Avances en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (VI)

Resincronización cardíaca en la insuficiencia cardíaca: bases, métodos, indicaciones y resultados

Antonio Hernández Madrid[a], Carlos Escobar Cervantes[a], Blanca Blanco Tirado[b], Irene Marín Marín[a], José L. Moya Mur[b] y Concepción Moro[a]

[a]Servicio de Cardiología. Unidad de Arritmias. Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.
[b]Servicio de Ecocardiografía. Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

La insuficiencia cardíaca es una de las enfermedades más prevalentes en los países desarrollados. El pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada es todavía malo, a pesar de que en las últimas décadas se han investigado nuevas terapias para mejorar la calidad de vida y la supervivencia de estos enfermos. Por otra parte, hasta el 30% de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada presenta alteraciones de la conducción intraventricular, lo que condiciona una asincronía en la contractilidad normal del ventrículo que deteriorará la función cardíaca.

Mediante la terapia de estimulación cardíaca con resincronización se puede conseguir una mayor sincronía en la contractilidad ventricular. Numerosos estudios han demostrado el beneficio que produce la terapia de estimulación biventricular en la mejora de los parámetros hemodinámicos, la calidad de vida, el test de los 6 min y la clase funcional en pacientes con insuficiencia cardíaca, disfunción sistólica ventricular y retraso de la conducción intraventricular. Algunos estudios han demostrado una mayor supervivencia en los pacientes tratados con resincronización y desfibrilador. Todavía quedan bastantes interrogantes por resolver sobre los efectos de la terapia de resincronización cardíaca, el lugar de estimulación y el tipo de dispositivo a implantar (desfibrilador o marcapasos).

Palabras clave: *Marcapasos. Insuficiencia cardíaca. Bloqueo de rama.*

Cardiac Resynchronization for Heart Failure: Background, Methods, Indications and Results

Heart failure is one of the most prevalent diseases in industrialized countries. Although the prognosis of patients with heart failure is still poor, in recent decades new therapies have been investigated in order to improve quality of life and survival. However, up to 30% of the patients with advanced heart failure present disturbances in intraventricular conduction, and this produces asynchrony of ventricular contractility, leading to further deterioration in heart function. Cardiac resynchronization therapy can improve the synchrony of ventricular contractility. Numerous studies have demonstrated the benefits of biventricular stimulation therapy for improving hemodynamic parameters, quality of life, 6-minute walking test performance and functional class in patients with heart failure, ventricular systolic dysfunction and disturbances in intraventricular conduction. Some studies have demonstrated longer survival times in patients treated with cardiac resynchronization plus a defibrillator. Nonetheless, many questions about the benefits of heart resynchronization therapy, site of stimulation and best type of device (pacemaker or defibrillator) remain unresolved.

Key words: *Pacemaker. Heart failure. Bundle branch block.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son la causa más importante de muerte. Aunque en los últimos años se está produciendo un descenso de las muertes por cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular, se está produciendo simultáneamente un aumento de la prevalencia, morbilidad y mortalidad de la insuficiencia cardíaca[1,2]. La insuficiencia cardíaca puede suponer la fase final de múltiples enfermedades (enfermedad coronaria, hipertensión arterial, valvulopatías, miocardiopatías). Como consecuencia del mejor tratamiento y de la mayor supervivencia de estas enfermedades, así como del envejecimiento progresivo de la población, la prevalencia de esta enfermedad tan invalidante cada vez es mayor.

La prevalencia de la insuficiencia cardíaca en la población general en Estados Unidos se sitúa en torno al 1% (0,3-2%)[3,4]. Por otra parte, la prevalencia de esta

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

Correspondencia: Dr. A. Hernández Madrid.
Unidad de Arritmias. Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. Colmenar Viejo, km 9,100. 28034 Madrid. España.
Correo electrónico: ahernandez.hrc@salud.madrid.org

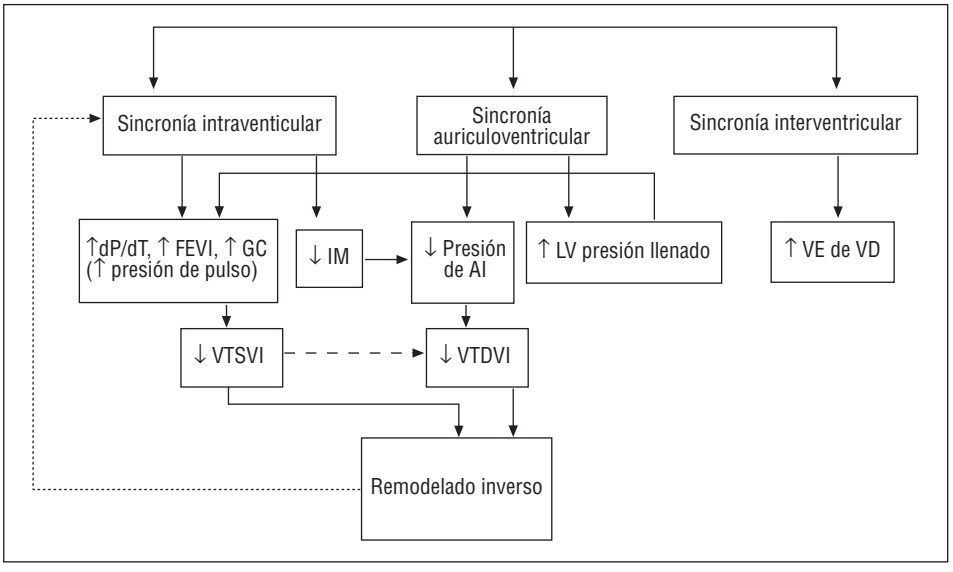

Fig. 1. Mecanismos de mejora tras la resincronización cardíaca. AI: aurícula izquierda; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; GC: gasto cardíaco; IM: insuficiencia mitral; VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho; VTSVI: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo; VTDVI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VE: volumen de eyección. Modificada de Yu CM et al[10].

enfermedad aumenta con la edad (5-10% en mayores de 75 años). Es la causa más frecuente de ingreso hospitalario en mayores de 65 años en Estados Unidos, con una estancia media de 7 días, y de 13 días si requieren cuidados intensivos. El 13% reingresa en el primer año[5]. En España, las dos causas más frecuentes de ingreso hospitalario en cardiología son la insuficiencia cardíaca y la cardiopatía isquémica. Suponen el 3,7% de los ingresos en pacientes mayores de 45 años. La estancia media hospitalaria oscila entre 9,5 y 13 días[6].

El pronóstico de la insuficiencia cardíaca es globalmente malo, tanto por la propia progresión de la enfermedad como por la elevada incidencia de muerte súbita. La mortalidad de la insuficiencia cardíaca leve-asintomática a los 4 años es del 20-30%; la de la leve-moderada, del 30-40%, y la de la insuficiencia cardíaca grave, del 50% en el primer año[7,8]. Por otra parte, a pesar del tratamiento farmacológico con bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, espironolactona, digoxina y diuréticos, el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca grave es todavía bastante desfavorable, no sólo en cuanto a las cifras de mortalidad, sino por la situación tan invalidante que conlleva esta enfermedad.

TRASTORNO DE LA CONDUCCIÓN DEL HAZ DE HIS-PURKINJE: CONSECUENCIAS CLÍNICAS Y HEMODINÁMICAS

El bloqueo completo de rama izquierda produce los siguientes efectos[9,10], como se puede ver en la figura 1 (modificada de los trabajos de Yu et al[10]): por una parte, como consecuencia del bloqueo completo de rama izquierda, se produce una alteración de la sincronía del propio ventrículo izquierdo. Esto tiene como consecuencia una disminución de la contractilidad cardíaca (dP/dT) que produce una reducción de la fracción de eyección, con un descenso del gasto cardíaco y, en consecuencia, un empeoramiento de la situación hemodinámica del paciente y, por tanto, un deterioro funcional del enfermo. Por otro lado, esta asincronía intraventricular aumenta o desarrolla la presencia de insuficiencia mitral, debido quizá a la alteración de la función de los músculos papilares, con retraso de la contracción en la pared lateral. La segunda consecuencia de la alteración de la conducción cardíaca es la asincronía atrioventricular, que produce una menor aportación de la aurícula al llenado ventricular, con lo que aumenta la presión de la aurícula izquierda y el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo. La propia prolongación de la sístole conduce a una reducción del tiempo de llenado que puede empeorar o condicionar la aparición de disfunción diastólica. Finalmente, también se produce una asincronía interventricular, lo que hace que disminuya el volumen de eyección del ventrículo derecho y empeore la situación global del paciente.

Por tanto, la alteración eléctrica que se produce en el bloqueo completo de rama izquierda tiene una serie de consecuencias mecánicas y hemodinámicas que, en última instancia, producen un remodelado ventricular que hará que el corazón se comporte de manera poco eficiente y, en consecuencia, deteriore aún más la situación clínica del paciente. Por estos motivos, ante un mismo grado de insuficiencia cardíaca, los pacientes que tengan un mayor trastorno de la conducción presentarán una mayor mortalidad, como señaló Gottipaty[11].

Aproximadamente, un 15% de los pacientes con insuficiencia cardíaca presenta un retraso en la conducción interventricular o intraventricular[12,13]. En los suje-

tos con insuficiencia cardíaca moderada-severa, este retraso ocurre hasta en un tercio de los casos[14-16]. En los pacientes con insuficiencia cardíaca con descenso de la fracción de eyección que, además, presentan un bloqueo completo de rama izquierda, se produce un descenso aún mayor de la contractilidad por diversos motivos, como la ausencia de coordinación en la contractilidad del ventrículo izquierdo, la contracción anómala del septo, la alteración del llenado ventricular y el aumento de la insuficiencia mitral, lo que hace que se incremente la mortalidad[16].

Por otra parte, no solamente la presencia de bloqueo de rama izquierda, sino también la propia estimulación crónica en ápex de ventrículo derecho, puede tener efectos deletéreos en la función ventricular. Un subestudio del MOST[17] demuestra que la desincronización ventricular causada por la estimulación crónica en el ventrículo derecho en pacientes con enfermedad del nodo sinusal y duración de complejo QRS normal aumenta el riesgo de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular, incluso aunque se preserve la sincronía auriculoventricular. En un subestudio del MADIT II, también se publicaron datos similares que confirmaban que los pacientes que recibían estimulación ventricular derecha crónica tenían un mayor riesgo de eventos adversos. Los resultados del estudio DAVID[18] pueden interpretarse de manera similar, ya que se mostraba un peor pronóstico en los pacientes con desfibriladores de doble cámara frente a los monocamerales.

INICIOS DE LA ESTIMULACIÓN COMO TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Hace más de 2 décadas, De Teresa y Chamorro en 1983[19] y, posteriormente, los trabajos de la tesis doctoral de Lorenzo Silva comprobaron que la fracción de eyección mejoraba cuando se estimulaba desde el ventrículo izquierdo, y más aún cuando se estimulaba simultáneamente desde los 2 ventrículos. A finales de los años ochenta, Hochleitner et al[20] describieron en sus estudios que los pacientes mejoraban tras la implantación de un marcapasos bicameral con un ligero retraso auriculoventricular. Estos estudios se realizaron con pocos pacientes, con un enfoque selectivo en los efectos que producía este tratamiento en el momento agudo y, además, los resultados fueron dispares. De hecho, Linde et al[21] en 1985 comunicaron su estudio realizado en pacientes con miocardiopatía a los que se implantaron marcapasos optimizando el intervalo auriculoventricular. Aunque inicialmente presentaron cierta mejoría hemodinámica, ésta ya no existía a los 3 meses. Gold et al[22] tampoco encontraron mejoría en el momento agudo en pacientes en los que se implantó un marcapasos VDD con diferente programación de intervalos auriculoventriculares. Posiblemente, la diferente etiología de la miocardiopatía de origen, la distinta clase funcional, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la duración del intervalo PR y el diferente seguimiento hayan hecho que las conclusiones sean tan dispares.

Hasta el momento, el electrodo ventricular de los marcapasos bicamerales se colocaba en el ápex del ventrículo derecho por su mayor sencillez. Sin embargo, esto produce una serie de alteraciones con un cambio en la conducción del impulso similar al que ocurre en el bloqueo completo de rama izquierda y, por tanto, las alteraciones antes señaladas acabarán provocando un descenso en la contractilidad cardíaca. Algunos estudios trataron de paliar este nefasto efecto de la estimulación en el ápex del ventrículo derecho implantando el electrodo en el tracto de salida del ventrículo derecho, pues de esta forma, al ir el impulso de arriba abajo, la despolarización ventricular sería más fisiológica. A pesar de esta teoría tan estimulante, las conclusiones resultaron contradictorias. Una vez más, la mayoría de los estudios sólo analizó a los pacientes en su fase aguda, excepto uno de ellos, cuya duración fue de tan sólo 7 meses[23,24].

ASPECTOS TÉCNICOS DE LA COLOCACIÓN DEL MARCAPASOS BIVENTRICULAR

El aspecto más importante, y a veces más difícil, desde un punto de vista clínico, de la estimulación biventricular, a diferencia de lo que ocurre con la estimulación clásica, es la colocación de un electrodo en el ventrículo izquierdo para su estimulación y, de esta forma, poder mejorar la sincronía ventricular (fig. 2).

Los primeros electrodos que se colocaron para estimular el ventrículo izquierdo se implantaron mediante toracotomía o toracoscopia para poder realizar la estimulación desde el epicardio. Con la aparición de nuevos electrodos, la utilización del seno coronario para la estimulación del ventrículo izquierdo y el aprendizaje de los electrofisiólogos, los tiempos de intervención han ido disminuyendo, con una menor tasa de eventos adversos. En el estudio de Auricchio et al[25] se consiguió canalizar el seno coronario en el 85-90% de los casos. Uno de los problemas a la hora de canalizar el seno coronario es la gran variabilidad anatómica y la presencia de válvulas que dificultan su acceso. Es recomendable disponer de un método de exploración adecuado, con una alta resolución y con facilidad para obtener imágenes en posiciones oblicuas. Para la cateterización del seno coronario resulta de gran ayuda disponer de catéteres de electrofisiología, ya sean diagnósticos y/o dirigibles, e incluso, a veces, registrar el electrograma intracavitario para poder localizar el *ostium* del seno coronario.

Una vez que hemos conseguido canalizar el seno coronario, surge el problema de la selección de la vena apropiada para la estimulación del ventrículo izquier-

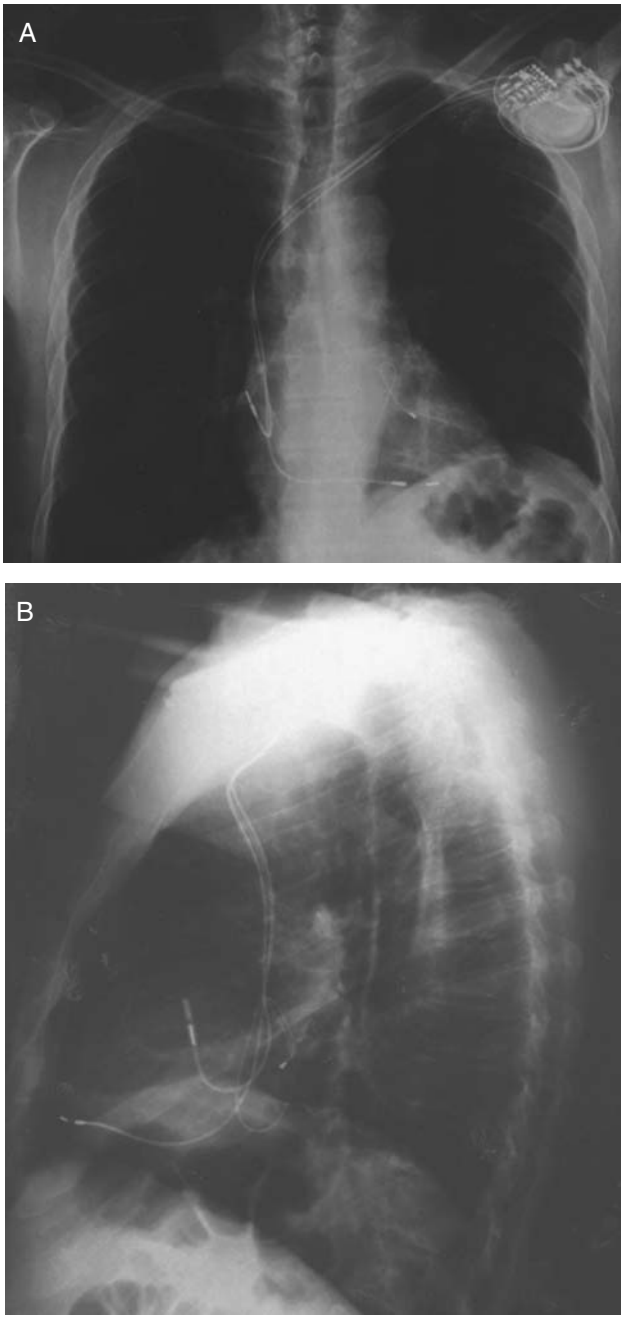

Fig. 2. Radiografía de tórax en proyección posteroanterior (A) y lateral (B), que muestra la disposición de los electrodos en la orejuela derecha, el ápex del ventrículo derecho y el electrodo en la vena posterolateral.

do. Las ramas más constantes y de fácil acceso en el seno coronario son la gran vena cardíaca y la vena cardíaca media. Sin embargo, si el electrodo de estimulación se colocara en esta posición, no se conseguiría el grado de sincronía pretendido. Varios estudios[15,25] han demostrado que la mejor sincronía se consigue al estimular la pared lateral del ventrículo izquierdo, pues en el bloqueo completo de rama izquierda, esta zona del ventrículo izquierdo es la que sufre mayor retraso en su estimulación. Las ramas del seno coronario que conseguirán una mayor sincronía son las situadas en la pared lateral del ventrículo izquierdo, es decir, la vena cardíaca lateral y la vena cardíaca posterolateral. Sin embargo, la existencia de estas venas es variable de un paciente a otro. Por otra parte, una vez se ha conseguido introducir el electrodo en la vena deseada, es necesario tener un umbral de captura apropiado, así como ausencia de estimulación diafragmática. Si el umbral de estimulación es superior al umbral de estimulación diafragmática, la estimulación resultará dolorosa y no se podrá llevar a cabo. Siempre se debe realizar un electrocardiograma, tanto basal como tras la resincronización cardíaca (figs. 3 y 4).

La curva de aprendizaje se encuentra marcada y limita particularmente los primeros implantes, pudiendo convertirse en una técnica sistemática; sin embargo, una vez superada, continuará existiendo un porcentaje de pacientes en el que el sistema no pueda implantarse satisfactoriamente debido a problemas de acceso al seno coronario o a la imposibilidad de colocar el electrodo de forma óptima. Por otra parte, no hay que olvidar los riesgos del implante, con disección del seno coronario, taponamiento y mala tolerancia al decúbito prolongado de los pacientes. Los problemas a largo plazo de estas sondas en el interior del seno coronario, así como la futura necesidad de su explante (p. ej., por infecciones) y sus complicaciones, no se conocen aún.

RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA: MECANISMOS DE ACCIÓN PROPUESTOS

Se han propuesto diversos mecanismos de acción de la resincronización cardíaca. Uno de ellos es el incremento del tiempo de llenado ventricular izquierdo. En presencia de un bloqueo de rama izquierda, la activación ventricular se retrasa, pero no la auricular. Por eso, tanto el llenado ventricular pasivo como el activo de la contracción auricular se producen simultáneamente, ocasionando una reducción del flujo sanguíneo transmitral total y una disminución de la precarga. La estimulación del ventrículo izquierdo permite que este ventrículo inicie la contracción antes, lo que aumenta el tiempo de llenado. El segundo mecanismo es la reducción de la discinesia septal con un desajuste cronológico, ya que el septo se aleja de la pared ventricular durante la sístole. Este movimiento paradójico de la pared septal reduce la aportación del septo al volumen latido del ventrículo izquierdo. Otro mecanismo propuesto es la reducción de la insuficiencia mitral. La insuficiencia mitral presistólica es un hallazgo frecuente, ya que la activación llega también retrasada al músculo papilar. La estimulación ventricular izquierda produce la activación temprana del músculo papilar, con una reducción de la insuficiencia mitral presistólica.

Fig. 3. Electrocardiograma basal de un paciente con insuficiencia cardíaca rebelde al tratamiento y bloqueo completo de rama izquierda.

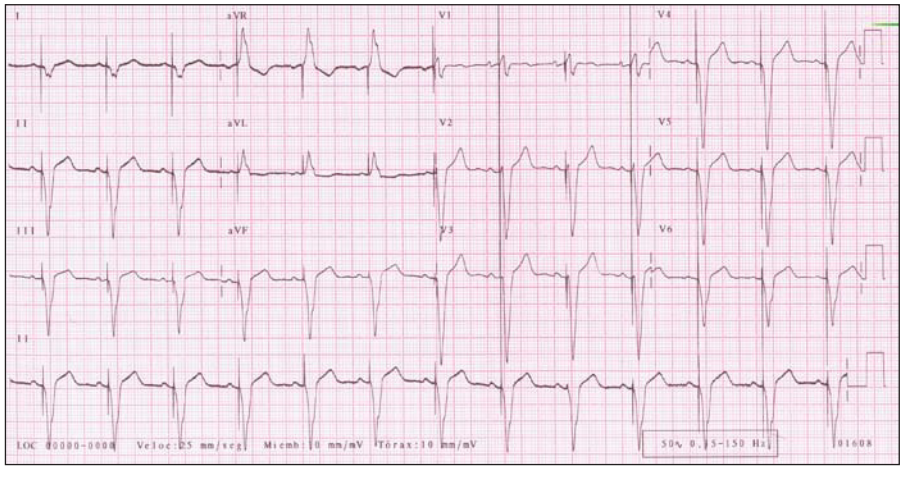

Fig. 4. Electrocardiograma del mismo paciente de la figura 3, tras el implante del sistema de resincronización. Obsérvese el artefacto de estimulación, la morfología del complejo QRS negativa en la derivación DI, y el estrechamiento del complejo QRS.

ESTUDIOS SOBRE EL EFECTO AGUDO EN PACIENTES SOMETIDOS A TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA

Cazeau et al[26] describieron en 1994 el caso de un paciente que se encontraba en insuficiencia cardíaca franca, en anasarca, en el que, tras estimular el ventrículo izquierdo, se observó una mejoría espectacular. Desde entonces, durante la década de los años noventa se han realizado muchos estudios con escaso número de pacientes que valoraron los beneficios hemodinámicos que presentaban los pacientes a los que se sometía a terapia de resincronización cardíaca aguda. El problema principal que presentaron estos estudios, además del bajo número de pacientes, es que sólo valoraron los beneficios a corto plazo; asimismo, como objetivos principales se determinaron los parámetros hemodinámicos de forma aguda, no a largo plazo, ni tampoco la mortalidad total. Tampoco se hizo una valoración de la repercusión de esta terapia en la función diastólica[26]. En la mayoría de estos estudios, la estimulación se realizó con un dispositivo de doble cámara, tratando de obtener el intervalo auriculoventricular óptimo. Los pacientes incluidos en el estudio presentaban una insuficiencia cardíaca severa (clase funcional III-IV de la New York Heart Association [NYHA]), con una fracción de eyección disminuida y un bloqueo completo de rama izquierda (con un complejo QRS mayor de 150 ms). Los resultados de estos estudios demostraban que tanto los pacientes sometidos a terapia de resincronización cardíaca biventricular como a estimulación directa del ventrículo izquierdo en casos con insuficiencia cardíaca y retraso en la conducción intraventricular (bloqueo completo de rama izquierda) presentaba una mejoría significativa e importante respecto a los pacientes que no recibían estimulación o ésta se hacía directamente sobre el ventrículo derecho. Esta mejoría se objetivó en la mayoría de los casos en un incremento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, un aumento del índice cardíaco, un descenso de la presión capilar pulmonar o un menor consumo de oxígeno miocárdico[25,27-31]. Ya se constató que

TABLA 1. **Tabla comparativa de los estudios más relevantes sobre la resincronización cardíaca**

Estudio	Diseño	Objetivo	Pacientes	Resultados
MUSTIC	Simple ciego, aleatorizado, controlado, cruzado	Consecuencias hemodinámicas	NYHA III, FE < 35%, QRS > 150 ms, ritmo sinusal	Tras 12 meses, aumento un 20% test 6 min (p < 0,0001); mejora de la calidad de vida 36% (p < 0,0001); reducción hospitalizaciones 7 veces
MIRACLE	Aleatorizado (terapia frente a control)	Beneficio clínico	NYHA III-IV, ritmo sinusal, QRS > 130 ms, FE < 35%	Tras 6 meses mejora test 6 min (39 frente a 10 m; p = 0,005); calidad de vida (–19 frente a –10; p = 0,001); clase funcional (52 frente a 32%; p < 0,001)
CONTAK-CD	Aleatorizado, doble ciego	Seguridad y efectividad de la resincronización y DAI	NYHA II-IV, QRS > 120 ms, FE < 35%, ritmo sinusal	Enlentecimiento de la progresión clínica en un 21%; reducción del 23% de muertes, 13% de hospitalizaciones y mejora de la clase funcional del 26%
MIRACLE ICD	Doble ciego, aleatorizado, paralelo (terapia frente a control)	Seguridad y efectividad de la resincronización y DAI	NYHA II-IV, QRS > 120 ms, FE < 35%	Calidad vida (–11 frente a –17; p = 0,01); clase funcional (0 frente a –1; p = 0,006); test 6 min (52 frente a 54,5; p = 0,32); consumo oxígeno (0,1 frente a 1,1; p = 0,04)
PATH-CHF II	Paralelo, multicéntrico, aleatorizado (terapia con/sin DAI frente a control)	Beneficio agudo de resincronización, beneficio crónico de resincronización, con/sin DAI	QRS > 150 ms, miocardiopatía dilatada, FE < 30%	Test 6 min (386 frente a 342 m, p = 0,001); consumo oxígeno (14,3 frente a 12,5 ml/kg/min; p = 0,001); calidad vida (29,5 frente a 48,8; p = 0,001); clase funcional (2,4 frente a 3,3; p = 0,001).
COMPANION	Paralelo, aleatorizado, abierto, con 3 grupos (terapia con/sin DAI frente a control)	Mortalidad y hospitalizaciones por todas las causas	NYHA III-IV, QRS > 120 ms, FE < 35%	Resultados preliminares a los 12 meses: reducción de mortalidad y hospitalizaciones por todas las causas en un 18,6% (p = 0,015); terapia de resincronización con DAI: reducción mortalidad y hospitalizaciones por todas las causas en un 19,3% (p = 0,005); terapia de resincronización con DAI: reducción mortalidad por todas las causas en un 43,4% (p = 0,002) Descenso en la mortalidad y en el número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.

FE: fracción de eyección; DAI: desfibrilador automático implantable; NYHA: New York Heart Association.

los pacientes sometidos a terapia mediante la estimulación directa del ventrículo izquierdo presentaban los mismos o incluso mejores resultados en cuanto a los parámetros hemodinámicos de forma aguda que los pacientes que recibían terapia de resincronización cardíaca mediante dispositivos biventriculares[27,29]. Por otra parte, la mejoría de estos pacientes se debió fundamentalmente a la estimulación biventricular o a la del ventrículo izquierdo, según los casos, más que a la optimización del intervalo auriculoventricular, si bien es cierto que esta optimización supuso una mejora en las condiciones hemodinámicas de los pacientes. Por otra parte, estos estudios no han revelado los efectos de la terapia de resincronización cardíaca en la función diastólica. No hay que olvidar que hasta un 30-40% de los casos de insuficiencia cardíaca, según las series, puede presentar disfunción diastólica. Es evidente que estos pacientes no obtendrán el mismo beneficio de la terapia de resincronización cardíaca que los que tengan una disfunción sistólica predominante[26].

ESTUDIOS SOBRE EL EFECTO CRÓNICO EN PACIENTES SOMETIDOS A TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA

Los estudios realizados hasta el momento a medio y largo plazo ponen de manifiesto la mejora en los parámetros hemodinámicos en los pacientes sometidos a terapia de resincronización cardíaca: mejora de la clase funcional, morbimortalidad, descenso de los diáme-

tros del ventrículo izquierdo, aumento de la fracción de eyección, incremento del consumo de oxígeno, menor tasa de hospitalizaciones y mejora en el test de los 6 min[25-38] (tabla 1).

En el estudio Insync Italian Registry[31] se analizó a 190 pacientes en clase funcional II-IV de forma no aleatorizada durante 10 ± 5 meses. Se encontró una mejoría de la clase funcional, la calidad de vida y el test de los 6 min. El estudio PATH-CHF[32] fue a simple ciego, aleatorizado, controlado y cruzado, y se compararon los dispositivos univentriculares frente a los biventriculares. Los objetivos primarios del estudio fueron la capacidad para el ejercicio, medida por el test de los 6 min, y los síntomas. Se realizó un seguimiento de 6 meses, con un período de lavado de 4 semanas. Los resultados mostraron una mejoría de los pacientes sometidos a terapia biventricular con respecto a los sometidos a estimulación univentricular en cuanto a la capacidad de ejercicio y la clase funcional. Sin embargo, en este estudio se incluyó a pocos pacientes, el investigador sabía qué tratamiento seguía cada paciente y la valoración de los síntomas, y la capacidad de ejercicio, cuando menos, se considera poco objetivo.

Los estudios MUSTIC[33] y MUSTIC-AF[34] fueron planificados como dos ensayos clínicos a doble ciego, aleatorizados, cruzados, con 3 meses de tratamiento con la terapia de resincronización cardíaca (con electrodos en el seno coronario, ápex del ventrículo derecho y optimizando el intervalo auriculoventricular). En el MUSTIC-AF se incluyó a pacientes con fibrilación auricular con frecuencia cardíaca lenta o con ablación del nodo auriculoventricular, todos ellos con marcapasos. Los pacientes debían presentar insuficiencia cardíaca en clase funcional III de la NYHA, con una fracción de eyección ≤ 35% y un complejo QRS ensanchado (150 ms o más en el MUSTIC y 200 ms o más en el MUSTIC-AF). La mínima diferencia que se pretendía obtener era de un 10%. Como objetivos se establecieron la calidad de vida, el consumo de oxígeno, el test de los 6 min y la tasa de hospitalización. Inicialmente se incluyó a 67 pacientes en el MUSTIC y a 64 en el MUSTIC-AF. Completaron el estudio 48 y 41 pacientes, respectivamente. La edad media fue de 64 años y la mayor parte eran varones. En cuanto a los resultados, en ambos casos se obtuvo un incremento significativo en el consumo de oxígeno, en el test de los 6 min y en la calidad de vida, así como una menor tasa de hospitalizaciones. Estos estudios fueron los primeros ensayos clínicos aleatorizados que se realizaron para valorar la terapia de resincronización cardíaca. El principal defecto de estos estudios fue que no ofrecieron datos claros acerca del descenso a largo plazo de la mortalidad y la morbilidad en los pacientes sometidos a terapia de resincronización cardíaca.

En el estudio MIRACLE[35] se reclutó a 266 enfermos, con un seguimiento medio de 6 meses. El estudio fue a doble ciego, prospectivo y paralelo. Únicamente el implantador conocía si el paciente pertenecía al grupo control o no. En cuanto a los criterios de inclusión, los pacientes debían encontrarse en clase funcional III, con fracción de eyección disminuida (≤ 35%), complejo QRS ensanchado (≥ 130 ms) y diámetro telediastólico aumentado (> 55 mm). La media de edad de los pacientes fue de 64 años, con un 69% de varones. La fracción de eyección media fue del 22% y el volumen telediastólico, de 70 mm, con un complejo QRS medio de 165 ms. La tasa de éxito de la implantación fue del 93%. Los resultados más significativos del estudio MIRACLE fueron que la terapia de resincronización cardíaca mejoró los síntomas, la calidad de vida, la capacidad de ejercicio y la fracción de eyección, con un descenso de las dimensiones del ventrículo izquierdo. Sin embargo, el estudio no fue diseñado para valorar la morbilidad y la mortalidad en los pacientes sometidos a terapia de resincronización cardíaca.

Otro de los estudios mediante el cual se valoró el efecto a largo plazo en los pacientes sometidos a terapia de resincronización cardíaca fue el CONTAK-CD[36]. En este estudio se implantaron desfibriladores (todos los pacientes incluidos en el estudio tenían indicación para el uso del desfibrilador) con capacidad para resincronizar el ventrículo con implantación transvenosa de los electrodos y el dispositivo colocado de forma subcutánea, a diferencia del CONTAK-CHF, donde la implantación se hizo mediante toracotomía[37]. El estudio fue a doble ciego. El objetivo principal del estudio fue determinar el efecto de la terapia de resincronización cardíaca en la morbilidad (hospitalización por insuficiencia cardíaca, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca) y la mortalidad a corto plazo. Como objetivos secundarios se incluyeron la capacidad de ejercicio y los síntomas. Los pacientes presentaban clase funcional II-IV de la NYHA, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida (≤ 35%) y un complejo QRS ensanchado (≥ 120 ms). Debían encontrarse en ritmo sinusal y tener indicación para desfibrilador automático implantable. Se aleatorizó a 409 pacientes (de los 501 que fueron reclutados) con una edad media de 66 años. La mayor parte de los enfermos (58%) se encontraba en clase funcional III; el 33%, en clase funcional II, y el 9% restante, en clase funcional IV. La fracción de eyección media del ventrículo izquierdo fue del 21%. El complejo QRS medio fue de 158 ms. En todos los casos se optimizó el tratamiento médico según la tolerancia del enfermo. En cuanto al objetivo primario, no hubo diferencias estadísticamente significativas, pues la mortalidad encontrada fue del 5%, cuando el estudio se diseñó para una mortalidad esperada del 15%. Por otra parte, al inicio se estimó un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca del 30%, pero finalmente fue del 21%. Sin embargo, en los pacientes sometidos a terapia de resincronización cardíaca hubo reducción de la mortalidad (23%) y el número de hospitalizaciones (13%) y em-

peoramiento de la insuficiencia cardíaca (26%). Hubo una reducción estadísticamente significativa en los diámetros del ventrículo izquierdo, aumento en el consumo de oxígeno máximo y mejora de la clase funcional. En este estudio no hubo diferencias significativas en cuanto a la calidad de vida ni en el test de los 6 min.

Se ha realizado un metaanálisis de los ensayos clínicos controlados realizados con resincronización cardíaca hasta el año 2002. En él se incluyeron 4 ensayos clínicos (CONTAK-CD, InSync ICD, MIRACLE y MUSTIC). Los resultados confirman que hay una reducción significativa de la mortalidad por insuficiencia cardíaca progresiva en un 51% (*odds ratio* [OR] = 0,49; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,25-0,93). Asimismo, se encontró una reducción del 23% de la mortalidad total en pacientes tratados con resincronización, aunque no alcanzó significación estadística[39].

SELECCIÓN DEL PACIENTE PARA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA

La identificación del paciente que se beneficiará de la terapia de resincronización es una cuestión de vital importancia para la utilización apropiada y con una buena relación coste-efectividad (tabla 2). Dado que en todos los estudios y series se observa una tasa elevada de no respondedores a la terapia, parece claro que no hay una forma sencilla y convencional de definir qué paciente se beneficiará de ella. La evidencia actual no apoya que el electrocardiograma de superficie y la duración del complejo QRS sean capaces de predecir qué pacientes se beneficiarán más de la terapia. Para ello se emplean diferentes criterios, como tratar de cuantificar la asincronía del ventrículo izquierdo y, posteriormente, lograr su corrección en la mayor medida posible.

Analizando los diferentes estudios realizados hasta el momento, el paciente que más se beneficiará de la terapia de resincronización cardíaca es el que presenta una miocardiopatía dilatada con disfunción sistólica importante (fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 30%), diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo aumentado (> 60 mm), clase funcional de la NYHA III o IV y síntomas de insuficiencia cardíaca a pesar de un tratamiento médico óptimo.

Sin embargo, en todos los estudios clínicos hay alrededor de un 30% de pacientes que no mejoran con la estimulación biventricular, sin que estén claros los predictores del fracaso o el éxito de la terapia. A pesar de que la duración del complejo QRS ha sido referencia de indicación así como de eficacia de la resincronización, no es predictora de la respuesta a la terapia también guiada por la reducción de la duración del complejo QRS. Hay diversas explicaciones posibles. Una sería que el patrón de bloqueo de rama izquierda, considerado como el obtenido de la unión de todos estos pacientes, sea en realidad heterogéneo y agrupe patrones de activación que pueden ser totalmente distintos. Otros predictores pueden ser la cardiopatía subyacente, ya que la respuesta puede ser distinta en presencia de miocardiopatía dilatada o isquémica, así como la activación y contracción ventricular. También es importante valorar el efecto del bloqueo de rama izquierda, así como el efecto de la estimulación sobre el ventrículo izquierdo y sobre la insuficiencia mitral. Distintos autores han mostrado que la mejoría del grado de insuficiencia mitral se relaciona con la mejora de la capacidad funcional a medio plazo.

TABLA 2. **¿Qué pacientes se beneficiarán más de la terapia de resincronización?**

1.	Insuficiencia cardíaca avanzada a pesar del tratamiento médico óptimo
2.	Asincronía ventricular (inter e intraventricular) Eléctrica: electrocardiograma Mecánica: ecocardiograma
3.	Implantación satisfactoria de los electrodos Posición óptima de los electrodos en los ventrículos izquierdo y derecho
4.	Optimación y programación Retraso auriculoventricular e interventricular
5.	Prevención muerte súbita cardíaca

Los pacientes que reciben terapia de resincronización generalmente tienen complejos QRS con una duración entre 120 y 200 ms. En un estudio de Yu et al[40], los pacientes con un complejo QRS de 120-150 ms obtuvieron menos beneficio que los pacientes con un QRS > 150 ms. Los pacientes no respondedores parecían tener menos asincronía en el estudio con Doppler tisular. También los mismos autores han publicado otro artículo en el que han demostrado que algunos pacientes con insuficiencia cardíaca y complejo QRS estrecho sí se benefician de la resincronización. Aproximadamente la mitad de los pacientes con insuficiencia cardíaca y complejo QRS de duración normal presentaba asimetría[40].

En diversos estudios, el análisis ecocardiográfico con eco-Doppler tisular fue el mejor predictor de la mejora en la función ventricular y la reducción de los volúmenes ventriculares con resincronización en pacientes con miocardiopatía dilatada, y en otros fue capaz de evaluar el retraso regional de la contracción cardíaca y, por tanto, preseleccionar el sitio de estimulación[41,42]. El estudio CARE-HF, que aún no ha finalizado, emplea criterios de inclusión ecocardiográficos de asincronía, como tiempo de eyección aórtica retrasado (> 140 ms), retraso interventricular de eyección aórtica y pulmonar > 40 ms y retraso de activación en la pared posterolateral del ventrículo izquierdo[43]. Por otra parte, la resincronización cardíaca no ha mostrado

tanta efectividad en pacientes en clase funcional IV que requieren soporte inotrópico permanente[44].

En la última actualización de las guías de indicación de marcapasos y desfibriladores publicada en 2002 se consideró la indicación de resincronización cardíaca como de clase IIa en pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática o isquémica, clase funcional III-IV rebelde a tratamiento, complejo QRS prolongado > 130 ms, diámetro diastólico de ventrículo izquierdo > 55 mm y fracción de eyección ventricular izquierda < 35% (nivel de evidencia A)[45].

Bradley et al[39], en un metaanálisis publicado recientemente que incluye los últimos estudios multicéntricos sobre la resincronización cardíaca, señalan que la terapia de resincronización cardíaca reduce la mortalidad por insuficiencia cardíaca en un 51% con respecto a los controles, con una tasa relativamente baja de efectos secundarios.

En la actualidad hay un nivel de evidencia A para la indicación de la terapia de estimulación biventricular que, de ser IIA, ha pasado a ser I.

ESTIMULACIÓN EN EL VENTRÍCULO IZQUIERDO FRENTE A BIVENTRICULAR

Los estudios realizados en pacientes con enfermedad aguda han demostrado una mejoría hemodinámica significativa tras la estimulación biventricular en comparación con la estimulación de ventrículo derecho aislada. Sin embargo, no ocurrió lo mismo entre la estimulación biventricular y sólo en el ventrículo izquierdo; incluso algunos de estos estudios han demostrado una efecto superior de la estimulación ventricular izquierda. Muchos datos hemodinámicos confirman que la estimulación en el ventrículo izquierdo por sí sola puede mejorar los parámetros, independientemente de la estimulación en el ventrículo derecho. Algunos estudios, como el de Auricchio et al[46], sugieren que la estimulación en el ventrículo izquierdo es lo importante. Es posible, pues, que la estimulación única en el ventrículo izquierdo con un complejo QRS amplio tenga en muchos pacientes un resultado idéntico a la estimulación biventricular[47]. Esto podría cuestionar la necesidad de implantar un electrodo adicional en el ventrículo derecho. Si se emplea el electrodo en el ventrículo derecho, hay que resaltar la necesidad de cuantificar el intervalo VV de estimulación entre ambos electrodos.

El estudio BELIEVE comparará los efectos de la terapia biventricular frente a la estimulación ventricular izquierda en pacientes con una indicación principal para un desfibrilador automático e insuficiencia cardíaca asociada con asincronía documentada de la contracción ventricular. De hecho, será el primer estudio aleatorizado de la estimulación biventricular frente a la ventricular izquierda aislada con un desfibrilador resincronizador.

OPTIMACIÓN POR ECOCARDIOGRAFÍA DE LA RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA

En todos los pacientes, la valoración de la asincronía ventricular ecocardiográfica se debe hacer de forma individualizada para obtener el máximo beneficio de este tratamiento, tanto antes de la implantación del dispositivo de estimulación biventricular como después de su implantación, para poder determinar los parámetros óptimos en cada paciente y, de esta forma, conseguir la mejor sincronía posible. Como criterios ecocardiográficos de asincronía se han utilizado, entre otros, la determinación del retraso de preeyección aórtica > 140 ms, el retraso mecánico interventricular (> 40 ms) medido como la diferencia de tiempo entre el retraso desde el inicio del complejo QRS a la eyección pulmonar y el retraso desde el inicio del complejo QRS a la eyección aórtica. Asimismo, se ha utilizado la activación retrasada de la pared posterolateral como marcador.

Una vez se han colocado los electrodos en la ubicación adecuada (aurícula derecha si procede, ventrículo derecho y ramas laterales del seno coronario), se valora mediante eco-Doppler y, más recientemente, mediante eco-Doppler tisular la estimulación más adecuada para conseguir el grado óptimo de sincronía ventricular. Para mejorar los efectos de la terapia biventricular se debe optimar el intervalo auriculoventricular con la ayuda del cierre de la válvula mitral y de las ondas E y A del llenado auricular[48,49], y también con ayuda de la eco-Doppler y el método descrito por Ritter et al[49], así como el intervalo VV o los retrasos de estimulación entre los ventrículos izquierdo y derecho. Siempre se debe evaluar ecocardiográficamente tanto la presencia de asincronía (en la figura 5 se muestra un estudio de asincronía mediante Doppler tisular) como la repercusión en la función sistólica (fig. 6) o la presencia de insuficiencia mitral (fig. 7).

SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

Debido a que los pacientes sometidos a terapia de resincronización cardíaca tienen una función ventricular disminuida, clase funcional de la NYHA III-IV y retraso de la conducción ventricular, se ha propuesto que su seguimiento debe ser estrechamente realizado por un equipo de especialistas formado por una enfermera y un médico, expertos en el manejo de la insuficiencia cardíaca, y por un electrofisiólogo.

Durante las revisiones se analizará el funcionamiento del dispositivo, mediante un electrocardiograma de 12 derivaciones, y el retraso auriculoventricular óptimo y el interventricular, así como los cambios en el ritmo cardíaco, como la fibrilación auricular.

La educación del enfermo es fundamental y se le enseñará qué signos y síntomas son orientativos de un

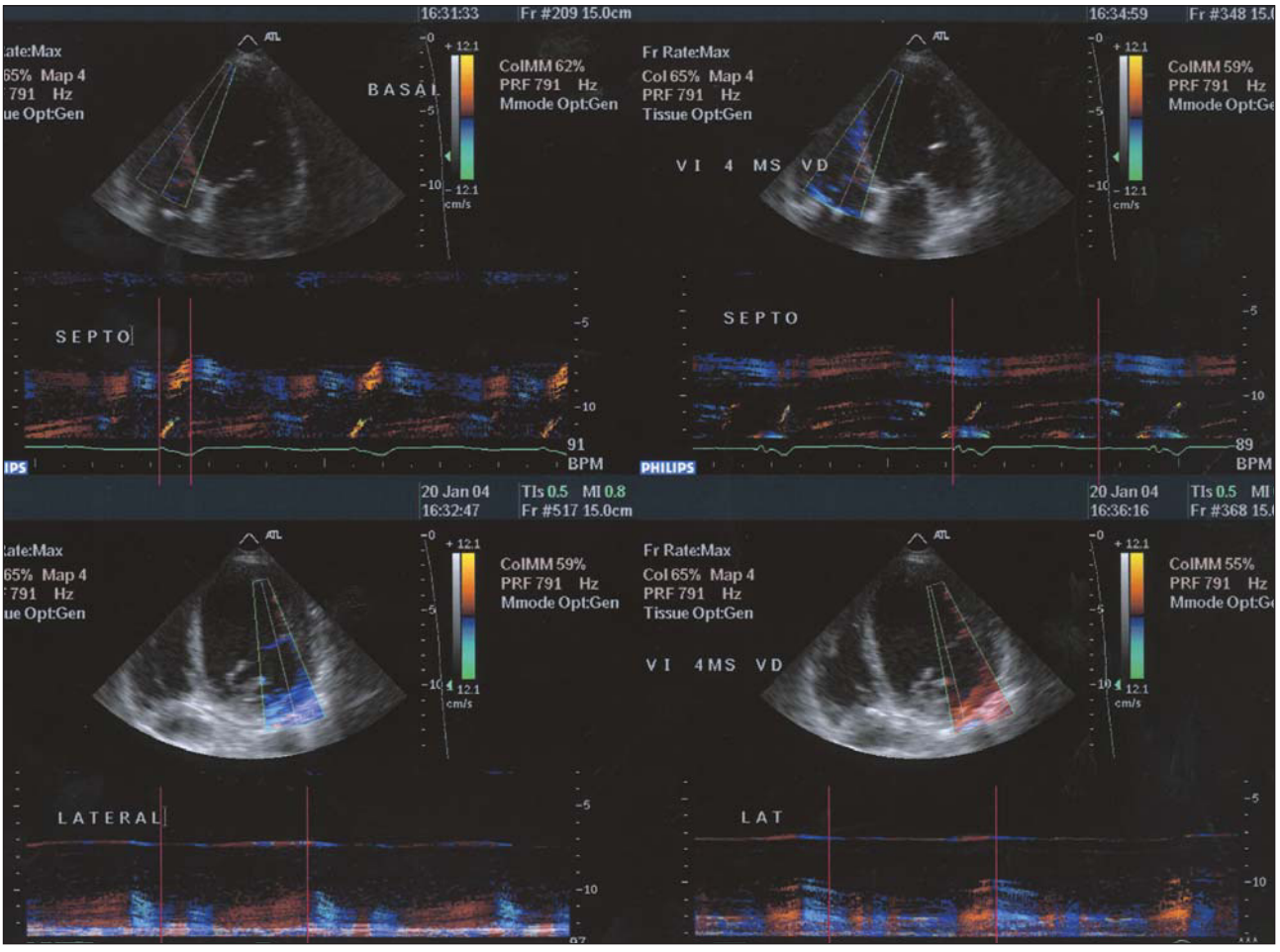

Fig. 5. Análisis del grado de asincronía con eco-Doppler tisular en modo M. Las 2 imágenes de la izquierda representan el tiempo en que se produce el pico de contracción sistólica en el septo (arriba) y en la cara lateral (abajo) con respecto al comienzo del complejo QRS. Obsérvese el marcado retraso en la cara lateral. Las 2 imágenes de la derecha representan los mismos tiempos tras la estimulación biventricular. Se aprecia la sincronización de los tiempos de contracción.

empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. El tratamiento médico será optimado. Durante el primer año se recomienda que las revisiones se realicen cada 3 meses, para posteriormente irse distanciando. Del mismo modo, a los 3 años de la implantación del dispositivo, las visitas deberían realizarse de nuevo cada 3 meses debido al agotamiento de la batería.

Además de los parámetros clínicos y hemodinámicos para valorar la respuesta a la terapia de estimulación biventricular, se está empezando a utilizar parámetros bioquímicos para evaluar la respuesta al tratamiento. Entre ellos destaca el control de los péptidos natriuréticos (BNP). El BNP es secretado por el ventrículo izquierdo y ha sido utilizado para el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Varios estudios demuestran un descenso en los valores de BNP en la respuesta al tratamiento de resincronización cardíaca.

¿MARCAPASOS O DESFIBRILADOR PARA RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA?

Un importante porcentaje de pacientes incluidos en los diferentes estudios de desfibriladores presenta insuficiencia cardíaca y/o disfunción ventricular. Así ocurrió en el estudio AVID[50], en el que se incluyó a 1.016 pacientes supervivientes de un evento cardíaco, bien por taquicardia ventricular, bien por fibrilación ventricular. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenía insuficiencia cardíaca y la mayoría, una disfunción sistólica ventricular importante. Los pacientes con desfibrilador presentaban un 50% menos riesgo de muerte súbita y de muerte no cardiopática con respecto a los pacientes sometidos a terapia farmacológica. En el MADIT II[51] se reclutó a pacientes con fracción de eyección disminuida (≤ 30%) e infarto de miocardio previo. Este estudio demostró una reducción de la mortalidad del 31% respecto al grupo tratado con tera-

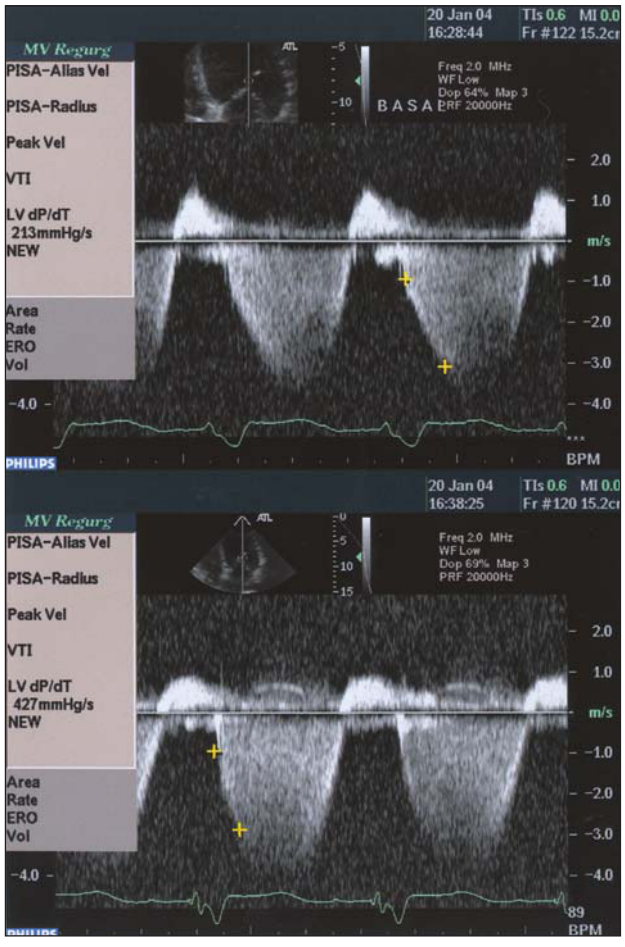

Fig. 6. Estudio de la función sistólica mediante el dP/dT obtenido de la curva de insuficiencia mitral antes y después de la resincronización con marcapasos biventricular en el mismo paciente de la figura 1. El dP/dT basal de 213 mmHg/s mejora al doble de su valor hasta 427 mmHg/s (abajo).

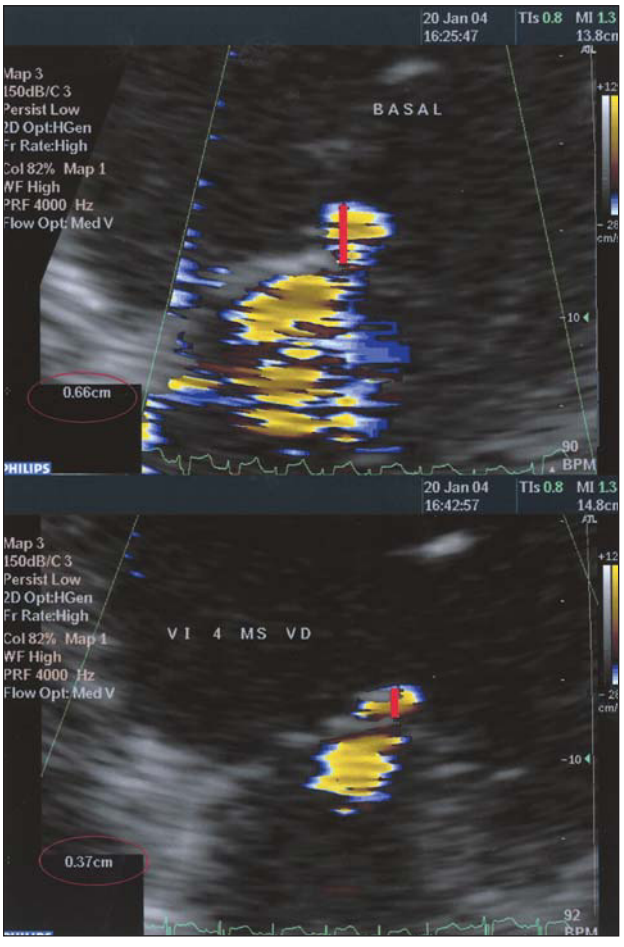

Fig. 7. Estudio de la severidad de la insuficiencia mitral mediante el método PISA antes (arriba) y después (abajo) de la resincronización. Manteniendo el mismo LN de 28,8 cm/s, el radio del flujo de convergencia proximal disminuye de 0,66 a 0,37 cm, lo que implica que el flujo regurgitante disminuye de 78,8 a 22,7 ml/s.

pia convencional. En un análisis retrospectivo realizado por Stellbrink et al[52], estos autores concluyeron que el 7,3% de los pacientes en clase funcional III con desfibrilador debería ser resincronizado, así como un 12,5% de los pacientes en clase funcional II y III.

El estudio COMPANION[53] ha publicado recientemente los resultados preliminares (fig. 8). Es el estudio más amplio realizado hasta el momento en pacientes con insuficiencia cardíaca a los que se implanta un dispositivo de resincronización. El objetivo primario fue la mortalidad y la hospitalización por cualquier causa de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Los objetivos secundarios fueron la hospitalización por causa cardiovascular, la muerte debida a cualquier causa, el rendimiento durante el ejercicio físico y la calidad de vida. En el estudio se reclutó a más de 1.600 enfermos con optimación del tratamiento médico según la tolerancia de cada paciente. Se hicieron 3 grupos. El primero (20%) estaba constituido por pacientes con terapia farmacológica óptima. El segundo (40%), por pacientes con el tratamiento farmacológico óptimo y un dispositivo con terapia de resincronización cardíaca. El último de los grupos (40%) estaba constituido por enfermos con tratamiento farmacológico óptimo más un dispositivo con capacidad de resincronización cardíaca y desfibrilación. Los resultados, según los análisis preliminares, son una reducción del 19% de la mortalidad debida a cualquier causa y la hospitalización debida a cualquier causa combinadas en los pacientes con insuficiencia cardíaca a los que se implantó un marcapasos con resincronización cardíaca, y reducción del 43% de la mortalidad debida a cualquier causa para los pacientes con insuficiencia cardíaca a los que se implantó un dispositivo de desfibrilación con terapia de resincronización cardíaca ($p < 0,05$).

Por otra parte, también se han publicado los resultados del estudio MIRACLE ICD[54], que han mostrado que la combinación de desfibrilador con resincroniza-

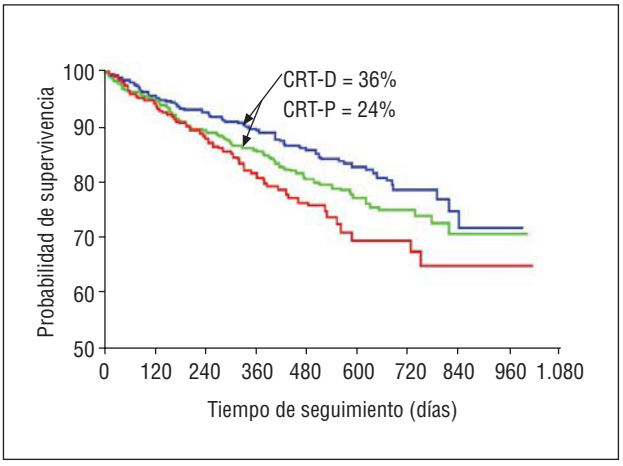

Fig. 8. Curva de Kaplan-Meier que muestra los resultados de la mortalidad a un año del estudio COMPANION. La línea azul muestra la probabilidad de los pacientes portadores de desfibrilador asociado a resincronización (reducción significativa del 36% de mortalidad); la línea verde, los pacientes con resincronización asociada a marcapasos y la línea roja, los pacientes con tratamiento farmacológico optimado.

ción mejora la calidad de vida, la clase funcional y la duración de ejercicio en pacientes con arritmias ventriculares malignas e insuficiencia cardíaca, sin proarritmia y sin comprometer la propia eficacia del desfibrilador. El estudio BELIEVE, que aún no ha concluido, comparará los efectos de la terapia biventricular con los de la estimulación ventricular izquierda en pacientes con una indicación principal para un desfibrilador automático e insuficiencia cardíaca asociada con asincronía documentada de la contracción ventricular. Lo que siempre es importante cuando utilizamos un desfibrilador asociado a resincronización es comprobar la adecuada captura y evitar el sobresensado ventricular, que podría ocasionar la aplicación de terapias inapropiadas[55].

PRESENTE Y FUTURO DE LA RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA

Todavía quedan muchos interrogantes por resolver o confirmar en cuanto a la resincronización cardíaca: ¿mejora la supervivencia de los pacientes?, ¿tendrá el mismo efecto en la prevención de la muerte súbita que en la mortalidad por disfunción sistólica?, ¿cuál es el efecto de la resincronización en el remodelado ventricular a largo plazo?, ¿tendrá el mismo efecto en los pacientes asintomáticos o poco sintomáticos?, ¿cuál es el efecto de la resincronización cardíaca en la aparición de arritmias cardíacas en los pacientes con insuficiencia cardíaca?, ¿cómo afecta la estimulación biventricular a los pacientes que presentan disfunción diastólica?, ¿se consiguen los mismos resultados según la etiología de la insuficiencia cardíaca sea idiopática o isquémica?, ¿obtendrán el mismo beneficio los pacientes que se encuentran en fibrilación auricular?, ¿cuáles son los efectos de la resincronización en los sujetos con bloqueo de rama derecha?

En la actualidad se están desarrollando diferentes estudios controlados que darán respuesta a la mayoría de las cuestiones antes planteadas. El estudio CARE-HF[42], que aún no ha finalizado, tiene un diseño abierto y compara los efectos de la terapia de resincronización cardíaca frente a placebo; su objetivo primario es la mortalidad por cualquier causa y la hospitalización de origen cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardíaca, disfunción sistólica y asincronía ventricular izquierda. El seguimiento mínimo será de 18 meses. El estudio PERFECT está reclutando a pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular que necesitan dispositivos de estimulación cardíaca, para comparar los efectos de la estimulación ventricular derecha con la estimulación biventricular; tiene como objetivo principal la mortalidad y la morbilidad. El reclutamiento se ha calculado en 2 años, con un seguimiento de 12 meses.

La estimulación ventricular izquierda puede no sólo revertir el remodelado ventricular producido durante el bloqueo de rama, sino también prevenirlo en determinados pacientes que recibirán estimulación ventricular derecha permanente, por ejemplo, por bloqueo auriculoventricular. Diversos estudios han mostrado que la estimulación derecha permanente, incluso en pacientes con función ventricular izquierda preservada, tiene un efecto deletéreo en la función cardíaca. En el estudio DAVID[18] se publican datos similiares, que muestran que la estimulación DDDR comparada con VVI en pacientes con un desfibrilador se asociaba con una tasa combinada más elevada de muerte o ingresos o insuficiencia cardíaca. Más de un 60% de los pacientes con DDDR recibían estimulación derecha continua. Este tema está siendo objeto de estudios y tendremos datos en el futuro.

No sólo se ha analizado el efecto de la resincronización en pacientes con bloqueo de rama izquierda. También se ha descrito su utilización en pacientes con bloqueo de rama derecha y disfunción ventricular con mejoría en los parámetros hemodinámicos. Estos hallazgos también se pueden interpretar en el contexto de enfermedad difusa del haz de His-Purkinje, con retrasos, en realidad, no sólo en la rama derecha, aparente en el electrocardiograma, sino también en la rama contralateral.

CONCLUSIONES

Un alto porcentaje de pacientes obtiene mejoría clínica tras el implante de un dispositivo de resincronización y, por tanto, la terapia de resincronización cardíaca es una alternativa terapéutica válida en muchos pacientes con disfunción ventricular sistólica asociada a bloqueo de rama izquierda. Igualmente, es una op-

ción en pacientes no candidatos a trasplante cardíaco y como terapia «puente» al trasplante. Todavía quedan numerosos interrogantes por resolver. Los nuevos estudios que se están desarrollando nos ayudarán a delimitar claramente qué pacientes son los que más se beneficiarán de este tratamiento y cómo optimarlo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fuster V. Epidemic of cardiovascular disease and stroke: the three main challenges. Circulation 1999;99:1132-7.
2. Garg R, Packer M, Pitt B. Heart failure in the 1990s: evolution of a major public health program in cardiovascular medicine. J Am Coll Cardiol 1993;22:A3-5.
3. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure. J Am Coll Cardiol 1993;22:A6-13.
4. Shocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, Ross EA. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. J Am Coll Cardiol 1992;20:301-6.
5. McMurray JJV, Petrie MC, Murdoch DR, Davie AP. Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden. Eur Heart J 1998;19:9-16.
6. Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P, Banegas Banegas JR, Del Rey Calero J. Trends in hospitalization and mortality for heart failure in Spain, 1980-1993. Eur Heart J 1997;18:1771-9.
7. Cohn JN, Archivald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med 1986;314:1547-52.
8. The CONSENSUS Trial Study Group: effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Survival Study. Group (CONSENSUS). N Engl J Med 1987;316:1429-35.
9. Gras D, Cebron JP, Brunel P, Leurent B, Banus Y. Optimal stimulation of the left ventricle. J Cardiovasc Electrophysiol 2002; 13:S57-62.
10. Yu C-M, Chau E, Sanderson J, Fan K, Tang MO, Fung WH, et al. Tissue Doppler ecocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. Circulation 2002;105:438-45.
11. Gottipaty VK. The resting electrocardiogram provides a sensitive and inexpensive marker or prognosis in patients with chronic heart failure [abstract]. J Am Coll Cardiol 1999;33:A145.
12. Havranek E, Masoudi F, Westfall K, Wolfe P, Ordin DL, Krumholz HM. Spectrum of heart failure in older patients: results from the National Heart Failure project. Am Heart J 2002;143:412-7.
13. Shenkman HJ, Pampati V, Khandelwal AK, McKinnon J, Nori D, Kaatz S, et al. Congestive heart failure and QRS duration: establishing prognosis study. Chest 2002;122:528-34.
14. Schoeller R, Andresen D, Buttner P, Oezcelik K, Vey G, Schroder R. First- or second-degree atrioventricular block as a risk factor in idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1993;71:720-6.
15. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. Circulation 1997;95:2660-7.
16. Farwell D, Patel N, Hall A, Ralph S, Sulke AN. How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? Eur Heart J 2000;21:1246-50.
17. Sweeney M, Hellkamp A, Ellenbogen K, Greenspon A, Freedman R, Lee K, et al. Adverse effects of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. Circulation 2003;107:2932-7.
18. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, et al. Dual-chamber pacing or ventricular back-up pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI implantable defibrillator (DAVID) trial. JAMA 2002; 288:3115-23.
19. De Teresa PA, Chamorro JL. An even more physiological pacing: changing the sequence of ventricular activation. Vienna: Proceedings, VIIth World Symposium of Cardiac Pacing, 1983; p. 95-100.
20. Hochleitner M, Hortnagl H, Ng CK, Hortnagl H, Gschnitzer F, Zechmann W. Usefulness of physiologic dual-chamber pacing in drug resistant idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1990;66:198-202.
21. Linde C, Gadler F, Edner M, Nordlander R, Rosenqvist M, Ryden L. Results of atrioventricular synchronous pacing with optimized delay in patients with sever congestive heart failure. Am J Cardiol 1995;75:919-23.
22. Gold MR, Feliciano Z, Gottlieb SS, Fisher ML. Dual-chamber pacing with a short atrioventricular delay in congestive heart failure: a randomized study. J Am Coll Cardiol 1995;26:967-73.
23. Gold MR, Foster AH, Shorofsky SR. Lead system optimization for transvenous defibrillation. Am J Cardiol 1997;80:1163-7.
24. Cooklin M, Olsovsky MR, Brockman RG, Shorofsky SR, Gold MR. Atrial defibrillation with a transvenous lead: a randomized comparison of active can shocking pathways. J Am Coll Cardiol 1999;34:358-62.
25. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure: the pacing therapies for congestive heart failure study group. The Guidant congestive heart failure research group. Circulation 1999;99:2993-3001.
26. Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, Gras D, Backdach H, Mundler O, et al. Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. Pacing Clin Electrophysiol 1996;19:1748-57.
27. Leclercq C, Kass D. Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. J Am Coll Cardiol 2002;39:194-201.
28. Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, Mansourati J, Munier S, Boschat J, et al. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study. Circulation 1997;96:3273-7.
29. Leclercq C, Cazeau S, Le Breton H, Ritter P, Mabo P, Gras D, et al. Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure. J Am Coll Cardiol 1998;32:1825-31.
30. Nelson GS, Berger RD, Fetics BJ, Talbot M, Spinelli JC, Hare JM, et al. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. Circulation 2000;102:3053-9.
31. Zardini M, Tritto M, Bargiggia G. The InSync Italian Registry: analysis of clinical outcome and considerations on the selection of candidates to left ventricular resynchronization. Eur Heart J 2000;2:J16-22.
32. Huth C, Friedl A, Klein H, Auricchio A. Pacing therapies for congestive heart failure considering the results of the PATH-CHF study. Z Kardiol 2001;90(Suppl 1):10-5.
33. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. N Engl J Med 2001;344:873-80.
34. 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;40:111-8.
35. Abraham WT. Rationale and desing of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with advanced heart failure: the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). J Card Fail 2000;6:369-80.

36. Thackray S, Coletta A, Jones P, Dunn A, Clark AL, Cleland JGF. Clinical trials update: Highlights of the Scientific Sessions of Heart Failure 2001, a meeting of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. CONTAK-CD, CHRISTMAS, OPTIME-CHF. Eur J Heart Fail 2001;3:491-4.
37. Saxon LA, Boehmer JP, Hummel J, Kacet S, De Marco T, Naccarelli G, et al. Biventricular pacing in patients with congestive heart failure: two prospective randomized trials. Am J Cardiol 1999;83:D120-3.
38. García Bolao I, Macías A, Alegría E, Berenguer A, Gavira J, Azcárate P, et al. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada mediante estimulación biventricular. Experiencia inicial en una serie de 22 casos consecutivos. Rev Esp Cardiol 2003;56: 245-52.
39. Bradley D, Bradley E, Baughman K, Berger R, Calkins H, Goodman S, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure. A meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2003;289:730-40.
40. Yu CM, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. Heart 2003;89:54-60.
41. Sogaard P, Egeblad H, Kim WY, Jensen HK, Pedersen AK, Kristensen BO, et al. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodelling during long term cardiac resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol 2002;40:723-30.
42. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, Trambaiolo P, Fedele F, Santini M. Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing. J Am Coll Cardiol 2003;39:489-99.
43. Cleland JGF, Kappenberger LJ, Tavazzi L, Klein W, Erdmann E. Design and methodology of the CARE-HF trial. A randomised trial of cardiac resynchronization in patients with heart failure and ventricular dyssynchrony. Eur J Heart Fail 2001;3:481-9.
44. Huneycutt DC, Langberg J, Leon AR, Sith AL. Experience with cardiac resynchronization in heart failure patients requiring inotropic support [abstract]. PACE 2003;26:1041.
45. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article. Circulation 2002;106:2145-61.
46. Auricchio A, Ding J, Spinelli JC, Kramer AP, Salo RW, Hoersch W, et al, for the PATH-CHF Study group. Cardiac resynchronization therapy restores optimal atrioventricular mechanical timing in heart failure patients with ventricular conduction delay. J Am Coll Cardiol 2002;39:1163-9.
47. Alberca MT, García-Cosío F. Resincronización ventricular en la insuficiencia cardíaca: ¿un método bien establecido o una línea de progreso con muchos interrogantes? Rev Esp Cardiol 2003; 56:637-41.
48. Dubin AM, Feinstein JA, Reddy VM, Hanley FL, Van Hare GF, Rosenthal DN. Electrical resynchronization: a novel therapy for the failing right ventricle. Circulation 2003;107:2287-9.
49. Ritter P, Padeletti L, Gillio-Meina L, Gaggini G. Determination of the optimal atrioventricular delay in DDD pacing. Comparison between echo and peak endocardial acceleration measurements. Europace 1999;1:126-30.
50. The Antiarrhythmics Versus Implantable Desfibrillators (AVID) Investigators: a comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resucitated from near-fatal ventricular arrhythmias. N Engl J Med 1997;337:1576-83.
51. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2002;346:877-83.
52. Stellbrink C, Auricchio A, Diem B, Breidthardt OA, Kloss M, Schondube FA, et al. Potential benefit of biventricular pacing in patients with congestive heart failure and ventricular tachyarrhythmia. Am J Cardiol 1999;83:D143-50.
53. Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA. Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) trial, COMPANION Steering Committee and COMPANION Clinical investigators. J Card Fail 2000;6:276-85.
54. Young J, Abraham W, Smith A, Leon A, Lieberman R, Wilkoff B, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure. The MIRACLE ICD trial. JAMA 2003;289:2685-94.
55. García-Morán E, Mont L, Brugada J. Inappropriate tachycardia detection by a biventricular implantable cardioverter defibrillator. PACE 2002;25:123-4.