

Resincronización cardíaca: punto de vista del cardiólogo clínico

Violeta Sánchez^a, Miguel A. Cavero^b, Juan F. Delgado^a y Luis A. Pulpón^b

^aServicio de Cardiología. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

^bServicio de Cardiología. Hospital Puerta de Hierro. Madrid. España.

La terapia de resincronización cardíaca produce mejora sintomática y hemodinámica en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada y asincronía ventricular. Los resultados de diferentes estudios han demostrado de forma consistente que la resincronización produce mejora significativa de la calidad de vida, capacidad de ejercicio y de la función cardíaca, objetivándose una reducción significativa de la mortalidad total y del número de hospitalizaciones en pacientes tratados con insuficiencia cardíaca avanzada, en clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) III o IV a pesar de tratamiento médico óptimo y de un complejo QRS ancho. Claramente, el tratamiento de la insuficiencia cardíaca requiere, en el momento actual, una colaboración multidisciplinaria entre los clínicos especialistas en insuficiencia cardíaca, electrofisiólogos y cirujanos. Sin embargo, hasta el 30% de los pacientes puede no beneficiarse de esta terapia. Se están investigando nuevos marcadores de asincronía, como la determinación de asincronía guiada por ecocardiografía, en un intento de mejorar la identificación de los respondedores. Actualmente se está investigando el beneficio de la terapia de resincronización en otros grupos de pacientes que potencialmente se podrían beneficiar de ella, como aquellos en fibrilación auricular (aproximadamente el 20-30% de los pacientes con insuficiencia cardíaca severa), asincronía secundaria a estimulación convencional derecha, o en clase II de la NYHA.

En pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada y complejo QRS ancho que permanecen sintomáticos a pesar de recibir tratamiento médico óptimo, la terapia de resincronización ha demostrado una reducción de la morbi-mortalidad. Por tanto, actualmente debería considerarse de forma sistemática en estos pacientes.

Palabras clave: Bloqueo de rama. Estimulación eléctrica. Insuficiencia cardíaca.

Cardiac Resynchronization Therapy: A Clinical Perspective

Cardiac resynchronization therapy improves hemodynamics and symptoms in patients with advanced heart failure and ventricular dyssynchrony. The results of numerous studies of cardiac resynchronization in patients with advanced heart failure (i.e., New York Heart Association class III or IV) who have a wide QRS complex and who are receiving optimal medical therapy have consistently demonstrated significant improvements in quality of life, exercise capacity and cardiac function and a significant reduction in the number reaching the combined endpoint of mortality or hospitalization due to all causes. Clearly, the management of heart failure requires multidisciplinary collaboration between heart failure specialists, electrophysiologists and surgeons. However, up to 30% of patients may not benefit from this type of therapy. New markers of dyssynchrony, such as echocardiographically guided measurement of ventricular asynchrony, are currently being investigated with the aim of identifying responders more accurately. At present, the efficacy of cardiac resynchronization therapy is undergoing further study in other groups of patients who may benefit: those with atrial fibrillation (potentially 20% to 30% of patients with severe heart failure), those with dyssynchrony secondary to conventional right ventricular pacing, and those in NYHA class II.

Cardiac resynchronization therapy has been shown to reduce morbidity and mortality in patients with advanced heart failure and a wide QRS complex who remain symptomatic despite optimal medical therapy. It should, therefore, be offered routinely to eligible patients with heart failure.

Key words: Bundle branch block. Electrical stimulation. Heart failure.

Correspondencia: Dra. V. Sánchez.
Servicio de Cardiología. Hospital 12 de Octubre.
Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid. España.
Correo electrónico: vsanchez.hdoc@salud.madrid.org

La insuficiencia cardíaca (IC) es la única enfermedad cardiovascular que actualmente está presentando un aumento en su incidencia y prevalencia. Afecta a cerca de 22 millones de personas en el mundo y se estima que hay 2 millones de nuevos diagnósticos cada año¹. La prevalencia de la IC aumenta con la edad, se dobla con

cada década y se sitúa alrededor el 10% en sujetos > 70 años². Las hospitalizaciones por IC se han incrementado en 3 o 4 veces entre 1970 y 1999, en parte por el envejecimiento de la población y en parte por el mejor tratamiento de enfermedades como la hipertensión, la cardiopatía isquémica o las valvulopatías, que hace que estos pacientes no mueran precozmente pero acaben desarrollando IC en su evolución.

EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA

Según las guías clínicas de actuación en la IC de la ACC/AHA³, en la evaluación de estos pacientes se debe determinar:

- Mecanismo de la IC: sistólico y/o diastólico.
- Etiología.
- Pronóstico.
- Tratamiento indicado.

Tras la valoración clínica inicial, en las pruebas que se deben realizar en primera instancia se deben incluir un electrocardiograma (ECG), una radiografía de tórax, una analítica y un ecocardiograma.

El ECG de superficie (test diagnóstico de bajo coste y ampliamente disponible) proporciona una información importante sobre la enfermedad subyacente. Si bien un ECG normal casi siempre excluye un daño miocárdico establecido, la presencia de bloqueo de rama izquierda (BRIHH) traduce la presencia de una alteración miocárdica avanzada y nos obliga a descartar una cardiopatía estructural. Se estima que un tercio de los pacientes con IC sistólica tiene un complejo QRS > 120 ms, generalmente por BRIHH⁴. Además, la presencia de BRIHH con QRS > 140 ms se ha asociado con un aumento de la mortalidad en los pacientes con IC⁵. El ecocardiograma es la prueba diagnóstica no invasiva más útil en los pacientes con IC. Nos permite establecer si la alteración estructural primaria es pericárdica, miocárdica o valvular, y en el caso de las alteraciones miocárdicas, diferenciar entre la disfunción sistólica y diastólica. A pesar de esto, en un estudio reciente⁶ que analizaba la incidencia de IC en pacientes hospitalizados y que incluyó a 37.500 pacientes, sólo en el 57% de los pacientes se había documentado la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI); un 66% presentaba disfunción sistólica (FEVI < 50%), y la incidencia de BRIHH en esta población fue del 24%.

EVOLUCIÓN Y PROGRESIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

La American Heart Association (AHA) y el American College of Cardiology (ACC) han desarrollado una nueva clasificación que pone el énfasis en la evolución

y progresión de la IC³ (tabla 1). Esta clasificación reconoce que hay factores de riesgo y alteraciones estructurales que llevan al desarrollo de IC. La implicación de esta clasificación es que las estrategias preventivas, incluido el uso de fármacos, antes del desarrollo de disfunción ventricular izquierda y de síntomas de IC puede conllevar una reducción de la progresión y la morbimortalidad de pacientes que de otra forma estarían destinados a desarrollar IC (fig. 1). En los pacientes con IC establecida, aproximadamente dos tercios presenta disfunción sistólica con dilatación ventricular y fracción de eyección $\leq 40\%$, y la enfermedad coronaria es la causa en el 70% de los casos. El 60% de los pacientes con IC están en clase funcional de la NYHA II y III y la mortalidad anual de este grupo de pacientes es del 10%. A pesar de los beneficios de la terapia farmacológica, el 20% de los pacientes con IC continuará sintomático de forma moderada a severa, con una mortalidad anual del 50%. Las modalidades de muerte en estos pacientes incluyen el fallo de bomba progresivo y la muerte súbita.

Las terapias farmacológicas enlentecen la progresión de la enfermedad, sobre todo en estadios iniciales. Una vez que los síntomas se han desarrollado, se deben instituir terapias agresivas para mejorar los síntomas y la calidad de vida, intentando disminuir la morbimortalidad debida al fallo progresivo de bomba y a la muerte súbita.

Actualmente disponemos de modalidades terapéuticas novedosas que pueden complementar el tratamiento en pacientes sintomáticos a pesar de recibir tratamiento farmacológico óptimo. Estas terapias incluyen la resincronización cardíaca (TRC), con o sin desfibrilador automático implantable (DAI). En el año 2002 en las guías publicadas por la ACC/AHA/NASPE se incluyó la TRC como indicación clase IIa en pacientes en estadio C o D que cumplieran los siguientes criterios⁷:

TABLA 1. Estadios de la insuficiencia cardíaca de la American Heart Association y el American College of Cardiology

Estadio	Descripción
A	Pacientes con alta probabilidad de desarrollar IC debido a la presencia de factores de riesgo. En estos pacientes no se ha identificado cardiopatía estructural o funcional (pericardio, miocardio o válvulas) y nunca han presentado signos o síntomas de IC
B	Pacientes con alteraciones estructurales relacionadas con el desarrollo de IC pero que nunca han presentado signos o síntomas de IC
C	Pacientes que presentan o han presentado previamente síntomas de IC asociados con cardiopatía estructural
D	Pacientes con cardiopatía estructural avanzada con síntomas de IC en reposo a pesar de tratamiento médico máximo y que requieren intervenciones especiales

IC: insuficiencia cardíaca.

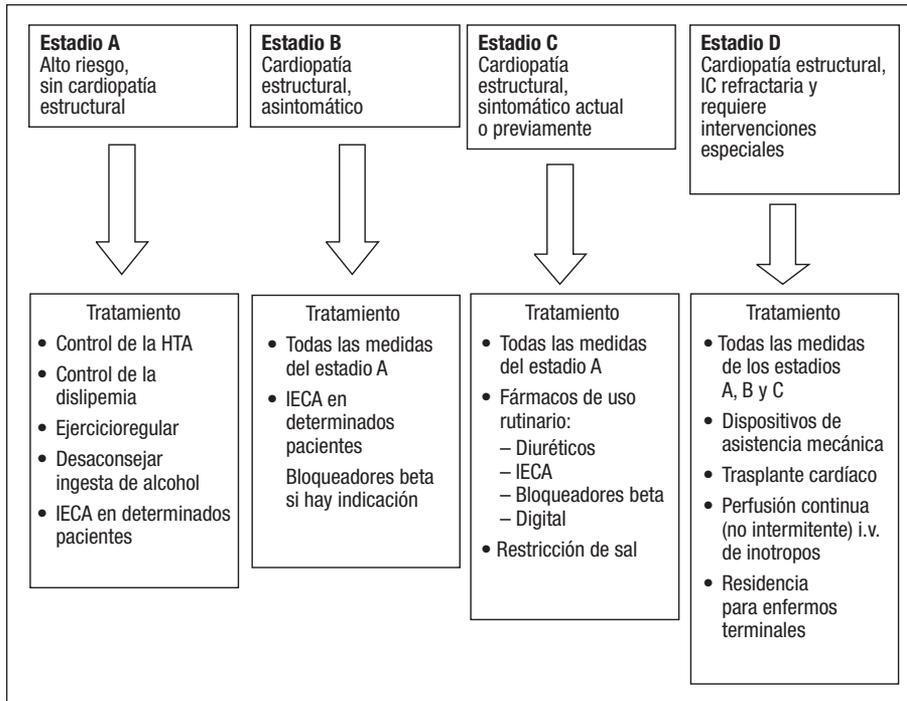


Fig. 1. Estadios en la evolución de la insuficiencia cardíaca y tratamiento recomendado en cada estadio. Adaptado de Hunt et al⁸. IC: insuficiencia cardíaca; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; i.v.: intravenoso.

- IC en clase funcional NYHA III o IV debida a miocardiopatía dilatada idiopática o isquémica, a pesar de recibir tratamiento médico adecuado.
- Anchura del complejo QRS ≥ 130 ms.
- Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo ≥ 55 mm.
- FEVI $\leq 35\%$.

Teniendo en cuenta los criterios expuestos anteriormente, aproximadamente un 10% de una población de IC no seleccionada sería candidato a TRC⁸, lo que representa acerca de 50.000 pacientes en Europa occidental y 500.000 en Estados Unidos.

BENEFICIOS DE LA RESINCRONIZACIÓN

Desde su instauración, los beneficios de la TRC con o sin DAI se han demostrado en numerosos estudios. Hay evidencias suficientes de su beneficio en la mejoría de los síntomas y de la clase funcional, en el aumento de la capacidad de ejercicio y en la disminución del número de hospitalizaciones por IC. Yu et al⁹ demostraron la eficacia de la estimulación biventricular para inducir remodelado inverso a largo plazo en pacientes con IC avanzada. Esta mejoría se consigue sin producir un aumento del consumo de oxígeno¹⁰. Además, la TRC puede favorecer el uso de bloqueadores beta en pacientes en los que no es posible utilizarlos basalmente, lo que proporciona una mejoría adicional al aumentar la reserva energética. En el estudio COMPANION¹¹ se ha demostrado que estos beneficios se mantienen a largo plazo y que cuando la TRC se combina con DAI se produce una reducción significativa de la mortalidad. Los resultados recientemente

publicados del estudio CARE-HF¹², con una media de seguimiento de 29,4 meses, han demostrado que la TRC reduce de forma significativa el riesgo de complicaciones y la mortalidad en pacientes con IC moderada-severa y asincronía. Los beneficios fueron similares en la miocardiopatía dilatada y en la isquémica. En los pacientes tratados con TRC se obtuvo una reducción del riesgo de muerte del 36%, comparada con la del grupo que sólo recibió tratamiento médico ($p < 0,002$).

Estudios que demuestran el beneficio de la TRC aislada o combinada con DAI

En la tabla 2¹¹⁻²¹ se resumen el diseño, los criterios de inclusión y los resultados disponibles de la mayoría de los ensayos clínicos de TRC y TRC-DAI en la IC. En general, la mayoría de estos estudios tienen criterios de inclusión similares: clase funcional de la NYHA II-IV, FEVI $< 35\%$, complejo QRS ancho (> 120 , > 130 o > 150 ms), excluyen a pacientes con indicaciones clásicas de marcapasos definitivo y requieren tratamiento médico óptimo previo a la inclusión.

En general, los estudios se diseñaron para evaluar eficacia y/o seguridad de la TRC o TRC-DAI durante 3-6 meses. Salvo los estudios PAVE (Post AV Nodal Ablation Evaluation) y MUSTIC AF (MULTISITE STimulation In Cardiomyopathy-Atrial Fibrillation), los restantes han excluido a los pacientes en fibrilación auricular. Únicamente los estudios CARE-HF (Cardiac Resynchronization in HF) y COMPANION (Comparison of Medical Therapy Pacing and Defibrillation in HF) se diseñaron para evaluar la mortalidad como objetivos primarios.

TABLA 2. Estudios clínicos de terapia de resincronización en insuficiencia cardíaca

Estudio y referencia bibliográfica	n	NYHA	QRS	Ritmo	DAI	Objetivos primarios	Resultados
MIRACLE ¹³	524	III, IV	≥ 130	Sinusal	No	Clase NYHA, Test de 6 min, calidad de vida	Mejoría de la clase funcional, test de 6 min, calidad de vida, FEVI, volúmenes ventriculares, IM, consumo de O ₂ pico, número de hospitalizaciones
MUSTIC SR ¹⁴	58	III	> 150	Sinusal	No	Test de 6 min, calidad de vida, clase NYHA	Mejoría en el test de 6 min, consumo de O ₂ , calidad de vida y clase NYHA, disminución del número de hospitalizaciones
MUSTIC AF ¹⁵	43	III, IV	> 200	FA	No	Test de 6 min, consumo pico de O ₂ , calidad de vida, clase NYHA	Mejoría en el test de 6 min, consumo de O ₂ , calidad de vida y clase NYHA, disminución del número de hospitalizaciones
PATH CHF ¹⁶	41	III, IV	≥ 120	Sinusal	No	Consumo pico O ₂ , umbral anaerobio, test de 6 min, clase NYHA, calidad de vida	Mejoría de la capacidad de ejercicio, el estado funcional y la calidad de vida
PATH CHF II ¹⁷	89	III, IV	≥ 120	Sinusal	No	Consumo pico de O ₂ , test de 6 min, calidad de vida, clase NYHA, hospitalización	Mejoría de la capacidad de ejercicio, el estado funcional y la calidad de vida
CARE-HF ¹²	800	III-IV	> 150 ms o ≥ 120 ms + criterios ecocardiográficos de asincronía	Sinusal	No	Mortalidad de cualquier causa u hospitalización cardiovascular no programada	Mejoría de la calidad de vida y la clase funcional; mejoría de la función y eficiencia ventricular. Disminución de la mortalidad y aumento de la supervivencia
VENTAK CHF/CONTAK CD ¹⁸	581	II, IV	≥ 120	Sinusal	Sí	Índice combinado: mortalidad total, hospitalización por IC, TV/FV tratadas por el dispositivo	Objetivo primario no conocido, efectividad y seguridad el dispositivo, mejoría en el test de 6 min, consumo de O ₂ , calidad de vida y clase NYHA en pacientes III-IV
MIRACLE ICD ¹⁹	369	III, IV	≥ 130	Sinusal	Sí	Calidad de vida, clase NYHA, test de 6 min	Mejoría de la calidad de vida, clase NYHA; y objetivos clínicos combinados
COMPANION ¹¹	1.120	III, IV	≥ 120	Sinusal	Sí	Mortalidad total y cualquier causa de hospitalización	Terminación precoz por reducción de la mortalidad total y hospitalizaciones con TRC; reducción de la mortalidad total con TRC-DAI
PACMAN ²⁰	328	III	≥ 150	Sinusal	Sí	Test de 6 min	Cerrado
MIRACLE ICD II ²¹	186	II	≥ 130	Sinusal	Sí	Seguridad y eficacia de TRC, progresión de la enfermedad (remodelado inverso), test de 6 min, consumo de O ₂	Mejoría de la FE y volúmenes ventriculares, calidad de vida, sin cambios clase NYHA, test de 6 min, consumo O ₂

DAI: desfibrilador automático implantable; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; IM: infarto de miocardio; NYHA: New York Heart Association; TRC: resincronización cardíaca; TV/FV: taquicardia ventricular/fibrilación ventricular.

SELECCIÓN DE PACIENTES PARA RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA

Con las evidencias hasta el momento referidas, en pacientes con IC avanzada en clase funcional III o IV a pesar de tratamiento médico óptimo y con un complejo QRS ancho se debe considerar la TRC. En la selección de pacientes se precisa necesariamente un ECG para demostrar el ensanchamiento del complejo QRS, y un ecocardiograma para demostrar la dilatación de ventrículo izquierdo y disfunción sistólica de

ventrículo izquierdo. Actualmente se están investigando parámetros ecocardiográficos que permitan evaluar de forma precisa el grado de asincronía mecánica. Es posible que en el futuro estos parámetros sustituyan al ECG como criterios de selección, con lo que disminuiría el porcentaje de no respondedores, pero en la actualidad es prematuro recomendar que se tomen decisiones clínicas sólo basándose en ellos. Los resultados de estudios como el CARE-HF y el PROSPECT aportarán más información sobre el papel de la ecocardiografía en la selección de candidatos a TRC.

Es importante asegurarse de que el paciente está recibiendo el tratamiento médico óptimo antes de considerar la TRC. El clínico debe utilizar los fármacos que han demostrado eficacia en la IC, como inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas de la angiotensina II y bloqueadores beta, salvo que haya una contraindicación clara. Además, se debe esperar el tiempo necesario para la correcta dosificación de los fármacos, ya que la respuesta clínica puede demorarse semanas o meses.

En el momento de discutir con el paciente la conveniencia de implantar un dispositivo de resincronización, el cardiólogo debe informarle de las posibles complicaciones que pueden surgir durante la implantación, de las limitaciones técnicas que pueden impedir la colocación del electrodo ventricular izquierdo en una adecuada rama venosa en aproximadamente un 10% de casos, y de la presencia de un 20-30% de pacientes no respondedores.

Aun así, muchos pacientes que serían candidatos ideales para TRC no la están recibiendo. En el momento actual y tras los resultados del estudio CARE-HF¹², donde se demuestra una reducción de la mortalidad con la terapia, se dispone de evidencia suficiente para considerar la TRC como una herramienta más dentro del tratamiento de la IC.

Selección de pacientes para TRC y DAI

Un porcentaje relativamente importante de estos pacientes tiene, además, indicación para implantación de un DAI, según las recomendaciones europeas²² y americanas⁷. En estos casos estaría indicado implantar un sistema combinado desfibrilador-resincronizador. Esto lleva al debatido tema de la relación coste-eficacia de los dispositivos. La aplicación estricta de las conclusiones de los ensayos clínicos implicaría implantar dispositivos a amplios subgrupos de pacientes con IC, lo que tendría un altísimo coste económico. Sin embargo, el coste económico de los dispositivos es un concepto relativo, como los demuestran los primeros análisis económicos que se están comunicando sobre la TRC: un estudio alemán concluye que el mayor coste inicial del dispositivo se compensa ya durante el primer año de seguimiento por la reducción significativa de las hospitalizaciones²³. En cualquier caso, no se deberían trasladar sin más los resultados de los ensayos a la población general, debido en parte a los numerosos criterios de exclusión que hacen que haya discrepancia entre la edad o la comorbilidad de los pacientes aleatorizados en ensayos clínicos y los pacientes que encuentra el clínico en la práctica diaria. La edad, las enfermedades asociadas, la calidad de vida o el contexto social son factores que influyen de forma importante en la indicación de un dispositivo implantable.

SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN

El seguimiento incluye el control de los síntomas y signos de IC, la clase funcional, la respuesta a la terapia y el

ajuste de tratamiento farmacológico (dosificación de fármacos, efectos secundarios, ajuste de tratamiento diurético, etc.). La valoración de la clase funcional puede realizarse de forma subjetiva mediante la anamnesis o bien con pruebas objetivas, como el test de la marcha de 6 min o la ergometría con consumo de oxígeno. Durante el seguimiento se deben realizar determinaciones seriadas de los volúmenes ventriculares, la función sistólica y diastólica y el grado de insuficiencia mitral para poder evaluar de forma objetiva los resultados de la terapia. Se está investigando activamente el papel de la ecocardiografía en la optimización de la TRC. La valoración ecocardiográfica con distintos intervalos AV y VV permite elegir los valores óptimos para la mejora del llenado ventricular y de la sincronía ventricular, y la reducción de la insuficiencia mitral. Sin embargo, aún no disponemos de información clínica suficiente que valide la utilidad de la optimización ecocardiográfica de la TRC.

El cardiólogo clínico debe conocer las complicaciones propias de los dispositivos de resincronización, como infecciones, desplazamientos y, en general, las relacionadas con los dispositivos de estimulación cardíaca o de terapia antitaquicardia si es el caso.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Pacientes con IC avanzada y bradicardia con indicación convencional para marcapasos

Es posible que la estimulación ventricular derecha induzca asincronía ventricular con efectos perjudiciales a largo plazo²⁴. En el estudio DAVID, en el que se aleatorizó a pacientes portadores de un DAI a recibir estimulación DDDR a una frecuencia mínima de 70 lat/min o a VVI a 40 lat/min, se demostró que los pacientes del primer grupo (estimulación habitual) presentaban más mortalidad y hospitalización por IC que los del segundo grupo (sólo estimulación de seguridad)²⁵.

Pacientes en fibrilación auricular

En el momento actual, el número de pacientes en fibrilación auricular incluidos en los ensayos clínicos es escaso, aunque hay datos favorables del beneficio de la TRC en estos pacientes, como los obtenidos en el estudio MUSTIC AF¹⁵. Leon et al²⁶ incluyeron a 20 pacientes con IC avanzada y fibrilación auricular crónica que habían sido sometidos a ablación nodal e implantación de marcapasos en el ventrículo derecho, y recibieron un dispositivo de resincronización; la estimulación biventricular logró una mejoría de la función ventricular izquierda y de los parámetros clínicos.

Pacientes con un complejo QRS estrecho

A pesar de que la mayor proporción de pacientes respondedores a la TRC son los que tienen un complejo

Selección de pacientes para terapia de resincronización cardíaca	
¿Tiene el paciente IC por disfunción sistólica?	sí
¿Está en clase funcional NYHA III o IV?	sí
ECG: ¿Tiene bloqueo de rama con duración de QRS >130 ms?	sí
¿Está en RS o en FA lenta que permita estimulación permanente?	sí
Ecocardiograma: ¿Tiene DDVI > 55 mm y FE < 0,35?	sí
¿Está en tratamiento farmacológico óptimo?	sí
Candidato a terapia de resincronización	

Fig. 2. Selección de pacientes para terapia de resincronización cardíaca. DDVI: diámetro diastólico de ventrículo izquierdo; FA: fibrilación auricular; FE: fracción de eyección; IC: insuficiencia cardíaca; RS: ritmo sinusal.

QRS ancho, algunos pacientes con QRS normal y asincronía ventricular responden de manera adecuada a la TRC²⁷.

Pacientes en clase funcional II

Según los resultados recientemente publicados del MIRACLE ICD II²¹, el efecto en el remodelado ventricular con mejoría de la fracción de eyección y disminución de los volúmenes ventriculares podría limitar la progresión de la enfermedad a largo plazo.

CONCLUSIONES

La evidencia de la eficacia de la TRC se deriva de numerosos ensayos clínicos con más de 4.000 pacientes aleatorizados. Basándonos en sus resultados, la TRC en pacientes con IC produce una mejoría de la clase funcional y de la capacidad de ejercicio, reduce la morbimortalidad, y produce remodelado ventricular inverso sin aumentar el consumo de oxígeno. Sin embargo, hasta un 20-30% de los pacientes no responde a la terapia y, al tratarse de un procedimiento invasivo no exento de complicaciones, los esfuerzos futuros deben ir dirigidos a mejorar la identificación de los respondedores.

Basándonos en los conocimientos actuales, el algoritmo de la figura 2 representa una aproximación sistemática al paciente con IC para seleccionar al candidato adecuado para TRC. Claramente, el tratamiento de la IC exige una colaboración multidisciplinaria entre especialistas en IC, electrofisiólogos y cirujanos. En el futuro próximo se espera obtener datos importantes sobre el impacto de criterios ecocardiográficos que permitan seleccionar mejor a los pacientes respondedores. En cualquier caso, el clínico dispone en la actualidad de una terapia más que permite mejorar el pronóstico de los pacientes con IC avanzada.

BIBLIOGRAFÍA

1. The world health report 1995. Bringing the gaps. World Health Statistics, World Health Organization. Disponible en: <http://www.who.int/whr/1995/en>
2. Rodríguez-Artalejo F, Banegas J, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:163-70.
3. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. *Circulation.* 2001;104:2996-3007.
4. Abraham WT, Hayes DL. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Circulation.* 2003;108:2596-603.
5. 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 and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian Network on Congestive Heart Failure. *Am Heart J.* 2002;143:398-405.
6. Masoudi FA, Havranek EP, Smith G, Fish RH, Steiner JF, Ordin DL, et al. Gender, age and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:217-23.
7. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to update the 1998 pacemaker guidelines). *Circulation.* 2002;106:2145-61.
8. Havranek EP, Masoudi FA, Wesfall KA, Wolfe P, Ordin DL, Krumholz HM, et al. Spectrum of heart failure in older patients: results from the National Heart Failure project. *Am Heart J.* 2002;143:412-7.
9. Yu CM, Chau E, Sanderson JE, Fan K, Tang M, Fung W, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodelling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation.* 2002;105:438-45.
10. Nelson GS, Berger RD, Barry JF, 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.
11. Bristol RM, Saxon LA, Boehmer JB, 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;350:2140-9.
12. 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;352:1539-49.
13. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al, for the MIRACLE Study Group. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2002;346:1845-53.
14. 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.
15. 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 patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2002;23:1780-7.
16. 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 ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:2026-33.
17. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier AR, et al. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:2109-16.
18. 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;42:1454-9.
19. 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;289:2685-94.
 20. Stellbrink C, Sinha AM, Diem B, Auricchio A, Boccaneli S, Brugada J, et al. Implantable cardioverter-defibrillators with or without cardiac resynchronization therapy-multiple therapy in a single device: a review with special reference to the PACMAN study. *Eur Heart J.* 2000;21:1246-50.
 21. Abraham WT, Young JB, León 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-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation.* 2004;110:2864-8.
 22. Hauer RN, Aliot E, Block M, Capucci A, Luderitz B, Santini M, et al. Indications for ICD therapy. Study Group on Guidelines on ICDs of the Working Group on Arrhythmias and the Working Group on Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2001;22:1074-81.
 23. Bantz K, Gras D. Cardiac resynchronization therapy: a model to assess the economical value of this new technology (abstract). *Eur Heart J.* 2003;24 Suppl:364.
 24. 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;125:1306-10.
 25. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual-chamber pacing and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) trial. *JAMA.* 2002; 288:3115-23.
 26. Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, Baker CM, Mera FV, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation. Effect of upgrading to bi-ventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1258-63.
 27. Achilli A, Sassara M, Ficili S, Pontillo D, Achilli P, Alessi C, et al. Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and «narrow» QRS. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:2117-24.