



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA

“IGNACIO CHAVEZ”

“PARÁMETROS CLÍNICOS, ELECTROCARDIOGRÁFICOS Y ECOCARDIOGRÁFICOS  
PREDICTORES DE RESPUESTA POSITIVA EN PACIENTES SOMETIDOS A TERAPIA  
DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA ”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

PRESENTA: DR. JUAN CARLOS PLATA CORONA

ASESOR: JORGE D. SIERRA LARA MARTÍNEZ

CD.MX. 2022





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## **TESIS**

**Título:**

**“Parámetros clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos predictores de respuesta positiva en pacientes sometidos a terapia de resincronización cardiaca ”**

**Unidad participante:**

**Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez**

**Presenta:**

**Dr. Juan Carlos Plata Corona**

**Médico residente de tercer año de la especialidad de Cardiología**

**Investigador principal**

**e-mail: vic\_plata@hotmail.com / juancarlosplatacorona3@gmail.com**



**“Parámetros clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos  
predictores de respuesta positiva en pacientes sometidos a terapia de  
resincronización cardiaca ”**



**Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández**

**Director de enseñanza**

**Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez**

---

**Dr. Jorge Daniel Sierra Lara Martínez**

**Asesor y Director de Tesis**

**Médico adscrito a la Unidad Coronaria**

**Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez**

---

**Dr. Juan Carlos Plata Corona**

**Médico Residente de Cardiología**

**Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez**

---

## ÍNDICE

<b>1. RESUMEN.....</b>	.....
<b>2. INTRODUCCIÓN.....</b>	.....
<b>3. MARCO TEÓRICO.....</b>	.....
<b>4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	.....
<b>5. JUSTIFICACIÓN Y USO DE LOS RESULTADOS.....</b>	.....
<b>6. HIPÓTESIS.....</b>	.....
<b>7. OBJETIVOS.....</b>	.....
<b>8. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	.....
<b>8.1 Diseño y tipo de estudio.....</b>	.....
<b>8.2 Muestreo.....</b>	.....
<b>8.2.1 Población de estudio.....</b>	.....
<b>8.2.2 Tamaño de la muestra.....</b>	.....
<b>8.3 Criterio de inclusión y exclusión.....</b>	.....
<b>8.4 Análisis de datos.....</b>	.....
<b>9. RESULTADOS.....</b>	.....
<b>10. DISCUSIÓN.....</b>	.....
<b>11. CONCLUSIONES.....</b>	.....
<b>12. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	.....

## **Parámetros clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos predictores de respuesta positiva en pacientes sometidos a terapia de resincronización cardiaca "**

### **1. RESUMEN**

**Introducción:** La terapia de resincronización cardiaca (TRC) ha demostrado reducir morbimortalidad y mejorar la calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) (1, 2); sin embargo, aproximadamente un tercio de los pacientes no responden a esta terapia. (3-7)

**Objetivos:** Determinar si existen variables clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas predictoras de respuesta positiva a TRC.

**Materiales y métodos:** Se trata de un estudio observacional, analítico, retrospectivo y unicéntrico, que incluyó a 102 pacientes con diagnóstico establecido de IC a quienes se les colocó un resincronizador cardiaco bajo indicaciones de guías internacionales, en un periodo comprendido de 10 años (2010 a 2020) en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Se definió como respuesta positiva a aquellos que presentaran mejoría de la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) en al menos 1 punto asociado a una recuperación de  $\geq 5\%$  de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI).

**Resultados:** La población total del estudio fue de 102 sujetos, de estos, 61 (59.8%) fueron hombres, la media de edad al diagnóstico de IC fue de  $54 \pm 18.7$  años. La etiología isquémica se presentó en 37 (36.3%) de los sujetos. Del total de la población, 51 (50%) de los pacientes fueron respondedores. Los sujetos respondedores presentaron un ancho de QRS basal y un delta de QRS mayor que los pacientes no respondedores. A nivel ecocardiográfico, los pacientes respondedores tenían FEVI y fracción de acortamiento del ventrículo derecho significativamente más reducidas y una mayor diferencia de periodos preexpulsivos. Posterior a TRC se observó una mejoría sustancial en la FEVI, Strain Longitudinal Global, y de los parámetros de disincronía intra e interventricular en los pacientes respondedores. Tras el análisis de regresión multivariado, se encontró que el bloqueo completo de rama izquierda (BCRI), volumen telediastólico del ventrículo izquierdo, excursión sistólica del plano anular tricuspídeo (TAPSE), y la diferencia de periodos preexpulsivos son factores predictores de respuesta positiva a TRC.

**Conclusión:** El BCRI, TAPSE, volumen telediastólico de ventrículo izquierdo y la diferencia de periodos preexpulsivos son variables independientes que predicen respuesta positiva a TRC.

**Palabras clave:** Terapia de resincronización cardiaca, insuficiencia cardiaca, sincronía ventricular, NYHA, predictores.

## 2. INTRODUCCIÓN

La IC se define como un síndrome clínico complejo caracterizado por la disminución de la capacidad del corazón para bombear y/o llenarse de sangre.(8, 9) Desde un punto de vista fisiológico, la IC puede definirse como un gasto cardíaco inadecuado para satisfacer las demandas metabólicas o un gasto cardíaco adecuado secundario a una activación neurohormonal compensatoria que se manifiesta generalmente como un aumento de la presión de llenado del ventrículo izquierdo (VI) y elevación de biomarcadores cardiacos. (9)

Debido a su creciente prevalencia, la IC se ha convertido en un importante problema de salud pública en las últimas décadas, especialmente en países desarrollados.(10) Aproximadamente entre el 1-2 % de la población adulta en estos países padece IC (11), y su prevalencia se eleva a  $\geq 10\%$  en individuos de 70 años o más.(12, 13) La IC se asocia con un aumento considerable de morbilidad y su descompensación es la primera causa de ingreso hospitalario en pacientes ancianos.(14)

Existen tres fenotipos distintos de IC acorde a la FEVI: IC de FEVI preservada ( $\geq 50\%$ ), IC de FEVI ligeramente reducida (41-49%) e IC de FEVI reducida  $\leq 40\%$ .(1) La ESC Long-Term Registry reporta que aproximadamente el 60% de los pacientes ambulatorios con IC pertenece al grupo de FEVI reducida.(15) Para fines de nuestro estudio, solo la IC de FEVI reducida será abordada.

La enfermedad arterial coronaria (EAC) es la causa de aproximadamente dos tercios de los casos de IC de FEVI reducida y siempre debe considerarse en paciente con IC de reciente diagnóstico. (1, 16-18) Dentro de la EAC, el infarto agudo de miocardio (IAM) es el factor más asociado, y conlleva un riesgo de IC diez veces mayor que la población general durante el primer año posterior al infarto y hasta veinte veces en los años siguientes.(19) Otros factores etiológicos son enfermedades valvulares, cardiomiopatías, cardiopatías congénitas, enfermedades pericárdicas y tumores intracardiacos entre otros.(18)

No existe una prueba diagnóstica única para la IC; por lo tanto, sigue siendo un diagnóstico clínico que requiere una adecuada anamnesis, examen físico y pruebas de imagen y laboratorio. Entre los signos y síntomas de IC se encuentran la disnea, estertores, ingurgitación yugular, edema periférico, entre otros;

dichos signos y síntomas reflejan la sobrecarga de volumen y el aumento de las presiones de llenado ventriculares.(20)

Según el Framingham Heart Study, la tasa de mortalidad tras el diagnóstico de IC en EE.UU. era de alrededor del 10% a los 30 días, del 20-30% al año y del 45-60% a los 5 años de seguimiento.(21) Sin embargo, los estudios actuales han demostrado que el tratamiento de la IC, en particular, los nuevos agentes farmacológicos, la implantación de desfibriladores intracardíacos (DAI) y la terapia de resincronización cardíaca (TRC), han mejorado notablemente los resultados clínicos de los pacientes con IC, incluyendo el aumento de la esperanza de vida y la mejora de la calidad de vida. (22) En cuanto a los dispositivos electrónicos, existe suficiente evidencia sobre el beneficio de la TRC en estos pacientes. (4, 6, 23-26) Sin embargo, en estos mismos estudios se evidenció que aun con el cumplimiento adecuado de los criterios de selección, un gran número de pacientes no responde adecuadamente a esta terapia (3-7, 27-29). Con estos datos, y con el entendido de que la TRC es una terapia de alto costo que no está exenta de complicaciones, el interés ha migrado hacia la identificación de variables que predigan la respuesta a TRC antes de su aplicación.

El presente trabajo tiene como objetivo conocer si existen variables clínicas, electrocardiográficas y /o ecocardiográficas, que predigan la obtención de una respuesta favorable a la TRC.

### 3. MARCO TEÓRICO

#### TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA (TRC)

La disincronía cardíaca es una diferencia en el momento de la activación eléctrica y mecánica de los ventrículos, que puede dar lugar a un deterioro de la función cardíaca. La TRC proporciona estimulación biventricular con el fin de corregir la disincronía electromecánica y obtener un trabajo miocárdico más eficiente. La TRC conlleva el implante de un dispositivo electrónico con electrodos anclados a la orejuela de la aurícula derecha, al ventrículo derecho (VD), y al VI a través del seno coronario, los cuales están programados para mantener una adecuada sincronía ventricular y auriculoventricular (AV). Este implante de TRC puede ser acompañado con desfibrilador automático implantable (TRC-DAI) o con modalidad marcapasos (TRC-P), esto de acuerdo con las indicaciones de cada paciente.

El concepto de TRC se basa en el hecho de que en pacientes con IC y disfunción sistólica del VI, se observa con frecuencia retrasos de conducción intraventricular de alto grado, con una prevalencia de duración del QRS  $>120$  ms en el 25-50% de los pacientes y de BCRI en el 15-27% de los casos. Además, en estos pacientes, la disincronía AV también suele estar presente con un PR prolongado en hasta el 52% de los casos.(30, 31) Estas anomalías eléctricas pueden dar lugar a una disincronía mecánica AV, interventricular e intraventricular.(32)

Diversos estudios han demostrado la disminución de morbilidad y la mejoría de la calidad de vida en pacientes con IC FEVI reducida llevados a TRC (4, 6, 24-26, 33-35) por lo que hoy por hoy se considera parte del arsenal del tratamiento de la IC.

Acorde a las guías internacionales, el mayor beneficio de la TRC se consigue en pacientes con IC con FEVI  $\leq 35\%$ , complejos QRS anchos ( $\geq 150$  milisegundos) con morfología de BCRI, ritmo sinusal, y clase funcional NYHA II-IV a pesar de un tratamiento médico óptimo (TMO) (1). Con un menor grado de recomendación también puede considerarse en pacientes con una duración del QRS de 130 a 149 milisegundos, con morfología no BCRI o en clase funcional NYHA I y FEVI  $\leq 30\%$ .(1, 2)

## **DEFINICIÓN DE RESPUESTA POSITIVA A TRC**

La definición de respuesta a TRC varía ampliamente en estudios previos y actualmente no hay consenso sobre cuál es la definición más acertada. Esta respuesta ha sido evaluada con base en parámetros clínicos y ecocardiográficos por separado o en una evaluación combinada. Los parámetros clínicos son subjetivos y principalmente basados en la mejoría de los síntomas mediante la clasificación de la NYHA o con cuestionarios objetivos que evalúen la calidad de vida (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire / Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) y caminata de 6 minutos. A nivel ecocardiográfico se han evaluado principalmente dos parámetros como defintorios de respuesta positiva a TRC; La mejoría de la FEVI (principalmente con recuperación de  $\geq 5\%$  de la misma) (4, 23, 36, 37) y el remodelado reverso del VI (reducción de VTSVI  $> 15\%$ ).<sup>(38)</sup> En este trabajo se toman la mejoría de clase funcional de la NYHA asociada a la recuperación de la FEVI como el criterio de respuesta a TRC (respondedor dual).

## **PREDICTORES DE RESPUESTA A TRC**

Evaluar la respuesta a la TRC es un reto y diversas variables ya han sido estudiadas. El ancho del QRS predice adecuada respuesta y ha sido el criterio de inclusión en la mayoría de los estudios aleatorizados (4, 6, 24-26), además se ha validado como un predictor importante de respuesta a TRC, con impacto en morbimortalidad.<sup>(39)</sup> El estudio MADIT-CRT<sup>(40)</sup> analizó a pacientes con IC, clase funcional NYHA I y II, FEVI  $< 30\%$  y QRS  $\geq 130$  ms, la intervención fue colocación de TRC+DAI vs. DAI, con seguimiento promedio de 2.4 años. Los resultados concluyeron un beneficio claro a favor de TRC+DAI para la disminución de mortalidad por cualquier causa o descompensación severa de IC (17.2% vs. 25.3%, HR TRC+DAI. 0.66; 95% IC, 0.52 a 0.84;  $p=0.001$ ). En el análisis por subgrupos del estudio, se observó que los pacientes con mayor respuesta a TRC fueron aquellos con QRS de  $\geq 150$  ms y aquellos con morfología de BCRI.

Acorde al análisis de pacientes con QRS estrecho (120-130 ms), el estudio ECHO-CRT se evaluó el efecto de TCR en pacientes con IC NYHA III/IV, FEVI  $\leq$  35% y QRS < 130 ms. Se demostró que no existe beneficio en la TRC en estos pacientes, el estudio fue suspendido por futilidad, y potencial dañino. El resultado primario (mortalidad por todas las causas u hospitalización por empeoramiento de la IC) fue similar entre los brazos de TRC y de control (28.7% frente a 25.2%, cociente de riesgos [HR] 1.20, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.92-1.57,  $p = 0.15$ ). La hospitalización por IC también fue similar (24.5% frente a 22.2%,  $p = 0.25$ ), pero la mortalidad por todas las causas fue mayor en el brazo de TRC (11.1% frente a 6.4%,  $p = 0.02$ ). (41, 42) Con base a esto, las guías 2021 de la ESC contraindican su uso en pacientes con QRS menor de 130 ms.(1)

Al hablar sobre el ancho del QRS como predictor de respuesta a TRC, también debemos mencionar el concepto de remodelado eléctrico; Este se define como el cambio en la duración del QRS posterior a la TRC. Este remodelado eléctrico se ha llegado a relacionar con el remodelado del VI por ecocardiograma, como lo demostró el estudio de Zhang y cols. En este estudio, la reducción del QRS posterior a TRC demostró una relación lineal con el remodelado del VI. (43) Existen también metanálisis recientes que confirman una relación directa entre pacientes respondedores y la reducción del ancho del QRS (%).(44, 45) Se ha encontrado un amplio margen en la reducción (%) del QRS en pacientes respondedores, en el metanálisis de Jing Ma y cols la media de reducción en pacientes respondedores tras el análisis de 6 estudios retrospectivos fue de  $-8.80\%$ ; 95% CI:  $-13.08$  a  $-4.52$ ;  $P < .001$ ). En el estudio de Lapidot y cols se concluyó que la disminución del ancho del QRS  $\geq 20$  ms está asociada de manera independiente con mejoría en los desenlaces cardiovasculares a largo plazo y debe ser considerada como un parámetro de procedimiento exitoso.(46)

La morfología del QRS previo al implante del resincronizador cardíaco se ha relacionado con un beneficio independiente del ancho del QRS. (3, 47) Diversos estudios han mostrado que pacientes con BCRI responden más favorablemente a esta terapia, mientras que esta respuesta es más incierta en pacientes sin morfología de BCRI. (48, 49)

Se ha demostrado también que el PR prolongado posee valor predictivo para una respuesta favorable a TRC, inclusive en pacientes sin morfología de BCRI, como lo evidenció un subanálisis del estudio MADIT-CRT. (50)

Con respecto a los parámetros de disincronía como parte de la evaluación previa a TRC el estudio de J. Bax en 2004 concluyó que la evaluación de la diferencia en el pico sistólico septolateral mediante doppler tisular (índice de disincronía sistólico) con un punto de corte de  $\geq 65$  ms tenía una sensibilidad y especificidad del 92% para obtener una reducción de DTSVI  $> 15\%$  y del 80% para predecir una mejoría clínica.(51)

En el estudio de Yu y cols (7) se determinó que aquellos pacientes respondedores (reducción de DTSVI  $> 15\%$ ) tuvieron una mejoría clínica y mejoría de la sincronía ventricular comparados con aquellos en quienes no hubo esta reducción del DTSVI. En el análisis multivariado de este estudio se encontró que el único parámetro asociado a remodelado reverso fue el índice de disincronía sistólico, los pacientes respondedores presentaron un índice de disincronía más severo comparados con aquellos que no respondieron. Este mismo estudio evidenció una alta proporción de pacientes no respondedores (40%), en quienes la TRC no demostró un beneficio clínico significativo, inclusive con empeoramiento de los parámetros de sincronía ventricular, lo cual puso en duda si los parámetros clínicos y electrocardiográficos eran suficientes para decidir llevar al paciente a TRC.

Otras variables que se han estudiado como predictores de respuesta positiva son por ejemplo la etiología de la IC. (52-54) En el estudio de Rinkuniene y cols observaron que en comparación con los respondedores, los no respondedores tenían más probabilidades de presentar cardiopatía isquémica (63,5% frente a 36,5%,  $p = 0,01$ ). (14) Además la etiología no isquemia de la IC fue un predictor independiente de una respuesta clínica positiva a TRC (OR 4,89; IC del 95%: 1,39 - 17,15;  $p = 0,01$ ). Gasparini y cols. informaron que los pacientes del grupo de enfermedad no isquémica llevados a TRC presentaban un aumento significativamente mayor de la FEVI ( $p = 0,007$ ) y una disminución de la clase de la NYHA ( $p < 0,05$ ). (55)

Entre otros parámetros predictores de respuesta positiva se han estudiado los diámetros basales sistólico y diastólico del VI. Ambos han sido relacionados con respuesta positiva ecocardiográfica al TRC. Estos estudios sugieren que los diámetros del VI más grandes se asocian con peores respuestas a TRC. (14, 52) También se ha observado una relación directa entre el tamaño de la aurícula izquierda (AI) y la probabilidad de responder o no a TRC.(14)

El hecho de que las variables ecocardiográficas no sean consideradas actualmente como un criterio agregado de selección se debe a los resultados tan heterogéneos de los estudios.(56) Hasta ahora no se ha llevado a cabo un análisis de estas variables en población Mexicana.

## **SINCRONIA VENTRICULAR**

Para mejorar la tasa de éxito de la TRC, se ha propuesto una serie de parámetros ecocardiográficos para identificar la verdadera disincronía mecánica, sin que haya consenso sobre el valor agregado a la respuesta de TCR de ninguno de estos parámetros.(57) La evaluación ecocardiográfica de la disincronía implica la evaluación de la disincronía AV, interventricular e intraventricular. Mencionaremos a continuación los parámetros de sincronía evaluados en este estudio.

### **1. Disincronía auriculoventricular**

La disincronía AV puede evaluarse mediante el registro Doppler de onda pulsada del flujo transmitral. El tiempo de llenado diastólico (TLD), definido como la suma de la duración (ms) de las ondas E y A dividido por la duración del intervalo RR (ms). Para obtener una relación de llenado diastólico (TLD/RR). Existe una disincronía AV significativa si la relación TLD/RR es <40%.(58, 59)

## **2. Disincronía interventricular**

La disincronía interventricular se refiere a la disincronía entre el VI y el VD, y puede medirse mediante Doppler de onda pulsada convencional o Doppler tisular. La presencia de disincronía interventricular está definida por la diferencia de  $> 40$  ms entre el tiempo pre-expulsivo del VI y del VD.(23, 60)

## **3.- Disincronía intraventricular**

Se considera que existe disincronía intraventricular del VI cuando encontramos un retraso del movimiento de la pared septal a la posterior superior a valor mayor de 50 ms y con un punto de corte para la detección de "respondedores" de 130 ms medido en modo M en eje para esternal largo a nivel de músculo papilar. (61-64) Se calcula como el intervalo entre el máximo desplazamiento posterior del tabique y el máximo desplazamiento de la pared posterior izquierda. Se debe considerar que este método no es aplicable en pacientes con infarto septal o posterior previo.

Otro parámetro es el retraso de la sincronía electromecánica (corte de  $> 140$  ms). (58) Es definido como el tiempo entre un QRS y el inicio del flujo del tracto de salida del VI. Este parámetro ha sido estudiado como un predictor de respuesta a TRC incluso en publicaciones recientes.(65)

El parámetro más analizado es la diferencia en la velocidad pico entre la pared septal y la pared lateral, por lo general en sus segmentos basales, medida mediante doppler tisular. El valor de corte para diagnosticar disincronía intraventricular es  $\geq 65$  ms, valor que además predice una buena respuesta a la TRC y buen pronóstico.(51, 66)

#### 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La IC es una pandemia mundial que afecta al menos a 26 millones de personas en todo el mundo y cuya prevalencia va en aumento. Los gastos sanitarios en IC son considerables y aumentarán drásticamente con el envejecimiento de la población. A pesar de los importantes avances en terapias y prevención, la mortalidad y la morbilidad siguen siendo elevadas y la calidad de vida deficiente.(67)

La TRC mejora la función cardíaca, los síntomas y calidad de vida, además de reducir la morbimortalidad en pacientes con IC (4, 39), sin embargo, hasta en un 30% de los pacientes no provee ningún beneficio e incluso en algunos casos produce empeoramiento de los síntomas.(3, 51)

Esta falta de respuesta podría incluso elevarse dependiendo de los criterios utilizados para definir "respuesta positiva a TCR".(68) Debido a que la proporción de pacientes "no respondedores" es alta, consideramos que es prudente indagar sobre variables predictores de respuesta a TRC.

Actualmente, los criterios validados para la colocación de un resincronizador cardíaco se basan en el retraso de la conducción por ECG, de este modo se sugiere que los pacientes con BCRI y un QRS ensanchado son los pacientes con mayor asincronía ventricular y que tendrían mayor beneficio con la TRC.(3, 69) Sin embargo, un tercio de los pacientes con BCRI no tiene un retraso de activación ventricular significativo. (69, 70) Estos pacientes bien podrían ser los que no presentan respuesta al tratamiento.

La TRC conlleva un alto costo y no está exenta de complicaciones, por lo cual los pacientes sometidos a esta terapia deberían cumplir con criterios predictores de buena respuesta. Ésta investigación analiza el valor de las variables clínicas, electrocardiográficas y mayormente ecocardiográficas como parámetros predictores de respuesta positiva a la TRC, con lo cual se aportaría evidencia para ajustar los criterios de selección en busca de ofrecer el mayor beneficio a pacientes sometidos a dicha terapia.

## 5. JUSTIFICACION Y USO DE LOS RESULTADOS

Las primeras evidencias sobre la TRC mostraron que los pacientes con duración del intervalo QRS mayor de 150 ms tuvieron mejor respuesta al tratamiento que aquéllos con intervalos QRS entre 120 y 150 ms.(6, 71) A partir de este dato, se extendió el uso de la duración del complejo QRS como criterio de selección para la terapia con resincronizador. Sin embargo, un análisis cuidadoso de los diferentes estudios de resincronización cardíaca demostró que entre 20 y 30% de los pacientes con QRS ancho no respondía a la resincronización.(72) Por otro lado, se observó que algunos pacientes con complejo QRS ancho no tienen disincronía demostrable y, por el contrario, personas con complejo QRS angosto tenían criterios de disincronía y mostraban potenciales beneficios con la TRC.(63, 73, 74)

Con base a esto, podemos decir que se necesita más evidencia sobre el empleo de otras variables para determinar que pacientes son los mejores candidatos a TRC. El propósito de nuestro trabajo es aportar evidencia sobre potenciales parámetros clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos que ayuden predecir que pacientes se pueden beneficiar de la TRC.

## 6. HIPÓTESIS

Existen parámetros clínicos, electrocardiográficos y/o ecocardiográficos capaces de predecir respuesta positiva a TRC.

## 7. OBJETIVOS

### Objetivo principal:

- Determinar si existen parámetros clínicos, electrocardiográficos y/o ecocardiográficos predictores de respuesta positiva dual a TRC.

## 8. MATERIAL Y MÉTODOS

**8.1 Diseño y Tipo de Estudio:** Observacional, Unicéntrico, Retrospectivo, Analítico.

### 8.2 Muestreo:

**8.2.1 Población de estudio:** Derechohabientes del Instituto Nacional de Cardiología a quienes se les colocó un resincronizador cardíaco durante el periodo comprendido de Enero 2010 a Marzo 2020.

**8.2.2 Tamaño de la muestra:** A conveniencia

### 8.3 Criterios de inclusión y exclusión:

**Criterios de inclusión:** Mayores de 18 años, diagnosticados de IC de FEVI reducida a quienes se les hubiera colocado un resincronizador cardíaco durante el periodo comprendido de 2010 a 2020.

**Criterios de exclusión:**

Pacientes con fibrilación y/o flutter auricular previo.

Pacientes con marcapasos previo.

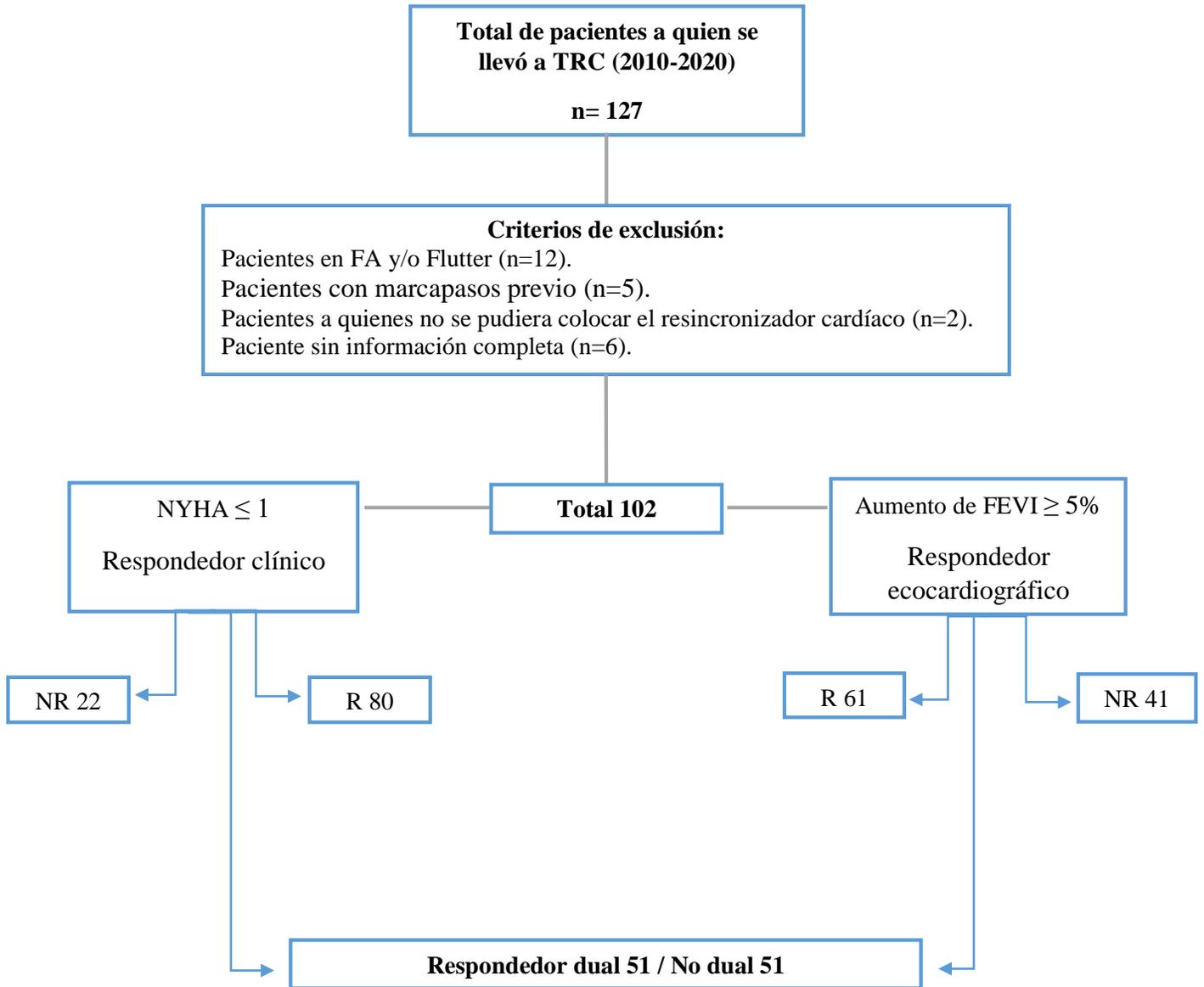
Pacientes a quienes no se pudiera colocar el resincronizador cardíaco.

Perdida de seguimiento a 6 meses o que no contaran con expediente y datos completos.

**8.4 Análisis de datos:**

El análisis estadístico se realizó con el programa Statistical Package for the Social Sciences para Windows, versión 25 (SPSS, Chicago, IL). Las variables cualitativas se describieron como frecuencias y proporciones y se analizaron con la prueba de independencia de Pearson ( $\chi^2$ ) o la prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas se analizaron con la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk y se describieron como paramétricas (media, desviación estándar y mínimo-máximo) o no paramétricas (mediana, rango intercuartil y mínimo-máximo). El análisis univariado se realizó con la prueba t de Student para para las variables paramétricas y la prueba de Mann-Whitney para para las variables no paramétricas. Se construyó un modelo de regresión logística multivariado ajustado por edad y sexo, para determinar los factores que predecían respuesta positiva dual a TRC. Se consideró que  $p < 0,05$  era estadísticamente significativa para todos los análisis.

**Figura 1. Proceso de selección de los pacientes**



FA: Fibrilación auricular; FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; NR: No respondedor; NYHA: New York Heart Association; R: Respondedor; TRC: Terapia de resincronización cardíaca.

**Tabla 1. Población general: Características clínicas, bioquímicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas, previas y posteriores a TRC.**

<b>Características de los pacientes</b>	<b>Totales n=102</b>	
<b>Edad al diagnóstico de IC (años)</b>	54 ± 18.7	
<b>Mujeres n (%)</b>	41 (40.2)	
<b>Edad a TRC (años)</b>	56 ± 14.5	
<b>Tiempo diagnóstico a TRC (años)</b>	3.16 ± 2.7	
<b>Tipo de dispositivo TRC-D / TRC-P n (%)</b>	80 (78.4) / 22 (21.6)	
<b>Hipotiroidismo n (%)</b>	18 (17.3)	
<b>Hipertensión n (%)</b>	50 (49)	
<b>Diabetes n (%)</b>	27 (26.5)	
<b>IMC Kg/m<sup>2</sup></b>	26 ± 3.9	
<b>Etiología isquémica n (%)</b>	37 (36.3)	
<b>TMO previo a TRC n (%)</b>	67 (65.7)	
<b>Clase funcional NYHA n (%)</b>	<b>I</b>	6 (5.82)
	<b>II</b>	53 (51.9)
	<b>III</b>	41 (40.3)
	<b>IV</b>	2 (1.98)
<b>Respondedor FEVI n (%)</b>	61 (58.7)	
<b>Respondedor CF NYHA n (%)</b>	80 (78.4)	
<b>Respondedor dual n (%)</b>	51 (50)	
<b>Sodio pre TRC mEq/L</b>	138 ± 3.9	
<b>Creatinina pre TRC mg/dL</b>	1.14 ± 0.6	
<b>Ácido Úrico pre TRC mg/dL</b>	7.05 ± 2.4	
<b>NT proBNP pre TRC pg/ml</b>	9020 ± 17913	
<b>Sodio post TRC mEq/L</b>	139 ± 3.2	
<b>Creatinina post TRC mg/dL</b>	1.16 ± 0.47	
<b>Ácido Úrico post TRC mg/dL</b>	6.5 ± 2.2	

<b>NT proBNP post TRC pg/ml</b>	7926 ± 15608
<b>ELECTROCARDIOGRAMA</b>	
<b>BCRI pre TRC</b>	87 (85.3)
<b>Segmento PR pre TRC</b>	188.7 ± 47.5
<b>Ancho QRS pre TRC</b>	160 ± 29.4
<b>Segmento PR post TRC</b>	148.9 ± 35.8
<b>Ancho QRS post TRC</b>	124.7 ± 28
<b>ECOCARDIOGRAMA PRE-TRC</b>	
<b>FEVI (%)</b>	23.7 ± 7.7
<b>VTDVI ml/m<sup>2</sup></b>	139.1 ± 66.4
<b>VTSVI ml/m<sup>2</sup></b>	108.5 ± 60.5
<b>Volumen AI ml/m<sup>2</sup></b>	51.2 ± 18.5
<b>SLG</b>	-8.1 ± 4.4
<b>FACVD (%)</b>	37.8 ± 12.7
<b>TAPSE</b>	18.6 ± 4.9
<b>PSAP mmHg</b>	40.6 ± 14.6
<b>Acoplamiento VA</b>	0.53 ± .22
<b>ECOCARDIOGRAMA POST-TRC</b>	
<b>FEVI (%)</b>	35.5 ± 11.2
<b>VTDVI ml/m<sup>2</sup></b>	121.3 ± 51.1
<b>VTSVI ml/m<sup>2</sup></b>	87 ± 47.5
<b>Volumen AI ml/m<sup>2</sup></b>	49.9 ± 23.9
<b>SLG</b>	-11 ± 3.3
<b>FACVD (%)</b>	38.9 ± 15.2
<b>TAPSE</b>	18.4 ± 4.8
<b>PSAP mmHg</b>	40.1 ± 16
<b>Acoplamiento VA</b>	0.62 ± 0.90

AI: Aurícula izquierda; BCRI: Bloqueo completo de rama izquierda; FACVD: Fracción de acortamiento del ventrículo derecho; FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; IC: Insuficiencia cardíaca; IMC: Índice de masa corporal; NYHA: New York Heart Association; PSAP: Presión sistólica de arteria pulmonar; SLG: Strain longitudinal global; TAPSE: Excursión sistólica del plano lateral del anillo tricuspídeo; TRC: terapia de resincronización cardíaca; TRC-D: TRC+ desfibrilador; TRC-P: TRC + pacing (marcapasos); VTDVI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTSVI: Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo; VA: Ventriculoarterial.

**Tabla 2. Características clínicas y bioquímicas basales de la población respondedora y no respondedora.**

	<b>No Respondedores (n=51)</b>	<b>Respondedores (n=51)</b>	<b>p</b>
<b>Mujeres n (%)</b>	19 (18.6)	22 (21.6)	0.5
<b>Edad al diagnóstico de IC (años)</b>	53±12	55±13	0.56
<b>Edad de colocación de RC</b>	56.3	55.6	0.81
<b>Tipo de dispositivo n (%)</b>			
<b>TRC-P</b>	10 (19.6)	12 (23.5)	0.81
<b>TRC-D</b>	41 (80.4)	39 (76.5)	
<b>Hipertensión n (%)</b>	25 (24.5)	25 (24.5)	1.0
<b>Diabetes n (%)</b>	11 (10.8)	16 (15.7)	0.26
<b>IMC Kg/m2</b>	25.9 ± 4.5	26.1 ± 3.4	0.79
<b>Etiología isquémica n (%)</b>	19 (18.6)	18 (17.6)	0.83
<b>TMO previo a TRC n (%)</b>	30 (29.4)	37 (36.3)	0.14
	I		
	II	6 (5.9)	0 (0)
<b>NYHA pre-TRC n (%)</b>	III	27 (26.5)	26 (25.5)
	IV	17 (16.7)	24 (23.5)
		1 (1)	1 (1)
<b>Sodio pre TRC mEq/L</b>	138.2±3.9	138.3 ±4	0.91
<b>Sodio post TRC mEq/L</b>	138.6±3	139.4±3.4	0.29
<b>Creatinina pre TRC mg/dL</b>	1.23±0.7	1.06±0.4	0.21
<b>Creatinina post TRC mg/dL</b>	1.2±0.5	1±0.3	0.09
<b>Ácido Úrico pre TRC mg/dL</b>	7.3±2.7	6.8±2.1	0.4
<b>Ácido Úrico post TRC mg/dL</b>	6.9± 2.6	6.1±1.8	0.15
<b>NT proBNP pre TRC pg/ml</b>	7935.8±15090	10053±20571	0.71
<b>NT proBNP post TRC pg/ml</b>	7412±14911	8591±16909	0.82

IC: Insuficiencia cardíaca; IMC: Índice de masa corporal; NYHA: New York Heart Association; RC: Resincronizador cardíaco; TRC: terapia de resincronización cardíaca; TRC-D: TRC + desfibrilador; TRC-P: TRC + pacing (marcapasos); TMO: Tratamiento médico óptimo.

**Tabla 3. Características electrocardiográficas basales entre población respondedora y no respondedora**

	<b>No Respondedores (n=51)</b>	<b>Respondedores (n=51)</b>	<b>p</b>
<b>Morfología BCRI (%)</b>	41 (80.3)	46 (90.2)	0.16
<b>PR pre-TRC (ms) media ±DE</b>	186 ± 41	191 ±54	0.65
<b>QRS pre-TRC (ms) media ±DE</b>	155 ± 31	167 ±26	<b>0.04</b>
<b>QRS ≥150 ms n (%)</b>	26 (51)	36 (70.5)	<b>0.03</b>
<b>PR post-TRC (ms) media ±DE</b>	152 ± 43	145 ± 27	0.41
<b>QRS post-TRC (ms) media ±DE</b>	126 ± 31	123 ±26	0.58
<b>Delta QRS (%) media ±DE</b>	16 ± 13	24 ± 17	<b>0.04</b>

BCRI: bloqueo completo rama izquierda; DE: desviación estándar; TRC: Terapia de resincronización cardiaca.

**Tabla 4. Parámetros ecocardiográficos basales entre población respondedora y no respondedora previos a TRC**

	No Respondedores (n=51)	Respondedores (n=51)	P
<b>FEVI (%)</b>	26 ± 8.4	21.5 ± 6.2	<b>0.003</b>
<b>VTDVI ml/m<sup>2</sup></b>	139 ± 54	139 ± 80	0.98
<b>VTSVI ml/m<sup>2</sup></b>	101 ± 50	118 ± 72	0.37
<b>Volumen de AI ml/m<sup>2</sup></b>	52 ± 19	50 ± 18	0.65
<b>SLG</b>	-6 ± 2.5	-11 ± 2.9	0.054
<b>Relación E/e'</b>	19 ± 10	19 ± 9	0.47
<b>FACVD (%)</b>	41 ± 13	35 ± 12	<b>0.04</b>
<b>TAPSE</b>	18 ± 5	20 ± 5	0.06
<b>VRT m/s</b>	3 ± 1	3 ± 1	0.68
<b>ST</b>	9 ± 2	9 ± 3	0.64
<b>PSAP (mmHg)</b>	41 ± 17	41 ± 13	0.92
<b>Acoplamiento VA</b>	1 ± 0	1 ± 0	0.69
<b>Periodo pre expulsivo del TSVI (ms)</b>	127 ± 55	148 ± 38	0.19
<b>Periodo pre expulsivo del TSVD (ms)</b>	105 ± 31	104 ± 30	0.64
<b>Delta de periodo pre expulsivo entre TSVD y TSVI (ms)</b>	38 ± 23	53 ± 27	<b>0.04</b>
<b>Diferencia de activación pared septal y pared posterior (ms)</b>	200 ± 89	205 ± 71	0.90
<b>Tiempo de llenado diastólico (%)</b>	48 ± 15	50 ± 13	0.60
<b>IM severa n (%)</b>	12 (23)	8 (15.6)	0.07

AI: Aurícula izquierda; FACVD: Fracción de acortamiento del ventrículo derecho; FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; IM: Insuficiencia mitral; PSAP: Presión sistólica de arteria pulmonar; SLG: Strain longitudinal global; ST: S' tricuspídea; TAPSE: Excursión sistólica del plano lateral del anillo tricuspídeo; TSVID: Tracto de salida del ventrículo derecho; TSVI: Tracto de salida del ventrículo izquierdo; VRT: Velocidad de regurgitación tricuspídea; VTDVI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTSVI: Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo; VA: Ventriculoarterial.

**Tabla 5. Parámetros ecocardiográficos entre población respondedora y no respondedora posterior a TRC**

	<b>No Respondedores (n=51)</b>	<b>Respondedores (n=51)</b>	<b>p</b>
<b>FEVI (%)</b>	27.4 ±10.2	37.6 ± 9.8	<b>0.001</b>
<b>VTDVI ml/m<sup>2</sup></b>	132 ±55	106 ±42	<b>0.04</b>
<b>VTSVI ml/m<sup>2</sup></b>	100 ± 50	67 ±37	<b>0.01</b>
<b>Volumen AI ml/m<sup>2</sup></b>	53 ± 25	46 ±23	0.34
<b>SLG</b>	-7 ±2.5	-14 ±2.8	<b>0.02</b>
<b>Relación E/e'</b>	15 ± 7	13 ± 7	0.5
<b>FACVD (%)</b>	37 ± 16	42 ± 13	0.2
<b>TAPSE</b>	15 ± 5	20 ± 5	<b>0.01</b>
<b>VRT m/s</b>	3 ± 1	3 ± 0	0.8
<b>ST</b>	10 ± 4	11 ± 2	0.27
<b>PSAP (mmHg)</b>	41 ± 19	39 ± 12	0.52
<b>Acoplamiento VA</b>	1 ± 1	1 ± 0	0.1
<b>Periodo pre-expulsivo del TSVI (ms)</b>	136 ± 36	125 ±33	0.30
<b>Periodo pre-expulsivo del TSVD (ms)</b>	107 ± 35	107 ±30	0.99
<b>Delta de periodo pre-expulsivo entre TSVD y TSVI (ms)</b>	39 ±26	22 ± 20	<b>0.03</b>
<b>Diferencia de activación pared septal y pared posterior (ms)</b>	137.5 ± 30	97.5 ± 37	<b>0.04</b>
<b>Tiempo de llenado diastólico (%)</b>	48.5 ± 14	47.0 ± 15	0.76
<b>IM severa n (%)</b>	8 (15.6)	3 (5.8)	<b>0.02</b>

AI: Aurícula izquierda; FACVD: Fracción de acortamiento del ventrículo derecho; FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; IM: Insuficiencia mitral; PSAP: Presión sistólica de arteria pulmonar; SLG: Strain longitudinal global; ST: S' tricuspídea; TAPSE: Excursión sistólica del plano lateral del anillo tricuspídeo; TSVID: Tracto de salida del ventrículo derecho; TSVI: Tracto de salida del ventrículo izquierdo; VRT: Velocidad de regurgitación tricuspídea; VTDVI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTSVI: Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo; VA: Ventriculoarterial.

**Tabla 6. Variables basales predictoras de respuesta a TRC. Análisis de regresión multivariado.**

	<b>OR (95% IC)</b>	<b>P</b>
<b>Sexo mujer</b>	2.54 (0.172-37.57)	0.49
<b>Etiología isquémica</b>	1.2 (0.76-18.9)	0.89
<b>BCRI</b>	3.81 (1.110-35.5)	<b>0.003</b>
<b>Ancho QRS pre TRC</b>	0.962 (0.759-1.219)	0.74
<b>FEVI pre TRC</b>	0.886 (0.732-1.076)	0.226
<b>Volumen de AI pre TRC</b>	0.943 (0.861-1.03)	0.205
<b>VTSVI pre TRC</b>	0.814 (0.7-1.94)	0.78
<b>VTDVI pre TCR</b>	0.926 (0.7-0.97)	<b>0.009</b>
<b>IM severa pre TRC</b>	2.82 (0.26-30.78)	0.39
<b>TAPSE pre TRC</b>	2.147 (1.203-3.832)	<b>0.01</b>
<b>Diferencia de periodos preexpulsivos pre-TRC</b>	4.5 (1.170-27.12)	<b>0.001</b>
<b>Edad a colocación de TRC</b>	0.95 (0.861-1.05)	0.37
<b>Tiempo entre Diagnostico y TRC</b>	1.25 (0.786-2.1)	0.34
<b>IMC</b>	0.94 (0.805-1.26)	0.94

AI: Aurícula izquierda; BCRI: Bloqueo completo de rama izquierda; FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; IM: Insuficiencia mitral; IMC: Índice de masa corporal; TAPSE: Excursión sistólica del plano lateral del anillo tricuspídeo; TRC; Terapia de resincronización cardiaca; VTDVI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTSVI: Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

## 9. RESULTADOS

La población total del estudio fue de 102 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, de estos 59 (59.6%) fueron hombres y 41 (39.4%) fueron mujeres. La edad media al diagnóstico de IC fue de  $54 \pm 18.7$  años y la edad media a colocación de TRC fue de  $56 \pm 14.5$  años. La media de tiempo que pasó desde el diagnóstico hasta la colocación del TRC fue de  $3.16 \pm 2.7$  años. La etiología de la IC fue isquémica en 37 (36.7%) de los pacientes, mientras que el resto fue de etiología no isquémica (secuelas de miocarditis, miocardiopatía periparto, idiopática, chagastica etc.). Del total de población, 50 (49%) eran hipertensos y 27 (26.5%) diabéticos. La mayoría de la población se encontraba en clase funcional NYHA II y III 53 (51.9%)/41 (40.3%) respectivamente. Con respecto al tipo de dispositivo, a 80 de los pacientes (78.4%) se les implantó TRC-DAI. Se clasificó a los sujetos como respondedores a aquellos que recuperaron FEVI y tuvieron mejoría de la clase funcional, con base en esto se obtuvieron 51 (50%) respondedores y 51 (50%) no respondedores. Entre los hallazgos basales del ECG observamos que solo 87 pacientes (85.3%) tuvieron BCRI previo a TRC. Con respecto a los cambios pre y post TRC, el segmento PR pasó de  $188.7 \pm 47.5$  ms a  $148.9 \pm 35.8$  ms y el ancho de QRS pasó de  $160 \pm 29.4$  ms a  $124.7 \pm 28$  ms, por lo que se puede decir que en la población general existió una respuesta eléctrica positiva. A nivel ecocardiográfico, previo a la TRC, se encontró una FEVI de  $23.7 \pm 7.7$  %, VTDVI y VTSVI aumentados ( $139.1 \pm 66.4$  y  $108.5 \pm 60.5$ ), SLG de  $-8.1 \pm 4.4$ . Estos parámetros tuvieron mejoría posterior a TRC (FEVI de  $35.5 \pm 11.2$ %, VTDVI  $121.3 \pm 51.1$ , VTSVI  $87 \pm 47.5$  y SLG de  $-11 \pm 3.3$ ). (Las características de la población general pueden consultarse en la **tabla 1**).

Tras analizar de manera separada a ambas poblaciones: respondedora y no respondedora encontramos variables clínicas y bioquímicas muy similares entre ambas poblaciones. (**Tabla 2**) Entre las variables electrocardiográficas de ambas poblaciones se evidenció que el ancho de QRS basal ( $155 \pm 31$  vs.  $167 \pm 26$ ;  $p=0.04$ ) y el delta de QRS ( $16 \pm 23$  vs.  $24 \pm 17$ ;  $p=0.04$ ) fueron significativamente mayores en la población respondedora. La morfología de BCRI no alcanzó la significancia estadística, aunque en términos generales este patrón se presentó mayormente en la población respondedora. (**Tabla 3**).

Entre los parámetros ecocardiográficos entre población respondedora y no respondedora previos a TRC se observó que la FEVI ( $26 \pm 8.5$  vs.  $21.6 \pm 6.2$ ), y la FACVD ( $41 \pm 13$  vs.  $35 \pm 12$ ), se encontraban más afectadas en la población respondedora ( $p < 0.05$ ). Entre los parámetros de sincronía ventricular, la diferencia entre los periodos preexpulsivos fue el único que tuvo una diferencia significativa ( $38 \pm 23$  ms vs.  $53 \pm 27$  ms;  $p=0.04$ ). **(Tabla 4)**. Tras la TRC, los pacientes respondedores presentaron una mejoría significativamente mayor de la FEVI ( $27.4 \pm 10.2$  vs.  $37.6 \pm 9.8$ ;  $p=0.001$ ), SLG ( $-7 \pm 2.5$  vs.  $-14 \pm 2.8$ ;  $p=0.02$ ), VTSVI ( $100 \pm 50$  vs.  $67 \pm 37$ ;  $p=0.01$ ) y VTDVI ( $132 \pm 55$  vs.  $106 \pm 42$ ;  $p=0.04$ ). Se observó también que hubo una mayor disminución de la IM severa, de la diferencia de periodos preexpulsivos y de la diferencia de activación pared septal-pared posterior, todo lo cual indica una mejoría más pronunciada de la función del VI y de la sincronía ventricular en el grupo respondedor. **(Tabla 5)**.

Tras realizar el análisis de regresión multivariado ajustado por edad y sexo, se observó que las variables basales que predijeron la respuesta positiva a TRC fueron la morfología de BCRI (OR 3.81, 95% IC 1.110-35.5;  $p=0.003$ ) el VTDVI (OR 0.926, 95% IC 0.7-0.97;  $p=0.009$ ), el TAPSE (OR 2.147, 95% IC 1.203-3.832;  $p=0.01$ ), y la diferencia de los periodos preexpulsivos pre TRC (OR 4.5, 95% IC 1.170-27.12;  $p=0.001$ ). Llama la atención que el sexo, la etiología y el ancho del QRS no fueran variables predictoras de respuesta en nuestra población. **(Tabla 6)**.

## 10. DISCUSIÓN

Diversos estudios han demostrado la disminución de morbimortalidad y la mejoría de la calidad de vida en pacientes con IC sometidos a TRC (4, 6, 24-26, 33-35), por lo que hoy por hoy se considera parte del arsenal del tratamiento de la IC. Sin embargo, se ha observado que aun con el cumplimiento adecuado de los criterios de selección, un 20 a 40% de pacientes no responde adecuadamente a esta terapia (3-7, 27-29). El problema de la falta de respuesta a la TRC es cada vez más importante, ya que la prevalencia de pacientes con IC está en aumento, (10) y las guías internacionales cada vez amplían más las indicaciones para el uso de esta terapia.(1)

Nuestro estudio incluyó de manera inicial a 127 pacientes; sin embargo, tras aplicar los criterios de exclusión se descartaron a 25 sujetos, quedando con un total para el estudio de 102 pacientes. (**Figura 1**).

En cuanto al análisis de la población general (**Tabla 1**) observamos que la edad promedio del diagnóstico a IC es de  $54 \pm 18.7$  años, lo cual difiere de la mayoría de estudios donde la edad es alrededor de los 65 años. (14, 37, 75), esto lo adjudicamos a que en nuestro país el diagnóstico de IC se realiza de manera tardía. Otro hallazgo interesante es la proporción de pacientes mujeres en nuestro estudio, que fue del 40.2%, cuando en otros estudios va de un 20 a 30%. (14, 76) En cuanto a las comorbilidades de la población general, la DM2 y la HAS se encuentran dentro de lo que otros estudios reportan. (36) La etiología isquémica en nuestro estudio se reportó en un 36.3%, cuando en otros estudios como el de Van Bommel representó hasta el 53% de la población. Esto es interesante, ya que como se mencionó previamente, la etiología más frecuente de la IC es isquémica, y más allá de esto, hay que recordar la relación positiva de la respuesta a TRC y la etiología no isquémica.(14, 55)

Actualmente no existe un consenso sobre cuál es la definición exacta de paciente respondedor a TRC. Los estudios sugieren que la tasa de respuesta varía entre el 32% y el 91%, dependiendo de los criterios que se hayan utilizado. (68) Tampoco hay consenso sobre el plazo óptimo para evaluar dicha respuesta. Teniendo en cuenta de que la clínica es un criterio subjetivo para definir respuesta positiva y con fines de ser más precisos, decidimos agregar también la respuesta ecocardiográfica con la recuperación de  $\geq 5\%$  de la FEVI,

ya que es el parámetro ecocardiográfico más utilizado y un importante índice de la función del VI debido a su valor pronóstico clínico.(77) Tras clasificar a nuestra población, se encontró que el 50% fue respondedora y el otro 50% no lo fue. Un dato interesante fue que al clasificar a los pacientes únicamente por mejoría de clase funcional (respuesta clínica), el 78.4% fue respondedor, y cuando se clasificó únicamente por recuperación de FEVI (respuesta ecocardiográfica), el 58.7% fue respondedor. Esto nos hace confirmar lo que se ha visto en estudios previos donde la respuesta clínica es la más predominante.(37) Si bien es cierto no hay un punto de corte específico del aumento de FEVI para considerar a un paciente como respondedor, múltiples estudios han propuesto un corte de al menos 5%. (36, 37) Estudios más recientes como el de Gold y cols se han enfocado en clasificaciones que incluyen desenlaces en el seguimiento como muerte e ingreso por IC agudizada, mientras otros como el de Van Bommel (76) han optado por explorar la respuesta dual (clínica + ecocardiográfica) así como se realizó en nuestro estudio.

Algo que debemos resaltar es que únicamente el 65.7% de nuestra población contaba con TMO (betabloqueador/espironolactona/IECA o ARAII) previo a TRC. Lo cual dista mucho de los resultados encontrados en estudios internacionales, donde esta terapia se ofrece al menos al 80% de la población sometida a TRC. (78) Entre los laboratorios, el único parámetro que se encontró con un aumento importante fue el nivel de NT proBNP, el cual fue mayor que el observado en otros estudios y que puede reflejar una población con mayor disfunción ventricular.(37)

En cuanto al análisis general de ambas poblaciones (**Tabla 2**) no se encontraron diferencias significativas clínicas ni bioquímicas. En ambas poblaciones el dispositivo más colocado fue TRC-DAI en alrededor de un 80%, esto se contrasta con otros estudios donde TRC-P fue el más utilizado (36, 79) Este dato sugiere que un gran porcentaje de nuestra población ya había sufrido alguna arritmia ventricular o que contaba con criterios para la prevención primaria de la misma, lo que a la vez indica pacientes con FEVI más disminuida.

Entre las características electrocardiográficas (**Tabla 3**) se observó que los pacientes respondedores tuvieron un ancho de QRS y un delta de QRS posterior a TRC significativamente mayor a los pacientes no respondedores. Lo que refleja un mayor remodelado eléctrico en la población respondedora, mismos

hallazgos se observan en estudios previos.(36, 80) Estudios apoyan que el delta de QRS se correlaciona con una buena respuesta clínica y ecocardiográfica. (43-45, 81) En el estudio de Lapidot y cols se concluyó que la disminución del ancho del QRS  $\geq 20$  ms está asociada de manera independiente con mejoría en los desenlaces cardiovasculares a largo plazo y debe ser considerada como un parámetro de procedimiento exitoso. (46)

Entre los parámetros ecocardiograficos (**Tabla 4**), la FEVI fue significativamente menor en el grupo respondedor, esto difiere de practicante todos estudios previos, donde la FEVI es similar en ambos grupos. (52, 82) La FACVD del mismo modo fue menor en el grupo respondedor, aunque no es un parámetro que suele evaluarse de forma rutinaria en este tipo de estudios. Otro parámetro interesante que difirió entre ambos grupos fue el periodo pre expulsivo de los tractos de salida, mismo resultado se encontró en el estudio de Parsai y cols (79) donde fue evidente una diferencia de periodos (ms) mayor en el grupo respondedor, lo que refleja mayor asincronía interventricular en este grupo. Todo lo mencionado anteriormente tiene una correlación bastante lógica: los pacientes respondedores presentaron QRS más anchos y tenían más proporción de BCRI, lo cual genera mayor disincronía ventricular y esto a su vez produce mayor deterioro de la FEVI.

En cuanto a los parámetros ecocardiograficos posteriores a la TRC (**Tabla 5**), la FEVI de los pacientes respondedores mejoro significativamente a comparación de los no respondedores, también existió una disminución significativa de los volúmenes del VI en esta misma población, y del grado de insuficiencia mitral, todo esto en términos generales refleja un remodelado reverso y mejoría de la función del VI a favor de los pacientes respondedores, mismos hallazgos se encontraron en el estudio de Pitzalis (63) y Jin (78).

Previo a TRC, la diferencia entre ambos grupos del SLG no alcanzó la significancia estadística, lo que coincide con el estudio de Orszulak (83); aunque es cierto que los pacientes respondedores tuvieron un SLG más cercano a la normalidad, lo cual se ha visto en diversos estudios como en el metaanálisis de Bazoukis y cols (84), éste mismo estudio también concluyó que los pacientes respondedores presentan una mejoría mayor en el SLG posterior a TRC, mismo comportamiento se presentó en nuestro estudio. Interesantemente,

Bazoukis propone que el delta del SLG debería ser considerado como un parámetro definitorio de respuesta a TRC. La sincronía inter e intra ventricular en los pacientes respondedores también se vio favorecida, en el estudio de Bommel y cols (76) se observó el mismo comportamiento, mientras que en el estudio de Pitzalis (63) no hubo diferencia en los parámetros de sincronía posterior a TRC en ambos grupos. El TAPSE en los pacientes respondedores también difirió en ambos grupos, aparentemente con un decremento con respecto al basal en el grupo no respondedor, estudios previos han confirmado que los pacientes respondedores tienden a tener un TAPSE mayor posterior a TRC.(37, 85)

Las variables basales predictoras de respuesta positiva a TRC (**Tabla 6**) fueron el BCRI, el VTDVI, el TAPSE y la diferencia de periodos preexpulsivos. En cuanto al BCRI como variable predictora ya ha sido ampliamente validado. (75, 86-88) En cuanto a los volúmenes basales se confirma que cuanto menores sean hay mayor posibilidad de respuesta y viceversa.(14, 52, 78, 86) Con respecto al TAPSE basal también existe evidencia sobre esta variable como predictor de respuesta.(89) En el estudio de Capelli (85) el análisis de regresión lineal mostró una correlación significativa entre el remodelado reverso del VI y el TAPSE basal, mientras que no se observó ninguna correlación con otros parámetros funcionales del VD o la dimensión del VD. En general, en estudios previos no se ha encontrado que los parámetros de sincronía puedan ser usados como predictores de respuesta (56), sin embargo, en nuestros resultados la diferencia de periodos preexpulsivos fue una variable predictora. Variables ampliamente validadas como el sexo, la etiología, ancho de QRS no se encontraron como predictores de respuesta positiva en el presente estudio.

## 11. CONCLUSIONES:

El presente estudio es el primero en analizar a pacientes con IC sometidos a TRC en población Mexicana, presentamos un panorama general de estos pacientes, y con base en variables clínicas, bioquímicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas analizamos el comportamiento previo y posterior a la TRC. Se demostró que existen variables independientes capaces de predecir una respuesta positiva a TRC, dichas variables fueron el BCRI, TAPSE, VTDVI y la diferencia de periodos preexpulsivos; con estas variables, las cuales a su vez son accesibles y de fácil medición se podría lograr una mejor selección de los pacientes y así disminuir la proporción de pacientes no respondedores. Un valor agregado de nuestro trabajo es que se utilizó una definición clínica y ecocardiográfica de respuesta a TRC la cual pudiera ofrecer una evaluación más acertada. Se deben realizar estudios prospectivos con la evaluación de nuevos parámetros ecocardiograficos enfocados en la mecánica y sincronía ventricular para identificar variables predictoras más precisas.

**Limitaciones:** Una gran proporción de pacientes se sometió a TRC sin cumplir con los criterios de selección para esta terapia, por ejemplo no todos contaban con TMO, además de que no se midieron de manera rutinaria las medidas de disincronia con doppler tisular o mecánica ventricular, tampoco se tomó en todos los pacientes la medición de volúmenes del VI, lo cual habría agregado valor a la definición de respuesta positiva. Consideramos que de primera instancia se debe llegar a un consenso sobre la definición de repuesta positiva a TRC, ya que hasta no tener clara esta definición los resultados entre los diferentes estudios seguirán siendo heterogéneos.

## 12. BIBLIOGRAFIA

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.
2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;101161cir0000000000001063.
3. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M, et al. Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011;123(10):1061-72.
4. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346(24):1845-53.
5. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(12):2026-33.
6. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*. 2001;344(12):873-80.
7. Yu CM, Fung WH, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE, Lau CP. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2003;91(6):684-8.
8. Coronel R, de Groot JR, van Lieshout JJ. Defining heart failure. *Cardiovasc Res*. 50. England2001. p. 419-22.
9. Tan LB, Williams SG, Tan DK, Cohen-Solal A. So many definitions of heart failure: are they all universally valid? A critical appraisal. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8(2):217-28.
10. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(1):30-41.
11. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-858.
12. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137-46.

13. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(3):242-52.
14. Rinkuniene D, Bucyte S, Ceseviciute K, Abramavicius S, Baronaite-Dudoniene K, Laukaitiene J, et al. Predictors of positive response to cardiac resynchronization therapy. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014;14:55.
15. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1574-85.
16. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787-847.
17. Gheorghiu M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation.* 1998;97(3):282-9.
18. González-Pacheco H, Álvarez-Sangabriel A, Martínez-Sánchez C, Briseño-Cruz JL, Altamirano-Castillo A, Mendoza-García S, et al. Clinical phenotypes, aetiologies, management, and mortality in acute heart failure: a single-institution study in Latin-America. *ESC Heart Fail.* 2021;8(1):423-37.
19. Segovia Cubero J, Alonso-Pulpón Rivera L, Pereira Moral R, Silva Melchor L. [Heart failure: etiology and approach to diagnosis]. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57(3):250-9.
20. King M, Kingery J, Casey B. Diagnosis and evaluation of heart failure. *Am Fam Physician.* 2012;85(12):1161-8.
21. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347(18):1397-402.
22. Friedrich EB, Böhm M. Management of end stage heart failure. *Heart.* 2007;93(5):626-31.
23. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The CARE-HF study (CArdiac RESynchronisation in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *Eur J Heart Fail.* 2001;3(4):481-9.
24. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2140-50.

25. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1539-49.
26. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *Jama*. 2003;289(20):2685-94.
27. Auricchio A, Prinzen FW. Non-responders to cardiac resynchronization therapy: the magnitude of the problem and the issues. *Circ J*. 2011;75(3):521-7.
28. Prinzen FW, Vernoooy K, Auricchio A. Cardiac resynchronization therapy: state-of-the-art of current applications, guidelines, ongoing trials, and areas of controversy. *Circulation*. 2013;128(22):2407-18.
29. Daubert JC, Saxon L, Adamson PB, Auricchio A, Berger RD, Beshai JF, et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management. *Europace*. 2012;14(9):1236-86.
30. Gervais R, Leclercq C, Shankar A, Jacobs S, Eiskjaer H, Johannessen A, et al. Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a sub-analysis of the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(7):699-705.
31. Olshansky B, Day JD, Sullivan RM, Yong P, Galle E, Steinberg JS. Does cardiac resynchronization therapy provide unrecognized benefit in patients with prolonged PR intervals? The impact of restoring atrioventricular synchrony: an analysis from the COMPANION Trial. *Heart Rhythm*. 2012;9(1):34-9.
32. Leclercq C, Hare JM. Ventricular resynchronization: current state of the art. *Circulation*. 2004;109(3):296-9.
33. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(23):1834-43.
34. Goldenberg I, Kutiyifa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med*. 2014;370(18):1694-701.
35. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. 2010;363(25):2385-95.
36. Lin H, Zhou Y, Xu G. Predictors for cardiac resynchronization therapy response: the importance of QRS morphology and left ventricular lead position. *Int Heart J*. 2014;55(3):256-63.
37. Abreu A, Oliveira M, Silva Cunha P, Santa Clara H, Santos V, Portugal G, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy: A prospective cohort study. *Rev Port Cardiol*. 2017;36(6):417-25.

38. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, Schalij MJ, Zhang Q, van der Wall EE, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2005;112(11):1580-6.
39. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J*. 2013;34(46):3547-56.
40. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1329-38.
41. Steffel J, Robertson M, Singh JP, Abraham WT, Bax JJ, Borer JS, et al. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. *Eur Heart J*. 2015;36(30):1983-9.
42. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1395-405.
43. Zhang J, Zhang Y, Zhou X, Li J, Li Y, Xu G, et al. QRS duration shortening predicts left ventricular reverse remodelling in patients with dilated cardiomyopathy after cardiac resynchronization therapy. *Acta Cardiol*. 2015;70(3):307-13.
44. Ma J, Liu Y, Dong Y, Chen M, Xia L, Xu M. Association between changes in QRS width and echocardiographic responses to cardiac resynchronization therapy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(2):e18684.
45. Bazoukis G, Naka KK, Alsheikh-Ali A, Tse G, Letsas KP, Korantzopoulos P, et al. Association of QRS narrowing with response to cardiac resynchronization therapy-a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart Fail Rev*. 2020;25(5):745-56.
46. Lapidot D, Rav-Acha M, Bdolah-Abram T, Farkash R, Glikson M, Hasin T. QRS Narrowing Following CRT Implantation: Predictors, Dynamics, and Association with Improved Long-Term Outcome. *J Clin Med*. 2022;11(5).
47. Woods B, Hawkins N, Mealing S, Sutton A, Abraham WT, Beshai JF, et al. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart*. 2015;101(22):1800-6.
48. Sipahi I, Chou JC, Hyden M, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2012;163(2):260-7.e3.
49. Cunnington C, Kwok CS, Satchithananda DK, Patwala A, Khan MA, Zaidi A, et al. Cardiac resynchronisation therapy is not associated with a reduction in mortality or heart failure hospitalisation in patients with non-left bundle branch block QRS morphology: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2015;101(18):1456-62.

50. Kutyifa V, Stockburger M, Daubert JP, Holmqvist F, Olshansky B, Schuger C, et al. PR interval identifies clinical response in patients with non-left bundle branch block: a Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy substudy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7(4):645-51.
51. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(9):1834-40.
52. Díaz-Infante E, Mont L, Leal J, García-Bolao I, Fernández-Lozano I, Hernández-Madrid A, et al. Predictors of lack of response to resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 2005;95(12):1436-40.
53. Ghio S, Freemantle N, Scelsi L, Serio A, Magrini G, Pasotti M, et al. Long-term left ventricular reverse remodelling with cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(5):480-8.
54. Rickard J, Michtalik H, Sharma R, Berger Z, Iyoha E, Green AR, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy: A systematic review. *Int J Cardiol.* 2016;225:345-52.
55. Gasparini M, Mantica M, Galimberti P, Genovese L, Pini D, Faletta F, et al. Is the outcome of cardiac resynchronization therapy related to the underlying etiology? *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003;26(1p2):175-80.
56. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation.* 2008;117(20):2608-16.
57. Yu CM, Sanderson JE, Gorcsan J, 3rd. Echocardiography, dyssynchrony, and the response to cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2010;31(19):2326-37.
58. Cazeau S, Bordachar P, Jauvert G, Lazarus A, Alonso C, Vandrell MC, et al. Echocardiographic modeling of cardiac dyssynchrony before and during multisite stimulation: a prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003;26(1p2):137-43.
59. Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B, Vanderheyden M, Goethals M, De Zutter M, et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation.* 2004;109(8):978-83.
60. Notabartolo D, Merlino JD, Smith AL, DeLurgio DB, Vera FV, Easley KA, et al. Usefulness of the peak velocity difference by tissue Doppler imaging technique as an effective predictor of response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 2004;94(6):817-20.
61. Knebel F, Schattke S, Bondke H, Richter C, Melzer C, Dreger H, et al. Implementation of seven echocardiographic parameters of myocardial asynchrony to improve the long-term response rate of cardiac resynchronization therapy (CRT). *Cardiovasc Ultrasound.* 2008;6:58.

62. Serri K, Lafitte S, Amyot R, Sauvé C, Roudaut R. Echocardiographic evaluation of cardiac dyssynchrony. *Can J Cardiol.* 2007;23(4):303-10.
63. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, Massari F, Rizzon B, Luzzi G, et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(9):1615-22.
64. Ruiz-Esparza E, Roldán FJ, Vargas-Barrón J, Romero-Cárdenas A, Vázquez-Antona C, Erdmenger-Orellana J. [Echocardiographic assessment of ventricular synchrony. Implications to patient selection and treatment outcome]. *Arch Cardiol Mex.* 2009;79 Suppl 2:63-70.
65. Moubarak G, Viart G, Anselme F. Acute correction of electromechanical dyssynchrony and response to cardiac resynchronization therapy. *ESC Heart Fail.* 2020;7(3):1302-8.
66. Bleeker GB, Bax JJ, Fung JW, van der Wall EE, Zhang Q, Schalij MJ, et al. Clinical versus echocardiographic parameters to assess response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 2006;97(2):260-3.
67. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017;3(1):7-11.
68. Fornwalt BK, Sprague WW, BeDell P, Suever JD, Gerritse B, Merlino JD, et al. Agreement is poor among current criteria used to define response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2010;121(18):1985-91.
69. Vassallo JA, Cassidy DM, Marchlinski FE, Buxton AE, Waxman HL, Doherty JU, et al. Endocardial activation of left bundle branch block. *Circulation.* 1984;69(5):914-23.
70. Strauss DG, Selvester RH, Wagner GS. Defining left bundle branch block in the era of cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 2011;107(6):927-34.
71. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier AR, et al. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(12):2109-16.
72. Reuter S, Garrigue S, Barold SS, Jais P, Hocini M, Haissaguerre M, et al. Comparison of characteristics in responders versus nonresponders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 2002;89(3):346-50.
73. Sjøgaard P, Egeblad H, Kim WY, Jensen HK, Pedersen AK, Kristensen B, et al. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(4):723-30.
74. Yu CM, Yang H, Lau CP, Wang Q, Wang S, Lam L, et al. Regional left ventricle mechanical asynchrony in patients with heart disease and normal QRS duration: implication for biventricular pacing therapy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003;26(2 Pt 1):562-70.

75. Hsu JC, Solomon SD, Bourgoun M, McNitt S, Goldenberg I, Klein H, et al. Predictors of super-response to cardiac resynchronization therapy and associated improvement in clinical outcome: the MADIT-CRT (multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(25):2366-73.
76. van Bommel RJ, Bax JJ, Abraham WT, Chung ES, Pires LA, Tavazzi L, et al. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT (Predictors of Response to CRT) sub-analysis. *Eur Heart J*. 2009;30(20):2470-7.
77. Konstam MA, Kramer DG, Patel AR, Maron MS, Udelson JE. Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(1):98-108.
78. Jin H, Gu M, Hua W, Fan XH, Niu HX, Ding LG, et al. Predictors of super-response to cardiac resynchronization therapy: the significance of heart failure medication, pre-implant left ventricular geometry and high percentage of biventricular pacing. *J Geriatr Cardiol*. 2017;14(12):737-42.
79. Parsai C, Bijmens B, Sutherland GR, Baltabaeva A, Claus P, Marciniak M, et al. Toward understanding response to cardiac resynchronization therapy: left ventricular dyssynchrony is only one of multiple mechanisms. *Eur Heart J*. 2009;30(8):940-9.
80. Lecoq G, Leclercq C, Leray E, Crocq C, Alonso C, de Place C, et al. Clinical and electrocardiographic predictors of a positive response to cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26(11):1094-100.
81. Sebag FA, Martins RP, Defaye P, Hidden-Lucet F, Mabo P, Daubert JC, et al. Reverse electrical remodeling by cardiac resynchronization therapy: prevalence and clinical impact. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(11):1219-27.
82. Rath B, Willy K, Wolfes J, Ellermann C, Reinke F, Köbe J, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy in patients with chronic right ventricular pacing. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(6):877-83.
83. Orszulak M, Filipecki A, Wrobel W, Berger-Kuczka A, Orszulak W, Urbanczyk-Swic D, et al. Left ventricular global longitudinal strain in predicting CRT response: one more J-shaped curve in medicine. *Heart Vessels*. 2021;36(7):999-1008.
84. Bazoukis G, Thomopoulos C, Tse G, Tsioufis K, Nihoyannopoulos P. Global longitudinal strain predicts responders after cardiac resynchronization therapy-a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2022;27(3):827-36.
85. Cappelli F, Cristina Porciani M, Ricceri I, Perrotta L, Ricciardi G, Pieragnoli P, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion evaluation improves selection of cardiac resynchronization therapy patients. *Clin Cardiol*. 2010;33(9):578-82.

86. Park MY, Altman RK, Orencole M, Kumar P, Parks KA, Heist KE, et al. Characteristics of responders to cardiac resynchronization therapy: the impact of echocardiographic left ventricular volume. *Clin Cardiol.* 2012;35(12):777-80.
87. Sweeney MO, van Bommel RJ, SchaliJ MJ, Borleffs CJ, 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.
88. Tian Y, Zhang P, Li X, Gao Y, Zhu T, Wang L, et al. True complete left bundle branch block morphology strongly predicts good response to cardiac resynchronization therapy. *Europace.* 2013;15(10):1499-506.
89. Kjaergaard J, Ghio S, St John Sutton M, Hassager C. Tricuspid annular plane systolic excursion and response to cardiac resynchronization therapy: results from the REVERSE trial. *J Card Fail.* 2011;17(2):100-7.