

# Resincronización y prevención de la muerte súbita en la insuficiencia cardíaca. De los ensayos a la práctica clínica

Lorenzo Silva Melchor, Pablo García-Pavía y Javier Ortigosa Aso

Hospital Universitario Puerta de Hierro. Servicio de Cardiología. Madrid. España.

La insuficiencia cardíaca es una de las enfermedades más prevalentes en los países desarrollados. La morbilidad y la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca sigue siendo importante pese a los avances en la terapia farmacológica. En los últimos años, los resultados de diversos ensayos clínicos han conducido a la incorporación del desfibrilador automático implantable y la estimulación biventricular (o terapia de resincronización cardíaca) en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. El propósito de esta revisión es, por tanto, presentar la evidencia disponible para la utilización de estos dispositivos en la práctica clínica habitual.

**Palabras clave:** *Insuficiencia cardíaca. Resincronización cardíaca. Desfibrilador automático implantable. Muerte súbita.*

## Cardiac Resynchronization Therapy and Prevention of Sudden Cardiac Death in Heart Failure. From Clinical Trials to Clinical Practice

Heart failure is one of the most prevalent diseases in industrialized countries. Despite advances in pharmacologic therapy, morbidity and mortality in patients with heart failure remain high. In recent years, the results of numerous clinical trials have led to the incorporation of implantable cardioverter-defibrillators and biventricular pacing (or cardiac resynchronization therapy) into the management of patients with chronic heart failure. The purpose of this review, therefore, was to present a summary of currently available data on the use of these devices in everyday clinical practice.

**Key words:** *Heart failure. Cardiac resynchronization therapy. Implantable cardioverter-defibrillators. Sudden cardiac death.*

## INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances en la farmacoterapia de la insuficiencia cardíaca en las últimas 2 décadas, todavía conlleva un mal pronóstico. Por dicho motivo, es necesario el desarrollo de nuevas terapias.

Para mejorar la supervivencia, dichas terapias deben reducir la muerte súbita cardíaca (MSC) (la causa más común de muerte en los pacientes con grado funcional I y II de la New York Heart Association [NYHA]) o la progresión de la insuficiencia cardíaca (la causa predominante de muerte en los pacientes con grado funcional III o IV de la NYHA)<sup>1,2</sup>.

Dos modelos de «dispositivos», el desfibrilador implantable (DAI) y el resincronizador con sus terapias, mejoran el pronóstico y la funcionalidad en la insuficiencia cardíaca.

El DAI no mejora la capacidad funcional, pero sí otorga beneficios en la mortalidad al prevenir la muer-

te súbita, mientras que la estimulación biventricular sincronizada con la aurícula o terapia de resincronización (TRC) confiere mejoría funcional, disminución de la progresión de insuficiencia cardíaca y mejoría de la mortalidad<sup>3</sup>.

De estas dos formas de terapia hablaremos en este capítulo; nuestra misión será trasladar a la práctica clínica, con sus asertos e interrogantes, toda la información de la que disponemos y nuestra propia experiencia.

## RESINCRONIZACIÓN

La racionalidad del uso de la terapia de resincronización en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca se basa en la observación de que la presencia de un bloqueo de rama o un trastorno de la conducción inter-ventricular empeora el pronóstico de la insuficiencia cardíaca secundaria a disfunción sistólica, al causar disincronía ventricular y reducir la eficiencia de la contracción<sup>4,5</sup> (fig. 1).

## Mecanismos del beneficio

La terapia de resincronización proporciona beneficios en los pacientes con insuficiencia cardíaca mediante diversos mecanismos (tabla 1).

Correspondencia: Dr. L. Silva Melchor.  
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Puerta de Hierro.  
San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid. España.  
Correo electrónico: lsilva@medynet.com

ABREVIATURAS
ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina.
DAI: desfibrilador automático implantable.
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.
MSC: muerte súbita cardiaca.
RR: riesgo relativo.
TRC: terapia de resincronización cardiaca.
TRC-D: terapia de resincronización más DAI.
VTS: volumen telesistólico.

**TABLA 1. Efectos deletéreos de la disincronía ventricular**

La activación retrasada y no homogénea del ventrículo izquierdo
Reduce
– El volumen de expulsión
– La fracción de eyección
– El tiempo de eyección aórtica
dP/dT
Aumenta
– Los volúmenes telesistólicos y diastólicos
– La insuficiencia mitral
Promueve
– Situaciones anormales de estrés de la pared

### Mejoría de la función contráctil

Al corregir la disincronía intraventricular, mejora la función contráctil del ventrículo izquierdo. La magnitud de este beneficio queda reflejada en los resultados de los estudios CARE-HF<sup>3</sup> y MIRACLE<sup>6</sup>.

En el CARE-HF, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) media era del 25% basalmente; el grupo con TRC aumentó la FEVI el 3,7% en 3 meses y el 6,9% en 18 meses con respecto al grupo sin TRC. La presión arterial sistólica en el grupo de TRC aumentó alrededor de 6 mmHg y conllevó una reducción plasmática de las cifras de la fracción terminal del péptido natriurético B (NT-proBNP) de 225 pg/ml a los 3 meses y de 1.122 pg/ml a los 18 meses en el grupo de TRC (media basal de 1.800 a 1.900 pg/ml).

Los beneficios de la resincronización se asocian con mejoría de la coordinación en la contracción global; cuanto mayor es el retraso en el sistema de conducción, más inhomogénea es la contracción. La TRC con estimulación biventricular mejora la coordinación ventricular, que se traduce en mejoría de la FEVI<sup>7</sup>.

El beneficio sintomático (mejoría de la clase funcional o test de los 6 min) ocurre precozmente. Si no se

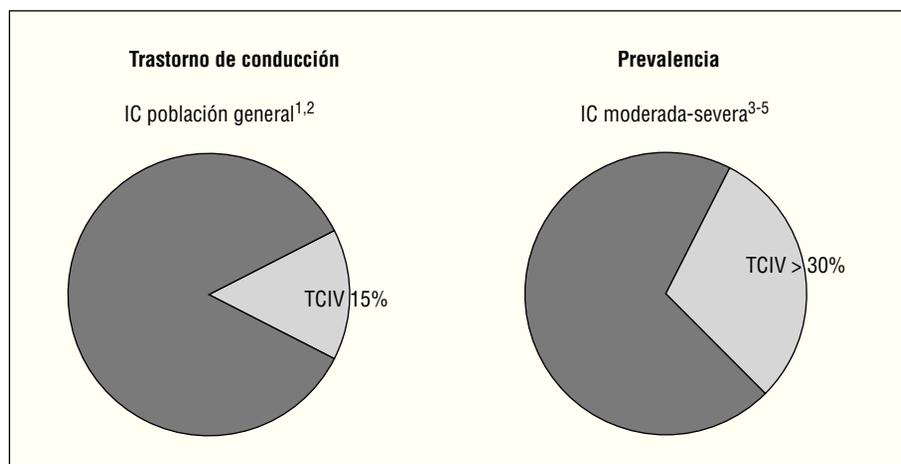
objetiva mejoría en los síntomas a las 4 o 6 semanas, es improbable que se produzca una respuesta tardía, a menos que haya una causa corregible como el posicionamiento del electrodo o el ajuste de los tiempos de estimulación<sup>8</sup>.

El beneficio de la TCR se asocia con la falta de efecto o una reducción pequeña en las demandas energéticas y el consumo de oxígeno del miocardio.

### Mejoría del remodelado

La estimulación biventricular se asocia con mejoría del remodelado en pacientes con insuficiencia cardiaca. La estimulación sincronizada se traduce en reducciones significativas en las dimensiones sistólicas y diastólicas del ventrículo izquierdo, disminución del área de regurgitación mitral y de la masa ventricular<sup>3,6,9</sup>.

La relación entre la mejoría del remodelado y el pronóstico fue evaluada en un estudio de 141 pacientes<sup>10</sup>. Los pacientes fueron seguidos mediante ecocardiograma y Doppler tisular que se realizaba basalmente y a los 3 y 6 meses tras instaurar TRC. Se consideraron respondedores con mejoría del remodelado los que tenían una reducción del volumen telesistólico (VTS) > 10%. A los 2 años de seguimiento en un



**Fig. 1.** Prevalencia del trastorno de la conducción en la insuficiencia cardiaca y la insuficiencia cardiaca severa. IC: insuficiencia cardiaca; TCIV: trastorno de la conducción intraventricular. Tomada de Havranek et al<sup>1</sup>; Shenkman et al<sup>2</sup>; Schoeller et al<sup>3</sup>; Aaronson et al<sup>4</sup> y Farwell et al<sup>5</sup>.

análisis multivariable entre parámetros clínicos y ecocardiográficos, sólo la reducción en el VTS fue un predictor independiente de todas las causas de mortalidad cardiovascular.

En las mejorías clínicas y hemodinámicas derivadas de la estimulación biventricular o del ventrículo izquierdo de forma aguda o crónica se incluyen, además:

- Aumento del índice cardiaco y reducción de la presión capilar pulmonar<sup>11</sup>.
- Capacidad de tolerar medicación neurohormonal más agresiva, en particular mayor tolerancia a los bloqueadores beta<sup>12</sup>.
- Mejoría de función diastólica entre respondedores<sup>13</sup>.
- Menor frecuencia de arritmias ventriculares y terapias con DAI en los pacientes tratados con dicho dispositivo a las cuales se les ha añadido TRC<sup>14</sup>.
- Mejoría en la variabilidad de la frecuencia cardiaca<sup>15</sup>.

### Candidatos potenciales

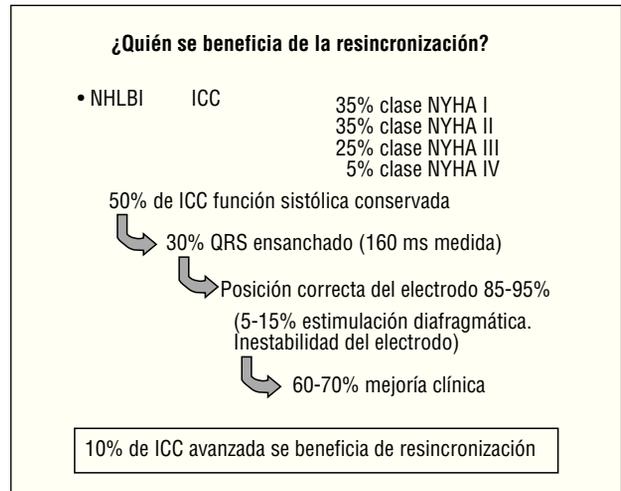
Aproximadamente entre el 20 y el 30% de los pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática tienen un trastorno de la conducción intraventricular y se calcula que un 10% de los pacientes con insuficiencia cardiaca no seleccionados podrían ser potenciales candidatos a terapia de resincronización (fig. 2).

Otro grupo de población que podría beneficiarse de la TRC es el grupo de pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada con un marcapasos por bradicardia sintomática, que suponen un 8-10% de dicha población; la magnitud del beneficio en dicha población de añadir un «tercer cable» para resincronizar es un tema de actualidad pendiente de respuesta. Los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada y marcapasos, probablemente por la disincronía de contracción causada por estimulación en ventrículo derecho (VD), tienen en algunas series una mortalidad del 49%, frente al 15% en la misma población sin marcapasos<sup>16</sup>. En cuanto a la edad, ningún estudio especifica un límite de edad con respecto al beneficio. En los dos estudios de mayor tamaño, COMPANION y CARE-HF<sup>3,17</sup>, la edad media fue de 65 años y el beneficio de la TRC fue similar entre los de mayor y menor edad. En un estudio observacional se objetivó un beneficio equivalente entre los pacientes  $\geq 70$  años (edad media de 76 años) frente a los pacientes  $< 70$  años (edad media de 56 años)<sup>18</sup>.

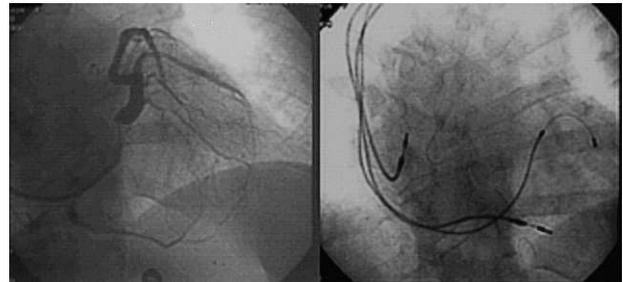
De los candidatos a DAI además de resincronización, hablaremos más adelante.

### Complicaciones de la implantación

Los riesgos asociados con la implantación de un dispositivo de TRC son relativamente pequeños y son similares a los riesgos y las complicaciones asociados



**Fig. 2.** Candidatos potenciales para resincronización. ICC: insuficiencia cardiaca crónica; NHLBI: National Heart, Lung and Blood Institute.



**Fig. 3.** Venografía de seno coronario y visión fluoroscópica de la implantación de un sistema tricameral.

con la implantación por vía venosa de un marcapasos permanente o un DAI (fig. 3). Los riesgos incluyen sangrado (1%), infección (1%), hematoma (1%), neumotórax (1%), derrame pericárdico con o sin taponamiento (1%) e infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte (0,2%).

La implantación por vía venosa de un electrodo en el ventrículo izquierdo para TRC se realiza a través del seno coronario y sus venas tributarias. Los riesgos específicos asociados con la implantación de un electrodo ventricular izquierdo incluyen disección coronaria y perforación (1%), falta de estimulación por desplazamiento del electrodo (5%), estimulación extracardiaca (5%) y los riesgos asociados con el contraste radiopaco intravenoso, incluido el fallo renal ( $< 1\%$ ). Los riesgos de proarritmia de la TRC son infrecuentísimos, aunque se ha descrito alargamiento del QT como riesgo arrítmico potencial<sup>19,20</sup>.

### Estudios clínicos. Apoyo a las indicaciones

Una serie de estudios aleatorizados, con diseño en paralelo o con cruce, han demostrado el valor de la

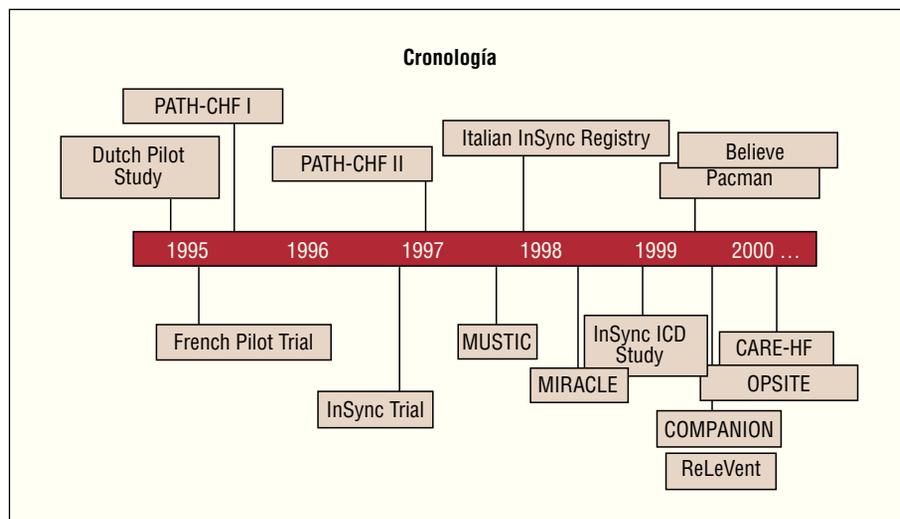


Fig. 4. Estudios de resincronización cardiaca: cronología.

TRC en pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica y trastorno de la conducción interventricular, más frecuentemente bloqueo de rama izquierda (BRI).

El apoyo a las indicaciones clínicas se basa actualmente en tres fuentes: un metaanálisis<sup>21</sup> de todos los estudios de TRC que no incluye el estudio CARE-HF, el estudio COMPANION<sup>17</sup> y, por último, el estudio CARE-HF<sup>3</sup>.

Los otros estudios aleatorizados, todos con diseño de cruce excepto MIRACLE<sup>22</sup>, son: MIRACLE-ICD<sup>23</sup>, MUSTIC<sup>24</sup>, PATH-CHF<sup>25</sup> y CONTAK CD<sup>26</sup> (fig. 4 y tablas 2 y 3).

La magnitud del beneficio de TRC está resumida en un metaanálisis<sup>21</sup> de 9 estudios aleatorizados de 3.216 pacientes que fue publicado antes del CARE-HF.

Los datos más destacados de este metaanálisis son:

- Una mayor probabilidad de mejorar al menos una clase de la New York Heart Association (NYHA) (el 58 frente al 37%; riesgo relativo [RR] = 1,6; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,3-1,9); dicha mejoría se asoció con un aumento de la distancia en el test de 6 min (diferencia media de 28 m) y con una mejoría en la calidad de vida.

- Reducción de hospitalización por insuficiencia cardiaca (RR = 0,65; IC del 95%, 0,48-0,88) en los pacientes con clase funcional III y IV.

- Reducción de la mortalidad global (RR = 0,79; IC del 95%, 0,66-0,96) debido fundamentalmente a menos muertes por insuficiencia cardiaca progresiva.

A continuación se describen las otras dos fuentes de información con mayor peso específico.

### Estudio CARE-HF<sup>3</sup>

Este estudio asigna a 813 pacientes con una edad media de 67 años, grado funcional de la NYHA III-IV (un 94% en clase III y un 62% no isquémicos), FEVI

≤ 35% y retraso de conducción intraventricular medio de 160 ms a TRC con estimulación biventricular más tratamiento médico óptimo o a tratamiento médico óptimo. Los pacientes con un complejo QRS entre 120 y 149 ms debían tener, además, criterios de disincronía ecocardiográfica. Se hizo un seguimiento medio de 29 meses. El objetivo primario del estudio fue la mortalidad y la hospitalización no prevista de cualquier causa por un evento cardiovascular grave; el objetivo secundario del estudio fue mortalidad por cualquier causa.

Los resultados del estudio pueden resumirse de la siguiente manera:

- Reducción en el objetivo primario en los pacientes con TRC del 39 frente al 55%, con RR de 0,63. El beneficio incrementa con el tiempo de seguimiento.

- Reducción significativa de la mortalidad (el 20 frente al 30%; RR = 0,64), que también mostró incremento con el paso del tiempo. La reducción fue debida fundamentalmente a la disminución en la mortalidad por progresión de la insuficiencia cardiaca, con menor reducción en las muertes súbitas.

- Asimismo, se objetivó en los pacientes con TRC un incremento en la fracción de eyección del 3,7% a los 3 meses y del 6,9% a los 18 meses, un aumento en la presión arterial sistólica de 6 mmHg y una reducción significativa del NT-proBNP.

- Se objetivaron reducciones en los diámetros telesistólico y telediastólico y reducción del área del *jet* de regurgitación mitral, todos ellos, signos de regresión del remodelado.

### Estudio COMPANION

En este estudio<sup>17</sup> se aleatoriza a 1.520 pacientes con una hospitalización por insuficiencia cardiaca en el año previo y una edad media de 67 años, clase funcio-

**TABLA 2. Criterios de inclusión y características de los principales estudios de terapia de resincronización cardiaca (metaanálisis)**

	MUSTIC	PATH-CHF	MIRACLE	MIRACLE-ICD	CONTAK	COMPANION
TRC-D o TRC	TRC	TRC	TRC	TRC-D	TRC-D	Ambas
Ritmo	RS	RS	RS	RS	RS	RS
Tratamiento óptimo	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
NYHA	III	III, IV	III, IV	III, IV	II, III, IV	III, IV
Distribución, %	100	86/14	91/9	89/9	33/55/8	85/15
MCI/MCNI	Ambas	Ambas	Ambas	Ambas	Ambas	Ambas
QRS, ms	> 150	≥ 120	≥ 130	≥ 130	≥ 120	≥ 120
Media ± DE, ms	176 ± 19	175 ± 32	166 ± 20	164 ± 22	158 ± 26	160
FE	≤ 0,35	ND	≤ 0,35	≤ 0,35	≤ 0,35	≤ 0,35
Media ± DE	0,23 ± 7	0,21 ± 7	0,22 ± 6,3	0,24 ± 0,06	0,21 ± 7	0,22
DDVI	≥ 60	ND	≥ 55	≥ 55	ND	ND
Media ± DE, mm	73 ± 10	73 ± 11	69 ± 10	76 ± 10	71 ± 10	67
Test 6 min	NA	NA	≤ 450	≤ 450	NA	NA
Media ± DE, m	320 ± 97	357 ± 20	298 ± 83	243 ± 123	318 ± 126	262

TRC-D: resincronización más DAI; MCI: miocardiopatía isquémica; MCNI: miocardiopatía no isquémica; FE: fracción de eyección; DDVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; RS: ritmo sinusal; ND: no disponible.

Las referencias bibliográficas de los estudios están descritas en el texto.

**TABLA 3. Resultados del metaanálisis<sup>a</sup>**

3.126 pacientes	Mejoría de la clase funcional NYHA (1 clase)
9 estudios aleatorizados	(el 58 frente al 37%); RR = 1,6
Desplazamiento electrodo, 9%	Hospitalización por insuficiencia cardiaca
RR = 0,65	Reducción, 32%
Mala función dispositivo, 7%	(clase III-IV NYHA); NNT = 12
Mortalidad durante implantación, 0,4%	Mortalidad
	Reducción, 21%; RR = 0,60; NNT = 24

RR: reducción riesgo relativo; NNT: número que es necesario tratar; NYHA: New York Heart Association.

<sup>a</sup>En todos los estudios menos uno, se aleatoriza a los pacientes después de haberles implantado el dispositivo, lo que puede sobrestimar el beneficio de la terapia de resincronización cardiaca.

Tomada de McAlister et al<sup>21</sup>.

nal III-IV de la NYHA, duración del QRS ≥ 120 ms y FEVI ≤ 35% (media, 21%) a tratamiento médico óptimo, TRC con DAI y TRC.

En un seguimiento medio de 12 meses y con tratamiento médico óptimo (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA] o antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARA-II] en el 89% de los pacientes, bloqueadores beta en el 66% y espirolactona en el 55% de ellos) se observó:

– Reducción significativa de la mortalidad y todas las causas de hospitalización (objetivo primario del estudio) en los 2 grupos con TRC comparado con la terapia médica (el 56% en los 2 grupos con TRC frente al 68% en el grupo sin TRC; RR = 0,80).

– En el grupo con TRC-D se apreció, además, una reducción significativa de la mortalidad, del 12 frente al 19%, con respecto al tratamiento médico (RR = 0,64; p = 0,004) o, dicho de otra manera, un 36% de reducción de riesgo. El grupo TRC sin DAI tuvo una reducción casi significativa de la mortalidad del 15 frente al 19% (RR = 0,76; p = 0,059), lo que supone

una reducción del 24% (la mortalidad total fue un objetivo secundario del estudio).

– A los 3 meses, ambos grupos con dispositivo muestran una mejoría significativa en la clase de la NYHA, el test de los 6 min y las presión arterial sistólica en comparación con la terapia médica.

### TRC y DAI (TRC-D)

La magnitud de mejoría en la supervivencia de los 2 estudios antes referidos (CARE-HF, COMPANION) con TRC en el primero y TRC-D en el segundo fue la misma (RR = 0,64); este hecho ha puesto en primer plano la cuestión de si el DAI es beneficioso en este grupo de pacientes. Sin embargo, una serie de observaciones apoyan el beneficio de TRC-D:

– Los pacientes del estudio COMPANION y el estudio CARE-HF no son exactamente iguales y, por tanto, no pueden compararse. Los pacientes del estudio COMPANION tienen un riesgo mayor, como se manifiesta por una mortalidad del 19% a los 12 meses en el

grupo control comparado con una mortalidad del 13% en el grupo control del estudio CARE-HF.

– Entre los 82 pacientes que fallecieron en el grupo TRC del estudio CARE-HF, 29 fueron clasificados como muerte súbita, algo por tanto potencialmente evitable con el DAI.

– El beneficio en la mortalidad en el estudio COMPANION comienza de forma inmediata en el grupo TRC-D, mientras que en el grupo con TRC, la separación de curvas con respecto al control se objetiva a los 8 meses de seguimiento. Un retraso similar se apreció en el estudio CARE-HF. Esta observación parece sugerir que los eventos de muerte súbita son prevenidos por el DAI desde el inicio de la implantación, mientras que el beneficio con respecto a la mortalidad del TRC requiere el tiempo necesario para conseguir mejorar el remodelado.

Como veremos más adelante, casi todos los pacientes del CARE-HF y el COMPANION cumplen los criterios de inclusión de los estudios de prevención primaria de muerte súbita con DAI.

## Interrogantes a resolver

Aproximadamente el 20-30% de los pacientes tratados con TRC no obtienen beneficio<sup>27</sup>. Además, la posibilidad de confirmar los beneficios no se puede predecir ni por la anchura del QRS basal ni por el estrechamiento del QRS tras la terapia. Como resultado, algunos autores han sugerido que la duración del QRS no es el criterio óptimo para definir la disincronía ni para la selección de pacientes para la terapia de resincronización<sup>28</sup>. El 30-40% de pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada y con QRS prolongado no tiene disincronía mecánica. En el otro lado de la balanza, puede haber disincronía mecánica en el 25-47% de pacientes con clase III-IV de la NYHA y  $QRS \leq 120$  ms<sup>29</sup>. A pesar de lo anteriormente referido en la actualidad, no hay evidencia suficiente para excluir a pacientes de la terapia de resincronización que cumplen criterios de elegibilidad por la anchura del QRS<sup>30</sup>.

Como consecuencia de dicha observación, la medición directa de la disincronía de las cámaras podría ser más útil que el QRS como medida de dicha disincronía.

El Doppler tisular (DT) es la modalidad de imagen más ampliamente estudiada para la medición directa de la disincronía. El DT mide velocidad de movimiento en un punto definido dentro del corazón. Al medir las velocidades del miocardio, se puede calcular el tiempo de contracción de varios segmentos del ventrículo izquierdo, lo que permite calcular la disincronía de dicho ventrículo. En estudios de pequeño tamaño realizados en pacientes con insuficiencia cardiaca y QRS prolongado, los que basalmente presentaban disincronía en los estudios de imagen (DT) tenían menos

eventos cardiacos y mejor remodelado que los que no tenían dicha disincronía<sup>27,31</sup>.

Aunque 2 estudios aleatorizados hayan planteado el beneficio de la TRC en pacientes en grado funcional II de la NYHA (CONTAK-CD y MIRACLE ICD II)<sup>26,32</sup> y en ambos estudios la TRC haya demostrado mejoría funcional y del remodelado, el uso de TRC en pacientes con síntomas mínimos o leves no está indicado en la actualidad.

El uso de la TRC en pacientes con clase II de la NYHA, QRS prolongado y  $FEVI \leq 35\%$  está siendo estudiado actualmente en el estudio MADIT-CRT, que inició la selección de enfermos en abril de 2005.

Con respecto a la eficacia en pacientes con fibrilación auricular (FA), los estudios de los que disponemos incluyen a un número muy pequeño de pacientes y no tienen un verdadero grupo control. Como ejemplo, en el estudio MUSTIC AF<sup>33</sup>, de los 59 pacientes que iniciaron el estudio sólo 37 completaron el seguimiento, lo que limita las conclusiones del estudio.

En el grupo de pacientes con FA en los que se ha realizado una ablación del nodo AV, la eficacia de la estimulación biventricular fue demostrada más claramente en el estudio PAVE<sup>34</sup>. En este estudio, 184 pacientes con FA crónica fueron aleatorizados para recibir estimulación del ventrículo derecho (VD) o estimulación biventricular a continuación de una ablación del nodo AV. Todos los pacientes estaban en clase II-III de la NYHA. A los 6 meses, la TRC se asoció con una mejoría en el test de los 6 min, el consumo pico de  $O_2$  y la duración del ejercicio. No hay cambios significativos en la FEVI entre pacientes con TRC, pero sí en pacientes con estimulación univentricular del VD, del 45 al 41%, y los más beneficiados son los que tienen una disfunción ventricular preexistente.

Hasta que tengamos más datos basados en estos resultados, podría considerarse la estimulación biventricular en pacientes a los que se realiza ablación nodal y se encuentran en clase funcional II-III de la NYHA con disfunción ventricular significativa.

También quedarían una serie de situaciones no resueltas en el marco de la TRC, como los riesgos y beneficios de un electrodo ventricular izquierdo sin electrodo en el VD<sup>35</sup>, los riesgos y beneficios de una implantación transtorácica de forma quirúrgica frente a una implantación intravenosa, y el uso de TRC en pacientes con clase NYHA IV que no son ambulatorios y dependen del tratamiento inotrópico intravenoso (terapia de rescate)<sup>19</sup>.

## Recomendaciones

En la actualidad estaría indicada la terapia de resincronización en los pacientes con insuficiencia cardiaca en ritmo sinusal, con una FEVI del 35% y disincronía del VI (definida por un  $QRS > 120$  ms) que tienen un grado sintomático moderado-grave (clase III-IV de la

NYHA) a pesar de la terapia médica óptima. Aunque muchos pacientes en los ensayos clínicos tienen BRI y la eficacia en el BRD (bloqueo de rama derecha) no ha sido demostrada, la recomendación de la TRC está basada en la duración del QRS, no en la morfología<sup>36</sup> (tabla 4).

Casi todos los pacientes del estudio CARE-HF y COMPANION cumplen los criterios de inclusión de los estudios de prevención primaria de muerte súbita en insuficiencia cardiaca con DAI. Se recomienda el uso de DAI en casi todos los pacientes con TRC (se calcula en un 80% de los pacientes con TRC que portan un TRC-DAI), excluidos los pacientes en los que no se espera una supervivencia mayor de 6 meses y hasta un año por enfermedad no cardíaca y los que no deseen un DAI.

## DESFIBRILADOR AUTOMÁTICO IMPLANTABLE

Los pacientes con insuficiencia cardiaca y disfunción ventricular importante, ya sea postinfarto o no, se encuentran entre los sujetos en los que hoy en día se plantea la conveniencia de la utilización del DAI como herramienta de prevención de la muerte súbita.

Los resultados de varios estudios recientes y las nuevas guías de insuficiencia cardiaca crónica de la Sociedad Europea y Americana de Cardiología<sup>37,38</sup> avalan ya el uso de estos dispositivos en este grupo de pacientes en el escenario de la prevención primaria.

### Evidencia. Estudios de prevención primaria

Históricamente, los pacientes con disfunción ventricular tras un infarto agudo de miocardio (IAM) y con historia de taquicardia ventricular no sostenida eran los que se consideraba que podían presentar mayor riesgo de muerte súbita cardíaca<sup>39</sup>. Así pues, hasta hace relativamente poco se realizaba en estos sujetos un estudio electrofisiológico para identificar a los que se creía que tenían un mayor riesgo (los que desarrollaban taquicardias ventriculares sostenidas). En esta población se llevó a cabo los primeros estudios de utilización del DAI en prevención primaria (tabla 5).

En el estudio MADIT<sup>40</sup> se comparó la utilización del DAI frente a los fármacos antiarrítmicos (fundamentalmente amiodarona) en pacientes con FEVI < 35% y en el estudio MUSTT<sup>41</sup> se comparó en pacientes con FEVI < 40% la terapia guiada por el estudio electrofisiológico (fármacos antiarrítmicos y, si éstos fallaban, implantación de DAI) frente a terapia no guiada.

El estudio MADIT fue detenido de forma prematura cuando en el análisis intermedio de los primeros 196 pacientes se encontró una reducción de la mortalidad del 54% ( $p = 0,009$ ) para el grupo de los pacientes con DAI. A los 4 años de seguimiento, la supervivencia

**TABLA 4. Características de los pacientes en los que la terapia de resincronización cardiaca está fuertemente apoyada por estudios aleatorizados**

Ritmo sinusal
FE $\leq 0,35$
Miocardiopatía isquémica y no isquémica
Duración del QRS $\geq 120$ ms
Clase funcional III, IV de la NYHA
Tratamiento farmacológico para la insuficiencia cardiaca óptimo y maximizado

FE: fracción de eyección; NYHA: New York Heart Association.

media del grupo portador de DAI fue de 3,7 años, frente a los 2,8 años del grupo tratado con antiarrítmicos<sup>42</sup>. En este estudio se ha criticado la falta de grupo control, ya que al comparar el DAI frente a fármacos antiarrítmicos (que pueden aumentar la mortalidad por su efecto proarrítmico) no se demostraba la superioridad del DAI frente a la ausencia de tratamiento. Sin embargo, a los 2 años la mortalidad en el grupo no portador de DAI fue del 32%, lo que no difiere mucho de la encontrada en series de pacientes de alto riesgo, como los incluidos en el estudio<sup>40</sup>. La otra gran laguna del estudio es la falta de equilibrio en la utilización de bloqueadores beta entre los 2 grupos (el 5 frente al 27% de los pacientes del grupo con DAI en la última visita). Es posible que el uso de bloqueador beta por sí mismo haya producido diferencias en la supervivencia entre los 2 grupos.

Pese a todo, el estudio MUSTT, que no había sido diseñado para evaluar el éxito del DAI, confirmó poco después los hallazgos del estudio MADIT. El estudio evidenció una disminución de la muerte arrítmica/ MSC con la terapia guiada por estudio electrofisiológico, lo que constituía su hipótesis primaria pero se debía claramente al efecto provocado por los pacientes que recibieron un DAI. Así, a los 5 años, en los pacientes que recibieron un DAI, el 9% había alcanzado el objetivo primario frente a un 37% de los pacientes en el grupo tratado con antiarrítmicos<sup>41</sup>. En el estudio MUSTT pocos pacientes recibieron amiodarona y, por supuesto, el uso del DAI no fue aleatorio, pero sus resultados junto con los del estudio MADIT demostraban claramente el beneficio del DAI en pacientes con cardiopatía isquémica, baja FEVI y arritmias ventriculares. Aunque no se trataba específicamente de estudios en pacientes con insuficiencia cardiaca, 2 de cada 3 pacientes en el estudio MADIT y 3 de cada 5 del estudio MUSTT presentaban un grado funcional II o III de la NYHA.

El registro MUSTT<sup>43</sup>, que siguió a los pacientes con criterios clínicos para ser incluidos en el estudio pero en los que no se consiguió inducir arritmias en el estudio electrofisiológico, confirmó poco después el alto riesgo que presentan también estos sujetos pese al resultado negativo del estudio. Este hallazgo expandía,

TABLA 5. Principales estudios de prevención primaria de muerte súbita

Estudio	Escenario	Población	Cardiopatía isquémica	N.º sujetos (% en II-III NYHA)	Hallazgos
MADIT, 1996	Antiarrítmico frente a DAI	FEVI $\leq$ 35% y TV refractaria a procaínamida en EEF	Sí	196 (66%)	Descenso en mortalidad total con DAI (RR = 0,46; IC del 95%, 0,26-0,92; p = 0,009)
CABG-Patch, 1997	<i>Bypass</i> frente a <i>Bypass</i>	FEVI $\leq$ 35% + DAI	Sí	900 (73%)	No reducción mortalidad total con DAI (RR = 1,07; IC del 95%, 0,81-1,42; p = 0,64)
MUSTT, 1999	Terapia guiada por EEF (antiarrítmico/ frente a terapia convencional)	FEVI $\leq$ 40%, TVNS y TV en EEF DAI)	Sí	704 (61%)	Descenso en mortalidad total con DAI (RR = 0,69; IC del 95%, 0,32-0,63; p < 0,001)
MADIT II, 2002	Terapia convencional frente a DAI	FEVI $\leq$ 30%	Sí	1.232 (60%)	Descenso en mortalidad total con DAI (RR = 0,69; IC del 95%, 0,51-0,93; p = 0,02)
CAT, 2002	Terapia convencional frente a DAI	FEVI $\leq$ 30% y TVNS	No	104 (100%)	No reducción mortalidad total con DAI (p = 0,55) <sup>a</sup>
AMIOVIRT, 2003	Amiodarona frente a DAI	FEVI $\leq$ 35% y TVNS	No	103 (83%)	No reducción mortalidad total con DAI (p = 0,80) <sup>a</sup>
DINAMIT, 2004	Terapia convencional frente a DAI	IAM reciente, FEVI = 35% y regulación autonómica deficiente (variabilidad FC)	Sí	674 (42%)	No reducción mortalidad total con DAI (RR = 1,08; IC del 95%, 0,76-1,55; p = 0,66)
DEFINITE, 2004	Terapia convencional frente a DAI	FEVI $\leq$ 35%, TVNS o complejos ventriculares prematuros	No	458 (78%)	Tendencia a descenso en mortalidad total y descenso mortalidad de causa arrítmica con DAI (p = 0,006) (RR = 0,65; IC del 95%, 0,40-1,06; p = 0,08)
SCD-HeFT, 2005	Terapia convencional frente a DAI	FEVI $\leq$ 35%	Sí/no	2.521 (100%)	Descenso en mortalidad total con DAI (RR = 0,77; IC del 97,5%, 0,62-0,96; p = 0,007)

DAI: desfibrilador automático implantable; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; TV: taquicardia ventricular; EEF: estudio electrofisiológico; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida; FC: frecuencia cardiaca; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza.

<sup>a</sup>RR e IC no especificados.

Tomado de MADIT<sup>39</sup>, CABG-Patch<sup>44</sup>, MUSTT<sup>40</sup>, MADIT II<sup>43</sup>, CAT<sup>60</sup>, AMIOVIRT<sup>61</sup>, DINAMIT<sup>45</sup>, DEFINITE<sup>47</sup>, SCD-HeFT<sup>46</sup>.

por tanto, la posible utilidad del DAI a un nuevo grupo de pacientes considerados de menor riesgo hasta ese momento.

El estudio MADIT II<sup>44</sup> directamente se planteó la utilidad del DAI en pacientes que habían presentado un infarto agudo de miocardio (IAM) y presentaban una FEVI  $\leq$  30%. La inclusión en el estudio debía ocurrir al menos 30 días después del IAM o 3 meses después de una cirugía de revascularización coronaria. Al igual que el anterior estudio MADIT, el estudio fue detenido de forma prematura cuando se había completado un seguimiento medio de 20 meses debido a que el grupo de portadores de DAI presentaba una mortalidad significativamente menor (el 14,2 frente al 19,8% en el grupo de tratamiento convencional; RR = 0,65; IC del 95%, 0,51-0,93). El beneficio se obtuvo a expensas totalmente de la reducción de MSC (el 3,8 frente al 10%) y se comprobó en todos los subgrupos analizados. Cabe destacar que, en los 593 pacientes que recibieron DAI y en los que previamente se había realizado un estudio electrofisiológico, éste no predijo el desarrollo posterior de arritmias ventriculares. Un hallazgo inesperado de este estudio fue la mayor tasa de hospitalización por insuficiencia cardiaca encontrada en el grupo portador de DAI (el 20 frente al 15%).

La mayor progresión a clases funcionales más avanzadas en los pacientes en los que se previene la MSC, así como el posible daño miocárdico derivado de choques repetidos del DAI, se han sugerido como posibles factores causantes de este fenómeno. Al igual que en los estudios comentados anteriormente, aunque los pacientes del estudio no era necesario que presentasen insuficiencia cardiaca, una proporción importante de los pacientes incluidos en este estudio presentaba un grado funcional II o III de la NYHA (el 35 y el 25%, respectivamente).

Otros 2 estudios no han mostrado beneficio del DAI en prevención primaria en pacientes con cardiopatía isquémica: el CABG-Patch<sup>45</sup> y el estudio DINAMIT<sup>46</sup>. En el estudio CABG-Patch se evaluó la eficacia de la implantación de DAI concomitante a la cirugía de revascularización coronaria en sujetos con FEVI  $\leq$  35%. En torno al 70% de los pacientes incluidos se encontraban en clase funcional II o III de la NYHA. Tras un seguimiento medio de 32 meses no se encontró beneficio en el grupo del DAI, probablemente por el bajo riesgo de los pacientes incluidos. Es probable que el DAI no pudiese mostrar beneficio en este estudio de prevención primaria por el efecto beneficioso de la revascularización en la prevención de MSC. Este estudio

constituye una de las razones fundamentales por las que no se recomienda la implantación de un DAI en pacientes que han recibido recientemente una cirugía de revascularización.

En el estudio DINAMIT<sup>46</sup> se evaluó la implantación precoz del DAI en pacientes con FEVI  $\leq 35\%$  tras un IAM (media, 18 días; rango, 6 a 40 días post-IAM). No se observó beneficio en el grupo del DAI, lo que se ha intentado explicar mediante distintas razones: efecto negativo asociado con el procedimiento de implantación en sujetos con IAM muy reciente, mayor número de arritmias ventriculares precoces por isquemia que no se benefician de DAI, ya que éste no actúa sobre la circulación coronaria, y sobre todo papel de la recuperación posterior de la FEVI en algunos de los pacientes, convirtiéndolos en sujetos de menor riesgo. El resultado de este estudio justifica la demora en la indicación de DAI en prevención primaria hasta 40 días post-IAM. Además, de todos los estudios que han analizado el papel del DAI en prevención primaria, es en éste donde un menor número de sujetos presentaban insuficiencia cardiaca, ya que sólo el 40% de los sujetos del grupo con DAI y el 43% del grupo control se catalogaron en grado funcional II o III de la NYHA.

Por último, el estudio SCD-HeFT, recientemente publicado<sup>47</sup>, con todos los pacientes en clase funcional II o III de la NYHA y FEVI  $\leq 35\%$ , confirma el beneficio del DAI en pacientes con cardiopatía isquémica, como sugería el estudio MADIT II, y apoya los hallazgos de un estudio más pequeño (DEFINITE)<sup>48</sup> en pacientes con cardiopatía no secundaria a cardiopatía isquémica.

En el estudio SCD-HeFT, el beneficio del DAI fue demostrado en pacientes tanto con como sin cardiopatía isquémica (RR = 0,77 frente a placebo; IC del 95%, 0,62-0,96). En un análisis posterior se observó que la mejora se debía tan sólo a los pacientes con clase funcional II de la NYHA (RR = 0,54), y que entre los pacientes en clase funcional III había una tendencia no significativa hacia una mayor mortalidad (RR = 1,16). Esta aparente falta de beneficio de los pacientes en clase III es difícil de explicar y no es congruente con los hallazgos del estudio DEFINITE (donde precisamente era en estos pacientes en los que la diferencia a favor del DAI era significativa). Esta discordancia entre estudios puede ser explicada por el azar o puede que hayan influido los diferentes criterios de inclusión, ya que en el DEFINITE y no en el SCD-HeFT era requisito que los pacientes presentasen TVNS o extrasistolia ventricular frecuente.

## Recomendaciones

Los pacientes con insuficiencia cardiaca en clase funcional IV de la NYHA y que no son candidatos a trasplante cardiaco tienen una mortalidad muy alta debido a fallo progresivo de bomba. Por tanto, no parece

razonable plantear la prevención de la MSC en estos sujetos, salvo que vayan a recibir un resincronizador.

En los pacientes en clase funcional II y III de la NYHA, apoyados en la evidencia de los estudios descritos con anterioridad y en metaanálisis que agrupan varios de ellos según se trate de sujetos con cardiopatía isquémica o no<sup>49,50</sup>, las recientemente publicadas guías de práctica clínica de insuficiencia cardiaca crónica de las sociedades europea<sup>37</sup> y americana de cardiología<sup>38</sup> recomiendan la implantación del DAI en prevención primaria en los siguientes escenarios.

### *Insuficiencia cardiaca secundaria a cardiopatía isquémica*

Se *recomienda* la implantación de DAI en los pacientes con FEVI  $\leq 30\%$  en clase funcional II y III bajo tratamiento médico óptimo y que tengan una esperanza de vida superior a 1 año.

Es *razonable* la implantación de DAI en los pacientes con FEVI  $\leq 30\%$ , clase funcional I o FEVI entre el 31 y el 35%, clase funcional II y III bajo tratamiento médico óptimo y que tengan una esperanza de vida superior a un año.

En estos pacientes, la FEVI debe ser medida siempre 40 días tras el IAM o, al menos, 3 meses después de una cirugía de revascularización coronaria.

### *Insuficiencia cardiaca no secundaria a cardiopatía isquémica*

Se *recomienda* la implantación de DAI en los pacientes con FEVI  $\leq 30\%$  en clase funcional II y III bajo tratamiento médico óptimo y que tengan una esperanza de vida superior a un año.

Es *razonable* la implantación de DAI en los pacientes con FEVI entre el 31 y el 35%, clase funcional II y III bajo tratamiento médico óptimo y que tengan una esperanza de vida superior a un año.

## Coste-efectividad del DAI

La evaluación del coste-efectividad de la utilización del DAI en prevención primaria es complicada de llevar a cabo. Las variables que se deben considerar incluyen el coste de la implantación inicial del dispositivo, el coste y la frecuencia de recambio del generador, la supervivencia esperada en esta población y la eficacia esperada del funcionamiento del dispositivo. Además, las evaluaciones de coste-efectividad en estos casos son más complicadas si cabe, ya que habría que incorporar el impacto sobre la calidad de vida que produce implantar y portar un dispositivo de estas características y el impacto de las enfermedades concomitantes derivadas de su correcto funcionamiento.

Una evaluación del coste-efectividad del DAI en prevención primaria mostró que el DAI es más efecti-

vo y más caro que la terapia convencional<sup>51</sup>. De manera consistente con el distinto perfil de riesgo de los pacientes incluidos, las poblaciones con mejor coste-efectividad de las analizadas en este trabajo fueron los pacientes incluidos en los estudios MADIT I y MUSTT, con aproximadamente 25.000 dólares por año de vida añadido. En cambio, en el MADIT II y el SCD-HeFT, el coste se situaba en 40.000 y 50.000 dólares por año de vida ganado, respectivamente. El coste por año de vida ajustado a la calidad se situaba entre 34.000 y 70.000 dólares. Los costes calculados se encuentran en el rango entre 50.000 y 100.000 dólares por año de vida ganado ajustado a la calidad, que es el rango que habitualmente se considera aceptable para la sociedad<sup>52</sup>.

### Perspectivas

Parece razonable pensar que debe exigirse a las firmas comerciales que realicen esfuerzos dirigidos a proporcionar dispositivos fiables a menor coste. Dispositivos más baratos implementarían la relación coste-efectividad actualmente considerada para el DAI en un escenario de prevención primaria.

Tan sólo uno de cada 5 dispositivos implantados en prevención primaria otorga una descarga apropiada en los siguientes 5 años<sup>53</sup>. En este marco, es fundamental determinar parámetros predictores de MSC. En este sentido, se han evaluado numerosos parámetros potencialmente predictores en pacientes con cardiopatía isquémica, como son la presencia de TVNS o extrasístoles ventriculares en el Holter, la disfunción ventricular, la inducibilidad de arritmias ventriculares en el estudio electrofisiológico, los potenciales tardíos, la variabilidad de la frecuencia cardiaca o la alternancia eléctrica de la onda T (tabla 6).

Es esta última la que parece el parámetro más prometedor, con un trabajo en pacientes del estudio MADIT II en los que a los 24 meses no se había producido ningún episodio de muerte súbita en los pacientes en los que el estudio de alternancia de la onda T había sido negativo y, en cambio, entre los que el estudio había sido positivo el 15,6% había presentado un evento<sup>54</sup>. Otros trabajos más recientes apoyan este parámetro como fiel predictor de muerte súbita en los pacientes con disfunción ventricular<sup>55</sup>.

Por último, y especialmente en nuestro medio, en el que tenemos una esperanza de vida sensiblemente superior a la de otros países desarrollados, debemos plantearnos la utilización de estos dispositivos en pacientes de avanzada edad.

Los pacientes > 70 años presentan un riesgo superior de presentar insuficiencia cardiaca, sin embargo, están infrarrepresentados en los estudios descritos anteriormente. De los 1.232 pacientes del estudio MADIT II, sólo 204 sujetos tenían 75 años o más. Los diversos trabajos que han analizado la eficacia de la

TABLA 6. Eventos de los dispositivos automáticos implantables

	FE (%)	Shocks apropiados			RRA (%)
		Criterio inclusión	Actualización	Pacientes (%)	
MADIT (2 años)	≤ 35%	26 ± 7	60	30	-19
MUSTT (5 años)	≤ 40%	30 (21,35)	55	37	-31
MADIT 2 (2 años)	≤ 30%	23 ± 5	35	12	-6
DEFINITE (2 años)	≤ 35%	21 (7-35)	21	5,2	-7
SCD-HeFT (5 años)	≤ 35%	25 (20-30)	18	7,3	-6

RRA: reducción riesgo absoluto.

terapia con DAI en pacientes ancianos no han encontrado diferencias en la supervivencia con respecto a los pacientes de menor edad<sup>56,57</sup>, e incluso algún trabajo plantea que son los pacientes ancianos los que más se beneficiarían de la implantación de un DAI<sup>58</sup>.

Sin embargo, la utilización del DAI en sujetos ancianos implica la adopción en el futuro de decisiones no habituales en sujetos más jóvenes, como la desconexión del dispositivo<sup>59</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

- MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JW, Boyd J, Finlayson A, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation*. 2000;102:1126-31.
- Poole-Wilson PA, Uretsky BF, Thygesen K, Cleland JG, Massie BM, Ryden L. Atlas Study Group. Assessment of treatment with lisinopril and survival. Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial. *Heart*. 2003;89:42-8.
- Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:1539.
- Leclercq C, Hare JM. Ventricular resynchronization current state of the art. *Circulation*. 2004;109:296-300.
- Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, et al. Left bundle branch block is associated with increased 1-year sudden total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J*. 2002;143:398.
- St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation*. 2003;107:1985-91.
- Kerwin WF, Botvinick EH, O'Connell JW, Merrick SH, DeMarco T, Chatterjee K, et al. Ventricular contraction abnormalities in dilated cardiomyopathy effect of biventricular pacing to correct interventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1221-7.
- Sundell J, Engblom E, Koistinen J, Ylitalo A, Naum A, Stolen KQ, et al. The effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular function, myocardial energetic and metabolic reserve in patients with dilated cardiomyopathy and heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1207-12.
- Yu CM, Chau E, Sanderson JE, Fan K, Tang MO, Fung WH, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reserve remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation*. 2002;105:438.

10. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, Schalij MJ, Zhang Q, Van der Wall EE, et al. Left ventricular reverse remodelling but no clinical improvement predicts long term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2005;112:1580-5.
11. 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.
12. Aranda JM Jr, Woo GW, Conti JB, Schofield RS, Conti CR, Hill JA. Use of cardiac resynchronization therapy to optimize beta blockers therapy in patients with heart failure and prolonged QRS duration. *Am J Cardiol*. 2005;95:889-93.
13. Waggoner AD, Faddis MN, Gleva MJ, De las Fuentes L, Davila-Roman VG. Improvement in left ventricular diastolic function after cardiac resynchronization therapy are coupled to response in systolic performance. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2244.
14. Ermis C, Seutter R, Zhu AX, Benditt LC, VanHeel L, Sakaguchi S, et al. Impact of upgrade to cardiac resynchronization therapy on ventricular arrhythmic frequency in patients with implantable cardioverter-defibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2258.
15. Fantoni C, Raffa S, Regoli F, Giraldi F, La Rovere MT, Prentice J, et al. Cardiac resynchronization therapy improves heart rate profile and heart rate variability of patients with moderate to severe heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1875.
16. Saxon LA, Stevenson WG, Middlekauff HR, Stevenson LW. Increased risk of progressive hemodynamic deterioration in advanced heart failure patients requiring permanent pacemakers. *Am Heart J*. 1993;125:1306-12.
17. 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.
18. Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P, Van der Wall EE, et al. Comparison of effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients < 70 versus 70 years of age. *Am J Cardiol*. 2005;96:240.
19. Strickberger SA, Conti J, Daoud EG, Havranek E, Mehra MR, Pina IL, et al. Patients selection for cardiac resynchronization therapy. *AHA Science Advisory*. *Circulation*. 2005;111:2146-50.
20. Medina-Ravell VA, Lankipalli RS, Yan GX, Antzelevitch C, Medina-Malpica NA, Medina-Malpica OA, et al. Effect of epicardial or biventricular pacing to prolong QT interval and increase transmural dispersion of repolarization. Does resynchronization therapy pose a risk for patients predisposed to QT or torsade de pointes? *Circulation*. 2003;107:740-6.
21. McAlister FA, Ezekowitz JA, Wiebe N, Rowe B, Spooner C, Crumley E, et al. Systematic review. Cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med*. 2004;141:381-92.
22. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346:1845.
23. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure. The MIRACLE ICD Trial. *JAMA*. 2003;289:2685-91.
24. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and a ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:2026-32.
25. Stellbrink C, Breithardt OA, Franke A, Sack S, Bakker P, Auricchio A, Pochet T, Salo R, Kramer A, Spinelli J. Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances. *J Am Coll Cardiol* 2001 ;38:1957-65.
26. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1454-62.
27. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1839-42.
28. Mehra MR, Greenberg BH. Cardiac resynchronization therapy: caveat medicus! *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1145.
29. Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, Verwey HF, Holman ER, Boersma E, et al. Relation between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15:544-61.
30. Bax JJ, Anselone G. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use? A critical approach. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1834-41.
31. Cho GY, Song JK, Park WJ, Han SW, Choi SH, Doo YC, et al. Mechanical dyssynchrony assessment by Tissue Doppler imaging is a powerful predictor of mortality in congestive heart failure with normal QRS duration. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2237-43.
32. Abraham WT, Young JB, Leon AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter defibrillation and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation*. 2004;110:2864-71.
33. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right univentricular pacing in heart failure with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2002;23:1780.
34. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, et al. Mortality and congestive heart failure in the PAVE study. *Europace* 2004;6 Suppl:92. Abstracts 115/1.
35. Blanc JJ, Bertault-Valls V, Fatemi M, Gilard M, Pennec PY, Etienne Y. Midterm benefits of left univentricular pacing in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 2004;109:1741.
36. Saxon LA. If only rights were really lefts. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:120.
37. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:1115-40.
38. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *Circulation*. 2005;112:e154-235.
39. Wilber DJ, Olshansky B, Moran JF, Scanlon PJ. Electrophysiological testing and nonsustained ventricular tachycardia. Use and limitations in patients with coronary artery disease and impaired ventricular function. *Circulation*. 1990;82:350-8.
40. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1996;335:1933-40.
41. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:1882-90.
42. Mushlin AI, Hall WJ, Zwanziger J, Gajary E, Andrews M, Marron R, et al. The cost-effectiveness of automatic implantable cardiac defibrillators: results from MADIT. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial. *Circulation*. 1998;97:2129-35.
43. Buxton AE, Lee KL, DiCarlo L, Gold MR, Greer GS, Prystowsky EN, et al. Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:1937-45.
44. 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.
45. Bigger JT Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1997;337:1569-75.
  46. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481-8.
  47. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:225-37.
  48. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2004;350:2151-8.
  49. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2004;292:2874-9.
  50. Nanthakumar K, Epstein AE, Kay GN, Plumb VJ, Lee DS. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of 10 primary prevention trials. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:2166-72.
  51. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med.* 2005;353:1471-80.
  52. Goldman L. Cost-effectiveness in a flat world—can ICDs help the United States get rhythm? *N Engl J Med.* 2005;353:1513-5.
  53. Robert JM, Castellanos A. Clinical research designs and implantable defibrillator indications: spend in the beginning or pay at the end. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:108-11.
  54. Bloomfield DM, Steinman RC, Namerow PB, Parides M, Davidenko J, Kaufman ES, et al. Microvolt T-wave alternans distinguishes between patients likely and patients not likely to benefit from implanted cardiac defibrillator therapy: a solution to the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II conundrum. *Circulation.* 2004;110:1885-9.
  55. Bloomfield DM, Bigger JT, Steinman RC, Namerow PB, Parides MK, Curtis AB, et al. Microvolt T-wave alternans and the risk of death or sustained ventricular arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:456-63.
  56. Duray G, Richter S, Manegold J, Israel CW, Gronefeld G, Hohnloser SH. Efficacy and safety of ICD therapy in a population of elderly patients treated with optimal background medication. *J Interv Card Electrophysiol.* 2005;14:169-73.
  57. Geelen P, Lorga Filho A, Primo J, Wellens F, Brugada P. Experience with implantable cardioverter defibrillator therapy in elderly patients. *Eur Heart J.* 1997;18:1339-42.
  58. Sheldon R, Connolly S, Krahn A, Roberts R, Gent M, Gardner M. Identification of patients most likely to benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy: the Canadian Implantable Defibrillator Study. *Circulation.* 2000;101:1660-4.
  59. Daubert JP, Sesselberg HW, Huang DT. Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention: how do the data pertain to the aged? *Am J Geriatr Cardiol.* 2006;15:88-92.
  60. Bansch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation.* 2002;105:1453-8.
  61. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia-AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1707-12.