JG, Senechal M, O'Connor K, Baumgartner H, Pibarot P. Usefulness of global left ventricular longitudinal strain for risk stratification in low ejection fraction, low-gradient aortic stenosis: results from the multicenter True or Pseudo-Severe Aortic Stenosis study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8:e002117
161. Ellenbogen KA, Gold MR, Meyer TE, Fernandez Lozano I, Mittal S, Waggoner AD, Lemke B, Singh JP, Spinale FG, Van Eyk JE, Whitehill J, Weiner S, Bedi M, Rapkin J, Stein KM. Primary results from the SmartDelay determined AV optimization: a comparison to other AV delay methods used in cardiac resynchronization therapy (SMART-AV) trial: a randomized trial comparing empirical, echocardiography-guided, and algorithmic atrioventricular delay programming in cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2010;122:2660-2668
162. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med.* 2008;27:157-172; discussion 207-112
163. Costa SP, Beaver TA, Rollor JL, Vanichakarn P, Magnus PC, Palac RT. Quantification of the variability associated with repeat measurements of left ventricular two-dimensional global longitudinal strain in a real-world setting. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27:50-54

164. Mochizuki Y, Tanaka H, Tatsumi K, Matsumoto K, Imanishi J, Yoshida A, Yokoyama M, Kawai H, Hirata K. Easy-to-use comprehensive speckle-tracking approach for cardiac resynchronization therapy. *Circ J*. 2014;78:2250-2258
165. Rickard J, Michtalik H, Sharma R, Berger Z, Iyoha E, Green AR, Haq N, Robinson KA. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy: A systematic review. *Int J Cardiol*. 2016;225:345-352
166. Crespo-Leiro MG, Segovia-Cubero J, Gonzalez-Costello J, Bayes-Genis A, Lopez-Fernandez S, Roig E, Sanz-Julve M, Fernandez-Vivancos C, de Mora-Martin M, Garcia-Pinilla JM, Varela-Roman A, Almenar-Bonet L, Lara-Padron A, de la Fuente-Galan L, Delgado-Jimenez J, project research t. Adherence to the ESC Heart Failure Treatment Guidelines in Spain: ESC Heart Failure Long-term Registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68:785-793
167. Cano Perez O, Pombo Jimenez M, Coma Samartin R. Spanish Pacemaker Registry. Twelfth Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Pacing (2014). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68:1138-1153
168. Abraham WT, Gras D, Yu CM, Guzzo L, Gupta MS, Committee FS. Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of frequent optimization of cardiac resynchronization therapy: the Frequent Optimization Study Using the QuickOpt Method (FREEDOM) trial. *Am Heart J*. 2010;159:944-948 e941
169. Roes SD, Mollema SA, Lamb HJ, van der Wall EE, de Roos A, Bax JJ. Validation of echocardiographic two-dimensional speckle tracking longitudinal strain imaging for viability assessment in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction and comparison with contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*. 2009;104:312-317
170. D'Andrea A, Caso P, Scarafile R, Riegler L, Salerno G, Castaldo F, Gravino R, Cocchia R, Del Viscovo L, Limongelli G, Di Salvo G, Ascione L, Iengo R, Cuomo S, Santangelo L, Calabro R. Effects of global longitudinal strain and total scar burden on response to cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:58-67
171. Shenkman HJ, Pampati V, Khandelwal AK, McKinnon J, Nori D, Kaatz S, Sandberg KR, McCullough PA. Congestive heart failure and QRS duration: establishing prognosis study. *Chest*. 2002;122:528-534
172. Wong TC, Piehler KM, Zareba KM, Lin K, Phrampus A, Patel A, Moon JC, Ugander M, Valeti U, Holtz JE, Fu B, Chang CC, Mathier M, Kellman P, Butler J, Gheorghiade M, Schelbert EB. Myocardial damage detected by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance is associated with subsequent hospitalization for heart failure. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000416
173. Saito M, Negishi K, Eskandari M, Huynh Q, Hawson J, Moore A, Koneru S, Foster S, Marwick TH. Association of left ventricular strain with 30-day mortality and readmission in patients with heart failure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:652-666
174. Tanaka H, Matsumoto K, Sawa T, Miyoshi T, Motoji Y, Imanishi J, Mochizuki Y, Tatsumi K, Hirata K. Evaluation of global circumferential strain as prognostic marker after administration of beta-blockers for dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014;30:1279-1287

175. Kang Y, Cheng L, Cui J, Li L, Qin S, Su Y, Mao J, Gong X, Chen H, Pan C, Shen X, He B, Shu X. A new score system for predicting response to cardiac resynchronization therapy. *Cardiol J*. 2015;22:179-187
176. Lip GY, Heinzl FR, Gaita F, Juanatey JR, Le Heuzey JY, Potpara T, Svendsen JH, Vos MA, Anker SD, Coats AJ, Haverkamp W, Manolis AS, Chung MK, Sanders P, Pieske B, Gorenek B, Lane D, Boriani G, Linde C, Hindricks G, Tsutsui H, Homma S, Brownstein S, Nielsen JC, Lainscak M, Crespo-Leiro M, Piepoli M, Seferovic P, Savelieva I, Europace EP. European Heart Rhythm Association/Heart Failure Association joint consensus document on arrhythmias in heart failure, endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*. 2016;18:12-36
177. Whitman IR, Feldman HI, Deo R. CKD and sudden cardiac death: epidemiology, mechanisms, and therapeutic approaches. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1929-1939
178. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36:2793-2867
179. Di Biase L, Gasparini M, Lunati M, Santini M, Landolina M, Boriani G, Curnis A, Bocchiardo M, Vincenti A, Denaro A, Valsecchi S, Natale A, Padeletti L, InSync/InSync ICD/IRI. Antiarrhythmic effect of reverse ventricular remodeling induced by cardiac resynchronization therapy: the InSync ICD (Implantable Cardioverter-Defibrillator) Italian Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1442-1449
180. Fish JM, Brugada J, Antzelevitch C. Potential proarrhythmic effects of biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2340-2347
181. Medina-Ravell VA, Lankipalli RS, Yan GX, Antzelevitch C, Medina-Malpica NA, Medina-Malpica OA, Droogan C, Kowey PR. Effect of epicardial or biventricular pacing to prolong QT interval and increase transmural dispersion of repolarization: does resynchronization therapy pose a risk for patients predisposed to long QT or torsade de pointes? *Circulation*. 2003;107:740-746
182. Sutton MG, Plappert T, Hilpisch KE, Abraham WT, Hayes DL, Chinchoy E. Sustained reverse left ventricular structural remodeling with cardiac resynchronization at one year is a function of etiology: quantitative Doppler echocardiographic evidence from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *Circulation*. 2006;113:266-272
183. Diaz-Infante E, Mont L, Leal J, Garcia-Bolao I, Fernandez-Lozano I, Hernandez-Madrid A, Perez-Castellano N, Sitges M, Pavon-Jimenez R, Barba J, Cavero MA, Moya JL, Perez-Isla L, Brugada J, Investigators S. Predictors of lack of response to resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2005;95:1436-1440
184. Molhoek SG, Bax JJ, van Erven L, Bootsma M, Boersma E, Steendijk P, van der Wall EE, Schalij MJ. Comparison of benefits from cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic cardiomyopathy versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2004;93:860-863

185. Wokhlu A, Rea RF, Asirvatham SJ, Webster T, Brooke K, Hodge DO, Wiste HJ, Dong Y, Hayes DL, Cha YM. Upgrade and de novo cardiac resynchronization therapy: impact of paced or intrinsic QRS morphology on outcomes and survival. *Heart Rhythm*. 2009;6:1439-1447
186. Bilchick KC, Kamath S, DiMarco JP, Stukenborg GJ. Bundle-branch block morphology and other predictors of outcome after cardiac resynchronization therapy in Medicare patients. *Circulation*. 2010;122:2022-2030
187. Eschalier R, Ploux S, Ritter P, Haissaguerre M, Ellenbogen KA, Bordachar P. Nonspecific intraventricular conduction delay: Definitions, prognosis, and implications for cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2015;12:1071-1079
188. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M, Cannom D, Daubert JP, Eldar M, Gold MR, Goldberger JJ, Goldenberg I, Lichstein E, Pitschner H, Rashtian M, Solomon S, Viskin S, Wang P, Moss AJ, Investigators M-C. Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011;123:1061-1072
189. Auricchio A, Lumens J, Prinzen FW. Does cardiac resynchronization therapy benefit patients with right bundle branch block: cardiac resynchronization therapy has a role in patients with right bundle branch block. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:532-542
190. Leong DP, Hoke U, Delgado V, Auger D, Thijssen J, van Erven L, Bax JJ, Schalijs MJ, Marsan NA. Predictors of long-term benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with right bundle branch block. *EUR Heart J*. 2012;33:1934-1941
191. Linde C, Ellenbogen K, McAlister FA. Cardiac resynchronization therapy (CRT): clinical trials, guidelines, and target populations. *Heart Rhythm*. 2012;9:S3-S13
192. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, Song JH, Hamilton J, Sengupta PP, Kolias TJ, d'Hooge J, Aurigemma GP, Thomas JD, Badano LP. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:183-193
193. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GY, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM, Zamorano JL, Aboyans V, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Carerj S, Dean V, Erol C, Fitzsimons D, Gaemperli O, Kirchhof P, Kolh P, Lancellotti P, Lip GY, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Roffi M, Torbicki A, Vaz Carneiro A, Windecker S, Authors/Task Force M, Guidelines ESCCfP, Document R. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2017;19:9-42
194. Yang H, Negishi K, Wang Y, Nolan M, Saito M, Marwick TH. Echocardiographic screening for non-ischaemic stage B heart failure in the community. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:1331-1339

195. Witkowski TG, Thomas JD, Debonnaire PJ, Delgado V, Hoke U, Ewe SH, Versteegh MI, Holman ER, Schalij MJ, Bax JJ, Klautz RJ, Marsan NA. Global longitudinal strain predicts left ventricular dysfunction after mitral valve repair. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:69-76
196. Dahl JS, Videbaek L, Poulsen MK, Rudbaek TR, Pellikka PA, Moller JE. Global strain in severe aortic valve stenosis: relation to clinical outcome after aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5:613-620
197. Almaas VM, Haugaa KH, Strom EH, Scott H, Smith HJ, Dahl CP, Geiran OR, Endresen K, Aakhus S, Amlie JP, Edvardsen T. Noninvasive assessment of myocardial fibrosis in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2014;100:631-638
198. Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, Kruger J, Longhi S, Ferlito M, Gagliardi C, Milandri A, Rapezzi C, Falk RH. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2014;129:1840-1849
199. Weidemann F, Dommke C, Bijmens B, Claus P, D'Hooge J, Mertens P, Verbeken E, Maes A, Van de Werf F, De Scheerder I, Sutherland GR. Defining the transmural extent of a chronic myocardial infarction by ultrasonic strain-rate imaging: implications for identifying intramural viability: an experimental study. *Circulation*. 2003;107:883-888
200. Bilchick KC, Kuruvilla S, Hamirani YS, Ramachandran R, Clarke SA, Parker KM, Stukenborg GJ, Mason P, Ferguson JD, Moorman JR, Malhotra R, Mangrum JM, Darby AE, Dimarco J, Holmes JW, Salerno M, Kramer CM, Epstein FH. Impact of mechanical activation, scar, and electrical timing on cardiac resynchronization therapy response and clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1657-1666

Capítulo 8.

Anexos

8 Anexos

8.1 Contenido científico presentado durante la realización del proyecto de tesis

A continuación se exponen aquellos trabajos relacionados con el tema de la presente tesis.

Artículos publicados

1. Gorcsan J III, **Delgado-Montero A**. The Current Role of Echocardiography in Cardiac Resynchronization Therapy. *Hjerteforum* 2015, num 1, vol 28: 34-42.
2. Onishi T, Saha SK, **Delgado-Montero A**, Ludwig DR, Onishi T, Schelbert EB, Schwartzman D, Gorcsan J 3rd. Global Longitudinal Strain and Global Circumferential Strain by Speckle-Tracking Echocardiography and Feature-Tracking Cardiac Magnetic Resonance Imaging: Comparison with Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 May;28(5):587-96.
3. Lumens J, Tayal B, Walmsley J, **Delgado-Montero A**, Huntjens PR, Schwartzman D, Delhaas T, Prinzen FW, Gorcsan J. Differentiating Electromechanical From Non-Electrical Substrates of Mechanical Discoordination to Identify Responders to Cardiac Resynchronization Therapy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015 Sep;8(9).
4. Tayal B, Gorcsan J 3rd, **Delgado-Montero A**, Marek JJ, Haugaa KH, Ryo K, Goda A, Olsen NT, Saba S, Risum N, Sogaard P. Mechanical Dyssynchrony by Tissue Doppler Cross-Correlation is Associated with Risk for Complex Ventricular Arrhythmias after Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Dec;28(12):1474-81.
5. Tayal B, Gorcsan J 3rd, **Delgado-Montero A**, Goda A, Ryo K, Saba S, Risum N, Sogaard P. Comparative long-term outcomes after cardiac resynchronization therapy in right ventricular paced patients versus native wide left bundle branch block patients. *Heart Rhythm*. 2016 Feb;13(2):511-8.ç
6. **Delgado-Montero A**, Tayal B, Goda A, Ryo K, Marek JJ, Sugahara M, Qi Z, Althouse AD, Saba S, Schwartzman D, Gorcsan J 3rd. Additive Prognostic Value of Echocardiographic Global Longitudinal and Global Circumferential Strain to Electrocardiographic Criteria in Patients With Heart Failure Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016 Jun;9(6).

Capítulos de libros

1. American Society of Echocardiography Comprehensive Echocardiography, 2a edición. Capítulo: Echocardiographic Dyssynchrony. John Gorcsan III, MD and **Antonia Delgado-Montero**. Edited by Roberto Lang, Steven A Goldstein, Itzhak Kronzon, Bijoy K Khanderia, Victor Mor-Avi, 03/2015; Elsevier., ISBN: 978-0323260114.
2. Cardio Imagen en la insuficiencia cardíaca, 1ª edición. Capítulo 22, páginas 357-367.: Imagen cardíaca y terapia de resincronización cardíaca. Autores: **Antonia Delgado-Montero**, John Gorcsan III. Editores: Miguel Ángel García Fernández, Roberto M. Lang. ISBN: 978-84-16153-90-9. Publicado por Grupo CTO Editorial, Sociedad Española de Cardiología, 2016.

Presentaciones en congresos internacionales

1. Tayal B, **Delgado-Montero A**, Goda A, Saba S, Risum S, Sogaard P, Gorcsan J. Low global longitudinal strain in ischemic cardiomyopathy patients at baseline is associated with ventricular arrhythmias after cardiac resynchronization therapy. Presentado en el Congreso de la American Heart Association 2015. Circulation 2015; 132:A14303.
2. Tayal B, **Delgado-Montero A**, Goda A, Saba S, Risum S, Sogaard P, Gorcsan J. Interaction of baseline left ventricular volume and dyssynchrony on long term prognosis after cardiac resynchronization therapy. Presentado en el Congreso de la American Heart Association 2015. Circulation 2015; 132:A13776.
3. Lumens J, Tayal B, Walmsley J, **Delgado-Montero A**, Huntjens P, Schwartzman D, Althouse A, Delhaas T, Prinzen F, Gorcsan J. Identifying electromechanical substrates responsive to cardiac resynchronization therapy in patients with intermediate ECG Criteria: A combined computer modeling and clinical study. Presentado en el Congreso de la American Heart Association 2015. Circulation 2015.
4. **Delgado-Montero A**, Tayal B, Goda A, Schwartzman D, Saba S, Gorcsan J. Prognostic Value of Global Left Ventricular Strain in Heart Failure Patients with Intermediate Electrocardiographic Criteria for Cardiac Resynchronization Therapy. Presentado en el Congreso de la American Society of Echocardiography 2015. J Am Soc Echocardiogr. 2015; 28:B30.
5. Tayal B, **Delgado-Montero A**, Goda A, Saba S, Risum N, Sogaard P, Gorcsan J. Left Ventricular Free Wall Longitudinal Strain by Speckle Tracking Echocardiography is Additive to Left Bundle Branch Block in its Association with Response to Cardiac

- Resynchronization Therapy. Presentado en el Congreso de la American Society of Echocardiography 2015. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015; 28:B71.
6. **Delgado-Montero A**, Tayal B, Goda A, Holt SC, Schwartzman D, Saba S, Goresan J. Impaired Baseline Global Circumferential Strain is a Marker for Ventricular Arrhythmias after Resynchronization Therapy in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. Presentado en el Congreso del American College of Cardiology 2015. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65 (10_S), A445.
 7. Holt SC, Tayal B, **Delgado-Montero A**, Shroff S, Schwartzman D, Saba S, Goresan J. Left Ventricular Regional Time Correlation by Echocardiographic Strain Analysis Is Predictive of Survival Free from Arrhythmias in Non-Left Bundle Branch Patients After Cardiac Resynchronization Therapy. Presentado en el Congreso del American College of Cardiology 2015. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65 (10_S), A460.
 8. Tayal B, **Delgado-Montero A**, Goda A, Holt SC, Saba S, Schwartzman D, Søgaard P, Goresan J. Incidence of Ventricular Arrhythmias after Cardiac Resynchronization Defibrillator Therapy in Patients with Right Ventricular Pacing versus Intrinsic QRS Widening. Presentado en el Congreso del American College of Cardiology 2015. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65 (10_S), A446.
 9. **Delgado-Montero A**, Tayal B, Ryo K, Goda A, Schwartzman D, Saba S, Goresan J. Right ventricular function is associated with long term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. Presentado en el Congreso de la American Heart Association National Meeting 2014. *Circulation.* 2014; 130: A14853.
 10. **Delgado-Montero A**, Tayal B, Ryo K, Goda A, Schwartzman D, Saba S, Goresan J. Global longitudinal strain combined with radial strain delay before cardiac resynchronization therapy is associated with long term survival. Presentado en el Congreso de la American Heart Association National Meeting 2014. *Circulation.* 2014; 130: A13431.
 11. Tayal B, **Delgado-Montero A**, Goda A, Ryo K, Saba S, Risum N, Søgaard P, Goresan J. Comparative outcomes after cardiac resynchronization therapy in patients with right ventricular pacing versus native wide left bundle branch block Presentado en el Congreso de la American Heart Association National Meeting 2014. *Circulation.* 2014; 130: A14930.
 12. **Delgado-Montero A**, Tayal B, Ryo K, Goda A, Marek JJ, Schwartzman D, Saba S, Goresan J. Global circumferential strain before cardiac resynchronization therapy is a predictor of long term survival in patients with ischemic cardiomyopathy. Presentado

- en el Congreso de la European Society of Cardiology 2014. *European Heart Journal* (2014) 35 (Abstract Supplement), 617.
13. Tayal B, Gorcsan J, **Delgado-Montero A**, Marek JJ, Risum N, Ryo K, Goda A, Saba S, Sogaard P. New contraction heterogeneity detected by cross correlation tissue doppler imaging after cardiac resynchronization therapy is a marker for ventricular arrhythmias. Presentado en el Congreso de la European Society of Cardiology 2014. *European Heart Journal* (2014) 35 (Abstract Supplement), 93.
 14. **Delgado-Montero A**, Ludwig DR, Tayal B, Ryo K, Goda A, Soman P, Schwartzman D, Gorcsan J. Estimation of Myocardial Scar by Speckle Tracking Echocardiography in Heart Failure Patients with Ischemic Cardiomyopathy. Presentado en el Congreso de la American Society of Echocardiography 2014. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014; 27:B112-3.
 15. **Delgado-Montero A**, Tayal B, Ryo K, Goda A, Ludwig DR, Schwartzman D, Saba S, Gorcsan J. Global Left Ventricular Strain at Baseline in Ischemic Cardiomyopathy is a Predictor of Response after Cardiac Resynchronization Therapy. Presentado en el Congreso de la American Society of Echocardiography 2014. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014; 27:B37-8.
 16. Tayal B, Sogaard P, **Delgado-Montero A**, Risum N, Ryo K, Goda A, Marek JJ, Saba S, Kisslo J, Gorcsan J. Abnormalities in Tissue Doppler Myocardial Acceleration by Cross Correlation Analysis After Cardiac Resynchronization Therapy As A Marker for Ventricular Arrhythmias. Presentado en el Congreso de la American Society of Echocardiography 2014. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014; 27:B50.
 17. **Delgado-Montero A**, Onishi T, Saha S, Ludwig D, Onishi T, Schwartzman D, Gorcsan J. A simplified formula for estimation of ejection fraction from speckle tracking echocardiographic global strain: Comparison with cardiac magnetic resonance. Presentado en el Congreso del American College of Cardiology 2014. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63:A1164.
 18. **Delgado-Montero A**, Marek JJ, Ryo K, Schwartzman D, Saba S, Gorcsan J. Interventricular mechanical delay: a simple, reproducible index predictive of long term outcome after cardiac resynchronization therapy in patients with intermediate QRS width and non-left bundle branch block morphology. Presentado en el Congreso del American College of Cardiology 2014. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63:A1179.
 19. Tayal B, **Delgado-Montero A**, Ryo K, Goda A, Haugaa KH, Risum N, Sogaard P, Gorcsan J. Cross correlation of tissue Doppler myocardial acceleration at baseline

before cardiac resynchronization therapy is a marker for subsequent ventricular arrhythmias. Presentado en el Congreso del American College of Cardiology 2014. J Am Coll Cardiol. 2014; 63:A281.