

Sociedad Interamericana de Cardiología (CIFACAH-ELECTROSIAC)/Sociedad Latinoamericana de Ritmo Cardíaco (LAHRS): revisión multidisciplinaria sobre el uso apropiado de la terapia de resincronización cardíaca en la insuficiencia cardíaca

Interamerican Society of Cardiology (CIFACAH - ELECTROSIAC)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS): multidisciplinary review on the appropriate use of cardiac resynchronization therapy in heart failure

Juan E. Gómez-Mesa^{1,2,3,4,*}, Manlio F. Márquez^{4,5,6}, Marcio Figueiredo^{7,8}, Ana Berni^{4,6,9}, Ana Jerez^{3,4,10}, Elaine Núñez^{3,4,11}, Freddy Pow-Chon^{3,4,12}, Luis F. Pava-Molano^{1,8}, María C. Montes¹³, Stephania Galindo-Coral¹³, Raúl Garillo^{4,6,14}, Walter Reyes-Caorsi^{4,6,15}, Mario Speranza^{3,4,16}

¹Departamento de Cardiología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia; ²Facultad de Medicina, Universidad Icesi, Cali, Colombia; ³Interamerican Council of Heart Failure and Pulmonary Hypertension (CIFACAH), Ciudad de México, México; ⁴Interamerican Society of Cardiology (IASC), Ciudad de México, México; ⁵Departamento de Cardiología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México; ⁶Interamerican Council of Electrocardiology and Arrhythmias (ELECTROSIAC); ⁷Departamento de Cardiología, University of Campinas (UNICAMP) Hospital, Campinas, Brasil; ⁸Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), Montevideo, Uruguay; ⁹Departamento de Cardiología, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México, México; ¹⁰Departamento de Cardiología, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, La Habana, Cuba; ¹¹Unidad de Electrofisiología, Arritmias y Marcapasos, CEDIMAT, Santo Domingo, República Dominicana; ¹²Departamento de Cardiología, Hospital Luis Vernaza, Guayaquil, Ecuador; ¹³Centro de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia; ¹⁴Facultad de Ciencias Médicas, Pontificia Universidad Católica Argentina, Buenos Aires, Argentina; ¹⁵Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular, Montevideo, Uruguay; ¹⁶Departamento de Cardiología, Hospital Clínica Bíblica, San José, Costa Rica

Resumen

Los estudios epidemiológicos sugieren que aproximadamente la mitad de los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) tiene fracción de eyección reducida, mientras que la otra mitad, fracción de eyección (FE) normal. Actualmente, las guías internacionales consideran la duración de QRS mayor a 130 ms, en presencia de disfunción ventricular (FE < 35%), como criterio para selección de pacientes a terapia de resincronización cardíaca (TRC). La TRC ayuda a restaurar la sincronía intraventricular y auriculoventricular, mejorando el rendimiento del ventrículo izquierdo (VI), reduciendo la regurgitación mitral funcional e induciendo la remodelación inversa del VI. Esto se evidencia en el aumento del tiempo de llenado del VI y la fracción de eyección del VI, la disminución de los volúmenes telediastólico y telesistólico del VI, y la regurgitación mitral y discinesia septal. Como los mecanismos de la disincronía pueden ser heterogéneos, es posible que ninguna medida prediga con exactitud la respuesta a la TRC. Finalmente, la TRC cardíaca ha demostrado progresivamente ser segura y factible, mejora el estado funcional y la calidad de vida, remodela inversamente el VI, disminuye el número de hospitalizaciones, la mortalidad total en pacientes con IC refractaria, la disfunción ventricular izquierda y los trastornos de conducción intraventricular; es una terapia basada en marcapasos para la IC y gracias a la tecnología actual es posible realizar una supervisión remota y segura de casi todos los tipos de dispositivos cardíacos y obtener alertas útiles en la práctica clínica.

Palabras clave: Terapia de resincronización cardíaca. Insuficiencia cardíaca. Fracción de eyección ventricular.

*Correspondencia:

Juan E. Gómez-Mesa

E-mail: juan.gomez.me@fvl.org.co

Fecha de recepción: 09-03-2023

Fecha de aceptación: 13-03-2023

DOI: 10.24875/ACM.23000061

Disponible en internet: 27-04-2023

Arch Cardiol Mex. 2023;93(Supl):39-53

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2023 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permaner. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Abstract

Epidemiological studies suggest that approximately half of the patients with heart failure (HF) have reduced ejection fraction, while the other half have normal ejection fraction (EF). Currently, international guidelines consider QRS duration greater than 130 ms, in the presence of ventricular dysfunction (EF < 35%), as a criterion for selecting patients for cardiac resynchronization therapy (CRT). CRT helps restore intraventricular and auriculoventricular synchrony, improving left ventricular (LV) performance, reducing functional mitral regurgitation, and inducing reverse LV remodeling. This is evidenced by increased LV filling time and left ventricular ejection fraction, decreased LV end-diastolic and end-systolic volumes, mitral regurgitation, and septal dyskinesia. Because the mechanisms of dyssynchrony may be heterogeneous, no single measure may accurately predict response to CRT. Finally, CRT has been progressively shown to be safe and feasible, improves functional status and quality of life, reversely remodels the LV, decreases the number of hospitalizations, total mortality in patients with refractory HF, LV dysfunction, and intraventricular conduction disorders; is a pacemaker-based therapy for HF and thanks to current technology, safe remote monitoring of almost all types of cardiac devices is possible and provides useful alerts in clinical practice.

Keywords: Cardiac resynchronization therapy. Heart failure. Ventricular ejection fraction.

Introducción

La insuficiencia cardiaca (IC) corresponde a un defecto de la función cardiaca (de vaciado o de llenado) que conduce a un aumento de las presiones auriculares y síntomas como disnea y edema. Se ha reportado en el Reino Unido que la mortalidad de pacientes hospitalizados por IC alcanza el 9.6%¹. A lo largo del tiempo se ha estudiado ampliamente el riesgo de mortalidad asociado a las anomalías del electrocardiograma². Adicionalmente se ha reportado la variación del pronóstico con la duración del QRS en pacientes con IC y disfunción ventricular izquierda³; por otra parte, se ha resaltado que la duración prolongada del QRS (> 120 ms) como marcador de disincronía ventricular es un predictor independiente de mortalidad en la IC sistólica⁴.

A nivel internacional se publican con regularidad estudios poblacionales que buscan optimizar el diagnóstico y tratamiento de pacientes con IC, uno de los cuales, con gran impacto a nivel mundial, es el Registro Sueco de Insuficiencia Cardiaca (S-HFR)⁵. Otros estudios se han dedicado a reportar la fisiología de la sincronía, con la orientación de la fibra ventricular durante la diástole y la sístole⁶, así como también los mecanismos fisiopatológicos subyacentes la disincronía ventricular⁷. Múltiples investigaciones recientes han demostrado que es posible revertir cambios biomoleculares haciendo uso de la terapia de resincronización cardiaca (TRC). Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, el objetivo de esta revisión multidisciplinaria fue profundizar en el conocimiento sobre el uso apropiado de la TRC en la IC.

Epidemiología de la insuficiencia cardiaca según fracción de eyección del ventrículo izquierdo y QRS

La IC afecta del 1-2% de la población adulta en el mundo occidental, dicha prevalencia se incrementa con la edad, alcanzando hasta el 7-8% en personas mayores de 75 años. Los estudios epidemiológicos sugieren que aproximadamente la mitad de los pacientes con IC tiene fracción de eyección (FE) reducida, mientras que la otra mitad, FE normal o preservada, siendo esta última la forma dominante de IC en adultos mayores, sobre todo en mujeres. En el Reino Unido, más del 70% de los pacientes ingresados con IC aguda tenían FE reducida¹.

En la población general, la prolongación del QRS y/o el bloqueo de rama izquierda del haz de His (BRIHH) está presente el 1% en los adultos y aumenta entre un 5% a 17% a los 80 años, esto asociado a un pronóstico adverso². En IC con FE reducida la prolongación del QRS y/o BRIHH está presente en el 24-47%, lo cual se asocia con un mayor incremento de la mortalidad. En la IC con FE preservada, el BRIHH está presente entre un 8-40%^{3,4}.

En el S-HFR, la prolongación del QRS mayor de 120 ms estuvo presente en el 31% de los pacientes, siendo más frecuente en aquellos con FE reducida. Una vez presente, fue un marcador de riesgo de mortalidad, independientemente de la FE⁵.

Fisiología de la asincronía y fisiopatología de la disincronía

Fisiología de la sincronía

El corazón estructuralmente normal muestra cierto grado de falta de uniformidad en la contracción debido

a su compleja arquitectura espacial y geométrica, donde la orientación de la fibra ventricular se rige principalmente por su ubicación transmural dentro de la pared del miocardio. Las fibras dentro de las regiones epicárdicas y endocárdicas están orientadas a lo largo del eje longitudinal del corazón, mientras que las fibras dentro de la región de la pared media están orientadas circunferencialmente. Esto permite un movimiento contráctil complejo con activación sistólica que implica un movimiento circunferencial y acortamiento longitudinal desde el ápex hasta la base⁶.

Dada la arquitectura heterogénea y compleja de la fibra miocárdica, es necesario que las regiones del corazón se activen eléctricamente de forma temporal, para una función de bombeo más eficiente. Específicamente, la activación eléctrica a través del sistema His-Purkinje produce un frente de onda eléctrico ventricular que inicia en el endocardio y el ápex y termina en el epicardio y la base, resultando en disparidades regionales de la activación eléctrica entre 80-100 ms de inicio a fin. Es esta asociación entre la activación eléctrica y la arquitectura de las fibras miocárdicas lo que permite una eficiente función de bombeo⁷.

El acortamiento inicial del subendocardio provoca una breve rotación en sentido horario del vértice del ventrículo izquierdo (VI) durante la contracción isovolumétrica. La propagación transmural posterior de la activación eléctrica produce un acortamiento simultáneo de las fibras subendocárdicas y subepicardiales. La deformación por torsión de la pared del VI causa un reordenamiento de la fibra que maximiza el engrosamiento de la pared del VI. En particular, la torsión y el cizallamiento de las fibras subendocárdicas también deforman la matriz y dan como resultado el almacenamiento de energía potencial mediante la compresión de proteínas cardiacas como la titina. La energía potencial almacenada en la titina se libera posteriormente durante la diástole, lo que ayuda a la relajación del miocardio y al llenado diastólico.

La secuencia de rotación horaria del vértice del VI coincide con el inicio de la relajación isovolumétrica. Alrededor del 50% de la torsión se completa durante el tiempo de relajación isovolumétrica sin ningún cambio en el volumen del VI. Finalmente, una gran parte de la rotación restante se completa durante la diástole temprana con contribuciones mínimas durante la diástasis y la diástole tardía⁸.

Se ha demostrado que las alteraciones en la precarga, la poscarga y la contractilidad alteran la rotación cardiaca. La relación directamente proporcional entre la torsión y el volumen diastólico final del VI y la

relación inversamente proporcional entre la torsión y el volumen sistólico final ilustran la dependencia del volumen de la torsión del VI. El VI funciona mejor cuando la dispersión regional de contracción y relajación es sincrónica, particularmente en ausencia de anomalías en la conducción.

Fisiopatología de la disincronía

La disincronía en la contracción miocárdica ha sido reconocida como un hallazgo frecuente en pacientes con IC avanzada. Debido a la relación entre la activación eléctrica y la función mecánica, no es sorprendente que la disincronía mecánica intraventricular sea resultado de un patrón de activación eléctrica anormal, o disincronía eléctrica. En pacientes con IC con defectos de la conducción tipo BRIHH o conducción intramiocárdica lenta es frecuente esta disincronía y dan como resultado un retraso regional de la activación eléctrica a nivel de la fibra miocárdica, lo que se traduce en una deficiencia del rendimiento de la función de bombeo del corazón.

Puede existir disincronía del VI en ausencia de activación eléctrica anormal o retrasada. Pacientes con IC sistólica y complejo QRS estrecho pueden presentar disincronía mecánica entre un 30-50% de los casos, mientras que pacientes con IC sin disfunción sistólica tienen evidencia de disincronía. Esto explica porque no toda la disincronía es igual y que la esta puede obedecer a uno o ambos mecanismos^{9,10}.

La disincronía en la IC, sobre todo en pacientes con QRS ancho y patrón de BRIHH, se manifiesta por demoras en el tránsito del frente eléctrico de activación ventricular, y, por tanto, se presenta una contracción retrasada a nivel de los segmentos laterales del VI. De este modo, la sístole de la pared retrasada se genera cuando los segmentos del *septum* interventricular y cara anterior ya están en franca relajación, dando como consecuencia un bombeo inefectivo¹¹.

Como los vectores de fuerza laterales emergen tardíamente y con una dirección y sentido opuesto a los del resto del ventrículo, al apreciar el comportamiento mecánico ventricular con técnicas modernas de imagen aparecen signos clásicos, como el «traqueteo apical» (*rocking apex*). La pérdida de eficiencia causa que el volumen sistólico caiga, al igual que el gasto cardiaco, este último cuando los mecanismos compensatorios empiezan a agotarse y van agravándose otros problemas colaterales, como la aparición y progresión de insuficiencia valvular mitral funcional¹².

La disincronía mecánica del VI puede resultar de una variedad de perturbaciones, que incluyen anomalías de la conducción eléctrica, disfunción sistólica del VI, cicatriz e isquemia. Puede manifestarse como disincronía auriculoventricular, interventricular e intraventricular, que puede afectar la sístole, la diástole o ambas¹³.

Diagnóstico de disincronía ventricular

El BRIHH se encuentra en aproximadamente un tercio de los pacientes con IC y se considera un marcador de disincronía, ya que determina un retraso en la activación eléctrica y mecánica del ventrículo, mientras que la duración de QRS mayor a 120 ms se ha identificado como un predictor de efectos adversos en morbilidad y muerte súbita¹⁴⁻¹⁶. Sin embargo, en el acoplamiento entre la activación eléctrica y la contracción mecánica interactúan mecanismos complejos que hacen de la disincronía ventricular una variable continua con diferentes grados de severidad, tal como ocurre en la cardiopatía isquémica, en donde existen varios segmentos con trastornos de movilidad y por tanto mayor prevalencia de disincronía¹⁷.

Existe también un número considerable de pacientes que electrocardiográficamente tienen QRS normal o ligeramente prolongado que manifiestan disincronía ventricular¹⁸. La disincronía mecánica se determina en función del retraso de activación mecánica en su componente intraventricular e interventricular. Los métodos ecocardiográficos tradicionales para evaluar la disincronía mecánica son modo M, 2D, eco tridimensional y Doppler tisular, así como nuevas técnicas analíticas como *strain rate*, sincronización tisular y *speckle tracking*. De manera general, dichas técnicas evalúan intervalos de tiempos de activación, velocidades sistólicas en distintos segmentos de la pared ventricular, desplazamiento de tejido y deformidad de las fibras¹⁹.

La disincronía interventricular se define como el desacoplamiento en la activación del VI con respecto al derecho. Un retraso mecánico interventricular, es decir, la diferencia de tiempo entre el intervalo preexpulsivo aórtico y pulmonar mayor a 40 ms es indicativo de disincronía interventricular. Esta disincronía se refiere a la activación tardía de un segmento determinado del VI en relación con su pared opuesta: basal septal, lateral, anterior, inferior y posterior. Un retraso en el periodo preexpulsivo izquierdo (intervalo desde el inicio de QRS al inicio de flujo aórtico por Doppler) mayor a 140 ms sugiere disincronía intraventricular. El intervalo en tiempo del desplazamiento sistólico máximo del *septum* interventricular y la pared posterior > 130 ms

es también indicativo de disincronía intraventricular y es también predictor de respuesta a la TRC^{20,21}. Los diferentes métodos para medición de disincronía y sus valores correspondientes se describen en la [tabla 1](#).

Actualmente, las guías internacionales consideran la duración de QRS mayor a 130 ms, en presencia de disfunción ventricular (FE < 35%) como criterio para selección de pacientes a TRC²². En la encuesta Euro-HeartFailure, el 41% de los pacientes con FE < 35% tuvieron duración de QRS > 120 ms, el 7% bloqueo de rama derecha, el 34% BRIHH y otros trastornos de la conducción interventricular y el 17% QRS > 150 ms²³. La evidencia de disincronía mecánica en pacientes con QRS prolongado identifica a un grupo de respondedores de acuerdo con parámetros clínicos y ecocardiográficos; sin embargo es importante considerar que la prevalencia de disincronía mecánica dependerá del método de imagen utilizado, las condiciones de sobrecarga hemodinámica y los trastornos de la función ventricular²⁴.

- El ensayo clínico *Predictors of Response to CRT* (PROSPECT) evaluó la utilidad clínica de varios índices de disincronía mecánica en pacientes con FE < 35% y duración de QRS > 130 ms; sin embargo los resultados evidenciaron gran variabilidad dependiente del operador en la medición de disincronía, con un pobre valor predictivo²⁵.
- El ensayo clínico *Cardiac Resynchronization-Heart Failure* (CARE-HF) incluyó pacientes con QRS > 120 ms además de criterios ecocardiográficos de disincronía intraventricular e interventricular. El subanálisis de datos evidenció que un retraso mecánico interventricular (diferencia en tiempo entre flujo aórtico y pulmonar con Doppler pulsado) mayor de 49 ms fue predictor de respuesta a TRC. También se demostró disminución significativa en mortalidad y hospitalización en pacientes clase funcional (CF) de la *New York Heart Association* (NYHA) III-IV con QRS > 150 ms²⁶. En el caso de pacientes en CF NYHA I-II, la evidencia demuestra disminución de mortalidad y hospitalización en pacientes con QRS prolongado y morfología de BRIHH.
- El análisis de subgrupos preespecificados en los ensayos clínicos *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy* (MADIT-CRT), *Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial* (RAFT), y *Resynchronization Reverses Remodeling In Systolic Left Ventricular Dysfunction* demostraron el mayor beneficio terapéutico en pacientes con QRS > 150 ms; mientras que el impacto en pacientes con QRS

Tabla 1. Parámetros ecocardiográficos de disincronía ventricular

Parámetro de disincronía	Método cuantificación	Valor disincronía
Retraso mecánico interventricular	Diferencia entre PPex-Ao y PPex-Pu, desde inicio de QRS al flujo eyectivo en DP	> 40 ms
Retraso movilidad septo-pared posterior	Modo M, diferencia en desplazamiento máximo de <i>septum</i> interventricular y pared posterior	> 130 ms
Retraso sistólico electromecánico	Doppler tisular. Diferencia en tiempo del inicio de QRS al pico sistólico en paredes ventriculares opuestas	> 40 ms
Retraso pared anteroseptal-posterior (<i>speckle tracking</i>)	Diferencia en tiempo del pico de <i>strain</i> radial en segmento anteroseptal e inferolateral	Diferencia en curvas segmentos opuestos
Índice de retraso por <i>strain</i>	Diferencia en amplitud entre deformación sistólica máxima y deformación al final de la sístole	A mayor índice, mayor gasto de energía
Imagen de sincronización tisular	Análisis automático del retraso electrosistólico en relación con QRS. Se expresa en escala de colores de acuerdo con tiempo de activación	Visualización directa escala color (verde-temprano/rojo-tardío)

DP: doppler pulsado; PPex-Ao: periodo preexpulsivo de la aorta; PPex-Pu: periodo preexpulsivo pulmonar.

de morfología distinta a BRIHH no fue significativo²⁷⁻²⁹. Finalmente, no existe beneficio de TRC en pacientes con QRS < 120 ms, incluso con evidencia ecocardiográfica de disincronía, tal como se demostró en el estudio RethinQ (*Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Heart Failure and Narrow QRS*)³⁰.

Con base en lo anterior, la selección de pacientes candidatos a TRC no debe realizarse exclusivamente por criterios de disincronía mecánica, ya que las técnicas de imagen son múltiples y los resultados diversos; sin embargo los parámetros basales de disincronía mecánica son útiles para evaluar la respuesta aguda de la terapia y pueden ser predictores independientes de respuesta favorable a TRC. La determinación de disincronía por parámetros ecocardiográficos también es útil para la optimización de la estimulación BiV, así como para la selección del sitio de mayor retraso al momento del implante³¹. La morfología de BRIHH en pacientes con IC y FEVI severamente disminuida identifica a los pacientes con indicación de TRC, teniendo claro que aquellos con QRS > 150 ms tienen mayor beneficio³².

Terapia de resincronización cardiaca: estudios clínicos

La progresión de IC es el mecanismo de muerte más común entre los pacientes con IC avanzada. La TRC ha demostrado ser segura, mejora el estado funcional y la calidad de vida, remodela inversamente el VI,

disminuye el número de hospitalizaciones, la mortalidad total en pacientes con IC refractaria, la disfunción ventricular izquierda y los trastornos de conducción intraventricular; es una terapia basada en marcapasos para la IC³³.

- El ensayo clínico *Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure* (COMPANION) evaluó el efecto de la TRC³⁴. Incluyó pacientes en CF III-IV, con FEVI ≤ 35%, en ritmo sinusal, con un PR ≥ 150 ms y un QRS ≥ 120 ms. El beneficio se concentró en los pacientes que tenían QRS más ancho, esto es, un QRS > 168 ms; en los pacientes con QRS entre 148 y 168 ms hubo tendencia del beneficio, en los pacientes que tenían un QRS ≤ 147 ms prácticamente no hubo diferencia entre el tratamiento médico y el tratamiento de intervención (Tabla 2).
- El estudio CARE-HF³⁵ incluyó pacientes en CF III-IV, con FEVI ≤ 35%, en ritmo sinusal, con un diámetro de fin de diástole > 30 mm. Los pacientes ingresaban con un QRS ≥ 120 ms, y además dos de tres criterios de disincronía mecánica: un periodo preeyectivo aórtico mayor que 140 ms, o un retraso interventricular superior a 40 ms, o un retraso de la pared posterolateral del VI. El estudio CARE-HF incorporó la evidencia de disincronía mecánica en los pacientes con QRS poco ancho. El punto final primario de muerte u hospitalización por causa cardiovascular fue alcanzado por el 55% de los pacientes en tratamiento médico y el 39% de los pacientes con TRC. La muerte como punto final ocurrió en el 30 y 20%,

Tabla 2. Ensayos clínicos

Ensayo clínico	n	Edad (años)	FE (%)	Sexo M (%)	Etiología coronaria	CF NYHA I-II-III-IV (%)	QRS (ms)	Seguimiento (meses)	Mortalidad (%)	p
COMPANION ³⁴	1,250	68	22	67	55	III (84) IV (16)	160	16	TRC (21) TRC+CDI (17) TMO (25)	0.06* 0.003 [†]
CARE-HF ³⁵	813	66	25	73	38	III (93) IV (7)	160	29	TRC (20) TMO (30)	< 0.002
Rethin-Q ³⁰	172	60	25	64	53	III (100)	107	6	No aplica	
REVERSE ³⁶	610	62	26	79	55	I (17) II (83)	153	12	TRC+CDI (2) CDI (2)	NS
MADIT-CRT ³⁷	1,820	65	24	75	55	I (15) II (85)	65 % ≥ 150	29	TRC+CDI (7) CDI (7)	NS
RAFT ³⁸	1,798	66	23	80	66	II (80) III (20)	87	40	TRC+CDI (20) CDI (26)	0.003

*TRC vs. TM.

[†]TRC+CDI vs. TMO.

CARE-HF: ensayo clínico *Cardiac Resynchronization-Heart Failure*; CDI: cardiodesfibrilador implantable; CF NYHA: clasificación funcional de la *New York Heart Association*; FE: fracción de eyección; COMPANION: ensayo clínico *Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure*; M: masculino; MADIT-CRT: ensayo clínico *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy*; RAFT: ensayo clínico *Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial*; REVERSE: ensayo clínico *Resynchronization Reverses Remodeling In Systolic Left Ventricular Dysfunction*; TRC: tratamiento de resincronización cardíaca; NS: no significativo; TMO: tratamiento médico óptimo.

respectivamente; la TRC generó una reducción de la mortalidad del 36% (en ambas ramas, un tercio de las muertes fueron súbitas). Se observó más beneficio en los pacientes con QRS ≥ 160 ms, sin diferencia entre coronarios e idiopáticos. El estudio CARE-HF tiene el mérito de haber demostrado que la TRC sin cardiodesfibriladores implantables (CDI) reduce la mortalidad total (Tabla 2).

- Estudio RethinQ³⁰: intentó demostrar que la presencia de un QRS < 130 ms y la presencia de asincronía mecánica (no todos los pacientes con QRS ancho tienen disincronía mecánica, ya que puede verse en pacientes con QRS angosto), mejoran el punto final primario, que es el porcentaje de pacientes que mejoraran 1 ml/kg/minuto el consumo de oxígeno máximo. Como objetivo secundario se consideró mejoría en la calidad de vida y la caminata de seis minutos. A los seis meses no hubo diferencia significativa en el punto final primario ni en los puntos secundarios. Lo único que se evidenció en los pacientes con TRC fue leve mejoría en la capacidad funcional. En un análisis *post hoc* que comparó el 26% de los pacientes con un QRS entre 120 y 130 ms vs. QRS angosto se vio que en los primeros había una mejoría en el consumo de oxígeno. Esto indica que cuanto más ancho es el QRS, mayor es la probabilidad de tener alguna mejoría con la TRC (Tabla 2).

- Estudio REVERSE³⁶: el objetivo del estudio fue si la TRC tenía igual beneficio en CF NYHA I-II. El punto final primario era un *score* clínico que definía si el paciente había empeorado, seguía igual o había mejorado (empeoramiento: muerte, hospitalización o progresión de la enfermedad); el punto final secundario fue la variación en el índice del volumen de fin de sístole del VI a 12 meses. Durante el seguimiento, empeoró el 16% de los pacientes que tenían TRC, frente al 21% de aquellos en los que no estaba funcionando. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa y el estudio REVERSE tuvo resultado negativo (Tabla 2).
- Estudio MADIT-CRT³⁷: demostró la seguridad y eficacia en la colocación y utilización de forma temprana de TRC y CDI (TRC-D) en pacientes con IC asintomáticos o levemente sintomáticos, con FEVI reducida y complejo QRS > 130 ms. Reducción del 34% del riesgo relativo de eventos no fatales, de IC o muerte por alguna causa, en comparación con aquellos a los que se les implantó solo un CDI. Este estudio concluye que la TRC-D reduce la mortalidad en pacientes asintomáticos o con síntomas leves de IC (NYHA I-II), con disfunción del VI y BRIHH (Tabla 2).
- Estudio RAFT³⁸: este estudio evaluó el impacto de la TRC en hospitalizaciones en pacientes asignados

al azar a CDI o TRC-D. La TRC-D reduce significativamente las hospitalizaciones y días de hospitalización en pacientes con IC NYHA clase II-III en comparación con la terapia CDI a pesar del aumento de los ingresos por indicaciones relacionadas con el dispositivo (Tabla 2).

Indicaciones y contraindicaciones de la terapia de resincronización cardiaca

El pronóstico de la IC es generalmente pobre. De los pacientes ingresados en un hospital por IC y FEVI reducida, a pesar del tratamiento médico óptimo (TMO), la mortalidad anual es de alrededor del 20% en pacientes menores de 75 años y del 40% si son mayores de 75 años. El tratamiento de la IC parece mejorar significativamente el pronóstico, incluso la mortalidad, según los criterios de las guías actuales, y solo una pequeña parte de pacientes con IC requieren TRC, esto es, alrededor del 5 al 10%.

La TRC ayuda a restaurar la sincronía intraventricular y auriculoventricular, mejorando el rendimiento del VI, reduciendo la regurgitación mitral funcional e induciendo la remodelación inversa del VI. Esto se evidencia en el aumento del tiempo de llenado del VI y la FEVI, la disminución de los volúmenes telediastólico y telesistólico del VI, y la regurgitación mitral y discinesia septal. Como los mecanismos de la disincronía pueden ser heterogéneos, es posible que ninguna medida prediga con exactitud la respuesta a la TRC. Está demostrado por diversas técnicas de imagen que el beneficio hemodinámico agudo está asociado tanto con la magnitud de la asincronía mecánica previa al implante, como con el grado de resincronización mecánica durante CRT³⁹.

Si un paciente presenta síntomas y signos de IC con FEVI reducida, antes de proceder a la TRC, algunos aspectos que se deben evaluar son la CF, el tratamiento farmacológico, el ritmo auricular o el tipo de bloqueo de rama y el ancho del QRS.

- CF: los pacientes en CF NYHA III-IV presentan evidencia de los beneficios de la TRC tanto a corto como a largo plazo en términos de CF, caminata de seis minutos, calidad de vida, marcadores sanguíneos, remodelado inverso y mortalidad. Los pacientes con mayor beneficio son aquellos en clase «ambulatoria» III y IV, mientras que los pacientes en clase IV hospitalizados son menos representativos en los ensayos aleatorizados.
- Los pacientes de clase IV tratados con TRC tuvieron una disminución significativa en los criterios de

valoración combinados (hospitalización y mortalidad), pero solo una tendencia en las muertes por IC⁴⁰. Cuatro estudios incluyeron pacientes en clase I-II y mostraron mejoras en la función del VI, hospitalización por IC y mortalidad total³⁸. Los estudios que incluyeron pacientes en clase I (REVERSE³⁶, MADIT-CRT⁴¹) no mostraron una disminución significativa en la mortalidad o la hospitalización por IC. Por lo tanto, las recomendaciones para TRC son pacientes en CF NYHA II, III o IV (ambulatorios).

- Bloqueo de rama izquierda del haz de His: el BRIHH es un requisito para decidir implantar un dispositivo de TRC. Los pacientes con un complejo QRS ancho tienen un peor pronóstico y responden mejor a la TRC. En el estudio MADIT-CRT⁴¹, los pacientes con BRIHH respondieron mejor que aquellos con alteraciones inespecíficas de la conducción intraventricular (IVCD). La mejoría en el compuesto primario de evento de IC y muerte fueron significativamente menores en los pacientes sin BRIHH. Las tasas de mortalidad a los tres años observadas fueron significativamente menores en pacientes con BRIHH (7% BRIHH, 12% BRDHH y 15% IVCD, respectivamente)²⁷.
- Duración del intervalo QRS: la duración del intervalo QRS fue ≥ 120 ms como criterio de inclusión utilizado en la mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados. El análisis de subgrupos en un metaanálisis que evaluó el impacto de la duración del QRS en la eficacia de la TRC mostró que en los pacientes con IC en CF NYHA III-IV, la TRC redujo significativamente la mortalidad por todas las causas o la hospitalización en pacientes con duración del QRS ≥ 150 ms (COMPANION y CARE-HF)^{34,35}. La magnitud del efecto y la certeza del beneficio disminuyeron con una duración más corta de QRS. Además, la mayoría de los pacientes en los ensayos clínicos tenían morfología de BRIHH, lo que se asoció con un beneficio más pronunciado, en comparación con los pacientes sin BRIHH. El análisis combinado de los ensayos MADIT-CRT³⁷, REVERSE³⁶ y RAFT³⁸ mostró que los pacientes con una duración QRS ≥ 150 ms se beneficiaron más de la CRT⁴². El análisis de subgrupos basado en la morfología del QRS en los ensayos MADIT-CRT³⁷, RAFT³⁸ y REVERSE³⁶ y un metaanálisis de COMPANION³⁴, CARE-HF³⁵, MADIT-CRT³⁷ y RAFT³⁸ sugiere que los pacientes con BRIHH completo mostraron un mayor beneficio en el compuesto de morbilidad/mortalidad por TRC, en comparación con pacientes sin BRIHH⁴³. Con base en esta evidencia, las recomendaciones actuales de clase I se restringieron a pacientes con BRIHH

completo. Strauss et al.⁴⁴ revisaron el término BRIHH y propusieron los criterios para diagnosticar un BRIHH verdadero: la anchura del QRS debe ser ≥ 130 ms para las mujeres y ≥ 140 ms para los hombres, junto con muescas o borrosidad en el QRS medio en ≥ 2 derivaciones contiguas.

A continuación se presentan las recomendaciones para TRC²²:

- Pacientes con IC (clase II, III, IV ambulatoria) + FEVI $\leq 35\%$ + ritmo sinusal + TMO
 - BRIHH + QRS ≥ 150 ms: IA (clase y LOE)
 - BRIHH + QRS 130-149 ms: IB
 - Sin BRIHH + QRS ≥ 150 ms: IIa B
 - Sin BRIHH + QRS 130-149 ms: IIb B
- Marcapasos *de novo* (bloqueo auriculoventricular [AV] o fibrilación auricular [FA] lenta + disfunción VI: IA.
- Pacientes con IC (clase II, III, IV ambulatoria) + FEVI $\leq 35\%$ + FA + TMO + SR esperada + QRS ≥ 130 ms: IIa.
- IC desarrollada después del implante de un marcapasos/CDI + disfunción del VI + % de estimulación del ventrículo derecho (VD) alto + TMO: IIb B.
- QRS < 130 ms: III (contraindicado).

Terapia de resincronización cardíaca en poblaciones especiales

La TRC ha demostrado mejorar la supervivencia y disminuir el riesgo de hospitalizaciones en pacientes con IC y FE disminuida, no obstante, merecen mención particular los resultados en poblaciones especiales.

Mujeres

La evidencia muestra que el sexo femenino es un predictor independiente de respuesta favorable a la TRC, sin embargo existe una tendencia global a la subutilización de dispositivos de alta energía en mujeres por factores no bien definidos⁴⁵. Los metaanálisis sobre el impacto de la terapia por diferencia de sexo demuestran de manera consistente una disminución de mortalidad por cualquier causa en mujeres. El subanálisis relacionado con sexo en MADIT-CRT mostró un menor riesgo de muerte por arritmias (taquicardia ventricular/fibrilación ventricular) en mujeres con cardiopatía isquémica; no obstante, quienes reciben una terapia apropiada del CDI, tienen significativamente mayor mortalidad poschoque en comparación con su contraparte masculina.

Por otro lado, se observó una disminución del 70% en eventos relacionados con IC y reducción de riesgo de muerte del 72% en mujeres^{46,47}. En el estudio REVERSE³⁶ los resultados más relevantes fueron el remodelado inverso y el mayor tiempo a la primera hospitalización por IC en pacientes con TRC; el efecto en remodelado inverso es significativamente mejor en mujeres en comparación con hombres^{48,49}. A pesar de ello, la evidencia muestra una clara subutilización de la terapia.

En los ensayos clínicos europeos, únicamente el 24% de los pacientes que recibieron TRC fueron mujeres, mientras que en estudios norteamericanos la proporción de mujeres corresponde al 22-26%, a pesar de que el beneficio de la terapia es independiente al sexo^{50,51}. El registro *Improve the Use for Evidence-Based Heart Failure Therapies* (IMPROVE-HF), demostró que el uso de TRC y/o CDI mejora significativamente la supervivencia en mujeres, específicamente en términos de rehospitalización y remodelado ventricular⁵². Los factores clínicos relacionados con dicho fenómeno son la presencia de BRIHH, IC de origen no isquémico y mayor uso de betabloqueadores. Por otro lado, en hombres es más frecuente la coexistencia de enfermedad renal crónica, FA y morfología de QRS distinta a rama izquierda, siendo todos ellos factores relacionados con mala respuesta a la terapia.

Ancianos

La TRC ha demostrado beneficios clínicos en la población mayor de 75 años a pesar de las múltiples comorbilidades como diabetes, hipertensión y FA. La mejoría en síntomas, duración de QRS y FEVI es similar a la observada en pacientes jóvenes⁵³. El riesgo de complicaciones es similar tanto en octogenarios como en cohortes de menor edad, la mejoría clínica y sintomática es significativa en pacientes de mayor edad^{10,54}. El análisis de subgrupos de pacientes mayores de 80 años en cinco ensayos clínicos muestra una tendencia al aumento de neumotórax relacionado con el implante, por lo que proponen como técnicas para disminución de riesgo el uso de ultrasonido para acceso vascular, punción de vena cefálica o axilar como sitio alternativo a la vena subclavia⁵⁵.

El análisis *post hoc* del estudio CARE-HF (TRC vs. TMO en CF NYHA III-IV, QRS ancho) describe el efecto de la TRC en la subpoblación de pacientes mayores de 70 años; al final del seguimiento el índice de mortalidad fue del 30.6% en el grupo TRC vs. 48.3% con TMO ($p = 0.002$), lo que demuestra beneficios

consistentes con los observados en la población de pacientes más jóvenes en cuanto a mortalidad por cualquier causa⁵⁶.

Es importante considerar que la fragilidad del paciente geriátrico tiene un impacto directo en la supervivencia y rehospitalización por IC, y es también un factor independiente de no respuesta a la TRC. Las escalas de fragilidad que evalúan condiciones asociadas como debilidad muscular, actividad física, pérdida de peso y deterioro cognitivo son útiles para identificar a los pacientes que requieren optimización de sus condiciones generales previas al implante y aquellos en quienes la TRC pudiera ser inapropiada^{57,58}.

Clase funcional NYHA I

El uso de TRC en pacientes con IC menos severa ha sido controvertido, la mejoría en calidad de vida ha sido moderada y no se ha demostrado disminución en la mortalidad por cualquier causa o por IC en pacientes CF NYHA I. Los ensayos clínicos aleatorizados REVERSE³⁶, MADIT-CRT³⁷ y RAFT³⁸ incluyeron cerca de 5,000 pacientes con IC ligeramente sintomática (NYHA I-II) para valorar efecto de la TRC en remodelado reverso y morbimortalidad. En el análisis del subgrupo en MADIT-CRT³⁷ se observó el mayor beneficio clínico en pacientes CF NYHA II con duración de QRS mayor a 150 ms y morfología de BRIHH, mientras que en pacientes de las mismas características en CF NYHA I (18% de la población) no se encontró diferencia significativa. Por otra parte, el estudio REVERSE³⁶ demostró de manera contundente el efecto de remodelado reverso, definido como disminución en volumen telesistólico, telediastólico e incremento en FEVI, en pacientes CF NYHA I-II con FEVI < 40%. El remodelado inverso se relacionó con un tiempo prolongado de la primera hospitalización por IC. Cabe mencionar que el 15% de los pacientes incluidos en el estudio se encontraron en CF NYHA I⁴⁸.

Finalmente, los metaanálisis de COMPANION³⁴, CARE-HF³⁵, MADIT-CRT³⁷ y RAFT³⁸ demuestran el mayor beneficio de CRT en el grupo de QRS ancho y morfología de BRIHH, en cuanto a reducción de riesgo de muerte y hospitalización por IC. La evidencia para recomendación de TRC en pacientes en CF NYHA I aún no es concluyente, por lo que la indicación se extiende únicamente a pacientes sintomáticos⁵⁹.

Fibrilación auricular

La coexistencia de FA e IC incrementa la mortalidad y es causa frecuente de exacerbación de los

síntomas^{60,61}. Algunos estudios observacionales sugieren que la FA persistente o permanente limita los beneficios clínicos de la TRC debido a la ausencia de sincronía atrioventricular y a la supresión de la resincronización cardiaca por FA con respuesta ventricular rápida. El estudio RAFT incluyó 229 pacientes con FA permanente con criterios para TRC, sin embargo no se demostró reducción de riesgo en desenlace primario (muerte y rehospitalización por IC) en este subgrupo⁶².

El estudio *Multisite Simulation in Cardiomyopathy* (MUSTIC), ensayo clínico prospectivo y aleatorizado en pacientes con FA e IC severa, demostró que en pacientes con estimulación BiV > 85% del tiempo hubo mejoría significativa en CF a un año de seguimiento, por lo que el control de la respuesta ventricular es fundamental para asegurar la TRC⁶³. La ablación del nodo AV tiene como objetivo el control definitivo de la frecuencia ventricular y puede considerarse en pacientes sintomáticos con frecuencia cardiaca > 110 lpm a pesar de TMO; sin embargo, esta estrategia requiere estimulación permanente²².

Varios estudios han demostrado la superioridad de TRC en comparación con estimulación permanente del VD postablación del nodo AV en pacientes con IC moderada a severa y duración de QRS > 120 ms^{64,65}. La ablación del nodo AV tiene como objetivo asegurar la estimulación BiV > 99% y mantener el efecto benéfico de la resincronización cardiaca. Algunos metaanálisis comparan los beneficios de TRC en pacientes en ritmo sinusal con aquellos en FA. De manera general, los pacientes con FA tienen cambio en la FEVI similar a los de ritmo sinusal, no obstante, la mejoría en CF, caminata de seis minutos y calidad de vida es menor; la mortalidad por cualquier causa y el riesgo de no respuesta a TRC es mayor⁶¹.

Población pediátrica

La TRC en la población pediátrica implica todo un reto, ya que los criterios comunes para TRC (BRIHH, duración QRS > 120 ms y FEVI disminuida) son poco frecuentes, mientras que predominan las cardiopatías congénitas con anatomías complejas, cambios hemodinámicos y extensas zonas de fibrosis. La evidencia sobre el beneficio de la TRC en niños y adolescentes se limita a experiencia de centros, reporte de casos, sin grandes ensayos clínicos aleatorizados, por lo que no existen consensos o guías para el uso de TRC en niños⁶⁶.

La indicación más frecuente para TRC en el grupo pediátrico es la disincronía secundaria a estimulación permanente (42-77%); sin embargo, otras entidades descritas son la disfunción ventricular izquierda por miocardiopatía dilatada primaria; disfunción de VD sistémico asociada a cardiopatías congénitas (12-33%) tales como trasposición corregida de grandes arterias y procedimiento quirúrgico de Mustard o Senning. Finalmente, se encuentran los pacientes con ventrículo único disfuncional que son tratados quirúrgicamente con procedimiento de Fontan o derivación cavo-pulmonar total^{67,68}.

Aunque la tasa de complicaciones al momento del implante es similar a la de la población adulta (10-29%), es frecuente la falla o desplazamiento del electrodo (8-12% de los casos) debido principalmente a la complejidad anatómica del caso⁶⁹. En el paciente pediátrico es común el abordaje mixto, que incluye implante de electrodos epicárdicos vía minitoracotomía, con el implante adicional de sistemas transvenosos, previa valoración individualizada de las características anatómicas, diámetro de la vena y superficie corporal.

A diferencia del paciente adulto, en donde la selección para la terapia es la disincronía eléctrica (QRS > 120 ms con morfología de BRIHH), en la población pediátrica existe discordancia entre asincronía eléctrica y mecánica. Hasta en el 65% de los casos es posible demostrar disincronía mecánica mediante técnicas ecocardiográficas y otros métodos de imagen a pesar de tener duración promedio de QRS < 100 ms, lo que sugiere que esta población puede beneficiarse de la TRC aun en presencia de QRS estrecho⁷⁰.

Por otro lado, la CF NYHA III-IV a pesar de TMO no es un criterio de selección de candidatos a TRC en paciente pediátrico. La CF avanzada al momento del implante es un predictor independiente de mal pronóstico, mientras que en niños en CF NYHA I-II existe una respuesta favorable en cuanto a remodelado ventricular⁷¹.

Los resultados del efecto de la TRC en niños son variables debido a las variantes anatómicas propias de cada enfermedad. En un estudio multicéntrico que incluyó 103 niños con cardiopatía congénita, el resultado de la TRC fue disminución del ancho de QRS, incremento en la FE del ventrículo sistémico y sobrevida del 95% a un seguimiento a casi cinco meses⁷². La tasa de respuesta a la terapia varía del 32 al 76% dependiendo de los puntos primarios establecidos, se ha reportado mejoría en la FE de ventrículo sistémico hasta en el 76% de los casos y mejoría en CF NYHA en el 65% de los pacientes. En el subgrupo de pacientes con VD sistémico, el 75% muestra mejoría en su CF. Finalmente, el ventrículo único constituye la variante menos frecuente

de las cohortes y existe mejoría de CF en el 30-50% de los casos⁶⁶. A pesar de las variantes anatómicas y alteraciones hemodinámicas propias de la población pediátrica con cardiopatías congénitas, la TRC parece ser un tratamiento prometedor para la IC, aunque los criterios de selección para implante deben adecuarse a las diferentes presentaciones anatómicas.

Terapia de resincronización cardiaca: complicaciones perioperatorias

Usando la definición de complicación perioperatoria como un evento que ocurre entre el día del procedimiento y los 30 días siguientes, que requiere tratamiento médico, corrección invasiva o el uso de fluidos intravenosos, se ha estimado que las principales complicaciones relacionadas con la TRC son:

- Fracaso en la implantación exitosa del cable del VI (4.5-8.5%).
- Desprendimiento del cable del VI, incluida la pérdida de captura (2.8-6.9%).
- Estimulación extracardiaca (0.8-4%).
- Hematoma de bolsillo (1.3-3.3%).
- Disección del seno coronario (0.5-2.1%).
- Perforación o taponamiento cardiaco (0.3-2.1%).
- Hemotórax/neumotórax (0.4-1.7%).
- Bloqueo cardiaco completo (0.3-1%).
- Exacerbación de la IC (0.4%).
- Muerte (0.1-0.3%).

La tasa de complicaciones ha disminuido del 28% al inicio de la técnica, al 4% en la práctica reciente, debido a un mejor conocimiento, experiencia y mejoras tecnológicas⁷³. Algunas de las complicaciones comunes mencionadas anteriormente, como la imposibilidad de implantar el cable del VI, suelen conducir a otros intentos para lograr la resincronización. El implante quirúrgico directo al epicardio o el implante endocárdico por abordaje transeptal agrega nuevas posibilidades de complicaciones. La estimulación extracardiaca es la captura del nervio frénico, principalmente con el cable del VI. El bloqueo AV completo generalmente es causado por un bloqueo de rama derecha (BRD) mecánico en un paciente con BRIHH anterior, y la exacerbación de la IC puede ocurrir debido a la posición supina, dolor, miedo, sobrecarga de líquidos o un paciente previamente descompensado. Otras complicaciones tienen una explicación mecánica. En 2017 se reportaron las complicaciones de 439,010 pacientes que se sometieron a implantes de dispositivos de TRC realizados en EE.UU. entre 2003 y 2013. De ellos, el 6.1% tuvo al menos una complicación. Los predictores de estas complicaciones fueron edad

mayor de 65 años y sexo femenino (*odds ratio* [OR]: 1.19). Por el contrario, el ingreso electivo para implante fue un factor protector (OR: 0.61)⁷⁴.

En resumen, las complicaciones son frecuentes y existen algunas condiciones predisponentes que debemos tener en cuenta.

Terapia de resincronización cardiaca: seguimiento

A medida que más y más personas viven más tiempo con enfermedades cardíacas, los marcapasos permanentes, los CDI y los dispositivos de TRC se implantan con mayor frecuencia. Es importante realizar visitas de seguimiento para probar los dispositivos, con el fin de asegurar el correcto funcionamiento del sistema y obtener mejores resultados clínicos.

El objetivo del seguimiento después del implante es lograr la máxima mejoría del estado clínico, en una fina colaboración entre el equipo de electrofisiología y de IC. Se ha estimado que alrededor del 30% de los pacientes no responden a la TRC y el 40% no alcanza signos ecocardiográficos de remodelado inverso^{75,76}.

Los objetivos principales en las visitas de seguimiento ambulatorio son:

- Evaluación clínica, de laboratorios y titulación farmacológica.
- Revisión del dispositivo con optimización de sus parámetros.
- Seguimiento ecocardiográfico.

La evaluación clínica permitirá confirmar o no la respuesta a la TRC. El tratamiento farmacológico debe revisarse y titularse hasta las dosis máximas recomendadas. El ecocardiograma evaluará los cambios en la FEVI, el tamaño de las cámaras, la remodelación inversa y, en algunos centros, se puede utilizar para optimizar la resincronización.

Los pacientes deben ser seguidos al menos cada seis meses después de una visita inicial (que se debe realizar en los primeros dos meses posteriores al implante):

- Para pacientes estables con marcapasos o CDI, el seguimiento puede ser presencial o remoto según el protocolo local, pero al menos un seguimiento por año debe ser presencial.
- La frecuencia de las visitas de seguimiento puede aumentar en determinadas situaciones clínicas (batería agotada o sospecha de infección del dispositivo).

La interrogación del dispositivo está destinada a comprobar la integridad del sistema, el estado de la batería, las ondas detectadas, el umbral de los cables, las impedancias, las frecuencias mínima y máxima, los

intervalos AV (detectados y estimulados) y los intervalos VV. Como la incompetencia cronotrópica es frecuente, debe abordarse si el paciente necesita que se active la respuesta de frecuencia. Debe prestarse especial atención a la presencia de arritmias cardíacas como FA o latidos ventriculares prematuros frecuentes, ya que pueden disminuir la resincronización y empeorar la IC.

Además, existen algoritmos que optimizan el dispositivo automáticamente. La monitorización remota es una opción valiosa para detectar alertas por pérdida de resincronización, arritmias, daño en la integridad del dispositivo o detección temprana de IC. Debe intentarse buscar el 100% de estimulación BiV sostenida y eficaz para lograr la respuesta a la TRC. Un estudio informó una reducción del 44% en el criterio de valoración compuesto de mortalidad y hospitalización por IC en pacientes que recibieron del 93 al 100% de estimulación BiV en comparación con menos estimulación⁷⁷.

Durante varias décadas, la evaluación de seguimiento de los dispositivos cardíacos electrónicos implantables ha requerido una evaluación en el consultorio para evaluaciones periódicas del dispositivo. La tecnología actual ha evolucionado para permitir la supervisión remota segura de casi todos los tipos de dispositivos y proporciona alertas útiles en la práctica clínica, incluso si no son tan completas como una evaluación de los dispositivos en el consultorio. Para la mayoría de los pacientes, gran parte de las evaluaciones de seguimiento de los dispositivos implantables se pueden realizar en persona o de forma remota^{78,79}. Después del control postimplantación inmediato, se debe realizar una primera visita personal entre semanas y tres meses después de la implantación, idealmente, una visita personal por año (otras evaluaciones de seguimiento se pueden realizar en persona o de forma remota en caso de estar disponibles). En general, una estrategia para monitorear e interrogar dispositivos de forma remota parece ser tan segura y efectiva como una estrategia que incluye visitas al consultorio dos veces al año⁸⁰⁻⁸².

En el seguimiento el objetivo es obtener el máximo aprovechamiento del dispositivo por medio del control de factores de riesgo, TMO y optimización de la TRC, la cual debe ser planeada cuidadosamente por el equipo del corazón (que incluye los especialistas en cardiología, electrofisiología e IC).

Indicaciones de TRC de las guías clínicas internacionales

Las recomendaciones de la Sociedad Americana del Corazón/Colegio Americano de Cardiología (AHA/

Tabla 3. Recomendaciones de la AHA/ACC 2013

Clase	Nivel de evidencia	Recomendación
Clase I	A	– FEVI < 35%, ritmo sinusal, BRIHH con QRS > 150 ms, CF NYHA III–IV (ambulatoria), con TMO
	B	– FEVI < 35%, ritmo sinusal, QRS > 150 ms sin patrón de BRIHH, CF NYHA II, con TMO
Clase IIa	B	– FEVI < 35%, ritmo sinusal, BRIHH con QRS entre 120 y 149 ms, CF NYHA III–IV (ambulatoria), con TMO – FEVI < 35%, FA, si el paciente requiere estimulación ventricular o cumple con los criterios para TRC, o será sometido a ablación del nodo AV u otra terapia de control de frecuencia que permita una estimulación ventricular cercana al 100%
	C	– FEVI < 35%, en TMO, que será sometido a implante o recambio de su generador y se prevé un% de estimulación ventricular > 40%
Clase IIb	B	– FEVI < 35%, ritmo sinusal, QRS entre 120 y 149 ms sin patrón de BRIHH, CF NYHA III–IV (ambulatoria), con TMO – FE < 35%, ritmo sinusal, QRS > 150 ms sin patrón de BRIHH, CF NYHA II, con TMO
	C	– FEVI < 35%, ritmo sinusal, etiología isquémica de la IC, BRIHH con QRS > 150 ms, CF NYHA I, con TMO
Clase III	B	– CF NYHA I–II, QRS < 150 ms sin patrón de BRIHH
	C	– Pacientes con comorbilidades que permiten predecir una sobrevida < 1 año

AHA: Sociedad Americana del Corazón; ACC: Colegio Americano de Cardiología; AV: auriculoventricular; BRIHH: bloqueo de rama izquierda del haz de His; CF: clase funcional; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; CF NYHA: clasificación funcional de la *New York Heart Association*; TMO: tratamiento médico óptimo; TMO: tratamiento médico óptimo; TRC: tratamiento de resincronización cardíaca.
Adaptada de Yancy et al. 2013⁸³.

ACC)⁸³ se presentan en la [tabla 3](#) y las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)²² se presentan en la [tabla 4](#).

Similitudes y diferencias entre las guías clínicas europeas y norteamericanas de insuficiencia cardíaca

Similitudes⁸⁴

– TRC:

- FEVI ≤ 35%, CF II–IV, BRIHH con QRS ≥ 150 ms.
- FEVI ≤ 35%, FA, si el paciente requiere estimulación ventricular o cumple con los criterios para TRC, o será sometido a ablación del nodo AV u otra terapia de control de frecuencia que permita una estimulación ventricular cercana al 100%.

– CDI:

- FEVI ≤ 35%, CF II–III (NYHA) o CF II con FEVI ≤ 30% en TMO.
- Prevención secundaria.

Diferencias

– TRC:

- FEVI ≤ 35%, QRS ≥ 150 ms, sin patrón de BRIHH.
 - ACC/AHA: clase IIa en CF III, IIb en CF II.

▪ ESC: clase IIa.

- FEVI ≤ 35%, BRIHH con QRS intermedio.

▪ ACC/AHA: clase IIb (QRS 120–149 ms).

▪ ESC: clase I (QRS 130–149 ms).

- FEVI ≤ 35%, QRS intermedio, sin patrón de BRIHH.

▪ ACC/AHA: clase III.

▪ ESC: clase IIb.

- QRS < 130 ms.

▪ ACC/AHA: no mencionado.

▪ ESC: clase III.

– CDI:

- Previo al recambio del dispositivo el paciente debe ser cuidadosamente reevaluado por un cardiólogo experimentado debido a que la situación clínica y los objetivos de su manejo pueden haber variado.

▪ ACC/AHA: no mencionado.

▪ ESC: clase IIa.

- Antes de los 40 días de un infarto agudo de miocardio:

- ACC/AHA: no mencionado.

- ESC: clase III.

Conclusiones

La IC es una enfermedad prevalente en Latinoamérica y en todo el mundo. Un número considerable de

Tabla 4. Recomendaciones de la ESC 2016

Clase	Nivel de evidencia	Recomendación
Clase I	A	– FEVI < 35%, ritmo sinusal, BRIHH con QRS > 150 ms, con IC sintomática a pesar de TMO – FEVI < 35%, ritmo sinusal, BRIHH con QRS entre 130 y 150 ms, con IC sintomática a pesar de TMO – Se prefiere TRC más que estimulación unicameral en pacientes con IC con FEVI reducida, cualquiera que sea su clase funcional, con bloqueo AV de alto grado e indicación de estimulación ventricular, incluyendo pacientes con FA
Clase IIa	B	– FEVI < 35%, ritmo sinusal, QRS > 150 ms sin patrón de BRIHH, sintomáticos a pesar de TMO – FEVI < 35%, CF NYHA III–IV a pesar de tratamiento médico óptimo, FA y QRS > 130 ms concomitantemente con una estrategia que asegure la estimulación ventricular o se espera que el paciente retome ritmo sinusal
Clase IIb	B	– FE < 35%, ritmo sinusal, QRS entre 130 y 149 ms sin patrón de BRIHH, sintomáticos a pesar de TMO – Considerar para <i>upgrade</i> a TRC a pacientes con IC con FE reducida, portadores de un marcapasos o CDI, que empeoran su sintomatología a pesar de TMO, y que tienen un alto% de estimulación ventricular derecha. No debe aplicarse en caso de IC estable
Clase III	A	– Pacientes con QRS < 130 ms

BRIHH: bloqueo de rama izquierda del haz de His; CDI: cardiodesfibrilador implantable; FA: fibrilación auricular; ESC: Sociedad Europea de Cardiología; FE: fracción de eyección; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; CF NYHA: clasificación funcional de la *New York Heart Association*; TMO: tratamiento médico óptimo; TRC: tratamiento de resincronización cardiaca.
 Adaptada de Ponikowski et al. 2016²².

pacientes con IC presentan QRS prolongado. La TMO o la terapia médica dirigida por pautas es la piedra angular del tratamiento para disminuir o retrasar la progresión de la enfermedad. Existe mucha evidencia clínica que indica que la TRC en aquellos pacientes que reciben TMO mejora la calidad de vida disminuyendo la hospitalización y la mortalidad.

Los beneficios eléctricos de la TRC se pueden obtener por medio de diferentes mecanismos, incluida la restauración de la asincronía intraventricular y auriculoventricular, la mejora del rendimiento del VI, la reducción de la regurgitación mitral funcional y la inducción de la remodelación inversa del VI, lo que lleva a un aumento del tiempo de llenado del VI y de la FEVI, disminuyendo los volúmenes telediastólico y telesistólico del VI, la insuficiencia mitral y discinesia septal.

La TRC está disponible en todos los países de Latinoamérica, ya sea en el sistema de salud público, privado o mediante donaciones. Con base en la disponibilidad de esta terapia y su costo variable según el país, depende de los médicos indicar esta terapia en el paciente adecuado que recibe el TMO. Este documento contribuirá a optimizar el uso actual de esta terapia avanzada (TRC) en todos los países de Latinoamérica, ayudando a los médicos a identificar las terapias adecuadas y los pacientes adecuados, con el fin de obtener los mejores resultados evidenciados en los ensayos clínicos.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Donkor A, McDonagh T, Hardman S. National Heart Failure Audit April 2014-March 2015 [Internet]. Londres: Healthcare Quality Improvement Partnership; 2016 [consultado: 25 April 2017]. Disponible en: <https://www.hqip.org.uk/resource/national-heart-failure-audit-2014-2015/#.ZDad-G3ZByUk>
2. Rautaharju PM, Ge S, Nelson JC, Marino Larsen EK, Psaty BM, Furberg CD, et al. Comparison of mortality risk for electrocardiographic abnormalities in men and women with and without coronary heart disease (from the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 2006;97(3):309-15.
3. Fosbøl EL, Seibaek M, Brendorp B, Torp-Pedersen C, Køber L; Danish Investigations and Arrhythmia on Dofetilide (Diamond) Study Group. Prognostic importance of change in QRS duration over time associated with left ventricular dysfunction in patients with congestive heart failure: the DIAMOND study. *J Card Fail*. 2008;14(10):850-5.
4. Danciu SC, Gonzalez J, Gandhi N, Sadhu S, Herrera CJ, Kehoe R. Comparison of six-month outcomes and hospitalization rates in heart failure patients with and without preserved left ventricular ejection fraction and with and without intraventricular conduction defect. *Am J Cardiol*. 2006;97(2):256-9.

5. Jonsson A, Edner M, Alehagen U, Dahlström U. Heart failure registry: a valuable tool for improving the management of patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(1):25-31.
6. Streeter DD Jr, Spotnitz HM, Patel DP, Ross J Jr, Sonnenblick EH. Fiber orientation in the canine left ventricle during diastole and systole. *Circ Res.* 1969;24(3):339-47.
7. Cheng A, Helm RH, Abraham TP. Pathophysiological mechanisms underlying ventricular dyssynchrony. *Europace.* 2009;11(Suppl 5):v10-v14.
8. Bertini M, Sengupta PP, Nucifora G, Delgado V, Ng AC, Marsan NA, et al. Role of left ventricular twist mechanics in the assessment of cardiac dyssynchrony in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2(12):1425-35.
9. Haghighi M, Bagherzadeh A, Fazelifar AF, Haghighi ZO, Esmailzadeh M, Alizadeh A, et al. Prevalence of mechanical dyssynchrony in heart failure patients with different QRS durations. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007;30(5):616-22.
10. Wang J, Kurrelmeyer KM, Torre-Amione G, Nagueh SF. Systolic and diastolic dyssynchrony in patients with diastolic heart failure and the effect of medical therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(1):88-96.
11. Trainini JC, Elencwajg B, López Cabanillas N, Herreros J, Lago NE, Lowenstein JA, et al. Fundamentos de la nueva mecánica cardíaca: la bomba de succión. *Rev Argent Cardiol.* 2016;84:73.
12. Gyalai Z, Jeremiás Z, Baricz E, Rudzik R, Dobreanu D. Echocardiographic evaluation of mechanical dyssynchrony in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Technol Health Care.* 2016;24(Suppl 2):S587-92.
13. Soman P, Marwick TH. Left Ventricular Dyssynchrony: Prognostic Marker or Disease Mechanism? *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(7 Pt 1):1227-9.
14. Kashani A, Barold SS. Significance of QRS complex duration in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(12):2183-92.
15. Witt CM, Wu G, Yang D, Hodge DO, Roger VL, Cha YM. Outcomes With Left Bundle Branch Block and Mildly to Moderately Reduced Left Ventricular Function. *JACC Heart Fail.* 2016;4(11):897-903.
16. Linde C, Ellenbogen K, McAlister FA. Cardiac resynchronization therapy (CRT): clinical trials, guidelines, and target populations. *Heart Rhythm.* 2012;9(8 Suppl):S3-S13.
17. Nagueh SF. Mechanical dyssynchrony in congestive heart failure: diagnostic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(1):18-22.
18. Ghio S, Constantin C, Klersy C, Serio A, Fontana A, Campana C, et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration. *Eur Heart J.* 2004;25(7):571-8.
19. Galli E, Leclercq C, Donal E. Mechanical dyssynchrony in heart failure: Still a valid concept for optimizing treatment? *Arch Cardiovasc Dis.* 2017;110(1):60-8.
20. Hawkins NM, Petrie MC, MacDonald MR, Hogg KJ, McMurray JJ. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: electrical or mechanical dyssynchrony? *Eur Heart J.* 2006;27(11):1270-81.
21. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, Massari F, Rizzon B, Luzzi G, et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(9):1615-22.
22. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.
23. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. The EuroHeart Failure survey programme-a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J.* 2003;24(5):442-63.
24. Marek J, Gandalovicova J, Kejrova E, Psenicka M, Linhart A, Palecek T. Echocardiography and cardiac resynchronization therapy. *Cor et Vasa.* 2016;58: e340-e351.
25. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation.* 2008;117(20):2608-16.
26. Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, et al. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(6):628-34.
27. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M, et al. Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation.* 2011;123(10):1061-72.
28. Gold MR, Thébault C, Linde C, Abraham WT, Gerritse B, Ghio S, et al. Effect of QRS duration and morphology on cardiac resynchronization therapy outcomes in mild heart failure: results from the Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) study. *Circulation.* 2012;126(7):822-9.
29. Al-Majed NS, McAlister FA, Bakal JA, Ezekowitz JA. Meta-analysis: cardiac resynchronization therapy for patients with less symptomatic heart failure. *Ann Intern Med.* 2011;154(6):401-12.
30. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, Baker JH 2nd, Beau SL, Greenberg SM, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med.* 2007;357(24):2461-71.
31. Naqvi TZ. Echocardiography-guided biventricular pacemaker optimization. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3(11):1168-80.
32. European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA), Brignole M, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace.* 2013;15(8):1070-118.
33. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2003;289(6):730-40.
34. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2140-50.
35. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352(15):1539-49.
36. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(23):1834-43.
37. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med.* 2009;361(14):1329-38.
38. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med.* 2010;363(25):2385-95.
39. Breithardt OA, Stellbrink C, Kramer AP, Sinha AM, Franke A, Salo R, et al. Echocardiographic quantification of left ventricular asynchrony predicts an acute hemodynamic benefit of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:536-45.
40. Lindenfeld J, Feldman AM, Saxon L, Boehmer J, Carson P, Ghali JK, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator on survival and hospitalizations in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *Circulation.* 2007;115:204-12.
41. Breithardt G. MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy): cardiac resynchronization therapy towards early management of heart failure. *Eur Heart J.* 2009;30(21):2551-3.
42. Sipahi I, Carrigan TP, Rowland DY, Stambler BS, Fang JC. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2011;171:1454-62.
43. Sipahi I, Chou JC, Hyden M, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J.* 2012;163(2):260-7.e3.
44. Strauss DG, Selvester RH, Wagner GS. Defining left bundle branch block in the era of cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 2011;107:927-34.
45. Zabarovskaja S, Gadler F, Braunschweig F, Ståhlberg M, Hörnsten J, Linde C, et al. Women have better long-term prognosis than men after cardiac resynchronization therapy. *Europace.* 2012;14(8):1148-55.
46. Tompkins CM, Kutyla V, Arshad A, McNitt S, Polonsky B, Wang PJ, et al. Sex Differences in Device Therapies for Ventricular Arrhythmias or Death in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) Trial. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26(8):862-71.
47. Arshad A, Moss AJ, Foster E, et al. Cardiac resynchronization therapy is more effective in women than in men: the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(7):813-20.
48. Arshad A, Moss AJ, Foster E, Padeletti L, Barsheshet A, Goldenberg I, et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(20):1837-46.
49. Yin FH, Fan CL, Guo YY, Zhu H, Wang ZL. The impact of gender difference on clinical and echocardiographic outcomes in patients with heart failure after cardiac resynchronization therapy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(4):e0176248.
50. Dickstein K, Bogale N, Priori S, Auricchio A, Cleland JG, Gitt A, et al. The European cardiac resynchronization therapy survey. *Eur Heart J.* 2009;30(20):2450-60.
51. Chatterjee NA, Borgquist R, Chang Y, Lewey J, Jackson VA, Singh JP, et al. Increasing sex differences in the use of cardiac resynchronization therapy with or without implantable cardioverter-defibrillator. *Eur Heart J.* 2017;38(19):1485-94.

52. Wilcox JE, Fonarow GC, Zhang Y, Albert NM, Curtis AB, Gheorghiade M, et al. Clinical effectiveness of cardiac resynchronization and implantable cardioverter-defibrillator therapy in men and women with heart failure: findings from IMPROVE HF. *Circ Heart Fail*. 2014;7(1):146-53.
53. Alturki A, Roietti R, Alturki H, Dorian P, Healey J, Greiss I, et al. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in elderly patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: a meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2017;10:S155-S156.
54. Olechowski B, Sands R, Zachariah D, Andrews NP, Balasubramaniam R, Sopher M, et al. Is cardiac resynchronization therapy feasible, safe and beneficial in the very elderly? *J Geriatric Cardiol*. 2015;15(5):497-501.
55. Evgeny NM, Lebedev DS. Cardiac resynchronization in the elderly is beneficial, but could we implant our devices in older patients safer? *J Geriatric Cardiol*. 2016;13(3):277-8.
56. Mabo P, Laviolle B, Leclercq C, Cesari O, Freemantle N, Verboven Y, et al. Cardiac resynchronization therapy in elderly patients: outcome data. A secondary analysis of CARE-HF. *Eur Heart J*. 2008;29:3.
57. Cacciatore F, Abete P, Mazzella F, Viati L, Della Morte D, D'Ambrosio D, et al. Frailty predicts long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *Eur J Clin Invest*. 2005;35(12):723-30.
58. Kubala M, Guédon-Moreau L, Anselme F, Klug D, Bertaina G, Traullé S, et al. Utility of frailty assessment for elderly patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3:1523-33.
59. European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA); Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013;34:2281-329.
60. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, et al. Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2000;21(15):1238-45.
61. Wilton SB, Leung AA, Ghali WA, Faris P, Exner DV. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2011;8(7):1088-94.
62. Healey JS, Hohnloser SH, Exner DV, Birnie DH, Parkash R, Connolly SJ, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation: results from the Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail*. 2012;5(5):566-70.
63. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, et al. 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(1):111-8.
64. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1585-93.
65. Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J*. 2011;32(19):2420-9.
66. Cecchin F, Frangini PA, Brown DW, Fynn-Thompson F, Alexander ME, Friedman JK, et al. Cardiac resynchronization therapy (and multisite pacing) in pediatric and congenital heart disease: five years experience in a single institution. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(1):58-65.
67. van der Hulst AE, Delgado V, Blom NA, van de Veire NR, Schalij MJ, Bax JJ, et al. Cardiac resynchronization therapy in paediatric and congenital heart disease patients. *Eur Heart J*. 2011;32(18):2236-46.
68. Bacha EA, Zimmerman FJ, Mor-Avi V, Weinert L, Starr JP, Sugeng L, et al. Ventricular resynchronization by multisite pacing improves myocardial performance in postoperative single-ventricle patient. *Ann Thorac Surg*. 2004;78(5):1678-83.
69. Motonaga KS, Dubin AM. Cardiac resynchronization therapy for pediatric patients with heart failure and congenital heart disease: a reappraisal of results. *Circulation*. 2014;129(18):1879-91.
70. Labombarda F, Blanc J, Pellissier A, Stos B, Gaillard C, Bajolle F, et al. Health-e-Child Project: mechanical dyssynchrony in children with dilated cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(11):1289-95.
71. Janousek J, Gebauer RA, Abdul-Khalik H, Turner M, Kornyei L, Grollmuss O, et al. Cardiac resynchronization therapy in pediatric and congenital heart disease: differential effects in various anatomical and functional substrates. *Heart*. 2009;95(14):1165-71.
72. Dubin AM, Janousek J, Rhee E, Strieper MJ, Cecchin F, Law IH, et al. Resynchronization therapy in pediatric and congenital heart disease patients: an international multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(12):2277-83.
73. European Heart Rhythm Association (EHRA); European Society of Cardiology (ESC); Heart Rhythm Society. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management. *Europace*. 2012;14(9):1236-86.
74. Hosseini SM, Moazzami K, Rozen G, Vaid J, Saleh A, Heist KE, et al. Utilization and in-hospital complications of cardiac resynchronization therapy: trends in the United States from 2003 to 2013. *Eur Heart J*. 2017;38(27):2122-8.
75. Yu CM, Hayes DL. Cardiac resynchronization therapy: state of the art 2013. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1396-403.
76. Tolosana JM, Brugada J. Optimizing Cardiac Resynchronization Therapy Devices in Follow-up to Improve Response Rates and Outcomes. *Card Electrophysiol Clin*. 2019;11(1):89-98.
77. Koplan BA, Kaplan AJ, Weiner S, Jones PW, Seth M, Christman SA. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(4):355-60.
78. Dubner S, Auricchio A, Steinberg JS, Vardas P, Stone P, Brugada J, et al. ISHNE/EHRA expert consensus on remote monitoring of cardiovascular implantable electronic devices (CIEDs). *Europace*. 2012;14(2):278-93.
79. Wilkoff BL, Auricchio A, Brugada J, Cowie M, Ellenbogen KA, Gillis AM, et al. HRS/EHRA Expert Consensus on the Monitoring of Cardiovascular Implantable Electronic Devices (CIEDs): description of techniques, indications, personnel, frequency and ethical considerations: developed in partnership with the Heart Rhythm Society (HRS) and. *Europace*. 2008;10(6):707-25.
80. Slotwiner D, Varma N, Akar JG, Annas G, Beardsall M, Fogel RI, et al. HRS Expert Consensus Statement on remote interrogation and monitoring for cardiovascular implantable electronic devices. *Heart Rhythm*. 2015;12(7):e69-e100.
81. Parthiban N, Esterman A, Mahajan R, Twomey DJ, Pathak RK, Lau DH, et al. Remote Monitoring of Implantable Cardioverter-Defibrillators: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(24):2591-600.
82. García-Fernández FJ, Osca Asensi J, Romero R, Fernández Lozano I, Larrazabal JM, Martínez Ferrer J, et al. Safety and efficiency of a common and simplified protocol for pacemaker and defibrillator surveillance based on remote monitoring only: a long-term randomized trial (RM-ALONE). *Eur Heart J*. 2019;40(23):1837-46.
83. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-e239.
84. van der Meer P, Gaggin HK, Dec GW. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Heart Failure: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(21):2756-68.