



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

**FACULTAD DE MÉDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**TÍTULO DE TESIS:  
“PATRÓN ELECTROCARDIOGRÁFICO RV1SI COMO PREDICTOR  
DE MEJORÍA DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO  
IZQUIERDO Y CLASE FUNCIONAL EN PACIENTES PORTADORES  
DE TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA”**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
CARDIOLOGÍA**

**PRESENTA:  
DR. ROBERTO SÁNCHEZ RODRÍGUEZ**

**TUTOR DE TESIS:  
DRA. CLARA MARÍA RUIZ MONTOYA**

**COLABORADOR:  
DR. JUAN BETUEL IVEY MIRANDA**



CIUDAD DE MÉXICO, 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

<b>ÍNDICE.</b>		
<b>PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN</b>		
	<b>CAPÍTULOS</b>	<b>Pág.</b>
<b>I</b>	<b>RESUMEN</b>	<b>3</b>
<b>II</b>	<b>MARCO TEÓRICO</b>	<b>6</b>
	<b>II. A</b> Definición de insuficiencia cardíaca	<b>6</b>
	<b>II. B</b> Epidemiología	<b>7</b>
	<b>II. C</b> Consecuencias fisiopatológicas de la insuficiencia cardíaca	<b>8</b>
	<b>II. D</b> Terapia de resincronización cardíaca	<b>10</b>
	<b>II. E</b> Impacto de la terapia de resincronización cardíaca	<b>12</b>
	<b>II. F</b> Evaluación electrocardiográfica posterior a la colocación de terapia de resincronización cardíaca.	<b>15</b>
<b>III</b>	<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>20</b>
<b>IV</b>	<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>21</b>
<b>V</b>	<b>OBJETIVO GENERAL</b>	<b>22</b>
<b>VI</b>	<b>HIPÓTESIS</b>	<b>22</b>
<b>VII</b>	<b>PACIENTES Y MÉTODOS</b>	<b>23</b>
<b>VIII</b>	<b>DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO</b>	<b>32</b>
<b>IX</b>	<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>33</b>
<b>X</b>	<b>ASPECTOS ÉTICOS</b>	<b>34</b>
<b>XI</b>	<b>RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD</b>	<b>36</b>
<b>XII</b>	<b>CRONOGRAMA</b>	<b>37</b>
<b>XIII</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>38</b>
<b>XIV</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>43</b>
<b>XV</b>	<b>LIMITACIONES DEL ESTUDIO</b>	<b>45</b>
<b>XVI</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>46</b>
<b>XVII</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>47</b>
<b>XVIII</b>	<b>ANEXOS</b>	<b>51</b>
	<b>XVIII. A</b> Carta de consentimiento informado	<b>51</b>
	<b>XVIII. B</b> Manual de procedimientos	<b>55</b>
	<b>XVIII. C</b> Hoja de recolección de datos	<b>62</b>
	<b>XVIII. D</b> Control de folio y datos	<b>64</b>

## I. RESUMEN

### **Título:**

PATRÓN ELECTROCARDIOGRÁFICO RV1SI COMO PREDICTOR DE MEJORÍA DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO Y CLASE FUNCIONAL EN PACIENTES PORTADORES DE TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA

### **Nombre y adscripción del Investigador responsable e investigadores asociados:**

#### Investigador principal:

Dr. Roberto Sánchez Rodríguez.

Médico Residente de Cardiología. UMAE Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. Matricula: 99237562

#### Investigadores asociados:

Dra. Clara María Ruiz Montoya

Cardióloga clínica y Electrofisióloga. Médico adscrito al Servicio de Electrofisiología del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Matricula: 99168781

Dr. Juan Betuel Ivey Miranda.

Cardiólogo clínico y Ecocardiografista. Médico adscrito al Servicio de Insuficiencia Cardíaca del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Matricula: 98379275.

**Marco teórico:** La insuficiencia cardíaca afecta a millones de pacientes en todo el mundo y su tratamiento es un desafío clínico importante. La disincronía cardíaca es común entre los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. La terapia de resincronización es un avance importante en el manejo de la insuficiencia cardíaca, pero desafortunadamente no todos los pacientes responden a esta terapia. Por tanto, se han utilizado muchas pruebas de diagnóstico para predecir la respuesta y el pronóstico después de la terapia de resincronización cardíaca. La terapia de resincronización cardíaca (TRC) mejora la clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA), la calidad de vida, el consumo de oxígeno, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), reduce el diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo y la insuficiencia mitral, además de reducir las hospitalizaciones y, lo más importante, disminuye la mortalidad. Hay evidencia firme de que la TRC reduce la mortalidad y la hospitalización, mejora la función y la estructura cardíaca de los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) crónica sintomática en tratamiento médico óptimo, FEVI muy reducida ( $\leq 35\%$ ) y bloqueo de rama izquierda (BRI) completo. En estos pacientes, la TRC fue superior al tratamiento médico óptimo o el desfibrilador automático implantable (DAI). En pacientes que no cumplen los criterios mencionados, la evidencia de la eficacia es débil y probablemente los futuros estudios tendrán un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto, sobre todo para los pacientes en clase funcional NYHA I y IV y aquellos con morfología sin BRI y QRS  $< 150$  ms. Una importante minoría de los pacientes tiene poca o ninguna mejoría sintomática después de la TRC y algunos sufren un deterioro, aunque podría ser reflejo de la historia natural de la enfermedad, y no un efecto de la TRC. También es posible que la relación entre beneficios en los síntomas y pronóstico no sea firme. El electrocardiograma (ECG) estimulado después de la

implantación de TRC es una herramienta importante que predice los resultados clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca. La presencia de un patrón RV1SI está fuertemente asociada con la ausencia de los resultados primarios combinados de muerte, hospitalización no planificada o terapia avanzada de insuficiencia cardíaca al año. Esta sencilla herramienta se puede utilizar no solo para predecir los resultados clínicos y estratificar el riesgo de los pacientes, sino también para proporcionar un algoritmo para investigar más a fondo la utilidad de la terapia TRC guiada por ECG. El propósito de este trabajo fue investigar los beneficios de la TRC y las variables significativas en el electrocardiograma como un importante predictor de respuesta a la terapia de resincronización cardíaca.

**Objetivo:** Determinar si existe asociación y magnitud entre el patrón electrocardiográfico: Onda R alta  $> 4$  mm en V1 y una deflexión negativa predominante en la derivación DI en el electrocardiograma de 12 derivaciones (R1VSI) posterior a la colocación de la terapia de resincronización cardíaca y el desarrollo de mejoría de la clase funcional y fracción de eyección del ventrículo izquierdo a los 6 meses (respondedor).

**Material y métodos:** Estudio de cohorte retrolectivo integrado por pacientes portadores de terapia de resincronización cardíaca del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se tomó del expediente clínico las mediciones basales de la función del ventrículo izquierdo valoradas por ecocardiograma transtorácico y la clase funcional valorada mediante la prueba de esfuerzo por ergometría, se evaluó el patrón electrocardiográfico R1VSI posterior a la colocación de la terapia de resincronización cardíaca, se determinó como variables la mejoría de la clase funcional y mejoría de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo a los 6 meses de la colocación del mismo. Finalmente se evaluó si existió la asociación y magnitud de la misma entre el patrón electrocardiográfico R1VSI y el desarrollo de buena respuesta a la colocación de la TRC.

**Recursos e infraestructura:** Respecto a los recursos materiales, el estudio se llevó a cabo en instalaciones del IMSS con los recursos propios del Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI; los estudios realizados, forman parte de la atención normal de estos pacientes (electrocardiograma de 12 derivaciones), asimismo contamos con un ecocardiógrafo y ergometría que contó con las herramientas necesarias para el análisis del estudio. De tal forma que no se hizo dispendio de recursos dado que forma parte de la atención habitual de los pacientes. Relacionado con los recursos humanos, los integrantes del presente trabajo incluyó, especialistas en Cardiología, Electrofisiología y Ecocardiografía.

**Experiencia del grupo:** Cada uno de los investigadores cuenta con amplia experiencia en el territorio clínico de la enfermedad a estudiar, son expertos en el área de Insuficiencia cardíaca, terapia de resincronización cardíaca y electrocardiograma, que es el método utilizado para definir las variables independientes de este trabajo. Respecto a la metodología de la investigación, los colaboradores han sido coautores de varios artículos en el área de Cardiología.

**Tiempo a desarrollarse:** Se realizó este estudio a partir de la aprobación del Comité de Investigación del Hospital de Cardiología hasta diciembre de 2021.

**Análisis estadístico:** El análisis descriptivo, fué para las variables cuantitativas con media y desviación estándar, o bien en caso de distribución no semejante a la normal se resumió con mediana y rangos intercuartílicos. Para variables cualitativas frecuencias absolutas y relativas. Para las variables cuantitativas con distribución normal se comparó medias con la prueba t de Student para grupos independientes. Para aquellas con distribución no normal se comparó, medianas con U de Mann-Whitney. Para variables nominales, se calculó diferencias de proporciones con  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher en caso de frecuencias esperadas  $\leq 5$ . Para la prueba de hipótesis se realizó regresión logística binaria donde la variable dependiente fué la presencia o ausencia de mejoría de clase funcional, o de la FEVI. La variable independientes fué el patrón electrocardiografico: Onda R alta > 4 mm en V1 y una deflexión negativa predominante en la derivación DI en el electrocardiograma de 12 derivaciones (R1VSI). En todos los casos se consideró estadísticamente significativa una  $p < 0.05$ .

**Palabras clave:** electrocardiograma, función ventricular izquierda, clase funcional, terapia de resincronización cardiaca.

**PATRÓN ELECTROCARDIOGRÁFICO RV1SI COMO PREDICTOR DE MEJORÍA DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO Y CLASE FUNCIONAL EN PACIENTES PORTADORES DE TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA**

**II. MARCO TEÓRICO**

**II. A. Definición de insuficiencia cardiaca**

La insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico complejo, consecuencia del deterioro estructural y funcional del llenado ventricular o de la eyección de sangre. Aunque el síndrome clínico de la IC puede desarrollarse por anomalías o trastornos que afectan a todos los aspectos de la estructura y la función cardíaca, la mayoría de los pacientes presentan disminución de la función miocárdica. Es una enfermedad incapacitante que limita la vida diaria del paciente y cuya evolución es mortal; asimismo, determina un incremento importante de los costos del tratamiento médico, farmacológico y de las múltiples hospitalizaciones. Una vez desarrollada, la insuficiencia cardíaca da lugar a una morbilidad y mortalidad significativa, con una tasa de mortalidad a un año del 7,2% y una tasa de hospitalización a un año del 31,9% en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda, estas tasas aumentan a 17,4% y 43,9% (1).

Utilizando los datos del Framingham Heart Study, los predictores de insuficiencia cardiaca de fracción de eyección reducida, después del ajuste multivariable incluyen: edad avanzada, sexo masculino, frecuencia cardíaca más alta (por aumento de 12 latidos por minuto; índice de riesgo [HR], 1.32 [IC 95%, 1,19-1,48]), hipertensión (HR, 1,76 [IC 95%, 1,28-2,41]), enfermedad arterial coronaria (HR, 1,73 [IC 95%, 1,27-2,34]), infarto agudo de miocardio previo (HR, 3,49 [95% IC, 2,48-4,9]), diabetes (HR, 2,91 [IC 95%, 2,21-3,85]) y valvulopatía cardíaca (HR, 2,44 [IC del 95%, 1,48-4,04]) (2).

Los pacientes con IC se clasifican según la sintomatología y el estadio de la enfermedad. En el enfoque de estadificación de la IC de la *American College of Cardiology* y de la *American Heart Association (ACC/AHA)* se resalta la importancia del desarrollo y la progresión de la enfermedad, en tanto que la clasificación funcional de la *New York Heart Association* se centra más en la tolerancia al ejercicio en personas con IC establecida (3).

Estadios de la ACC/AHA

A	Alto riesgo de insuficiencia cardiaca, pero sin afectación cardiaca estructural o síntomas de insuficiencia cardiaca.
B	Enfermedad cardiaca estructural sin signos ni síntomas de insuficiencia cardiaca.
C	Enfermedad cardiaca estructural con síntomas previos o en curso de insuficiencia cardiaca.
D	Insuficiencia cardiaca refractaria que requiere intervenciones especializadas.

## Clasificación funcional de la NYHA

I	Sin limitación de la actividad física. La actividad física habitual no produce síntomas de insuficiencia cardíaca.
II	Ligera limitación de la actividad física. Cómodo en reposo, pero la actividad física habitual produce síntomas de insuficiencia cardíaca.
III	Marcada limitación de la actividad física. Cómodo en reposo, pero una actividad física menor que la habitual produce síntomas de insuficiencia cardíaca.
IV	Incapaz de realizar cualquier actividad física sin síntomas de insuficiencia cardíaca, o síntomas de insuficiencia cardíaca en reposo.

La terminología más importante empleada para describir la IC es histórica y se basa en la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. La IC comprende un amplio espectro de pacientes, desde aquellos con FEVI normal (considerada típicamente como  $\geq 50\%$ ) o IC con FE conservada (IC-FEc) a aquellos con FEVI reducida (típicamente considerada como  $< 40\%$ ) o IC-FEr. Los pacientes con FEVI del 40-49% representan una «zona gris», que ahora definimos como IC con FEVI en rango medio (IC-FEm) (4).

### **II. B. Epidemiología.**

La prevalencia de la IC se sitúa aproximadamente en el 1 - 2% de la población adulta en países desarrollados, y aumenta a más del 10% entre personas de 70 o más (4).

Las tasas globales de incidencia y prevalencia de IC están alcanzando proporciones epidémicas, como demuestra el incremento continuo del número de ingresos por IC, el número creciente de muertes por IC y el creciente costo asociado al tratamiento de los pacientes con IC. Se cree que la prevalencia global de IC está aumentando en parte porque los tratamientos actuales de los trastornos cardíacos (p. ej., infarto de miocardio, cardiopatía valvular, arritmias) prolongan la supervivencia de los pacientes. La IC afecta a más de 23 millones de personas en todo el mundo. Los datos epidemiológicos más recientes en EE. UU. indican que 5,7 millones de estadounidenses tienen IC, y se calcula que en 2030 la prevalencia aumentará un 25% respecto a las estimaciones actuales. La prevalencia estimada de IC cardíaca sintomática en la población europea en conjunto es parecida a la de EE. UU. y oscila entre el 0,4 y el 2%. En América Latina la prevalencia de la IC es de 1 % y la incidencia reportada es de 1,9 casos por 1.000 personas/año. La prevalencia de IC aumenta exponencialmente con la edad y afecta a 4-8% de las personas mayores de 65 años. Aunque la incidencia relativa de IC es más baja en las mujeres que, en los hombres en todos los grupos de edad, las mujeres representan alrededor de la mitad de los casos de IC debido a su mayor esperanza de vida, y la prevalencia global de IC es más alta en las mujeres que en los hombres de 80 años o más (5,6,7).

En México hay 750,000 pacientes que viven con insuficiencia cardíaca y el problema va en aumento. Se calcula que 75,000 pacientes adicionales tendrán insuficiencia cardíaca cada año. En Ciudad de México la prevalencia en Hombres es de 39.9% y en mujeres de 59.9%. La investigación del Dr. Orea y cols. muestra que el 40% de los pacientes con insuficiencia cardíaca en México tiene diabetes, el 41% tiene colesterol

elevado, el 57% triglicéridos elevados, un cuarto es obeso, el 55% tiene hipertensión, el 31% fuma y menos del 1% es físicamente activo (8).

### **II. C. Consecuencias fisiopatológicas de la insuficiencia cardíaca**

Una condición cardíaca estructural o funcional subyacente es un prerrequisito para la insuficiencia cardíaca e incluye una multitud de diferentes patologías cardíacas agudas (por ejemplo, infarto agudo de miocardio) o crónicas (por ejemplo, miocardiopatía dilatada y cardiopatía isquémica). La enfermedad cardíaca subyacente conduce a la activación de varias vías fisiopatológicas (al principio respuestas adaptativas, que con el tiempo se vuelven desadaptativas) que contrarrestan los efectos negativos de la IC en el suministro de oxígeno a los tejidos periféricos, pero dichas vías también pueden eventualmente causar congestión sistémica, remodelación ventricular y disfunción orgánica. La fisiopatología de la IC es heterogénea, ya que se ve muy afectada por la naturaleza de la cardiopatía subyacente. Las respuestas homeostáticas compensatorias más reconocidas a una caída del gasto cardíaco son la activación del sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). A corto plazo, estos sistemas "neurohormonales" inducen una serie de cambios en el corazón, los riñones y la vasculatura que están diseñados para mantener la homeostasis cardiovascular. Sin embargo, con la activación crónica, estas respuestas provocan estrés hemodinámico y ejercen efectos deletéreos sobre el corazón y la circulación (9).

Los cambios en el volumen sanguíneo arterial efectivo de la circulación periférica son detectados por barorreceptores ubicados en la aorta y el seno carotídeo. En individuos sanos, los barorreceptores del seno carotídeo y del arco aórtico de "alta presión" y los mecanorreceptores cardiopulmonares de "baja presión" proporcionan señales inhibitorias al sistema nervioso central que reprimen el flujo de salida simpático al corazón y la circulación periférica. La actividad de los barorreceptores disminuye en respuesta a alteraciones en la capacidad de bombeo del corazón, el volumen arterial circulante efectivo o ambos. El resultado es una retirada del tono parasimpático y un aumento reflejo del tono simpático que conduce a un aumento de la frecuencia cardíaca y la contractilidad, así como a la vasoconstricción periférica. Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen una mayor quimiosensibilidad a la hipoxia e hipercapnia y una actividad ergorreleja mejorada (10).

Una de las adaptaciones neurohormonales más importantes es la activación del sistema nervioso simpático (SNS), que ocurre muy temprano en el curso de la enfermedad. Existe un aumento de los niveles circulantes del neurotransmisor adrenérgico noradrenalina secundaria a un aumento de la señalización del SNS y liberación de noradrenalina de los nervios adrenérgicos con un desbordamiento posterior en el plasma, así como una captación reducida por las terminaciones nerviosas adrenérgicas (11).

El aumento de la actividad simpática produce vasoconstricción periférica de la arteria renal aferente y disminución del flujo sanguíneo al aparato yuxtaglomerular del riñón, con la consiguiente liberación de renina en la arteriola aferente por el aparato yuxtaglomerular. Se activan los receptores  $\beta$ 1-adrenérgicos en el aparato yuxtaglomerular, lo que estimula la liberación de renina. El angiotensinógeno formado en el hígado

es convertido por la renina en angiotensina I (decapéptido). La enzima convertidora de angiotensina (ECA) luego escinde dos péptidos de la angiotensina I para formar el octapéptido angiotensina II, un potente vasoconstrictor. La estimulación del receptor de angiotensina II tipo 1 (AT1) mediada por angiotensina II en la zona glomerular de las glándulas suprarrenales conduce a la liberación de aldosterona. La angiotensina II provoca directamente retención de sodio en el túbulo proximal, mientras que la aldosterona aumenta la resorción de sodio en el túbulo distal. La angiotensina II también estimula el centro de la sed del cerebro y provoca la liberación de arginina vasopresina, que tiene un papel fundamental en la determinación del aclaramiento de agua libre en el riñón. La evidencia sugiere que otros péptidos de cadena corta derivados de la angiotensina II, incluidos el heptapéptido angiotensina III y los hexapéptidos angiotensina IV y angiotensina 1-7, actúan como efectores en el SRAA. Mientras que la angiotensina III se une a AT1, la angiotensina 1-7 y la angiotensina IV tienen receptores específicos propios. Aunque se desconoce el papel exacto de estos péptidos de cadena corta en la insuficiencia cardíaca clínica, en modelos experimentales, la angiotensina 1-7 parece contrarrestar los efectos de la angiotensina II y atenuar la remodelación del ventrículo izquierdo. La angiotensina III estimula directamente la zona glomerular de las glándulas suprarrenales para producir aldosterona, también tiene un papel importante en la liberación de vasopresina en el cerebro y modula la hiperactividad simpática nerviosa cardíaca y la remodelación del VI. La angiotensina IV es un metabolito de la angiotensina III y podría estar involucrado en la regulación del crecimiento de las células del músculo liso vascular o en la regulación de genes involucrados en la aterogénesis y trombosis (12,13).

El péptido natriurético auricular y el péptido natriurético de tipo B se encuentran entre las hormonas contrarreguladoras del sistema renina-angiotensina-aldosterona más importantes. Se producen en respuesta al estiramiento miocárdico auricular, aumentan la producción de GMPc en las células diana y provocan vasodilatación periférica, además de inducir la excreción renal de sodio y agua (14).

Estos cambios hemodinámicos contribuyen a la remodelación adversa del VI, empeoran el rendimiento de la bomba de ventrículo izquierdo (VI) y aumentan la activación neurohormonal. Las cargas mecánicas engendradas por los cambios en la geometría del VI contribuyen de forma independiente a la progresión de la insuficiencia cardíaca. Se produce la reorganización de la matriz extracelular, con la disolución del tejido de colágeno estructural organizado que rodea a los miocitos y el reemplazo posterior por una matriz de colágeno intersticial que no proporciona soporte estructural a los miocitos. Existe una serie de cambios biológicos importantes que pueden conducir a una pérdida progresiva de la función contráctil, estos cambios incluyen hipertrofia de miocitos; desensibilización de la señalización  $\beta$ -adrenérgica; disminución de la expresión del gen de la cadena pesada de la  $\alpha$ -miosina con un aumento concomitante de la expresión del gen de la cadena pesada de la  $\beta$ -miosina; cambios en el acoplamiento excitación-contracción y el metabolismo energético; pérdida progresiva de miofilamentos en cardiomiocitos y alteraciones en proteínas citoesqueléticas. En el corazón que falla, la expresión del receptor  $\beta$ 1 está disminuida, con una relación de receptores  $\beta$ 1 a receptores  $\beta$ 2 cercana a 1:1. Estos cambios en la biología del receptor son causados por miembros de las familias de genes del receptor quinasa acoplado a proteína G (GRK) y  $\beta$ -arrestina. La remodelación del ventrículo izquierdo es el proceso mediante el cual factores mecánicos, neurohormonales y posiblemente genéticos alteran el tamaño, la forma y la función del ventrículo. La remodelación continúa

durante meses después de la lesión inicial, y el eventual cambio en la forma del ventrículo se vuelve perjudicial para la función general del corazón como bomba. Otro resultado potencial deletéreo de la remodelación es el desarrollo de regurgitación mitral. El ventrículo izquierdo se dilata y el corazón asume una forma más globular, la relación geométrica entre los músculos papilares y las valvas de la mitral cambia, provocando una apertura restringida y un mayor amarre de las valvas y distorsión del aparato mitral. La dilatación del anillo se produce como resultado del aumento del tamaño del ventrículo izquierdo o de la aurícula (15).

La conducción miocárdica anormal también puede provocar retrasos en la conducción ventricular y bloqueo de rama. El bloqueo de rama izquierda es un predictor significativo de muerte súbita y un hallazgo común en pacientes con insuficiencia miocárdica. Su presencia también afecta los eventos mecánicos del ciclo cardíaco al causar activación y contracción ventricular anormal, disincronía ventricular, retraso en la apertura y cierre de las válvulas mitral y aórtica, y función diastólica anormal. Las secuelas hemodinámicas incluyen una fracción de eyección reducida, una disminución del gasto cardíaco y de la presión arterial, movimiento del tabique paradójico, aumento del volumen del ventrículo izquierdo e insuficiencia mitral (16).

#### **II. D. Terapia de resincronización cardíaca**

La terapia de resincronización cardíaca es un tratamiento para pacientes con insuficiencia cardíaca, función del ventrículo izquierdo alterada y complejo QRS ancho. La secuencia de activación anormal observada en pacientes con el bloqueo de rama izquierda da como resultado un activación y contracción ventricular que conduce a remodelación, empeoramiento de la función sistólica y diastólica, y falla cardíaca progresiva. El concepto clave de "estimulación biventricular" fue desarrollado con el objetivo de restaurar la sincronía en la contracción con el objetivo de mejorar los síntomas, la calidad de vida, la tolerancia al ejercicio, la función cardíaca y la supervivencia. La terapia de resincronización cardíaca implica la implantación de cables de estimulación en los ventrículos derecho e izquierdo a través del seno coronario, que se sincronizan para estimular en un intervalo que maximiza la sincronía. Es común a todas las guías de práctica clínica sobre TRC, recomiendan una evaluación cuidadosa de las causas subyacentes de la IC crónica, la evaluación del estado de salud general, la investigación de las principales comorbilidades, el uso apropiado de la dosis óptima de medicamentos para la IC, y la estimación de una esperanza de vida razonable (17).

La TRC ayuda a restaurar la sincronización auriculoventricular (AV), interventricular e intraventricular, con lo que mejora la función del VI, se reduce la insuficiencia mitral (IM) funcional y se induce remodelado inverso del VI, evidenciado por aumentos del tiempo de llenado del VI y la FEVI y disminución del volumen telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo, insuficiencia mitral y discinesia septal. El mecanismo dominante del beneficio probablemente varíe de un paciente a otro y en un mismo paciente con el paso del tiempo. Es posible que ninguna medición por sí sola diagnostique con exactitud la respuesta a la TRC, ya que los mecanismos del beneficio son muy heterogéneos. La asincronía cardíaca es compleja y multifacética. La prolongación del intervalo auriculoventricular, retrasa la contracción sistólica, que podría dar lugar a un llenado diastólico precoz. La presión auricular cae cuando las aurículas se relajan. Si la contracción ventricular se retrasa, las presiones diastólicas del VI exceden la presión auricular y se produce insuficiencia mitral

diastólica. La pérdida de la precarga ventricular lleva entonces a una reducción de la contractilidad del VI, por la pérdida del mecanismo de Starling. Tanto el retraso de la conducción interventricular como el de la conducción intraventricular causan contracción asincrónica entre regiones de la pared del VI (asincronía ventricular), que perjudica la eficacia cardíaca y reduce el volumen latido y la presión arterial sistólica. La función del músculo papilar mal coordinada puede causar o agravar la IM sistólica funcional. Un rendimiento deteriorado promueve el remodelado del VI (18).

Este grupo de pacientes se mantienen muy sintomáticos con disnea de mínimo esfuerzo o de reposo y limitaciones en la actividad de la vida diaria, caquexia y repetidas hospitalizaciones para un tratamiento intensivo. Además, un tercio de ellos presenta un trastorno de la conducción intraventricular que en casi todos se manifiesta por un bloqueo completo de rama izquierda del haz de his. Las alteraciones en la contracción ventricular que origina el bloqueo completo de rama izquierda del haz de his, conducen a un deterioro hemodinámico que se suma a la disfunción ventricular presente; en tanto, otras áreas que se activan en forma precoz se contraen con carga baja y así contribuye poco a la expulsión. Las áreas de activación y contracción tardía determinan el estiramiento de las áreas precoces ya relajadas, lo que contribuye a una mecánica ventricular ineficaz. De hecho, el bloqueo completo de rama izquierda del haz de his, es un factor pronóstico negativo independiente que multiplica cinco veces la mortalidad (19).

La identificación del paciente que se beneficiará con la terapia de resincronización es un objetivo de vital importancia para obtener resultados clínicos apropiados y una buena relación entre costo y efectividad. Dado que en todos los estudios y series se observa una tasa elevada de no respondedores a la terapia, parece claro que no hay una forma sencilla y convencional de definir cuáles pacientes se beneficiarán. Pese a que la duración del complejo QRS ha sido referencia de indicación del dispositivo, así como de eficacia de la resincronización, no es predictor de éxito a la terapia. Hay diversas explicaciones posibles; una es que el bloqueo completo de rama izquierda del haz de his, puede ser heterogéneo y agrupa a patrones de activación que pueden ser distintos; otra se relaciona con la cardiopatía subyacente, ya que la respuesta puede ser distinta en presencia de miocardiopatía dilatada o isquémica, así como la activación y contracción ventricular. También es importante valorar el efecto de la estimulación sobre el ventrículo izquierdo y sobre la insuficiencia mitral. Los pacientes que reciben terapia de resincronización suelen tener complejos QRS con una duración entre 120 y 200 ms (20).

La media de esperanza de vida de los pacientes incluidos en el estudio V-HeFT-I (periodo de estudio, 1980 - 1985) fue solo de 3,5 años, frente a más de 8 años en la población de edad similar con IC moderadamente grave tratada con fármacos más TRC incluida en el estudio CARE-HF (2001 - 2009). Una revisión de la *European Society of Cardiology* (ESC) encontró que, al año, la mortalidad de los pacientes que recibieron un dispositivo de TRC era < 10%. Los pacientes con complejo QRS ancho tienen un pronóstico peor que solo podría explicarse parcialmente teniendo peor FEVI. En el grupo con DAI del estudio de TRC MADIT, los pacientes con retraso de conducción intraventricular, bloqueo de rama derecha (BRD) y BRI tuvieron tasas de mortalidad a los 3 años del 4, el 7 y el 8% respectivamente (21).

Las pautas de 2019 de ACCF / AHA / HRF para la terapia basada en dispositivos de anomalías del ritmo cardíaco incluyen una indicación de Clase I para TRC en pacientes con insuficiencia cardíaca con BRI subyacente, síntomas de Clase II-IV de la *New York Heart Association*, FEVI <35% y duración del QRS superior a 150 ms (22).

## **II. E. Impacto de la terapia de resincronización cardíaca**

Actualmente solo se indica TRC de 5-10% de los pacientes con IC, pero sigue siendo un número de pacientes alto. Según los datos de dos encuestas Euro-Heart Failure y extrapolando de las estadísticas de altas hospitalarias, se estima que aproximadamente 400 pacientes por millón de habitantes y año podrían ser candidatos para recibir un dispositivo de TRC, o hasta 400.000 pacientes por año en los países de la Sociedad Europea de Cardiología. El pronóstico de la IC es generalmente malo. De los pacientes hospitalizados con IC, la mortalidad a 1 año es de aproximadamente el 20% de los menores de 75 años y más del 40% de los mayores, a pesar de la terapia farmacológica (23,24).

En la década de los años noventa, varios estudios informaron sobre los beneficios hemodinámicos agudos con la estimulación biventricular; en particular se observó una reducción de la presión de llenado del VI, disminución de la IM, mejoría de la FEVI y aumento en el índice cardíaco. Estos beneficios dieron pauta a otros estudios para examinar los efectos a corto plazo de la estimulación biventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca y disincronía eléctrica. Estos estudios demostraron una mejoría de la calidad de vida en la prueba de caminata de los 6 minutos, mejoría en el consumo de oxígeno y en la clase funcional. Estos estudios no fueron controlados, aleatorizados o cegados, con la única excepción del estudio *The Pacing Therapy for Congestive Heart Failure (PATH-CHF)*, que fue un estudio cruzado ciego. Recientemente, grandes ensayos clínicos aleatorizados confirmaron la disminución en la morbimortalidad como beneficio de la terapia de resincronización biventricular (25).

En 1994, Cazeau describió estudios previos sobre la estimulación biventricular epicárdica en un paciente con IC refractaria al tratamiento farmacológico, quien respondió a la estimulación de las cuatro cámaras cardíacas. En 1995, Foster y colaboradores investigaron la estimulación cardíaca aplicada a pacientes sometidos a cirugía de revascularización arterial coronaria, para lo cual utilizaron diferentes combinaciones de estimulación auriculoventricular, tanto en el ventrículo derecho como en el izquierdo. Estos autores encontraron que el máximo beneficio hemodinámico se consiguió con la combinación de estimulación auricular y biventricular. Es conocido que los pacientes con IC presentan asincronía interventricular; de allí que el beneficio consista en incrementar la eficiencia del corazón como bomba. Esta hipótesis fue probada en estudios hemodinámicos en los que las pruebas mostraron en forma consistente incremento en el gasto cardíaco y disminución en la presión capilar pulmonar cuando los pacientes fueron cambiados de la estimulación ventricular derecha habitual a la estimulación biventricular simultánea. En 1998, Daubert y colaboradores demostraron que la pared libre del ventrículo izquierdo podría ser estimulada a largo plazo mediante un catéter electrodo introducido por vía venosa. Estos autores informaron sobre la factibilidad de hacer pasar un electrodo unipolar a través del seno coronario y colocarlo en la vena epicárdica de la pared lateral del VI para estimularlo en

forma permanente. Esta técnica mostró beneficios hemodinámicos en pacientes sin la morbilidad observada con la toracotomía, por lo cual impulsó esta nueva forma de tratamiento en pacientes con IC; la técnica se conoce como terapia de resincronización biventricular (26).

El estudio MUSTIC (MultiSite Stimulation in Cardiomyopathy) fue el primer ensayo aleatorizado de terapia de resincronización biventricular. Se trata de un estudio simple, ciego y cruzado que incluyó 75 pacientes con IC en clase funcional III de la NYHA, FEVI menor de 35%, diámetro diastólico final del VI mayor de 60 mm, con ritmo sinusal o fibrilación auricular (FA) y duración del QRS mayor de 150 ms. Estos pacientes fueron asignados al azar por un periodo de tres meses a terapia de resincronización biventricular o ritmo de marcapaso a 40 latidos por minuto. Los investigadores demostraron que la terapia de resincronización biventricular fue seguida por 20% de mejoría en la prueba de caminata de los 6 minutos y de 17% en los pacientes en ritmo sinusal (RS) comparado con el grupo en fibrilación auricular. Además, se presentó mejoría significativa en la prueba de calidad de vida, en la clase funcional, 8% de aumento en el Vo<sub>2</sub> y se redujo la hospitalización en dos terceras partes tanto en los grupos en RS como en FA. El estudio MIRACLE (Multicenter In Sync Randomized Clinical Evaluation) fue multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y con grupos paralelos. Analizó durante los primeros seis meses la eficacia y la seguridad de la terapia de resincronización biventricular (TRBiv) respecto a la clase funcional de la NYHA, la prueba de calidad de vida (Minnesota Living with Heart Failure questionnaire) y la prueba de caminata de los 6 minutos. Los investigadores reclutaron 453 pacientes con IC grave (NYHA clase funcional III/IV), FEVI de 35% o menor, diámetro diastólico final del VI de 55 mm o mayor y duración del QRS de 130 ms o mayor. En el grupo de TRBiv, los pacientes mostraron mejoría estadísticamente significativa en la clase funcional de la NYHA y en la prueba de caminata de 6 minutos (aumentó en 29 min) y en el cuestionario de calidad de vida (mejoró 9 puntos). La FEVI aumentó 4.8%, con reducción en el diámetro del VI y disminución de la IM. La prueba de esfuerzo aumentó hasta 62 segundos y el consumo de oxígeno 0.9 ml/kg/min, con un menor número de hospitalizaciones en el grupo de TRBiv (8% vs. 15%). El CoNTAK CD fue un estudio aleatorizado doble ciego que examinó la seguridad y eficacia de la TRBiv cuando se combina con un DAI. Se seleccionaron 490 pacientes, a quienes se les implantó un dispositivo capaz de proporcionar la terapia de TRBiv + DAI. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: clase funcional II-IV de la NYHA, FEVI de 35% o menor, duración del QRS de 120 ms o mayor y una indicación convencional del DAI por taquicardia ventricular (TV) o fibrilación ventricular (FV). Los pacientes fueron asignados al azar para activar o desactivar la terapia de TRBiv por un periodo de tres y seis meses. El estudio fue diseñado para demostrar una reducción de 25% en la progresión de la IC, definida como todas las causas de mortalidad, hospitalización por IC y TV/FV que requirieron la intervención del DAI. Aunque este estudio no mostró un valor de p estadísticamente significativo ( $p = 0.35$ ), hubo 15% de reducción en el objetivo principal, que fue compuesto por la TRBiv en los pacientes que mostraron una mejoría estadísticamente significativa en el consumo de Vo<sub>2</sub> (0.8 ml/kg/min vs. 0.0 ml/kg/min,  $p = 0.030$ ) y en la prueba de caminata de los 6 minutos ( $p = 0.043$ ). Cambios en la clase funcional y en la prueba de calidad de vida tuvieron una puntuación que no alcanzó significancia estadística. El MIRACLE ICD examinó el efecto de la TRBiv más DAI en pacientes con IC en clase funcional III-IV de la NYHA, FEVI de 35% o menor, QRS de 130 ms o mayor y diámetro diastólico final del VI de 55 mm o más. La terapia con TRBiv mejoró en forma significativa la capacidad funcional ( $p = 0.007$ ) y el aumento de Vo<sub>2</sub> pico en 1.1 ml/kg/min ( $p = 0.04$ ), además

de una mejoría en la prueba de calidad de vida de 17.5 puntos en comparación con una mejoría de 11 puntos en el grupo control ( $p = 0.02$ ). A diferencia de otros, este estudio no muestra ninguna mejoría significativa en la prueba de caminata de los 6 minutos, hospitalización por IC y FEVI. No se sabe si estas diferencias obedezcan al hecho de que en el estudio se incluyeron pacientes con deterioro más avanzado y menos posibilidades de beneficiarse con la remodelación TRBiv. Todos los ensayos antes mencionados evaluaron la mejoría de los síntomas en los pacientes con TRC; frente a ellos, dos ensayos relativamente recientes (COMPANION y CARE-HF) evaluaron además la mejoría en las tasas de morbimortalidad (27).

El estudio COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure) fue un estudio controlado aleatorizado en el que los pacientes con IC en clase funcional III o IV de la NYHA, FEVI de 35% o menor y duración del QRS de 120 ms o mayor fueron asignados al azar para recibir tratamiento farmacológico óptimo solo o en combinación con terapia de TRBiv, o de TRBiv + DAI. El riesgo de muerte u hospitalización por IC se redujo en 34% en el grupo de terapia con TRBiv ( $p < 0.002$ ) y en 40% en el grupo de TRBiv mas DAI ( $p < 0.001$ ) comparados con el grupo de tratamiento farmacológico óptimo. La terapia con TRBiv disminuye el riesgo de muerte por cualquier causa en 24% ( $p = 0.059$ ), mientras que la terapia con TRBiv mas DAI disminuyó de manera significativa el riesgo hasta en 36% ( $p = 0.003$ ). La igualdad de beneficios se observó tanto en pacientes con etiología isquémica como no isquémica. En el estudio CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) se incluyeron 813 pacientes con IC sintomática que pertenecieran de manera predominante a la clase funcional III de la NYHA, pese a recibir tratamiento farmacológico óptimo; se realizó aleatorización para recibir sólo tratamiento farmacológico óptimo o con TRBiv. Para ser incluidos, los pacientes debían tener una FEVI de 35% o menor, QRS con duración de 150 ms o mayor o con duración entre 120 y 150 ms, y dos de tres criterios ecocardiográficos para disincronía (retraso preexpulsivo aórtico de más de 140 ms, retraso mecánico interventricular  $> 40$  ms y retardo de la activación de la pared posterolateral del VI). La variable principal de evaluación fue el tiempo de muerte o de hospitalización de urgencia para un evento cardiovascular. Tras un seguimiento medio de 29.4 meses, el objetivo principal se alcanzó en 39% de los pacientes en el grupo de TRBiv en comparación con el 55% para el grupo de tratamiento farmacológico óptimo. Los dos últimos grandes estudios a largo plazo (COMPANION y CARE-HF) proporcionan una buena evidencia de que la TRBiv sola o con DAI reduce la mortalidad y la hospitalización de pacientes con IC en ritmo sinusal. El beneficio de la TRBiv mas DAI fue aún más evidente con la observación del estudio COMPANION, en el que 36% de las muertes en el grupo TRBiv fueron súbitas, muy similar a la de 35% del CARE-HF. La ausencia del respaldo de un DAI en los dos estudios muestra que a pesar de los evidentes beneficios de la terapia TRBiv, un tercio de las muertes se debió a muerte súbita. El grupo de DAI mas TRBiv del COMPANION disminuyó la incidencia de muerte súbita cardíaca hasta 16%. En términos absolutos, la mortalidad fue de 7% de los pacientes en el grupo de TRBiv del CARE-HF comparado con sólo 2.9% en el grupo de TRBiv mas DAI del estudio COMPANION (28).

En particular, el estudio MADIT-TRC mostró que, en pacientes con BRI, la TRC-D redujo el riesgo de muerte u hospitalización por IC en el 53%, en comparación con el DAI solo, mientras que los pacientes sin BRI no obtuvieron beneficio clínico alguno de la TRC (según las estadísticas un aumento no significativo del riesgo,

del 24%). A excepción de la clase funcional I de la NYHA, todos los subgrupos preespecificados basados en edad, QRS  $\geq$  150 ms, volumen del VI y FEVI mostraron resultados concordantes que indicaban beneficio clínico de la TRC-D en comparación con DAI solo en todos los subgrupos de pacientes con BRI. En los pacientes sin BRI no hubo evidencia de beneficio clínico con la TRC-D, independientemente del subgrupo evaluado. Con base en esta evidencia, las actuales recomendaciones para la clase I se restringieron a pacientes con BRI completo. Hay evidencia firme de que la TRC reduce la mortalidad y la hospitalización, mejora la función y la estructura cardíaca de los pacientes con IC crónica sintomática en tratamiento médico óptimo, FEVI muy reducida ( $\leq$  35%) y BRI completo. En estos pacientes, la TRC fue superior al tratamiento médico óptimo o el DAI solo. Hay dos modos de considerar la TRC para pacientes con FA: a) pacientes con FA e insuficiencia cardíaca moderada-grave con una indicación hemodinámica de TRC, y b) los pacientes en ritmo ventricular rápido con insuficiencia cardíaca o disfunción del VI que justifique una estrategia agresiva de control del ritmo mediante ablación del nodo AV. Los pacientes con FA de los estudios son generalmente más ancianos, más enfermos y con más comorbilidades, por lo que tienen peor pronóstico, que los pacientes con RS, y ello podría reflejarse en los resultados de los efectos de la TRC en pacientes con FA frente a pacientes con RS. El único estudio prospectivo y aleatorizado realmente dedicado a pacientes con FA permanente e insuficiencia cardíaca grave es el estudio de FA MUSTIC (29).

En un metanálisis que incluyó a 7.495 pacientes de 33 estudios observacionales con el 22,5% de pacientes con FA, hallaron una mortalidad por cualquier causa más alta en pacientes con FA que en pacientes con RS (el 10,8 y el 7,1%/año respectivamente;  $p = 0,001$ ). El riesgo de falta de respuesta a la TRC fue más alto en pacientes con FA (el 34,5 frente al 26,7%;  $p = 0,01$ ) y la presencia de FA también se asoció a menor mejora en los resultados de calidad de vida, distancia recorrida en 6 min y volumen sistólico final del VI. Un determinante principal del éxito de la TRC es la aplicación efectiva de la estimulación cardíaca biventricular. Los datos de registros amplios mostraron que un porcentaje de estimulación cardíaca biventricular alto ( $\geq$  99%) es requisito para la apropiada estimulación cardíaca en la TRC y que la FA es un determinante principal de la pérdida de la estimulación cardíaca biventricular. Un aspecto particular de los pacientes con FA es que el ritmo de la FA con frecuencia ventricular rápida e irregular podría impedir la estimulación cardíaca biventricular adecuada. A pesar de que la evidencia es débil por la falta de estudios aleatorizados amplios, la opinión predominante de los expertos está a favor de la utilidad de la TRC para pacientes con FA con las mismas indicaciones que para pacientes con RS, siempre que se añada la ablación del nodo AV para los pacientes con captura biventricular incompleta ( $< 99\%$ ) (30).

A pesar de la amplia disponibilidad de modalidades de imágenes clínicas y de investigación para evaluar la respuesta a la TRC con precisión variable, el electrocardiograma sigue siendo la prueba estándar para la selección de pacientes. Varios parámetros de ECG utilizados para predecir la respuesta a la TRC, incluido el ritmo basal, la duración del QRS, la morfología del QRS, la secuencia de activación del VI y el intervalo PR.

## **II. F. Evaluación electrocardiográfica posterior a la colocación de terapia de resincronización cardíaca.**

La estimulación biventricular para la terapia de resincronización cardíaca está destinada a mejorar la función ventricular izquierda coordinando la actividad sistólica del tabique y la pared libre. La resincronización óptima debe manifestarse mediante patrones de electrocardiograma compatibles con la activación resincronizada.

Aproximadamente el 30-40% de los pacientes con insuficiencia cardíaca no muestran una mejoría clínica a la TRC (no respondedores), lo que sugiere la importancia de diferenciar a los respondedores de los no respondedores antes de la implantación. Si bien se han identificado muchas variables previas al implante basadas en clasificaciones clínicas, parámetros de electrocardiograma e imágenes que se correlacionan con los resultados clínicos, pocos estudios han encontrado parámetros postimplante para predecir la respuesta clínica. Sin embargo, la capacidad de predecir la respuesta a la TRC incluso después de la implantación es una valiosa herramienta que puede permitir la optimización de programación, adaptación de terapias para falla cardíaca o prevención de daños por terapia con dispositivos inapropiados. Cuando falla la resincronización, puede deberse a: colocación subóptima del cable ventricular izquierdo, sincronización subóptima de estimulación ventricular izquierda y / o ventricular derecha, o anomalías marcadas de la conducción desde los sitios de estimulación, que pueden reflejarse electrocardiográficamente.

La resincronización óptima debe manifestarse mediante patrones de electrocardiograma de 12 derivaciones compatibles con la activación resincronizada, una onda R alta (> 4 mm) en V1 y una deflexión negativa predominante en la derivación I (RV1SI). Dos médicos independientes revisaron el ECG estimulado de 213 pacientes después de la implantación del dispositivo TRC. Los objetivos finales primarios fueron: muerte por todas las causas, hospitalización no planificada, implante de dispositivo de asistencia ventricular izquierda o trasplante en un seguimiento de 1 año. De los cuales 56 (26,3%) presentaron el patrón RV1SI en el ECG. Los pacientes con el patrón RV1SI fueron significativamente menos propensos a alcanzar el objetivo primario en comparación con los pacientes sin el patrón RV1SI (33,9% frente a 52,2%; Log Rank P = 0,022). Esta diferencia se debió a un riesgo significativamente menor de hospitalización no planificada entre los pacientes con el patrón RV1SI (índice de riesgo = 0,510; intervalo de confianza [0,298, 0,876]). No hubo diferencia estadística en el resultado secundario de cambio en la FEVI (7,82% frente a 5,51%, p = 0,365). Hubo un número significativo de pacientes (n = 27) con patrón de BRD subyacente que se sometieron a implante de TRC, representativo de las limitaciones de los datos con respecto al BRI y la implantación durante el período de estudio de 2006-2012. Tal cohorte puede ser representativa de los pacientes con TRC actuales en el entorno clínico. Como análisis exploratorio, estos pacientes fueron analizados para determinar si el patrón RV1SI predecía resultados entre este subgrupo. Entre todos los pacientes sin bloqueo BRI (n = 90), la presencia del patrón RV1SI fue fuertemente predictiva de una disminución del riesgo para el resultado primario al año (HR 0,304, P = 0,006). En particular, los pacientes con BRD con el patrón de estimulación de TRC óptimo tenían significativamente menos probabilidades de experimentar el resultado compuesto primario (11,1% frente a 72,2%, P = 0,003) (31).

Electrocardiográficamente, la TRC resulta más comúnmente en un QRS que representa la fusión de los frentes de onda iniciados desde las derivaciones del ventrículo derecho y del ventrículo izquierdo. La estimulación biventricular con éxito desde una posición lateral o posterior del cable debe dar como resultado un QRS que se dirige hacia adelante, hacia la derecha y hacia arriba. Esto típicamente producirá ondas R prominentes en V1, V2 y aVR; ondas qS en I y aVL. Este patrón puede simplificarse a una deflexión negativa predominante (onda S o qS) en la derivación DI y una onda R mayor o igual a 4 mm en la derivación V1, que

describimos como un patrón RV1SI (32). Barold y Herweg describieron el ECG típico de estimulación biventricular con una onda R dominante en V1 y la presencia de desviación del eje a la derecha, estableciendo sus definiciones para un complejo QRS fusionado como asociado con una estimulación TRC óptima (33).

Sweeney y col. compararon el ECG pre y postimplantación de 202 pacientes con BRI subyacente e identificaron variables asociadas con una reducción > 10% en los volúmenes sistólicos del VI. Su modelo de regresión multivariante identificó un aumento de la altura de la onda R en V1 y V2, así como un cambio de la desviación del eje izquierdo a la desviación del eje derecho asociado con la respuesta en el ecocardiograma a la TRC (34). Los estudios anteriores también han examinado la utilidad de la duración del QRS para predecir los resultados clínicos. Kiani y col. evaluaron 112 pacientes después de la implantación de TRC y utilizaron un acortamiento del QRS de 1 ms para definir el remodelado eléctrico inverso. No encontraron asociación entre la duración del QRS y la supervivencia en su estudio (35).

Los análisis post hoc de múltiples ensayos aleatorizados han encontrado que la morfología del QRS del electrocardiograma basal predice la respuesta clínica a la TRC. Las guías indican que la morfología QRS es un predictor importante de la respuesta terapéutica a la resincronización cardíaca, dando una clase más alta a los pacientes con morfología BRI en comparación con pacientes con morfología sin BRI. Sin embargo, los criterios convencionales para el diagnóstico de BRI, incluida la duración del QRS > 120 ms, QS o rS en la derivación V1 y ondas R anchas, sin ondas Q en la derivación I o V6 en la era de la resincronización, parecían insuficientes. ACC / AHA / HRS agregó onda R con muesca en la derivación I, aVL, V5 y V6, y patrón RS ocasional en V5 y V6, atribuido a la transición desplazada del complejo QRS (36).

El patrón de la secuencia de activación ventricular en el ECG se ha analizado muy raramente como predictor. En el estudio de Lidija Poposka et al. los pacientes que respondieron en el grupo BRI mostraron una diferencia significativa en la amplitud de la onda R en V6, variable calculada  $(S1 + R6) - (S6 + R1)$  y relación  $R6 / S6$ . La amplitud de la onda R absoluta y relativa en V6 podría servir como un simple predictor de la respuesta a la terapia de resincronización en pacientes con morfología BRI. Los respondedores en pacientes sin BRI mantuvieron la diferencia significativa solo en la altura de las ondas R en V6. La relación  $R6 / S6$  en este grupo fue mayor, similar a los pacientes BRI, pero no alcanzó una significación estadística (37). En el estudio de Takaya et al, la desviación del eje izquierdo del QRS antes de la implantación y el desplazamiento del eje QRS de izquierda a derecha después de la implantación se encontraron como predictores de la respuesta a la TRC (38).

En la cohorte de Yoichi Takaya et al, hubo 2 hallazgos importantes. Entre la cohorte de 152 pacientes con TRC, se evaluaron 40 pacientes. Dieciséis pacientes (40%) respondieron. Al inicio, los respondedores tenían una duración más amplia del QRS ( $158 \pm 18$  frente a  $144 \pm 18$  ms,  $P = 0,02$ ) y una mayor frecuencia de desviación del eje izquierdo (DEI; 75% frente a 29%,  $P = 0,004$ ) en comparación con los que no respondieron. Después de la TRC, mayor acortamiento de la duración del QRS ( $\Delta$ QRS;  $26 \pm 24$  vs.  $7 \pm 24$ ms,  $P = 0,02$ ), desviación del eje izquierdo a la desviación del eje derecho (DED; 69% vs 13%,  $P < 0,001$ ), y tanto las fuerzas hacia la derecha en la derivación I como las fuerzas anteriores en V1 (56% frente al 13%,  $P = 0,003$ ) se

encontraron con mayor frecuencia en los respondedores. El análisis de regresión logística multivariable mostró que DEI al inicio del estudio, o  $\Delta$ QRS y el desplazamiento del eje izquierdo a DED después de la TRC eran predictores independientes de la respuesta a la TRC (39).

En el estudio de Zeyu Jiang et al, incluyo 181 pacientes con patrón similar a bloqueo de rama izquierda, se incluyeron en 3 grupos: Grupo T- BCRIHH (BCRIHH sin una onda S en la derivación V5 o V6), grupo V5 S (BCRIHH con una onda S en la derivación V5 y sin onda S en la derivación V6) y grupo V5 y V6S (BCRIHH con ondas S en las derivaciones V5 y V6), la tasa de respuesta de la TRC fue del 85,2% (46), 65,6% (21) y 38,5% (10), respectivamente ( $p < 0,001$ ). Las curvas de Kaplan-Meier demostraron que los pacientes del grupo V5 y V6S tenían una mayor incidencia de rehospitalización por IC o muerte por cualquier causa que los de los otros 2 grupos ( $p < 0,001$ ). En un análisis de modelo de regresión logística multivariable, una onda S en la derivación V6 se asoció significativamente con la falta de respuesta a la TRC (índice de riesgo 0,33; intervalo de confianza del 95%: 0,11 a 0,96;  $p = 0,042$ ). Una onda S en la derivación V6 puede predecir una respuesta deficiente a la TRC y un resultado a largo plazo (40).

En el estudio Mads B. Kronborg y colaboradores, se recopilaron archivos de pacientes tratados con TRC de 1997 a 2007 donde valoro la respuesta sintomática que se definió como una mejoría en la clase funcional ( $\geq 1$ ) de acuerdo con *New York Heart Association* y respuesta ecocardiográfica como mejoría en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\geq 5\%$ . Se incluyeron 659 pacientes [mediana de edad 66 años, 526 (80%) hombres]. En este estudio hubo una mayor mortalidad cardíaca y por todas las causas en pacientes con bloqueo de rama izquierda, intervalo PR prolongado, desviación del eje derecho combinado con BRI en el ECG preimplante y sin reducción del QRS después de la TRC. Pacientes con bloqueo de rama derecha y pacientes con la duración intermedia del QRS (150-200 ms) tuvo una mayor probabilidad de mejoría sintomática, y los pacientes con el intervalo PR y el eje normal en BRI tuvieron una mayor probabilidad de mejoría ecocardiográfica. Este estudio mostró una mayor mortalidad y una menor respuesta ecocardiográfica en pacientes con intervalo PR prolongado. Esto también se encontró en pacientes del estudio CARE-HF. El presente estudio mostró un aumento de la mortalidad y una menor probabilidad de respuesta ecocardiográfica en pacientes con el eje desviado a la derecha (41).

Bonakdar y colaboradores realizaron un estudio con 82 pacientes consecutivos con IC con indicaciones estándar de TRC. Los pacientes fueron clasificados como respondedores, si estaban vivos sin descompensación cardíaca y experimentaron una disminución de  $\sim 15\%$  en el volumen telesistólico del ventrículo izquierdo. El sesenta y ocho por ciento de los pacientes inscritos respondieron a la TRC. Los respondedores tienen un QRS basal más amplio ( $P = 0,001$ ), un acortamiento QRS más marcado posterior a TRC ( $P = 0,001$ ), y una mejoría en la integral de tiempo de velocidad aórtica (ITVA) 24 h después de la TRC ( $P = 0,02$ ). Se ha identificado un QRS mayor 145 ms, acortamiento del QRS mayor de 20 ms y ITV aórtico mayor de 14 cm para predecir respondedores. El ancho de QRS 145 ms tuvo una sensibilidad óptima (73%) y especificidad (74%) para predecir la respuesta a la TRC. Con respecto a lo ancho del QRS, la disminución de 20 ms se asoció con una sensibilidad óptima (66%) y una especificidad (70%). El valor de corte óptimo

para la ITV aórtico se identificó a 14 cm, lo que arroja una sensibilidad del 60% y una especificidad del 60% (42).

Vereckei y col. han formulado criterios ECG para predecir la disincronía intraventricular e interventricular. En el ECG, la disincronía intraventricular es la diferencia entre los tiempos de deflexión intrínsecoide en las derivaciones aVL (pared lateral) y aVF (pared inferior) dividida por la duración total del QRS, es decir,  $(aVL - aVF) / \text{duración del QRS}$ . La disincronía interventricular es la diferencia de tiempos hasta la deflexión intrínseca en las derivaciones V5 y V1 dividida por la duración del QRS, es decir,  $(V5 - V1) / \text{duración del QRS}$ . Cualquiera de estos parámetros de disincronía de ECG mayor de 25% predice el beneficio con TRC. Mollo y col. describieron otra medición en pacientes con morfología BRI que predice la respuesta a la TRC: tiempo desde el pico de la onda R hasta el nadir de la onda S en la derivación V1 (V1RS). Se observó una tasa de respuesta mucho mayor a la TRC en pacientes con V1RS basal  $\geq 45$  ms en comparación con  $< 45$  ms (86 frente a 33%). Poposka y col. mostrados en las morfologías BRI y no BRI, los predictores de la respuesta de TRC simplemente incluyen una amplitud R mayor, una amplitud S menor y una relación de amplitud / muestra mayor en la derivación V6 (43).

E. M. Végh y colaboradores evaluaron tres parámetros electrocardiográficos en 491 pacientes con TRC posterior al implante y compararon medidas pre-implantación: duración del QRS, tiempo de la deflexión intrínsecoide en la derivación V1, cambio de amplitud en la derivación V1. Cada variable de ECG positiva se le dio un valor numérico de 1 para crear la puntuación. Se evaluó el compuesto de muerte por cualquier causa, implantación de dispositivos de asistencia ventricular izquierda, trasplante cardíaco y hospitalización por IC. Se predijo la supervivencia libre de eventos el acortamiento del QRS  $\geq 20$  ms (HR 0,66 [IC del 95%: 0,48–0,90] P = 0,009),  $\geq 50\%$  disminución de la amplitud R + S en la derivación V1 (HR 0,67 [0,49–0,90] P = 0,009) y  $\leq 40$  ms de tiempo de deflexión intrínsecoide en la derivación V1 durante la estimulación (FC 0,63 [0,46–0,86] P = 0,004). La puntuación total fue un predictor independiente para ambos, supervivencia libre de eventos (HR 0,65 [0,54–0,77] P <0,001) y para mejoría de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\geq 10\%$  (OR 1,7 [1,3–2,3] P <0,001) (44).

Weeranun D. Bode y colaboradores realizaron una revisión retrospectiva en los hospitales de Carolina del Norte, de los pacientes que se sometieron a implante de TRC de abril 2008 hasta diciembre de 2011. La morfología del QRS estimulado biventricular, se definió como  $R/S \geq 1$  en V1 y/o  $R / S \leq 1$  en la derivación I. La mejoría de la FEVI en los pacientes que cumplieron los criterios de morfología QRS estimulado biventricular, fue significativamente mayor que en los que no (14,27% vs 2,63%, P < .0001). Estos resultados destacan la importancia del análisis del ECG periprocedimiento para optimizar la respuesta a la TRC. Además, los pacientes sin bloqueo de rama izquierda todavía se beneficiaron de la TRC si cumplieron los criterios de morfología marcada biventricular. Esto sugiere que la activación ventricular izquierda postprocedimiento, tal como se refleja en el ECG puede reemplazar el retraso de conducción inicial (45).

### III. JUSTIFICACIÓN

Conocer si el patrón electrocardiográfico R1VSI está asociado con el desarrollo de una adecuada respuesta posterior a la colocación de la terapia de resincronización cardíaca, que nos permitirá observar una mejoría en la clase funcional y fracción de eyección de ventrículo izquierdo, y de esta forma actuar en consecuencia para mejorar la atención de los pacientes; además las herramientas propuestas en el presente protocolo no representan un costo adicional al originado por la propia atención médica. La información obtenida en este trabajo puede servir también a mediano plazo para realizar nuevos estudios que permitan valorar quienes son candidatos a la TRC y a largo plazo esta información podría mejorar el pronóstico de este grupo de pacientes (disminución de hospitalizaciones futuras, mortalidad, mejoría de su clase funcional). Este trabajo es relevante, pues representa una oportunidad para detectar de manera temprana a aquellos pacientes que serán respondedores o no respondedores a la terapia de resincronización cardíaca.

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

La terapia de resincronización cardíaca conduce a una remodelación beneficiosa del ventrículo izquierdo, restauración de la disincronía y reducción de las hospitalizaciones y la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, la selección adecuada de pacientes para la TRC es un objetivo importante ya que el 30-40% de los pacientes no experimentan el beneficio esperado. Aunque se han realizado varios estudios para identificar candidatos apropiados para TRC en función de las diferencias de sexo, la etiología de la IC, el volumen del VI y el volumen de la aurícula izquierda, el método más simple y aceptado para detectar la disincronía ventricular es el electrocardiograma.

En general, la respuesta de la TRC se predice en función de la disincronía eléctrica básica del paciente que puede mejorarse mediante manipulación eléctrica. La duración del QRS y la presencia de morfología de bloqueo de rama izquierda en el ECG previo al procedimiento son fuertes predictores de la respuesta a la TRC. Además, muchos médicos han mostrado un gran interés en predecir la respuesta a la TRC basándose en los hallazgos del ECG posterior al procedimiento. Sin embargo, el acortamiento de la duración del QRS no es suficiente para predecir con precisión la respuesta de la TRC. Se dispone de información limitada sobre la aplicación de otros parámetros de ECG postprocedimiento que reflejan una sincronía eléctrica del VI compleja y su reversibilidad mediante manipulación eléctrica para predecir la respuesta de la TRC.

Hay poca información con respecto a la asociación entre la colocación de terapia de resincronización cardíaca y patrones electrocardiográficos que nos orienten sobre una adecuada respuesta (respondedores) al dispositivo, con mejoría en determinado tiempo en la función ventricular izquierda y mejoría de la clase funcional. Se ha investigado la asociación en este grupo de pacientes, sin embargo la información sigue siendo limitada y no se han utilizado nuevas herramientas electrocardiográficas.

Por lo anterior, en pacientes con IC y FEVI reducida que se les implantó un resincronizador cardíaco, nos planteamos las siguientes pregunta:

¿Cuál es la asociación y magnitud de la misma entre el patrón electrocardiográfico RV1SI posterior a la colocación del dispositivo y la mejoría en la clase funcional o mejoría en la función ventricular izquierda posterior a los 6 meses?

## **V. OBJETIVO GENERAL**

En pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI reducida que se les implantó un resincronizador cardíaco valorar si existe la asociación y la magnitud de la misma entre:

1. Patrón de electrocardiográfico: RV1SI y la mejoría de la clase funcional o de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo posterior a los 6 meses de la colocación del dispositivo.

## **VI. HIPÓTESIS**

En pacientes con terapia de resincronización cardíaca, los pacientes con patrón electrocardiográfico RV1SI posterior a la colocación del dispositivo, tendrán el doble de probabilidad de mejoría de su clase funcional o mejoría en su fracción de eyección del ventrículo izquierdo a los 6 meses.

## **VII. PACIENTES Y MÉTODOS:**

### **VII. I. Marco poblacional.**

A. Población diana: Pacientes portadores de terapia de resincronización cardiaca

B. Población accesible: Pacientes portadores de terapia de resincronización cardiaca ingresados en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

El estudio se llevó a cabo a partir de la aprobación del Comité de Investigación del Hospital de Cardiología hasta noviembre de 2021.

### **VII. II. Diseño muestral.**

A. Tipo de muestreo: No aleatorio de casos consecutivos.

B. Tamaño de la muestra: la fórmula para el cálculo del tamaño mínimo de muestra para un riesgo relativo fue:

$$n = z_{1-\alpha/2}^2 [(1-P_1)/P_1 + (1-P_2)/P_2] / [\log_e(1-\varepsilon)]^2$$

Basados en el estudio de Yoichi, el porcentaje de respondedores es 40%, y asumiendo una diferencia de respuesta clínicamente significativa que es el doble de respuesta, se tuvo que de acuerdo al estudio de Hsieh y colaboradores, se necesitó 76 pacientes para contrastar nuestra hipótesis (asumiendo un valor de alfa de 0.05 y una potencia del 80%).

### **VII. III. Características del diseño**

Por la maniobra del investigador: Observacional.

Por el número de mediciones: Longitudinal.

Por la direccionalidad: Retrospectivo.

Por la recolección de la información: Rotroelectivo.

Por el número de grupos: Analítico.

Se trató de un estudio de cohorte retrospectiva.

La cohorte estuvo constituida por pacientes portadores de terapia de resincronización cardiaca. El punto cero inició con la colocación del dispositivo. La exposición consistió en la mejoría de clase funcional y fracción de eyección de ventrículo izquierdo a los 6 meses posterior a la implantación.

**VIII. IV. Criterios de selección para integrar la cohorte:**

1. Criterios de inclusión:

- a. Pacientes ingresados al Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI portadores de terapia de resincronización cardiaca.
- b. Mayores de 18 años de edad.
- c. Cualquier género.
- d. FEVI  $\leq$  35 %
- e. QRS  $\geq$  130 ms
- f. Clase II-IV de la New York Heart Association (NYHA) a pesar del tratamiento farmacológico óptimo

2. Criterios de No Inclusión:

- a. Pacientes que recibieron terapia de resincronización para la actualización del marcapasos/desfibrilador
- b. Murieron por causas de muerte no cardíaca durante el período de seguimiento de 6 meses
- c. Se perdió el seguimiento de 6 meses
- d. No cuentan con ecocardiograma transtorácico en el expediente ni en el sistema.
- e. No cuenta con prueba de esfuerzo con ergometría en el expediente ni en el sistema.

## **VII. V. Estudios paraclínicos.**

### 1. Estudio de ecocardiografía:

- a) Se realizó ecocardiograma transtorácico a los pacientes previo a la colocación de la terapia de resincronización cardiaca con las técnicas convencionales (bidimensional, modo M, Doppler, Doppler tisular) y 6 meses después a la colocación del mismo. Los estudios fueron realizados en posición decúbito supino y lateral izquierda. Se obtuvieron medidas convencionales en los ejes largo, corto, apical y subcostal estandarizadas por la Sociedad Americana de Ecocardiografía, incluyendo la función ventricular izquierda (Fracción de eyección del ventrículo izquierdo). La medición se realizó por método de Simpson.
- b) Los resultados de los estudios fueron anotados en las hojas de recolección de datos.
- c) Los estudios fueron guardados en un disco duro externo con el número del paciente y su nombre.
- d) Los estudios fueron analizados por el ecocardiografista quien lo realizó, teniendo en cuenta que hayan pasado por lo menos 6 meses posterior a la colocación de TRC. Se comparó los resultados del primer estudio con el segundo para evaluar si existió mejoría en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, posterior a la colocación del dispositivo en los pacientes que presentaron el patrón electrocardiográfico: onda R alta (> 4 mm) en V1 y una deflexión negativa predominante en la derivación I (RV1SI)
- f) Se utilizó un equipo de ecocardiografía el cual se encuentra en la unidad de gabinetes del Hospital de Cardiología de Centro Medico Nacional Siglo XXI y cuenta con los transductores y software necesario para las mediciones establecidas.

### 2. Electrocardiograma:

- a) Se realizó electrocardiograma de 12 derivaciones previo a la colocación del dispositivo de terapia de resincronización cardiaca con calibración estandar (velocidad 25 mm/s 10 mm/mV) y posterior a la colocación del mismo.
- b) Los resultados de la lectura del electrocardiograma fueron anotados en las hojas de recolección de datos.
- c) Los electrocardiogramas fueron guardados en el expediente de cada paciente.
- d) Los electrocardiogramas se analizaron por un Cardiólogo electrofisiólogo posterior a la colocación de TRC. Se valoró el patrón electrocardiográfico: onda R alta (> 4 mm) en V1 y una deflexión negativa predominante en la derivación I (RV1SI) para evaluar posteriormente si existió una asociación entre mejoría en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y clase funcional relacionado con dicho patrón electrocardiográfico.
- f) Se utilizó un equipo de electrocardiografía el cual se encuentra en el Hospital de Cardiología de Centro Medico Nacional Siglo XXI.

3. Prueba de esfuerzo:

- a) Se realizó prueba de esfuerzo con ergometría usando el protocolo Bruce previo a la colocación del dispositivo de terapia de resincronización cardiaca y 6 meses posteriores a la colocación del mismo.
- b) Los resultados de la lectura de la prueba de esfuerzo fueron anotados en las hojas de recolección de datos.
- c) La prueba de esfuerzo fue guardada en el expediente de cada paciente.
- d) La prueba de esfuerzo se analizó por un Cardiólogo electrofisiólogo posterior a la colocación de TRC. Se valoró el patrón electrocardiográfico: onda R alta (> 4 mm) en V1 y una deflexión negativa predominante en la derivación I (RV1SI) para evaluar posteriormente si existió una asociación con la mejoría de clase funcional relacionado con dicho patrón electrocardiográfico.
- f) Se utilizó un equipo de ergometría el cual se encuentra en el Hospital de Cardiología de Centro Medico Nacional Siglo XXI.

## VII. VI. Variables de estudio.

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Función dentro del protocolo	Tipo de variable	Unidades de medición
Patrón electrocardiográfico R1VSI	Onda R alta > 4 mm en V1 y una deflexión negativa predominante en la derivación DI en el electrocardiograma	Se buscó dentro de las 24 horas posterior a colocación de TRC el patrón R1VSI en el electrocardiograma	Independiente	Cualitativa dicotómica	0 = Ausente 1= Presente
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)	Es el porcentaje de sangre expulsada del ventrículo izquierdo con cada latido.	Mediante un eje apical de 4 cámaras, 3 cámaras y 2 cámaras se midió el volumen sistólico y diastólico final, 6 meses posterior a la colocación de TRC. $FE = (VFD - VFS) / VFD$	Dependiente	Cuantitativa Continua	%
Clase funcional de acuerdo a NYHA	Clasificación clínica basados en los grados de incapacidad funcional.	Mediante una prueba de esfuerzo por ergometría, se valoró las limitaciones en la actividad física, a los 6 meses posterior a la colocación de TRC.	Dependiente	Cuantitativa continua	Numero de Clase (I, II, III, IV)
Edad	Tiempo que una persona ha vivido, contada desde el nacimiento.	Tiempo que ha vivido una persona, medido en años, y obtenido por manifestación del paciente, y/o tomada del expediente clínico.	Descriptor	Cuantitativa discreta	Número de años vividos
Sexo	Conjunto de caracteres anatómo-fisiológicos que distinguen masculino de femenino entre los individuos de una misma especie.	Se anotó de acuerdo a lo reportado en el expediente y características fenotípicas observadas.	Descriptor	Cualitativa nominal dicotómica	0 = mujer 1= hombre
Hipertensión arterial sistémica	Enfermedad crónica caracterizada por elevación persistente de la presión arterial sanguínea	Documentación en el expediente de que el paciente tuvo el antecedente o lo refirió en el interrogatorio	Potencialmente confusora	Cualitativa dicotómica	0=ausente 1=presente
Diabetes mellitus	Enfermedad caracterizada por el fenotipo de elevación de la glucosa en sangre	Documentación en el expediente de que el paciente tuvo el antecedente o lo refirió en el interrogatorio	Potencialmente confusora	Cualitativa dicotómica	0=ausente 1=presente
Índice de masa corporal (IMC)	Es un método utilizado para estimar la cantidad de grasa corporal que tiene una persona, y determinar por tanto si el peso está dentro del rango normal, o por el contrario, si tiene sobrepeso, obesidad o delgadez	Se calculó dividiendo los kilogramos de peso por el cuadrado de la estatura en metros .	Descriptor	Cuantitativa continua	Kg/m <sup>2</sup>
Duración de QRS	Es la representación gráfica de la despolarización de los ventrículos	Se midió desde el comienzo de la onda Q o de la onda R hasta el final de la onda S (o R' si está es la última onda)	Descriptor	Cuantitativa continua	milisegundos
Intervalo PR	Representa la despolarización auricular y el retraso fisiológico que sufre el estímulo a su paso por el nodo auriculoventricular	Se midió desde el comienzo de la onda P hasta el inicio del complejo QRS.	Descriptor	Cuantitativa continua	milisegundos
Volumen diastólico final del ventrículo izquierdo	Es el volumen de sangre que llena el ventrículo al final de la fase de relajación, es decir al final de la diástole y justo antes de que comience la contracción ventricular.	Se midió en eje apical de 4 cámaras y 2 cámaras al final de la diástole. A nivel de la válvula mitral, el contorno se cierra por la conexión de los dos extremos opuestos del	Descriptor	Cuantitativa continua	mililitros

		anillo mitral con una línea recta.			
Volumen sistólico final del ventrículo izquierdo	Es la cantidad de sangre que queda en el ventrículo al finalizar la sístole.	Se midió en eje apical de 4 cámaras y 2 cámaras al final de la sístole. A nivel de la válvula mitral, el contorno se cierra por la conexión de los dos extremos opuestos del anillo mitral con una línea recta.	Descriptor	Cuantitativa continua	mililitros
Bloqueo de rama izquierda del haz de His	Defecto en el sistema de conducción del corazón caracterizada por un retraso de la conducción por la rama izquierda del haz de His y, por ende, un retraso en la activación del ventrículo izquierdo.	QRS duración mayor o igual de 120 ms, R ancha y empastada en DI, AVL, V5 y V6 y ocasionalmente patrón RS en V5 y V6. Ausencia de q en DI, V5 y V6. Pico de R mayor de 60 ms en V5 y V6, pero normal en V1, V2 y V3.	Potencialmente confusora	Cualitativa nominal dicotómica	0= ausente 1= presente
Bloqueo de rama derecha del haz de His	Defecto en el sistema de conducción del corazón caracterizada por un retraso de la conducción por la rama derecha del haz de His y, por ende, un retraso en la activación del ventrículo derecho.	QRS duración mayor o igual de 120 ms, rsR', rsR' en V1 o V2. La deflexión R' o r' es usualmente más ancha que la R inicial. Onda S de mayor duración que onda R o mayor de 40 ms en DI y V6.	Potencialmente confusora	Cualitativa nominal dicotómica	0= ausente 1= presente
Creatinina	Producto metabólico no enzimático de la creatina y la fosfocreatina, es el modo más simple de evaluar el funcionamiento de los riñones.	Es una prueba que mide los niveles de creatinina en la sangre o en la orina.	Descriptor	Cuantitativa continua	mg/dL
ACC/AHA Estadio de insuficiencia cardíaca	Clasificación de la insuficiencia cardíaca e acuerdo a estadio evolución	Clasificación de la insuficiencia cardíaca en base a cambios estructurales y síntomas	Descriptor	Cuantitativa discreta	Etapas (A, B, C, D)
Uso IECAs o ARA	Medicamentos que evitan el efecto de la hormona angiotensina II mediante la inhibición de sus síntesis o el bloqueo de sus receptores.	Se documentó en el expediente clínico si el paciente recibió por lo menos una dosis de este tipo de medicamentos	Potencialmente confusora	Cualitativa nominal dicotómica	0= ausente 1= presente
Uso de B Bloqueador	Medicamentos bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos.	Se documentó en el expediente clínico si el paciente recibió por lo menos una dosis de este tipo de medicamentos	Potencialmente confusora	Cualitativa nominal dicotómica	0= ausente 1= presente
Antecedente de fibrilación auricular	Arritmia sostenida caracterizada por la contracción anormal de las aurículas de 400-600x' con respuesta ventricular variable	Paciente que tuvo el antecedente de taquiarritmia supraventricular del tipo de la fibrilación auricular documentada en electrocardiograma	Potencialmente confusora	Cualitativa dicotómica	0=ausente 1=presente
Sitio de posición de TRC en el ventrículo izquierdo	Sitio de estimulación en el ventrículo izquierdo para la corrección de los parámetros de asincronía intraventricular.	Localización del electrodo en el ventrículo izquierdo mediante la posición radiológica.	Potencialmente confusora	Cualitativa	Lateral, anterolateral, posterolateral
Sitio de posición del TRC en el ventrículo derecho	Sitio de estimulación en el ventrículo derecho para la corrección de los parámetros de asincronía intraventricular.	Localización del electrodo en el ventrículo derecho mediante la posición radiológica.	Potencialmente confusora	Cualitativa	Apex, septum

Cardiopatía isquémica	Enfermedad caracterizada por la falta de aporte de sangre al corazón, en la mayoría de las ocasiones como consecuencia de la obstrucción al paso de sangre a través de las arterias coronarias.	Se documentó en el expediente el antecedente o el paciente lo refirió en el interrogatorio	Potencialmente confusora	Cualitativa dicotómica	0=ausente 1=presente
Reducción de QRS posterior a TRC	Disminución del tiempo de despolarización ventricular en el electrocardiograma posterior a la colocación de TRC.	Disminución de la duración en milisegundos del complejo QRS posterior a la TRC.	Descriptor	Cuantitativa continua	milisegundos
Díametro de la vena cava inferior (VCI)	Parámetro indirecto de la presión de la aurícula derecha.	Se midió en la ventana subcostal perpendicular al eje largo de la VCI al final de la espiración a 0.5 a 3 cm proximal al ostium de la aurícula derecha.	Descriptor	Cuantitativa continua	mm
Colapso de la vena cava inferior	Parámetro indirecto de la presión de la aurícula derecha.	Se midió en la ventana subcostal perpendicular al eje largo, el cambio en el diámetro de VCI tanto en inspiración como con la respiración detenida.	Descriptor	Cuantitativa continua	%

**Tabla 1.** Variables de estudio.

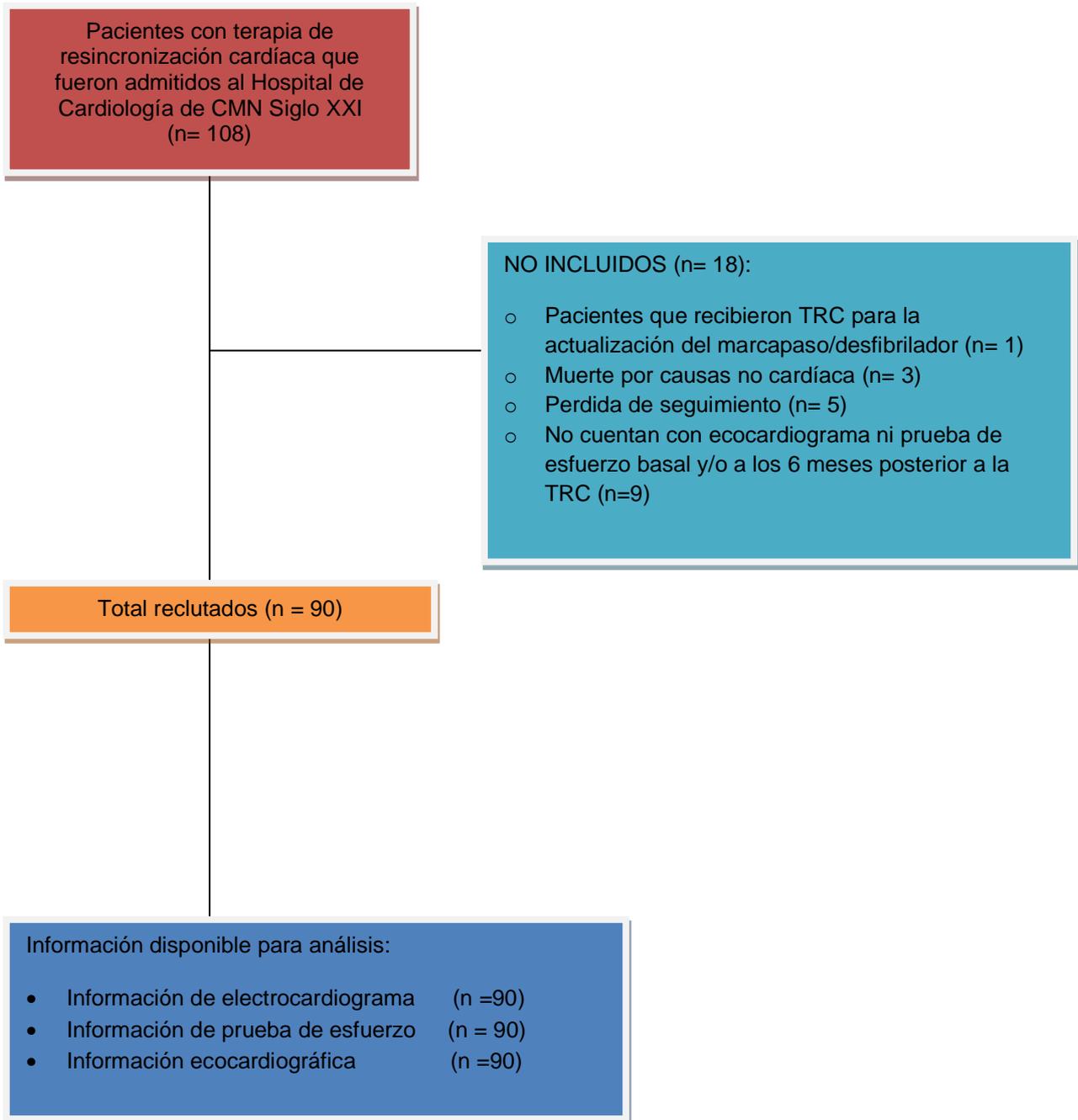
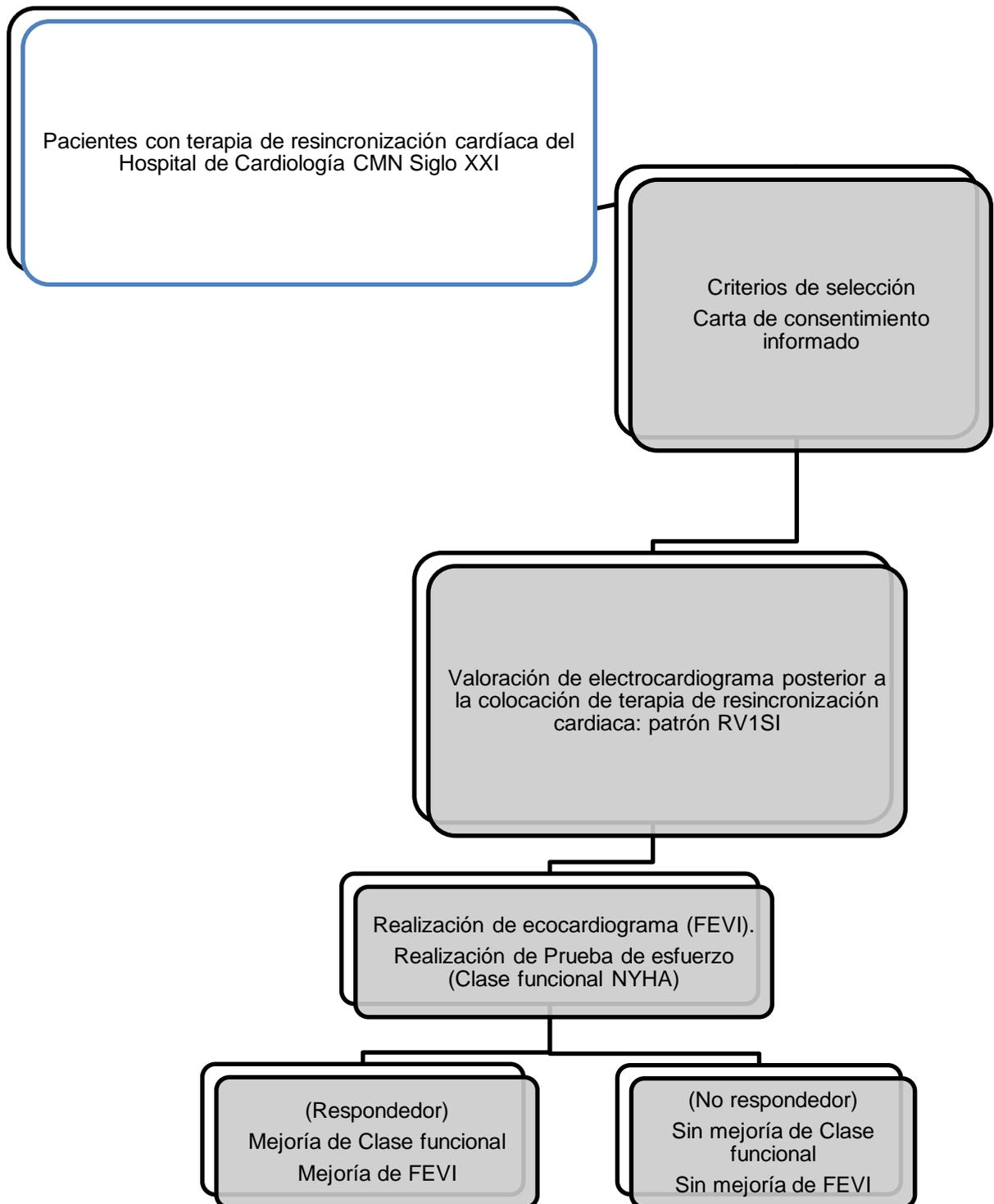


Figura 1. Flujograma de pacientes seleccionables durante el estudio



**Figura 2.** Flujograma de selección de respondedor vs no respondedor.

## VIII. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

- A) Se contó con colaboradores en el Hospital de Cardiología de Centro Medico Nacional Siglo XXI donde se realizó el estudio. A todos los pacientes que cumplieron con los criterios de selección, el investigador Roberto Sánchez Rodríguez les explicó el protocolo que se realizó y los invitó a participar y en caso de haber aceptado, firmaron una carta de consentimiento informado (Ver apartado de Aspectos Éticos para descripción de condiciones en las que se realiza la obtención del consentimiento informado).
- B) En caso de que el paciente aceptó participar en el estudio y firmó la carta de consentimiento informado, el investigador Roberto Sánchez Rodríguez registró las variables basales ecocardiográficas y de la prueba de esfuerzo en la hoja de recolección de datos y corroboró que se haya realizado dichos estudios, en caso de no ser así los solicitó. Los resultados fueron anotados en la hoja de recolección de datos.
- C) El ecocardiograma se realizó en los siguientes seis meses posterior a la colocación de la terapia de resincronización cardíaca: "VII. V. Estudios paraclínicos".
- D) La prueba de esfuerzo se realizó en los siguientes seis meses posterior a la colocación de la terapia de resincronización cardíaca: "VII. V. Estudios paraclínicos".
- E) Se revisó el expediente de cada paciente para valoración de los electrocardiogramas posterior a la colocación de la terapia de resincronización cardíaca en busca del patrón electrocardiográfico: onda R alta (> 4 mm) en V1 y una deflexión negativa predominante en la derivación I (RV1SI), las cuales se registraron en la hoja de recolección de datos.
- F) Seis meses posterior a la colocación de TRC se realizó Ecocardiograma transtorácico y prueba de esfuerzo para valoración de fracción de eyección de ventrículo izquierdo y valoración de la clase funcional, concluyendo si es respondedor o no respondedor a TRC.
- G) A partir de entonces se realizó mediciones; el investigador Roberto Sánchez Rodríguez anotó los resultados en la hoja de recolección de datos. De este modo se obtuvo determinaciones de fracción de eyección de ventrículo izquierdo y clase funcional.
- H) Al terminar el seguimiento de cada paciente, se comparó el patrón electrocardiográfico: onda R alta (> 4 mm) en V1 y una deflexión negativa predominante en la derivación I y la asociación de mejoría fracción de eyección de ventrículo izquierdo y mejoría de la clase funcional.
- I) Una vez obtenida toda la información de los pacientes se procedió a realizar el análisis de información final. Los pacientes quienes fallecieron y los que se perdieron durante el seguimiento se analizó por separado.

## IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

- a) Se hizo un análisis exploratorio para verificar los valores ingresados en la base de datos, y se vió si existen valores "missing".
- b) El análisis descriptivo fue para las variables cuantitativas con media y desviación estándar, o bien en caso de distribución no semejante a lo normal se resumió con mediana y rangos intercuartílicos. Para variables cualitativas frecuencias absolutas y relativas.
- c) Para las variables cuantitativas con distribución normal se comparó medias con la prueba t de Student para grupos independientes. Para aquellas con distribución no normal se comparó medianas con U de Mann-Whitney.
- d) Para variables nominales se calculó diferencias de proporciones con  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher en caso de frecuencias esperadas  $\leq 5$ .
- e) Para la prueba de hipótesis se realizó regresión logística bivariada donde la variable dependiente fue la presencia o ausencia de mejoría de clase funcional, o de la FEVI. La variable independientes fue el patrón electrocardiográfico: Onda R alta > 4 mm en V1 y una deflexión negativa predominante en la derivación DI en el electrocardiograma (R1VSI).
- f) En todos los casos se consideró estadísticamente significativa una  $p < 0.05$ .
- g) Se determinó mediante curva ROC el valor de corte óptimo para cada variable independiente y se generó variables dummy a partir de ese valor
- h) Para la prueba de hipótesis se realizó cálculo de riesgo relativo para cada una de las variables independientes.
- i) Para el análisis estadístico se usó el programa Stata SE versión 12.0.

## X. ASPECTOS ÉTICOS.

Se trató de un estudio observacional (sin maniobra del investigador).

1. Riesgo de la investigación: el riesgo del estudio de acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación es: sin riesgo, ya que los estudios de laboratorio, ecocardiograma transtorácico y prueba de esfuerzo que se realizó forman parte de la atención normal de los pacientes. Por lo tanto, el riesgo-beneficio de la investigación es favorable. Todos los procedimientos que se llevaron a cabo en el presente proyecto de investigación se apegaron a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas (46).
2. Contribuciones y beneficios: El presente estudio fue exploratorio y los participantes no recibieron beneficio directo, sin embargo, se espera que los resultados de la presente investigación contribuyeran a obtener información valiosa que pudieran brindar la oportunidad de detectar a pacientes quienes no se beneficiaran de la terapia de resincronización cardíaca (no respondedores), por lo tanto, se consideró que el riesgo de la investigación antes mencionado, no es mayor que el beneficio de contribuir al conocimiento en este campo.
3. Confidencialidad: Los investigadores garantizaron que la información obtenida de las hojas de recolección y los estudios de ecocardiograma y prueba de esfuerzo serán plenamente anónimos y no vinculables a los individuos a los cuales pertenecen; con esto se aseguró que no se pueda derivar de esta investigación alguna información sobre estos participantes. Por lo tanto, se realizó los siguientes procedimientos: 1) Asignamos un número de folio a cada participante, 2) Capturamos la información de acuerdo con ese número de folio y no utilizamos su nombre, ni algún otro dato que pueda en un momento determinado revelar la identidad del participante. 3) La información obtenida de la presente investigación (datos de la hoja de recolección, ecocardiograma, electrocardiograma y prueba de esfuerzo) se guardó en un sitio al que sólo el investigador principal tuvo acceso. A este respecto, además se les informó a los pacientes en el consentimiento informado, que ni sus datos ni los resultados del presente estudio, se les dió a conocer, ni a sus parientes, ni a ninguna otra persona. Finalmente, cuando los resultados del estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar la identidad de los participantes.
4. Condiciones en las que se solicitó el consentimiento informado: Para este estudio, previo al inicio de este, se solicitó consentimiento informado. Éste fue solicitado al familiar o paciente. Se explicó que la participación en este estudio no interfiere con la atención médica habitual y se evitó cualquier influencia externa indebida. Una vez resueltas las dudas se procedió a la firma en presencia de dos testigos. El consentimiento informado fue impreso y firmado por duplicado con una copia para el familiar. La invitación a participar en este estudio se realizó por los colaboradores, quienes no estuvieron involucrados en la atención de los pacientes. El paciente tuvo la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento que así lo decidiera.
5. Forma de selección de los pacientes: a todos los pacientes que llegaron al Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI y cumplieron los criterios de inclusión, se les invitó a participar en el estudio. De ninguna manera se dejó de invitar ni se dará preferencia de algún paciente sobre otro.

Este estudio estuvo apegado a los principios éticos dado que contó con validez científica al ser realizado por especialistas en las áreas de Cardiología, Ecocardiografía y Electrofisiología; además de que uno de los colaboradores cuenta con experiencia en la metodología del proyecto. Los estudios como ecocardiograma y prueba de esfuerzo fueron obtenidas en una cita, posterior a los 6 meses de la colocación de la terapia de resincronización cardíaca, forman parte de la atención normal del paciente. Así mismo el protocolo fue evaluado por un grupo independiente (Se registró el protocolo en el CLIES correspondiente del Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI). Se buscó el máximo beneficio del paciente y si durante el periodo del estudio se detectó alguna complicación o enfermedad de los pacientes, se solicitó la valoración por el servicio correspondiente para su atención médica.

## **XI. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.**

### **1. RECURSOS MATERIALES**

El estudio se llevó a cabo en instalaciones del IMSS, con los recursos propios del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Los estudios paraclínicos que se utilizaron formaron parte de la atención del paciente (electrocardiograma, ecocardiograma, prueba de esfuerzo). Los consumibles de oficina, equipo de cómputo para recolección de la información y análisis de la información corrieron a cargo del equipo investigador.

### **2. RECURSOS HUMANOS**

Los integrantes del presente trabajo incluyó:

- Un médico especialista en Cardiología, Ecocardiografía e Insuficiencia cardíaca.
- Un médico especialista en Cardiología y Electrofisiología.
- Un médico especialista en Cardiología Clínica.

### **3. RECURSOS FINANCIEROS**

Los recursos materiales para los estudios paraclínicos formaron parte de la atención de estos pacientes y se encontraron en el IMSS. Los recursos adicionales como uso de papelería, equipo de cómputo corrieron a cargo de los investigadores, por lo cual no fue necesarios más recursos financieros.

#### **Factibilidad del estudio:**

El estudio actual fue factible dado que el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI es un centro de referencia con un alto volumen de pacientes con insuficiencia cardíaca. Tal como se comentó en el marco teórico, en México hay 750 000 pacientes que viven con insuficiencia cardíaca y el problema va en aumento. Se calcula que 75,000 pacientes adicionales tendrán insuficiencia cardíaca cada año.

El uso del ecocardiograma y prueba de esfuerzo formaron parte de la atención de estos pacientes y en dicho servicio se contó con cardiólogos ecocardiografistas y electrofisiólogos capacitados para dicha evaluación. La realización del electrocardiograma formó parte de la atención normal de estos pacientes.



### XIII. RESULTADOS

#### Características del paciente

Un total de 108 pacientes se incluyeron dentro del protocolo de investigación, de los cuales fueron excluidos 18 pacientes. De esos pacientes todos fueron sometidos a ecocardiograma transtorácico y prueba de esfuerzo en el Hospital de Cardiología de Centro Médico Nacional Siglo XXI a los 6 meses posterior a la colocación de la terapia de resincronización cardiaca. Los pacientes consistieron en 55 hombres y 35 mujeres con una edad media de  $59 \pm 12$  años. La etiología subyacente de la insuficiencia cardíaca fue la cardiopatía isquémica en 36 pacientes y la cardiopatía no isquémica en 54 pacientes. Al inicio del estudio, 49 pacientes estaban en clase funcional II de la NYHA, 40 pacientes estaban en clase III y 1 paciente en clase funcional IV. Ochenta y tres pacientes tenían ritmo sinusal y 7 pacientes tenían fibrilación auricular, y la duración del QRS fue de  $165 \pm 26$  ms. El bloqueo completo de rama izquierda del haz de his, estuvo presente previo al procedimiento en 97%. El promedio de fracción de eyección del ventrículo izquierdo basal fue 24%. El 91% de los pacientes tomaban b bloqueador. La implantación del dispositivo TRC se realizó con éxito en todos los pacientes (Tabla 1).

#### Respondedores a TRC

Durante el período de seguimiento de 6 meses, ningún paciente murió. Del total de los pacientes, en 30% fueron considerados respondedores ya que cumplieron criterios de mejoría de FEVI, y en 86% mejoró la clase funcional. Combinando ambos parámetros, tenemos que en 87% de los pacientes mejoró al menos uno de los parámetros.

#### Respondedores vs no respondedores a TRC

Las características clínicas de los respondedores y no respondedores se resumen en Tabla 2. No hubo diferencias significativas en la edad, el sexo, la etiología y tiempo de la insuficiencia cardiaca, la medicación, la función del VI, el retraso VV, el retraso AV, o las medidas electrocardiográficas, pero los respondedores tenían más probabilidades de tener los siguientes patrones electrocardiográficos: onda S en DI (17% vs 51%,  $P = 0.025$ ) y voltaje de onda R  $> 0.4\text{mV}$  en V1 ( $0.05 \pm 0.1$  vs  $0.38 \pm 27$ ,  $P = 0.0001$ ) y una mejor respuesta con el uso de b bloqueador (75% vs 93%,  $P = 0.035$ ) en comparación con los no respondedores.

#### Predictores de TRC

El análisis de regresión logística binaria identificó los predictores independientes de la respuesta a la TRC al inicio o después de la TRC. Con respecto a las variables al inicio del estudio, ninguna se mantuvo como un predictor independiente de la respuesta a la TRC. La duración del QRS ni el bloqueo de rama izquierda, predijo la respuesta a la TRC. En cuanto a las variables después de TRC, voltaje de onda R  $> 0.4$  mV en derivación V1 (odds ratio 24.3; intervalo de confianza del 95%: 3.8 -  $\infty$ ;  $P < 0.001$ ) y presencia de onda S en derivación DI (odds ratio 5.26; intervalo de confianza del 95%: 1.08 - 25.59;  $P < 0.04$ ), fueron predictores independientes de la respuesta a la TRC. En conclusión, el único predictor clínico de mejoría fue la clase funcional (odds ratio 11.34; intervalo de confianza del 95%: 1.40 - 91.69;  $P < 0.023$ ). Los pacientes que tomaron b bloqueadores posterior a la TRC tenían más probabilidades de ser respondedor (odds ratio 4.87;

intervalo de confianza del 95%: 1.0 - 23.86, P= 0.051) sin embargo al hacer el analisis de regresión logistica binaria se identifico que no fue estadisticamente significativo (Tabla 3).

**Tabla 1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE PACIENTES**

<b>Variables</b>	<b>n = 90</b>
Edad (años)	59 ± 12
Sexo	
Hombres	55 (61%)
Mujeres	35 (39%)
TRC/DAI	90 (100%)
TRC/Marcapaso	0 (0%)
Etiología	
Cardiopatía isquémica	36 (40%)
Cardiomiopatía no isquémica	54 (60%)
Tiempo con insuficiencia cardiaca (años)	7 ± 5
Hipertensión arterial sistémica	47 (52%)
Diabetes Mellitus 2	23 (25%)
Dislipidemia	26 (28%)
Tabaquismo	32 (35%)
<b>Tratamiento médico</b>	
IECA	35 (39%)
ARA II	43 (48%)
B Bloqueador	82 (91%)
Espironolactona	78 (87%)
Anticoagulante	46 (51%)
Antiagregante plaquetario	33 (37%)
<b>Medidas electrocardiográficas</b>	
Ritmo Sinusal	83 (92%)
Fibrilación auricular	7 (8%)
Intervalo PR (ms)	166 ± 62
Bloqueo de rama izquierda	86 (97%)
Patrón de BRI	
Verdadero	74 (82%)
Patrón	16 (18%)
Duración del QRS (ms)	165 ± 26
<b>Medidas ecocardiográficas</b>	
Vena cava inferior (mm)	16 ± 5
FEVI basal (%)	24 ± 6
Diametro diastólico final del VI (mm)	63 ± 10
Diametro sistólico final del VI (mm)	53 ± 11
Insuficiencia mitral	
No	6 (7%)
Grado leve	45 (50%)
Grado moderado	11 (12%)

Grado severo	28 (31%)
Volumen telesistólico final (ml)	145 ± 78
Clase funcional NYHA	
II	49 (54%)
III	40 (45%)
IV	1 (1%)
Creatinina (mg/dl)	1.09 ± 0.39
<b>Posterior a la colocación de la terapia de resincronización cardiaca</b>	
<b>Medidas electrocardiográficas</b>	
Ritmo sinusal	80 (89%)
Fibrilación auricular	10 (11%)
Duración del QRS (ms)	131 ± 24
Patrón qR en derivación V1	17 (18%)
Voltaje de onda R en V1 (mV)	0.3 ± 0.2
Onda S en derivación DI	42 (46%)
<b>Programación de la TRC</b>	
Camara de inicio de estimulación	
Ventrículo izquierdo	75 (83%)
Ventrículo derecho	15 (17%)
Retardo VV (ms)	29 ± 11
Retardo AV (ms)	137 ± 22
Grado de estimulación (%)	99 ± 1
<b>Seguimiento a los 6 meses posteriores a la colocación de TRC</b>	
Vena cava inferior (mm)	15 ± 4
FEVI (%)	31 ± 11
Diametro diastólico final del VI (mm)	59 ± 11
Diametro sistólico final del VI (mm)	48 ± 17
Insuficiencia mitral	
No	14 (16%)
Grado Leve	49 (54%)
Grado Moderado	14 (16%)
Grado Severo	13 (14%)
Clase funcional NYHA	
I	68 (76%)
II	21 (23%)
III	1 (1%)
Creatinina post (mg/dl)	1.07 ± 0.35
Volumen telesistólico final post (ml)	129 ± 86

**Tabla 2. COMPARACIÓN DE PACIENTES RESPONDEDORES Y NO RESPONDEDORES**

Variable	No respondedor	Respondedor	Valor P
Edad (años)	55 ± 13	60 ± 11	0.224
<b>Sexo</b>			
Hombre	75%	58%	0.289
Mujer	25%	42%	
<b>Etiología</b>			
Cardiopatía isquémica	50%	39%	0.448
Cardiopatía no isquémica	50%	61%	
Tiempo con insuficiencia cardiaca	6 ± 3	7 ± 6	0.359
Hipertensión arterial sistémica	33%	55%	0.159
Diabetes Mellitus	25%	26%%	0.962
Dislipidemia	25%	29%	0.75
Tabaquismo	50%	32%	0.445
<b>Medicamentos</b>			
IECA/ARA	83%	87%	0.715
B Bloqueador	75%	93%	0.035
Anticoagulante	58%	50%	0.591
Antiagregante	33%	37%	0.797
Espironolactona	83%	87%	0.715
<b>Ritmo</b>			
Sinusal	100%	91%	0.28
Fibrilación auricular	0%	9%	
Intervalo PR (ms)	178 ± 14	165 ± 69	0.499
Bloqueo de rama izquierda	92%	96%	0.483
Verdadero	83%	82%	0.914
Patrón	17%	18%	
Duración del complejo QRS (ms)	160 ± 27	166 ± 26	0.557
FEVI basal (%)	26 ± 6	23 ± 7	0.355
Diametro diastólico final del VI basal (mm)	65 ± 11	63 ± 10	0.446
Diametro sistólico final del VI basal (mm)	57 ± 11	52 ± 11	0.218
<b>Insuficiencia mitral</b>			
Grado 0	0%	7%	0.257
Grado leve	33%	53%	
Grado moderado	25%	10%	
Grado severo	42%	30%	
<b>Clase funcional NYHA</b>			
II	92%	49%	0.021
III	8%	50%	
IV	0	1%	
Creatinina (mg/dl)	1.04 ± 0.28	1.10 ± 0.41	0.649
<b>Posterior a la colocación de TRC</b>			

Ritmo			
Sinusal	92%	88%	0.742
Fibrilación auricular	8%	12%	
Duración del complejo QRS (ms)	133 ± 32	131 ± 24	0.874
Patrón qR en V1	0%	21%	0.073
Voltaje de onda R (mV)	0.05 ± 0.1	0.38 ± 27	0.0001
Onda S en derivación DI	17%%	51%	0.025
Retardo AV post (ms)	138 ± 25	138 ± 22	0.911
Camara de estimulación inicial			
Ventrículo izquierdo	92%	82%	0.233
Ventrículo derecho	8%	18%	
Retardo VV post (ms)	31 ± 16	29 ± 10	0.433
Grado de estimulación (%)	99 ± 0.62	99 ± 1	0.856

**Tabla 3. REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA**

Variable	OR	IC 95%	Valor P
B bloqueador	4.87	1.0 - 23.86	0.051
Mejoría de la Clase funcional	11.34	1.40 - 91.69	0.023
Patrón qR en derivación en V1	4.5	0.68 - ∞	0.134
Voltaje de onda R > 0.4 mV en derivación V1	24.3	3.8 - ∞	0.001
Onda S en derivación DI	5.26	1.08 - 25.59	0.04

#### XIV. DISCUSIÓN

El presente estudio describe el uso de un simple electrocardiograma de superficie para buscar un patrón morfológico del complejo QRS estimulado como predictor de respuesta a TRC en sujetos con falla cardíaca avanzada, fracción de eyección del VI disminuida y prolongación del QRS. Ciertas características se han usado para predecir la respuesta a TRC, el género femenino, la presencia de bloqueo de rama izquierda del haz de his, la duración del complejo QRS mayor o igual a 150 ms, el acentuado acortamiento del QRS postimplantación, son factores independientes bien conocidos asociados con una respuesta favorable a la terapia de resincronización cardíaca, sin embargo, nuestro estudio fallo en replicar esas características. Muchos estudios han tratado de predecir una adecuada respuesta basada en el análisis del electrocardiograma de superficie, analizando la morfología del complejo QRS. Nuestro estudio puede resumirse con lo siguiente: el electrocardiograma posterior a la colocación de TRC que mostró el patrón morfológico de onda S en derivación DI y onda R alta mayor de 0.4 mV en derivación V1 se asocio con mejoría en la clase funcional.

Recientemente, ciertos estudios se han enfocado en predecir el remodelado reverso del ventrículo izquierdo con un algoritmo basado en el electrocardiograma de superficie posterior a TRC que combina la morfología de las derivaciones V1 y V2 con ya conocidos predictores como el acortamiento de la duración del complejo QRS después de la TRC. Este abordaje fue disponible para predecir el remodelado reverso del ventrículo izquierdo, pero es incierto como impacta el criterio morfológico (34).

Un reciente análisis retrospectivo que se realizó por Weeranun D. Bode y colaboradores, con una población de 68 pacientes a quienes se les implantó TRC, se valoró la respuesta al dispositivo mediante criterio morfológico definido por  $R/S > 1$  en V1 y/o  $R/S < 1$  en derivación DI, el objetivo primario fue la mejoría de la FEVI  $> 7.5\%$ . Del total, 49 pacientes cumplieron el patrón morfológico del QRS, de los cuales el 69% tuvo mejoría en la FEVI y 17 pacientes no tuvieron mejoría en la FEVI (sensibilidad 94%, especificidad 53%,  $\chi^2$  1/4 19.04,  $P = .0001$ ). El promedio de mejoría de FEVI en pacientes con morfología del QRS fue significativamente mayor que en los que no presentaron (14.27% vs 2.63%,  $P = .0001$ ) (45).

Un estudio realizado por Edward Coverstone y colaboradores en 213 pacientes a quienes se les implanto TRC, se valoró el patrón R alta ( $>4$  mm) en V1 y una deflexión predominantemente negativa en derivación DI (RV1SI), se observó que 56 pacientes (26.3%) exhibieron el patrón RV1SI en el electrocardiograma postimplantación. Mismo grupo de pacientes tuvo menor mortalidad, hospitalizaciones no planeadas, implante de dispositivo de asistencia ventricular izquierda o trasplante cardíaco en el seguimiento a un año, comparado con los pacientes que no exhibieron el patrón RV1SI (33.9% vs 52.2%; Log Rank  $P = 0.022$ ). Esta diferencia fue significativamente menor por la disminución de hospitalizaciones no planeadas entre pacientes con patrón RV1S (hazard ratio = 0.510; confidence interval [0.298, 0.876]). El valor predictivo, despues del ajuste de potenciales confusores ( $P = 0.004$ ) (31).

La base electrofisiológica de TRC esta basada en corregir la disincronía ventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca. El parámetro aceptado para medir la disincronía es la duración del QRS, pero eso ha

mostrado ciertas limitaciones en predecir respuesta. Nuestra hipótesis que usamos con el patrón morfológico del complejo QRS en derivaciones V1 y DI en el electrocardiograma de superficie, posterior a la colocación de TRC podría proporcionar una herramienta sencilla para predecir que pacientes tendrán mejoría en la clase funcional y en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo a los 6 meses posterior a la implantación del dispositivo, considerando dichos pacientes como respondedores. La estimulación biventricular invierte la disincronía eléctrica al promover la activación del ventrículo izquierdo antes de la activación del ventrículo derecho. Esto genera un patrón bloqueo de rama derecha en el electrocardiograma estimulado y crea una onda R positiva más prominente en la derivación V1 y una onda S más negativa en la derivación I. Planteamos la hipótesis de que los vectores en las derivaciones V1 y DI proporcionarían datos importantes sobre la eficacia de la estimulación biventricular. Con este fin, se realizó este estudio para valorar el patrón morfológico que nos ayude a predecir los pacientes que serán respondedores a la TRC mediante el uso de R alta en derivación V1 ( $>0.4\text{mV}$ ) y onda S en derivación DI, definiendo la respuesta de la TRC como mejoría de la clase funcional de acuerdo a la NYHA y el aumento de la FEVI  $>10\%$ .

Nuestros resultados muestran que una morfología de QRS estimulado postprocedimiento se asocio con una mejoría de la clase funcional (odds ratio 11.34, intervalo de confianza del 95%: 1.40 - 91.69;  $P=.023$ ). Aunque un electrocardiograma de superficie con onda R alta en derivación V1 y onda S en derivación DI postprocedimiento no garantiza una respuesta positiva en la mejoría de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Con base en estos hallazgos, creemos que es deseable tener un complejo de ECG estimulado biventricular postprocedimiento que cumpliera con nuestro patrón morfológico del complejo QRS en derivación V1 y DI. Además, puede ser beneficioso para paciente si se toman medidas en el momento de la implantación para alcanzar estos criterios comprobando el ritmo biventricular en el electrocardiograma de 12 derivaciones antes de retirar el cateter guía y si nuestros criterios no están presentes, intentar reposicionar el cable del seno coronario. Porque nuestros criterios electrocardiográficos son basados en las derivaciones V1 y DI, nosotros también queremos enfatizar la importancia de la atención meticulosa para precisar una toma correcta del electrocardiograma, con el fin de no crear un patrón RSR' y alterar el segmento ST en derivaciones V1-2 al posicionar las derivaciones precordiales en una posición más alta. Este patrón morfológico de complejo QRS también podrían ser útil en el ámbito ambulatorio, ya que los pacientes que no cumplan con el patrón morfológico podrían ser remitidos al electrofisiólogo para ajustar la configuración del dispositivo o intentar cambiar la posición de la derivación para lograr una respuesta del ECG más favorable.

## **XV. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Nosotros tuvimos severas limitaciones en el presente estudio. Primero, es un análisis retrospectivo envolviendo un número pequeño de pacientes quienes recibieron terapia de resincronización cardíaca y quienes se les realizó prueba de esfuerzo y ecocardiograma transtorácico a los 6 meses posterior a la colocación del dispositivo y es sujeto a inherentes sesgos. Segundo, el número de pacientes fue también limitado, por lo que necesita ser validado en un grande estudio prospectivo. Tercero, nosotros usamos mejoría de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y mejoría de la clase funcional como marcador de respuesta a la terapia de resincronización cardíaca, pero se pudieron haber valorado marcadores como: hospitalizaciones por descompensación de la insuficiencia cardíaca, morbilidad y mortalidad. Finalmente nosotros no correlacionamos la posición de la derivación del ventrículo izquierdo en pacientes respondedores.

## **XVI. CONCLUSIÓN**

En conclusión, nosotros identificamos un sencillo abordaje para predecir mejoría en la clase funcional y fracción de eyección del ventrículo izquierdo después de la terapia de resincronización cardíaca basados en el análisis de la morfología del complejo QRS en las derivaciones V1 y DI en el electrocardiograma de superficie posterior al procedimiento. Este patrón RV1SI esta fuertemente asociado con la adecuada respuesta de TRC a los 6 meses de seguimiento. Este abordaje otorga al médico una herramienta simple y costo efectiva para valorar el éxito de la terapia de resincronización cardíaca y la importancia del análisis electrocardiográfico.

## XVII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozdz J, et al. EURObservationalResearch Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013;15(7):808–17.
- 2- Ho JE, Lyass A, Lee DS, Vasan RS, Kannel WB, Larson MG, et al. Predictors of new-onset heart failure: differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2013;6(2):279–86.
- 3- WRITING COMMITTEE MEMBERS, Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, et al. 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: A report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation.* 2013;128(16):e240-327
- 4- Autores/Miembros del Grupo de Trabajo: Piotr Ponikowski, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(12):1167.e1-1167.e85.
- 5- Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: A report from the American heart association: A report from the American heart association. *Circulation.* 2016;133(4):e38-360.
- 6- Guha K, McDonagh T. Heart failure epidemiology: European perspective. *Curr Cardiol Rev.* 2013;9(2):123–7.
- 7- Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. Executive summary: Heart disease and stroke statistics--2016 update: A report from the American heart association. *Circulation.* 2016;133(4):447–54.
- 8- México ve mejoras en insuficiencia cardíaca con dieta y ejercicio [Internet]. *Escardio.org.* [cited 2021 Apr 5]. Available from: <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/Multilingual/mexico-ve-mejoras-en-insuficiencia-cardiaca-con-dieta-y-ejercicio>
- 9- Arrigo M, Parissis JT, Akiyama E, Mebazaa A. Understanding acute heart failure: pathophysiology and diagnosis. *Eur Heart J Suppl.* 2016;18(suppl G):G11–8
- 10- Giannoni A, Emdin M, Bramanti F, Iudice G, Francis DP, Barsotti A, et al. Combined increased chemosensitivity to hypoxia and hypercapnia as a prognosticator in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(21):1975–80
- 11- Notarius CF, Millar PJ, Floras JS. Muscle sympathetic activity in resting and exercising humans with and without heart failure. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2015;40(11):1107–15
- 12- Bekheirnia M, Schrier R. Pathophysiology of water and sodium retention: edematous states with normal kidney function. *Curr Opin Pharmacol.* 2006;6(2):202–7
- 13- Esteban V, Ruperez M, Sánchez-López E, Rodríguez-Vita J, Lorenzo O, Demaegdt H, et al. Angiotensin IV activates the nuclear transcription factor- $\kappa$ B and related proinflammatory genes in vascular smooth muscle cells. *Circ Res.* 2005;96(9):965–73
- 14- Braunwald E. The path to an angiotensin receptor antagonist-neprilysin inhibitor in the treatment of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(10):1029–41

- 15- Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: The biomechanical model and beyond. *Circulation*. 2005;111(21):2837–49
- 16- Sinnenberg L, Givertz MM. Acute heart failure. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(2):104–12
- 17- Leyva F, Nisam S, Auricchio A. 20 years of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(10):1047–58
- 18- Cleland JGF, Tageldien A, Buga L, Wong K, Gorcsan J III. Should we be trying to define responders to cardiac resynchronization therapy? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(5):541–9.
- 19- Barold SS, Ritter P, editors. *Devices for cardiac resynchronization: Technologic and clinical aspects*. Boston, MA: Springer US; 2008
- 20- Ojo A, Tariq S, Harikrishnan P, Iwai S, Jacobson JT. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Interv Cardiol Clin*. 2017;6(3):417–26
- 21- Upadhyay GA, Tung R. His bundle pacing for cardiac resynchronization. *Card Electrophysiol Clin*. 2018;10(3):511–7
- 22- Hollenberg SM, Warner Stevenson L, Ahmad T, Amin VJ, Bozkurt B, Butler J, et al. 2019 ACC expert consensus decision pathway on risk assessment, management, and clinical trajectory of patients hospitalized with heart failure: A report of the American college of cardiology solution set oversight committee. *J Am Coll Cardiol*.
- 23- Cleland JGF, McDonagh T, Rigby AS, Yassin A, Whittaker T, Dargie HJ, et al. The national heart failure audit for England and Wales 2008-2009. *Heart*. 2011;97(11):876–86
- 24- Harjola V-P, Follath F, Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(3):239–48
- 25- Witt CM, Cha Y-M. Cardiac resynchronization therapy in preserved to mildly reduced systolic function. *Card Electrophysiol Clin*. 2019;11(1):141–6
- 26- De México A de C. La resincronización ventricular en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca [Internet]. *Medigraphic.com*. [cited 2021 Apr 5]. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/archi/ac-2003/acs0311.pdf>.
- 27- Rossi A, Rossi G, Piacenti M, Startari U, Panchetti L, Morales M-A. The current role of cardiac resynchronization therapy in reducing mortality and hospitalization in heart failure patients: a meta-analysis from clinical trials. *Heart Vessels*. 2008;23(4):217–23
- 28- Naqvi SY, Jawaid A, Goldenberg I, Kutyifa V. Non-response to cardiac resynchronization therapy. *Curr Heart Fail Rep*. 2018;15(5):315–21
- 29- Wilton SB, Leung AA, Ghali WA, Faris P, Exner DV. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2011;8(7):1088–94
- 30- Katbeh A, Van Camp G, Barbato E, Galderisi M, Trimarco B, Bartunek J, et al. Cardiac resynchronization therapy optimization: A comprehensive approach. *Cardiology*. 2019;142(2):116–28

- 31- Coverstone E, Sheehy J, Kleiger RE, Smith TW. The postimplantation electrocardiogram predicts clinical response to cardiac resynchronization therapy: Ecg predicts response to CRT. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2015;38(5):572–80
- 32- McAloon CJ, Theodoreson MD, Hayat S, Osman F. Cardiac resynchronization therapy and its role in the management of heart failure. *Br J Hosp Med (Lond).* 2017;78(6):312–9
- 33- Barold SS, Herweg B. Usefulness of the 12-lead electrocardiogram in the follow-up of patients with cardiac resynchronization devices. Part I. *Cardiol J.* 2011;19(5):476–86
- 34- Sweeney MO, van Bommel RJ, Schalij MJ, Borleffs CJW, Hellkamp AS, Bax JJ. Analysis of ventricular activation using surface electrocardiography to predict left ventricular reverse volumetric remodeling during cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2010;121(5):626–34
- 35- Kiani J, Agarwal SK, Kamireddy S, Adelstein E, Saba S. Relationship of electro-mechanical remodeling to survival rates after cardiac resynchronization therapy. *Tex Heart Inst J.* 2013;40(3):268–73
- 36- Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(11):976–81
- 37- Poposka L, Boskov V, Risteski D, Taleski J, Janusevski F, Srbinovska E, et al. Electrocardiographic parameters as predictors of response to cardiac resynchronization therapy. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6(2):297–302
- 38- Takaya Y, Noda T, Nakajima I, Yamada Y, Miyamoto K, Okamura H, et al. Electrocardiographic predictors of response to cardiac resynchronization therapy in patients with intraventricular conduction delay. *Circ J.* 2014;78(1):71–7
- 39- Linde C, Abraham WT, Gold MR, Daubert JC, Tang ASL, Young JB, et al. Predictors of short-term clinical response to cardiac resynchronization therapy: Predictors of CRT clinical response. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(8):1056–63.
- 40- Jiang Z, Qiu Y, Qian Z, Wang Y, Zhao Y, Hou X, et al. An S wave in ECG lead V6 predicts poor response to cardiac resynchronization therapy and long-term outcome. *Heart Rhythm.* 2020;17(2):265–72
- 41- Kronborg MB, Nielsen JC, Mortensen PT. Electrocardiographic patterns and long-term clinical outcome in cardiac resynchronization therapy. *Europace.* 2010;12(2):216–22
- 42- Bonakdar HR, Jorat MV, Fazelifar AF, Alizadeh A, Givtaj N, Sameie N, et al. Prediction of response to cardiac resynchronization therapy using simple electrocardiographic and echocardiographic tools. *Europace.* 2009;11(10):1330–7
- 43- Noheria A, Sodhi S, Orme GJ. The evolving role of electrocardiography in cardiac resynchronization therapy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2019;21(12):91
- 44- Végh EM, Kandala J, Januszkiewicz L, Ren J, Miller A, Orencole M, et al. A new simplified electrocardiographic score predicts clinical outcome in patients treated with CRT. *Europace.* 2018;20(3):492–500
- 45- Bode WD, Bode MF, Gettes L, Jensen BC, Mounsey JP, Chung EH. Prominent R wave in ECG lead V1 predicts improvement of left ventricular ejection fraction after cardiac resynchronization therapy in patients with or without left bundle branch block. *Heart Rhythm.* 2015;12(10):2141–7.

46- Nuevo Reglamento Publicado en el Diario Oficial de la F el 6. de E de. REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACION PARA LA SALUD [Internet]. Gob.mx. [cited 2021 Apr 5]. Available from: [http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg\\_LGS\\_MIS.pdf](http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MIS.pdf)

**XVIII. ANEXOS.**

**XVIII. A. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS).**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLITICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(ADULTOS)**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE  
INVESTIGACIÓN**

Nombre del estudio:

**PATRÓN ELECTROCARDIOGRÁFICO RV1SI COMO PREDICTOR  
DE MEJORÍA DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO  
IZQUIERDO Y CLASE FUNCIONAL EN PACIENTES PORTADORES  
DE TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA**

Patrocinador externo (si aplica):

No aplica

Lugar y fecha:

México, D. F. Febrero 2021 – Noviembre 2021

Número de registro:

Justificación y objetivo del estudio:

Por medio de la presente lo invitamos a participar en este estudio de investigación médica debido a que usted tiene una alteración de la salud llamada insuficiencia cardíaca con criterio para terapia de resincronización cardíaca. Antes de decidir si participa o no debe conocer y comprender los siguientes puntos. Este proceso se llama "consentimiento informado". Siéntase con total libertad para preguntar cualquier cosa que no le quede clara. Una vez que usted haya comprendido de qué se trata el estudio y si desea participar, le pediremos que firme este consentimiento.

La insuficiencia cardíaca es una enfermedad clínica compleja, consecuencia del deterioro estructural y funcional del corazón, presentando disminución de la función del músculo de corazón. La

	<p>terapia de resincronización cardíaca es un tratamiento para pacientes con insuficiencia cardíaca que cumplen ciertas características en su electrocardiograma, ultrasonido de su corazón, y su grado de funcionalidad que evitara la falla cardiaca progresiva.</p> <p>El objetivo del estudio es realizar un ultrasonido de su corazón y una prueba en una caminadora que valorara su esfuerzo y tolerancia a la actividad física, valorando ciertos criterios que nos orientara que el dispositivo mejorara su condición física y funcionalidad del corazón.</p>
Procedimientos:	<p>Si usted decide participar, será estudiado junto con otras personas de este hospital. Su participación consistirá en que se le realice un ultrasonido de corazón y una prueba en una caminadora, éste estudio no debe ser realizado con alguna preparación especial, y tampoco requiere que se apliquen inyecciones o se hagan procedimientos que invadan su cuerpo.</p>
Posibles riesgos y molestias:	<p>Durante la realización del ultrasonido de corazón se le pedirá que se acueste del lado izquierdo; algunos pacientes pueden cansarse durante el estudio. Durante la realización de la prueba en la caminadora que valorara su esfuerzo, se ira aumentando la velocidad de la rampa y la inclinación de acuerdo a la tolerancia de la actividad y su condición.</p>
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	<p>No hay un beneficio directo para usted por participar en el estudio, sin embargo los resultados de esta investigación pueden aportar información para poder en un futuro ayudar a personas que como usted, se enfermen de insuficiencia cardíaca y requieren dicho dispositivo.</p>
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	<p>Los resultados del ultrasonido de corazón y prueba en una caminadora no modificarán su tratamiento. El resultado del ultrasonido y prueba en una caminadora no será entregado en forma rutinaria, sin embargo si usted desea conocerlo, puede ponerse en contacto con los investigadores responsables para que lo pongan a su disposición.</p>
Participación o retiro:	<p>La decisión de participar o no en el estudio es voluntaria. No habrá ninguna consecuencia para usted en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada.</p>

Privacidad y confidencialidad:

En ningún momento se usara su nombre o cualquier otro dato que permita identificarlo. La información obtenida en este estudio, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):

No aplica

Beneficios al término del estudio:

No recibirá pago por su participación, sin embargo los resultados de esta investigación pueden aportar información para poder en un futuro ayudar a personas con la enfermedad de insuficiencia cardíaca y criterios para el dispositivo, ver quienes serán respondedores a dicha terapia.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Médico Residente de Cardiología. UMAE Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. Avenida Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México Teléfono (55) 56276900 Extensión 22076. Correo electrónico: rayan:401@hotmail.com, Matrícula: 99237562.

Colaboradores:

Dra. Clara María Ruiz Montoya. Cardióloga clínica y Electrofisióloga. Médico adscrito al Servicio de Electrofisiología del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Matrícula: 99168781

Dr. Juan Betuel Ivey Miranda. Cardiólogo clínico y Ecocardiografista. Médico adscrito al Servicio de Insuficiencia Cardíaca del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Matrícula: 98379275.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Testigo 1

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

**Clave: 2810-009-013**

## **XVIII. B. MANUAL DE PROCEDIMIENTOS.**

### **XVIII. B. I. Portada**



#### **MANUAL DE PROCEDIMIENTOS DEL PROTOCOLO:**

##### **TITULO DEL PROYECTO**

**PATRÓN ELECTROCARDIOGRÁFICO RV1SI COMO PREDICTOR DE MEJORÍA DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO Y CLASE FUNCIONAL EN PACIENTES PORTADORES DE TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA**

##### **ALUMNO**

###### **Dr. Roberto Sánchez Rodríguez.**

Médico Residente de Cardiología. UMAE Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. Avenida Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México Teléfono (55) 56276900 Extensión 22076.

Correo electrónico: rayan:401@hotmail.com

Matrícula: 99237562.

##### **TUTOR PRINCIPAL**

###### **Dra. Clara María Ruiz Montoya**

Cardióloga clínica y Electrofisióloga, Adscrita del Servicio de Electrofisiología. UMAE Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. Avenida Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México Teléfono (55) 56276900 Extensión 22076.

Email: sgruiz01@gmail.com

Matrícula: 99168781

##### **COLABORADOR**

###### **Dr. Juan Betuel Ivey Miranda.**

Cardiólogo clínico y Ecocardiografista. Adscrito del Servicio de Insuficiencia Cardíaca. UMAE Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. Avenida Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México Teléfono (55) 56276900 Extensión 22076.

Email: betuel\_ivey@hotmail.com

Matrícula: 98379275

##### **Lugar donde se realizará el estudio:**

**Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.**

**XVIII. B. II. Índice.**

Selección de pacientes	xx
Realización de ecocardiograma	xx
Realización de prueba de esfuerzo	xx
Obtención de electrocardiograma basal	xx
Obtención de electrocardiograma posterior a la colocación de TRC	xx
Seguimiento de la cohorte	xx
Determinación de la variable de desenlace y control de registro de información.	xx
Control de calidad de mediciones electrocardiográficas, ecocardiográficas y de la prueba de esfuerzo por ergometría.	xx

### **XVIII. B. III. Selección de pacientes.**

#### **Atención habitual de los pacientes:**

En el área de hospitalización del Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI se reciben pacientes con insuficiencia cardíaca con criterios para terapia de resincronización cardíaca. El personal tiene amplia experiencia en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes. A los pacientes que presentan insuficiencia cardíaca se les debe tomar ecocardiograma transtorácico, electrocardiograma de 12 derivaciones, prueba de esfuerzo y realización de bioquímicos, dichos procedimientos forman parte de la atención normal de los pacientes.

A los pacientes a quienes se les colocó terapia de resincronización cardíaca se les tomó electrocardiograma de 12 derivaciones posterior a la colocación del mismo, en busca de patrón: Onda R alta > 4 mm en V1 y una deflexión negativa predominante en la derivación DI (R1VSI), que estuvo asociado con mejoría en clase funcional, mediante prueba de esfuerzo por ergometría con protocolo Bruce y mejoría de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mediante ecocardiograma transtorácico.

#### **Cumplimiento de criterios de selección:**

Una vez colocado la terapia de resincronización cardíaca, a estos pacientes se les realizó un electrocardiograma de 12 derivaciones como parte del abordaje inicial de estos pacientes y a los 6 meses posterior a TRC un ecocardiograma transtorácico y prueba de esfuerzo con ergometría. En este momento se verificó mediante el interrogatorio y expediente, la ausencia de los siguientes criterios de no inclusión:

- Pacientes que recibieron terapia de resincronización para la actualización del marcapasos/desfibrilador
- Murieron por causas de muerte no cardíaca durante el período de seguimiento de 6 meses
- Se perdió el seguimiento de 6 meses
- Se perdió durante el seguimiento en nuestro hospital
- No cuentan con ecocardiograma transtorácico en el expediente ni en el sistema.
- No cuenta con prueba de esfuerzo con ergometría en el expediente ni en el sistema.

En caso de que el paciente cumplió con los criterios de selección se procedió a firmar la carta de consentimiento informado de la siguiente forma, este le fue solicitada al familiar o paciente. Se explicó que la participación en este estudio no interfiere con la atención médica habitual y se evitará cualquier influencia externa indebida. Una vez resueltas las dudas se procedió a la firma en presencia de dos testigos. El consentimiento informado fue impreso y firmado por duplicado con una copia para el familiar. La invitación a participar en este estudio se realizó por los colaboradores, quienes no estuvieron involucrados en la atención de los pacientes. El paciente tuvo la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento que así lo decidiera. En caso de que no se aceptara participar en el estudio, el paciente no fue incluido en la cohorte.

#### **XVIII. B. IV. Realización de ecocardiograma**

El ecocardiograma se realizó previo a la colocación de la terapia de resincronización cardíaca y 6 meses posterior a la colocación. Todas las mediciones realizadas fueron normadas por Guías de la Sociedad Americana del Corazón. El entrenamiento como ecocardiografista confiere la capacidad para realizar dichas determinaciones de manera estandarizada y reproducible. Para determinar que el paciente tuvo una mejoría de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo mayor o igual al 10%, se usó el método de Simpson en eje apical 4 y 2 cámaras. La función global del VI se evaluó midiendo la diferencia entre el valor telediastólico y telesistólico de un parámetro en una, dos o tres dimensiones, dividido por su valor telediastólico. Para ello, el final de la diástole se define como el primer cuadro después del cierre de la válvula mitral o el cuadro del ciclo cardíaco en el que la dimensión / volumen del VI sea la mas grande. Telesístole se define mejor como el cuadro tras el cierre de la válvula aórtica o el cuadro en el que la dimensión / volumen cardiaco sea la mas pequeña.

La fracción de eyección se calculó a partir del volumen diastólico final y volumen sistólico final, usando la siguiente formula:

$$FEVI = VFD - VFS / VFD$$

### **XVIII. B. V. Realización de prueba de esfuerzo por ergometría**

La prueba de esfuerzo se realizó previo a la colocación de la terapia de resincronización cardíaca y 6 meses posteriores a la colocación del mismo. Todas las mediciones realizadas fueron normadas por Guías de la Sociedad Americana del Corazón.

El entrenamiento como cardiólogo confiere la capacidad para realizar dichas determinaciones de manera estandarizada y reproducible. Se utilizó un tapiz rodante, cinta sin fin o treadmill. Consistió en una cinta sin fin movida por motor eléctrico y sobre la que el paciente debe caminar a distintas velocidades. El treadmill tiene pasamanos a ambos lados y una barra frontal, aunque el apoyo en ellos facilita el trabajo del paciente aumentando el tiempo de esfuerzo. Para determinar que el paciente tuvo mejoría en su clase funcional, se usó el protocolo de Bruce.

Dicha prueba se evaluó mediante ejercicio físico progresivo (aumentando cada 3 minutos la velocidad y la inclinación), con análisis continuo electrocardiográfico, de la presión arterial, frecuencia cardíaca, observando el grado de cansancio del paciente y si, por cualquier motivo, deseó interrumpir la prueba, se respetó su opinión. De otro modo, la prueba se interrumpió cuando el paciente se encontró bastante fatigado, aparecieron anomalías clínicas relevantes (angina, alteraciones electrocardiográficas, comportamiento anormal de la tensión arterial), o cuando se alcanzó un nivel de esfuerzo suficiente para el diagnóstico. La prueba de esfuerzo permitió estimar la capacidad de desarrollar trabajo físico de un individuo. Esta capacidad de efectuar un determinado nivel de ejercicio (capacidad funcional) se midió como la máxima potencia que pudo desarrollar el paciente y tuvo un importante valor pronóstico en cuanto a su enfermedad cardíaca de base. Dada la dificultad práctica para medir directamente el VO<sub>2</sub> en una prueba de esfuerzo, en la clínica diaria se suele expresar éste en forma de trabajo externo expresado en MET (equivalentes metabólicos) que corresponden a 3,5 ml/kg/min de VO<sub>2</sub>.

#### **XVIII. B. VI. Obtención de electrocardiograma basal**

Forma parte de la atención de los pacientes la realización de electrocardiograma de 12 derivaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca. Dicho estudio se tomó previo a la colocación de la terapia de resincronización cardíaca para valorar ciertos criterios morfológicos para la colocación del mismo. Una vez que el paciente fue incluido en la cohorte, se verificó que dichos estudios estuvieran en el expediente; en caso de que estos estudios no se solicitaron por cualquier motivo y no se encontraron, se eliminó el paciente del protocolo.

#### **XVIII. B. VII. Obtención de electrocardiograma posterior a la colocación de TRC.**

Se verificó los electrocardiogramas que se tomaron posterior a la colocación de la terapia de resincronización cardíaca, en busca de patrón: onda R alta (> 4 mm) en V1 y una deflexión negativa predominante en la derivación I (RV1SI). Si bien esto formó parte del seguimiento de los pacientes a quienes se les colocó dicho dispositivo, se corroboró que no se omitiera alguna solicitud.

#### **XVIII. B. VIII. Seguimiento de la cohorte.**

Acudió al menos uno de los colaboradores a registrar la información de seguimiento de los pacientes: patrones electrocardiográficos y asociación con mejoría o no de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y de la clase funcional valorado por la prueba de esfuerzo por ergometría a los 6 meses. De la misma forma se registró si el paciente fue respondedor o no respondedor a la terapia de resincronización cardíaca. Se consideró que el paciente tuvo criterios de respondedor si existió mejoría de al menos el 10% de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y mejoría de un estadio de la clase funcional de acuerdo a la clasificación de la NYHA.

#### **XVIII. B. IX. Determinación de la variable de desenlace y control de registro de información.**

Al finalizar el seguimiento de cada paciente se observó que la hoja de registro de información estuviera llena en su totalidad y se vació la información en el programa estadístico Stata SE. Se exploró la información almacenada para documentar que no existieran datos “missing” o “outliers”. En caso de que así fuera se corroboró la información mediante el expediente clínico. Una vez que se verificó la información, se determinó si ocurrió una o ambas de las siguientes condiciones:

- a. En pacientes con terapia de resincronización cardíaca, los pacientes con patrón electrocardiográfico: una onda R alta (> 4 mm) en V1 y una deflexión negativa predominante en la derivación I (RV1SI) posterior a la colocación del dispositivo, tuvieron el doble de probabilidad de mejoría de su clase funcional y mejoría en su fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

**XVIII. B. X. Control de calidad de mediciones electrocardiográficas, ecocardiográficas y de la prueba de esfuerzo por ergometría.**

Un colaborador acudió al servicio de gabinetes donde estaba ubicado el ecocardiógrafo y el dispositivo de ergometría para la prueba de esfuerzo del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se verificó que se llevara a cabo los controles de calidad de dicho gabinete, de acuerdo al calendario interno. Estos controles de calidad se llevaron a cabo de manera programada por el colaborador, además se corroboró que fueran llevados de acuerdo a lo programado.

**XVIII. C. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.**

Folio de paciente: \_\_\_\_\_

Fecha de colocación de TRC en el Hospital de Cardiología CMN SXXI: \_\_\_\_\_

No. de paciente	Antecedentes previo a la colocación de TRC	Valor
	Edad (años)	
	Sexo (Mujer/Hombre)	
	Fracción de eyección del ventriculo izquierdo (%)	
	Clase funcional de acuerdo a NYHA (Estadio)	
	Duración del QRS (ms)	
	Talla (cms)	
	Peso (kg)	
	Índice de Masa Corporal (kg/m2)	
	Creatinina (mg/dl)	
	Intervalo PR (ms)	
	Volumen diastólico final del VI (ml)	
	Volumen sistólico final del VI (ml)	
	Sitio de posición de TRC en el ventrículo izquierdo	
	Sitio de posición del TRC en el ventrículo derecho	
	Vena cava inferior (mm)	
	Colapso de VCI (%)	

No. de paciente	Antecedentes previo a la colocación de TRC	SI	NO
	Hipertensión arterial sistémica		
	Diabetes mellitus		
	Ritmo sinusal (EKG de ingreso previo a TRC)		
	Talla (cms)		
	Peso (kg)		
	Índice de Masa Corporal (kg/m2)		
	Uso de IECA		
	Uso de ARA		
	Uso de B bloqueador		
	Antecedente de fibrilación auricular		
	Antecedente de cardiopatía isquémica		

No. de paciente	Evolución posterior a la TRC (6 meses)	Valor
	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%)	
	Clase funcional de acuerdo a NYHA (Estadio)	
	Duración del QRS (ms)	
	Creatinina (mg/dl)	
	Intervalo PR (ms)	
	Volumen diastólico final del VI (ml)	
	Volumen sistólico final del VI (ml)	
	Vena cava inferior (mm)	
	Colapso de VCI (%)	





REGISTRO DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Comité Nacional de Investigación Científica

No de Folio

**Título del protocolo**

PATRÓN ELECTROCARDIOGRÁFICO RV1SI COMO PREDICTOR DE MEJORÍA DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO Y CLASE FUNCIONAL EN PACIENTES PORTADORES DE TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA

**Disciplina del protocolo**

Cardiología  
Electrofisiología

**Tipo de investigación**

Biomédica  Clínica  Educación en Salud  Humanidades en Salud

Epidemiológica  Servicios de Salud  Otra. Especificar:

**Tema Prioritario IMSS (capturado por el secretario)**

-

**Nivel de prevención (capturado por el secretario)**

**Unidades donde se desarrollará el protocolo**

Total de unidades participantes:1

Nombre Unidad	Delegación	Responsable	Tipo de participación
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI	D.F. Sur	Ruiz Montoya Clara María	Sin participaciones

**¿EL PROTOCOLO TIENE COLABORACIÓN CON OTRAS INSTITUCIONES?**

SI  NO

**Unidades externas donde se desarrollará el protocolo**

Total de unidades participantes:0

Institución	Nombre	Es extranjera	Tipo de participación
-------------	--------	---------------	-----------------------

**DATOS PERSONALES DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL**

**Nombre** Clara María Ruiz Montoya

**Sexo**  Masculino  Femenino **Categoría Contractual** MEDICO NO FAMILIAR 80

**Correo electrónico** sgruiz01@gmail.com, sgruiz01@hotmail.com

**Teléfono del trabajo** 56276900

**Adscripción en el IMSS** DIVISION DE MEDICINA, HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**Delegación o UMAE** D.F. Sur

**Máximo grado de estudios** Licenciatura

**¿Está calificado como investigador del IMSS?**  Sí  No - **Categoría:**

**¿Pertenece al SNI?**  Sí  No

**Área de especialidad** CARDIOLOGIA, ELECTROFISIOLOGIA, ESTIMULACION CARDIACA, FIBRILACION AURICULAR, ARRITMIAS, DISPOSITIVOS ALTA ENERGIA.

**VÍNCULO CON EL DESARROLLO DE TESIS**

¿El protocolo tiene vínculo con alguna tesis?  Sí  No

<b>Tipo de curso</b>	Especialidad		
<b>Área</b>	CARDIOLOGIA		
<b>Nombre del Alumno</b>	SANCHEZ	RODRIGUEZ	ROBERTO
	<b>Apellido Paterno</b> Ruiz	<b>Apellido Materno</b> Montoya	<b>Nombre(s)</b> Clara María
<b>Nombre del Tutor</b>	<b>Apellido Paterno</b>	<b>Apellido Materno</b>	<b>Nombre(s)</b>
<b>Universidad o Institución que avala el programa</b>	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO		
<b>Delegación en la que se encuentra ubicado el curso</b>	D.F. Sur		

**¿EL PROTOCOLO REÚNE UNA O MÁS DE LAS SIGUIENTES CARACTERÍSTICAS?**

Si el protocolo reúne alguna(s) de las siguientes características, entonces debe ser evaluado por el Comité Nacional de Investigación Científica.

a) Protocolos en donde se proponga el uso de medicamentos, equipo o material médico no incluido en el cuadro básico institucional.  
Describe brevemente:

b) Protocolos que contemplen cambios en la política institucional sobre la prestación de servicios de salud.  
Describe brevemente:  
Se trata de un protocolo para evaluar las maniobras en el tratamiento y seguimiento de los pacientes que son sometidos a terapia de resincronización cardíaca, con el fin de obtener una optimización en su manejo.

c) Protocolos planeados para realizarse entre el Instituto Mexicano del Seguro Social y otras instituciones nacionales o extranjeras.  
Describe brevemente:

d) Protocolos que requieren la autorización específica de la Secretaría de Salud según la ley General de Salud.  
Describe brevemente:

e) Protocolos que reciban apoyo económico o material de la industria farmacéutica o entidades con fines lucrativos.  
Describe brevemente:

f) Protocolos que se realicen en más de una unidad del Instituto Mexicano del seguro Social con la participación de pacientes, muestras o datos.  
Describe brevemente:

g) Protocolos cuyos autores se inconformen con el dictamen emitido por los Comités Locales de Investigación en Salud.  
Describe brevemente:

Me comprometo a no dar inicio a mi protocolo hasta recibir la notificación por escrito por parte de la COFEPRIS de que mi proyecto está autorizado.  
Declaro, bajo protesta de decir verdad, que este proyecto no será financiado en parte o en su totalidad por la Industria Farmacéutica o una Empresa con Fines de Lucro y por lo cual no requiero firmar un convenio de colaboración entre el IMSS y la empresa.

**¿EL ACTUAL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD HA SIDO SOMETIDO PREVIAMENTE PARA SU EVALUACIÓN ANTE CLIEIS / CNIC? NO**