



Este artículo completo sólo se encuentra disponible en versión electrónica: www.revespcardiol.org

Actualización detallada 2010 de la guía de práctica clínica de la ESC sobre la terapia con dispositivos para la insuficiencia cardiaca

Actualización detallada de la guía de práctica clínica de la ESC de 2008 para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica y la guía de práctica clínica de la ESC de 2007 para la terapia cardiaca y de resincronización. Desarrolladas con la colaboración especial de la Asociación de Insuficiencia Cardiaca y la Asociación Europea de Ritmo Cardíaco

Autores/Miembros del Grupo de Trabajo: Kenneth Dickstein (Presidente) (Noruega)*, Panos E. Vardas (Presidente) (Grecia)*, Angelo Auricchio (Suiza), Jean-Claude Daubert (Francia), Cecilia Linde (Suecia), John McMurray (Reino Unido), Piotr Ponikowski (Polonia), Silvia Giuliana Priori (Italia), Richard Sutton (Reino Unido) y Dirk J. van Veldhuisen (Países Bajos)

Comité de la ESC para la elaboración de Guías de Práctica Médica (CPG): Alec Vahanian (Presidente) (Francia), Angelo Auricchio (Suiza), Jeroen Bax (Países Bajos), Claudio Ceconi (Italia), Veronica Dean (Francia), Gerasimos Filippatos (Grecia), Christian Funck-Brentano (Francia), Richard Hobbs (Reino Unido), Peter Kearney (Irlanda), Theresa McDonagh (Reino Unido), Bogdan A. Popescu (Rumanía), Zeljko Reiner (Croacia), Udo Sechtem (Alemania), Per Anton Sirnes (Noruega), Michal Tendera (Polonia), Panos Vardas (Grecia) y Petr Widimsky (República Checa). Revisores del documento: Michal Tendera (Coordinador de Revisión del CPG) (Polonia), Stefan D. Anker (Alemania), Jean-Jacques Blanc (Francia), Maurizio Gasparini (Italia), Arno W. Hoes (Países Bajos), Carsten W. Israel (Alemania), Zbigniew Kalarus (Polonia), Bela Merkely (Hungría), Karl Swedberg (Suecia) y A. John Camm (Reino Unido)

Los formularios de autorización de todos los autores y revisores se encuentran en la página web de la ESC: www.escardio.org/guidelines

* Correspondencia: Kenneth Dickstein.
Departamento de Cardiología. Universidad de Bergen.
Hospital Universitario de Stavanger. N-4011 Stavanger.
Correo electrónico: kenneth.dickstein@med.uib.no

Panos E. Vardas.
Departamento de Cardiología. Hospital Universitario de Heraklion.
Apdo. de Correos 1352. Stavrakia. GR-711 10 Heraklion (Creta). Grecia.
Correo electrónico: cardio@med.uoc.gr

El contenido de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) ha sido publicado para uso exclusivamente personal y educativo. No está autorizado su uso comercial. No se autoriza la traducción o reproducción en ningún formato de las Guías de la ESC ni de ninguna de sus partes sin un permiso escrito de la ESC. El permiso puede obtenerse enviando una solicitud por escrito a Oxford University Press, la empresa editorial del *European Heart Journal* y representante autorizada de la ESC para gestionar estos permisos.

Responsabilidad: Las Guías de Práctica Clínica recogen la opinión de la ESC y se han elaborado tras una consideración minuciosa de las evidencias disponibles en el momento en que fueron escritas. Se anima a los profesionales de la sanidad a que las tengan en plena consideración cuando ejerzan su juicio clínico. No obstante, las Guías de Práctica Clínica no deben invalidar la responsabilidad individual de los profesionales de la salud a la hora de tomar decisiones adecuadas a las circunstancias individuales de cada paciente, consultando con el propio paciente y, cuando sea necesario y pertinente, con su tutor o representante legal. También es responsabilidad del profesional de la salud verificar las normas y los reglamentos que se aplican a los fármacos o dispositivos en el momento de la prescripción.

© The European Society of Cardiology 2010. Reservados todos los derechos. Para la solicitud de permisos, diríjase por correo electrónico a: journals.permissions@oxfordjournals.org

Los comentarios-annotaciones (*) incluidos en esta traducción de la Guía han sido realizados por el Dr. José Luis Merino (Madrid, España).

European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehq337

Palabras clave: Guía de Práctica Clínica. Insuficiencia cardiaca. Dispositivos. Terapia de resincronización cardiaca. Marcapasos biventricular. Desfibrilador cardioversor implantable. Dispositivo de asistencia ventricular izquierda. TRC. TRC-M. TRC-D. DAI. DAVI.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. Introducción	2e
2. Terapia de resincronización cardiaca con función de marcapasos/desfibrilador en pacientes con insuficiencia cardiaca clase funcional III/IV de la New York Heart Association (NYHA)	3e
3. Terapia de resincronización cardiaca con función de desfibrilador en pacientes con insuficiencia cardiaca clase I/II de la NYHA	5e
4. Terapia de resincronización cardiaca con función de marcapasos/desfibrilador en pacientes con insuficiencia cardiaca y fibrilación auricular permanente	7e
5. Terapia de resincronización cardiaca con función de marcapasos/desfibrilador en pacientes con insuficiencia cardiaca y una indicación convencional para marcapasos	9e
6. Dispositivo de asistencia ventricular izquierda como terapia final para pacientes con insuficiencia cardiaca grave no aptos para trasplante cardiaco	9e
7. Tablas de evidencias	10e
8. Bibliografía	11e

ABREVIATURAS

AV: auriculoventricular.
 BRD: bloqueo de rama derecha.
 BRI: bloqueo de rama izquierda.
 CdV: calidad de vida.
 CPG: Comité para las Guías de Práctica Clínica.
 CV: cardiovascular.
 DAI: desfibrilador automático implantable.
 DAVI: dispositivo de asistencia ventricular izquierda.
 DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo.
 ECA: ensayo clínico aleatorizado.
 EHRA: Asociación Europea del Ritmo Cardíaco.
 ESC: Sociedad Europea de Cardiología.
 FA: fibrilación auricular.
 FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda.
 HFA: Asociación de Insuficiencia Cardíaca.
 IVSVI: índice de volumen sistólico del ventrículo izquierdo.
 NA: no aplicable.
 NIH: National Institute of Health.
 NR: no relevante.
 NYHA: New York Heart Association (Asociación Cardíaca de Nueva York).
 RS: ritmo sinusal.

TM6M: test de 6 minutos de marcha.
 TMO: terapia médica óptima.
 TRC: terapia de resincronización cardiaca.
 TRC-D: TRC con función de desfibrilador.
 TRC-M: TRC con función de marcapasos.
 TxC: trasplante cardiaco.
 VE/CO₂: ventilación/proporción de dióxido de carbono.
 VI: ventrículo izquierdo.
 VO_{2max}: consumo máximo de oxígeno.
 VTSVI: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

1. INTRODUCCIÓN

El Comité para las Guías de Práctica Clínica (CPG) de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) reconoce que las nuevas pruebas de ensayos de investigación clínica quizá afecten a las recomendaciones actuales. Las guías actuales¹ de insuficiencia cardiaca se publicaron en 2008 y las guías de marcapasos cardiacos², en 2007. Para mantener estas guías actualizadas, sería apropiado modificar las recomendaciones y niveles de evidencia conforme a las pruebas de ensayos clínicos más recientes. Esta Actualización Detallada del uso de dispositivos contra la insuficiencia cardiaca de 2010 es la primera publicación de este tipo realizada por el CPG.

Las recomendaciones de las GPC deberían representar la medicina empírica. Tradicionalmente, estas recomendaciones se basan en los resultados de la cohorte de pacientes descrita por los criterios de inclusión de los protocolos de los ensayos. En los últimos tiempos, basándose en el hecho de que las características de los pacientes realmente incluidos en un ensayo podrían diferir de los criterios de elegibilidad, los miembros del Grupo de Trabajo de las Guías suelen inclinarse por la restricción de la aplicabilidad de estas recomendaciones al perfil clínico y los resultados de la cohorte inscrita, lo que supone una interpretación más exacta de las pruebas proporcionadas por los resultados de un ensayo.

A diferencia de guías anteriores, esta actualización detallada considera las características de los pacientes incluidos en los ensayos y contiene varios ejemplos. En el MADIT-CRT, aunque el protocolo permitía la inclusión de pacientes en clase funcional I y II de la New York Heart Association (NYHA), sólo el 15% de los pacientes incluidos en ese ensayo fueron clasificados como I por la NYHA, y muchos de ellos habían estado previamente asintomáticos. Igualmente, aunque los criterios de inclusión permitían la aleatorización de pacientes con un QRS

≥ 130 ms, el efecto favorable en el punto final primario quedó limitado a los pacientes con duración ≥ 150 ms, un valor de corte prospectivo y preespecificado. El texto que acompaña a estas recomendaciones explica y justifica las decisiones para divergir de una recomendación tradicional basada estrictamente en los criterios de inclusión del protocolo. El Grupo de Trabajo espera que los usuarios de las Guías comprendan que estos ajustes ofrecen una aplicación más realista de las pruebas de los ensayos a la práctica clínica diaria.

2. TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA CON FUNCIÓN DE MARCAPASOS/DESFIBRILADOR EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CLASE FUNCIONAL III/IV DE LA NEW YORK HEART ASSOCIATION (*)

Eficacia basada en las pruebas de la terapia de resincronización cardiaca en pacientes clase III/IV de la New York Heart Association

La gestión de pacientes con insuficiencia cardiaca supone una carga económica considerable, y la hospitalización causa más del 50% de ese gasto³. El coste inicial de la implantación del dispositivo debe contraponerse a las mediciones de eficacia a corto y largo plazo en lo que a supervivencia, morbilidad y calidad de vida se refiere⁴. El uso eficaz de recursos sanitarios limitados exige la identificación de las características de la población de pacientes con más probabilidades de beneficiarse de la terapia de resincronización cardiaca (TRC) y la estrategia de tratamiento debería dirigir a estos pacientes a la implantación del dispositivo.

(*) Desde la publicación de las últimas Guías de Práctica Clínica sobre estimulación y desfibriladores implantables¹, no han sido muchos los estudios controlados sobre dispositivos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con resultados positivos²⁻⁴. Esta actualización de las anteriores guías, sin embargo, se basa en un nuevo enfoque de los estudios, en los que se ha tenido más en cuenta las características de la población finalmente incluida que las de la inicialmente planteada en los criterios de inclusión.

1. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2007;28:2256-95.

2. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, Baker JH, Beau SL, Greenberg SM, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med*. 2007;357:2461-71.

3. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361:1329-38.

4. St John SM, Ghio S, Plappert T, Tavazzi L, Scelsi L, Daubert C, et al. Cardiac resynchronization induces major structural and functional reverse remodeling in patients with New York Heart Association class I/II heart failure. *Circulation*. 2009;120:1858-65.

Los efectos clínicos de la TRC a largo plazo se han evaluado en un gran número de ensayos multicéntricos aleatorizados con asignación de tratamiento cruzado o paralelo⁵⁻¹¹, utilizando la TRC con marcapasos (TRC-M) o la TRC con desfibrilador automático implantable (DAI) (TRC-D). La práctica con respecto a la elección del dispositivo varía ampliamente entre países⁴. También se han publicado metaanálisis¹²⁻¹⁵ que indican que la opción más eficaz en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) baja sería una TRC-D. Los criterios habituales de inclusión en el estudio fueron: clase funcional III o IV de la NYHA a pesar del tratamiento farmacológico óptimo, FEVI ≤ 35%, ritmo sinusal (RS) dilatación ventricular izquierda (VI) pero con diversas definiciones y duración del QRS ≥ 120/≥ 130 ms.

Impacto de la terapia de resincronización cardiaca en los síntomas y la tolerancia al ejercicio

Todos los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) han confirmado un alivio relevante de los síntomas y una mayor capacidad de ejercicio gracias a la TRC. De media, la clase funcional de la NYHA descendió en unos 0,5-0,8 puntos, la distancia en la prueba de 6 min de marcha aumentó en un 20% y el consumo máximo de oxígeno se incrementó en un 10-15%. Las mejoras de los beneficios funcionales y la calidad de vida fueron constantes^{11,16,17}.

Impacto de la terapia de resincronización cardiaca en la morbilidad

En el ensayo COMPANION, la TRC con o sin DAI redujo el objetivo combinado de muerte por cualquier causa y rehospitalización por insuficiencia cardiaca en un 35-40%, principalmente por el descenso del 76% en el índice de rehospitalizaciones¹⁰. En el CARE-HF, la TRC disminuyó la proporción de hospitalizaciones no planificadas por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en un 52% y el número de hospitalizaciones no planificadas por episodio cardiovascular grave en un 39%¹¹.

Impacto de la terapia de resincronización cardiaca en la mortalidad

El CARE-HF y el COMPANION son ensayos dotados de las herramientas necesarias para examinar los efectos de la TRC en los objetivos primarios combinados de morbilidad y mortalidad^{10,11}. En el COMPANION, la TRC-D estuvo relacionada con un descenso importante en la mortalidad por cualquier causa (reducción relativa del riesgo, 36%;

$p = 0,003$), mientras que la reducción relativa del riesgo del 24% en la mortalidad secundaria a la TRC-M fue casi significativa ($p = 0,059$). Una limitación del COMPANION es la falta de un análisis preespecificado para comparar la TRC-D y la TRC-M, lo que impidió demostrar la superioridad de una estrategia de TRC sobre la otra. En el CARE-HF, que sólo evaluó la TRC-M, se observa una reducción relativa del 36% en el riesgo de muerte ($p < 0,002$) tras un seguimiento medio de 29 meses. En el estudio de extensión del CARE-HF, se observa una reducción relativa del riesgo del 40% ($p < 0,0001$) debida principalmente al marcado descenso en las muertes secundarias a la insuficiencia cardiaca¹⁷.

Impacto de la terapia de resincronización cardiaca en la función y la estructura cardiacas

Un hallazgo uniforme de los ECA diseñados con hasta 6 meses de seguimiento ha sido un descenso absoluto de hasta el 15% en el diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo (VI) y un aumento de hasta el 6% en la fracción de eyección del VI (FEVI) tras una TRC^{16,18}. En el estudio CARE-HF, el descenso medio en el volumen sistólico final del VI fue del 18% a los 3 meses y del 26% tras 18 meses de TRC. Igualmente, el aumento medio en la FEVI fue del 3,7% a los 3 meses y del 6,9% a los 18 meses¹¹. El efecto fue mucho mayor en pacientes con cardiopatía no isquémica que en los que la tenían isquémica. Estas observaciones proporcionan pruebas uniformes de un efecto considerable, progresivo y persistente de remodelación inversa de la TRC.

Pacientes ambulatorios clase funcional IV de la New York Heart Association

El COMPANION incluyó a 217 pacientes en clase IV de la NYHA¹⁹. Se exigía que los pacientes no hubieran tenido ningún ingreso por insuficiencia cardiaca, programado o no, durante el último mes; se los denominó pacientes «ambulatorios» en clase IV con una esperanza de vida de > 6 meses. El análisis *post-hoc* descubrió que el tiempo transcurrido hasta la muerte por cualquier causa o la primera hospitalización por cualquier causa mejoró mucho tanto con la TRC-M como con la TRC-D frente al tratamiento médico óptimo (TMO). No se observó beneficio relevante alguno en la mortalidad por cualquier causa. Las tasas de mortalidad a los 2 años fueron del 55 y el 45% con la TRC-D y la TRC-M, respectivamente, frente al 62% del grupo de control. También se documentó una mejora funcional importante. Estos datos avalan el uso de la

TRC para mejorar la morbilidad, pero no la mortalidad, en pacientes ambulatorios en clase IV.

Morfología del QRS: bloqueo de rama izquierda frente a bloqueo de rama derecha

En el CARE-HF, el resultado favorable se definió como la ausencia de muerte o episodio cardiovascular grave¹⁸. Un patrón típico de bloqueo de rama izquierda (BRI) al inicio del estudio predijo un resultado favorable. Por un análisis multivariable, un intervalo PR prolongado y el bloqueo de rama derecha (BRD) fueron los únicos factores predictivos de un resultado no favorable. El 5% de los pacientes con BRD tuvo un índice de episodios particularmente alto.

Terapia de resincronización cardiaca con función de desfibrilador en pacientes con una indicación convencional para un desfibrilador cardioversor implantable

Un extenso estudio, el MIRACLE ICD⁹ y un extenso metaanálisis¹⁵ avalan la elección de una TRC en pacientes en clase III/IV de la NYHA, con FEVI $\leq 35\%$, QRS ancho ≥ 120 ms e indicación convencional para un DAI.

Puntos clave

- Nuevo: la recomendación ya no exige dilatación del VI. (*)
- Nuevo: los pacientes clase IV deberían ser ambulatorios.
- Nuevo: esperanza de supervivencia razonable con un buen estado funcional durante 1 año para la TRC-D.
- Hay pruebas más sólidas para pacientes con un BRI típico.
- Nivel de evidencia similar para la TRC-M y la TRC-D.

(*) Otro aspecto importante y novedoso es que la dilatación ventricular ya no se considera un criterio necesario para indicar la TRC. Este criterio sí se tenía en cuenta en las anteriores guías de dispositivos, pero no en las de insuficiencia cardiaca¹ y, a menudo, tampoco en la práctica clínica diaria en nuestro medio, en la que el clínico se centraba más en la fracción de eyección y la anchura del complejo QRS. Por esto mismo, es improbable que la eliminación de este criterio afecte de forma significativa a las tasas de implantación de dispositivos de TRC en nuestro país y es bienvenida, pues hace más claras las indicaciones.

1. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J.* 2008;29:2388-442.

diferencia relevante alguna en el objetivo primario. No obstante, sí hubo un grado relevante de remodelación inversa del VI entre los pacientes aleatorizados a la TRC, manifestado por descensos en los volúmenes diastólico final y sistólico final del VI y un aumento en la FEVI.

La muestra europea del REVERSE la formaban 262 pacientes, cuyo seguimiento se prolongó durante 24 meses²². En esta población, el número de pacientes cuya clínica empeoró fue menor en los aleatorizados a la TRC. Igualmente, el tiempo transcurrido hasta la hospitalización por gestión de la insuficiencia cardiaca o hasta la muerte por cualquier causa fue mucho mayor. El índice medio del volumen sistólico final del VI fue mucho menor en el grupo aleatorizado a la TRC.

En el MADIT-CRT, los datos revelan diferencias importantes en los resultados según la presencia o ausencia de BRI. También es notable que, en los análisis preespecificados de subgrupos de datos recopilados en el MADIT-CRT²⁰ y el REVERSE²³, los pacientes con duración del QRS ≥ 150 ms obtuvieron los mayores beneficios de la TRC. En el MADIT-TRC, las mujeres con BRI mostraron una respuesta especialmente favorable. Teniendo en cuenta los recursos limitados, sería prudente dirigirse a la población con más probabilidades de respuesta favorable. En pacientes con síntomas leves y un QRS ancho (120-150 ms), los médicos quizá quieran evaluar otros criterios asociados a un resultado favorable, como disincronía por ecocardiografía, dilatación del VI, BRI, miocardiopatía no isquémica o síntomas recientes de clase III de la NYHA.

Remodelación del VI y resultados clínicos

Se obtuvieron estudios ecocardiográficos apareados de casi todos los pacientes del MADIT-CRT ($n = 1.809/1.820$) y se analizaron en un importante laboratorio. El 84% de los pacientes estaban en clase funcional II de la NYHA²⁴. Los pacientes recibían TMO. Según los estudios ecocardiográficos del CARE-HF y el REVERSE, se observaron mejoras considerables en el tamaño y la función del VI, la FEVI, el tamaño auricular izquierdo y la gravedad de la regurgitación mitral en pacientes tratados con TRC frente al DAI solamente. Aunque estos hallazgos fueron uniformes en todos los subgrupos, las mejoras en los volúmenes fueron mayores en aquellos con QRS ancho ≥ 150 ms, BRI, etiología no isquémica y mujeres. Estos hallazgos fueron muy uniformes y predijeron el resultado primario de muerte o episodio de insuficiencia cardiaca e indican convincentemente una estructura cardiaca y un mecanismo funcional en los que la TRC mejora los resultados.

Estos resultados indican que, a largo plazo, la TRC reduce el riesgo de efectos clínicos secundarios a la insuficiencia cardiaca y previene o reduce el avance de la enfermedad por la remodelación inversa del VI. No obstante, son necesarios más estudios para determinar si la remodelación inversa del VI genera mejores resultados clínicos a largo plazo y si la supervivencia se prolonga gracias a la TRC-D en pacientes con síntomas leves.

Clase I de la New York Heart Association (*)

El MADIT-CRT y el REVERSE incluyeron a un reducido número de pacientes asintomáticos, sólo el 15 y el 18%, respectivamente. No está claro exactamente cuántos pacientes tenían antecedentes de hospitalización previa por insuficiencia cardiaca. En los pacientes en clase I de la NYHA, el MADIT-CRT no reveló reducción relevante alguna ni en la mortalidad por cualquier causa ni en el índice de episodios de insuficiencia cardiaca por la TRC respecto al DAI. En el REVERSE, se observó una tendencia hacia menos eficacia clínica de la TRC entre los pacientes en clase I comparados con los pacientes en clase II. No hay pruebas convincentes de que la TRC esté indicada en pacientes sin síntomas o síntomas leves transitorios, por lo que la recomendación queda limitada a los pacientes en clase II de la NYHA.

Selección del dispositivo

Hay argumentos a favor de una implantación preferencial de la TRC-D en esta población de pacientes con enfermedad menos grave. En primer lugar, los ensayos aleatorizados han implantado, predominante o exclusivamente, TRC-D en lugar de TRC-M25 (tablas 1 y 2). Por lo tanto, no hay ninguna prueba sólida que avale en la actualidad el uso de la TRC-M en esta población. En segundo lugar, la edad mucho menor, la comorbilidad también menor y la mayor esperanza de vida de los pacientes en clase I/II de la NYHA frente a las clases III/IV quizá avalen el uso de la TRC-D; pero otros argumentos podrían reclamar que no se excluya la

(*) Un aspecto que hay que resaltar y quizá no queda lo suficientemente claro con la presente redacción de las guías es cuándo elegir un dispositivo marcapasos-TRC o desfibrilador-TRC. Este aspecto no es baladí y frecuentemente se plantea la discusión en nuestro medio. Según las presentes guías, el desfibrilador-TRC se debería considerar sólo cuando la esperanza de vida del paciente es superior a 1 año, lo que deja la indicación de marcapasos-TRC limitada a aquellos en los que es < 1 año pero > 6 meses, lo que a menudo es difícil de pronosticar. Para los pacientes menos enfermos en clase funcional I o II, la preferencia por un tipo u otro de dispositivo TRC es todavía menos clara, dado que la TRC puede mejorar la fracción de eyección ventricular y, por ende, la indicación de desfibrilador y porque el implante de estos conlleva más complicaciones en un paciente cuyo beneficio pronóstico no está claro.

TRC-M. Primero, ya que no se demostró ventaja sobre la supervivencia^{19,20}, el beneficio clínico otorgado por la terapia con dispositivo en pacientes clase I/II de la NYHA probablemente sea atribuible a la resincronización cardiaca mediante remodelación inversa del VI. Este beneficio fue igual para la TRC-M y la TRC-D^{10,11} en la clase III/IV de la NYHA. Segundo, debido al proceso de remodelación, muchos pacientes en clase I/II quizá observen que su FEVI aumenta hasta ser > 35%, el valor umbral para la indicación del DAI en la insuficiencia cardiaca, tras 6-12 meses de TRC. Tercero, la TRC-D parece estar relacionada con mayor riesgo de complicaciones secundarias al dispositivo que la TRC-M²⁶. La ventaja relativa riesgo/beneficio de la TRC-D sobre la TRC-M sigue sin estar clara, sobre todo en esta población con síntomas más leves.

Puntos clave

- Dos recientes ensayos aleatorizados, prospectivos y multicéntricos de la insuficiencia cardiaca leve, el MADIT-CRT y el REVERSE, demuestran menos morbilidad.
- El 18% de los pacientes del REVERSE y el 15% de los pacientes del MADIT-CRT estaban en clase I de la NYHA al inicio de la investigación, aunque la mayor parte habían estado sintomáticos con anterioridad.
- Mejoras observadas principalmente en pacientes con QRS \geq 150 ms o BRI típico.
- En el MADIT-CRT, las mujeres con BRI mostraron una respuesta especialmente favorable.
- No se estableció ventaja de supervivencia.
- En el MADIT-CRT, el grado de remodelación inversa fue uniforme y predijo la mejora en los resultados clínicos.

4. TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA CON FUNCIÓN DE MARCAPASOS/DEFIBRILADOR EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA Y FIBRILACIÓN AURICULAR PERMANENTE (*)

Hasta la fecha, los estudios aleatorizados de la TRC se han limitado casi exclusivamente a pa-

cientes en RS. Esto contrasta con la alta incidencia del uso de TRC en la práctica habitual, tal y como indica la reciente encuesta sobre la TRC realizada por la ESC²⁷, lo que señala a la necesidad de ensayos controlados prospectivos. Aproximadamente 1/5 pacientes que reciben TRC en Europa tienen fibrilación auricular (FA) permanente. La incidencia de la FA en pacientes con insuficiencia cardiaca está relacionada con la gravedad de la enfermedad: el 5% de pacientes en clase I de la NYHA frente a un 25-50% en clase III/IV^{28,29}. Los pacientes que sufren de FA y disrincronía ventricular suelen ser mayores y tener alta incidencia de comorbilidad y peor pronóstico que los pacientes en RS^{27,30-32}. Hay que insistir en que los pacientes con insuficiencia cardiaca asintomática, FA y FEVI \leq 35% podrían cumplir los criterios para la implantación de un DAI. La presencia de prolongación del QRS favorecería la implantación de una TRC-D en estos pacientes. Puesto que las pruebas son escasas en la FA y la mayor parte de los pacientes incluidos en los ensayos tienen un QRS muy ancho, limitamos nuestra recomendación de TRC-M/TRC-D a un QRS \geq 130 ms.

Algunos pacientes con FA permanente pueden recuperar el RS durante el tratamiento a largo plazo o tras ablación auricular izquierda exitosa^{33,34}. No existen datos comparativos sobre la eficacia del ritmo frente a una estrategia de control del ritmo en pacientes con FA paroxística/persistente o permanente, insuficiencia cardiaca y duración del QRS \geq 120 ms. El conocimiento actual nos limita al uso de la estrategia de control del ritmo en el subgrupo de pacientes con FA permanente. En este grupo de pacientes los resultados son más complicados de medir, ya que tanto el control del ritmo cardiaco como la TRC podrían contribuir a los cambios observados en el estado clínico³⁵. Se aconseja realizar un ensayo adecuado con un control del ritmo inducido farmacológicamente. No obstante, hay consenso sobre la obligatoriedad de la captura ventricular completa para maximizar el beneficio clínico y mejorar el pronóstico de pacientes con FA permanente³⁶. Esto suele exigir la creación del bloqueo cardiaco completo por ablación de la unión auriculoventricular (AV), dada la eficacia a menudo inadecuada del tratamiento farmacológico del control del ritmo ventricular en reposo y durante el ejercicio. La estimulación frecuente se define como una dependencia del marcapasos \geq 95%³⁷.

Desde la publicación de las versiones anteriores de las guías sobre TRC, se han publicado los datos de mortalidad de un extenso registro diseñado prospectivamente que incluye a pacientes con FA³⁰, además de varios pequeños estudios observacionales^{38,39} y un metaanálisis⁴⁰. La mayoría de los pacientes de ese metaanálisis habían sido sometidos a ablación del nodo AV.

(*) El nivel de recomendación (clase IIa) se mantiene con respecto a las anteriores guías de dispositivos (en las de insuficiencia cardiaca no se tenía en cuenta el ritmo cardiaco del paciente), pero se incrementa el valor límite de anchura del complejo QRS hasta 130 ms. De esta forma, esta actualización introduce tres límites de anchura: 120 ms para los pacientes en clase funcional III y IV, 130 ms para los pacientes en fibrilación auricular y 150 ms para los que están en clase funcional II, lo que sin duda contribuye a hacer las guías un poco más complejas y difíciles de recordar, consideración que no se puede desdeñar si se tiene en cuenta la dificultad de discriminar entre 120 y 130 ms durante FA en un ECG convencional.

Recomendación en pacientes con insuficiencia cardiaca en clase funcional II de la New York Heart Association

Recomendación	Población	Clase de recomendación	Nivel de evidencia	Bibliografía
Se recomienda la TRC preferencialmente por TRC-D para reducir la morbilidad o prevenir el avance de la enfermedad*	Clase funcional II de la NYHA, FEVI \leq 35% QRS \geq 150 ms, RS, terapia médica óptima	I	A	9,20-22

FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; NYHA: New York Heart Association; RS: ritmo sinusal; TRC: terapia de resincronización cardiaca; TRC-D: TRC con función de desfibrilador.

*La indicación de las guías ha sido limitada a pacientes con insuficiencia cardiaca en clase funcional II de la NYHA con un QRS ancho \geq 150 ms, una población con una alta probabilidad de respuesta favorable.

Un extenso registro observacional y prospectivo³³ demostró que, durante el seguimiento a largo plazo, la terapia híbrida de TRC + ablación del nodo AV, que resultó en una estimulación biventricular 100% efectiva, generó mejoras en la función del VI y la capacidad de ejercicio comparables a las conseguidas en pacientes en RS. En la misma cohorte²⁸, los autores proporcionaron pruebas de que los pacientes con insuficiencia cardiaca y FA tratados con TRC obtuvieron el mismo beneficio en la supervivencia que el alcanzado por pacientes en RS solamente cuando la ablación del nodo AV se realizó poco después de la implantación de la TRC. Estos datos observacionales deben confirmarse en ECA con cohortes de pacientes con insuficiencia cardiaca y FA permanente.

Puntos clave

- Aproximadamente 1/5 implantaciones de TRC en Europa se realizan en pacientes con FA permanente.
- Los síntomas de la clase III/IV de la NYHA y una FEVI \leq 35% son indicaciones bien establecidas para un DAI.
- El ritmo frecuente se define como una dependencia del marcapasos \geq 95%³⁷.
- Puede ser necesaria la ablación del nodo AV para asegurar una estimulación adecuada.
- Las pruebas son sólidas para pacientes con patrón de BRI.
- No hay pruebas suficientes para realizar una recomendación sobre la mortalidad.

Recomendaciones en pacientes con insuficiencia cardiaca y fibrilación auricular permanente

Recomendación	Población	Clase de recomendación	Nivel de evidencia	Bibliografía
Las TRC-M/TRC-D ^a deberían considerarse para la reducir la morbilidad	Clase funcional III/IV de la NYHA, FEVI \leq 35%, QRS \geq 130 ms; dependencia del marcapasos inducida por ablación del nodo auriculoventricular	IIa	B	27-40
Las TRC-M/TRC-D ^a deberían considerarse para la reducir la morbilidad	Clase funcional III/IV de la NYHA, FEVI \leq 35%, QRS \geq 130 ms; ritmo ventricular lento y estimulación frecuente ^b	IIa	C	—

FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; NYHA: New York Heart Association; RS: ritmo sinusal; TRC: terapia de resincronización cardiaca; TRC-D: TRC con función de desfibrilador; TRC-M: TRC con función de marcapasos.

^aEsperanza de supervivencia razonable con buen estado funcional durante 1 año para la TRC-D. Los pacientes con indicación de prevención secundaria para un DAI deberían recibir una TRC-D.

^bLa estimulación frecuente se define como una dependencia del marcapasos \geq 95%.

Recomendaciones en pacientes con insuficiencia cardiaca y una indicación concomitante de clase I para marcapasos

Recomendación	Población	Clase de recomendación	Nivel de evidencia	Bibliografía
Las TRC-M/TRC-D* podrían considerarse para reducir la morbilidad	Clase funcional III/IV de la NYHA, FEVI \leq 35%, QRS \geq 120 ms	I	B	41-48
Las TRC-M/TRC-D* deberían considerarse para reducir la morbilidad	Clase funcional III/IV de la NYHA, FEVI \leq 35%, QRS $<$ 120 ms	IIa	C	—
Las TRC-M/TRC-D* están recomendadas para reducir la morbilidad	Clase funcional II de la NYHA, FEVI \leq 35%, QRS $<$ 120 ms	IIb	C	—

FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; NYHA: New York Heart Association; RS: ritmo sinusal; TRC: terapia de resincronización cardiaca; TRC-D: TRC con función de desfibrilador; TRC-M: TRC con función de marcapasos.

*Esperanza de supervivencia razonable con buen estado funcional durante 1 año para la TRC-D. Los pacientes con una indicación de prevención secundaria para un DAI deberían recibir una TRC-D.

Recomendación en pacientes con insuficiencia cardiaca grave no aptos para trasplante

Recomendación	Población	Clase de recomendación	Nivel de evidencia	Bibliografía
El DAVI podría considerarse como tratamiento de destino para reducir la mortalidad	Clase funcional IIIB/IV de la NYHA, FEVI \leq 25%, VO _{2máx} < 14 ml/kg/min*	IIb	B	49-53

DAVI: dispositivo de asistencia ventricular izquierda; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; NYHA: New York Heart Association.

*Si se puede obtener.

5. TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA CON FUNCIÓN DE MARCAPASOS/DEFIBRILADOR EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA E INDICACIÓN CONVENCIONAL PARA MARCAPASOS (*)

Aunque en la actualidad escasean los ECA prospectivos que abordan expresamente la cuestión de la TRC en pacientes con un complejo QRS estrecho, hay varias series retrospectivas y observacionales de pequeños ensayos prospectivos que demuestran el beneficio clínico de actualizar a un marcapasos biventricular con estimulación constante del ventrículo derecho, disfunción ventricular grave y síntomas de clase III de la NYHA con independencia de la duración QRS⁴¹⁻⁴⁶. Esto puede indicar indirectamente que la preservación o restauración de una secuencia de activación intrínseca y casi normal por un marcapasos biventricular debería realizarse con independencia del ritmo.

Es importante distinguir qué parte del cuadro clínico podría ser secundario a la bradiarritmia de base, en lugar de a la disfunción del VI. Una vez que se han confirmado la reducción grave de la capacidad funcional y la disfunción del VI, es razonable considerar el marcapasos biventricular para la mejora de los síntomas. Por el contrario, se ha demostrado que la estimulación ventricular derecha empeora los síntomas y la función del VI en pacientes con insuficiencia cardiaca de origen isquémico y FEVI preservada⁴⁷. Los motivos subyacentes a la recomendación del marcapasos biventricular, por lo tanto, deberían tener como objetivo evitar la estimulación ventricular derecha crónica en pacientes con insuficiencia cardiaca que ya tienen disfunción del VI⁴⁸.

(*) El nivel de recomendación (de clase IIa a I) y de evidencia (de C a B) se ha incrementado con respecto a las guías previas. Además, se incluye un grado de indicación diferente según la anchura del complejo QRS basal del paciente, lo cual llama la atención, dado que en el propio texto se resalta la indicación «independientemente de la duración del complejo QRS». En este sentido, tampoco se ha tenido en cuenta, probablemente por la ausencia de datos controlados, la dependencia o no de estimulación ventricular, una situación que sí puede condicionar que el complejo QRS tras el implante de un marcapasos sea crónicamente prolongado o sólo ocasionalmente.

La instauración y titulación ascendente de un tratamiento con bloqueadores beta, indicado en pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática, podría reducir el ritmo cardiaco y aumentar la dependencia del marcapasos. Los pacientes con una TRC-M/TRC-D tolerarán mejor el mayor tiempo de estimulación. Esto quizá permita la instauración del tratamiento con bloqueadores beta o el incremento de la dosis en los pacientes que ya están en tratamiento y confirmaría la observación clínica del beneficio del aumento progresivo de la dosis en pacientes con insuficiencia cardiaca tratados con TRC.

Puntos clave

- La TRC-M/TRC-D está indicada en pacientes con una indicación convencional de marcapasos, síntomas III/IV de la NYHA, FEVI \leq 35% y QRS ancho \geq 120 ms.
- La estimulación del ventrículo derecho induce disincronía.
- Debe evitarse la estimulación crónica del ventrículo derecho en pacientes con disfunción del VI.
- La TRC puede permitir una adecuada titulación ascendente del tratamiento con bloqueadores beta.

6. DISPOSITIVO DE ASISTENCIA VENTRICULAR IZQUIERDA COMO TERAPIA DE DESTINO PARA PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA GRAVE NO APTOS PARA TRASPLANTE CARDIACO

Los pacientes con insuficiencia cardiaca terminal tienen mala calidad de vida y una tasa de mortalidad muy alta y son candidatos potenciales para la implantación de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI). Aunque el trasplante cardiaco (TxC) está asociado a índices altos de supervivencia a 1 y 10 años, la disponibilidad de órganos es escasa. Las mejoras técnicas y el éxito demostrado de los DAVI implantables han hecho de ellos una opción de tratamiento razonable para estos pacientes, bien como puente hacia el TxC, bien como terapia de destino. La selección de pacientes para

un DAVI es crucial. La mayor parte de los pacientes están con soporte inotrópico continuo. No se debería considerar candidatos a los pacientes con disfunción renal, pulmonar o hepática grave ni a aquellos con infección activa o *shock* cardiogénico⁴⁹.

Recientemente se ha realizado un estudio como terapia de destino en 200 pacientes aleatorizados en una proporción 2:1 a recibir un dispositivo de flujo continuo (HeartMate I) o un dispositivo pulsátil⁵⁰. Los pacientes estaban en clase funcional IIIB/IV de la NYHA con una FEVI $\geq 25\%$. Uno de los criterios de inclusión del HEART MATE II fue un consumo máximo de $VO_2 \leq 14$ ml/kg/min, pero los datos del intercambio gaseoso durante el ejercicio no suelen estar disponibles en la práctica clínica y pueden no ser concluyentes. El objetivo primario compuesto fue la ausencia de accidente cerebrovascular discapacitante o nueva intervención para reparar o reemplazar el dispositivo a los 2 años. Los objetivos secundarios incluían la supervivencia actuarial; la media de edad de los pacientes era 64 años y la FEVI media, del 17%. El objetivo primario se alcanzó en más pacientes con dispositivo de flujo continuo (el 46 frente al 11%; $p < 0,001$) cuya supervivencia actuarial a los 2 años fue mayor (el 58 frente al 24%; $p = 0,008$). Otro reciente estudio, no controlado, examinó a 281 pacientes con dispositivo de flujo continuo implantado como

punto hacia el Tx^C⁵¹. Tras 18 meses, 222 pacientes, el 79%, se sometieron a Tx^C, extracción del DAVI por recuperación cardíaca o necesidad de soporte continuado del DAVI⁵². El registro INTERMACS, una iniciativa avalada por los National Institutes of Health (NIH) de Estados Unidos, revela que en la práctica no se considera candidatos a un Tx^C en el momento de la implantación a un 10% de los pacientes que reciben un DAVI⁵³.

Puntos clave

- Los datos del registro INTERMACS avalado por los NIH indican que un 10% de los pacientes reciben un DAVI como terapia de destino.
- La población de pacientes está formada principalmente por pacientes con soporte inotrópico o mecánico previo a la implantación del DAVI
- La selección de pacientes es crucial; los candidatos no deben tener disfunción renal, pulmonar o hepática relevante ni infección.
- Las pruebas disponibles indican que un dispositivo de flujo continuo es mejor que un dispositivo de flujo pulsátil.
- No hay datos comparativos respecto al dispositivo como puente hacia el Tx^C.

7. TABLAS DE EVIDENCIAS

TABLA 1. Criterios de inclusión en ensayos clínicos aleatorizados que evalúan la terapia de resincronización cardíaca en la insuficiencia cardíaca

Ensayo	Pacientes	Clase de la NYHA	FEVI (%)	DTDVI (mm)	RS/FA	QRS (ms)	DAI
MUSTIC-SR ¹⁶	58	III	≤ 35	≥ 60	RS	≥ 150	No
MIRACLE ⁵	453	III, IV	≤ 35	≥ 55	RS	≥ 130	No
MUSTIC AF ³⁵	43	III	≤ 35	≥ 60	FA	≥ 200	No
PATH CHF ⁶	41	III, IV	≤ 35	NA	RS	≥ 120	No
MIRACLE ICD ⁸	369	III, IV	≤ 35	≥ 55	RS	≥ 130	Sí
CONTAK CD ⁵⁴	227	II, IV	≤ 35	NA	RS	≥ 120	Sí
MIRACLE ICD II ⁹	186	II	≤ 35	≥ 55	RS	≥ 130	Sí
PATH CHF II ⁵⁵	89	III, IV	≤ 35	NA	RS	≥ 120	Sí/no
COMPANION ¹⁰	1.520	III, IV	≤ 35	NA	RS	≥ 120	Sí/no
CARE HF ¹¹	814	III, IV	≤ 35	≥ 30	RS	≥ 120	No
CARE HF ¹⁷	813	III, IV	≤ 35	≥ 30	RS	≥ 120	No
REVERSE ^{21,22}	610	I, II	≤ 40	≥ 55	RS	≥ 120	Sí/no
MADIT CRT ²⁰	1.800	I, II	≤ 30	NA	RS	≥ 130	Sí
RAFT ⁵⁶	1.800 Canadá	II, III	≤ 30	> 60	RS/FA	≥ 130 $\geq 200^*$	Sí

DAI: desfibrilador automático implantable; DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; NA: no aplicable; NYHA: New York Heart Association; RS: ritmo sinusal.

*Pacientes en FA.

TABLA 2. Objetivos finales, diseño y hallazgos principales de los ensayos clínicos aleatorizados que evalúan la terapia de resincronización cardiaca en la insuficiencia cardiaca

Ensayo	Objetivos	Diseño	Hallazgos principales
MUSTIC-SR ¹⁶	TM6M, CdV, VO _{2máx} , hospitalizaciones	Simple ciego, controlado, cruzado, 6 meses	TRC-M mejoró: TM6M, CdV y VO _{2máx} ; redujo las hospitalizaciones
MIRACLE ⁸	Clase de la NYHA, CdV, VO _{2máx}	Doble ciego, controlado, 6 meses	TRC-M mejoró: NYHA, VO _{2máx} , TM6M
MUSTIC AF ³⁵	TM6M, CdV, VO _{2máx} , hospitalizaciones	Simple ciego, controlado, cruzado, 6 meses	TRC-M mejoró todo; redujo las hospitalizaciones
PATH CHF6	TM6M, VO _{2máx}	Simple ciego, controlado, cruzado, 12 meses	TRC-M mejoró: TM6M; VO _{2máx}
MIRACLE ICD ⁸	TM6M, CdV, hospitalizaciones	Doble ciego, DAI frente a TRC-D, 6 meses	TRC-D mejoró todo desde el inicio de la investigación, menos el DAI
CONTAK CD ⁵⁴	Mortalidad por todas las causas + hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, VO _{2máx} , TM6M, clase de la NYHA, CdV, DTDVI, FEVI	Doble ciego, DAI frente a TRC-D, 6 meses	TRC-D mejoró: VO _{2máx} , TM6M; redujo el DTDVI y aumentó la FEVI
MIRACLE ICD II ⁹	VE/CO ₂ , VO _{2máx} , NYHA, CdV, TM6M, volúmenes del VI, FEVI	Doble ciego, DAI frente a TRC-D, 6 meses	TRC-D mejoró: NYHA, VE/CO ₂ ; volúmenes, FEVI
COMPANION ¹⁰	a) mortalidad por todas las causas u hospitalizaciones	Doble ciego, controlado, TMO, TRC-D, TRC-M, alrededor de 15 meses	TRC-M/TRC-D: redujo a)
CARE-HF ¹¹	a) mortalidad por cualquier causa o episodio CV; b) mortalidad por cualquier causa	Doble ciego, controlado, TMO, TRC-M, 29 meses	TRC-M redujeron a) y b)
REVERSE ²¹	a) porcentaje de empeoramiento por objetivo clínico compuesto; b) iVTSVI; c) hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca; d) mortalidad por cualquier causa	Doble ciego, controlado, TMO, TRC-M + DAI, 12 meses	Objetivos primarios NR; TRC-M/TRC-D reducidos b) y c) hospitalizaciones pero no d)
MADIT-CRT ²⁰	a) muerte por insuficiencia cardiaca; b) mortalidad por cualquier causa; c) VTSVI	Controlado, TRC-M, TRC-D, 2,4 años	TRC-D redujo a) y c) pero no b)

CdV: calidad de vida; CV: cardiovascular; DAI: desfibrilador automático implantable; DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; iVTSVI: índice de volumen sistólico del ventrículo izquierdo; NR: no relevante; NYHA: New York Heart Association; RS: ritmo sinusal; TM6M: test de 6 min de marcha; TMO: terapia médica óptima; TRC: terapia de resincronización cardiaca; TRC-D: TRC con función de desfibrilador; TRC-M: TRC con función de marcapasos; VE/CO₂: ventilación/proporción de dióxido de carbono; VI: ventrículo izquierdo; VO_{2máx}: consumo máximo de oxígeno; VTSVI: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008;29:2388-442.
- Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2007;28:2256-95.
- Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail*. 2002;4:361-71.
- Van Veldhuisen DJ, Maass AH, Priori SG, Stolt P, Van Gelder IC, Dickstein K, et al. Implementation of device therapy (cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator) for patients with heart failure in Europe: changes from 2004 to 2008. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:1143-51.
- 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;346:1845-53.
- 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.
- 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.
- 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.
9. 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-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation*. 2004;110:2864-8.
 10. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350:2140-50.
 11. 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.
 12. Rivero-Ayerza M, Theuns DA, Garcia-Garcia HM, Boersma E, Simoons M, Jordaens LJ. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2006;27:2682-8.
 13. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2003;289:730-40.
 14. 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;141:381-90.
 15. Lam SK, Owen A. Combined resynchronisation and implantable defibrillator therapy in left ventricular dysfunction: Bayesian network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2007;335:925.
 16. 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.
 17. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARDiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J*. 2006;27:1928-32.
 18. Gervais R, Leclercq C, Shankar A, Jacobs S, Eiskjaer H, Johannessen A, et al. Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a subanalysis of the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:699-705.
 19. Lindenfeld J, Feldman AM, Saxon L, Boehmer J, Carson P, Ghali JK, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator on survival and hospitalizations in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *Circulation*. 2007;115:204-12.
 20. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361:1329-38.
 21. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1834-43.
 22. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, et al. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1837-46.
 23. Linde C, Gold M, Abraham WT, Daubert JC. Rationale and design of a randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction with previous symptoms or mild heart failure —the RESynchronization reVERSES Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Am Heart J*. 2006;151:288-94.
 24. Solomon SDF, Bourgon E, Shah M, Brown M, Hall WJ, Pfeffer MA, et al. Effect of Cardiac Resynchronization Therapy on Reverse Remodeling and Relation to Outcome: MADIT-CRT. *Circulation*. 2010; 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.955039.
 25. 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.
 26. Romeyer-Bouchard C, Da Costa A, Dauphinot V, Messier M, Bisch L, Samuel B, et al. Prevalence and risk factors related to infections of cardiac resynchronization therapy devices. *Eur Heart J*. 2010;31:203-10.
 27. Dickstein K, Bogale N, Priori S, Auricchio A, Cleland JG, Gitt A, et al. The European cardiac resynchronization therapy survey. *Eur Heart J*. 2009;30:2450-60.
 28. Gasparini M, Auricchio A, Metra M, Regoli F, Fantoni C, Lamp B, et al. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2008;29:1644-52.
 29. Neuberger HR, Mewis C, Van Veldhuisen DJ, Schotten U, Van Gelder IC, Alessie MA, et al. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 2007;28:2568-77.
 30. Daubert JC. Introduction to atrial fibrillation and heart failure: a mutually noxious association. *Europace*. 2004;5 Suppl 1:S1-4.
 31. Baldasseroni S, De Biase L, Fresco C, Marchionni N, Marini M, Masotti G, et al. Cumulative effect of complete left bundle-branch block and chronic atrial fibrillation on 1-year mortality and hospitalization in patients with congestive heart failure. A report from the Italian network on congestive heart failure (in-CHF database). *Eur Heart J*. 2002;23:1692-8.
 32. 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.
 33. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, Fantoni C, Kawabata M, Galimberti P, et al. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:734-43.
 34. Gasparini M, Steinberg JS, Arshad A, Regoli F, Galimberti P, Rosier A, et al. Resumption of sinus rhythm in patients with heart failure and permanent atrial fibrillation undergoing cardiac resynchronization therapy: a longitudinal observational study. *Eur Heart J*. 2010;31:976-83.
 35. 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.
 36. Ferreira AM, Adragao P, Cavaco DM, Candeias R, Morgado FB, Santos KR, et al. Benefit of cardiac resynchronization therapy in atrial fibrillation patients vs. patients in sinus rhythm: the role of atrioventricular junction ablation. *Europace*. 2008;10:809-15.
 37. Koplman BA, Kaplan AJ, Weiner S, Jones PW, Seth M, Christman SA. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:355-60.
 38. Khadjooi K, Foley PW, Chail S, Anthony J, Smith RE, Frenneaux MP, et al. Long-term effects of cardiac

- resynchronisation therapy in patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2008;94:879-83.
39. Delnoy PP, Ottervanger JP, Luttikhuis HO, Elvan A, Misier AR, Beukema WP, et al. Comparison of usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure versus patients with sinus rhythm and heart failure. *Am J Cardiol*. 2007;99:1252-7.
 40. Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, Ruskin J, Singh JP. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1239-46.
 41. Bleeker GB, Holman ER, Steendijk P, Boersma E, Van der Wall EE, Schalij MJ, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2243-50.
 42. Vatankulu MA, Goktekin O, Kaya MG, Ayhan S, Kucukdurmaz Z, Sutton R, et al. Effect of long-term resynchronization therapy on left ventricular remodelling in pacemaker patients upgraded to biventricular devices. *Am J Cardiol*. 2009;103:1280-4.
 43. Paparella G, Sciarra L, Capulzini L, Francesconi A, De Asmundis C, Sarkozy A, et al. Long-term effects of upgrading to biventricular pacing: differences with cardiac resynchronization therapy as primary indication. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010;33:841-9.
 44. Van Geldorp IE, Vernooy K, Delhaas T, Prins MH, Crijns HJ, Prinzen FW, et al. Beneficial effects of biventricular pacing in chronically right ventricular paced patients with mild cardiomyopathy. *Europace*. 2010;12:223-9.
 45. Van Bommel RJ, Gorcsan J, Chung ES, Abraham WT, Gjestvang FT, Leclercq C, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure having a narrow QRS complex enrolled in PROSPECT. *Heart*. 2010;96:1107-13.
 46. Wein S, Voskoboinik A, Wein L, Billah B, Krum H. Extending the boundaries of cardiac resynchronization therapy: efficacy in atrial fibrillation, New York Heart Association class II, and narrow QRS heart failure patients. *J Card Fail*. 2010;16:432-8.
 47. Yu CM, Chan JY, Zhang Q, Omar R, Yip GW, Hussin A, et al. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med*. 2009;361:2123-34.
 48. Kindermann M, Hennen B, Jung J, Geisel J, Bohm M, Frohlig G. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1927-37.
 49. Lund LH, Matthews J, Aaronson K. Patient selection for left ventricular assist devices. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:434-43.
 50. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med*. 2009;361:2241-51.
 51. Pagani FD, Miller LW, Russell SD, Aaronson KD, John R, Boyle AJ, et al. Extended mechanical circulatory support with a continuous-flow rotary left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:312-21.
 52. Drews T, Stepanenko A, Dandel M, Buz S, Lehmkühl HB, Hetzer R. Mechanical circulatory support in patients of advanced age. *Eur J Heart Fail*. 2010; May 22 [Epub ahead of print]. doi: 10.1093/eurjhf/hfq076.
 53. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. Second INTERMACS annual report: more than 1,000 primary left ventricular assist device implants. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:1-10.
 54. Achteik M, Bocchiardo M, Trappe HJ, Gaita F, Lozano I, Niazi I, et al. Performance of a new steroid-eluting coronary sinus lead designed for left ventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23:1741-3.
 55. Stellbrink C, Auricchio A, Butter C, Sack S, Vogt J, Bocker D, et al. Pacing Therapies in Congestive Heart Failure II study. *Am J Cardiol*. 2000;86:K138-43.
 56. Tang AS, Wells GA, Arnold M, Connolly S, Hohnloser S, Nichol G, et al. Resynchronization/defibrillation for ambulatory heart failure trial: rationale and trial design. *Curr Opin Cardiol*. 2009;24:1-8.