

# Remodelado eléctrico reverso en pacientes tratados con terapia de resincronización cardíaca

*Reverse electrical remodeling in patients under cardiac resynchronization therapy*

JOAQUÍN VÁZQUEZ<sup>1,✉</sup>, FEDERICO FERRANDO<sup>1,✉</sup>, SOLEDAD MURGUÍA<sup>1,✉</sup>, JOSÉ ICHAZO<sup>1</sup>, NATALIA ESCOBAR<sup>1</sup>, ALEJANDRO CUESTA<sup>1,✉</sup>, ÁLVARO RIVARA<sup>1,✉</sup>, DIEGO FREIRE<sup>1,✉</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** La terapia de resincronización cardíaca (TRC) se indica en pacientes que habitualmente presentan remodelado cardíaco generado por dilatación y disincronía contrátil. La TRC contribuye al remodelado reverso, relacionado con menor mortalidad y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (IC). Se han observado además mejoras en la conducción intraventricular, con reducción del tiempo de activación. La cuantificación del remodelado eléctrico reverso se ha subutilizado como parámetro de respuesta, con escasos reportes sobre su asociación con la respuesta clínica-estructural.

**Objetivo:** Analizar el remodelado eléctrico reverso intraventricular como parámetro de respuesta a la TRC.

**Métodos:** Se incluyeron pacientes con más de 6 meses de implante. Se obtuvo un ECG con estimulación desactivada (QRS intrínseco, QRSi, post TRC), y por ecocardiograma transtorácico se definió la fracción de eyeción ventricular izquierda (FEVI), el diámetro de fin de diástole del ventrículo izquierdo (DFDVI) y la presencia de insuficiencia mitral. Se clasificó a los pacientes según la respuesta clínica-estructural. El remodelado eléctrico se caracterizó con la comparación de la duración del QRS pre y post TRC y la valoración de los cambios del QRS ( $\Delta$ QRSi) entre grupos.

**Resultados:** Se incluyeron 23 pacientes. Un 39% presentó disminución  $>10$  mseg del QRSi. Observamos un  $\Delta$ QRSi de  $-9,3 \pm 20,7$  mseg en respondedores, y  $11,25 \pm 18,9$  mseg en no respondedores ( $p = 0,027$ ), más acentuada en los hiper respondedores ( $\Delta$ QRSi:  $-14,44 \pm 17,40$  mseg,  $p = 0,026$ ). Las mujeres con QRS  $\geq 150$  mseg pre TRC exhibieron disminución significativa del QRSi ( $p = 0,0195$ ).

**Conclusiones:** El remodelado eléctrico reverso se comprobó en 39% de los pacientes que recibieron TRC. Observamos una relación significativa del  $\Delta$ QRSi con la respuesta clínica-estructural, mayor en hiper respondedores. Mujeres con QRS ancho pre-TRC exhiben remodelado eléctrico reverso más acentuado. Este es un parámetro de fácil acceso e interpretación durante los controles ambulatorios.

**Palabras claves:** Terapia de resincronización cardíaca - Respuesta - Remodelado eléctrico reverso

## ABSTRACT

**Introduction:** Cardiac resynchronization therapy (CRT) is indicated in patients who often present cardiac remodeling due to dilatation and contractile dyssynchrony. CRT contributes to reverse remodeling which is associated with reduced mortality and heart failure (HF) hospitalizations. Improvements in intraventricular conduction with decreased ventricular activation time have also been observed. The quantification of reverse electrical remodeling has been underused as a parameter of response, and there are few reports on its association with the clinical-structural response.

**Objective:** To analyze intraventricular reverse electrical remodeling as a parameter of response to CRT in living individuals.

**Methods:** We included patients implanted at least 6 months ago. A deactivated stimulation ECG (post-CRT intrinsic QRS) was obtained, and by means of transthoracic echocardiography (TTE), the left ventricular ejection fraction (LVEF), the left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) and the presence of mitral regurgitation were defined. Patients were classified according to their clinical-structural response. Electrical remodeling was characterized by comparing pre- and post-CRT QRS duration and assessing QRS changes ( $\Delta$ QRS) between groups.

**Results:** A total of 23 patients were included, 39% of which showed a  $>10$  ms decrease in iQRS. We observed a  $\Delta$ iQRS of  $-9.3 \pm 20.7$  ms in responders, and of  $11.25 \pm 18.9$  ms in non-responders ( $p=0.027$ ), more marked in hyper-responders ( $\Delta$ iQRS:  $-14.44 \pm 17.40$  ms,  $p=0.026$ ). Women with pre-CRT QRS  $\geq 150$  ms showed a significant decrease in iQRS ( $p=0.0195$ ).

**Conclusion:** Reverse electrical remodeling was found in 39% of the patients under CRT. We noted a significant relationship between  $\Delta$ iQRS and clinical-structural response, higher in hyper-responders. Women with wider pre-CRT QRS showed more marked reverse electrical remodeling. This parameter is accessible and easy to read in outpatient visits.

**Key words:** Cardiac resynchronization therapy - Response - Reverse electrical remodeling

REV ARGENT CARDIOL 2023;91:41-48. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.i1.20760>

Recibido: 30/11/2022 - Aceptado: 16/20/2022

Dirección para separatas: Joaquín Álvarez. Calle Prudencio Vazquez y Vega 1130bis apto 1001 CP11300. E-mail: joaquin.vazquez.gonzalez@gmail.com



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

<sup>1</sup> Centro Cardiovascular Universitario Hospital de Clínicas Montevideo

Este trabajo obtuvo el Premio Dr. Mauricio Rosenbaum en el 48º Congreso Argentino de Cardiología

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) afecta entre 1-2% de la población adulta. Se subdivide de forma clásica en dos fenotipos según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), la IC con FEVI levemente reducida o preservada, y la IC con FEVI reducida (IC FEVIR). La terapia de resincronización cardíaca (TRC) está indicada principalmente en pacientes con FEVIR que presentan un remodelado cardíaco importante, con dilatación de cavidades y alteraciones de la conducción ventricular, asociadas fuertemente con un pronóstico pobre. (1-5)

La TRC busca corregir la disincronía cardíaca con la estimulación de ambos ventrículos para lograr una activación y trabajo contráctil que se acerquen más a lo fisiológico. (6,7) La presencia de un complejo QRS con duración >120 msec en individuos con IC con FEVIR se detecta en 25-50%, y la presencia de bloqueo completo de rama izquierda (BCRI) en un 15-27%. (8-10) El mayor beneficio se ha observado sumado al tratamiento médico en pacientes sintomáticos, en clase funcional (CF) II-III de la New York Heart Association (NYHA), que se encuentran en ritmo sinusal, y presentan FEVI ≤35%, con QRS de más de 150 msec de duración y morfología de BCRI. (1,2)

Esta técnica ha demostrado su capacidad para optimizar la función cardíaca y reducir las dimensiones cavitarias (remodelado reverso), mejorar síntomas, proveer mayor bienestar y reducir las hospitalizaciones por IC y la mortalidad, cuando el paciente es apropiadamente seleccionado. (11-15) El grado de este remodelado reverso se ha relacionado de forma directa con disminución de la mortalidad y hospitalizaciones. (16-18) Para evaluar la respuesta (si bien las definiciones son heterogéneas) se utilizan distintos parámetros clínicos, como la mejora de la CF NYHA, tasa de hospitalizaciones por IC y mortalidad. Las medidas más comúnmente utilizadas para medir el impacto estructural y funcional son ecoardiográficas, y valoran la presencia y magnitud del remodelado reverso de las dimensiones del ventrículo izquierdo (VI), típicamente mediante el volumen de fin de sístole y la mejoría en la FEVI. Se acepta como una respuesta “positiva” (aunque el valor de corte varía en distintos registros) una reducción del 15% o más en los volúmenes o diámetros ventriculares y el aumento de la FEVI de al menos un 10%. Se ha acuñado el término de “hiper respondedores” para referirse a aquellos pacientes en los que el volumen ventricular se reduce un 30% o más, o que logran mejorar su función sistólica, con FEVI por encima del 50%. Estos pacientes sufren aún menos hospitalizaciones por IC y tienen una sobrevida más prolongada. (19)

Aún con estas consideraciones, y con las múltiples mejoras técnicas relacionadas con los estudios de imagen, técnica de implante y disponibilidad de dispositivos más modernos y confiables, entre 20 y 40% de los pacientes no responden de manera favorable a la TRC (“no respondedores”).

Esto mantiene la inquietud por detectar nuevos marcadores de respuesta, más exactos y a la vez ampliamente accesibles y de fácil interpretación. (16,20) La inducción del denominado remodelado eléctrico reverso se ha descrito como otra potencial herramienta para valorar la respuesta a la TRC; se manifiesta como el acortamiento del QRS, y representa una reducción en el tiempo de activación ventricular nativa (intrínseca). (21-23) Sin embargo, son escasos los reportes que evalúan su utilidad y existen datos controversiales acerca de su asociación con la respuesta clínica y estructural, aunque mayoritariamente se lo ha asociado al remodelado estructural y hasta se ha propuesto como un parámetro rápido, sencillo y de bajo coste para predecir la respuesta positiva a la TRC. (24-27) Nuestra experiencia pretende evaluar el remodelado eléctrico como potencial parámetro de respuesta en pacientes con TRC.

## OBJETIVO

Analizar el remodelado eléctrico reverso intraventricular como parámetro de respuesta a la TRC en individuos con implante al menos hace 6 meses.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño

Estudio analítico, observacional, longitudinal, retrospectivo y unicéntrico.

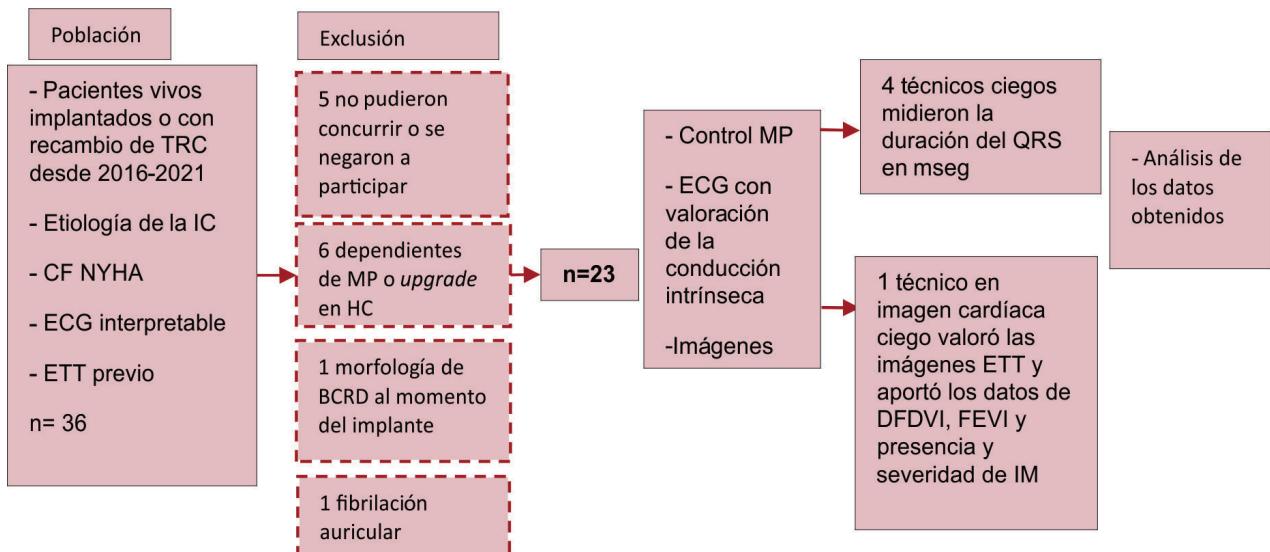
### Población

Se incluyeron pacientes vivos portadores de IC crónica, tratados en el Centro Cardiovascular Universitario del Hospital de Clínicas de Montevideo, entre 2015 y 2021, mediante el implante de un resincronizador cardíaco, con o sin desfibrilador asociado (TRC-D y TRC-P respectivamente) en al menos 6 meses previos. Todos los pacientes eran portadores de BCRI permanente al momento del inicio de la TRC. El BCRI se definió según las recomendaciones de AHA/ACCF/HRS. (28) Todos ellos se encontraban en CF II o III de la NYHA al momento del implante y contaban con indicación de TRC de acuerdo con las pautas establecidas por la Sociedad Europea de Cardiología. (1,2)

Se excluyeron los pacientes que fueran dependientes de marcapasos o se encontraran en ritmo no sinusal al momento del implante o del control, o que tuvieran implantado un resincronizador como *upgrade* de un marcapasos con estimulación ventricular derecha previa. También se excluyeron aquellos que presentaran morfología del QRS no BCRI, como bloqueo completo de rama derecha (BCRD). (1,2) Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión se reclutó un total de 23 pacientes. En la Figura 1 se observa el diseño del estudio.

### Variables clínicas

Se obtuvieron datos clínicos, ECG, estructurales y funcionales al momento del implante, a partir de lo volcado en la historia clínica y el informe del procedimiento en cada paciente. Además, se registraron los datos obtenidos del control ambulatorio (Figura 1), incluyendo una breve anamnesis sobre la mejoría clínica subjetiva tras la TRC, clase funcional de la NYHA actual y detalles del tratamiento médico farmacológico.



**Fig. 1.** Diseño del estudio. BCRD: bloqueo completo de rama derecha, DFDVI: diámetro de fin de diástole del ventrículo izquierdo, ECG: electrocardiograma, ETT: ecocardiograma transtorácico FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, HC: historia clínica, IC: insuficiencia cardíaca, IM: insuficiencia mitral, MP: marcapasos, NYHA: New York Heart Association, TRC: terapia de resincronización cardíaca.

#### Control del dispositivo, registros y medidas ECG de superficie

A partir de la historia clínica de cada paciente se obtuvo el ECG más cercano previo a la fecha del implante del TRC (complejo QRS “pre TRC”, Figura 1). El día que el paciente concurreció al nuevo control se interrogó el dispositivo con programadores. De allí se extrajo el porcentaje de estimulación biventricular (%BiV). Se registraron dos nuevos ECG de 12 derivaciones estándar por cada paciente, con un electrocardiógrafo *FUKUDA DENSHI CARDIMAX FX-2111*, calibrado con velocidad del papel a 25 mm/s y a un voltaje de 0,1 mV por mm. El primero de los ECG se registró con el dispositivo de TRC con estimulación con la programación habitual del paciente (QRS estimulado). Para valorar la activación ventricular intrínseca (QRSi post TRC) se registró un segundo ECG a los 5 minutos de suspender de forma transitoria la estimulación, programando el dispositivo a modo de TRC apagado (ODO) o a demanda (VVI) a una FC de 40 ciclos por minuto. Luego del registro, el dispositivo se reprogramó a la configuración previa del paciente.

En estos ECG se constató la presencia o no de ritmo sinusal. Se solicitó a tres electrofisiólogos y un cardiólogo clínico con formación en electrofisiología que midieran la duración de los complejos QRS (mseg) en la que consideramos las derivaciones más representativas, ocultando cualquier dato que pudiera identificar a los pacientes, y asegurando que quienes median los complejos QRS desconocieran la respuesta a la TRC.

#### Variables estructurales (ETT)

Se tomó de la historia clínica previa del paciente el informe del ETT más cercano a la fecha al implante del TRC y previo al mismo. De estos informes se obtuvieron los datos de la FEVI pre TRC, el diámetro de fin de diástole del ventrículo izquierdo (DFDVI pre TRC), y la presencia y grado de insuficiencia valvular mitral (IM pre TRC).

El mismo día del nuevo registro ECG, y tras interrogar el dispositivo, se realizó a cada paciente un nuevo ETT, con

un equipo de ultrasonido *General Electric Vivid iQ*, con un transductor de 3,5 MHz, de acuerdo con las recomendaciones de las directrices de la Sociedad Americana de Ecocardiografía. Se adquirieron imágenes en ventanas paraesternal izquierda y apical de cuatro y dos cámaras, con Doppler color. Un ecocardiografiista, también ciego a los datos clínicos, interpretó las imágenes obtenidas, calculó la FEVI mediante método de Simpson biplano (FEVI post TRC), midió el DFDVI y definió la presencia y severidad de la insuficiencia mitral (IM post TRC).

#### Definición de respuesta a la TRC

Se clasificó al paciente como “respondedor clínico” y/o “respondedor estructural” con base en los criterios más comúnmente utilizados para evaluar la respuesta a la TRC (13,16,29-31), según los cuales:

- “Respondedor clínico”: quien presentó mejoría subjetiva y mejoría (descenso) de por lo menos un nivel de clase funcional de la NYHA respecto al establecido previo al implante.
- “Respondedor estructural”: quien presentó disminución de los diámetros del VI de al menos un 15% y/o aumento de la FEVI de al menos un 10%.
- “Hiper respondedor”: quien presentó disminución de los diámetros del VI de un 30% y/o normalización de la FEVI.

#### Análisis estadístico

La distribución normal de los datos se verificó mediante la prueba de normalidad de Anderson-Darling. Se presentan las variables continuas como media  $\pm$  desviación estándar (DE) o mediana  $\pm$  rango intercuartilo (RIC) 25-75%, según corresponda. Las variables categóricas se presentan con frecuencias absolutas y relativas. Para evaluar los cambios obtenidos en la variable continua de interés QRSi en respuesta a la TRC (análisis pre-post TRC) se utilizó prueba t o test de Wilcoxon para datos apareados, según correspondiera. Además, se procedió a comparar el comportamiento de la variable continua  $\Delta$ QRSi (QRS post TRC - QRS pre TRC en

mseg) entre los grupos de pacientes respondedores vs no respondedores (test de t pareado o test de Mann-Whitney, según correspondiera). Estos análisis se realizaron para la respuesta e hiper respuesta clínica-estructural (CE) en toda la muestra y en determinados subgrupos de pacientes (mujeres vs. hombres, QRS basal  $\geq 150$  mseg vs.  $< 150$  mseg, mujeres con QRS basal  $\geq 150$  mseg vs QRS  $< 150$  mseg, pacientes con vs. sin mejoría de la IM). Se consideró un valor  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo. Para todos los análisis de construcción de gráficas se utilizó el software GraphPad Prism versión 9.0.

### Consideraciones éticas

Se respetaron los principios de la declaración de Helsinki y sus más recientes enmiendas para experimentación en humanos. Todos los pacientes evaluados fueron informados telefónicamente acerca del estudio, previo a concurrir. Al momento de realizar la evaluación presencial se obtuvo consentimiento informado escrito en todos los pacientes. El estudio y el consentimiento informado entregado a los pacientes fueron previamente aprobados por el comité de ética del Hospital de Clínicas.

## RESULTADOS

### Características de la población

Se incluyeron un total de 23 pacientes. Las variables clínicas, ecocardiográficas, vinculadas al dispositivo

implantado y electrocardiográficas presentan se encuentran en la Tabla 1.

Los pacientes de toda la muestra presentaron una distribución similar por sexo, 12 de ellos eran mujeres (52%). El tipo de cardiopatía subyacente fue isquémica en 4 pacientes (18%) y no isquémica en 19 (82%). La edad al momento del implante fue de  $60 \pm 12$  años mientras que la edad al momento del control fue  $64 \pm 12$  años. La media de seguimiento desde el implante hasta el control fue  $43 \pm 20$  meses, con un rango de 7 a 96 meses.

Se observó una alta tasa de cumplimiento de las medidas de tratamiento médico entre los pacientes; 73% de ellos recibían tratamiento simultáneo con betabloqueantes (BB), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) /antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII) /sacubitril valsartán, y antagonistas de los receptores mineralocorticoideos (ARM). Todos los pacientes recibían BB al momento del control.

La duración del complejo QRS intrínseco previo a la TRC fue de 160 (150-170) mseg y posterior a la TRC de 160 (140-160) mseg. Nueve pacientes (39%) presentaron al menos una disminución de 10 mseg en la duración del QRSi. La máxima reducción fue de 40 mseg, y ocurrió en tres pacientes. Ocho pacientes mostraron aumento del QRSi y en seis se mantuvo igual.

### Variables clínicas

Sexo femenino, n (%)	12 (52)
Edad al implante (años), media + DE	$60 \pm 12$
Tiempo desde el implante (meses), media + DE	$43 \pm 20$
Etiología no isquémica (n, %)	19 (82)
Fármacos, n (%)	
o IECA/ARA II	20 (86)
o BB	23 (100)
o ARM	18 (78)
o TMO	17 (73)
CF NYHA pre TRC, n (%)	
o II	9 (39)
o III	14 (61)

### Variables ecocardiográficas

FEVI (%), media + DE	$26,3 \pm 5,7$
DFDVI (mm), media + DE	$66,6 \pm 12,7$
IM al menos moderada, n (%)	10 (43)

### Variables ECG

Duración QRS intrínseco (mseg), mediana (RIC 25-75)	160 (150-170)
Duración QRS estimulado (mseg), media + DE	$119 \pm 19$
Estimulación ventricular BiV (%), mediana (RIC 25-75)	99 (95-100)

**Tabla 1.** Características básicas de la población estudiada (Pre TRC)

### Análisis de la respuesta a la TRC

En la Tabla 2 se caracterizan los pacientes respondedores a la TRC. Encontramos que 21 pacientes (91%) de nuestra serie fueron “respondedores clínicos”. El  $\Delta$ QRSi en este grupo fue de  $-4,7 \pm 20,4$  mseg. En lo estructural-funcional, tanto el DFDVI como la FEVI mostraron mejoría en respuesta a la TRC durante el control realizado. El DFDVI disminuyó de  $66,6 \pm 12,7$  mm pre TRC a  $61,7 \pm 12,9$  mm post TRC, con un descenso de más del 15% en 7 pacientes (30,4%). La FEVI aumentó de  $26,3 \pm 5,7\%$  a  $41,6 \pm 13,4\%$ ; un aumento mayor al 10% ocurrió en 16 pacientes (70%).

Quince (65%) de los pacientes fueron considerados “respondedores”, al tener en cuenta tanto criterios estructurales como clínicos. El DFDVI se redujo significativamente, desde  $64,6 \pm 8,7$  mm a  $59,8 \pm 7,5$  mm y la FEVI aumentó de  $25,5 \pm 6,8\%$  inicial a  $40,6 \pm 9,5\%$  (Tabla 2). Encontramos 9 pacientes (39%) con comportamiento “hiper respondedor”. Todos ellos presentaron también respuesta clínica.

Como se ilustra en la Tabla 2, el análisis pre-post TRC en el total de los pacientes arrojó que la duración del QRS no mostró una variación significativa tras la TRC.

En la Figura 2 se ilustra un caso de la muestra, con medidas del QRSi antes y después de la TRC de un paciente “respondedor”.

### Análisis de subgrupos

Existió una tendencia en la variación de la duración del QRSi tras la TRC en el subgrupo de mujeres, aunque sin alcanzar significancia estadística ( $p = 0,056$ , Figura 3B). Los cambios en la duración del QRSi no fueron mayores en quienes partían de un QRS basal  $\geq 150$  mseg ( $p = 0,65$ , Figura 3C). Cuando analizamos el subgrupo de mujeres que partieron de un QRS  $\geq 150$  mseg previo a la TRC se observó una disminución significativa del QRSi ( $p = 0,0195$ , Figura 3D).

No hubo asociación del cambio en la duración del QRSi pre y post TRC con la etiología no isquémica ( $p = 0,72$ ) ni con la edad. ( $p = 0,78$ ).

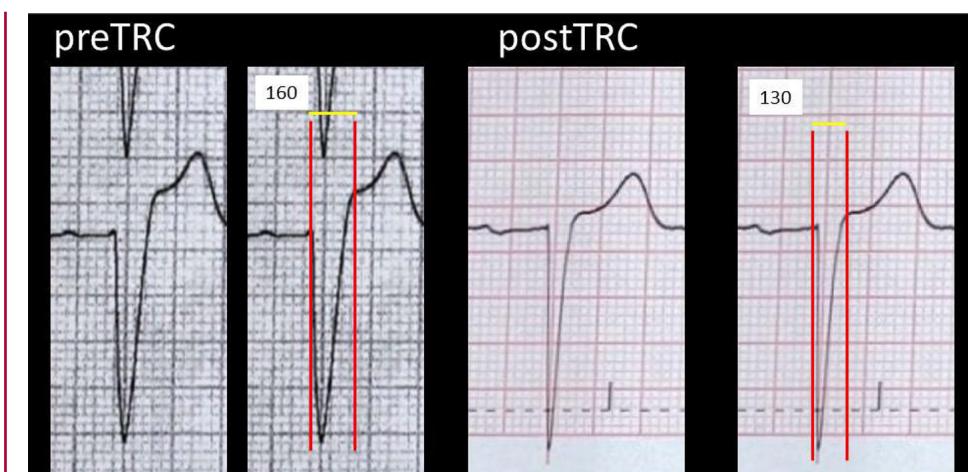
Comprobamos un  $\Delta$ QRSi de  $-9,3 \pm 20,7$  mseg en el grupo de “respondedores” por criterios clínico-estructurales y de  $11,25 \pm 18,9$  mseg en el grupo de no respondedores ( $p = 0,027$ ). Esta diferencia fue algo más acentuada en el grupo de “hiper respondedores”, con un  $\Delta$ QRSi de  $-14,44 \pm 17,40$  mseg ( $p = 0,026$ ). No hubo asociación significativa del  $\Delta$ QRSi con la mejoría de la IM ( $p = 0,84$ ). (Figura 4)

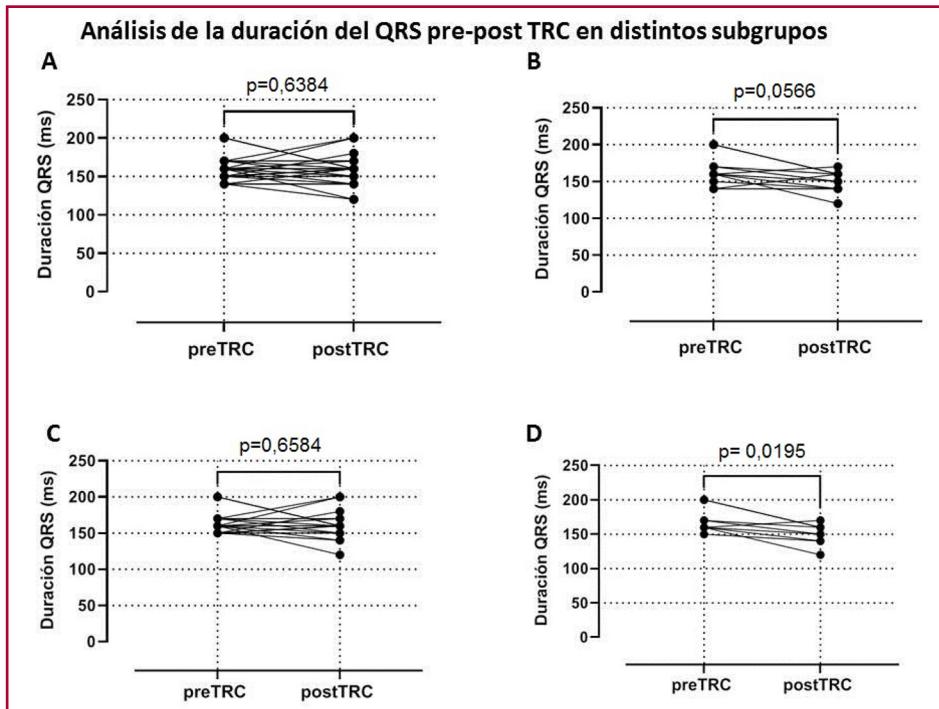
**Tabla 2.** Respuesta clínica y ECG a la TRC (análisis pre-post TRC)

Parámetros de respuesta	Pre TRC	Post TRC	Valor p
<b>Variables estructurales</b>			
FEVI (%), media + DE	$26,3 \pm 5,7$	$41,6 \pm 13,4$	<0,0001
DFDVI (mm), media + DE	$66,6 \pm 12,7$	$61,7 \pm 12,9$	<0,0001
<b>Variables ECG</b>			
QRS (mseg), mediana (RIC 25-75)	160 (150-170)	160 (140-160)	0,63

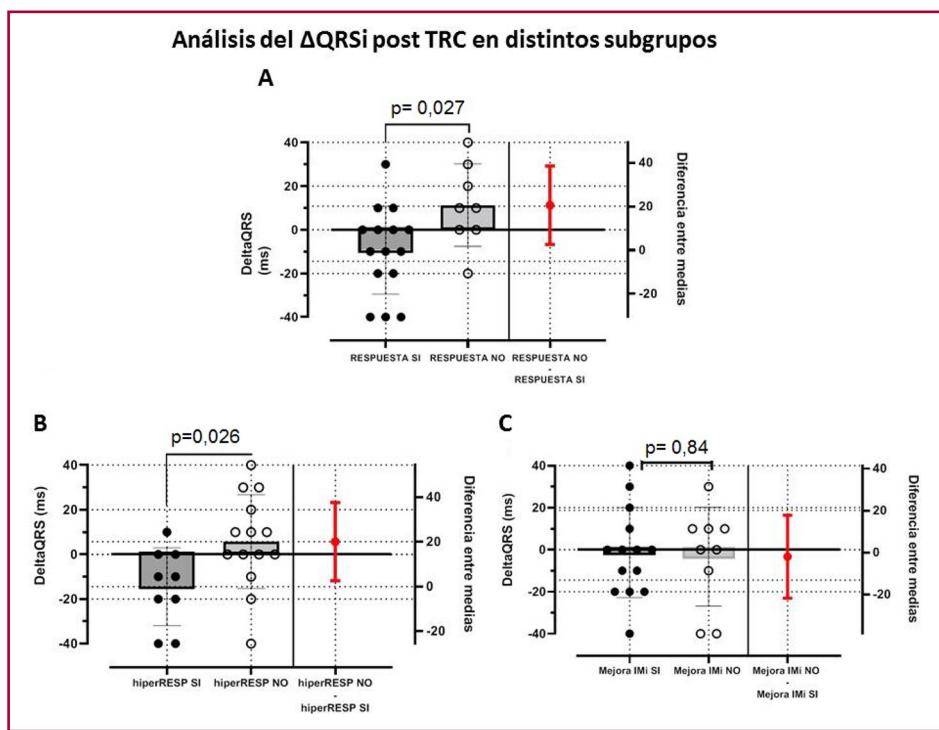
DFDVI: diámetro de fin de diástole del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyeción del ventrículo izquierdo; TRC: terapia de resincronización cardíaca

**Fig. 2.** Remodelado eléctrico reverso del ventrículo izquierdo previo y posterior a la TRC. (Se repiten las imágenes con cílipers y medidas). Este paciente presentó un aumento de la FEVI de 28% a 52% y una disminución del DFDVI de 77 a 58 mm. TRC: terapia de resincronización cardíaca





**Fig. 3.** Se muestran las diferencias en el QRSi pre y post TRC en toda la población (A), en el subgrupo de mujeres (B), individuos que partían de un QRS 150mseg (C) y de mujeres que partían de un QRS 150 mseg (D). TRC: terapia de resincronización cardíaca



**Fig. 4.** Se muestran gráficos del QRSi por subgrupos. A: Respuesta clínico-estructural a la TRC; B: Hiper respondedores; C: Mejoría de la insuficiencia mitral. TRC: terapia de resincronización cardíaca

## DISCUSIÓN

Hasta donde sabemos, nuestra experiencia es la primera en caracterizar el fenómeno de remodelado eléctrico reverso en pacientes que reciben TRC a nivel local y regional.

Observamos una disminución en la duración del QRSi tras la TRC de por lo menos 10 mseg en nueve pacientes de la serie, si bien no tuvo significancia estadística. En estudios observacionales similares al nuestro, la reducción del QRS fue significativa, en general

asociada a un aumento de la FEVI. (21) El análisis de subgrupos arroja que el ΔQRSi muestra una asociación con la respuesta clínico-estructural, más aún en aquellos pacientes que demostraron “hiper respuesta” a la TRC. Aún con las limitaciones del tamaño muestral, nuestros hallazgos permiten plantear la hipótesis de que el acortamiento del QRS va de la mano del remodelado inverso del VI, al mejorar la fisiología del sistema de conducción intraventricular. Se requieren nuevas investigaciones para evaluar esta hipótesis.

Demostramos una tendencia al mayor remodelado eléctrico en mujeres que presentaban un QRS inicial más ancho. Esto se encuentra en consonancia con lo observado para las definiciones tradicionales de respuesta. (1, 31-33)

Los mecanismos por los que ocurre el remodelado eléctrico inverso no son del todo conocidos. Podría postularse que las mejoras en el tamaño de las cavidades favorecen una conducción más rápida por el miocardio inespecífico. También se ha postulado que esto puede suceder por recuperación parcial o total del propio sistema de conducción especializado. (22, 33, 34) Otro posible efecto relacionado con la TRC es la disminución de la fibrosis cardíaca. (35) El interrogante de fondo también compete a los mecanismos fisiopatológicos del BCRI y sus múltiples variantes fisiológicas y anatómicas, un patrón electrocardiográfico que puede traducir una interrupción absoluta de la conducción por la rama izquierda del haz de His o un enlentecimiento por la misma, que podría resultar en una sobreexpresión de la rama derecha. (36)

El punto de corte a utilizar para definir el remodelado eléctrico es aún menos uniforme. Sebag y col. enrolaron de manera prospectiva 85 pacientes con indicación de TRC, y evaluaron variables clínicas, ecocardiográficas y electrocardiográficas antes y a los 12 meses de la TRC. Encontraron puntos de corte de 19 y 18 msec, con sensibilidad y especificidad de 86/60% y 84/60%, respectivamente, para vincular el ΔQRSi con la respuesta clínica y ecocardiográfica, respectivamente. Tras el análisis multivariado, un ΔQRSi  $\geq 20$  msec resultó ser un predictor independiente de respuesta ecocardiográfica. (26)

Demostramos una tendencia a la disminución del QRS nativo asociada a la mejoría de la IM, sin alcanzar significancia. El estudio de Karaca y col. encontró que el remodelado eléctrico inverso se asocia con la mejoría de la IM y la geometría del aparato valvular mitral. (34) Los autores plantean que, adicionalmente a la mejora secundaria por el ya conocido remodelado ventricular, la reversión de la disincronía de los músculos papilares sería responsable de un beneficio importante asociado a la TRC, y estaría en la base de la mejoría clínico-funcional.

Se requieren futuras investigaciones prospectivas para evaluar la respuesta clínica, estructural y eléctrica en varias subpoblaciones específicas de pacientes sometidos a TRC, en un intento por comprender mejor la fisiopatología de sus efectos. Consideramos que esto cobra mayor relevancia y que ameritará nuevos estu-

dios para conocer si el remodelado eléctrico inverso es similar o más acentuado en la era de la estimulación del sistema específico de conducción. (37, 38)

#### Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/Material suplementario).

---

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J 2021;42:3427-520. <https://doi.org/10.1093/euroheartj/ehab364>
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2021;42:4901. <https://doi.org/10.1093/euroheartj/ehab670>
3. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart 2007;93:1137-46. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.025270>
4. Dunlay SM, Weston SA, Jacobsen SJ, Roger VL. Risk factors for heart failure: a population-based case-control study. Am J Med 2009;122:1023-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.04.022>
5. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. Lancet 2018;391:572-80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32520-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32520-5)
6. Leclercq C, Hare JM. Ventricular resynchronization: current state of the art. Circulation 2004;109:296-9. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000113458.76455.03>
7. Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. J Am Coll Cardiol. 2002;39:194-201. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01747-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01747-8)
8. Olshansky B, Day JD, Sullivan RM, Yong P, Galle E, Steinberg JS. Does cardiac resynchronization therapy provide unrecognized benefit in patients with prolonged PR intervals? The impact of restoring atrioventricular synchrony: an analysis from the COMPANION Trial. Heart Rhythm 2012;9:34-9. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.07.038>
9. Gervais R, Leclercq C, Shankar A, Jacobs S, Eiskjaer H, Johannessen A, et al. Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a sub-analysis of the CARE-HF trial. Eur J Heart Fail 2009;11:699-705. <https://doi.org/10.1093/eurohf/hfp074>
10. Friedman DJ, Bao H, Spatz ES, Curtis JP, Daubert JP, Al-Khatib SM. Association Between a Prolonged PR Interval and Outcomes of Cardiac Resynchronization Therapy: A Report From the National Cardiovascular Data Registry. Circulation. 2016;134:1617-28. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022913>
11. Cleland JGF, 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;352:1539-49. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050496>
12. 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;350:2140-50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032423>
13. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C, et al. 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;52:1834-43. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.027>

- 14.** 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;361:1329-38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906431>
- 15.** Tang ASL, 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;363:2385-95. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009540>
- 16.** Daubert JC, Saxon L, Adamson PB, Auricchio A, Berger RD, Beshai JF, et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: Implant and follow-up recommendations and management. *Heart Rhythm* 2012;9:1524-76. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.07.025>
- 17.** Solomon SD, Foster E, Bourgoun M, Shah A, Viloria E, Brown MW, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on reverse remodeling and relation to outcome: multicenter automatic defibrillator implantation trial: cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010;122:985-92. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.955039>
- 18.** Ypenburg C, van Bommel RJ, Borleffs CJW, Bleeker GB, Boersma E, Schalij MJ, et al. Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extent of left ventricular reverse remodeling at midterm follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:483-90. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.10.032>
- 19.** Steffel J, Ruschitzka F. Superresponse to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2014;130:87-90. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006124>
- 20.** Ellenbogen KA, Wilkoff BL, Kay GN, Lau CP, Auricchio A. Clinical Cardiac Pacing, Defibrillation and Resynchronization therapy. 5 ed. ELSEVIER. 2017;490-522. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-37804-8.00018-3>
- 21.** Henrikson CA, Spragg DD, Cheng A, Capps M, Devaughn K, Marine JE, et al. Evidence for electrical remodeling of the native conduction system with cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:591-5. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2007.00717.x>
- 22.** Dizon J, Horn E, Neglia J, Medina N, Garan H. Loss of Left Bundle Branch Block following Biventricular Pacing Therapy for Heart Failure: Evidence for Electrical Remodeling? *J Interv Card Electrophysiol* 2004;10:47-50. <https://doi.org/10.1023/B:JICE.0000011484.61659.b1>
- 23.** Qian Z, Qin C, Zou F, Xue S, Wang Y, Zhang X, et al. Complete electrical reverse remodeling of native conduction after resynchronization therapies. *Int J Cardiol*. 2022;357:81-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.03.045>
- 24.** Stockburger M, Nitardy A, Fateh-Moghadam S, Krebs A, Celebi O, Karhausen T, et al. Electrical Remodeling and Cardiac Dimensions in Patients Treated by Cardiac Resynchronization and Heart Failure Controls. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:70-7. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2007.00927.x>
- 25.** Mischke K, Knackstedt C, Fache K, Reith S, Rana O, Saygili E, et al. Electrical remodelling in cardiac resynchronization therapy: decrease in intrinsic QRS duration. *Acta Cardiologica* 2011;66:175-80. <https://doi.org/10.1080/AC.66.2.2071248>
- 26.** Sebag FA, Martins RP, Defaye P, Hidden-Lucet F, Mabo P, Daubert JC, et al. Reverse electrical remodeling by cardiac resynchronization therapy: Prevalence and clinical impact. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2012;23:1219-27. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2012.02376.x>
- 27.** Tereshchenko LG, Henrikson CA, Stempniewicz P, Han L, Berger RD. Antiarrhythmic effect of reverse electrical remodeling associated with cardiac resynchronization therapy. *PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2011;34:357-64. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2010.02974.x>
- 28.** Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS, Bailey JJ, Gorgels A, et al. AHA/ACC/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Circulation* 2009;119:e235-40. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191095>
- 29.** Hsu JC, Solomon SD, Bourgoun M, McNitt S, Goldenberg I, Klein H, et al. Predictors of Super-Response to Cardiac Resynchronization Therapy and Associated Improvement in Clinical Outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2366-73. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.065>
- 30.** Gold MR, Rickard J, Daubert JC, Zimmerman P, Linde C. Redefining the Classifications of Response to Cardiac Resynchronization Therapy: Results From the REVERSE Study. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2021;7:871-80. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.11.010>
- 31.** Goldenberg I, Moss AJ, Hall WJ, Foster E, Goldberger JJ, Santucci P, et al. Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011;124:1527-36. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.014324>
- 32.** Saxon LA, Bristow MR, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, de Marco T, et al. Predictors of sudden cardiac death and appropriate shock in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. *Circulation* 2006;114:2766-72. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642892>
- 33.** Yang XW, Hua W, Wang J, Liu ZM, Ding LG, Chen KP, et al. Native QRS narrowing reflects electrical reversal and associates with anatomical reversal in cardiac resynchronization therapy. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 2014;41:161-8. <https://doi.org/10.1007/s10840-014-9936-5>
- 34.** Karaca O, Cakal B, Omayenc M, Gunes HM, Cakal SD, Kizilirmak F, et al. Native Electrocardiographic QRS Duration after Cardiac Resynchronization Therapy: The Impact on Clinical Outcomes and Prognosis. *J Cardiac Fail* 2016;22:772-80. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2016.04.001>
- 35.** Sunman H, Canpolat U, Yorgun H, Ozkan A, Yalçın MU, Bayrak T, et al. Association between reverse electrical remodeling and cardiac fibrosis markers in patients with cardiac resynchronization therapy. *Turk Kardiyoloji Derneği Arsivi* 2018;46:84-91. <https://doi.org/10.5543/tkda.2017.80236>
- 36.** Tan NY, Witt CM, Oh JK, Cha YM. Left Bundle Branch Block: Current and Future Perspectives. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 364-77. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP119.008239>
- 37.** Ponnusamy SS, Arora V, Namboodiri N, Kumar V, Kapoor A, Vijayaraman P. Left bundle branch pacing: A comprehensive review. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31:2462-73.
- 38.** Vijayaraman P, Chung MK, Dandamudi G, Upadhyay GA, Krishnan K, Crossley G, et al. His Bundle Pacing. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:927-47. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.017>