

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA

“San Vicente Mártir”



**OPTIMIZACIÓN DEL IMPLANTE DE TERAPIA
DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA A TRAVÉS
DE UN SISTEMA DE NAVEGACIÓN
ELECTROMAGNÉTICA**

TRABAJO DE FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
“GRADO EN MEDICINA”

Presentado por:

D^a Ana Vallejo Yuste

Tutor:

Dr. Aurelio Quesada Dorador

Valencia, a 9 de mayo de 2022



Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, a mi tutor, el Dr. Aurelio Quesada Dorador. Por haberme ayudado y guiado en la realización de este Trabajo de Fin de Grado. Gracias por la implicación y la paciencia conmigo.

A la Universidad Católica de Valencia y a sus profesores por haberme formado durante estos seis años para lo que es, sin duda, la mejor profesión del mundo.

A mi familia. En especial a mis padres y mis hermanos, por haberme apoyado durante este camino y haber creído en mi desde el principio. Sin vosotros no habría llegado hasta aquí.

Y, por último, a mis amigos. Por haber compartido conmigo estos seis años (que se han pasado mucho más rápido de lo que imaginábamos) y haberme hecho disfrutar desde el primer día. Siempre recordaré esta etapa con mucho cariño.



Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

ÍNDICE DE CONTENIDO

1. ABREVIATURAS	1
2. RESUMEN.....	3
3. INTRODUCCIÓN	5
3.1. DEFECTOS EN LA CONDUCCIÓN INTRAVENTRICULAR.....	5
3.1.1. Anatomía y fisiología de la actividad eléctrica del corazón.....	5
3.1.2. Trastornos de conducción intraventricular	6
3.1.2.1. Bloqueo de rama izquierda.....	7
3.1.2.2. Bloqueo de rama derecha.....	7
3.1.2.3. Hemibloqueos.....	8
3.1.2.4. Trastorno inespecífico de conducción intraventricular.....	8
3.1.3. Repercusión de los trastornos de conducción.....	9
3.2. TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA	10
3.2.1. Concepto de TRC.....	10
3.2.2. Indicaciones de TRC.....	10
3.2.3. Técnica de implante del dispositivo.....	14
3.2.4. Respuesta a la TRC convencional.....	15
3.2.5. Estimulación multipunto del VI.....	19
3.2.6. Estimulación permanente del haz de His.....	20
3.3. SISTEMA DE MAPEO TRIDIMENSIONAL.....	20
3.3.1. Fundamentos y bases de los sistemas de mapeo.....	20
3.3.2. Técnicas de mapeo.....	22
3.3.3. Usos de los sistemas de mapeo en la actualidad.....	23
3.3.4. Ventajas y desventajas de los sistemas de mapeo.....	23
3.4. EXPERIENCIAS PREVIAS DE IMPLANTE EN PUNTOS DE MAYOR RE- TRASO.....	24
3.4.1. Distancia interelectrodos ventriculares.....	24
3.4.2. Selección de venas de los sitios de mayor retraso.....	25
4. HIPOTESIS Y OBJETIVOS	28
4.1. HIPOTESIS.....	28

4.2. OBJETIVOS	28
4.2.1. Objetivo primario.....	28
4.2.2. Objetivos secundarios.....	28
5. MATERIAL Y MÉTODOS	30
5.1. TIPO DE ESTUDIO.....	30
5.2. APROBACIÓN DEL ESTUDIO.....	30
5.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	31
5.3.1. Grupos estudiados.....	31
5.3.2. Criterios de inclusión.....	31
5.3.3. Criterios de exclusión.....	32
5.4. FUENTES DE DATOS.....	33
5.5. VARIABLES ESTUDIADAS	33
5.5.1. Variables demográficas.....	33
5.5.2. Variables clínicas.....	33
5.5.3. Variables electrocardiográficas.....	34
5.5.4. Variables ecocardiográficas.....	35
5.6. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.....	35
5.6.1. Variables clínicas.....	36
5.6.2. Variables electrocardiográficas.....	36
5.6.3. Variables ecocardiográficas.....	37
5.7. IMPLANTE DEL DISPOSITIVO.....	39
5.8. PROGRAMACIÓN DEL DISPOSITIVO.....	39
5.9. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES.....	40
5.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	40
6. RESULTADOS.....	42
6.1. CARACTERÍSTICAS BASALES.....	42
6.2. PATRONES DE ACTIVACIÓN INTRAVENTRICULAR EN PACIENTES CON TRASTORNO DE LA CONDUCCIÓN ‘NO BRI’	45
6.2.1. Patrón de activación en el trastorno inespecífico de activación intraven- ricular (TICIV).....	46
6.2.2. Patrón de activación en el hemibloqueo anterior izquierdo (HBA).....	47
6.2.3. Patrón de activación en el bloqueo de rama derecha (BRD).....	48

6.3. SEGUIMIENTO.....	48
6.3.1. Mejoría clínica en los pacientes sin BRI tras el implante de TRC.....	54
6.3.1.1. Comparación de la mejoría clínica del grupo ‘NO BRI’ con el grupo ‘BRI’.....	56
6.3.2. Cambios en el electrocardiograma en los pacientes sin BRI tras el implante de TRC.	59
6.3.2.1. Comparación de los cambios electrocardiográficos del grupo ‘NO BRI’ con el grupo ‘BRI’.....	60
6.3.3. Cambios en el ecocardiograma en los pacientes sin BRI tras el implante de TRC.....	61
6.3.3.1. FE VI.....	61
6.3.3.2. Remodelado inverso.....	62
6.3.3.3. Regurgitación mitral, función diastólica y HTP.....	64
6.3.3.4. Comparación de los cambios ecocardiográficos del grupo ‘NO BRI’ con el grupo ‘BRI’.....	65
7. DISCUSIÓN.....	68
7.1. MEJORÍA CLÍNICA EN PACIENTES CON TRASTORNO DE LA CONDUCCIÓN ‘NO BRI’ TRAS EL IMPLANTE DE TRC.....	68
7.2. PATRONES DE ACTIVACIÓN INTRAVENTRICULAR EN PACIENTES CON TRASTORNO DE LA CONDUCCIÓN ‘NO BRI’.....	70
7.3. CAMBIOS EN EL ELECTROCARDIOGRAMA EN PACIENTES CON TRASTORNO DE LA CONDUCCIÓN ‘NO BRI’ TRAS EL IMPLANTE DE TRC.....	73
7.4. CAMBIOS EN EL ECOCARDIOGRAMA EN PACIENTES CON TRASTORNO DE LA CONDUCCIÓN ‘NO BRI’ TRAS EL IMPLANTE DE TRC.....	73
7.5. PERSPECTIVAS DE FUTURO.....	74
7.6. LIMITACIONES.....	75
8. CONCLUSIONES.....	77
9. BIBLIOGRAFÍA.....	78
10. ANEXOS.....	86

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1.</i> Comparación de las características basales en los pacientes de ambos grupos (grupo 1 ‘no BRI’ y grupo 2 ‘BRI’).....	42
<i>Tabla 2.</i> Valores basales y de seguimiento de las variables cuantitativas en el grupo ‘no BRI’.....	50
<i>Tabla 3.</i> Valores basales y de seguimiento de las variables cuantitativas en el grupo ‘BRI’.....	51
<i>Tabla 4.</i> Variación de las variables cuantitativas entre el estado basal y el seguimiento en ambos grupos.....	52
<i>Tabla 5.</i> Comparación de la variación de las variables cuantitativas entre ambos grupos.....	53
<i>Tabla 6.</i> Beneficio en el uso de tratamiento médico tras el implante de TRC en el grupo ‘no BRI’.....	56
<i>Tabla 7.</i> Comparación del beneficio según la clase funcional de la NYHA en ambos grupos.....	56
<i>Tabla 8.</i> Comparación del beneficio de la TRC sobre la clase funcional de la NYHA en los dos grupos de estudio.....	57
<i>Tabla 9.</i> Porcentaje de pacientes que se beneficiaron de la TRC en ambos grupos.....	58
<i>Tabla 10.</i> Beneficio en la regurgitación mitral, función diastólica e HTP tras el implante de la TRC en el grupo ‘no BRI’.....	64

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1:</i> Recomendaciones para la TRC en pacientes en ritmo sinusal (últimas guías ESC, 2021) (26).....	13
<i>Figura 2:</i> tabla resumen los principales estudios aleatorizados sobre TRC que incluyeron a pacientes con síntomas de IC en clase NYHA III-IV, ritmo sinusal, FE VI baja (< 35-40%) e intervalo QRS largo (≥ 120 ms). (24).....	14
<i>Figura 3:</i> Cinco ejemplos de pacientes de diferente morfología QRS y asincronía de tensión radial, con respuesta de fracción de eyección (FE) y resultado a largo plazo después de la terapia de resincronización cardíaca (TRC). BRI: bloqueo de rama izquierda; IVCD, retraso en la conducción interventricular; RBBB, bloqueo de rama derecha. (68).....	18
<i>Figura 4:</i> Representación gráfica de un set de parches con los cuales se crea artificialmente un campo con gradientes de voltaje eléctrico a través del tórax de un paciente (53).....	21
<i>Figura 5:</i> Presentación gráfica del espaciado de electrodos de las opciones actuales de cables cuadripolares. Boston Scientific: (A) Acuity X4 Spiral L, (B) Spiral S, and (C) Straight; St. Jude Medical: (D) Quartet 1458Q; Medtronic: (E) Attain Performa (4298, 4398, and S 4598); Biotronik: (F) Sentus (59).....	24
<i>Figura 6:</i> Colocación de un cable cuadripolar en una vena cardíaca distal. El electrodo distal (1) se coloca cerca de un área de infarto de miocardio y un área de estimulación del nervio frénico, mientras que 2, 3 y 4 se colocan cerca del sitio de estimulación óptima. (59).....	25
<i>Figura 7:</i> (A) Venograma coronario de un paciente sometido a implantación de terapia de resincronización cardíaca. (B) Radiografía de la colocación final del cable del VI. (C) Mapa electroanatómico venoso coronario. (61).....	27
<i>Figura 8:</i> Evaluación de los diferentes grados de disfunción diastólica por ecografía.	

(65).....	38
<i>Figura 9:</i> VectorGuide™ incluye una prueba VD-VI automatizada que permite determinar rápidamente qué electrodo está más cerca del sitio de la última activación. (64)....	
40	
<i>Figura 10:</i> Patrón de activación ventricular del paciente nº4 (TICIV + HBA).....	
46	
<i>Figura 11:</i> Patrón de activación ventricular del paciente nº7 (HBA + BRD).....	
47	
<i>Figura 12:</i> Patrón de activación ventricular del paciente nº5 (BRD).....	
48	
<i>Figura 13:</i> A. Variación individual en la clase funcional de la NYHA en los pacientes del grupo ‘NO BRI’. B. Evolución de la clase funcional de la NYHA en el grupo ‘NO BRI’, indicando el número de pacientes en clases III y IV frente a clases I y II, en estado basal y en el seguimiento.....	
54	
<i>Figura 14:</i> A. Variación individual en el test de Minnesota en los pacientes del grupo ‘NO BRI’. B: Puntuación obtenida en el test de Minnesota, previa al implante y tras el implante de los pacientes del grupo “no BRI”.....	
55	
<i>Figura 15:</i> Comparación de la variación en la puntuación obtenida en el test de Minnesota entre los pacientes del grupo “no BRI” y el grupo “BRI”.....	
57	
<i>Figura 16:</i> A. Variación individual en la duración del complejo QRS en los pacientes del grupo ‘NO BRI’. B. Duración del QRS basal y en el seguimiento de los pacientes del grupo “no BRI”.....	
59	
<i>Figura 17:</i> A. Variación individual en la duración del intervalo QTc en los pacientes del grupo ‘NO BRI’. B. Duración del intervalo QTc basal y en el seguimiento de los pacientes del grupo “no BRI”.....	
60	
<i>Figura 18:</i> A. Comparación de la variación en la duración del QRS en los pacientes del grupo ‘NO BRI’ y el grupo ‘BRI’. B. Comparación de la variación en la duración del intervalo QTc en los pacientes del grupo ‘NO BRI’ y el grupo ‘BRI’.....	
61	
<i>Figura 19:</i> A. Variación individual de la FE VI en los pacientes del grupo ‘NO BRI’. B. Comparación de la FE VI del estado basal y el seguimiento en los pacientes del grupo ‘NO BRI’.....	
62	

<i>Figura 20:</i> A. Variación individual el VTSVI en los pacientes del grupo ‘NO BRI’. B. Comparación del VTSVI del estado basal y el seguimiento en los pacientes del grupo ‘NO BRI’	63
<i>Figura 21:</i> A. Variación individual el VAI en los pacientes del grupo ‘NO BRI’. B. Comparación del VAI del estado basal y el seguimiento en los pacientes del grupo ‘NO BRI’	63
<i>Figura 22:</i> A. Variación de la HTP entre el estado basal y el seguimiento en el grupo “no BRI”	64
<i>Figura 23:</i> Comparación de la variación de la FE VI entre el grupo “no BRI” y el grupo “BRI”	66
<i>Figura 24:</i> Comparación de la variación en los parámetros indicadores de remodelado inverso entre el grupo “no BRI” y el grupo “BRI”. A. Variación del VTSVI. B. Variación del VTDVI. C. Variación en el DTSVI. D. Variación en el DTDVI. E. Variación en el VAI.....	67
<i>Figura 25:</i> Curva de Kaplan-Meier para ausencia de evento de IC y muerte cardíaca durante 12 meses en el grupo QLV y el grupo control. (67).....	69
<i>Figura 26:</i> Dos ejemplos de mediciones QLV. Los calibradores están alineados con el inicio del QRS y el pico del electrograma ventricular izquierdo. (62).....	71
<i>Figura 27:</i> A. TICIV: se observa una zona de activación más retardada que corresponde a la zona basal de la pared lateral del VI. B. HBA: la zona de mayor retraso se corresponde con la zona media de la pared lateral del VI. C. BRD: la zona más retrasada se representa en el tracto de salida del VD.....	72

1. ABREVIATURAS

- AI: aurícula izquierda
- AV: Auriculoventricular
- BRD: Bloqueo de rama derecha
- BRI: Bloqueo de rama izquierda
- DAI: Desfibrilador automático implantable
- DM: Diabetes Mellitus
- DTDVI: Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo
- DTSVI: Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo
- ECG: Electrocardiograma
- ERC: Enfermedad renal crónica
- ESC: Sociedad Española de Cardiología
- FA: Fibrilación auricular
- FE VI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
- HTA: Hipertensión arterial
- HTP: Hipertensión pulmonar
- IAM: Infarto agudo de miocardio
- IC: Insuficiencia cardiaca
- lpm: Latidos por minuto
- MEC: mapeo electromagnético del corazón
- NYHA: New York Heart Association
- O2: Oxígeno
- OAD: Oblicua anterior derecha
- OAI: Oblicua anterior izquierda

- OSC: ostium del seno coronario
- PA: Presión arterial
- PAPs: Presión arterial pulmonar sistólica
- QTc: Duración del QT corregido
- SA: Sinoauricular
- SC: Seno coronario
- TCIV: Trastorno inespecífico de la conducción Intraventricular
- TRC: Terapia de resincronización cardiaca
- TRC-D: TRC con función de desfibrilador
- TRC-M: TRC con función de marcapasos
- TV/FV: Taquicardia ventricular o fibrilación ventricular
- VAI: Volumen de la aurícula izquierda
- VD: Ventrículo derecho
- VI: Ventrículo izquierdo
- VTDVI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo
- VTSVI: Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo

2. RESUMEN

RESUMEN

Introducción: Diversos trabajos han cuestionado la magnitud del beneficio de la terapia de resincronización cardiaca (TRC) en pacientes sin bloqueo de rama izquierda (BRI). Esta peor respuesta podría ser debida a la localización subóptima de los electrodos. Planteamos la hipótesis de que en pacientes no-BRI, un implante dirigido por el mapeo electroanatómico ventricular localizando las zonas de mayor retraso de activación mejorará el resultado de la TRC.

Material y métodos: Incluimos 7 pacientes no-BRI. Para localizar las zonas de activación más retrasadas se creó un mapa de activación electromagnética usando el navegador Ensite Precision conectado al catéter ventricular derecho y a una guía con capacidad de registro eléctrico en su extremo distal. Se registraron los datos ECG, clínicos y ecocardiográficos basalmente y postimplante, comparándose con 7 pacientes BRI (grupo de referencia).

Resultados: En los pacientes no-BRI se pudieron definir varios patrones de activación según el trastorno de conducción. Todos mejoraron en el seguimiento en la clase funcional de la NYHA ($p=0,011$) y en el test de Minnesota ($7,85\pm 4,63$; $p=0,004$). La reducción de la duración del QRS fue $14,57\pm 9,86$ ms ($p=0,008$), la FEVI aumentó $8,22\pm 4,62$ ms ($p=0,003$), el VTSVI se redujo en $15,71\pm 12,23$ ml ($p=0,0145$) y el VTDVI en $10,42\pm 5,15$ ml ($p=0,002$). No existieron diferencias significativas respecto de los cambios en los pacientes BRI.

Conclusiones: La TRC guiada por mapeo electroanatómico en pacientes no-BRI produjo mejoría clínica y estructural significativa y de magnitud similar a los pacientes BRI. Varios patrones de activación ventricular según el trastorno de conducción fueron observados.

Palabras claves: Terapia de resincronización cardiaca, sistema de navegación electromagnética.

ABSTRACT

Introduction: Several studies have questioned the magnitude of the benefit of cardiac resynchronization therapy (CRT) in patients without left bundle branch block (LBBB). This worse response could be due to suboptimal electrode localization. We hypothesized that in non-LBBB patients, an implant directed by ventricular electroanatomic mapping localizing the areas of greatest activation delay will improve the outcome of CRT.

Material and methods: We included 7 non-LBBB patients. To locate the most delayed activation zones, an electromagnetic activation map was created using the Ensite Precision navigator connected to the right ventricular catheter and a guidewire with electrical recording capability at its distal end. ECG, clinical and echocardiographic data were recorded baseline and postimplantation, and compared with 7 LBBB patients (reference group).

Results: In non-LBBB patients, several activation patterns could be defined according to the conduction disorder. All improved at follow-up in NYHA functional class ($p=0.011$) and in the Minnesota test (7.85 ± 4.63 ; $p=0.004$). QRS duration reduction was 14.57 ± 9.86 ms ($p=0.008$), LVEF increased 8.22 ± 4.62 ms ($p=0.003$), LVESV was reduced by 15.71 ± 12.23 ml ($p=0.0145$) and LVEDV by 10.42 ± 5.15 ml ($p=0.002$). There were no significant differences with respect to changes in BRI patients.

Conclusions: CRT guided by electroanatomic mapping in non-LBBB patients produced significant clinical and structural improvement and of similar magnitude to LBBB patients. Several patterns of ventricular activation according to conduction disorder were observed.

Key words: cardiac resynchronization therapy, electromagnetic navigation system.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. DEFECTOS EN LA CONDUCCIÓN INTRAVENTRICULAR

3.1.1. Anatomía y fisiología de la actividad eléctrica del corazón

El corazón es el órgano encargado de bombear la sangre a todas las células del cuerpo a través de los vasos sanguíneos. Está formado por dos aurículas y dos ventrículos que se contraen de manera ordenada y coordinada para formar el ciclo cardiaco. El ciclo cardiaco se compone de dos fases: diástole (los ventrículos están relajados, llenándose de sangre que después tendrán que expulsar) y sístole (los ventrículos se contraen provocando la eyección de la sangre) (1).

Funciona como dos bombas separadas. Una derecha que recibe la sangre desde las venas cavas inferior y superior e impulsa la sangre hacia los pulmones a través de la arteria pulmonar. Y una izquierda que recibe la sangre de las venas pulmonares y la impulsa hacia los órganos periféricos mediante la arteria aorta. (2)

La contracción y relajación del corazón es posible gracias a un sistema de conducción cardiaco. Este sistema está formado por el nodo sinusal, el nodo auriculoventricular y el haz de His, que incluye las ramas derecha e izquierda del haz, así como el sistema de Purkinje (3).

En un corazón sano, el nodo sinusal, conocido como marcapasos fisiológico, es el responsable del latido cardiaco. Las células del nodo SA tienen la capacidad de contraerse sin la necesidad de un estímulo externo. A esta propiedad se le denomina automatismo. Conforme se avanza a otros elementos la frecuencia de activación es más lenta. Así, cuando el nodo sinusal no funciona correctamente esta propiedad recae sobre otros marcapasos, siendo el nodo auriculoventricular el siguiente en rapidez (4,5).

En condiciones normales, la onda de despolarización formada en el nodo sinusal se expande a través de la aurícula derecha e izquierda, provocando la contracción auricular (6). A continuación, la actividad eléctrica llega hasta el nodo auriculoventricular y al haz de His. El haz de His se divide en dos ramas principales, derecha e izquierda, que transmiten la onda de despolarización hacia los ventrículos a través de las fibras de

Purkinje, dando lugar a la contracción ventricular. La rama izquierda se bifurca, a su vez, en un fascículo anterior y otro posterior. Se trata, por tanto, de un sistema trifascicular. (7)

En el electrocardiograma (ECG) la contracción auricular vendrá representada por la onda P y la contracción ventricular por el complejo QRS.

La onda excitatoria experimenta cambios de velocidad a lo largo de su propagación. Así, por ejemplo, en el nodo AV existe una pausa del estímulo eléctrico, mientras que en las fibras de Purkinje éste adquiere su máxima velocidad. Gracias a la rápida propagación de la actividad eléctrica a través de las fibras de Purkinje, ambos ventrículos se contraen de forma sincrónica.

Las alteraciones en cualquiera de estos componentes del sistema de conducción cardíaco pueden resultar en una asincronía interauricular, auriculoventricular o interventricular (8).

3.1.2. Trastornos de conducción intraventricular

El estímulo eléctrico puede quedar bloqueado a diferentes niveles del sistema específico de conducción. Hablamos de bloqueo cuando existe una demora o interrupción de la actividad eléctrica en cualquier sector del corazón. (9)

Los bloqueos intraventriculares son trastornos de conducción retrasada o interrumpida de la estimulación eléctrica cardíaca, lo que resulta en un cambio en la duración y forma del complejo QRS en el ECG y asincronía en la activación del ventrículo correspondiente. Pueden ser intermitentes o permanentes, dependientes de la frecuencia, así como funcionales o estructurales. Incluyen el bloqueo de rama derecha, el bloqueo de rama izquierda y bloqueos fasciculares. (10,11)

Las causas pueden ser múltiples: anomalías en el sistema específico de conducción His-purkinje o afectación miocárdica por necrosis, fibrosis, lesión infiltrativa o isquemia miocárdica.

En el bloqueo de rama existe una demora o interrupción del impulso eléctrico en una de las ramas del haz de His. Cuando la conducción de la actividad eléctrica es interrumpida, el ventrículo homolateral debe activarse a partir del otro ventrículo, a través del septo interventricular. La velocidad de conducción transeptal es mucho menor que la velocidad

del sistema His-Purkinje, lo que determina una prolongación del complejo QRS en el electrocardiograma. (9)

Consideramos así, que existe un bloqueo de rama completo cuando el QRS es ≥ 120 ms; y un bloqueo incompleto cuando el QRS está entre 100 y 120 ms (7).

3.1.2.1. BRI

El BRI acontece a un retraso o interrupción de la actividad eléctrica en la rama principal izquierda del haz de His.

El vector QRS suele orientarse hacia la región miocárdica donde se produce el retraso de la despolarización. Por lo tanto, en el BRI el vector QRS se dirige hacia la izquierda y hacia atrás. En el ECG veremos complejos anchos y predominantemente negativos (QS) en V1 y positivos (amplia onda R monofásica) en I, V5 y V6 (12).

Los bloqueos de rama del haz de His se acompañan a su vez de alteraciones secundarias de la repolarización (ST-T), siendo normalmente la onda T opuesta a la última desviación del complejo QRS. (12)

La prevalencia del bloqueo de rama izquierda en la población general es menor del 1%, alcanzando el 5% en personas mayores de 80 años.

Este trastorno de conducción resulta en una asincronía del ventrículo izquierdo, con disminución del gasto cardiaco y aumento del volumen sistólico residual. Estos cambios dan lugar a una remodelación ventricular, promoviendo un estado proarrítmico. (13)

3.1.2.2. BRD

El BRD se produce cuando existe un retraso o interrupción de la conducción en la rama derecha de haz de His. La conducción se produce de izquierda a derecha, de manera que el impulso eléctrico debe atravesar el septo para que tenga lugar la contracción del VD.

Por consiguiente, cuando se produce un bloqueo de rama derecha, el vector terminal QRS se orienta hacia la derecha y adelante (rSR' en V1 y qRS en V6, en un caso típico). (7)

En las personas sin una lesión cardiaca estructural resulta más frecuente el bloqueo de rama derecha del haz de His que el de rama izquierda.

El estudio OFRECE estudió la prevalencia del BRD en personas mayores de 40 años, concluyendo que el BRD es el trastorno de conducción más frecuente en la población española (8,1%) y que su presencia aislada no se asocia con cardiopatía estructural (14).

El BRD puede ser un hallazgo en personas sanas. Sin embargo, en aquellos con bloqueo completo de rama derecha y cardiopatía, existe un aumento de la mortalidad cardiovascular (15).

3.1.2.3. Hemibloqueos

Se denomina hemibloqueo cuando la interrupción de la actividad eléctrica se produce en uno de los dos fascículos, anterior o posterior, de la rama izquierda.

Los bloqueos fasciculares de la rama izquierda del haz de His no suelen prolongar demasiado el intervalo QRS, pero se acompañan de desviación del eje en el ECG. (5)

En el bloqueo del fascículo anterior izquierdo el eje está desplazado hacia la izquierda (eje QRS más negativo que -45°) mientras que el bloqueo del fascículo posterior izquierdo muestra un eje desplazado hacia la derecha (eje QRS más positivo que $+110-120^\circ$).

3.1.2.4. Trastorno inespecífico de conducción intraventricular

El TICIV se define como ensanchamiento del QRS por encima de 100ms sin que existan patrones característicos de bloqueo de rama izquierda o bloqueo de rama derecha (14).

En el estudio OFRECE se concluyó que el TICIV es un trastorno de conducción infradiagnosticado, siendo el tercer trastorno de conducción más frecuente en España (tras el BRD y HBA izquierdo).

Según los resultados en el estudio Aro et al, la presencia de TICIV se asocia a una mayor mortalidad y un riesgo significativamente mayor de muerte súbita arritmogénica. Por lo que el hallazgo de TICIV requiere una evaluación cuidadosa incluso en pacientes asintomáticos. (16)

3.1.3. Repercusión de los trastornos de conducción

Un trastorno en la conducción eléctrica del corazón concluye en una activación mecánica inadecuada e insuficiente (17).

En un corazón sano, existe una sincronía en la contracción de ambos ventrículos (sincronía interventricular) y una sincronía en las paredes ventriculares izquierdas (sincronía intraventricular) que da como resultado una correcta eficiencia en la mecánica cardiaca. (17)

En los pacientes con trastornos de la conducción ventricular se pierde esta sincronía. La asincronía ventricular se define como la presencia de diferencias en los tiempos de activación de los diferentes segmentos miocárdicos (interventricular o intraventricular) (18).

Esta asincronía ventricular da lugar importantes cambios en la activación mecánica, que pueden reflejarse en un descenso de la contractilidad, en una disminución de la fracción de eyección, en una caída del gasto cardíaco o en la disminución de la presión diferencial. Además, la presencia de asincronía puede generar o empeorar una IM funcional debido a la activación tardía de la pared infero-lateral del VI y a una mala función del músculo papilar (19, 20).

Dicha activación retrasada propia de los bloqueos de rama condiciona una contracción retrasada y un retraso relativo de la relajación ventricular. Esto provoca un acortamiento del tiempo de llenado ventricular y una diástole menos eficiente para conseguir una adecuada precarga.

Los trastornos de conducción pueden, por tanto, perpetuar la insuficiencia cardiaca y agravarla de forma progresiva a través del remodelado ventricular; definiéndose la IC como la incapacidad del corazón para suministrar el oxígeno necesario a los tejidos pese a presiones normales de llenado (o sólo a costa de un aumento de presiones). (21) La corrección de estos mecanismos fisiopatológicos es la base para la eficacia de la TRC.

3.2. TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA

3.2.1. Concepto de TRC

La prevalencia de IC en el mundo desarrollado se estima en 1-2%, aumentando a un 10% en personas por encima de los 70 años. La incidencia está aumentando debido principalmente al envejecimiento de la población. (22)

Por lo tanto, la insuficiencia cardiaca (IC) avanzada es un gran problema sociosanitario de actualidad, debido a la proporción de personas que afecta. Hasta un tercio de los pacientes con insuficiencia cardíaca presenta trastornos significativos de la conducción eléctrica intraventricular o interventricular, existiendo un aumento en la mortalidad directamente proporcional a la duración del complejo QRS. La TRC ha adquirido un papel importante en estos pacientes (23).

El objetivo de la TRC es restaurar la sincronía durante la contracción sistólica ventricular. La base de esta técnica es la estimulación de ambos ventrículos, colocando un electrodo endocárdico sobre el VD y otro sobre el VI. De esta forma, la TRC trata de contrarrestar, de manera artificial, las alteraciones mecánicas secundarias a trastornos de la actividad eléctrica del corazón que aparecen frecuentemente en pacientes con insuficiencia cardiaca. (17)

Mediante la preexcitación de los segmentos despolarizados de forma tardía (pared lateral o infero-lateal del VI habitualmente) contribuye a restaurar la sincronía aurículo-ventricular, interventricular e intraventricular. La TRC mejora así la función del VI, reduce la IM funcional y favorece el remodelado inverso. (24)

3.2.2. Indicaciones de TRC

Los beneficios de la TRC han sido extensamente probados en pacientes con NYHA clase II, III y IV. Sin embargo, existe una evidencia menor de los beneficios en pacientes con clase NYHA I y cardiopatía isquémica.

En el estudio MADIT-TRC el grupo de pacientes con BRI clase funcional de la NYHA I y cardiopatía isquémica mostraron una tendencia no significativa hacia una menor

mortalidad (25). Por lo que, las guías actuales de la ESC restringen la recomendación de TRC a pacientes con clase NYHA II-IV de cualquier etiología. (26)

Los ensayos MUSTIC (27), MIRACLE (28), PATH-CHF (29), COMPANION (30), CARE-HF (31) compararon el efecto de la TRC con el tratamiento médico en clase funcional de la NYHA III y IV, mientras que guías más recientes han comparado los beneficios en pacientes en clase funcional de la NYHA II.

La IC se clasifica según la medición de la FE VI en tres categorías: IC con FE conservada ($FE\ VI > 50\%$), IC con FE VI ligeramente reducida ($FE\ VI\ 40-49\%$) e IC con FE reducida ($FE\ VI < 40\%$). (35) La TRC es clínicamente útil principalmente para la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida. Algunos estudios han especificado que la FE VI debería de ser $\leq 35\%$, MADIT-CRT (32) y RAFT (33) consideran una FE VI $\leq 30\%$ y REVERSE (35) $\leq 40\%$.

La anchura del QRS predice la respuesta a la TRC y fue otro criterio de inclusión en todos los ensayos aleatorizados. A mayor anchura del QRS se ha observado una mayor tasa de respuestas, siendo indicación I en aquellos pacientes con $QRS \geq 150ms$, $FE\ VI \leq 35\%$ y morfología propia de BRI.

La morfología del QRS es, por tanto, otra variable esencial. Muchos ensayos muestran que los pacientes con morfología de BRI suelen responder de forma favorable, sin embargo, hay menos certeza en pacientes con morfología no-BRI. Solo cuatro ensayos (COMPANION, CARE-HF, MADIT-CRT, RAFT) incluyen resultados acordes con la morfología del QRS. (36) En los pacientes que presentaban BRI de base se observó una reducción del riesgo del 36% con el uso de la TRC. Sin embargo, estos beneficios no fueron observados en pacientes con trastornos de la conducción distintos al BRI.

En un reciente meta-análisis se la TRC no estuvo asociada a una reducción de la mortalidad y/o de las hospitalizaciones por fallo cardiaco en pacientes con morfología de QRS 'no-BRI' (37). En este meta-análisis se concluyó la necesidad de ensayos controlados aleatorizados dedicados a analizar los beneficios de la TRC en pacientes sin BRI.

Con respecto a los pacientes con un trastorno de conducción diferente al BRI, no es posible proporcionar una recomendación separada para la TRC en pacientes que

presentan un TICIV y BRD. Estos grupos de pacientes parecen no obtener beneficio de la TRC. Sin embargo, la posición individualizada del cable del VI en estos casos es crucial. (38)

Otra medición importante que podría tenerse en cuenta es el posible papel que tiene la prolongación del PR en pacientes con ‘no-BRI’. Algunos estudios (COMPANION y MADIT-CRT) indican un potencial beneficio de implantar TRC en un subgrupo de pacientes con intervalo PR más prolongado (39). En el estudio MADIT-CRT el subgrupo de pacientes con intervalo PR prolongado obtuvo beneficios de la TRC-D, con una reducción del 73% de riesgo de fallo cardíaco o muerte en comparación con la implantación exclusiva de DAI (40). Sin embargo, los datos son muy limitados para dar una recomendación (26).

La asincronía ventricular medida mediante ecografía podría ser otro criterio para seleccionar los candidatos a la TRC. Sin embargo, el ensayo Echo-CRT, sugirió un posible daño con el uso de la TRC en pacientes con una disincronía mecánica ecocardiográfica con una duración del QRS ≤ 130 ms. Por lo tanto, la selección de pacientes para TRC basada únicamente en el uso de imágenes cardíacas se desaconseja en pacientes con QRS “estrecho”. Aunque los hallazgos de asincronía pueden tener una implicación importante para una mayor orientación con respecto a la duración óptima del QRS corte para la TRC. (41)

En las últimas guías de la ‘Sociedad Europea de Cardiología’ (ESC), el único cambio apreciable es la recomendación de la TRC en los pacientes diagnosticados de BRIHH y QRS 130-149 ms que presentan insuficiencia cardíaca y FE VI reducida, que desciende de clase I a IIA respecto a las guías anteriores (26).

Recommendations for cardiac resynchronization therapy in patients in sinus rhythm		
Recommendations	Class^a	Level^b
LBBB QRS morphology		
CRT is recommended for symptomatic patients with HF in SR with LVEF $\leq 35\%$, QRS duration ≥ 150 ms, and LBBB QRS morphology despite OMT, in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality. ^{37,39,40,254–266,283,284}	I	A
CRT should be considered for symptomatic patients with HF in SR with LVEF $\leq 35\%$, QRS duration 130–149 ms, and LBBB QRS morphology despite OMT, in order to improve symptoms and reduce morbidity and mortality. ^{37,39,40,254–266,283,284}	IIa	B
Non-LBBB QRS morphology		
CRT should be considered for symptomatic patients with HF in SR with LVEF $\leq 35\%$, QRS duration ≥ 150 ms, and non-LBBB QRS morphology despite OMT, in order to improve symptoms and reduce morbidity. ^{37,39,40,254–266,283,284}	IIa	B
CRT may be considered for symptomatic patients with HF in SR with LVEF $\leq 35\%$, QRS duration 130–149 ms, and non-LBBB QRS morphology despite OMT, in order to improve symptoms and reduce morbidity. ^{273–278,281}	IIb	B
QRS duration		
CRT is not indicated in patients with HF and QRS duration < 130 ms without an indication for RV pacing. ^{264,282}	III	A

© ESC 2021

Figura 1: Recomendaciones para la TRC en pacientes en ritmo sinusal (últimas guías ESC, 2021) (26)

Estudio	Pacientes, n	Diseño	NYHA	FEVI	QRS	Objetivos primarios	Objetivos secundarios	Principales hallazgos
MUSTIC-SR ⁵²	58	Simple ciego, cruzado, aleatorizado, TRC o TMO, 6 meses	III	< 35%	≥ 150	6MWD	NYHA, QoL, VO _{2máx} , volúmenes de VI, hospitalizaciones por IM, mortalidad	TRC-M mejoró 6MWD, NYHA, QoL, VO _{2máx} , volúmenes de VI y IM y redujo las hospitalizaciones
PATH-CHF ⁵¹	41	Simple ciego, cruzado, aleatorizado, RV frente a VI frente a BiV, 12 meses	III-IV	ND	≥ 150	VO _{2máx} , 6MWD2	NYHA, QoL, hospitalizaciones	TRC-M mejoró NYHA, QoL y 6MWD y redujo las hospitalizaciones
MIRACLE ⁴⁹	453	Doble ciego, aleatorizado, TRC frente a TMO, 6 meses	III-IV	≤ 35%	≥ 130	NYHA, 6MWD, QoL	Resultado clínico compuesto: VO _{2máx} , DTDVI, FEVI y IM	TRC-M mejoró NYHA, QoL y 6MWD, redujo DTDVI e IM y aumentó FEVI
MIRACLE-DAI ⁵⁴	369	Doble ciego, aleatorizado TRC-D frente a DAI, 6 meses	III-IV	≤ 35%	≥ 130	NYHA, 6MWD, QoL	Resultado clínico compuesto: VO _{2máx} , DTDVI, FEVI, IM	TRC-D mejoró NYHA, QoL, VO _{2máx}
CONTAK-CD ⁵³	490	Doble ciego, aleatorizado, TRC-D frente a DAI, 6 meses	II-III-IV	≤ 35%	≥ 120	NYHA, 6MWD, QoL	Volumen de VI, FEVI, compuesto de mortalidad, TV/FV, hospitalizaciones	TRC-D mejoró 6MWD, NYHA y QoL, redujo volumen de VI y aumentó FEVI
MIRACLE-DAI II ⁶⁰	186	Doble ciego, aleatorizado, TRC-D frente a DAI, 6 meses	II	≤ 35%	≥ 130	VO _{2máx}	VE/VCO ₂ , NYHA, QoL, 6MWD, volúmenes de VI y FE, objetivo clínico compuesto	TRC-D mejoró NYHA y VE/VCO ₂ , redujo volúmenes de VI y aumentó FEVI
COMPANION ⁵⁵	1.520	Doble ciego, aleatorizado, TMO frente a TRC-M o frente a TRC-D, 15 meses	III-IV	≤ 35%	≥ 120	Muerte por cualquier causa u hospitalización	Muerte por cualquier causa, muerte cardiaca	TRC-M y TRC-D redujeron la muerte por cualquier causa u hospitalización
CARE-HF ⁵⁶	813	Doble ciego, aleatorizado, TMO frente a TRC-M, 29,4 meses	III-IV	≤ 35%	≥ 120	Muerte por cualquier causa u hospitalización	Muerte por cualquier causa, NYHA, QoL	TRC-M redujo la muerte por cualquier causa y hospitalizaciones y mejoró NYHA y QoL
REVERSE ⁶¹	610	Doble ciego, aleatorizado, TRC-on frente a TRC-off, 12 meses	I-II	≤ 40%	≥ 120	Porcentaje de agravamiento por el objetivo clínico compuesto	Índice de VTSVI, hospitalizaciones por IC y muerte por cualquier causa	TRC-M/TRC-D no cambiaron el objetivo primario y no redujeron la muerte por cualquier causa, pero redujeron el índice de VTSVI y las hospitalizaciones por IC
MADIT-TRC ⁶⁰	1.820	Simple ciego, aleatorizado, TRC-D frente a DAI, 12 meses	I-II	≤ 30%	≥ 130	Muerte por cualquier causa u hospitalizaciones por IC	Muerte por cualquier causa y VTSVI	TRC-D redujo el objetivo de hospitalizaciones por IC o muerte por cualquier causa y VTSVI. TRC-D no redujo muerte por cualquier causa
RAFT ⁶²	1.798	Doble ciego, aleatorizado TRC-D frente a DAI, 40 meses	II-III	≤ 30%	≥ 120	Muerte por cualquier causa u hospitalizaciones por IC	Muerte por cualquier causa y muerte cardiovascular	TRC-D redujo el objetivo de muerte por cualquier causa u hospitalizaciones por IC. En NYHA III, la TRC-D solo redujo significativamente la muerte por cualquier causa

6MWD: distancia recorrida en la prueba de 6 min de marcha; DTDVI: diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FV: fibrilación ventricular; IM: insuficiencia mitral; ND: no disponible; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; QoL: puntuación de calidad de vida; TMO: tratamiento médico óptimo; TRC-D: terapia de resincronización cardiaca con desfibrilador; TRC-P: terapia de resincronización cardiaca con marcapasos; TV: taquicardia ventricular; VE/VCO₂: volumen espirado por minuto/volumen de dióxido de carbono expirado por minuto; VI: ventrículo izquierdo; VO_{2máx}: consumo máximo de oxígeno; VTSVI: volumen telesistólico de ventrículo izquierdo.

Figura 2: tabla resumen los principales estudios aleatorizados sobre TRC que incluyeron a pacientes con síntomas de IC en clase NYHA III-IV, ritmo sinusal, FE VI baja (< 35-40%) e intervalo QRS largo (≥ 120 ms). (24)

3.2.3. Técnica de implante del dispositivo

Para conseguir la sincronía ventricular se implantan tres electrodos (19):

- Un primer electrodo en la orejuela derecha
- Un electrodo de desfibrilación colocado en el ventrículo derecho (VD), (septo interventricular o ápex si no fuese posible).

- Un último electrodo en el VI a través del seno coronario. Se consideran venas apropiadas para el implante aquellas que discurran por la cara lateral del VI.

Hoy en día el abordaje de elección es el endovenoso, mediante la colocación percutánea de la sonda ventricular izquierda a través del sistema venoso coronario. El implante se lleva cabo bajo anestesia local y ligera sedación. Se recomienda colocar primero los cables endocavitarios derechos, puesto que durante la intervención puede lesionarse la rama derecha del haz de his, siendo necesaria su estimulación (42).

La etapa del procedimiento que más dificultades presenta corresponde con la colocación del cable de estimulación del ventrículo izquierdo, siendo la primera dificultad la localización y canalización del ostium del seno coronario (OSC). El OSC se encuentra en la zona posteromedial de la aurícula derecha, presentando en su inicio la válvula de Tebesio (42).

La canalización del seno coronario (SC) se realiza normalmente a través de la subclavia izquierda. Se utiliza la visión fluoroscópica en proyección anteroposterior (AP) y oblicua anterior izquierda (OAI). Lo más frecuente es el uso de catéteres telescopados con curvas preformadas con el fin de facilitar la canulación.

Con las referencias anatómicas se inyecta una pequeña cantidad de contraste para confirmar la localización y se avanza un catéter guía al interior del seno coronario hasta un punto que permita alojar el catéter-balón. Una vez canalizado el seno se realiza una angiografía oclusiva con el fin de conocer la anatomía del sistema coronario venoso y seleccionar la vena objetivo. (43).

3.2.4. Respuesta a la TRC convencional

Es de vital importancia estudiar el fenómeno de la no respuesta a la TRC, puesto que hasta un 30-40% de los pacientes no responden clínicamente a esta terapia. (44) Además, la no respuesta a la TRC tiene implicaciones deletéreas de las que la no respuesta al tratamiento farmacológico carece, entre las que se encuentra el riesgo del implante (taponamiento, neumotórax, etc) y la morbilidad del propio dispositivo (riesgo de infecciones, estimulación frénica, etc). (19)

La respuesta a la TRC puede ser definida como una mejoría clínica o como una mejoría del remodelado ventricular. La mejoría clínica de la IC puede valorarse de distintas

maneras, como, por ejemplo: una mejoría en la calidad de vida (valorada por encuestas como el test de Minnesota), en la capacidad funcional (valorada por la clase funcional de la NYHA, por la prueba de la marcha de los 6 minutos o por el consumo pico de oxígeno), una reducción de las hospitalizaciones o una mejoría en la supervivencia.

Por otro lado, la resincronización cardíaca produce un remodelado positivo sobre el ventrículo izquierdo (VI), disminuyendo sus dimensiones y el grado de insuficiencia mitral y aumentando su FE VI.

Sin embargo, la presencia de mejoría clínica no implica un mejor pronóstico. Algunos pacientes con escasa mejoría clínica muestran mejor evolución que otros pacientes con excelente respuesta clínica. Otro de los conflictos es el concepto binario de respuesta clínica (hay o no respuesta), cuando existe un gran espectro en el grado de respuesta. Además, la IC es una patología muy fluctuante, con fases de exacerbaciones y de mejoría espontánea. (19)

Por este motivo cada vez se emplea más la presencia de un remodelado inverso como un parámetro de respuesta a la TRC. Se ha aceptado como punto de corte para definir respuesta ecocardiográfica a la TRC una reducción de volumen telesistólico del VI mayor del 15% (45).

Algunos grupos, basándose en esto, definen al paciente “no respondedor” a la TRC como aquél en el que no disminuye su volumen telesistólico del VI o no aumenta la FE VI un determinado porcentaje.

Existen múltiples causas para la usencia de respuesta a la TRC, entre las que destacan (45):

- Selección inapropiada de los candidatos. Si la duración del QRS basal sin marcapasos es < 150 ms, es menos probable que el paciente sufra una asincronía mecánica y, por lo tanto, menos probable que responda al tratamiento.
- Ubicación subóptima del electrodo de estimulación del VI, ya sea en una vena que no se sitúe en la pared lateral del VI o bien en un segmento demasiado apical del VI.
- Programación subóptima del intervalo aurículo-ventricular, dando lugar a una asincronía aurículo-ventricular.

- Bajo porcentaje de estimulación biventricular. Debido, por ejemplo, a la presencia de estimulación frénica, que obliga a reducir la energía de salida del electrodo del VI.
- Persistencia de asincronía intraventricular a pesar de la TRC.

Para reducir la prevalencia de pacientes no-respondedores, la atención debe incluir de la correcta selección de pacientes, la correcta aplicación de la técnica utilizada para la implantación y un seguimiento post-implante riguroso para una correcta programación del dispositivo, evaluación del tratamiento adyuvante y evaluación de la mejoría clínica (46).

La respuesta a la TRC en pacientes con bloqueo de rama derecha (BRD) o trastorno inespecífico de la conducción intraventricular (TICIV) es poco conocida. Algunos estudios concluyen que no existe una disminución significativa en la supervivencia en estos pacientes respecto a aquellos en los que presentan bloqueo de rama izquierda (BRI). Estos estudios han concluido que los pacientes con BRD y TICIV obtienen menos remodelado cardíaco inverso y mejoría sintomática de la TRC. (50)

La mayoría de los pacientes (85-90 %) incluidos en los estudios de resincronización cardíaca presentaban un bloqueo de rama izquierda y sólo en torno al 5 % un bloqueo de rama derecha.

Sin embargo, en un al porcentaje de pacientes con un trastorno de conducción distinto al BRI se ha observado también la presencia de cierto grado de asincronía ventricular. En un estudio se demostró que estos pacientes presentaban una supervivencia a largo plazo más favorable que los pacientes no-BRI sin asincronía, concluyendo que la asincronía mecánica y la morfología del QRS están asociadas con el resultado de la TRC (68).

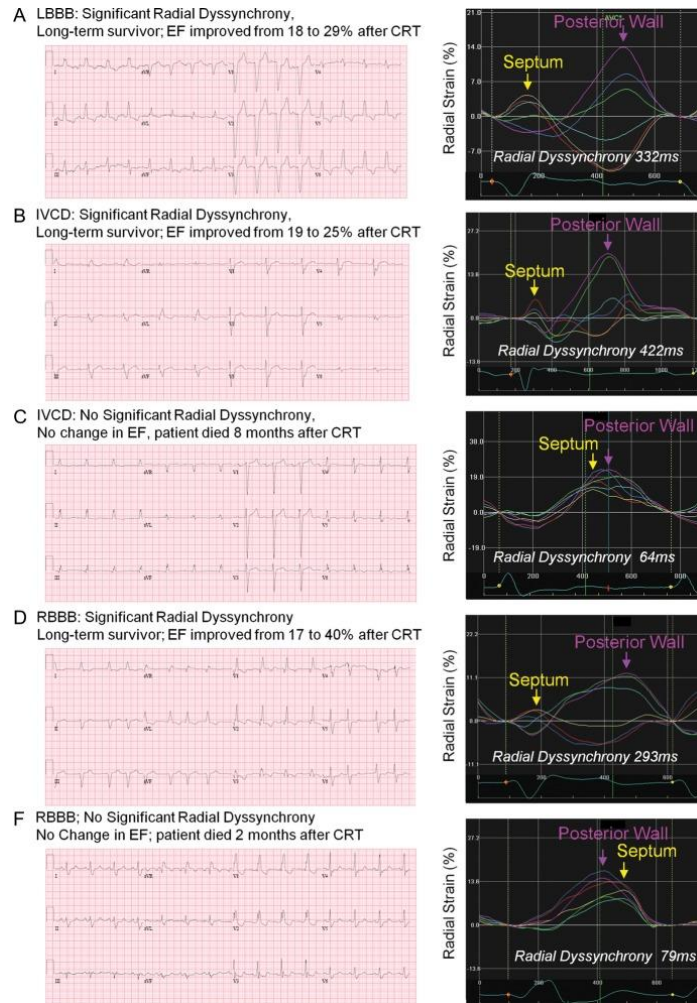


Figura 3: Cinco ejemplos de pacientes de diferente morfología QRS y asincronía de tensión radial, con respuesta de fracción de eyección (FE) y resultado a largo plazo después de la terapia de resincronización cardíaca (TRC). BRI: bloqueo de rama izquierda; IVCD, retraso en la conducción interventricular; RBBB, bloqueo de rama derecha. (68)

Existen algunos estudios no aleatorizados sobre el efecto de la TRC en pacientes con insuficiencia cardíaca y bloqueo de rama derecha. Garrigue et al. (51) demostraron en una pequeña cohorte de 12 pacientes que aquellos con un QRS > 140ms y asincronía ecocardiográfica se beneficiaban de la TRC.

Estos resultados no han sido avalados por análisis posteriores y cuando se evaluaron conjuntamente los pacientes con bloqueo de rama derecha de los estudios MIRACLE y Contak-CD (61 pacientes) no se apreció beneficio clínico alguno de la TRC, salvo en la mejora de la clase funcional NYHA. En el subanálisis según el trastorno de conducción

del estudio COMPANION (30), los pacientes que no presentaban un bloqueo de rama izquierda se beneficiaban en menor medida de la TRC.

A la espera de estudios con un mayor número de pacientes, la TRC podría ser de utilidad en aquellos pacientes con BRD que presente asincronía intraventricular importante valorada a través del ecocardiograma.

3.2.5. Estimulación multipunto del VI

Una de las novedades encaminadas a mejorar los resultados de la TRC es la estimulación multipunto del VI, que pretende lograr una contracción ventricular más coordinada estimulando el VI desde varios puntos de forma simultánea.

La estimulación multipunto con un solo electrodo a través del seno coronario en el VI puede optimizar el posicionamiento del electrodo y proporcionar una respuesta hemodinámica positiva adicional a la TRC convencional. El dispositivo crea distintas combinaciones en el vector de estimulación a través de un generador capaz de estimular desde dos puntos del electrodo, haciendo la terapia más individualizada y con mayor probabilidad de una estimulación efectiva (49).

En varios estudios preliminares se demostró la capacidad de la estimulación multipunto para mejorar los parámetros hemodinámicos y el grado de asincronía ventricular (47). En un trabajo prospectivo aleatorizado publicado por Pappone et al (48) se demostró una mayor tasa de pacientes respondedores a la TRC al emplear la estimulación multipunto comparándolo con la TRC convencional. La principal limitación de estos estudios es la presencia de tamaños muestrales reducidos.

En un reciente meta-análisis se observaron diferencias significativas la clase funcional de la NYHA, la FE VI y el VTSVI observadas a los 3 meses de seguimiento en pacientes que reciben estimulación multipunto comparados con pacientes con TRC convencional. Sin embargo, se requieren nuevos ensayos clínicos aleatorizados para proporcionar mayor evidencia. (49)

Otra de las ventajas de la estimulación multipunto es la posibilidad de seleccionar vectores alternativos de marcapasos en el caso de que no exista una respuesta satisfactoria, eliminando la necesidad de realizar un segundo procedimiento invasivo. (59)

Parece que el uso de la estimulación multipunto podría mostrar mayores beneficios con respecto a la TRC convencional en los pacientes sin criterios de BRI completo. Sin embargo, existen muy pocos estudios en este grupo de pacientes.

3.2.6. Estimulación permanente del haz de His

Recientemente la estimulación hisiana ha aparecido como alternativa a la estimulación biventricular convencional, mostrando un estrechamiento significativo del QRS y una mejoría de función del VI en pacientes con FE VI deprimida y BRD. A pesar de esto, son necesarios futuros estudios aleatorizados para comparar los beneficios de la estimulación hisiana, la estimulación biventricular o los no marcapasos en esta población de pacientes (52).

3.3. SISTEMA DE MAPEO TRIDIMENSIONAL

3.3.1. Fundamentos y bases de los sistemas de mapeo

El mapeo es la técnica que permite delimitar una zona considerada de interés diagnóstico y/o terapéutico donde se encuentra circunscrita una arritmia (53).

Para llevar a cabo el mapeo cardiaco se insertan electrocatéteres que sirven de referencia radio-anatómica y permiten la captura, la amplificación, el registro de las señales eléctricas provenientes de zonas específicas del corazón.

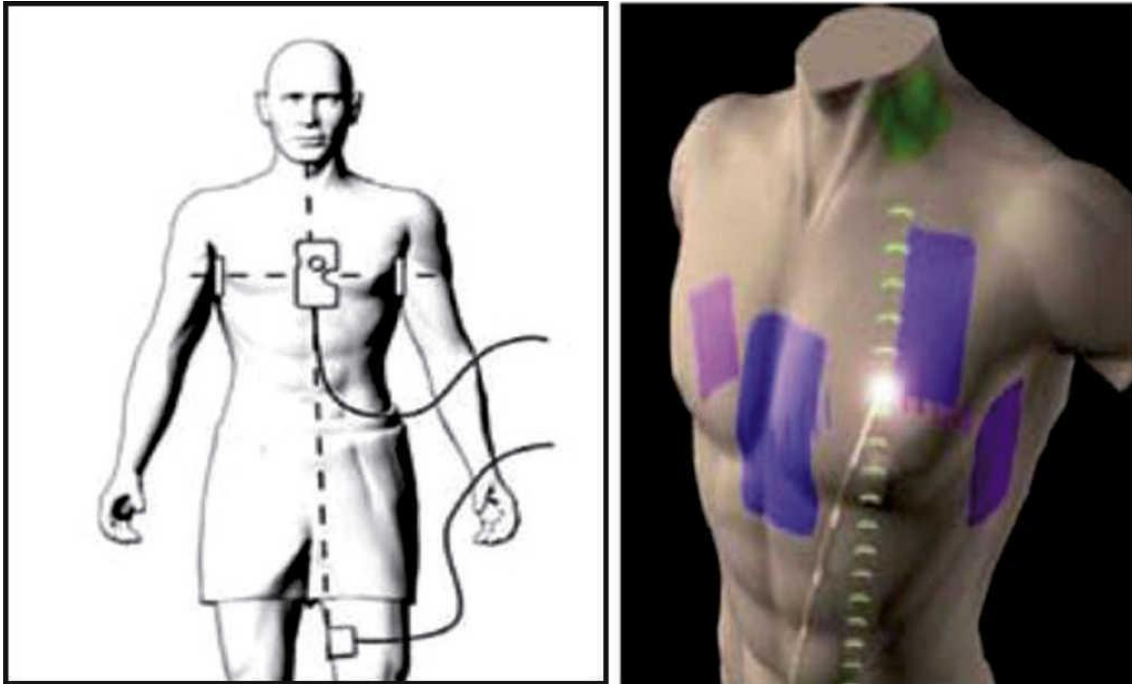
La técnica de mapeo convencional tiene sin embargo las siguientes desventajas:

- No es tridimensional, lo que implica variaciones en el sitio exacto que se pretende encontrar.
- Requiere el uso permanente de los rayos "X". Esta exposición puede ser prolongada y deletérea para el paciente y los profesionales.
- No es posible establecer una correlación precisa entre la amplitud de la señal eléctrica y su sitio de procedencia.
- La estructura endocárdica no es visible.

Aparece así el MEC (mapeo electromagnético del corazón), que proporciona la visualización en color de las arritmias utilizando un método de reconstrucción en tres

dimensiones de las diversas cámaras cardiacas. (53) A medida que el catéter se mueve a través de la cámara de interés se obtienen datos de los distintos puntos, que serán representados por un mapa de colores (54).

La técnica utiliza la creación de un campo magnético generado a través de tres magnetos que se ubican inmediatamente bajo la tabla del equipo de rayos "X" o fluoroscopia en el área correspondiente al tórax del paciente.



Rev Col Cardiol. 2016;23 Supl 2:4-16

Figura 4: Representación gráfica de un set de parches con los cuales se crea artificialmente un campo con gradientes de voltaje eléctrico a través del tórax de un paciente. Los parches son tres pares que representan los ejes eléctricos X, Y y Z de la tridimensionalidad corporal. El gradiente de voltaje en un punto específico de localización de un catéter en relación con los gradientes entre esos parches permite su ubicación en el espacio). (53)

El sistema utiliza un electrocatéter que tiene en su punta un sensor magnético. Cuando dicho catéter entra en el área de influencia de los campos magnéticos se puede establecer la distancia, posición y orientación del mismo al comparar las tensiones magnéticas generadas por cada polo. Al obtener la posición tridimensional exacta de muchos puntos se consigue crear un mapa tridimensional.

El sistema establece «pares» consistentes en una señal eléctrica específica y un punto en el espacio representado en tres dimensiones. Esta señal eléctrica y su respectiva orientación espacial, pueden relacionarse a su vez con una señal de referencia prefijada.

La señal de referencia o punto “0” permite precisar el tiempo de activación local de otras señales. El tiempo de activación local de cada punto-símbolo se expresa en milisegundos, en valor negativo si el punto registrado es más precoz que la señal de referencia o en valor positivo si es más tardío.

Posteriormente, estos tiempos de activación local se representan en una escala de colores de rojo a lila, pasando por el amarillo, verde y azul, siendo el rojo lo más precoz y lo lila lo más tardío (54).

La escala de colores también puede utilizarse para reconstrucciones basadas en la magnitud de la señal eléctrica registrada (mapa de voltaje). Para ello se establece un punto de corte (usualmente 0,5 mv), siendo el rojo el área de señales más pequeñas y el lila la más intensa. Las zonas de ausencia de voltaje se marcarán en gris indicando sitios de cicatrices.

3.3.2. Técnicas de mapeo

El sistema debe contar con una referencia de posición que puede ser un electrodo de un catéter intracavitario. En primer lugar, se toma una referencia anatómica de los puntos más característicos de la cavidad cardiaca de interés. Luego se mueve el catéter por toda la superficie endocárdica, de manera que el sistema crea automáticamente una figura tridimensional.

El MEC de contacto utiliza un catéter con sensor magnético incorporado que obliga al contacto con la superficie endocárdica; una vez establecido dicho contacto y verificada la estabilidad de la interfase catéter-endocardio es validado a través de un sistema computarizado. Esta forma de obtener el MEC puede abreviarse con catéteres que actualmente disponen de más de un polo, de manera que, varios puntos de contacto pueden ser validados al instante sin requerir múltiples movimientos y validaciones (55).

3.3.3. Usos de los sistemas de mapeo en la actualidad

Cualquier arritmia supraventricular o ventricular puede ser estudiada y tratada mediante ablación con la técnica del MEC. Sin embargo, los pacientes con arritmias de difícil abordaje mediante la técnica convencional son los que más se benefician (55).

Las arritmias que más se benefician son la taquicardia sinusal inapropiada, la taquicardia atrial automática o ectópica, el flutter atrial de diversas variedades, la fibrilación auricular, la taquicardia ventricular idiopática derecha, la taquicardia ventricular idiopática izquierda de localización atípica y la taquicardia ventricular isquémica (53).

Actualmente, los sistemas de mapeo están adquiriendo nuevas aplicaciones de interés. Un ejemplo de ello podría ser la detección de los puntos de mayor retardo en trastornos de conducción intraventricular (59).

3.3.4. Ventajas y desventajas de los sistemas de mapeo.

Las principales ventajas del mapeo tridimensional son (53):

- Mejor reconocimiento anatómico que aumenta la confianza del operador.
- Integración de imágenes complementarias que integran tiempo y espacio.
- Reconocimiento y ablación de arritmias de difícil manejo.
- Reducción del uso de rayos X. Al reconstruir la cavidad cardíaca el sistema 3D ofrece dos planos reduciendo el margen de error en el posicionamiento de los electrodos, por lo que permite reducir el número de comprobaciones radiológicas (56).
- Mapeo y ablación del sustrato arritmogénico. El mapeo de voltaje permite localizar las cicatrices producto de un infarto agudo de miocardio que han sido identificadas como el sustrato electroanatómico de arritmias ventriculares potencialmente fatales.

El mayor punto débil de los sistemas de mapeo tridimensionales se relaciona con la precisión de la representación del catéter dentro de la cavidad virtual, pudiendo estar disminuida por la respiración y los movimientos cardíacos. A esto se suma la gran cantidad de tiempo invertido en la técnica (57).

3.4. EXPERIENCIAS PREVIAS DE IMPLANTE EN PUNTOS DE MAYOR RETRASO

3.4.1. Distancia interelectrodos ventriculares

Un importante determinante en la respuesta a la TRC es la estimulación óptima del VI. Los cables de estimulación del VI se implantan convencionalmente en una vena postero-lateral del VI. Sin embargo, el sitio de estimulación que produce mayor efecto hemodinámico difiere considerablemente entre individuos. Una estrategia para mejorar la respuesta a la TRC ha sido la estimulación del VI desde múltiples sitios, capturando una mayor masa miocárdica y mejorando la sincronización y la función cardíaca. (58)

Se han desarrollado varias guías cuadripolares con distintas curvaturas y distancias interelectrodos (figura 2). Los electrodos deben posicionarse en un lugar de estimulación ideal, determinado por la zona de mayor retraso la activación eléctrica y evitando la estimulación del nervio frénico, altos umbrales de estimulación y zonas de fibrosis (59).

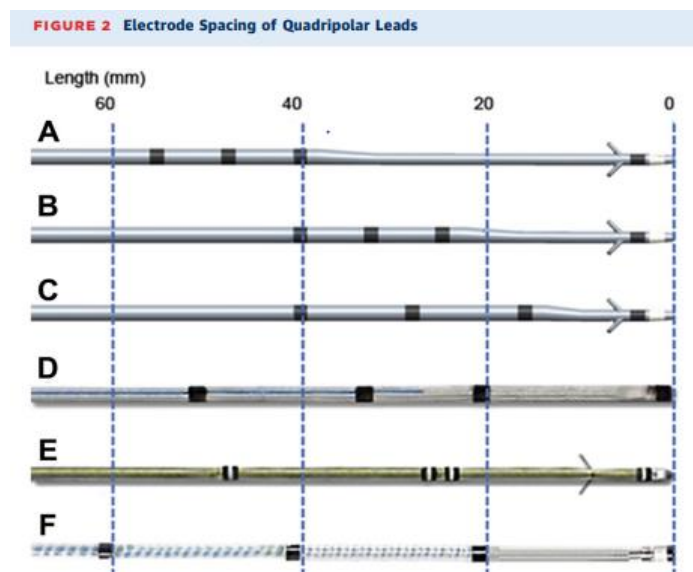
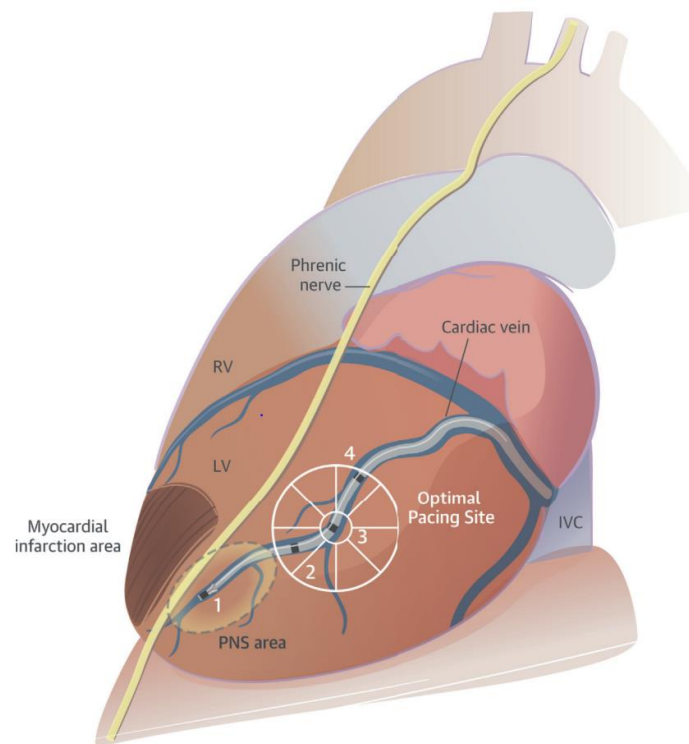


Figura 5: Presentación gráfica del espaciado de electrodos de las opciones actuales de cables cuadripolares. Boston Scientific: (A) Acuity X4 Spiral L, (B) Spiral S, and (C) Straight; St. Jude Medical: (D) Quartet 1458Q; Medtronic: (E) Attain Performa (4298, 4398, and S 4598); Biotronik: (F) Sentus (59).

La distancia entre los electrodos es por tanto un determinante importante. Si esta distancia excede demasiado, los electrodos proximales podrían ser colocados en el seno coronario

o en una gran vena cardíaca en lugar de localizarse en la vena objetivo. Por el contrario, si la distancia entre los electrodos es demasiado corta se disminuye el beneficio de los electrodos adicionales. Además, una distancia interelectrodos pequeña podría ser causa de estimulación del nervio frénico o de la colocación de los electrodos en una zona de cicatriz (59).

El beneficio de los cables cuadripolares radica por tanto en las opciones de estimulación, facilitando la colocación en una posición estable y evitando las zonas con fibrosis o de estimulación del nervio frénico (59).



van Everdingen, W.M. et al. J Am Coll Cardiol EP. 2015; 1(4):225-37.

Figura 6: Un cable cuadripolar se encaja en una vena cardíaca distal. El electrodo distal (1) se coloca cerca de un área de infarto de miocardio y un área de estimulación del nervio frénico, mientras que 2, 3 y 4 se colocan cerca del sitio de estimulación óptima. Este último posiblemente se define por mapeo electroanatómico o ecocardiografía de seguimiento de manchas. (59)

3.4.2. Selección de venas de los sitios de mayor retraso

El mayor efecto hemodinámico de la estimulación en el VI se consigue mediante la estimulación en el punto de mayor retraso de activación eléctrica y mecánica, obteniendo de esta manera la mejor respuesta clínica y de remodelado ventricular.

Como ya hemos mencionado, numerosos estudios han demostrado que el lugar idóneo de estimulación es en la pared lateral del VI, consiguiendo una mejor corrección de los parámetros de asincronía intraventricular que con la estimulación desde la zona anterior (60). Sin embargo, hasta en un tercio de los pacientes no se consigue implantar el electrodo en esta posición.

La implantación del electrodo de ventrículo izquierdo en el sitio óptimo precisa la identificación de las venas coronarias mediante venografía, la elección adecuada del electrodo a implantar y la obtención de un umbral de captura idóneo, evitando la estimulación del nervio frénico.

La vena lateral debe elegirse como primera opción, salvo que las condiciones de umbral de estimulación sean desfavorables o se produzca estimulación frénica incontrolable. A continuación, debe intentarse la vena anterolateral y/o la vena posterior.

Una vena lateral tortuosa o de fino calibre, la presencia de grasa epicárdica, cicatriz posinfarto o estimulación frénica no controlable pueden comprometer la implantación del electrodo del VI.

Una vez el electrodo se encuentra posicionado en el sitio elegido, debe medirse el umbral de estimulación con todas las configuraciones del impulso que puedan ser programadas en el dispositivo. Si el umbral es adecuado (\leq a 3,5 voltios \times 0,50 ms), y no existe estimulación del nervio frénico, puede ser considerado como óptimo. En caso contrario, debe cambiarse la posición del electrodo. Previo al electrodo VI, ha de determinarse el sitio de implantación del electrodo de estimulación de VD (TSVD o en el ápex). Una vez comprobado los umbrales de sensado y estimulación de los electrodos, se fijan a la fascia pectoral de manera convencional y se procede a la extracción del catéter guía. (17)

Las zonas de mayor retraso, así como las áreas de estimulación frénica también se podrían detectar utilizando sistemas de mapeo electroanatómico, aunque se desconoce el beneficio hemodinámico y clínico de esta técnica. (59, 61).

FIGURE 4 Electroanatomical Map of the Coronary Sinus With NavX EnSite

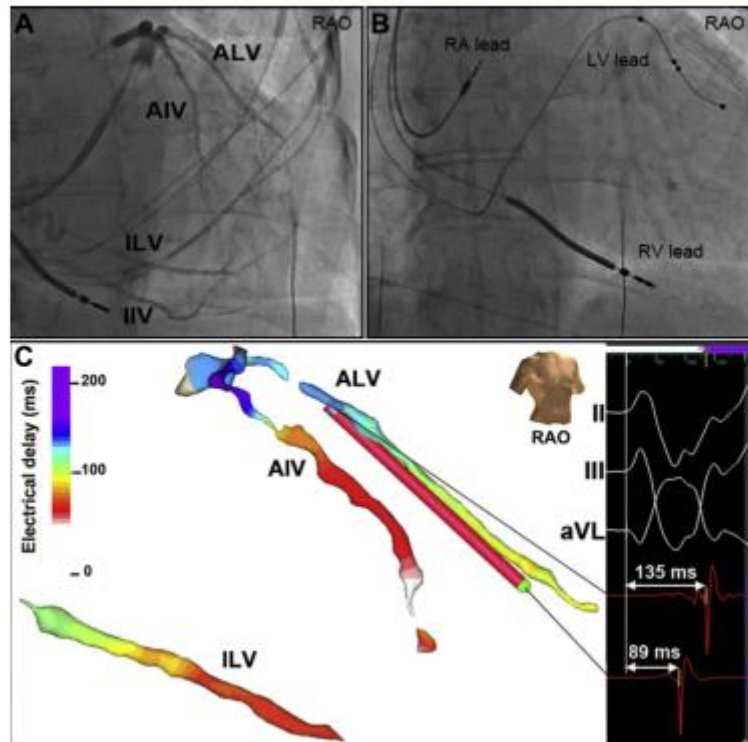


Figura 7: (A) Venograma coronario de un paciente sometido a implantación de terapia de resincronización cardiaca. (B) Radiografía de la colocación final del cable del VI. (C) Mapa electroanatómico venoso coronario durante la activación ventricular intrínseca junto con los electrocardiogramas unipolares correspondientes recogidos de las regiones de activación más temprana y más tardía. Se mapearon el seno coronario y todas las ramas laterales. La conexión del cable VI a EnSite NavX permitió la visualización y navegación en tiempo real del cable a la última región activada en el mapa electroanatómico. Nótese la gran diferencia en la despolarización local entre los sitios proximales y distales en el ALV. (61)

4. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

4.1. HIPOTESIS

El uso de un sistema de navegación cardíaca para el implante de los electrodos de la TRC podría ser beneficioso en pacientes que no cumplen criterios de BRI completo, al determinar de forma más exacta los sitios de mayor retardo.

4.2. OBJETIVOS

Estudiar los beneficios de la TRC en pacientes con un trastorno de conducción intraventricular, que no cumplen criterios de BRI completo, usando un sistema de navegación electromagnético para conseguir el implante de los electrodos ventriculares en las zonas con el mayor retraso de la activación posible.

4.2.1. Objetivo primario:

- A) Evaluar la mejoría clínica (medida mediante la clase funcional NYHA) y los cambios fracción de eyección (FE VI), comparando los pacientes 'no-BRI' y 'BRI'.

4.2.2. Objetivos secundarios:

- A) Estudiar los patrones de las zonas de mayor retraso en los bloqueos que no cumplen criterios de BRI a través de un sistema de navegación cardíaca.
- B) Analizar los cambios electrocardiográficos, comparando los pacientes 'no-BRI' y 'BRI':
 - Reducción de la duración de los intervalos QRS, PR, QT y QT corregido por la frecuencia cardíaca (QTc).
- C) Analizar los cambios ecocardiográficos, comparando los pacientes 'no-BRI' y 'BRI':
 - Remodelado ventricular: reducción del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (VTDVI), volumen telesistólico del ventrículo izquierdo (VTSVI), volumen auricular izquierdo (VAI), diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (DTDVI) y diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo (DTSVI)
 - Reducción de la regurgitación mitral.

- Mejoras en la función diastólica
- Reducción de la hipertensión pulmonar (HTP)

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. TIPO DE ESTUDIO

- **Estudio piloto**, con un tamaño muestral reducido (n=14) que pretende justificar la realización de estudios posteriores en función de los resultados.
- **Analítico**, porque trata de contestar la hipótesis, evaluando los beneficios de la TRC en pacientes que no cumplen criterios de BRI usando un sistema de navegación cardiaca.
- **Observacional**, porque el objetivo es medir y observar las distintas variables a estudio sin intervenir de forma directa.
- **Longitudinal**, recoge los datos de distintos pacientes durante un seguimiento de 1 año y 11 meses.
- **Monocéntrico**, todos los pacientes incluidos a estudio pertenecen al servicio de Cardiología del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV).

5.2. APROBACIÓN DEL ESTUDIO

La realización de este estudio fue aprobada por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del CHGUV el 25 de Octubre de 2018. El documento se puede observar en el *ANEXO N°3 (Aprobación CEIC)*.

5.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Los datos fueron recogidos desde Marzo de 2020 hasta Enero de 2022. En el estudio se incluyeron de forma consecutiva un total de 7 pacientes, incluyendo a pacientes con un trastorno de conducción que no cumplían los criterios de BRI (no-BRI). A este grupo de pacientes se les realizó el implante de TRC usando un sistema de navegación cardiaca que permitía reconocer de forma más exacta los puntos de mayor retraso, colocando los electrodos del dispositivo en dicha localización.

Una vez recogidos los datos de este grupo de pacientes (no-BRI), se escogieron otros 7 pacientes de características similares con BRI con el fin de comparar los resultados. Algunas de estas variables que estudiamos con el fin de encontrar comparaciones más consistentes fueron el sexo, la edad, el origen isquémico o no de la miocardiopatía y la duración del QRS.

5.3.1. Grupos estudiados

Según el trastorno de conducción que presentaban, los pacientes fueron divididos en dos grupos de estudio diferentes:

- **Grupo 1 ‘no-BRI’.** Se incluyeron en este grupo pacientes con morfología diferente al BRI completo. Estos pacientes presentaban alguno de estos tres trastornos de conducción (y sus combinaciones):
 - BRD
 - TCVI
 - HBA.
- **Grupo 2 ‘BRI’** (grupo de referencia). Este grupo incluía pacientes con un trastorno de conducción con morfología de BRI completo diagnosticado en un ECG de 12 derivaciones.

5.3.2. Criterios de inclusión

Los pacientes del **grupo ‘no-BRI’** incluidos en el estudio se habían sometido a un primer implante de TRD-D con una indicación IIa según las últimas guías de la ESC (Sociedad Europea de Cardiología). Estos pacientes presentaban, por lo tanto:

- FE VI \leq 35%
- QRS \geq 150ms
- Morfología distinta al BRI completo en el ECG, incluyendo tres tipos diferentes (y sus combinaciones): BRD, TCVI y HBA.

Además, para que los pacientes pudiesen ser incluidos en este grupo se debía haber utilizado un sistema de navegación cardiaca para el implante del dispositivo TRC. Se re-

cogieron posteriormente las imágenes del navegador capturadas durante el procedimiento.

Los datos de los pacientes ‘no- BRI’ fueron comparados con un grupo de referencia, ‘**grupo BRI**’. Los pacientes de este segundo grupo (BRI) contaron con unas características de selección más específicas según las características de los pacientes del primer grupo (no-BRI), con el fin de reducir los sesgos en la comparación entre ambos grupos.

- Presencia de un BRI
- Edades comprendidas entre los 55 y 80 años
- Sexo masculino
- $QRS \geq 150$ ms
- $FE VI \leq 35\%$
- Mismo origen de la miocardiopatía que los pacientes del grupo ‘no-BRI’
- Disponer de un ECG y ecografía basal
- Disponer de un ECG y ecografía de seguimiento realizada entre los 3 y los 9 meses posteriores al implante.

5.3.3. Criterios de exclusión

- Sexo femenino
- Ausencia del consentimiento informado para el uso de los datos.
- Falta de recogida de datos de todas las variables a estudio.
- Falta de seguimiento.

5.4. FUENTES DE DATOS

Todas las variables fueron recogidas de la base de datos de la Unidad de Arritmias del Hospital General de Valencia. Los datos se obtuvieron de la Historia clínica y de los análisis de la Ecocardiografía Doppler realizados en la unidad de Arritmias. También se recogieron los datos del navegador Ensite registrados durante el implante.

Se creó una base de datos incluyendo: datos demográficos, datos del procedimiento y programación del implante, y parámetros clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos pre y postimplante.

En primer lugar, se contactó con los pacientes para la firma del consentimiento informado. Posteriormente, se realizó la recopilación de datos basales, para lo cual fue necesario: historia clínica del paciente, analítica de sangre, registro electrocardiográfico y ecográfico y registro de los datos del procedimiento.

Durante el seguimiento, la recopilación de datos se extrajo de historia clínica electrónica (hospitalizaciones, complicaciones y episodios de arritmias ventriculares) y de la Unidad de Arritmias y Ecocardiografías, (registros electrocardiográficos y ecocardiográficos, así como los datos almacenados en los dispositivos implantados).

5.5. VARIABLES ESTUDIADAS

Durante el estudio se recogieron datos demográficos, datos de la historia clínica, datos electrocardiográficos, datos ecocardiográficos y datos del implante del dispositivo.

5.5.1. Variables demográficas

- Edad (años), variable cuantitativa continua.
- Sexo (0 si es masculino o 1 si es femenino), variable cualitativa nominal. En nuestro estudio todos los pacientes fueron de sexo masculino.

5.5.2. Variables clínicas

- Causa de origen de la miocardiopatía (0 si es causa no isquémica o 1 si es isquémica).
- Indicación del implante (1 si es indicación primaria o 2 si es indicación secundaria).

- Calidad de vida medida a través de clase de la NYHA, pudiendo tomar valores de I, II, III ó IV (1, 2, 3 y 4 respectivamente en la base de datos).
- Calidad de vida medida a través del test de Minnesota, considerado como variable cuantitativa.
- Historia de FA y de TV/FV (0 si no presentaron eventos previos o 1 si presentaron algunos de estas arritmias previas al estudio)
- Tratamiento basal con diuréticos, IECA/ARA2 o sacubitrilo/valsartán y betabloqueantes (0 si los pacientes no tomaban estos tratamientos o 1 cuando sí que los tomaban).
- Comorbilidades:
 - o Diabetes mellitus (DM) (0 si no tienen o 1 si la tienen)
 - o Hipertensión Arterial (HTA) (0 si no presentan o 1 si la presentan)
 - o Enfermedad renal crónica (ERC) en función del filtrado glomerular (FG) (0 si no presentan ERC, 1 si $FG > 90$ ml/min, 2 si FG entre 60 y 89 ml/min, 3 si FG entre 30 y 59 ml/min, 4 si FG entre 15 y 29 ml/min y 5 si $FG < 15$ ml/min)

5.5.3. Variables electrocardiográficas

Las variables obtenidas en el ECG son cuantitativas continuas:

- Eje QRS (grados).
- Duración del QRS (ms).
- Duración del intervalo PR (ms).
- Duración del intervalo QT (ms).
- Duración del QTc (ms).

Los distintos trastornos de conducción es una variable cualitativa nominal, tomando los siguientes valores: BRI (1), BRD (2), HBA + TCIV (3), BRD + TCIV + HBA (4) y BRD + HBA (5).

5.5.4. Variables ecocardiográficas

Los siguientes datos fueron recogidos a partir de los informes de ecocardiograma. Todas las variables son cuantitativas continuas; a excepción de la regurgitación mitral, función diastólica e HTP que se trata de variables cualitativas ordinales.

- FE VI (medida en %)
- VTDVI indexado (en mL)
- VTSVI indexado (en mL)
- VAI indexado (en mL)
- DTDVI (en mm)
- DTSVI (en mm)
- Regurgitación mitral, cuyos valores fueron definidos como: no (0), ligera (1), moderada (2), moderada – grave (3) y grave (4).
- Función diastólica, obteniendo los siguientes valores: función diastólica preservada (0), alteración de la relajación (1), patrón pseudonormal (2), patrón restrictivo (3).
- HTP, clasificada según la presión arterial pulmonar en: presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) < 35 mmHg o no detectable y con baja probabilidad de HTP (0); HTP leve, con PAPs entre 35 y 40 mmHg (1); HTP moderada, con PAPs comprendida entre 40 y 60 mmHg (2); y grave, con PAPs > 60 mmHg (3).

5.6. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Se incluyeron variables:

- Cuantitativas: medibles y cuantificables.
- Cualitativas nominales: aquellas no cuantificables y cuyos valores posibles no estaban sometidos a ningún orden.
- Cualitativas ordinales: aquellas que podían presentar categorías sometidas a un orden.

5.6.1. Variables clínicas

- Causa de la miocardiopatía. El origen isquémico de la miocardiopatía hace referencia a la existencia de un trastorno de conducción después de un evento de infarto agudo de miocardio (IAM). Cualquier origen de miocardiopatía distinto a IAM se definió como causa no isquémica.
- Indicación del implante. Una indicación secundaria fue definida como la promovida por el desenlace de una arritmia grave (TV o FV).
- Calidad de vida medida a través de clase de la NYHA. La mejoría en la clase funcional de la NYHA fue definida como el cambio a, por lo menos, una clase inferior de la clasificación. *ANEXO N°1 (Clase funcional de la NYHA)*.
- El test de Minnesota mide también la calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardiaca. El test fue realizado a todos a los pacientes antes del implante y una segunda vez durante el seguimiento. Consta de 21 ítems con puntuaciones de 0 a 5, según la insuficiencia cardiaca haya afectado a su vida durante el último mes. Se definió una mejoría en el test de Minnesota a la reducción de al menos 5 puntos durante el seguimiento.
- Tratamiento basal con diuréticos, IECA/ARA2 o sacubitrilo/valsartán y betabloqueantes. Se definió mejoría tras el implante la reducción de dosis o la eliminación total de los mismos.
- Comorbilidades. Diagnóstico previo al implante de HTA, DM o ERC, recogidos en la historia clínica.

5.6.2. Variables electrocardiográficas

La mejora de cada uno de los intervalos que se definen a continuación se concretó en una reducción de 10 ms o mayor de su duración basal, o mantenerse en valores de normalidad.

- Duración del QRS. Se corresponde con la duración de la despolarización ventricular. Va desde el inicio de la onda Q hasta el final de la onda S, considerando valores normales $<0,10$ s.

- Duración del PR. Reproduce despolarización auricular y el paso del impulso por el nodo AV. Incluye desde el inicio de la onda P hasta el inicio de la onda R, considerando valores normales entre 0,12 s y 0,20 s.
- Duración del QT. Incluye tanto despolarización como repolarización ventricular. Va desde el inicio de la onda Q hasta el final de la onda T.
- Duración del QTc. Definido como el intervalo QT corregido por la frecuencia cardiaca. Considerando valores normales $<0,44$ s.

Las distintas morfologías del QRS (o la combinación de ellas) que se incluyeron en el estudio fueron:

- BRI: complejos anchos y predominantemente negativos (QS) en V1 y positivos (amplia onda R monofásica) en I, V5 y V6
- BRD: rSR' en V1 y qRS en V6
- HBA: definido como la desviación del eje del QRS hacia la izquierda ($>45^\circ$). Con el fin de identificar este patrón en el ECG se pueden observar las derivaciones I (que tendrá un QRS positivo) y aVF (donde el QRS será negativo).
- TCIV: ensanchamiento del QRS por encima de 100ms sin que existan patrones característicos de BRI, BRD o hemibloqueos.

5.6.3. Variables ecocardiográficas

- La FE VI muestra la función sistólica del ventrículo izquierdo, considerándose normales valores por encima del 50 %. Los datos de la FE VI fueron recogidos por el método de Simpson y todos los pacientes presentaron una FE VI $\leq 35\%$. Se consideró mejoría a cualquier incremento de la misma con respecto a la basal.
- Se registraron los volúmenes y diámetros indexados, ajustándolos a la superficie corporal y se definió una mejoría de los mismos (VTDVI, VTSVI y VAI) al descenso de al menos 5 ml.
- Referido a los diámetros del VI (DTDVI y VTSVI) se consideró beneficio de la TRC la reducción de al menos 5mm en los mismos.

- Se entiende por regurgitación mitral el flujo de sangre de VI a AI durante la sístole. Según su severidad se puede clasificar en ligera, moderada, moderada – grave y grave. Se consideró mejoría al descenso de la misma de un grado o más, o mantenerse sin regurgitación mitral.
- La función diastólica se obtuvo a través del Doppler pulsado obteniendo el flujo de llenado transmitral, y clasificándola en 4 grados. Para la clasificación se observaron: onda E, llenado diastólico precoz; onda A, contracción auricular; TD, tiempo de desaceleración de la onda E; y TRIV, tiempo de relajación isovolumétrica, que es el tiempo transcurrido entre el cierre de la válvula aórtica y la apertura de la válvula mitral.
 - o Función diastólica preservada: relación E/A es mayor a 1, el TD oscila entre 160 y 240 ms, y el TRIV entre 70 y 90 ms.
 - o Alteración de la relajación: relación E/A menor a 1, un DT mayor de 240 ms, y un TRIV mayor a 90 ms.
 - o Patrón pseudonormal: relación E/A entre 1 y 1.5, DT entre 160 y 200 ms, TRIV menor de 70 ms.
 - o Patrón restrictivo: relación E/A mayor de 1.5, TD menor de 160 ms, y TRIV menor de 70 ms.

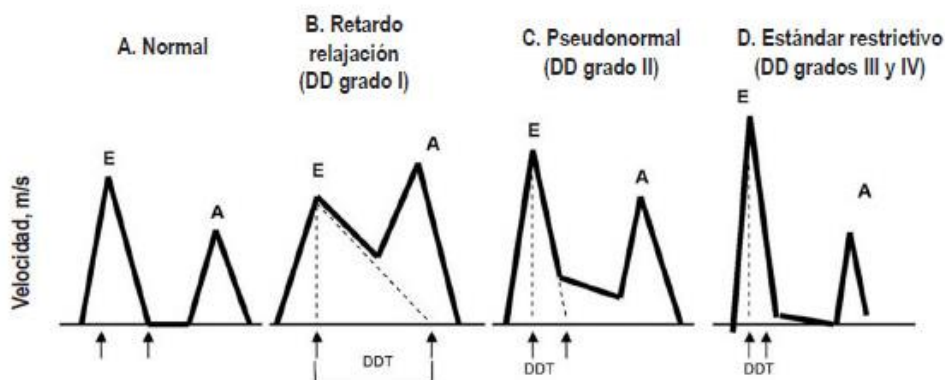


Figura 7: Evaluación de los diferentes grados de disfunción diastólica por ecografía.
 (65)

Se definió mejoría a la reducción de al menos un grado de severidad.

- La PAPs se calculó a partir de la regurgitación tricuspídea mediante la ecocardiografía Doppler. En este aspecto, se consideró una mejoría al descenso de más de

5mmHg o al paso de una HTP grave a moderada, de moderada a ligera, o de ligera a la ausencia de HTP.

5.7. IMPLANTE DEL DISPOSITIVO

El implante fue realizado por un único electrofisiólogo con dilatada experiencia en los sistemas de resincronización cardiaca. El generador empleado fue el modelo Vigilant X4 (Boston). A todos los pacientes pertenecientes al grupo no-BRI se les realizó un mapeo electroanatómico previo para localizar las zonas de mayor retraso con el navegador “Abbot Ensight Precision”. Para realizar el mapeo el navegador se conectó al catéter ventricular derecho y a una guía de 0.014” con capacidad de registro eléctrico en su extremo distal.

- El electrodo auricular empleado (Ingevity MRI, Boston) se implantó a nivel de la orejuela de la aurícula derecha.
- El electrodo de desfibrilación (Reliance 4-F) se ubicó en el VD, quedando su ubicación a criterio del operador según los resultados del mapeo electro-anatómico realizado previamente.
- El electrodo de estimulación (Acuity X4 Spiral) se implanto en el VI, colocándose también según las zonas de mayor retraso analizadas a través del navegador.

5.8. PROGRAMACIÓN DEL DISPOSITIVO

Los dispositivos fueron programados siguiendo las indicaciones del algoritmo Vector-Guide, que proporciona rápidamente mediciones pertinentes de 17 opciones de vectores basadas en pruebas clínicamente relevantes que incluyen retraso entre la estimulación del ventrículo izquierdo y el ventrículo derecho, y la estimulación del nervio frénico. (64)

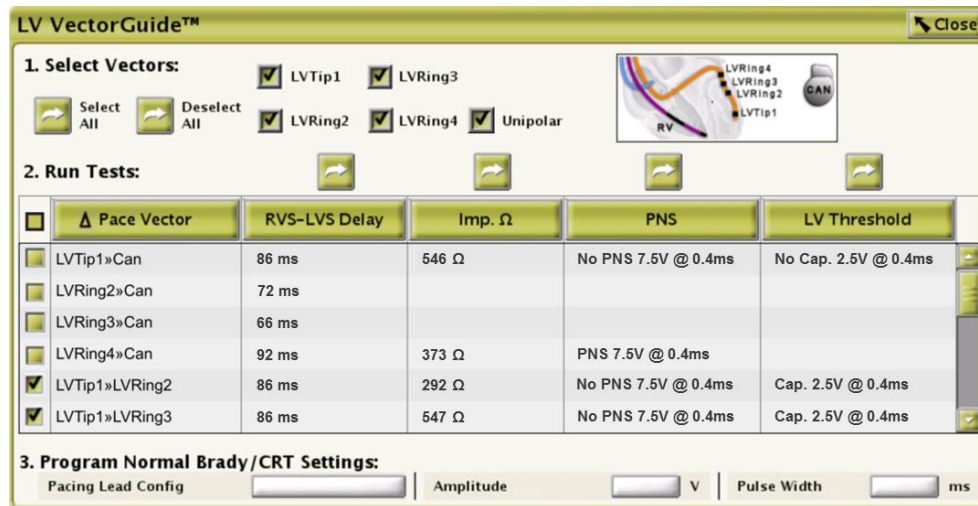


Figura 9: VectorGuide™ incluye una prueba VD-VI automatizada que permite determinar rápidamente qué electrodo está más cerca del sitio de la última activación. (64)

5.9. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

Se realizó una visita basal en el implante y una visita de seguimiento clínico, electrocardiográfico y con ECO- Doppler, entre los 3 a 9 meses tras el implante. En ambas visitas se valoraron:

- Datos clínicos: clase funcional de la NYHA, episodios de arritmias auriculares (FA) y ventriculares (TV/FV), test de Minnesota y variación de la dosis de diurético, IECA/ARA2 y betabloqueantes.
- Datos de ECG: morfología del QRS, eje del QRS, duración del QRS, intervalo PR, intervalo QT e intervalo QTc.
- Datos de ecocardiografía: FE VI, VTDVI, VTSVI, VAI, DTDVI, DTSVI, regurgitación mitral, función diastólica e HTP.

5.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El primer paso del análisis estadístico fue comprobar la normalidad de cada variable estudiada, ya que la población a estudio era de un tamaño muestral reducido (n total= 14 pacientes). Para ello se recurrió a la prueba de Kolmogórov-Smirnov.

Tras comprobar que todas las variables cuantitativas se ajustaron a la normalidad, usamos test paramétricos para el análisis de los datos. Los resultados fueron expresados en

función de la media y la desviación estándar.

Para el estudio de las variables cuantitativas se utilizó la prueba 't de Student' para datos apareados (con el fin de analizar los datos de un mismo grupo) y no apareados (para comparar los resultados de pacientes con BRI completo y el grupo de pacientes no-BRI).

El análisis de los datos categóricos se realizó con el test 'Chi cuadrado de Pearson' (para comparar el grupo 'no BRI' y el 'grupo BRI') y el test 'Chi cuadrado de McNemar' para datos apareados (para comparar los datos basales y de seguimiento de un mismo grupo). Ambos se expresaron en forma de porcentajes.

Por último, para analizar las variables cualitativas ordinales se usó el test estadístico 'U de Mann-Whitney' (con el fin de comparar ambos grupos) y el 'Test de Wilcoxon' (para estudiar la variación en un mismo grupo).

Se aceptó la significación estadística de aquellos resultados con una p-value < 0,05, considerando un error alfa del 5%. El análisis estadístico completo y los gráficos se realizaron con Microsoft® Excel y softwares SPSS.

6. RESULTADOS

6.1. CARACTERÍSTICAS BASALES

El estudio contó con un tamaño muestral de 14 pacientes a los que se les implantó un sistema de resincronización cardiaca. Los pacientes se distribuyeron en dos grupos: un grupo con trastorno de la conducción intraventricular diferente al BRI, y un segundo grupo con un diagnóstico basal de BRI. Ambos grupos contaron con el mismo número de pacientes (7 pacientes por cada grupo).

En los pacientes sin BRI se utilizó un sistema de navegación cardiaca con el objetivo de implantar el dispositivo en la zona de mayor retardo y optimizar el implante de la TRC.

En la siguiente tabla se exponen las características basales de ambos grupos. Como cabía esperar se encontró una diferencia estadísticamente significativa es la morfología del QRS.

Tabla 1. Comparación de las características basales en los pacientes de ambos grupos (grupo 1 'no BRI' y grupo 2 'BRI').

	TOTAL	GRUPO 1 no-BRI	GRUPO 2 BRI	p-value
VARIABLES DEMOGRÁFICAS				
Sexo masculino	14 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	
Edad (años)	69,5 (\pm 7,06)	68,85 (\pm 7,12)	70,14 (\pm 7,51)	0,7482
VARIABLES ELECTROCARDIOGRÁFICAS				
Morfología QRS				0,0073
HBA +TCIV	2 (14,29%)	2 (28, 57%)	0 (0%)	
TCIV + BRD + HBAI	1 (7,14%)	1 (14,29%)	0 (0%)	
BRD	1 (7,14%)	1 (14,29%)	0 (0%)	
BRD +HSA	3 (21,43%)	3 (42,86%)	0 (0%)	
BRI	7 (50%)	0 (0%)	7 (100%)	
Eje QRS (°)	-15 (\pm 90,48)	- 32 (\pm 116,60)	2 (\pm 58,91)	0,5041
Duración del QRS (ms)	165,21 (\pm 15,45)	158,57 (\pm 7,29)	171,85 (\pm 19,01)	0,1099
Duración intervalo PR (ms)	188,21 (\pm 19,17)	193,71 (\pm 19,27)	182, 71 (\pm 18,82)	0,3012
Duración intervalo QT (ms)	462,71 (\pm 38,96)	476 (\pm 33,42)	449, 42(\pm 41,96)	0,2145
Duración intervalo QTc (ms)	466,64 (\pm 34,26)	471 (\pm 33,63)	462,28 (\pm 36,98)	0,6529

	TOTAL	GRUPO 1 NO-BRI	GRUPO 2 BRI	p-value
VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS				
FE VI (%)	26,42 (± 6,33)	26,82 (± 3,05)	26,01 (± 8,78)	0,8207
VTDVI indexado (ml)	241,99 (± 111,94)	217,85 (± 67,80)	266,12 (± 145,59)	0,4419
VTSVI indexado (ml)	178,32 (± 102,40)	151 (± 63,42)	204,71 (± 130,67)	0,3554
VAI indexado (ml)	80,92 (± 27,98)	98 (± 30,11)	63,85 (± 10,47)	0,0150
DTDVI indexado (mm)	64,28 (± 10,86)	63,42(± 5,56)	65,14 (± 14,93)	0,7808
DTSVI indexado (mm)	51,35 (± 10,81)	48,85(± 7,19)	53,85 (± 13,70)	0,4095
Regurgitación mitral				0,6489
No	2 (14,29%)	1 (14,29%)	1 (14,29%)	
Ligera	7 (50%)	4 (57,14%)	3 (42,86%)	
Moderada	3 (21,43%)	1 (14,29%)	2 (28, 57%)	
Moderada-grave	1 (7,14%)	1 (14,29%)	0 (0%)	
Grave	1 (7,14%)	0 (0%)	1 (14,29%)	
Función diastólica				0,7881
Preservada	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Alteración de la relajación	7 (50%)	3 (42,86%)	4 (57,14%)	
Pseudoanormal	3 (21,43%)	2 (28, 57%)	1 (14,29%)	
Patrón restrictivo	4 (28,57%)	2 (28, 57%)	2 (28, 57%)	
Presión arterial pulmonar	37,14 (± 11,04)	37,5 (± 11,54)	36,78 (± 11,43)	0,9093
HTP				0,5061
No detectable	6 (42,86%)	3 (42,86%)	3 (42,86%)	
Leve	3 (21,43%)	1 (14,29%)	2 (28, 57%)	
Moderada	4 (28,57%)	3 (42,86%)	1 (14,29%)	
Grave	1 (7,14%)	0 (0%)	1 (14,29%)	
VARIABLES CLÍNICAS				
Origen isquémico de la cardiopatía	10 (71,43%)	5 (71,43%)	5 (71,43%)	1
Indicación del implante				0,2993
Primaria	13(92,86%)	6 (85,71%)	7 (100%)	
Secundaria	1 (7,14%)	1 (14,29%)	0 (0%)	
Clase funcional NYHA				0,5795
I	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
II	1 (7,14%)	1 (14,29%)	0 (0%)	
III	11 (78,57%)	5 (71,43%)	6 (85,71%)	
IV	2 (14,29%)	1 (14,29%)	1 (14,29%)	

	TOTAL	CRUPO 1 no-BRI	GRUPO 2 BRI	p-value
VARIABLES CLÍNICAS				
Test de Minnesota	49,64 (\pm 9,13)	44,28 (\pm 7,34)	55 (\pm 7,74)	0,0209
Diuréticos	14 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	1
IECA/ARA II	13 (92,86%)	6 (85,71%)	7 (100%)	0,2993
Betabloqueantes	10 (71,43%)	5 (71,43%)	6 (85,71%)	0,5148
Historia de FA	5 (35,71%)	3 (42,86%)	2 (28, 57%)	0,5769
Historia de TV/FV	1 (7,14%)	1 (14,29%)	0 (0%)	0,2993
HTA	8 (57,14%)	4 (57,14%)	4 (57,14%)	1
DM	7 (50%)	4 (57,14%)	3 (42,86%)	0,5929
ERC				0,7212
FG >90ml/min	1 (7, 14%)	1 (14,29%)	0 (0%)	
FG 60-89ml/min	4 (28,57%)	2 (28, 57%)	2 (28, 57%)	
FG 30-59ml/min	6 (42,86%)	3 (42,86%)	3 (42,86%)	
FG 15-29ml/min	3 (21,43%)	1 (14,29%)	2 (28, 57%)	
FG <15ml/min	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

En la población BRI la media de edad fue $70,14 \pm 7,51$, mientras que en el grupo no-BRI la media resultó en $68,85 \pm 7,12$. Por lo tanto, la media de edad en el grupo BRI fue 1 año superior en comparación con la media del grupo no-BRI. La diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,748$), como cabía esperar puesto que los pacientes con BRI fueron escogidos con edades similares a las del grupo no-BRI para una mayor precisión de los resultados.

Refiriéndose a las variables electrocardiográficas, se encontraron diferencias significativas en la morfología del QRS ($p= 0,007$). Estas diferencias eran esperables por la distribución según el trastorno de conducción en ambas poblaciones. En concordancia, se encontraron diferencias en el eje del QRS (aunque no significativas $p= 0,504$), siendo $- 32 \pm 116,60^\circ$ en el grupo no-BRI y $2 \pm 58,91^\circ$ en el grupo BRI. En el resto de variables electrocardiográficas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. La duración del QRS basal fue en todos los pacientes ≥ 150 ms, presentando una media de $158,57 \pm 7,29$ ms en el grupo no-BRI y de $171,85 \pm 19,01$ ms en el grupo BRI.

En las variables ecocardiográficas, únicamente se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el VAI ($p= 0,0150$), siendo mayor en el grupo no-BRI, aunque también se encontró en este grupo una mayor dispersión ($98 \pm 30,11$ ml en el grupo no-BRI frente $63,85 \pm 10,47$ ml en el grupo BRI). La FE VI basal fue en todos los pacientes $\leq 35\%$,

observando una media de $26,82 \pm 3,05$ % en el grupo no-BRI y de $26,01 \pm 8,78$ % en los pacientes con BRI (muy similares).

Los volúmenes y diámetros ventriculares izquierdos resultaron ligeramente mayores en el grupo BRI. Esta población tuvo un VTDVI de $266,12 \pm 145,59$ ml frente a $217,85 \pm 67,80$ ml en el grupo no-BRI y un VTSVI de $204,71 \pm 130,67$ ml frente a $151 \pm 63,42$ ml. De forma paralela, el DTDVI fue $65,14 \pm 14,93$ mm en el grupo BRI en comparación con $63,42 \pm 5,56$ en el grupo no-BRI y el DTSVI $53,85 \pm 13,70$ mm frente a $48,85 \pm 7,19$ mm. Ninguna de estas diferencias entre los dos grupos fue estadísticamente significativa.

La diferencia existente en la regurgitación mitral, la función diastólica y la presión arterial pulmonar antes del implante tampoco resultó significativa entre ambos grupos.

En cuanto a la situación cardiológica basal, solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el test de Minnesota ($p=0,0209$), obteniéndose una mayor puntuación en el grupo 'BRI' ($44,28 \pm 7,34$ puntos en el grupo no-BRI contra $55 \pm 7,74$ en el grupo 'BRI'). El 100 % de los pacientes con BRI se encontraban en la clase funcional de la NYHA III y IV, frente al 85,62% de los pacientes no-BRI. Todos los pacientes de ambos grupos estaban en tratamiento con diuréticos. En el grupo no-BRI el 85,71% estaba en tratamiento con IECA/ARA II y el 71,43% con betabloqueantes, frente al 100% y al 85,71% del grupo 'BRI' respectivamente.

La historia de FA fue registrada en 3 (42,86%) pacientes del grupo no-BRI y en 2 (28,57%) pacientes del grupo BRI. Únicamente contaba con antecedente de TV/FV el 14,21% de los pacientes del grupo no-BRI, teniendo una indicación secundaria para el implante.

Las comorbilidades se distribuyeron de forma similar en ambos grupos, sin acontecer tampoco diferencias estadísticamente significativas.

6.2. PATRONES DE ACTIVACIÓN INTRAVENTRICULAR EN PACIENTES CON TRASTORNO DE LA CONDUCCIÓN NO-BRI

En el grupo de pacientes no-BRI se realizó un mapeo del corazón a través un sistema de navegación cardíaca, con el objetivo de colocar el electrodo en la zona de mayor retraso de la conducción ventricular.

Con este sistema se estudió además si existía un patrón característico en la zona de mayor retraso asociado a los diferentes trastornos de conducción en este grupo de pacientes.

Para analizar las imágenes del navegador nos basamos en una escala de colores, donde las zonas dibujadas en morado corresponden con las zonas de mayor retraso en la activación ventricular; mientras que las zonas que aparecen en blanco/rojo se asocian con las áreas de activación más precoz.

6.2.1 Patrón de activación en el trastorno inespecífico de activación intraventricular (TICIV)

En el estudio se incluyeron tres pacientes con TICIV (dos pacientes con TCIV y HBA; uno paciente con TICIV, HBA y BRD).

Comparando las imágenes del navegador de estos tres pacientes se llegó a la conclusión de que la zona de mayor retraso en la activación correspondía con la zona basal de la pared lateral del VI, próxima al anillo de la válvula mitral. Mientras que las zonas más precoces fueron mapeadas en la zona septal del VD.

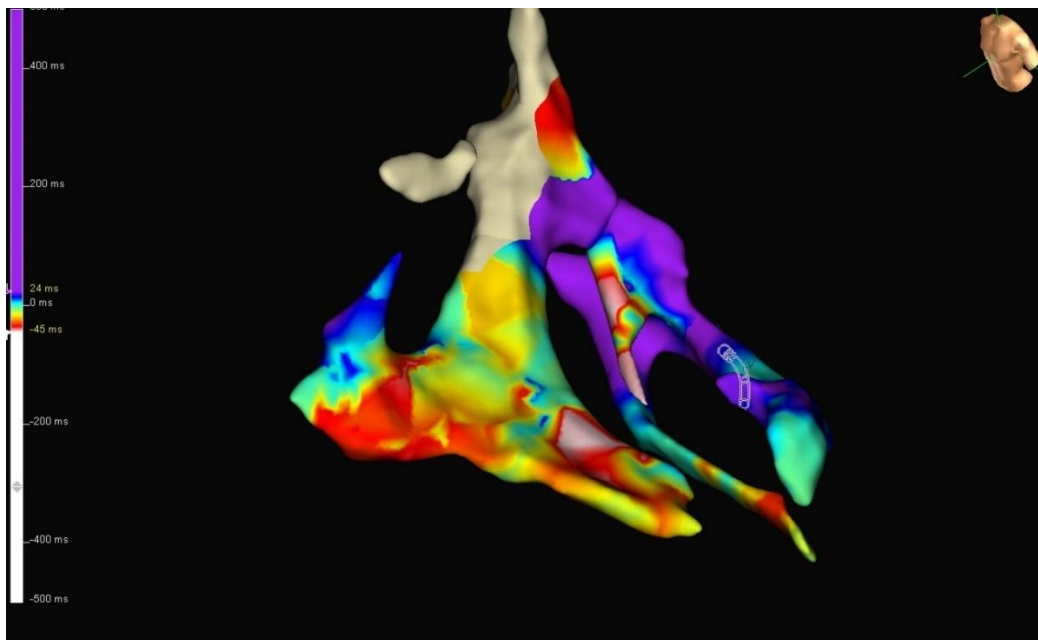


Figura 10: Patrón de activación ventricular del paciente n^o4 (TICIV + HBA): se observa una zona de activación más retardada que corresponde a la zona basal de la pared lateral del VI. Probablemente, asociada a un retraso de activación en la zona media de dicha pared, que podría deberse al HBA que presentaba conjuntamente el paciente.

6.2.2 Patrón de activación en el hemibloqueo anterior izquierdo (HBA)

Seis de los siete pacientes incluidos en el estudio presentaron un hemibloqueo anterior izquierdo (dos pacientes con TCIV y HBA; uno paciente con TICIV, HBA y BRD; y tres con BRD y HBA).

La conclusión obtenida sobre el patrón de activación de este trastorno al analizar las imágenes fue que las zonas más retardadas parecían encontrarse en la zona medial de la pared lateral del VI. En contraposición, las zonas de activación más precoces variaron de forma parcial en función del trastorno asociado al HBA.

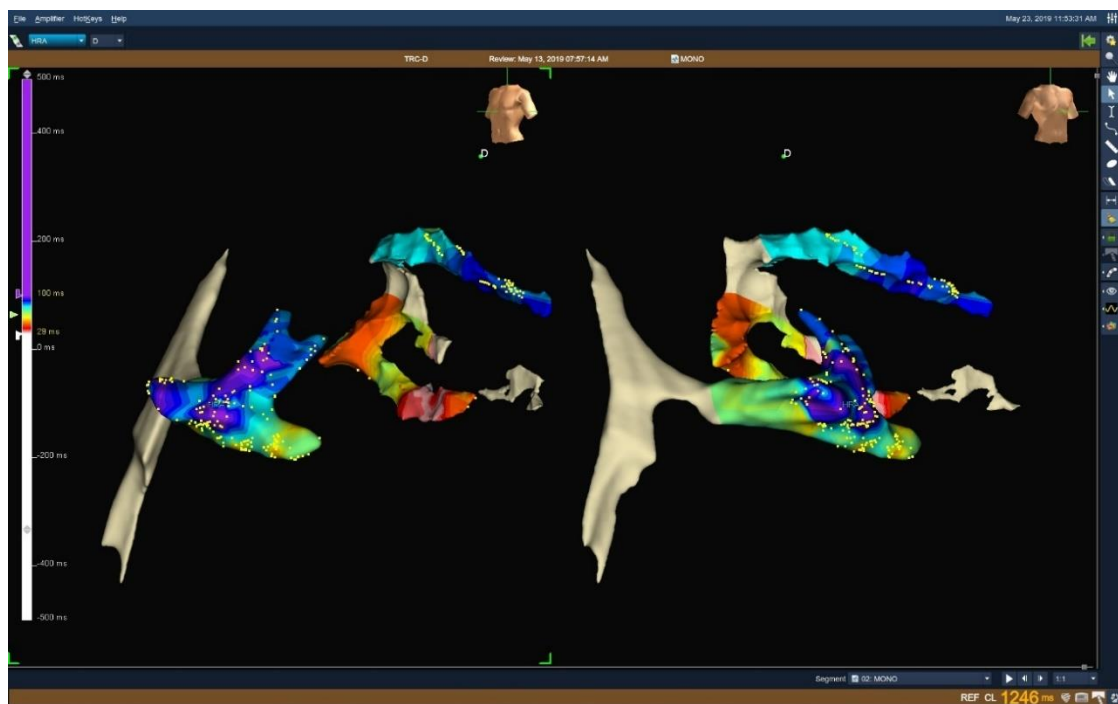


Figura 11: Patrón de activación ventricular del paciente n°7 (HBA + BRD): La zona de mayor retraso se corresponde con la zona media de la pared lateral del VI, asociando un área retrasada a nivel del tracto de salida del VD (relacionada con el BRD que presenta concomitantemente el paciente)

6.2.3 Patrón de activación en el bloqueo de rama derecha (BRD)

El BRD fue estudiado en cuatro de los pacientes, aunque solo uno presento este trastorno de manera exclusiva (los otros tres pacientes presentaron BRD + HBA).

El patrón observado en estos pacientes fue un retraso en la activación en el tracto de salida del VD. Las zonas más precoces variaron en función del trastorno asociado al BRD, siendo en el paciente que solo presentaba el BRD la zona lateral del VI.

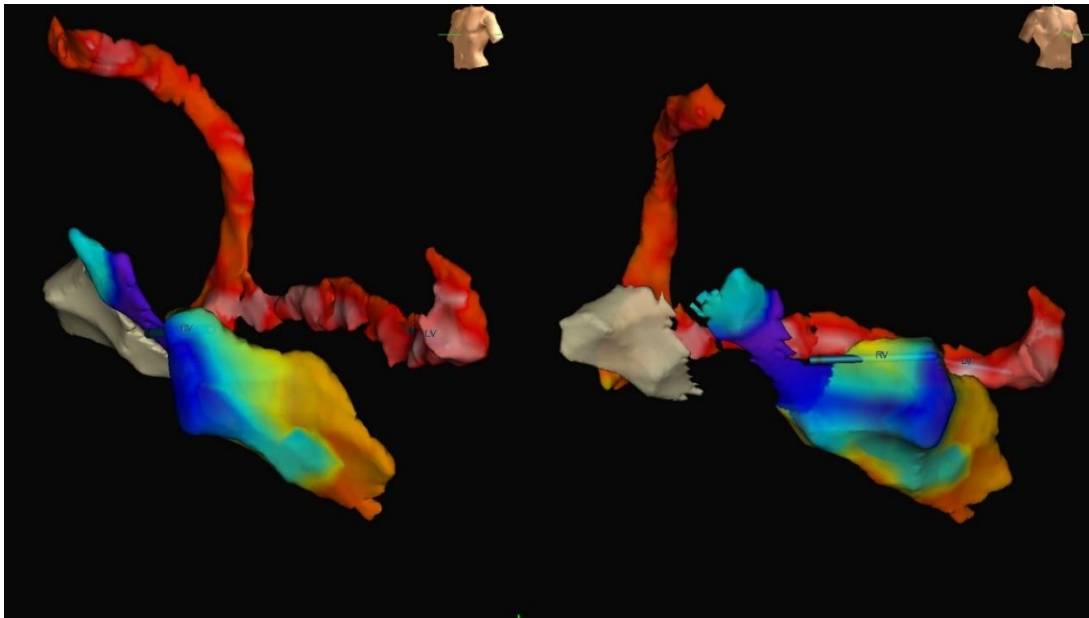


Figura 12: Patrón de activación ventricular del paciente n°5 (BRD): la zona más retrasada se representa en el tracto de salida del VD, mientras que las zonas con activación más precoz corresponden a la zona lateral del VI.

El patrón de activación del resto de los pacientes puede verse en la tabla del ANEXO 4: *patrones de activación intraventricular.*

6.3 SEGUIMIENTO

En la ‘Tabla 2’ y ‘Tabla 3’ se pueden observar las características basales y de seguimiento de los pacientes del grupo no-BRI y del grupo BRI respectivamente.

En la ‘Tabla 4’ se muestra la variación de las variables cuantitativas entre el estado basal y el seguimiento en ambos grupos. En la ‘Tabla 5’ se analiza la comparación de la variación de las variables cuantitativas entre ambos grupos, comparando si la respuesta a la TRC se distribuye por igual entre ellos.

Tabla 2. Valores basales y de seguimiento de las variables cuantitativas en el grupo 'NO BRI'

	GRUPO 1 'NO BRI'					
	Variables basales			Variables en el seguimiento		
	Media (\pm desviación típica)	Intervalo de confianza	p-value	Media (\pm desviación típica)	Intervalo de confianza	p-value
VARIABLES ELECTROCARDIOGRÁFICAS						
Eje QRS (°)	- 32 (\pm 116,60)	[-139,839; 75,839]	0,4951	111,57 (\pm 151,72)	[-28,752; 251,895]	0,0997
Duración del QRS (ms)	158,57 (\pm 7,29)	[151,82; 165,323]	0, 0000	144 (\pm 9,36)	[135,341; 152,659]	0, 0000
Duración intervalo PR (ms)	193,71 (\pm 19,27)	[175,887; 211,542]	0, 0000	174,42 (\pm 31,31)	[145,467; 203,39]	0, 0000
Duración intervalo QT (ms)	476 (\pm 33,42)	[445,086; 506,914]	0, 0000	467 (\pm 32,73)	[436,724; 497,276]	0, 0000
Duración intervalo QTc (ms)	471 (\pm 33,63)	[439,893; 502,107]	0, 0000	464,28 (\pm 29,95)	[436,583; 491,988]	0, 0000
VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS						
FE VI (%)	26,82 (\pm 3,05)	[24,002; 29,655]	0, 0000	35,05(\pm 6,04)	[29,47; 40,644]	0, 0000
VTDVI indexado (ml)	217,85 (\pm 67,80)	[155,15; 280,564]	0,0001	207,42 (\pm 67,72)	[144,794; 270,063]	0,0002
VTSVI indexado (ml)	151,94 (\pm 63,42)	[93,285; 210,6]	0,0007	136,22 (\pm 57,85)	[82,718; 189,739]	0,0008
VAI indexado (ml)	98 (\pm 30,11)	[70,147; 125,853]	0,0001	84,28 (\pm 20,13)	[65,668; 102,903]	0,0000
DTDVI indexado (mm)	62,33 (\pm 5,20)	[56,874; 67,793]	0, 0000	59,85 (\pm 5,63)	[54,641; 65,073]	0, 0000
DTSVI indexado (mm)	48,85(\pm 7,19)	[42,2; 55,514]	0, 0000	43,42 (\pm 4,85)	[38,934; 47,923]	0, 0000
VARIABLES CLÍNICAS						
Test de Minnesota	44,28 (\pm 7,34)	[37,496; 51,076]	0, 0000	36,42 (\pm 3,90)	[32,813; 40,044]	0, 0000

Tabla 3. Valores basales y de seguimiento de las variables cuantitativas en el grupo 'BRI'

	GRUPO 2 'BRI'					
	Variables basales			Variables en el seguimiento		
	Media (\pm desviación típica)	Intervalo de confianza	p-value	Media (\pm desviación típica)	Intervalo de confianza	p-value
VARIABLES ELECTROCARDIOGRÁFICAS						
Eje QRS (°)	2 (\pm 58,91)	[-52,487; 56,487]	0,9314	31,57 (\pm 58,81)	[-22,824; 85,967]	0,2054
Duración del QRS (ms)	171,85(\pm 19,01)	[154,273; 189,441]	0,000	136,28 (\pm 19,82)	[117,954; 154,618]	0,000
Duración intervalo PR (ms)	182,71 (\pm 18,82)	[165,308; 200,121]	0,000	147,85 (\pm 22, 61)	[126,941; 168,773]	0,000
Duración intervalo QT (ms)	449,42 (\pm 41,96)	[410,619; 488,239]	0,000	450,14 (\pm 43,10)	[410,276; 490,009]	0,000
Duración intervalo QTc (ms)	462 (\pm 36,98)	[428,08; 496,491]	0,000	458,14 (\pm 37,23)	[423,706; 492,58]	0,000
VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS						
FE VI (%)	26,01 (\pm 8,78)	[17,89; 34,139]	0,0002	37,55 (\pm 6,81)	[31,259; 43,855]	0,000
VTDVI indexado (ml)	266,12 (\pm 145,59)	[131,476; 400,781]	0,0029	236,12 (\pm 127,38)	[118,315; 353,942]	0,0027
VTSVI indexado (ml)	204,71 (\pm 130,67)	[83,86; 325,568]	0,006	166,28 (\pm 103,21)	[70,831; 261,74]	0,0053
VAI indexado (ml)	63,85 (\pm 10,47)	[54,166; 73,549]	0,000	59,71 (\pm 9,69)	[50,752; 68,676]	0,000
DTDVI indexado (mm)	65,14(\pm 14,93)	[51,328; 78,958]	0,000	62,57 (\pm 14,21)	[49,428; 75,714]	0,000
DTSVI indexado (mm)	53,85 (\pm 13,70)	[41,183; 66,532]	0,000	48,57 (\pm 12,27)	[37,221; 59,922]	0,000
VARIABLES CLÍNICAS						
Test de Minnesota	55 (\pm 7,74)	[47,836; 62,164]	0,000	45,28 (\pm 5,43)	[40,256; 50,315]	0,000

Tabla 4. Variación de las variables cuantitativas entre el estado basal y el seguimiento en ambos grupos

	GRUPO NO-BRI			GRUPO BRI		
	Media (\pm desviación típica)	Intervalo de confianza	p value	Media (\pm desviación típica)	Intervalo de confianza	p value
VARIABLES ELECTROCARDIOGRÁFICAS						
Δ Eje QRS ($^{\circ}$)	143,57 (\pm 158,70)	[-290,352; 3,209]	0,0538	29,57(\pm 87,54)	[-110,534; 51,392]	0,4059
Δ Duración del QRS (ms)	14,57 (\pm 9,86)	[5,449; 23,694]	0,0079	35,57 (\pm 23,97)	[13,395; 57,748]	0,0078
Δ Duración intervalo PR (ms)	19,28 (\pm 24,04)	[-2, 954; 41,525]	0,0781	34,85 (\pm 30,56)	[6,585; 63,129]	0,0235
Δ Duración intervalo QT (ms)	9 (\pm 15,24)	[-5,097; 23,097]	0,1693	-0,71 (\pm 60,15)	[-35,699; 34,27]	0,9618
Δ Duración intervalo QTc (ms)	6,71 (\pm 26,41)	[-17,718; 31,147]	0,5263	4,14 (\pm 29,53)	[-23,175; 31,461]	0,7233
VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS						
Δ FE VI (%)	8,22 (\pm 4,62)	[3,95;12,507]	0,0033	11,54 (\pm 5,55)	[-16,6786; -6,408]	0,0015
Δ VTDVI indexado (ml)	10,42 (\pm 5,15)	[5,657;15,2]	0,0017	30 (\pm 23,65)	[8,127; 51,873]	0,0153
Δ VTSVI indexado (ml)	15,71 (\pm 12,23)	[4,4; 27,029]	0, 0145	38,42 (\pm 31,51)	[9,286; 67,572]	0,018
Δ VA indexado (ml)	13,71 (\pm 13,32)	[1,39; 26,038]	0,0345	4,14 (\pm 3,48)	[0,92; 7,366]	0,0199
Δ DTDVI indexado(mm)	3,57 (\pm 3,20)	[0,605; 6,538]	0,0257	2,57 (\pm 2,14)	[0,584; 4,559]	0,0199
Δ DTSVI indexado(mm)	5,42 (\pm 2,69)	[2,932; 7925]	0,0018	5,28 (\pm 3,03)	[2,475; 8,097]	0,0037
VARIABLES CLÍNICAS						
Δ Test de Minnesota	7,85 (\pm 4,63)	[3,571; 12,143]	0,0042	9,71 (\pm 5,87)	[4,276;15,152]	0,0047

Tabla 5. Comparación de la variación de las variables cuantitativas entre ambos grupos.

	TOTAL	GRUPO 1 NO-BRI	GRUPO 2 BRI	p-value
VARIABLES ELECTROCARDIOGRÁFICAS				
Δ Eje QRS (°)	86,57 (± 136,60)	143,57 (± 158,71)	29,57 (± 87,54)	0,122
Δ Duración del QRS (ms)	25,07 (± 20,71)	14,57 (± 9,86)	35,57 (± 23,97)	0,0533
Δ Duración intervalo PR (ms)	27,07 (± 27,63)	19,28 (± 24,04)	34,85 (± 30,56)	0,3103
Δ Duración intervalo QT (ms)	4,14 (± 28,16)	9 (± 15,24)	0,71 (± 37,82)	0,5403
Δ Duración intervalo QTc (ms)	5,42 (± 26,95)	6,71 (± 26,41)	4,14 (± 29,53)	0,8665
VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS				
Δ FE VI (%)	9,88 (± 5,20)	8,22 (± 4,62)	11,54 (± 5,55)	0,2484
Δ VTDVI indexado (ml)	20,21 (± 19,32)	10,42 (± 5,15)	30 (± 23,65)	0,0762
Δ VTSVI indexado (ml)	27,07 (± 25,81)	15,71 (± 12,23)	38,42 (± 31,51)	0,1008
Δ VAI indexado (ml)	9,28 (± 10,28)	13,71 (± 13,32)	4,85 (± 2,41)	0,1092
Δ DTDVI indexado (mm)	3,07 (± 2,67)	3,57 (± 3,20)	2,57 (± 2,57)	0,5062
Δ DTSVI indexado (mm)	5,35 (± 2,76)	5,42 (± 2,69)	5,28 (± 3,03)	0,9275
VARIABLES CLÍNICAS				
Test de Minnesota	8,78 (± 5,17)	7,85 (± 4,63)	9,71 (± 5,87)	0,524

6.3.1 Mejoría clínica en los pacientes sin BRI tras el implante de TRC.

El objetivo principal del estudio fue analizar la mejoría clínica en el grupo de pacientes no-BRI tras el uso de la TRC, usando para el implante el mapeo intraventricular. Para cuantificar esta respuesta clínica se analizó la mejoría en la clase funcional de la NYHA (entendiendo como mejoría la disminución en una clase) y el test de Minnesota (definiendo la mejoría como la disminución de al menos 5 puntos en el test tras el implante con respecto al basal).

La reducción de la NYHA fue de al menos una clase en todos los pacientes, siendo el p-value= 0,011. La puntuación en el test de Minnesota obtuvo una reducción media de 8,78 (\pm 5,17) puntos con respecto al test realizado de forma previa al implante, con una p-value= 0,0042. Por lo tanto, ambas mediciones resultaron estadísticamente significativas.

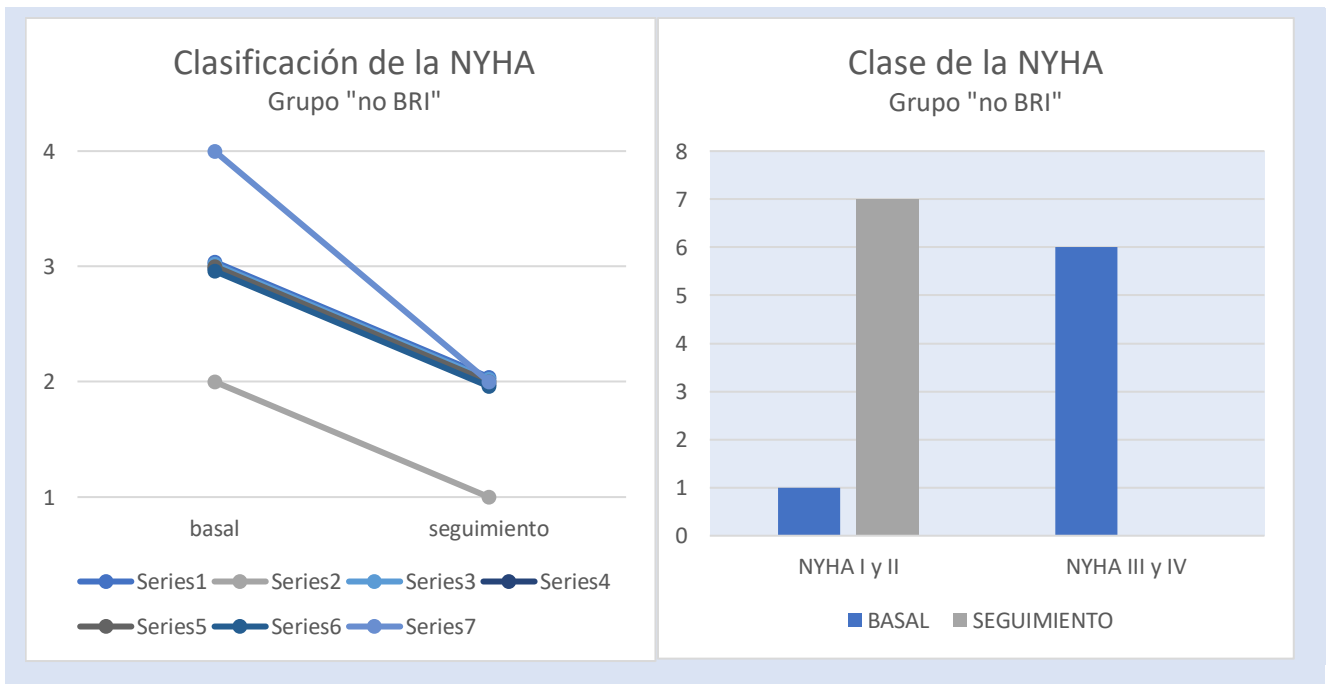


Figura 13: A. Variación individual en la clase funcional de la NYHA en los pacientes del grupo no-BRI. B. Evolución de la clase funcional de la NYHA en el grupo no-BRI, indicando el número de pacientes en clases III y IV frente a clases I y II, en estado basal y en el seguimiento.

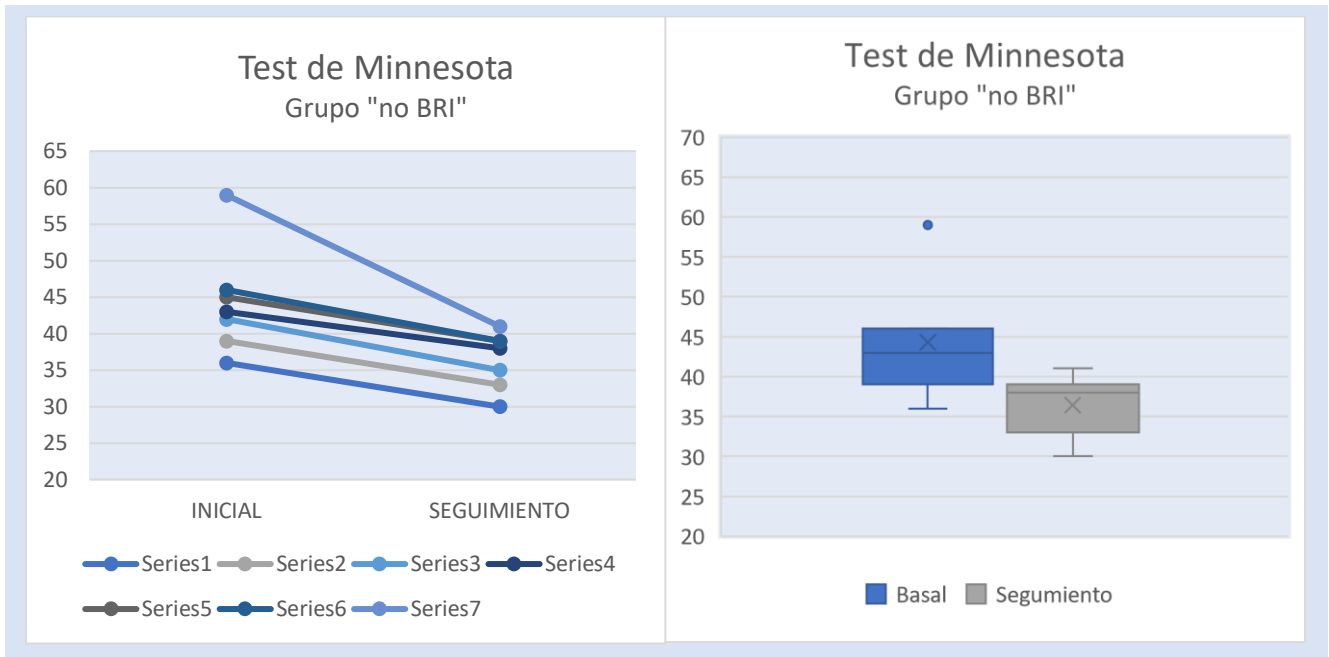


Figura 14: A. Variación individual en el test de Minnesota en los pacientes del grupo no-BRI. B. Puntuación obtenida en el test de Minnesota, previa al implante y tras el implante de los pacientes del grupo no-BRI.

Otra variable que se tuvo en cuenta para evaluar la mejoría clínica fue la reducción de dosis en el uso de diuréticos, IECAS/ARA II y betabloqueantes. Para estudiar esta variable se entendió como mejoría la reducción de dosis o la eliminación del tratamiento. Sin embargo, aunque en algunos pacientes el uso de tratamiento disminuyó, solo fue estadísticamente significativa la reducción de dosis del uso de diuréticos ($p=0,046$).

Tabla 6. Beneficio en el uso de tratamiento médico tras el implante de TRC en el grupo no-BRI.

	Nº de pacientes con reducción de dosis	p-value
DIURÉTICOS	4 (57,1%)	0,046
IECA/ARA II	3 (42,85%)	0,083
BETABLOQUEANTES	3 (42,85%)	0,083

Tabla 7. Comparación del beneficio según la clase funcional de la NYHA en ambos grupos.

Grupo 'NO BRI'			Grupo 'BRI'		
NYHA basal individual	NYHA de seguimiento individual	Δ clase de la NYHA	NYHA basal individual	NYHA de seguimiento individual	Δ clase de la NYHA
III	II	1	III	II	1
II	I	1	III	II	1
III	II	1	III	I	2
III	II	1	IV	III	1
III	II	1	III	II	1
III	II	1	III	II	1
IV	II	2	III	I	2
p-value: 0,011			p-value: 0,014		

6.3.1.1 Comparación de la mejoría clínica del grupo 'NO BRI' con el grupo 'BRI'

La clase funcional de la NYHA disminuyó al menos una clase en todos los pacientes, tanto del grupo no-BRI como del grupo BRI. Por lo tanto, el 100% de los pacientes de ambos grupos se benefició de la TRC en ambos grupos (Tabla 9). Se observó que esta respuesta fue significativa en los dos grupos ($p = 0,011$ en el grupo no-BRI, $p = 0,014$ en el grupo BRI).

La mejoría en la clase de la NYHA en el grupo no-BRI fue por tanto similar a la del grupo BRI, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre las variaciones de ambos grupos ($p=0,530$).

Tabla 8. Comparación del beneficio de la TRC sobre la clase funcional de la NYHA en los dos grupos de estudio.

Nº de clases de la NYHA descendidas en el seguimiento	Grupo "no BRI"	Grupo "BRI"	Total
1	6	5	11
2	1	2	3
Total	7	7	14

p value = 0,530

El test de Minnesota mejoró de manera significativa en ambos grupos (Tabla 4), sin aparecer diferencias significativas en relación a la mejora entre ambos grupos ($p=0,524$).

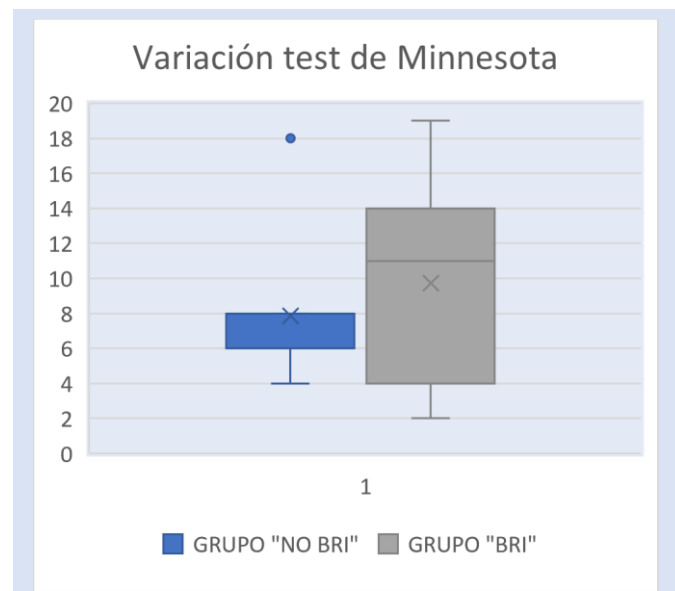


Figura 15: Comparación de la variación en la puntuación obtenida en el test de Minnesota entre los pacientes del grupo no-BRI y el grupo BRI.

En cuanto a la reducción en el uso de tratamiento (diuréticos, IECAS/ARA II y betabloqueantes) no se encontraron diferencias significativas en la variación de dosis entre ambos grupos.

Tabla 9. Porcentaje de pacientes que se beneficiaron de la TRC en ambos grupos.

	Total	Grupo 1 No-BRI	Grupo 2 BRI	p-value
VARIABLES ELECTROCARDIOGRÁFICAS				
Duración QRS (ms)	12(85,71%)	5 (71,42%)	7 (100%)	0,1266
Duración PR (ms)	12(85,71%)	6 (85,71%)	6 (85,71%)	1
Duración QT (ms)	8 (57,14%)	4 (57,14%)	4 (57,14%)	1
Duración QTc (ms)	5 (35,71%)	2 (28,57%)	3 (42,85%)	0,5770
VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS				
FE VI (%)	14 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	1
VTDVI indexado (ml)	11 (78,57%)	5 (71,42%)	6 (85,71%)	0,5148
VTSVI indexado (ml)	12(85,71%)	6 (85,71%)	6 (85,71%)	1
VAI indexado (ml)	8 (57,14%)	5 (71,42%)	3 (42,85%)	0,2801
DTDVI indexado(mm)	2 (14,29%)	1 (14,29%)	1 (14,29%)	1
DTSVI indexado(mm)	9 (64,28%)	5 (71,42%)	4 (57,14%)	0,5770
Regurgitación mitral	7 (50%)	3 (42,85%)	4 (57,14%)	0,5930
Función diastólica	5 (35,71%)	2 (28,57%)	3 (42,85%)	0,5770
HTP	6 (42,85%)	2 (28,57%)	4 (57,14%)	0,2801
VARIABLES CLÍNICAS				
Clase de la NYHA	14 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	1
Test de Minnesota	11 (78,57%)	6 (85,71%)	5 (71,42%)	0,5148
Diuréticos	6 (42,85%)	4 (57,14%)	2 (28,57%)	0,2801
IECA/ARAII	5 (35,71%)	3 (42,85%)	2 (28,57%)	0,5770
Betabloqueantes	5 (35,71%)	3 (42,85%)	2 (28,57%)	0,5770

En el porcentaje de pacientes que se beneficiaron del procedimiento no hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa. Los beneficios en el grupo no-BRI fueron muy similares al grupo BRI.

6.3.2 Cambios en el electrocardiograma en los pacientes sin BRI tras el implante de TRC.

En el electrocardiograma del grupo no-BRI se encontró una disminución estadísticamente significativa en la duración del QRS, con una media de 14,57 ms y una desviación típica de $\pm 11,87$ ($p= 0,007$; intervalo de confianza del 95% de 4,69 a 24,34), siendo este resultado significativo.

El resto de variables electrocardiográficas (duración del PR, QT y QTc) no obtuvieron una mejoría significativa. Sin embargo, sí que hubo un beneficio en estos parámetros en un porcentaje importante de pacientes (Tabla 9).

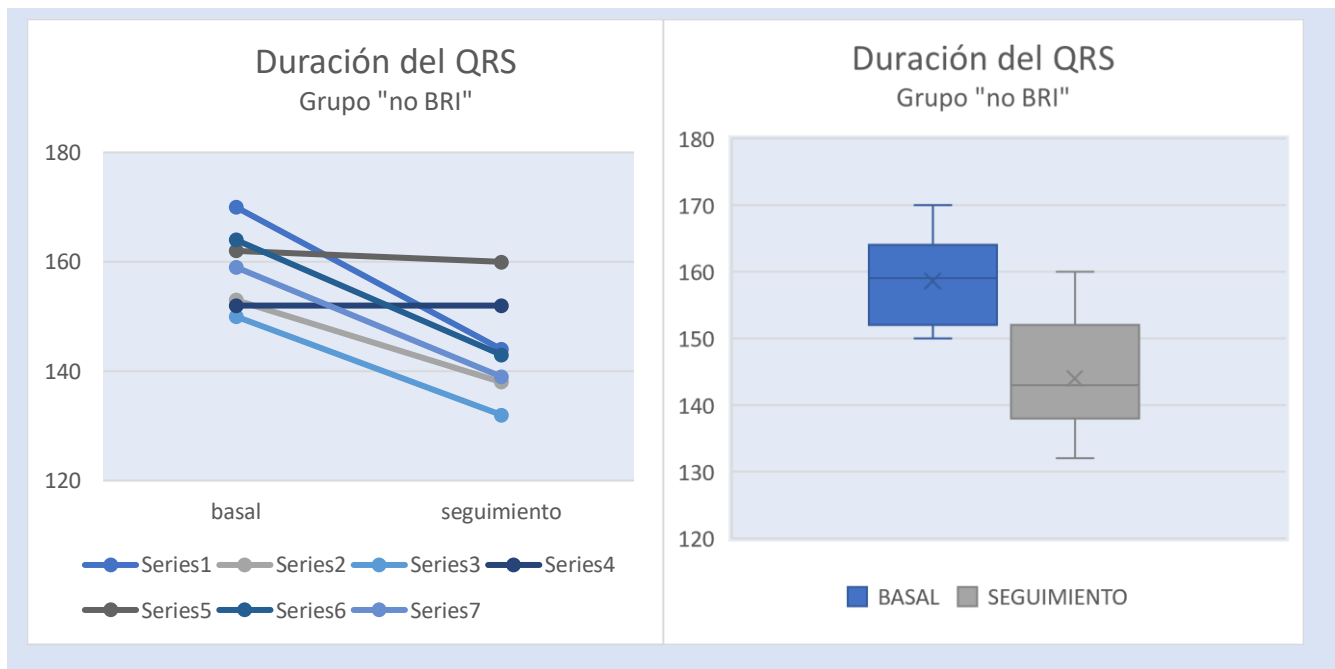


Figura 16: A. Variación individual en la duración del complejo QRS en los pacientes del grupo 'NO BRI'. B. Duración del QRS basal y en el seguimiento de los pacientes del grupo "no BRI".

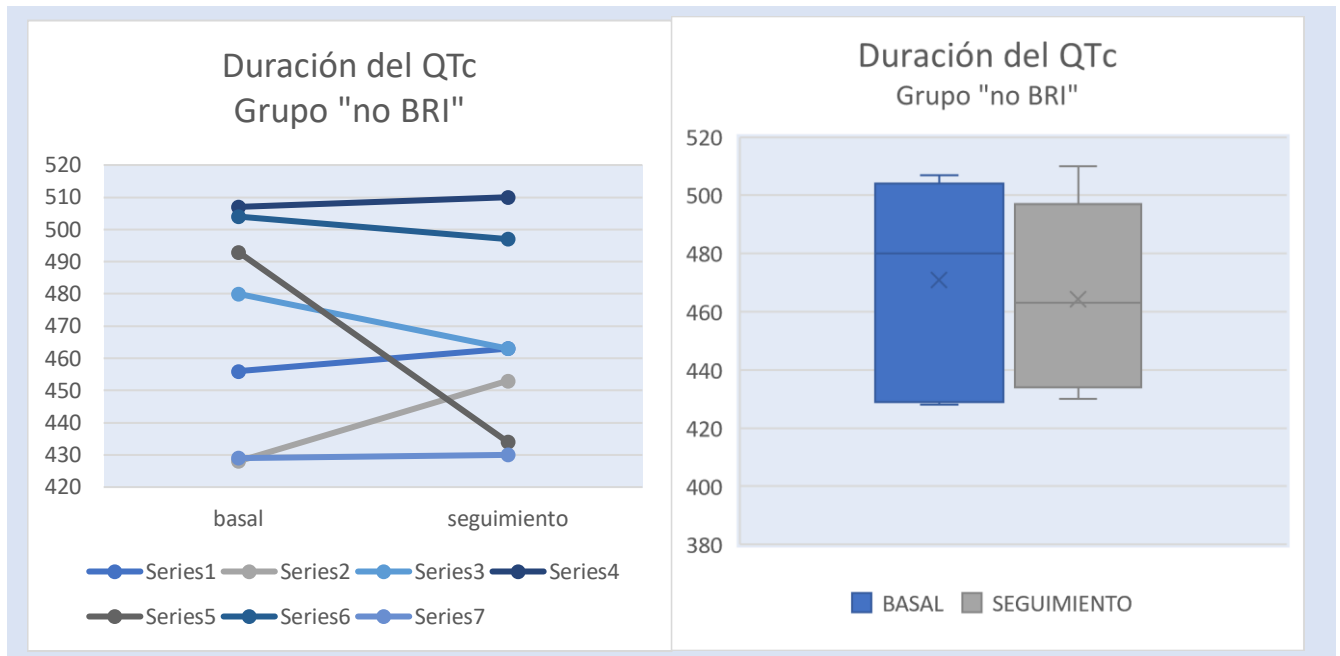


Figura 17: A. Variación individual en la duración del intervalo QTc en los pacientes del grupo 'NO BRI'. B. Duración del intervalo QTc basal y en el seguimiento de los pacientes del grupo "no BRI".

6.3.2.1 Comparación de los cambios electrocardiográficos del grupo 'NO BRI' con el grupo 'BRI'

La única variable que fue estadísticamente significativa en el grupo BRI en comparación con el grupo no-BRI fue la reducción en el intervalo PR. En los pacientes con BRI la duración del intervalo PR disminuyó una media de $34,85 \pm 30,56$ ms con significación estadística ($p=0,0235$). Por el contrario, en el grupo que presento un trastorno intraventricular no-BRI se encontró una media en la reducción del intervalo PR de $19,28 \pm 24,04$ ms, cuyo valor no fue significativo ($p=0,0781$).

Sin embargo, la comparación entre ambas variaciones en la reducción del PR no fue significativa ($p= 0,3103$). Por lo tanto, se aceptó la igualdad entre la disminución del intervalo PR en ambos grupos. (Tabla 5)

La variación entre el estado basal y el seguimiento de las demás variables electrocardiográficas se distribuyeron de manera similar en los dos grupos, sin encontrarse significaciones entre ambas. (Tabla 5)

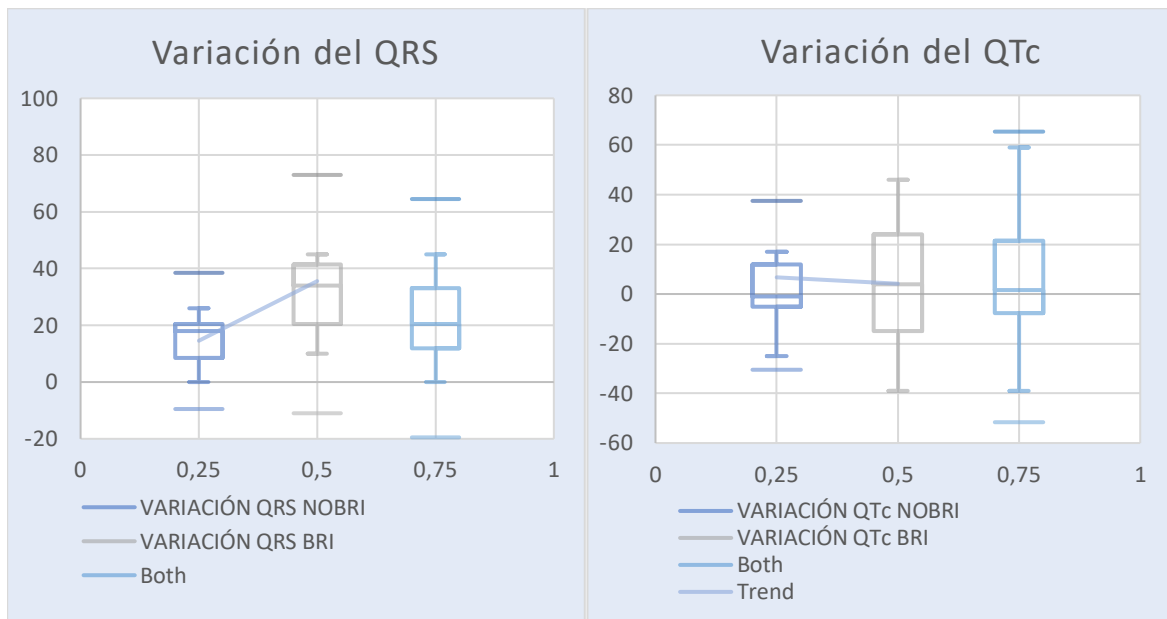


Figura 18: A. Comparación de la variación en la duración del QRS en los pacientes del grupo 'NO BRI' y el grupo 'BRI'. B. Comparación de la variación en la duración del intervalo QTc en los pacientes del grupo 'NO BRI' y el grupo 'BRI'.

6.3.3 Cambios en el ecocardiograma en los pacientes sin BRI tras el implante de TRC.

6.3.3.1 FE VI

Junto con la mejora clínica el aumento de la FE VI tras la TRC en pacientes sin BRI fue el objetivo primario del estudio. Los pacientes con trastorno intraventricular no-BRI mostraron una mejora significativa de la FE VI, aumentando $8,22 \pm 6,76\%$ de media ($p= 0,0074$, intervalo de confianza del 95% de -13,803 a -2,654).

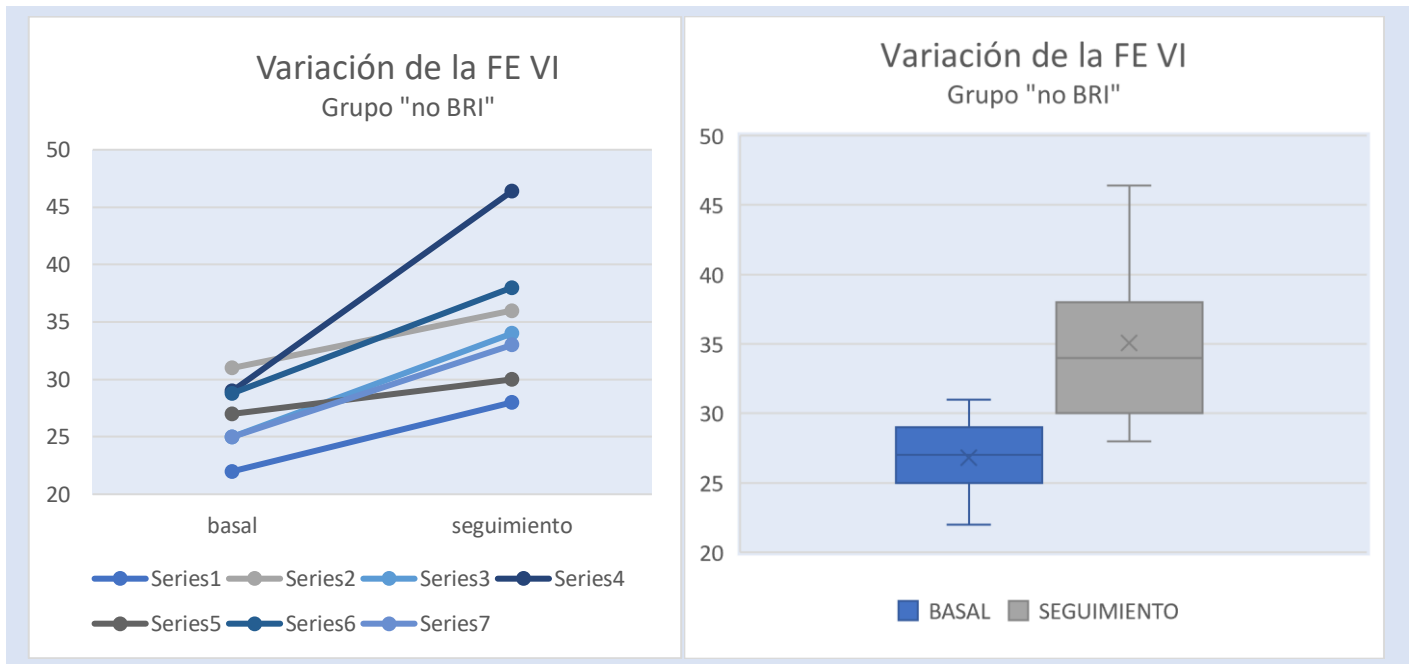


Figura 19: A. Variación individual de la FE VI en los pacientes del grupo 'NO BRI'. B. Comparación de la FE VI del estado basal y el seguimiento en los pacientes del grupo 'NO BRI'.

6.3.3.2 Remodelado inverso

En los pacientes pertenecientes al grupo no-BRI todos los parámetros de remodelado inverso ventricular tuvieron resultados estadísticamente significativos, con una reducción de sus valores tras el implante de la TRC.

En lo referido a los volúmenes ventriculares izquierdos, el VTDVI disminuyó una media de $10,42 \pm 5,15$ ml ($p=0,0017$), siendo mayor la reducción del VTSVI con una media de $15,71 \pm 12,23$ ml ($p=0,0145$).

La disminución de los diámetros ventriculares izquierdos también fue significativa. El DTDVI mejoró una media de $3,57 \pm 3,20$ mm ($p=0,0257$), obteniendo una reducción mayor (en concordancia con los volúmenes ventriculares izquierdos) el DTSVI, con una media de $5,42 \pm 2,69$ mm ($p=0,0018$).

Para estudiar el remodelado de la aurícula izquierda se analizó el VAI. Se obtuvo una disminución media de $13,71 \pm 13,32$ ($p=0,0345$).

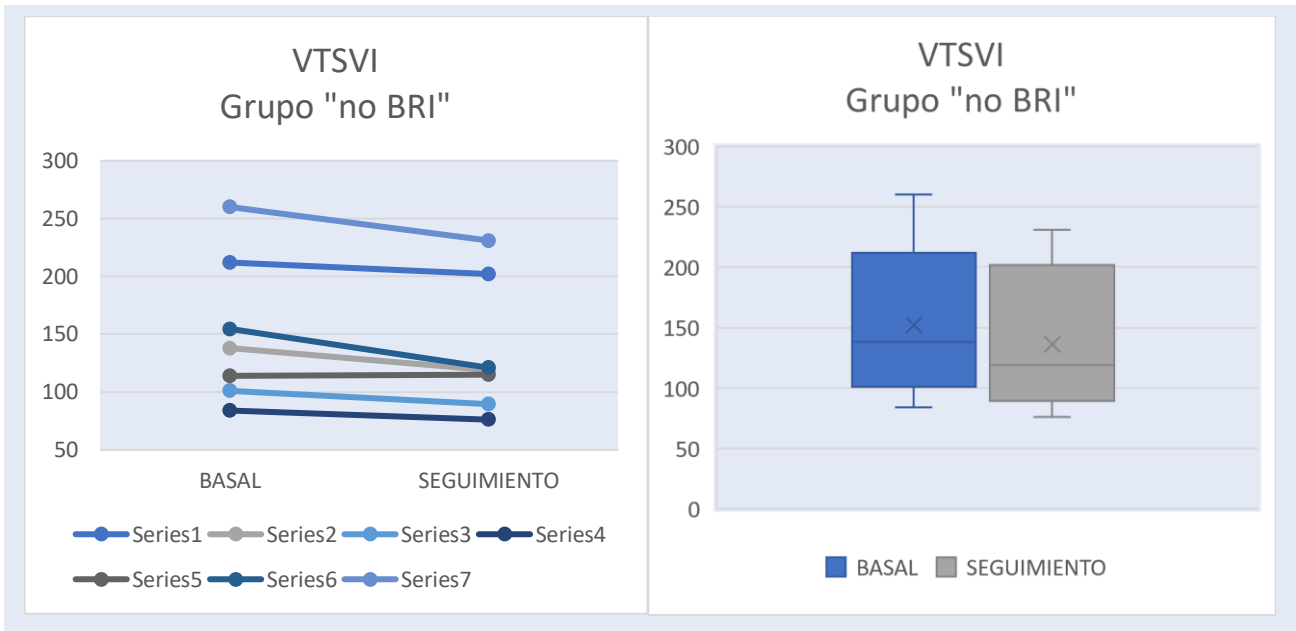


Figura 20: A. Variación individual el VTSVI en los pacientes del grupo 'NO BRI'. B. Comparación del VTSVI del estado basal y el seguimiento en los pacientes del grupo 'NO BRI'.

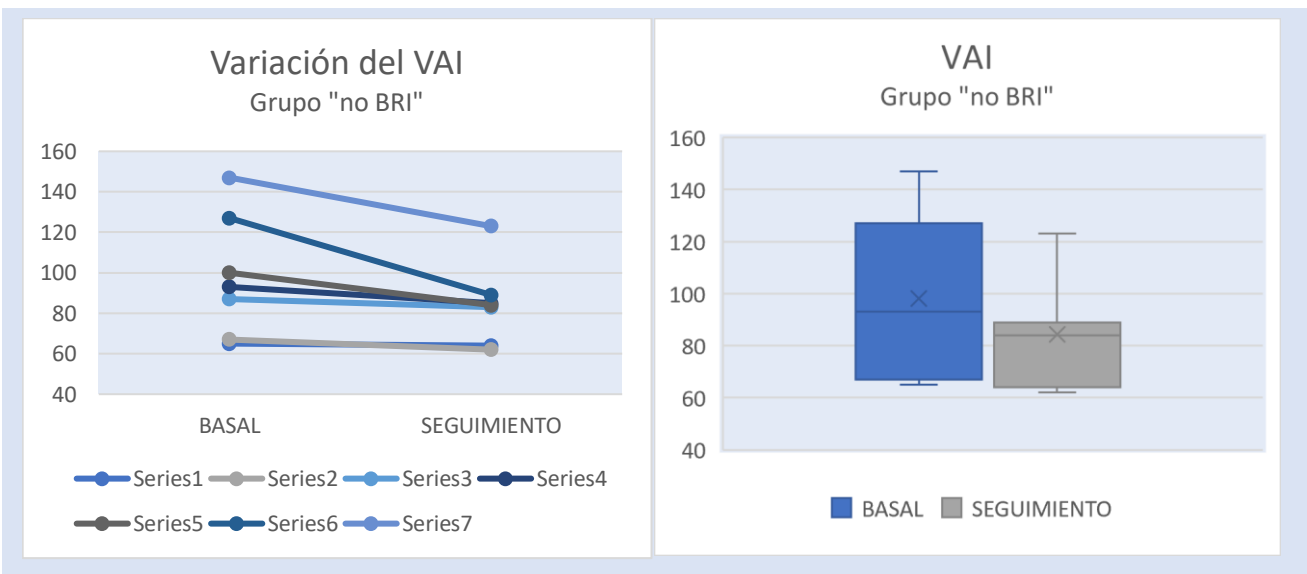


Figura 21: A. Variación individual el VAI en los pacientes del grupo 'NO BRI'. B. Comparación del VAI del estado basal y el seguimiento en los pacientes del grupo 'NO BRI'.

6.3.3.3 Regurgitación mitral, función diastólica y HTP

No se encontró una mejora significativa de la regurgitación mitral ($p=0,102$) ni de la función diastólica ($p=0,157$) en los pacientes que presentaban un trastorno de la conducción no-BRI. En la TABLA 10 se puede observar el número de pacientes que tuvo una mejora tras la TRC en relación a estos parámetros.

Tabla 10. Beneficio en la regurgitación mitral, función diastólica e HTP tras el implante de la TRC en el grupo 'no BRI'.

	Nº de pacientes con mejora	p-value
REGURGITACIÓN MITRAL	3 (42,85%)	0,102
FUNCIÓN DIASTÓLICA	2 (28,57%)	0,157
HTP	2 (28,57%)	0,157

La HTP se midió a través del cálculo de la PAPs, y tampoco se obtuvo una mejora significativa en el seguimiento ($p=0,157$). Sin embargo, en el gráfico podemos observar cómo en algunos de los pacientes la HTP disminuyó de una clasificación de moderada a leve y otros permanecieron con una HTP indetectable.

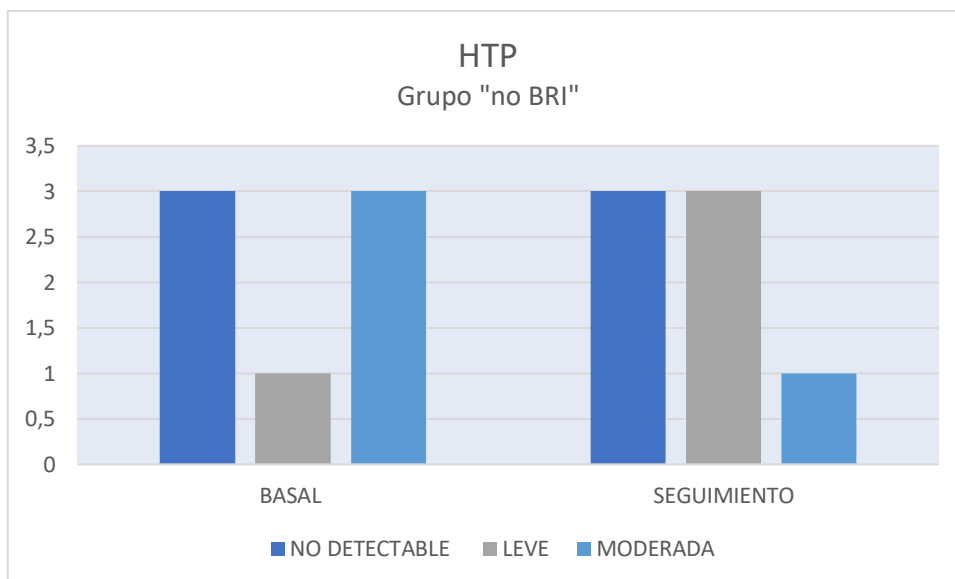


Figura 22: A. Variación de la HTP entre el estado basal y el seguimiento en el grupo no-BRI.

6.3.3.4 Comparación de los cambios ecocardiográficos del grupo no-BRI con el grupo BRI

En el grupo BRI la FE VI mejoró una media de $11,54 \pm 5,55\%$ ($p= 0,0177$, intervalo de confianza del 95% de 2,39 a 20,696). Aunque este aumento de la FE VI fue algo mayor que en el grupo no-BRI esta diferencia entre los dos grupos no fue estadísticamente significativa ($p=0,2484$).

En el remodelado inverso no se encontró ninguna diferencia significativa al comparar la mejora de las variables de ambos grupos, existiendo remodelado inverso favorables en ambos grupos. La variación de los volúmenes del VI fue mayor en el grupo BRI (VTDVI= $30 \pm 23,65\text{ml}$ frente a $10,42 \pm 5,15\text{ml}$ en el grupo no-BRI; VTSVI= $38,42 \pm 31,51\text{ ml}$ frente a $15,71 \pm 12,23\text{ ml}$ en el grupo no-BRI).

Esta diferencia no significativa en los volúmenes del VI se podría explicar por la existencia de volúmenes mayores como punto de partida en el estado basal en el grupo de pacientes con BRI (VTDVI= $266,12 \pm 145,59\text{ ml}$ frente a $217,85 \pm 67,80\text{ ml}$ en el grupo no-BRI, VTSVI= $204,71 \pm 130,67\text{ ml}$ frente a $151 \pm 63,42\text{ml}$ en el grupo no-BRI).

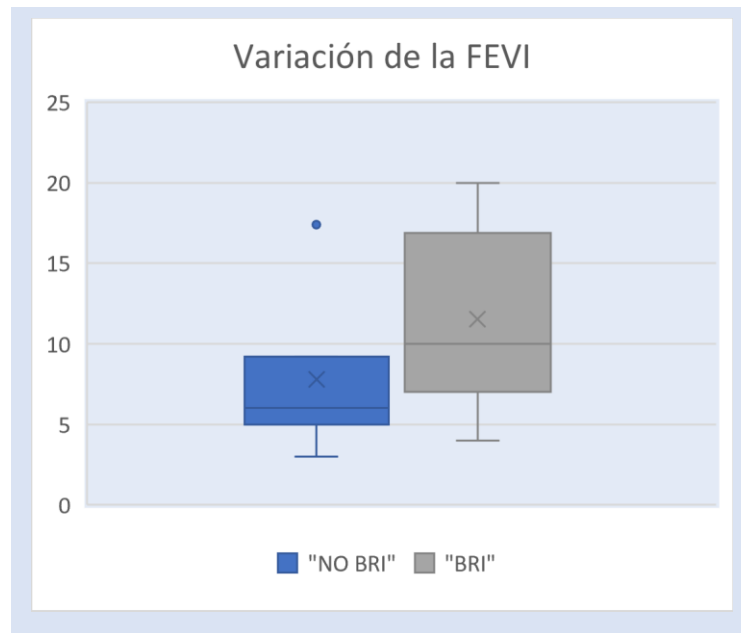


Figura 23: Comparación de la variación de la FE VI entre el grupo “no BRI” y el grupo “BRI”.

Las diferencias en la mejora de la regurgitación mitral, la función diastólica y la HTP entre ambos grupos tampoco fueron significativas, considerándose una variación similar en estas variables.

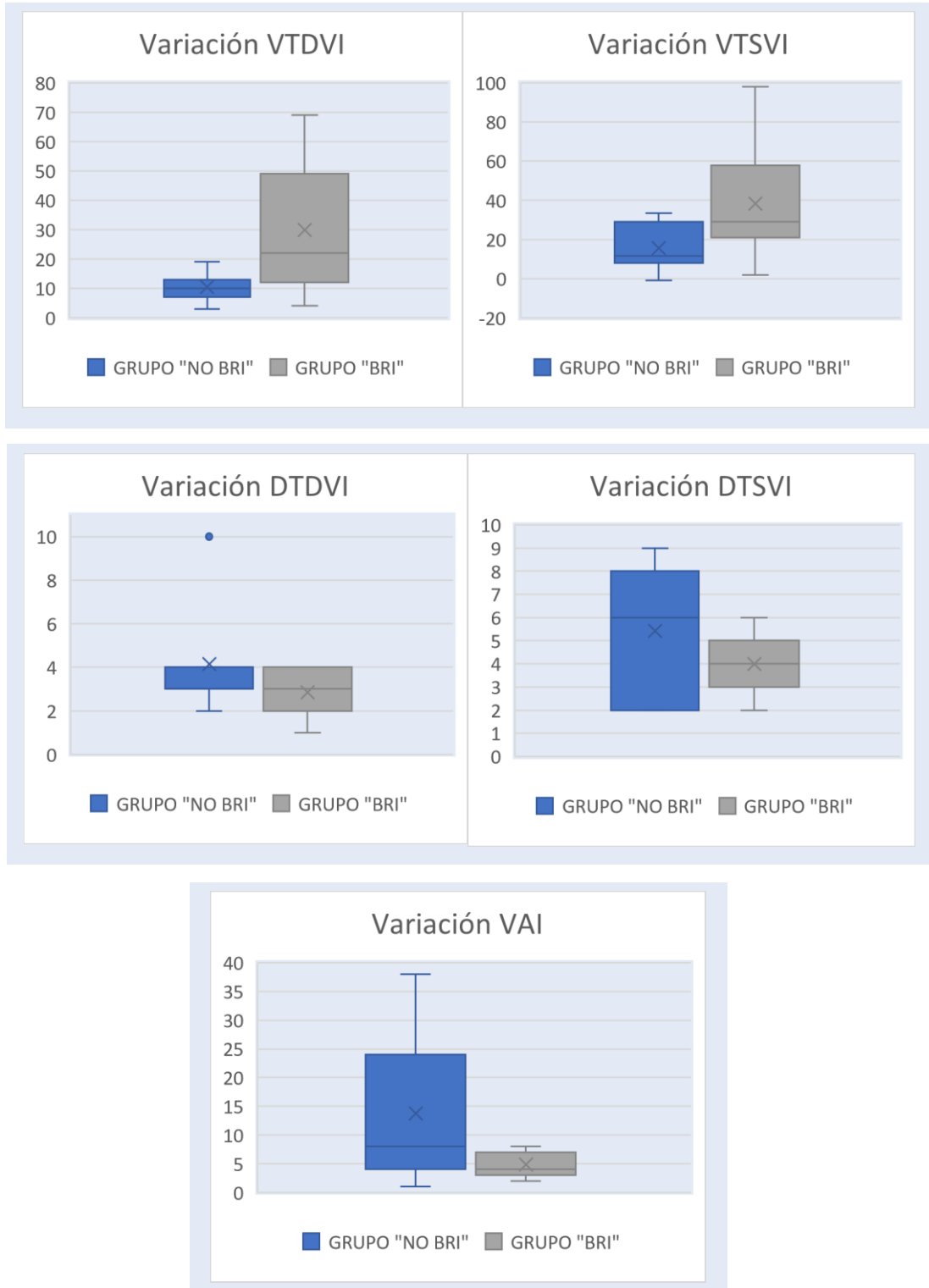


Figura 24: Comparación de la variación en los parámetros indicadores de remodelado inverso entre el grupo "no BRI" y el grupo "BRI". A. Variación del VTSVI. B. Variación del VTDVI. C. Variación en el DTSVI. D. Variación en el DTDVI. E. Variación en el VAI.

7. DISCUSIÓN

7.1 MEJORÍA CLÍNICA EN PACIENTES CON TRASTORNO DE LA CONDUCCIÓN 'NO BRI' TRAS EL IMPLANTE DE TRC

El principal hallazgo de nuestro estudio ha sido la mejoría clínica tras el implante de la TRC en pacientes con un trastorno de conducción intraventricular distinto al BRI. En este grupo de pacientes se utilizó un sistema de navegación cardiaca con el fin de localizar con la máxima precisión las zonas de mayor retraso en la activación ventricular y posicionar en esta localización el electrodo. De esta manera se pretendía optimizar la TRC en pacientes con trastorno diferente a BRI, en los cuales existe controversia sobre los beneficios tras el implante.

La mejoría clínica se observó a través de la mejora en la clase funcional de la NYHA y en la puntuación del test de Minnesota. Ambos parámetros obtuvieron resultados estadísticamente significativos y comparables a los del grupo de referencia (grupo BRI). Todos los pacientes incluidos en el estudio obtuvieron una disminución de al menos una clase funcional de la NYHA ($p=0,011$) y el descenso en la puntuación del test de Minnesota tuvo una media de $7,85 \pm 4,63$ puntos con respecto al test pre-implante ($p= 0,0042$).

Según las nuevas Guías de la Sociedad Europea de Cardiología el uso de TRC en pacientes con trastorno de la conducción intraventricular diferente al BRI tiene una indicación IIA (en pacientes con $QRS \geq 150$ ms y $FE VI \leq 35\%$) o IIB (en pacientes con QRS entre 130-149 ms y $FE VI \leq 35\%$) (26). Todos los pacientes incluidos en nuestro estudio presentaron un $QRS \geq 150$ ms y $FE VI \leq 35\%$.

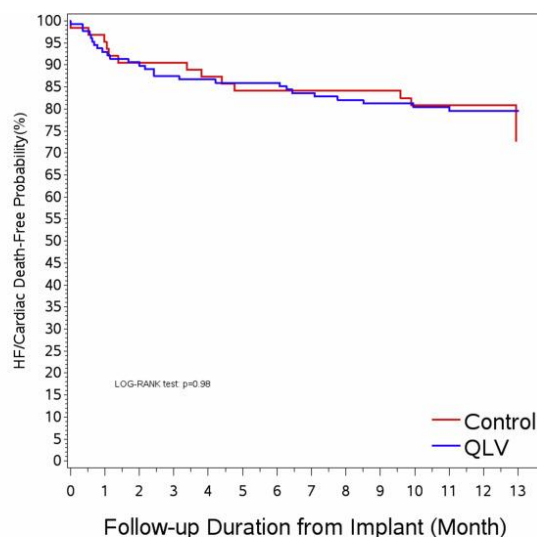
Aunque algunos estudios apoyan la posible mejoría clínica con la TRC en pacientes con un trastorno de conducción no-BRI, los beneficios no han sido demostrados de manera convincente y la mayoría de los pacientes participantes en ensayos aleatorizados tenían una morfología del QRS nativo de BRI (38).

Garrigue et al fueron los primeros en estudiar el beneficio de la TRC en pacientes con BRD completo en una pequeña cohorte de 12 pacientes obteniendo resultados favorables en aquellos pacientes que presentaban asincronía ecocardiográfica. (51) Los estudios

MIRACLE y Contak-CD incluyeron en total a 61 pacientes con BRD, cuyos resultados exclusivamente fueron significativos en la clase funcional de la NYHA. Otros estudios como REVERSE contaron con pacientes que presentaban TICIV además de pacientes con BRD. Sin embargo, en un meta-análisis donde se analizaron estos estudios de manera conjunta, se concluyó que la TRC no mostraba una reducción significativa de la morbi-mortalidad en este grupo de pacientes. (37)

En un TFG anterior, que estudiaba el beneficio de la estimulación multipunto en un grupo de pacientes con un trastorno de conducción diferente al BRI, también se observó un descenso significativo en la clase funcional de la NYHA, sin ser significativa la mejora en el test de Minnesota. (66)

El estudio del grupo ENHANCE CRT fue el primer estudio prospectivo que evaluó la respuesta de la TRC en pacientes sin BRI utilizando un enfoque basado en QLV en comparación con un enfoque anatómico convencional para la colocación de cables del VI. Esta estrategia pretendía encontrar las zonas de activación más retrasadas determinando el retraso en la despolarización eléctrica. Se observó una mejoría clínica y una remodelación inversa favorable en los dos grupos, sin encontrarse diferencias entre ambos. (67)



Control At Risk	63	60	57	57	55	53	53	53	53	53	49	42	26	8
Control Event	1	3	6	6	8	10	10	10	10	10	12	12	12	13
Control Censor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	9	25	42
Control Survival	98.4%	95.2%	90.5%	90.5%	87.3%	84.1%	84.1%	84.1%	84.1%	84.1%	80.8%	80.8%	80.8%	72.7%
Control Event Rate	1.6%	4.8%	9.5%	9.5%	12.7%	15.9%	15.9%	15.9%	15.9%	15.9%	19.2%	19.2%	19.2%	27.3%
QLV At Risk	128	119	116	112	111	110	110	107	105	104	103	86	56	19
QLV Event	1	9	12	16	17	18	18	21	23	24	25	25	26	26
QLV Censor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17	46	83
QLV Survival	99.2%	93.0%	90.6%	87.5%	86.7%	85.9%	85.9%	83.6%	82.0%	81.3%	80.5%	80.5%	79.5%	79.5%
QLV Event Rate	0.8%	7.0%	9.4%	12.5%	13.3%	14.1%	14.1%	16.4%	18.0%	18.8%	19.5%	19.5%	20.5%	20.5%

Figura 25: Curva de Kaplan-Meier para ausencia de evento de IC y muerte cardíaca durante 12 meses en el grupo QLV y el grupo control. (67)

El restablecimiento de la sincronía cardíaca podría ser aún mayor al usar un mapeo intraventricular que ayuda a la precisión del implante. Esta mayor sincronía justificaría los beneficios que encontramos en nuestros pacientes no-BRI, en los que se ha considerado clásicamente que respondían en menor medida a la TRC convencional.

7.2 PATRONES DE ACTIVACIÓN INTRAVENTRICULAR EN PACIENTES CON TRASTORNO DE LA CONDUCCIÓN ‘NO BRI’

Para la realización de este TFG partimos de la base de un TFG anterior, en el que se estudió el beneficio de la TRC con estimulación multipunto en pacientes sin criterios de BRI completo. El estudio incluyó 6 pacientes con un trastorno de conducción no-BRI y 6 pacientes con BRI. Los resultados mostraron una mejora significativa en la clase funcional de la NYHA y un aumento significativo de la FE VI tras el uso de la estimulación multipunto en el grupo de pacientes sin criterios de BRI.

El fundamento de la estimulación multipunto es la activación del VI desde varios puntos a la vez, de manera que sea posible el reclutamiento de una mayor masa miocárdica. Con esta técnica se pretende conseguir una contracción ventricular más coordinada, disminuyendo la asincronía ventricular de una forma más eficaz (19).

Por lo general, la zona objetivo para la implantación del electrodo en los pacientes con BRI corresponde con la pared lateral del VI (59, 60).

Alonso et al (60) evaluaron la asincronía ventricular mediante ecocardiografía según la localización lateral o anterior del electrodo ventricular izquierdo en pacientes con BRI. Se observó una disminución significativa, tanto del retraso septo-pared posterior (58,1 frente a 118 ms; $p = 0,02$) como del retraso septo-pared lateral (39,5 frente a 86,5 ms; $p = 0,04$), en los pacientes con el electrodo en posición lateral respecto aquellos con el electrodo en posición anterior.

Una localización subóptima del cable podría ser una de las causas por la cual, los pacientes con trastornos de conducción diferentes al BRI muestran menor respuesta a la TRC. Conociendo las zonas de mayor retardo en la activación ventricular en estos pacientes podría permitir localizar mejor la zona objetivo para el implante de los electrodos.

Los segmentos de activación retrasados se pueden encontrar determinando el retraso en la despolarización eléctrica. El intervalo de la onda Q a la despolarización del ventrículo izquierdo (QLV) se utiliza para este propósito, determinando el momento registrado del inicio del complejo QRS ("Q") en el electrocardiograma y la despolarización local en el electrodo de derivación del LV ("LV"). Los intervalos QLV largos (>95 ms) se asociaron con un aumento en la remodelación inversa y la calidad de vida (62).

Los intervalos QLV más largos también resultan en una tasa máxima más alta de aumento de la presión ventricular izquierda (dP/dtmáximo). El dP/dtmáximo hace referencia a la pendiente máxima de ascenso sistólico de la curva de presión arterial.

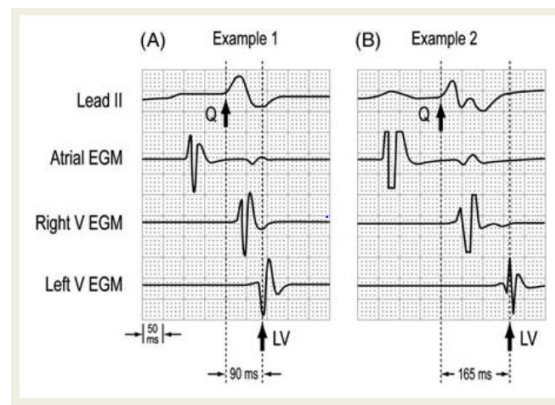


Figura 26: Dos ejemplos de mediciones QLV. Los calibradores están alineados con el inicio del QRS y el pico del electrograma ventricular izquierdo. (62)

Las zonas de mayor retraso de activación también se pueden mapear, de una forma más precisa, utilizando sistemas de mapeo electroanatómico (MEA). Un estudio piloto investigó la viabilidad del mapeo electroanatómico venoso coronario (MEA) para guiar la colocación del cable del VI en la región de mayor retraso de activación en pacientes que presentaban BRI. El estudio incluyó a 25 con criterios de BRI y concluyó que el uso de EAM podía ser un nuevo enfoque para la optimización de la colocación del cable VI en el punto de mayor retraso eléctrico (63).

Otro estudio reciente describe también el uso del mapeo electromagnético para la colocación de los electrodos con el objetivo de disminuir el tiempo de fluoroscopia en casos donde la exposición a la radiación o el uso de contrastes son indeseables. (61) Se observó una reducción del 86% en el tiempo de fluoroscopia en comparación con la técnica convencional.

Al igual que se conoce la zona diana en los trastornos BRI, en nuestro estudio se pretendió encontrar la localización objetivo para la colocación del electrodo en pacientes que no cumplen los criterios de BRI. Todos los pacientes se sometieron a un MEA tridimensional (3D) venosa coronaria intra-procedimiento. Esta técnica fue un método factible para adaptar la colocación de los cables a cada paciente en el momento de la implantación.

El mapeo intraventricular se realizó a los 7 pacientes del grupo 'no BRI'. Los pacientes de este grupo presentaron distintos trastornos de conducción: dos TCIV + HBA, tres BRD + HBA, uno TCIV + HBA + BRD y uno BRD exclusivamente.

Además de adaptar la colocación del implante según el mapeo realizado intraprocedimiento, se realizó el análisis de los diferentes patrones de activación según el trastorno de conducción que presentaba cada paciente. Las zonas de mayor retraso encontradas en este estudio correspondieron a:

- TCIV: zona basal de la pared lateral del VI.
- HBA: zona media de la pared lateral de VI.
- BRD: tracto de salida del VD.

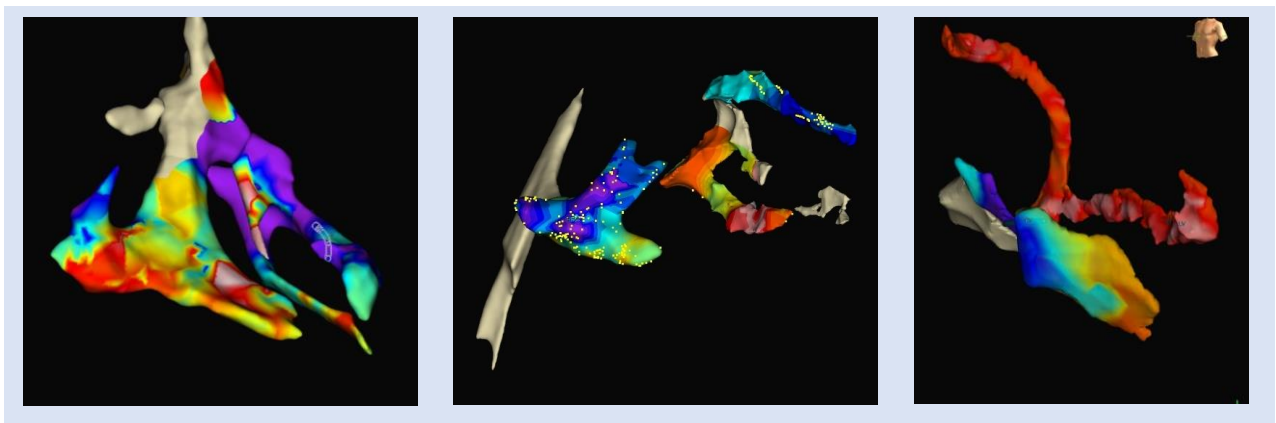


Figura 27: A. TICIV: se observa una zona de activación más retardada que corresponde a la zona basal de la pared lateral del VI. B. HBA: la zona de mayor retraso se corresponde con la zona media de la pared lateral del VI. C. BRD: la zona más retrasada se representa en el tracto de salida del VD.

7.3 CAMBIOS EN EL ELECTROCARDIOGRAMA EN PACIENTES CON TRASTORNO DE LA CONDUCCIÓN ‘NO BRI’ TRAS EL IMPLANTE DE TRC

En el electrocardiograma, la variación más destacable fue la disminución del intervalo QRS (con una media de $14,57 \pm 9,86$ ms). En el resto de los parámetros electrocardiográficos también se observó una tendencia descendente, sin embargo, no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos.

La reducción del QRS fue comparable a la recogida en el TFG anterior tras la estimulación multipunto en pacientes ‘no BRI’ $18,60 \pm 18,46$ (aunque el descenso de la duración del QRS en este estudio no obtuvo resultados significativos, $p=0,376$). Los parámetros electrocardiográficos de despolarización (como el intervalo QT y la onda T) tampoco concluyeron en resultados significativos en el grupo “no BRI” con la estimulación multipunto.

Otros estudios que comparan la estimulación multipunto (MPP) con la técnica convencional (CONV) en pacientes con BRI, lograron una reducción significativamente mayor de la duración del QRS en el grupo de MPP frente al grupo CONV (152 Vs 162 ms; $p=0,02$). (19)

En el estudio que analizaba la zona de mayor retraso para el implante de los electrodos según el QLV no se analizó la respuesta electrocardiográfica de estos pacientes tras el implante. Por este motivo, no se sacaron conclusiones respecto a la disminución en la duración del QRS según la zona de implantación de los cables (62).

7.4 CAMBIOS EN EL ECOCARDIOGRAMA EN PACIENTES CON TRASTORNO DE LA CONDUCCIÓN ‘NO BRI’ TRAS EL IMPLANTE DE TRC

Junto con la mejoría clínica, el aumento de la FE VI en el grupo no-BRI tras el implante ha

sido el objetivo principal de nuestro estudio. El aumento medio de la FE VI en este grupo de pacientes ha sido de $8,22 \pm 4,62$ %, mostrado un aumento mayor al conseguido con la estimulación multipunto en el TFG previo ($7,00 \pm 3,08$ %).

Varios estudios han investigado la relación entre la estimulación en la región de última activación y la respuesta a la TRC. Los pacientes con una posición del cable del VI concordante con el sitio de la última activación tuvieron una tasa de respuesta ecocardiográfica más alta, más respondedores clínicos y un menor riesgo de mortalidad y hospitalización por insuficiencia cardíaca. Sin embargo, estos estudios solo han incluido pacientes con criterios de BRI.

En un ensayo aleatorizado multicéntrico de técnicas de optimización auriculoventricular (AV) en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada sometidos a implante de desfibrilador de TRC se analizó en QLV en un subconjunto de 426 pacientes con BRI. Los resultados mostraron que al separar los pacientes según valor mediano de QLV (95 ms), las respuestas en la FE VI, VTDVI y VTSVI fueron significativamente mayores para los pacientes con QLV largo versus corto (62).

En el estudio piloto sobre el uso del EAM para la optimización de la colocación del cable del VI en pacientes con BRI no se evaluó la respuesta clínica ni el remodelado inverso tras el implante del dispositivo, por lo que no se sacaron conclusiones sobre este aspecto (63).

Además del aumento en la FE VI nuestro estudio ha demostrado también una mejora en el remodelado inverso del VI, expresado por los valores del VTDVI, VTSVI, DTDVI y DTSVI.

Algunos grupos han defendido la presencia de remodelado inverso como uno de los parámetros más valiosos para definir la respuesta a la TRC, aceptando como punto de corte una reducción de volumen telesistólico del VI mayor del 15% (45).

El grupo no-BRI de nuestro estudio contaba con un VTSVI basal de $151 \pm 63,42$ ml y la reducción obtuvo una media de $15,71 \pm 12,23$ ($p=0,0145$). Por lo que, aunque consideramos este descenso como una medida muy representativa del beneficio que tuvo la TRC en este grupo de pacientes, no en todos los casos se logró superar la reducción del 15% en el VTSVI.

7.5 PERSPECTIVAS DE FUTURO

La estimulación multipunto ha supuesto una mejora tecnológica a la TRC, logrando un mayor número de pacientes respondedores a expensas de un mayor drenaje de la batería.

Al estimular una mayor masa miocárdica, la estimulación multipunto podría ser de utilidad en aquellos pacientes que no cumplen criterios de BRI. Sin embargo, la mayor parte de estudios están dirigidos a pacientes que presentan un trastorno de la conducción BRI.

Creemos que el uso de MEC podría ser una técnica para optimizar el implante en pacientes en los que se prevé una menor tasa de respuesta (como en nuestros pacientes sin criterios de BRI). Además, al implantar el electrodo en la zona de mayor retardo no sería necesaria la estimulación multipunto, disminuyendo así el drenaje de la batería.

El reducido tamaño muestral hace que, aunque los resultados de nuestro estudio hayan sido significativos, sean necesarios ensayos aleatorizados con un tamaño muestral mayor para comprobar el beneficio de esta técnica en el grupo de pacientes con un trastorno de conducción distinto al BRI y para responder a cuestiones que no han sido aclaradas, como:

- ¿Qué pacientes se benefician en mayor medida del mapeo electroanatómico del corazón?
- ¿Cuál es el momento óptimo para emplear esta técnica?
- ¿Cuál es la morbi-mortalidad a largo plazo en este grupo de pacientes?
- ¿Cuál es la asincronía residual tras el implante del dispositivo en este grupo de pacientes?

7.6 LIMITACIONES

La limitación más importante de nuestro estudio ha sido el tamaño muestral reducido. En las últimas guías de la ESC (2021), se describe que para establecerse una indicación de clase I para la TRC es condición imprescindible presentar criterios de BRI (26). Por este motivo, a pesar de que el periodo de reclutamiento de pacientes ha sido prolongado (1 año y 11 meses)

el número de pacientes con un trastorno de conducción diferente al BRI derivados a la Unidad de Arritmias del CHGUV para el implante de un dispositivo de TRC ha estado muy condicionado.

Los centros que decidan emplear esta técnica deben de tener una experiencia contrastada en el implante de TRC e idealmente en electrofisiología cardiaca y uso de los navegadores electromagnéticos pues la técnica no deja de ser compleja.

Además, el seguimiento no ha sido realizado con el mismo intervalo de tiempo desde la implantación del dispositivo, lo que podría variar los resultados entre los distintos pacientes (aunque en todos los casos se ha realizado después de los 3 meses postimplante).

Otra de las limitaciones de nuestro estudio fue que no se pudo analizar medidas más precisas de asincronía tras el implante de la TRC, como el *strain* radial, puesto que no se registró este parámetro en el seguimiento ecocardiográfico de todos los pacientes incluidos en el estudio.

8. CONCLUSIONES

- 1) Los pacientes con un trastorno diferente al BRI mostraron una mejora significativa en la clase funcional de NYHA (mejoría clínica) y un aumento en los valores de la FE VI (mejoría funcional) tras someterse a un implante de TRC guiado por un sistema de navegación cardiaca. Estos resultados fueron estadísticamente significativos y comparables a los beneficios en los pacientes con BRI.
- 2) El mapeo intraventricular permitió conocer los patrones de activación según el trastorno de conducción que se presente. Las zonas de mayor retraso encontradas en este estudio correspondieron a:
 - TCIV: zona basal de la pared lateral del VI.
 - HBA: zona media de la pared lateral de VI.
 - BRD: tracto de salida del VD.
- 3) En los parámetros electrocardiográficos se encontró una disminución en la duración del QRS estadísticamente significativa en los pacientes del grupo ‘no BRI’ sometidos al implante de TRC con sistema de navegación cardiaca. Sin cambios en el resto de parámetros.
- 4) Se encontraron resultados significativos en todos los parámetros ecocardiográficos tanto de remodelado ventricular (reducción del VTDVI, VTSVI, DTDVI, DTSVI) como de remodelado auricular (reducción del VAI) en el grupo de pacientes no- BRI.
- 5) Futuros estudios deberían ser realizados, especialmente ampliando la muestra, para definir que la TRC puede ser ofrecida a los pacientes con activación ventricular prolongada que no cumplen criterios de bloqueo completo de rama izquierda.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Anderson RH, Razavi R, Taylor AM. Cardiac anatomy revisited. *J. Anat.* 2004;205:159–77.
2. Dini FL, Guarini G, Ballo P, Carluccio E, Maiello M, Capozza P, Galderisi M, Razzolini R, Nodari S. The left ventricle as a mechanical engine: from Leonardo da Vinci to the echocardiographic assessment of peak power output-to-left ventricular mass. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2013;14, 214–20.
3. Vogler J, Breithardt G, Eckardt L. Bradiarritmias y bloqueos de la conducción. *Rev Esp Cardiol.* 2013;65:656–67.
4. López A, Macaya C. Libro de la salud cardiovascular del Hospital clínico San Carlos y la Fundación BBVA. España: BBVA; c2009. Chapter 3, Fisiología cardíaca; p 41-47
5. Hernández JM, Antequera LH, Gutiérrez L, Márquez VV. Soporte vital básico y avanzado. España: Universidad de Almería; c2016. Chapter 12, Electrocardiografía básica; p 85–92.
6. Valenti PF, von Domarus A, Rozman C, Cardellach F. Medicina interna. 17a ed. La Villa y Corte de Madrid, España: Elsevier; c2012. Chapter 54, Arritmias cardíacas; p 434-460.
7. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna. Vol 2: 19. México: The McGraw-Hill Companies; 2012.
8. Padala SK, Cabrera JA, Ellenbogen KA. Anatomy of the cardiac conduction system. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2021 44:15-25.
9. Siles N, Schmidberg J, Acunzo RS, Elizari M V, Chiale PA. Diagnóstico electrocardiográfico de los bloqueos intraventriculares y auriculoventriculares: 60
10. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, et al. American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society; Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. AHA/ACCF/HRS

- recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: A scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:976-81.
11. da Silva RMFL, de Souza Maciel A. Conduction Disorders: The Value of Surface ECG. *Curr Cardiol Rev.* 2021;17:173-181.
 12. Melgarejo Moreno A, Galcerá Tomás J, Gracia Alberola A. Incidencia, características clínicas y significación pronóstica del bloqueo de rama izquierda asociado a infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52:245–52.
 13. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: A report of the American college of Cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart rhythm society. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1014-1016.
 14. Awamleh P, Talavera P, Cristóbal C, Serrano J, Gómez J, Muñoz J, et al. Resultados del estudio OFRECE (Observación de fibrilación y enfermedad coronaria en España). *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:6-769
 15. Bussink BE, Holst AG, Jespersen L, Deckers JW, Jensen GB, Prescott E. Right bundle branch block: Prevalence, risk factors, and outcome in the general population: Results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J* 2013;34:138-46.
 16. Aro AL, Anttonen O, Tikkanen JT, Junttila MJ, Kerola T, Rissanen HA, et al. Intraventricular conduction delay in a standard 12-lead electrocardiogram as a predictor of mortality in the general population. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2011;4:704–10.
 17. García I. Resincronización cardiaca. Sociedad Española de Cardiología; c2007. Chapter 3, Aspectos técnicos del implante de dispositivos de resincronización; p21-34.
 18. Nagueh SF. Mechanical dyssynchrony in congestive heart failure: diagnostic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:18-22.

19. Alonso P. Efecto de la estimulación multipunto del ventrículo izquierdo en la terapia de resincronización cardíaca sobre la asincronía y la contractilidad miocárdica [Tesis doctoral]. Valencia; Universitat de València; 2018.
20. Yu CM, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart*. 2003;89: 54-60.
21. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica 2012. *Rev Española Cardiol*. 2012;65:938.e1-938.e59.
22. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93:1137-1146.
23. Díaz E, Hernández A, Brugada J, Fernández I, García I, Leal del Ojo J, Martínez J, Moro C, Moya J, Ruiz R, Silva L, Sitges M, Toquero J, Mon L. Consenso sobre la terapia de Resincronización Cardíaca. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2005;5:3B-11B.
24. Brignole M, Auricchio A, Barón-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt O, et al. Guía de práctica clínica de la ESC 2013 sobre estimulación cardíaca y terapia de resincronización cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:58.e1-58.e60.
25. Goldenberg I, Kutyifa V, Moss AJ. Survival with cardiac-resynchronization therapy. *N Engl J Med*. 2014;371:477-478.
26. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, Barrabés JA, Boriani G, Braunschweig F, Brignole M, Burri H, Coats AJS, Deharo JC, Delgado V, Diller GP, Israel CW, Keren A, Knops RE, Kotecha D, Leclercq C, Merkely B, Starck C, Thylén I, Tolosana JM; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021;42:3427-3520.
27. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:111-8.

28. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Combined Cardiac Resynchronization and in Advanced Chronic Heart Failure The MIRACLE ICD Trial. *JAMA*. 2003; 289:2685-2694.
29. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, Mortensen P, Klein H. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study: rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study. *Am J Cardiol*. 1999;83:130D-135D.
30. Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA. Heart Failure Management Using Implantable Devices for Ventricular Resynchronization: Comparison of Medical Therapy , Pacing , and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) Trial. *J Card Fail*. 2000;6:276-285.
31. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The CARE-HF study (CARDiac RESynchronisation in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *Eur J Heart Fail*. 2001;3:481-489.
32. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361:1329-1338.
33. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. 2010; 363:2385-2395.
34. 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;52:1834-1843.
35. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and

- treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42:3599-3726.
36. 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;163:260–267.e3.
 37. Cunnington C, Kwok CS, Satchithananda DK, Patwala A, Khan MA, Zaidi A, Ahmed FZ, Mamas MA. 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;101:1456-1462.
 38. Nery PB, Ha AC, Keren A, Birnie DH. Cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction and right bundle branch block: a systematic review. *Heart Rhythm.* 2011;8:1083-1087.
 39. Kewcharoen J, Kanitsoraphan C. Prolonged PR interval and outcome in cardiac resynchronization therapy. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113:109-110.
 40. Kutuyifa V, Stockburger M, Daubert JP, Holmqvist F, Olshansky B, Schuger C, Klein H, Goldenberg I, Brenyo A, McNitt S, Merkely B, Zareba W, Moss AJ. 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;7:645-51
 41. Steffel J, Robertson M, Singh JP, Abraham WT, Bax JJ, Borer JS, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J 3rd, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J, Brugada J, Ruschitzka F. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. *Eur Heart J.* 2015; 36:983-1989.
 42. Roríguez J, Colino L, Coma R, Martín R. Anatomía del sistema venoso coronario. Técnicas en la canalización del seno coronario. *Cuad Estimul cardíaca.* 2010;12:33–41.
 43. Arbelo E, García-Quintana A, Caballero E, Hernández, Caballero-Hidalgo A, Amador C, Suárez de Lezo J, Medina A. Utilidad de la senovenografía de retorno con hiperemia para el estudio de la anatomía venosa coronaria previo al implante de dispositivos de resincronización cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:936-44.

44. Auricchio A, Prinzen FW. Non-Responders to Cardiac Resynchronization Therapy. *Circ J*. 2011;75:521-527.
45. Kutiyafa V, Breithardt OA. How to Assess the Nonresponder to Cardiac Resynchronization Therapy—A Comprehensive Stepwise Approach. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2012;65:504- 510.
46. Gazzoni GF, Fraga MB, Ferrari ADL, Soliz PDC, Borges AP, Bartholomay E, Kalil CAA, Giaretta V, Rohde LEP. Predictors of Total Mortality and Echocardiographic Response for Cardiac Resynchronization Therapy: A Cohort Study. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109:569-578.
47. Osca J, Alonso P, Cano O, Andrés A, Miro V, Tello MJ, Olague J, Martínez L, Salvador A. The use of multisite left ventricular pacing via quadripolar lead improves acute haemodynamics and mechanical dyssynchrony assessed by radial strain speckle tracking: initial results. *Europace*. 2016;18:560-7
48. Pappone C, Calović Ž, Vicedomini G, Cuko A, McSpadden LC, Ryu K, Jordan CD, Romano E, Baldi M, Saviano M, Pappone A, Vitale R, Catalano C, Ciaccio C, Giannelli L, Ionescu B, Petretta A, Fragakis N, Fundaliotis A, Tavazzi L, Santinelli V. Improving cardiac resynchronization therapy response with multipoint left ventricular pacing: Twelve-month follow-up study. *Heart Rhythm*. 2015;12:1250-8.
49. Bessa A, Mendes Pimentel PG, Da Silva Menezes Junior A, Gonçalves LC, Barbosa VA, Fernandes JF, Laranjeira TA, Cordeiro Silva AMT. Effectiveness of multipoint cardiac resynchronizing therapy in heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2021;19: 655-665.
50. Rickard J, Kumbhani DJ, Gorodeski EZ, Baranowski B, Wazni O, Martin DO, Grimm R, Wilkoff BL. Cardiac resynchronization therapy in non-left bundle branch block morphologies. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010;33:590-5.
51. Garrigue S, Reuter S, Labeque JN, Jais P, Hocini M, Shah DC, Haissaguerre M, Clementy J. Usefulness of biventricular pacing in patients with congestive heart failure and right bundle branch block. *Am J Cardiol*. 2001;88:1436-41.
52. Sharma PS, Dandamudi G, Herweg B, Wilson D, Singh R, Naperkowski A, Koneru

- JN, Ellenbogen KA, Vijayaraman P. Permanent His-bundle pacing as an alternative to biventricular pacing for cardiac resynchronization therapy: a multicenter experience. *Heart Rhythm*. 2018;15:413–420.
53. Vanegasa DI, Álvarez A, Pava LF, Agudelo JF, Martínez C. Capítulo 1. Principios básicos del mapeo tridimensional. *Rev Colomb Cardiol*. 2016;23:4–16.
54. Del Carpio Munoz F, Buescher TL, Asirvatham SJ. Three-dimensional mapping of cardiac arrhythmias what do the colors really mean? *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2010;3:e6-e11.
55. Vanegas D. Avances en el diagnóstico y tratamiento de las arritmias cardíacas. Reconstrucción tridimensional y mapeo electromagnético del corazón. *Rev Colomb Cardiol*. 2004;11:277-99.
56. Lakkireddy D, Nadzam G, Verma A et al. Impact of a comprehensive safety program on radiation exposure during catheter ablation of atrial fibrillation: a prospective study. *J Interv Card Electrophysiol*. 2009;24:105-12.
57. Díaz JC, Aristizábal JM, Uribe W, Mora G, Velázquez JE, Duque M. Capítulo 11. Utilidad del mapeo tridimensional en la ablación de la taquicardia ventricular isquémica. *Rev Colomb Cardiol*. 2016;23:60–68.
58. Heckman LIB, Kuiper M, Anselme F, Ziglio F, Shan N, Jung M, Zeemering S, Vernooy K, Prinzen FW. Evaluating multisite pacing strategies in cardiac resynchronization therapy in the preclinical setting. *Heart Rhythm O2*. 2020;1:111-119.
59. Van Everdingen WM, Cramer MJ, Doevendans PA, Meine M. Quadripolar Leads in Cardiac Resynchronization Therapy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1:225-237.
60. Macías A, Gavira JJ, Alegría E, Azcárate PM, Barba J, García-Bolao I. Efecto de la localización del electrodo ventricular izquierdo sobre los parámetros ecocardiográficos de asincronía en pacientes sometidos a terapia de resincronización cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:138-45.
61. Huang HD, Sharma PS, Nayak HM, Serafini N, Trohman RG. How to perform electroanatomic mapping-guided cardiac resynchronization therapy using Carto 3 and ESI NavX three-dimensional mapping systems. *Europace*. 2019;21:1742-1749.
62. Gold MR, Birgersdotter-Green U, Singh JP, et al. The relationship between

- ventricular electrical delay and left ventricular remodelling with cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2011;32:2516–24.
63. Rad MM, Blaauw Y, Dinh T, et al. Left ventricular lead placement in the latest activated region guided by coronary venous electroanatomic mapping. *Europace.* 2015;17:84–93.
64. SmartCRT. Where to pace [Internet]. www.bostonscientific.com. [citado el 5 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.bostonscientific.com/en-EU/medical-specialties/electrophysiology/smartcrt/where-to-pace.html>
65. Fontes R, Leite A. Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada: combatir equívocos para un nuevo abordaje. *Arq Bras Cardiol.* 2015; 96.
66. Rojas B. Estudio piloto sobre la eficacia de la estimulación multipunto en la resincronización de los pacientes sin bloqueo de rama izquierda. [Trabajo Fin de Grado]. Valencia; Universidad Católica de Valencia; 2019.
67. Singh JP, Berger RD, Doshi RN, Lloyd M, Moore D, Stone J, Daoud EG; ENHANCE CRT Study Group. Targeted Left Ventricular Lead Implantation Strategy for Non-Left Bundle Branch Block Patients: The ENHANCE CRT Study. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020;6:1171-1181.
68. Hara H, Oyenuga OA, Tanaka H, Adelstein EC, Onishi T, McNamara DM, Schwartzman D, Saba S, Gorcsan J 3rd. The relationship of QRS morphology and mechanical dyssynchrony to long-term outcome following cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2012;33:2680-91.

10. ANEXOS

ANEXO N°1 (Clase funcional de la NYHA)

CLASE I	No existe limitación de la actividad física.
CLASE II	Ligera limitación para la actividad física. Sin disnea en reposo pero la actividad física produce disnea, fatiga o palpitaciones.
CLASE III	Existe una marcada limitación de la actividad física. Cómodo en reposo pero una actividad menor de lo normal resulta en excesiva disnea, fatiga o palpitaciones.
CLASE IV	Puede haber síntomas en reposo y existe una incapaz para realizar cualquier actividad física.

ANEXO N°2 (Test de Minnesota)

Test Minnesota Living-With- Heart-Failure (MLHFQ)

Las siguientes preguntas se refieren a cómo su problema cardíaco (insuficiencia cardíaca) a afectado a su vida en el último mes. La lista de preguntas que usted va a leer más abajo, describe diferentes formas en que algunas personas se ven afectadas. Si usted está seguro de que alguna de las preguntas no se aplica a su caso o no está relacionada con su problema cardíaco, marque el cero (0) que quiere decir NO y luego pase a la siguiente. Si alguna de las preguntas sí se aplica a su caso, entonces marque un número del 1 al 5 (1= muy poco a 5 = muchísimo) de acuerdo a cuánto cree usted que la Insuficiencia Cardíaca le impidió vivir como le hubiese gustado. Recuerde que debe pensar SOLAMENTE EN EL ULTIMO MES.

	NO	DE MUY POCO A MUCHISIMO				
1: Le ha provocado hinchazón de tobillos, piernas	0	1	2	3	4	5
2: Le ha obligado a sentarse, o tumbarse o a durante el día?	0	1	2	3	4	5
3: ¿Le ha costado caminar o subir escaleras?	0	1	2	3	4	5
4: Le ha costado hacer el trabajo de la casa o el jardín?	0	1	2	3	4	5
5: Le ha sido difícil ir a sitios alejados de su casa	0	1	2	3	4	5
6: Le ha costado dormir por la noche?	0	1	2	3	4	5
7: Le ha costado relacionarse o hacer cosas con su familia o amigos?	0	1	2	3	4	5
8: Le ha sido difícil ejercer su profesión	0	1	2	3	4	5
9: Le ha costado realizar sus pasatiempos, deportes o aficiones	0	1	2	3	4	5
10: Le ha dificultado su actividad sexual?	0	1	2	3	4	5
11: Le ha obligado a comer menos de las cosas que le gustan?	0	1	2	3	4	5
12: Le ha provocado que le falta el aire para respirar?	0	1	2	3	4	5
13: Le ha hecho sentirse cansado, fatigado o con poca energía?	0	1	2	3	4	5
14: Le ha obligado a permanecer ingresado en el hospital	0	1	2	3	4	5
15: Le ha ocasionado gastos adicionales por su enfermedad?	0	1	2	3	4	5
16: Los medicamentos le han causado algún efecto secundario?	0	1	2	3	4	5
17: Le ha hecho sentirse una carga para su familia o amigos?	0	1	2	3	4	5
18: Le ha hecho sentir que perdía el control sobre su vida?	0	1	2	3	4	5
19: Le ha hecho sentirse preocupado?	0	1	2	3	4	5
20: Le ha costado concentrarse o acordarse de las cosas ?	0	1	2	3	4	5
21: Le ha hecho sentirse deprimido?	0	1	2	3	4	5

ANEXO N°3 (Aprobación CEIC)



Consortio Hospital General Universitario de Valencia
Comité Ético de Investigación con medicamentos

APROBACIÓN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

- ANEXO 11 -

Este CEIm tras evaluar en su reunión de 25 de Octubre de 2018 el Proyecto de Investigación:

Título:	Estudio piloto sobre la eficacia de la estimulación multipunto en la resincronización de los pacientes sin bloqueo de rama izquierda		
I.P.:	Aurelio Quesada Dorador	Servicio/Unidad	Cardiología

Acuerda respecto a esta documentación:

Que se cumplen los requisitos éticos y metodológicos y la Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado presentado reúnen las condiciones exigidas por este CEIm, por tanto se decide su APROBACIÓN.

COMPOSICIÓN DEL CEIm

Presidente: Dr. LOPEZ ALCINA, EMILIO (Especialista en Urología)
Vicepresidente: Dr. GARCIA DEL TORO, MIGUEL (Especialista en Enf.Infecciosas)
Vocales:
 Dr., ALVAREZ PITI, JULIO (Especialista en Pediatría)
 Dr. ANTON GARCIA, FRANCISCO (Especialista en M.Familia Atención Primaria)
 Dr. CAMPS HERRERO, CARLOS (Especialista en Oncología)
 Dr. BAGAN SEBASTIAN, JOSE VICENTE (Especialista en Estomatología)
 Dra. LOPEZ ALARCON, DOLORES (Especialista Anestesia y Reanimación)
 Dra. MARCAIDA BENITO, GOITZANE (Especialista en Análisis Clínicos)
 Dr. MARTORELL ARAGONES, ANTONIO (Especialista en Pediatría)
 Dra. MIR SANCHEZ CAROLINA (Especialista en M.Familia Atención Primaria)
 Dra. OCETE MOCHON DOLORES (Especialista en Microbiología)
 Dr. QUESADA DORADOR, AURELIO (Especialista en Cardiología)
 Dra SAFONT AGUILERA, Mª JOSE (Especialista en Oncología)
 Dr. PAYA SERRANO, RAFAEL (Especialista en Cardiología)
 Dr. SANCHEZ CARAZO, JOSÉ LUIS (Especialista en Dermatología)
 Dr. SANCHEZ JUAN, CARLOS (Especialista en Endocrinología)
 Dr. ZAPATER LATORRE, ENRIQUE (Especialista en Otorrinolaringología)
 Dra. BLASCO SEGURA, PILAR (Especialista en Farmacia Hospitalaria)
 Dr. RUIZ ROJO, ELIAS (Farmacéutico de Atención Primaria)
 Dra. RUBIO GOMIS, ELENA (Especialista en Farmacología clínica)
 Don GRACIA PEREZ FRANCISCO JAVIER (Enfermero)
 Dña MARTÍ MONROS, ANNA (Enfermera)
 Dña BALAGUER CUSI, PEPA (Coordinadora de la Asociación Valenciana Síndrome Prader-Willi, miembro independiente del centro, Comisión de Bioética, Experta en Bioética)



Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

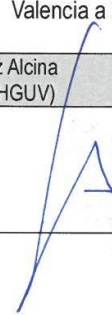

Comité Ético de Investigación con medicamentos

Don MONER GONZALEZ, ALEJANDRO (Licenciado en derecho)
Doña SARMIENTO CABANES, M^ª DEL CARMEN (Miembro independiente del centro)
Secretaría Técnica: Dra. ALMELA TEJEDO, MERCEDES (Especialista en Farmacia Hospitalaria)

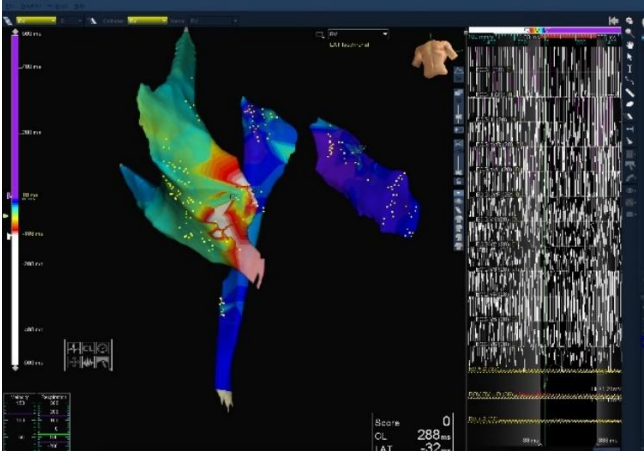
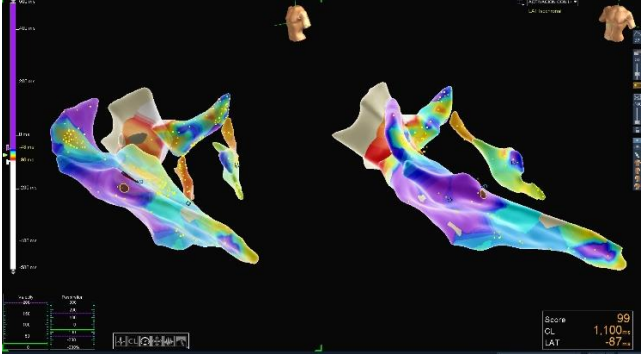
El CEIm del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) tanto en su composición como en sus procedimientos y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del ensayo clínico

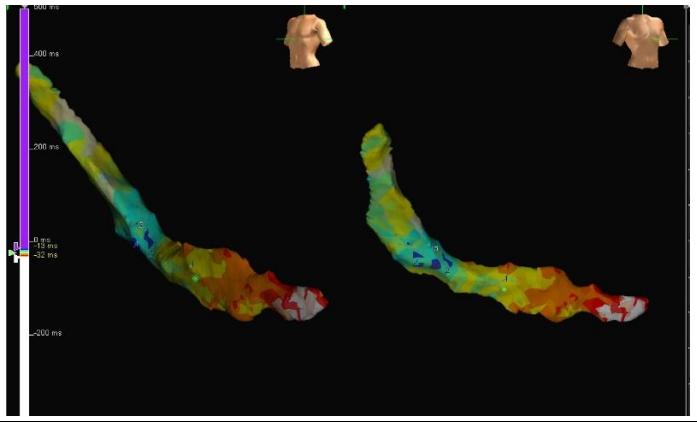
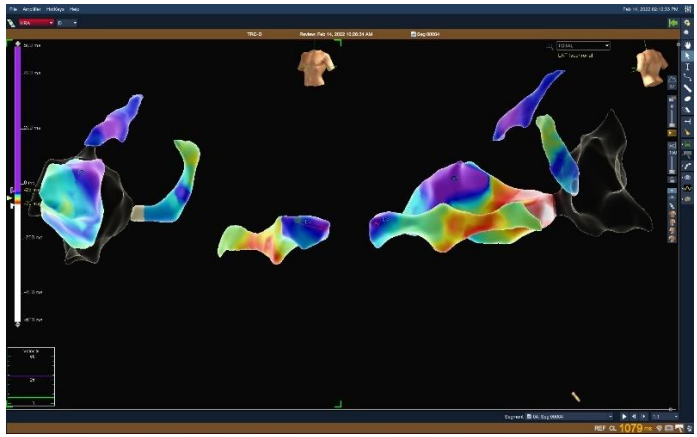
Lo que comunico a efectos oportunos:

Valencia a 29 de octubre de 2018

Fdo. Dr. Emilio Lopez Alcina (Presidente CEIm CHGUV)
 

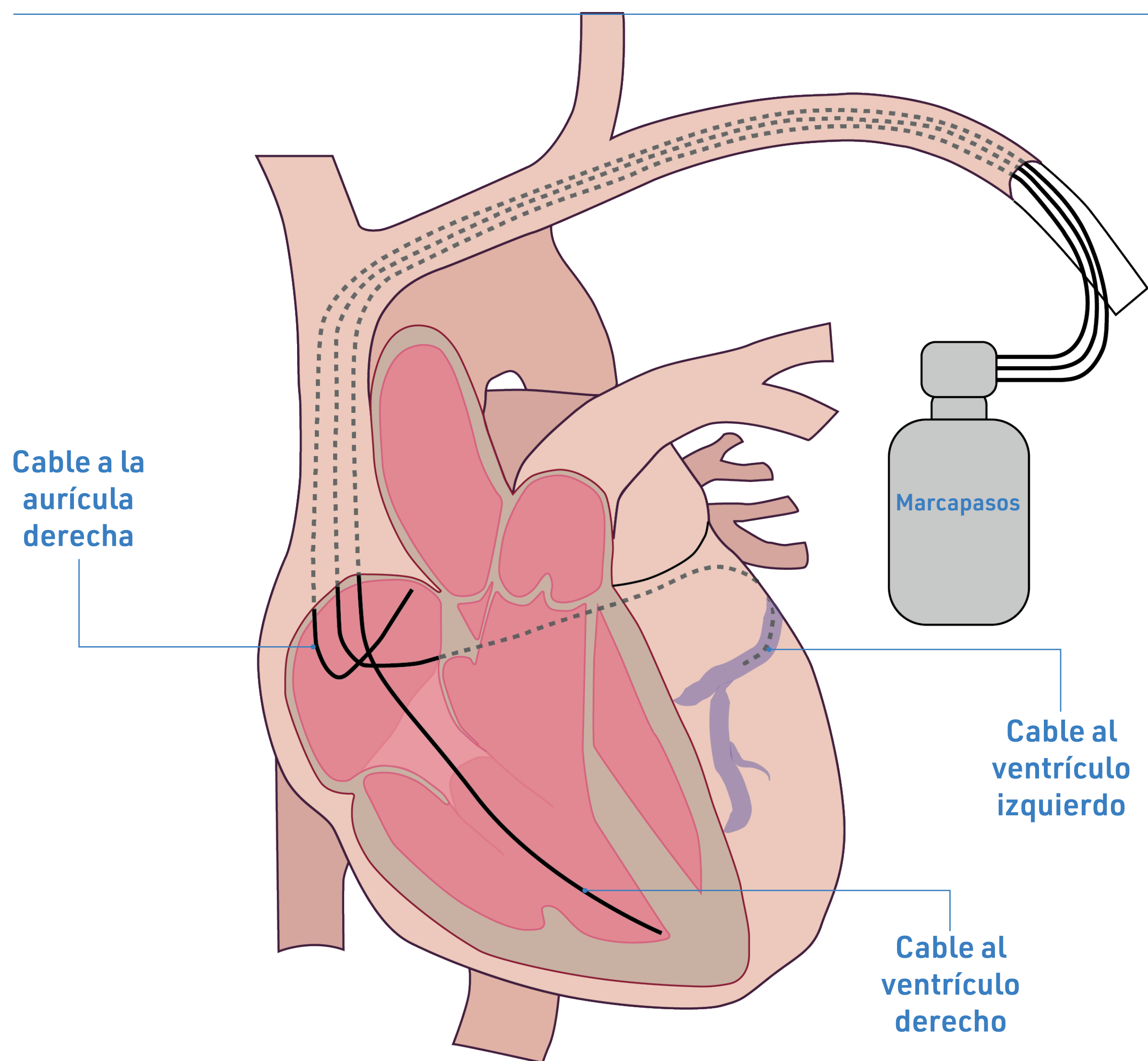
ANEXO N°4 (Patrones de activación ventricular)

Paciente (trastorno de la conducción)	Imagen del mapeo	Zona de activación más retardada	Zona de activación más precoz
<p>PACIENTE N° 1 (HBA +TCIV)</p>		<p>Porción basal de la pared lateral del VI, en las proximidades del anillo mitral</p>	<p>Zona septal del VD</p>
<p>PACIENTE N° 2 (TCIV + BRD + HBA)</p>		<p>Tracto de salida del VD y algunos puntos en la zona basal y media de la vena posterolateral del VI</p>	<p>Zona septal</p>

<p>PACIENTE Nº 3 (TCIV +HBA)</p>		<p>Porciones basales y medias de la pared lateral del VI</p>	<p>Zona apical de la pared lateral del VI</p>
<p>PACIENTE Nº 6 (BRD + HBA)</p>		<p>Tracto de salida del VD y porciones basales y medias de la vena posterolateral del VI</p>	<p>Zonas basales de la pared lateral de VI</p>

Optimización del implante de terapia de resincronización cardiaca a través de un sistema de navegación electromagnética

Autora : Ana Vellejo Yuste, Tutor: Dr. Aurelio Quesada Dorador
UCV 2022



Resultados

4

A. BENEFICIO DE LA TRC EN PACIENTES SIN BRI

Tras el implante de la TRC guiado por el mapeo electromagnético del corazón todos los pacientes del grupo no-BRI mejoraron en la clase funcional de la NYHA ($p= 0,011$) y en el test de Minnesota $7,85 \pm 4,63$ puntos ($p= 0,004$). Se obtuvo también una mejora estructural con un aumento de la FE VI de $8,22 \pm 4,62$ ms ($p= 0,003$).

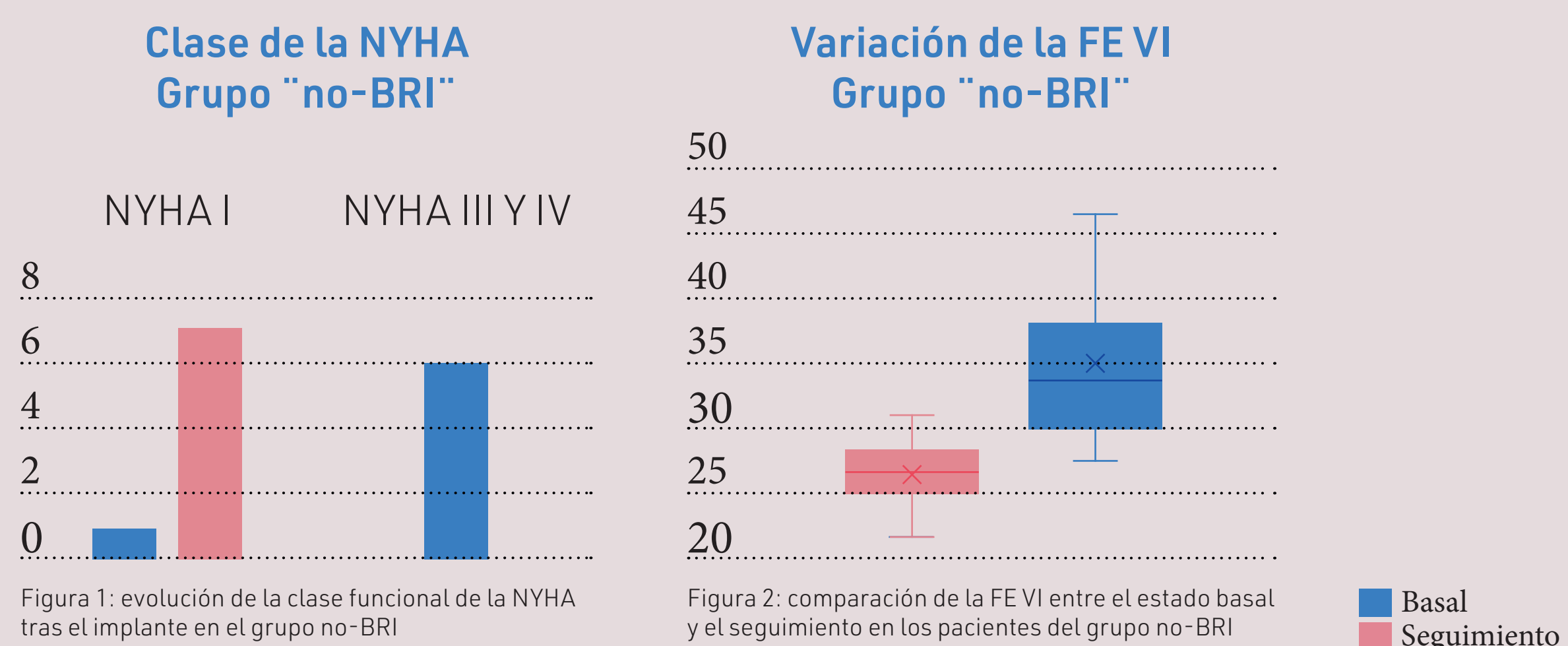


Figura 1: evolución de la clase funcional de la NYHA tras el implante en el grupo no-BRI

Figura 2: comparación de la FEVI entre el estado basal y el seguimiento en los pacientes del grupo no-BRI

En el resto de parámetros se encontró una disminución en la duración del QRS de $14,57 \pm 9,86$ ms ($p= 0,008$) y una mejora en el remodelado inverso, siendo de referencia la disminución del VTSVI en $15,71 \pm 12,23$ ml ($p= 0,015$) y del VTDVI en $10,42 \pm 5,15$ ml ($p= 0,002$). No existieron diferencias significativas respecto de los cambios en los pacientes BRI.

Tabla 1: Comparación de la variación de las variables cuantitativas en ambos grupos

	Total	Grupo no-BRI	Grupo BRI	p value
Eje QRS	86,57 ($\pm 136,60$)	143,57 ($\pm 158,70$)	29,57 ($\pm 87,54$)	0,122
Duración del QRS	25,07 ($\pm 20,71$)	14,57 ($\pm 9,86$)	35,57 ($\pm 23,97$)	0,0533
Duración intervalo PR	27,07 ($\pm 27,63$)	19,28 ($\pm 24,04$)	34,85 ($\pm 30,56$)	0,3103
Duración intervalo QT	4,14 ($\pm 28,16$)	9 ($\pm 15,24$)	0,71 ($\pm 37,82$)	0,5403
Duración intervalo QTc	5,42 ($\pm 26,95$)	6,71 ($\pm 26,41$)	4,14 ($\pm 29,53$)	0,8665
FEVI	9,88 ($\pm 5,20$)	8,22 ($\pm 4,62$)	11,54 ($\pm 5,55$)	0,2484
VTDVI	20,21 ($\pm 19,32$)	10,42 ($\pm 5,15$)	30 ($\pm 23,65$)	0,0762
VTSVI	27,07 ($\pm 25,81$)	15,71 ($\pm 12,23$)	38,42 ($\pm 31,51$)	0,1008
VAI	9,28 ($\pm 10,28$)	13,71 ($\pm 13,32$)	4,85 ($\pm 2,41$)	0,1092
DTDVI	3,07 ($\pm 2,67$)	3,57 ($\pm 3,20$)	2,57 ($\pm 2,57$)	0,5062
DTSVI	5,35 ($\pm 2,76$)	5,42 ($\pm 2,69$)	5,28 ($\pm 3,03$)	0,9276
Test de Minnesota	8,78 ($\pm 5,17$)	7,85 ($\pm 4,63$)	9,71 ($\pm 5,87$)	0,524

B. PATRONES DE ACTIVACIÓN VENTRICULAR.

Según el trastorno de conducción las zonas más retardadas fueron:

- TICIV: zona basal de la pared lateral del VI.
- HBA: zona media de la pared lateral del VI.
- BRD: tracto de salida del VD.

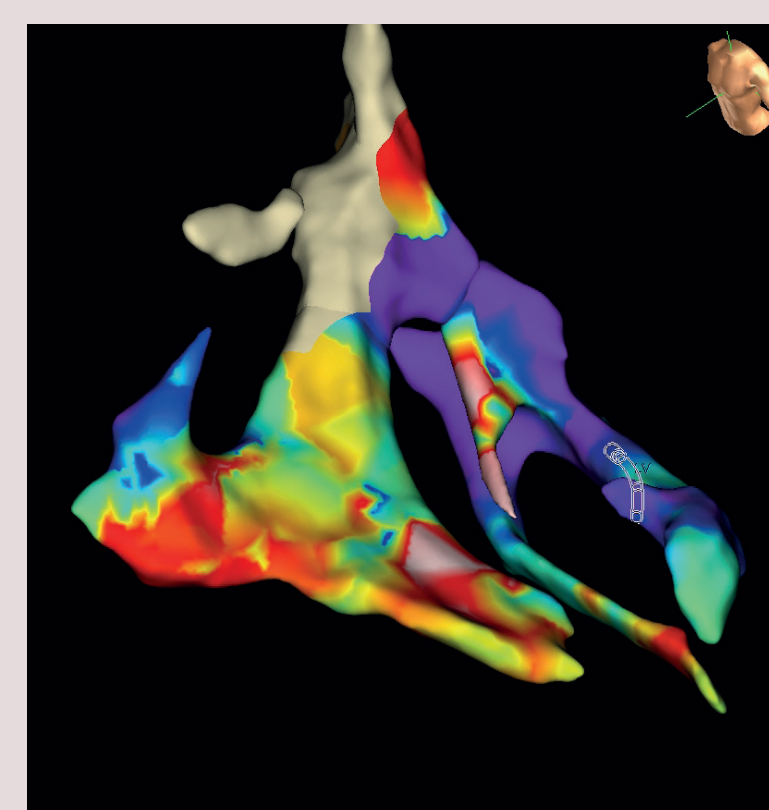


Figura 3: patrón de activación ventricular del paciente n°4 (TICIV + HBA)

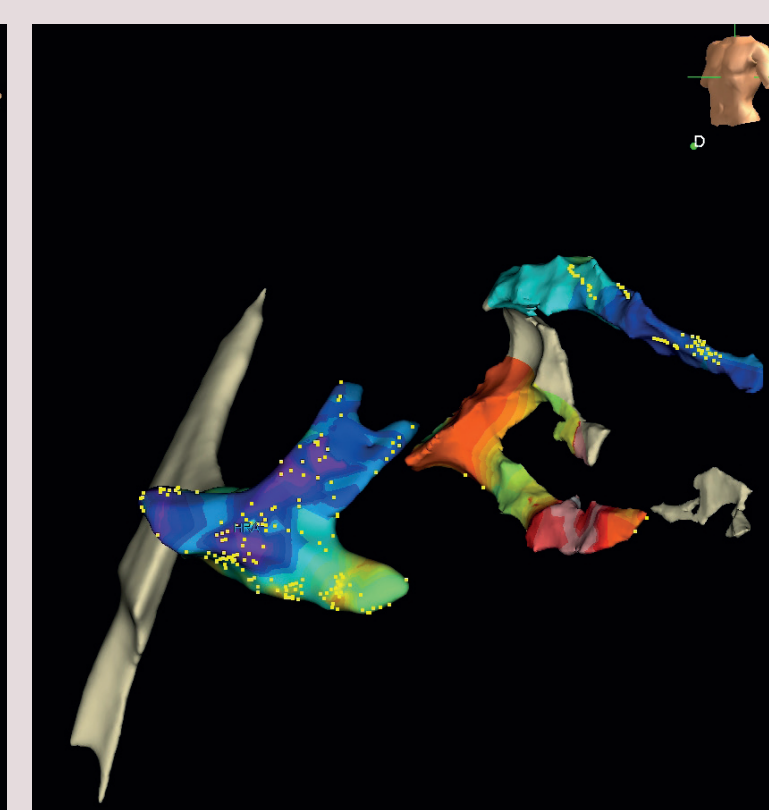


Figura 4: patrón de activación ventricular del paciente n°7 (HBA + BRD)

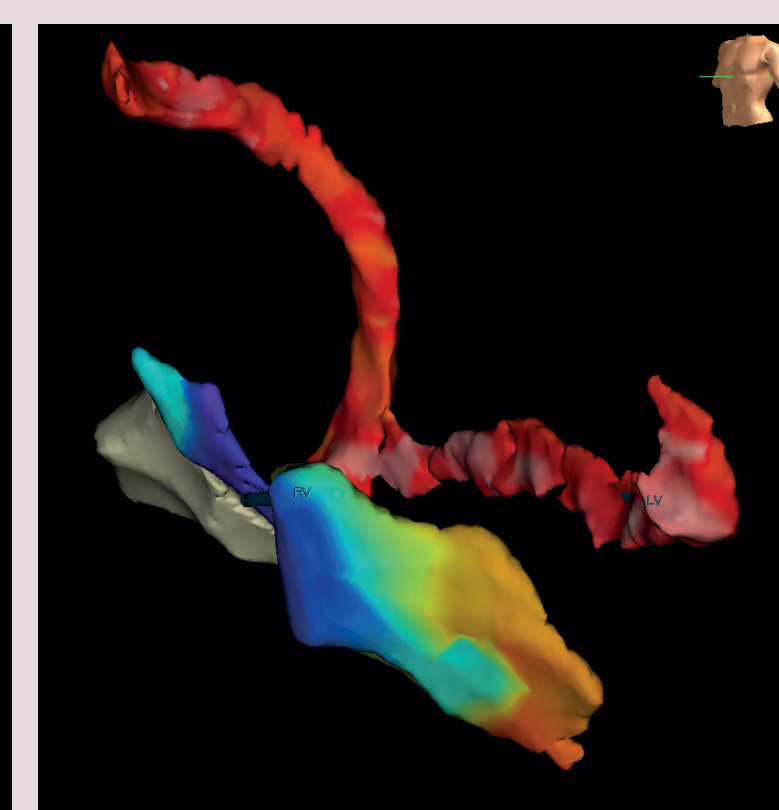


Figura 5: patrón de activación ventricular del paciente n°5 (BRD)

Introducción

1

Diversos trabajos han cuestionado la magnitud del beneficio de la terapia de resincronización cardiaca (TRC) en pacientes sin bloqueo de rama izquierda (BRI). Esta peor respuesta podría ser debida a la localización subóptima de los electrodos. Planteamos la hipótesis de que en pacientes no-BRI, un implante dirigido por el mapeo electroanatómico ventricular localizando las zonas de mayor retraso de activación mejorará el resultado de la TRC.

Objetivos

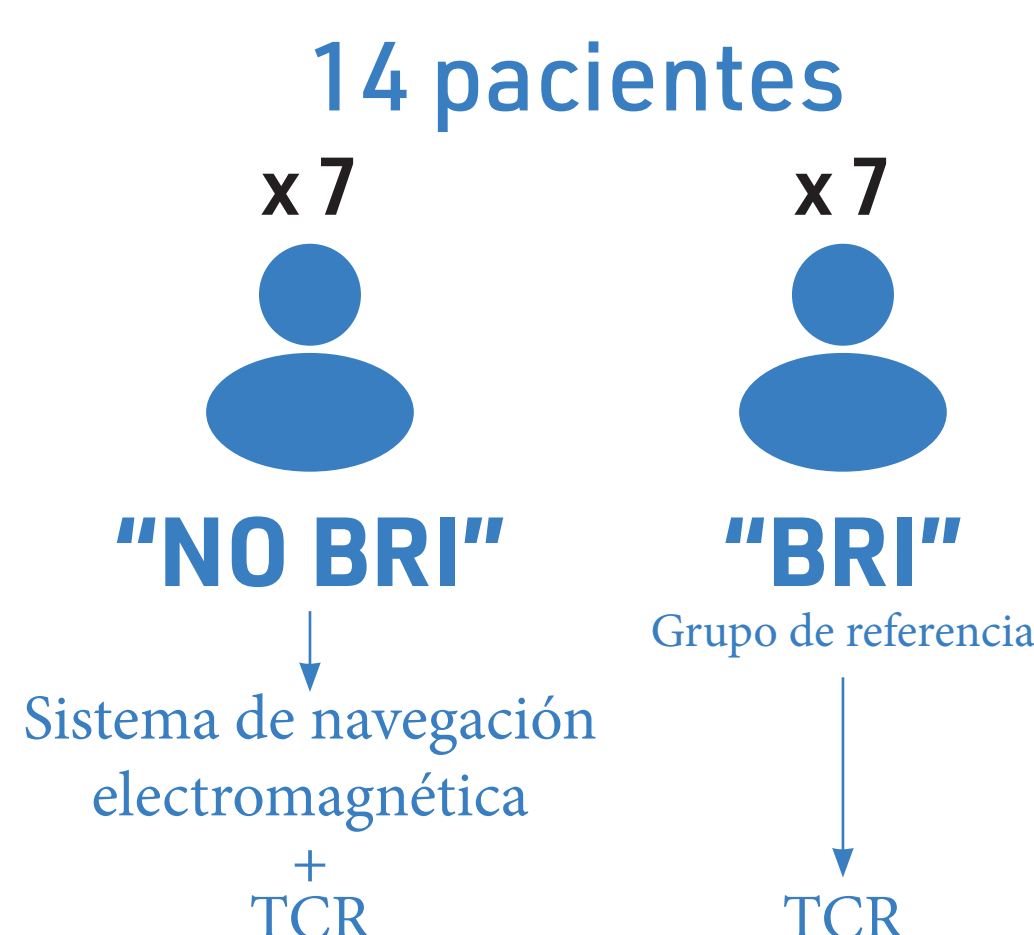
2

El objetivo principal fue evaluar la mejora clínica (clase funcional de la NYHA) y estructural (aumento de la FE VI). Los objetivos secundarios fueron establecer patrones de activación ventricular en función del trastorno de conducción y analizar los cambios electrocardiográficos y ecocardiográficos tras el implante de TRC.

Material y métodos

3

En el estudio se incluyeron 7 pacientes con un trastorno de la conducción diferente al BRI. Para localizar las zonas de activación más retrasadas se creó un mapa de activación electromagnética usando el navegador Ensite Precision conectado al catéter ventricular derecho y a una guía con capacidad de registro eléctrico en su extremo distal. Se registraron los datos ECG, clínicos y ecocardiográficos basalmente y postimplante, comparándose con 7 pacientes BRI (grupo de referencia).



CONCLUSIONES

- Los pacientes del grupo "no BRI" mostraron una mejora significativa en la clase funcional de NYHA (mejoría clínica) y un aumento en los valores de la FEVI (mejoría funcional) tras someterse a un implante de TRC guiado por un sistema de navegación cardiaca.
- El mapeo intraventricular permitió conocer los patrones de activación ventricular según el trastorno de conducción: TICIV (zona basal de la pared lateral del VI), HBA (zona media de la pared lateral de VI) y BRD (tracto de salida del VD).
- En los parámetros electrocardiográficos se encontró una disminución en la duración del QRS estadísticamente significativa.
- Se encontraron resultados significativos en todos los parámetros ecocardiográficos de remodelado inverso.