

Dispositivos en falla cardíaca

Juan Manuel Sénior¹, Nelson Darío Giraldo Ramírez²

RESUMEN

Introducción: la implantación de un marcapasos para estimulación eléctrica cardíaca con tres electrodos, conocido comúnmente como resincronizador, se ha convertido en una terapia útil en algunos pacientes con síndrome de falla cardíaca. Estudios observacionales sugieren que hasta 30 % de las muertes en pacientes con cardiomiopatía dilatada son por muerte cardíaca súbita; el cardiodesfibrilador implantable (CDI) ha surgido como respuesta innovadora a esta problemática en pacientes seleccionados con alto riesgo de muerte cardíaca súbita

Metodología: para la creación de la guía de práctica clínica (GPC) basada en la evidencia se siguieron los pasos definidos en la Guía Metodológica para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano del Ministerio de Salud y Protección Social.

Resultados: se establecen las recomendaciones de implantación de dispositivos en pacientes con falla cardíaca.

Conclusión: los ensayos clínicos con asignación aleatoria han demostrado consistentemente que la terapia de resincronización y el cardiodesfibrilador reducen la mortalidad en pacientes con falla cardíaca con disminución de la fracción de eyección en ciertos escenarios.

PALABRAS CLAVE

Falla Cardíaca; Guía; Marcapasos Artificial

SUMMARY

Devices in patients with heart failure. Cardiac resynchronization therapy

Introduction: Implantation of a pacemaker for cardiac electrical stimulation with three electrodes, commonly known as resynchronization therapy, has become a useful tool in some patients with heart failure syndrome. Observational studies suggest that up to 30 % of deaths in

¹ Coordinador del posgrado en Cardiología Clínica y Cardiología Intervencionista, Universidad de Antioquia. Cardiólogo intervencionista, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia.

² Médico intensivista, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Juan Manuel Sénior; mmbt@une.net.co

La Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la falla cardíaca en población mayor de 18 años fue desarrollada por el grupo que aparece en la introducción de este suplemento. Este artículo fue redactado por los integrantes del grupo que se mencionan bajo su título. La fuente principal del documento es la guía. Aclaramos que algunos apartes fueron tomados textualmente del manuscrito de la guía pues no requerían ajustes o modificaciones.

Recibido: mayo 11 de 2016

Aceptado: julio 30 de 2016

patients with dilated cardiomyopathy are sudden cardiac deaths; the implantable cardioverter defibrillator (ICD) has emerged as an innovative response to these problems in selected patients at high risk of sudden cardiac death.

Methodology: We followed the steps defined in the Methodological Guide for the Preparation of Clinical Practice Guidelines and Economic Evaluation of the General System of Social Security in the Colombian Ministry of Health and Social Protection, to develop the clinical practice guideline based on evidence (GPC).

Results: In this issue we present the recommendations to use resynchronization therapy and the implantable cardioverter defibrillator.

Conclusion: Randomized clinical trials have consistently shown that resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator reduce mortality in certain subgroups of patients with heart failure with reduced ejection fraction.

PALABRAS CLAVE

Guideline; Heart Failure; Pacemaker; Artificial

TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA

INTRODUCCIÓN

La activación eléctrica del corazón se inicia con la despolarización del nodo sinusal, su transmisión permite la actividad mecánica auricular, posterior al evento eléctrico, y en forma secuencial la de los ventrículos, lo que asegura adecuado llenado de las cavidades y, por tanto, la generación de un gasto cardíaco óptimo (1). El retraso de la conducción del impulso ya sea aurículo-ventricular o interventricular, altera el patrón de contracción perdiendo la sincronía, con el subsecuente riesgo de deterioro de la función sistólica. En pacientes con bloqueo de rama izquierda del haz de His (BRIHH), la activación del ventrículo izquierdo se produce en forma tardía a través del ventrículo derecho; la activación del septum anterior precede a la inferoseptal, con activación tardía de la región inferior y lateral del ventrículo izquierdo. Además, el BRIHH está asociado con apertura aórtica tardía, cierre de la válvula aórtica y apertura de la válvula mitral. Todas esas alteraciones

están relacionadas con el desarrollo de disincronía, deterioro de la función sistólico-diastólica y desarrollo del síndrome de falla cardíaca (2).

De los pacientes con síndrome de falla cardíaca, 15 % tienen retraso de la conducción intra- o interventricular y en estados funcionales avanzados puede llegar hasta el 30 %, sea por BRIHH o menos frecuentemente por bloqueo de rama derecha (BRDHH) o alteración no específica de la conducción. Estas alteraciones no solo han sido asociadas con deterioro de la función sistólica, sino con mayor mortalidad, como lo demuestran algunos estudios al respecto; sin embargo, luego de ajustar por otras variables tales como sexo, clase funcional NYHA, presión arterial sistólica, duración de la falla cardíaca, fracción de eyección, presencia de dispositivo y uso de betabloqueadores, el riesgo solo sigue siendo significativo en pacientes con BRIHH de comienzo reciente (3,4).

A pesar de la demostración del beneficio de la utilización de la terapia de resincronización, un porcentaje no despreciable de pacientes, que puede alcanzar el 30 % en algunos estudios, no obtienen mejoría con la implantación del dispositivo, por lo que se han explorado algunos factores determinantes de la falta de respuesta (5,6), como la etiología no isquémica, QRS más anchos y evidencia de disincronía mecánica. La evidencia sugiere que la terapia de resincronización tiene efectos importantes en la disminución de la morbilidad y la mortalidad en un grupo importante de pacientes con síndrome de falla cardíaca, particularmente en esta última: en efecto, se ha demostrado reducción del 29 % en la mortalidad total y del 38 % en la relacionada con progresión de la falla cardíaca, sin afectar la causada por muerte súbita (7).

La implantación de un marcapasos para estimulación eléctrica cardíaca con tres electrodos, conocido comúnmente como resincronizador, se ha convertido en una terapia útil en algunos pacientes con síndrome de falla cardíaca. Los electrodos se implantan en la aurícula derecha, el ventrículo derecho y el ventrículo izquierdo, a través del seno coronario o por vía epicárdica por minitoracotomía (8), con el objetivo de revertir la disincronía mecánica relacionada con los trastornos de conducción, especialmente con el BRIHH. Por tanto, se hace necesario establecer la efectividad de este tipo de terapia en pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección reducida en diferentes escenarios.

METODOLOGÍA

Para la creación de la guía de práctica clínica (GPC) basada en la evidencia se siguieron los pasos definidos en la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano del Ministerio de Salud y Protección Social (MSP) (9). La estrategia utilizada está organizada en 6 etapas: fase preparatoria, formulación de una GPC, desarrollo de una GPC y evaluación económica (EE), redacción y preparación y finalmente un proceso de difusión.

Fase preparatoria: 1. Se priorizó y seleccionó el foco de la guía por la entidad correspondiente, en este caso el MSP: falla cardíaca etapas B y C; de acuerdo con su importancia, se propuso incluir el tema de los dispositivos, entre otros no contemplados inicialmente; 1. Se constituyó el grupo multidisciplinario desarrollador de la guía (GDG) con expertos metodológicos y temáticos, así como expertos externos de las universidades participantes y de sociedades/asociaciones; 3. Se identificaron y analizaron los conflictos de interés, que se actualizaron cada año.

Formulación de la GPC: 4. Definición de alcance y objetivos; 5. Formulación de preguntas: se revisaron las preguntas generales tipo PECOT (Población, Exposición, Comparación, Resultados (*Outcomes*) y Tiempo) y se refinaron las específicas, se identificaron y graduaron los desenlaces; 6. Aprobación inicial de la GPC y primera socialización del alcance, los objetivos, las preguntas y los desenlaces; en esta fase se hizo la priorización de las preguntas de las EE.

Desarrollo de la GPC: 7. Búsqueda de GPC nacionales o internacionales disponibles en diferentes fuentes; 8. Evaluación de las GPC con el instrumento AGRE II; 9. Construcción del conjunto de la evidencia, que incluyó el desarrollo *de novo*; 10. Evaluación en conjunto de la calidad de la evidencia mediante el sistema GRADE; 11. Formulación de las recomendaciones.

Redacción y preparación de la GPC: 12. Definición de indicadores; 13. Elementos para la implementación de la GPC: barreras y facilitadores; 14. Redacción de la GPC.

Validación de la GPC: 15. Socialización de la GPC, se hizo en formatos electrónico y presencial con la participación de todos los actores interesados en el foco

de la guía, además de la consulta con las sociedades/asociaciones involucradas en el tema; 16. Finalmente, se hizo una evaluación por pares externos definidos por el MSP y se obtuvo la aprobación final.

Proceso de difusión: 17. Se hizo difusión de todos los pasos de la GPC en diversas formas: boletines, medios de difusión popular, página de internet, formatos digitales y se planea la publicación de aspectos conceptuales y temáticos en revistas especializadas; 18. Se hizo una propuesta de actualización al MPS.

Dispositivo de resincronización en NYHA I-II

En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en ritmo sinusal en estado funcional NYHA I-II con QRS > 120 milisegundos y fracción de eyección < 35 %, ¿la implantación de un dispositivo para terapia de resincronización comparada con su no utilización disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a los 12 a 24 meses?

Resultados

Fundamentación de la evidencia

Las búsquedas sistemática y manual en las guías seleccionadas: 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management (10), 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy (11), ACCF/HRS/AHA 2013 Appropriate Use Criteria for Implantable Cardioverter-Defibrillators and Cardiac Resynchronization Therapy (12), Canadian Cardiovascular Society Guidelines on the Use of Cardiac Resynchronization Therapy: Evidence and Patient Selection (13), 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure, an update (14) e Indications for Cardiac Resynchronization Therapy: 2011 Update From the Heart Failure Society of America Guideline Committee (15) recuperaron 188 artículos de los cuales se evaluaron como resumen 177 y se analizaron 11 completos; de estos, se incluyó uno en el análisis por ser revisión sistemática con las características de la pregunta; en la búsqueda manual libre se encontraron 9 estudios relacionados, 4 de los cuales se revisaron en forma

completa y se incluyeron en la evidencia, y en las guías de práctica clínica se encontraron los mismos artículos, se tomaron en conjunto para análisis de la evidencia y soporte bibliográfico.

Descripción de la evidencia

De los estudios primarios se consideraron para análisis los siguientes: MIRACLE ICD II (16), REVERSE (17), RAFT (18) y MADIT CRT (19) y una revisión sistemática que los incluye a todos (20).

MIRACLE ICD II. Incluyó 222 pacientes con síndrome de falla cardíaca, estado funcional II, FE < 35 %, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo mayor de 55 mm, QRS mayor de 130 milisegundos y tratamiento médico óptimo, estables al menos por un mes, excepto el betabloqueador que no debía modificarse en los últimos 3 meses, y que tuvieran indicación para la implantación de un cardiodesfibrilador. Se asignaron en forma aleatoria a un grupo de intervención con cardiodesfibrilador implantable (CDI) y terapia de resincronización activa (TRC) y a un grupo control con solo CDI. Se hicieron 191 implantes con éxito, 1 paciente falleció y 4 tuvieron desalojo del electrodo. Se incluyeron 98 pacientes en el grupo control y 82 en el grupo de TRC. A los seis meses de seguimiento se observó mejoría en el grupo de TRC en el tiempo de ejercicio, la prueba de caminata de 6 minutos y el consumo de oxígeno pico, pero no tuvo significancia estadística ($p = 0,56$, $0,59$ y $0,87$, respectivamente). Hubo mejoría significativa de la relación VE/VCO₂ ($p = 0,01$), al igual que en los volúmenes sistólico y diastólico del ventrículo izquierdo ($p = 0,04$ y $0,01$, respectivamente) y en la clase funcional NYHA ($p = 0,05$). Se demostró mejoría en la respuesta clínica en 58 % de los pacientes en el grupo de TRC comparada con solo 36 % en el grupo control ($p = 0,01$). Durante el seguimiento a 6 meses se detectaron taquicardia o fibrilación ventricular en 26 % de los casos en el grupo control y 22 % en el de TRC. Dos pacientes murieron en el grupo control y dos en el TRC.

REVERSE. Incluyó 684 pacientes; de ellos, a 621 se les implantó el dispositivo, y 610 de estos se asignaron en forma aleatoria, así: 419 al grupo activo y 191 al de control. Los pacientes tenían síndrome de falla cardíaca en etapa C, estado funcional NYHA I o II en

los 3 meses previos, ritmo sinusal, QRS > 120 milisegundos, FE ≤ 40 %, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo mayor de 55 mm y tratamiento médico óptimo, al menos por 3 meses (17). Se excluyeron los pacientes con estado funcional NYHA III o IV en los tres meses previos, los hospitalizados por descompensación de falla cardíaca, los que tuvieran necesidad de estimulación con marcapasos, los portadores de marcapasos o que tuvieran arritmias auriculares permanentes. Los pacientes se asignaron en forma aleatoria a dos grupos, a razón 2:1, como TRC *on* y TRC *off*, seguidos por doce meses, tiempo en el cual podían cruzarse, excepto en Europa que no se permitió hasta los 24 meses. Podían tener un CDI de acuerdo con indicaciones específicas.

Se incluyeron 684 pacientes, de los cuales se les implantó el dispositivo a 621, 429 en *On* y 191 en *Off*. Las características basales fueron similares en los dos grupos. Al 83 % se les implantó CDI + TRC y a 17 % solo TRC, sin diferencia del CDI entre los grupos (86 % *Off* versus 82 % *On*). De los 419 pacientes asignados al grupo TRC, 16 % empeoraron en comparación con 21 % de los 191 controles ($p = 0,1$). El índice del volumen ventricular izquierdo cambió: $-18,4 \pm 29,5$ mL/m² en el grupo activo versus $-1,3 \pm 23,4$ mL/m² en el de control ($p < 0,0001$); la reducción fue tres veces mayor en el grupo de pacientes con etiología no isquémica. Se hospitalizaron 222 pacientes durante los 12 meses, de los cuales hubo 17 relacionados con falla cardíaca en el grupo activo versus 15 en el de control; el tiempo hasta la primera hospitalización fue significativamente más tarde en el grupo activo (HR: 0,47; $p = 0,03$). Hubo 12 muertes en total, 2,2 % en el grupo activo versus 1,6 % en el de control ($p = 0,63$). La prueba de caminata de 6 minutos fue en promedio de $12,7 \pm 102,4$ versus $18,7 \pm 105,2$ ($p = 0,52$) y el cambio en la calidad de vida por el puntaje de Minnesota fue de $-8,4 \pm 17,1$ versus $-6,7 \pm 15,9$ ($p = 0,26$).

RAFT. Incluyó 1798 pacientes seguidos en promedio por 40 meses. Los pacientes tenían síndrome de falla cardíaca estado funcional NYHA II y III, FE < 30 %, QRS de 120 milisegundos o más o mayor de 200 milisegundos si era por marcapasos, en ritmo sinusal o fibrilación o *flutter* auricular con respuesta en reposo de 60 latidos por minuto o menos y menor de 90 en la prueba de caminata de 6 minutos o con ablación del tejido de unión, con manejo médico óptimo e

indicación de CDI para prevención primaria o secundaria (18). Se incluyeron 904 pacientes en el grupo de CDI y 894 en el de CDI+RCT. El desenlace primario, muerte u hospitalización por falla, ocurrió en 40,3 % del grupo control versus 33,2 % en el activo (HR: 0,75; IC95 %: 0,64-0,87; $p < 0,001$), la muerte de cualquier causa en 26,1 % versus 20,8 % (HR: 0,75; IC95 %: 0,62-0,91; $p = 0,005$), la muerte de causa cardiovascular en 17,9 % versus 14,5 % (HR: 0,76; IC95 %: 0,60-0,96; $p = 0,02$) y la hospitalización por falla en 26,1 % versus 19,5 % (HR: 0,68; IC95 %: 0,56-0,83; $p < 0,001$). En un análisis preespecificado se comparó el efecto de acuerdo con la clase funcional NYHA II (80 %) versus III (20 %), sin encontrar diferencias en ninguno de los desenlaces evaluados ($p = 0,91$).

MADIT CRT. Incluyó 1820 pacientes seguidos por 4,5 años y a largo plazo como registro por 7 años (19,21). Se incluyeron pacientes con síndrome de falla cardíaca, mayores de 21 años, con estado funcional NYHA I o II si tenían etiología isquémica o solo NYHA II si era no isquémica, en ritmo sinusal, con FE menor del 30 %, QRS mayor de 130 milisegundos e indicación para CDI. Se excluyeron los pacientes con indicación para TRC, con marcapasos o CDI o TRC, en estado funcional NYHA III o IV, con historia de cirugía de puentes coronarios o intervención percutánea, infarto de miocardio en los últimos 3 meses o fibrilación auricular en el mes previo. El desenlace primario ocurrió en 17,2 % del grupo TRC+CDI versus 25,3 % del grupo CDI (HR: 0,66; IC95 %: 0,52-0,84); de esos se presentaron 36 muertes y 151 eventos relacionados con falla cardíaca en el grupo TRC+CDI, y 18 muertes y 167 eventos relacionados con falla cardíaca en el de control (para muerte HR: 1; IC95 %: 0,69-1,44; $p = 0,99$; para eventos de falla HR: 0,59; IC95 %: 0,47-0,74; $p < 0,001$). En la extensión del seguimiento como registro se encontró que en pacientes con BRIHH la mortalidad fue del 18 % en el grupo TRC+CDI versus el 29 % en el CDI (HR: 0,59; IC95 %: 0,43-0,80; $p < 0,001$).

Revisión sistemática. La revisión sistemática de Stangeli y colaboradores (20), de 2011, concluyó que entre los pacientes con NYHA II, la terapia de resincronización cardíaca reduce la mortalidad y el riesgo de eventos de insuficiencia cardíaca, reversa el remodelado del ventrículo izquierdo y retrasa la progresión de los síntomas de insuficiencia cardíaca.

Discusión

Calidad de la evidencia: los 4 estudios incluidos en el metaanálisis son de buena calidad metodológica, todos fueron ensayos clínicos con asignación aleatoria, con doble enmascaramiento, análisis por intención de tratar, los más recientes con registro en *Clinical Trials* (excepto el MADIT CRT), aunque patrocinados por la industria no parece haber injerencia en el análisis de los datos y no se reportaron conflictos de intereses importantes; se definieron claramente los criterios de inclusión y exclusión, los desenlaces primarios fueron relevantes y pueden asimilarse como protocolos controlados simulados puesto que el dispositivo era implantado en todos los pacientes y la diferencia radicaba en que se activaba en unos y en otros no.

Eventos adversos: el dispositivo para terapia de resincronización cardíaca se implanta con una técnica similar a la de los marcapasos convencionales, en un bolsillo subcutáneo, prepectoral; por disección o punción se avanzan tres electrodos a través de la subclavia, usualmente la izquierda en la primera ocasión. Uno de los electrodos se ubica en la auriculilla derecha, otro en el ventrículo derecho y el último para estimulación del ventrículo izquierdo a través del seno coronario, en la vena posterolateral o lateral. Dada la técnica, se pueden presentar diversas complicaciones, pero su tasa es relativamente baja, con tendencia a la disminución en el tiempo dado el avance en la tecnología y la depuración de la técnica, especialmente la de canulación del seno coronario. Una revisión sistemática de los ensayos clínicos aleatorizados muestra los siguientes porcentajes: mortalidad intrahospitalaria 0,7 %, neumotórax 0,9 %, complicaciones relacionadas con el seno coronario 2 %, hematoma del sitio operatorio o sangrado 2,4 % y desalojo del electrodo alrededor del 5,7% (22).

Balance entre beneficios y riesgos: la calidad de la evidencia se consideró moderada dado que el grupo de pacientes con estado funcional NYHA I es relativamente bajo y casi toda la información se circunscribe al estado funcional NYHA II; los resultados son importantes en la disminución de los desenlaces; aunque no es de bajo costo, sí es costo-efectivo y sería aceptado por las partes interesadas

por su efecto sobre los eventos relacionados con falla cardíaca que influyen sobre la calidad de vida (23).

Costo efectividad: en Colombia, la terapia de resincronización cardíaca es una alternativa costo-efectiva

a 10 años para pacientes con falla cardíaca en ritmo sinusal, en estadio funcional NYHA I-II con QRS > 120 ms y FE < 35 %. Debe decirse que para horizontes temporales menores, de uno y cinco años, la TRC+TE no sería costo-efectiva.

Recomendación

Recomendación	Dispositivo de resincronización en pacientes con NYHA I-II
Fuerte a favor	Se recomienda la implantación de dispositivo para terapia de resincronización con o sin cardiodesfibrilador implantable en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA II, a pesar de tratamiento médico óptimo que al menos incluya I-ECA o ARA II, betabloqueador, antialdosterónico y diurético, con duración de QRS > 120 milisegundos por bloqueo de rama izquierda del haz de His y FE < 35 %.
Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○	

Dispositivo de resincronización en pacientes con NYHA III-IV

En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA III-IV ambulatorios con QRS > 120 milisegundos y FE < 35 %, ¿la implantación de dispositivo para terapia de resincronización comparada con su no utilización disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalizaciones y el deterioro del estado funcional a los 12 a 24 meses?

Resultados

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática recuperó 63 artículos, de los cuales 27 se evaluaron por resumen y 14 se analizaron completos. La búsqueda manual, en guías de práctica clínica que abordan el tema, de estudios primarios y secundarios (10-15) identificó los mismos artículos. Se tomaron en conjunto para análisis de la evidencia y soporte bibliográfico.

Descripción de la evidencia

De los estudios primarios se consideraron para análisis los siguientes: MUSTIC (24), MIRACLE (25),

MIRACLE ICD (26), COMPANION (27), CARE HF (28) CONTAK CD (29) y una revisión sistemática que los incluye a todos (30).

MUSTIC. Incluyó 67 pacientes con síndrome de falla cardíaca, de los cuales se asignaron en forma aleatoria 58, estado funcional NYHA III, FE < 35 %, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo mayor de 60 mm, ritmo sinusal con QRS > 150 milisegundos y tratamiento médico óptimo, el cual incluía al menos I-ECA y un diurético (24). Se incluyeron 29 pacientes en cada grupo, todos en NYHA III, 87 % con BRIHH, la FE fue de 23 % ± 7 % y el diámetro de fin de diástole, de 73 ± 10 mm. Hubo diferencias significativas en las hospitalizaciones por falla cardíaca (3 versus 9; p < 0,03), caminata de 6 minutos (399,2 ± 100,5 versus 325,7 ± 134,4; p < 0,001), consumo pico de oxígeno (16,2 ± 4,7 versus 15 ± 4,9; p = 0,029), calidad de vida (29,6 ± 21,3 versus 43,2 ± 22,8; p < 0,001). Solo hubo 3 muertes.

MIRACLE. Incluyó 453 pacientes con síndrome de falla cardíaca, de los cuales se asignaron en forma aleatoria 225 al grupo control y 228 al grupo de TRC (25). Los pacientes fueron elegibles si estaban en clase funcional NYHA III o IV, FE < 35 %, diámetro de fin de diástole de 55 mm o más, QRS de 130 milisegundos o más y prueba de caminata de 6 minutos de 450 metros o menos, con tratamiento médico óptimo. Las dosis de medicamentos debían haber estado estables por al menos un mes, excepto los betabloqueadores

que se requería al menos tres meses. Los pacientes en el grupo de TRC tuvieron mejoría en la caminata de seis minutos, la calidad de vida y la clase funcional NYHA ($p = 0,005$, $p = 0,001$ y $p < 0,001$, respectivamente). La respuesta clínica fue favorable en el grupo de intervención, dado que 67 % mejoraron versus 39 % en el control, y que empeoraron 16 % versus 27 %, respectivamente ($p < 0,001$). En el análisis por intención de tratar hubo 16 muertes en el grupo control versus 12 en el TRC; 50 hospitalizaciones por falla cardíaca en 34 pacientes en el grupo control y solo 25 hospitalizaciones en 18 pacientes en el grupo intervenido. En el análisis del tiempo hasta el primer evento, 20 % de los pacientes del grupo control murieron o fueron hospitalizados por falla cardíaca versus 12 % del grupo activo ($p = 0,03$). De los 571 pacientes, 4 no tuvieron asignación aleatoria por eventos adversos durante la implantación, 4 % tuvieron disección del seno coronario y 2 %, ruptura de este.

MIRACLE ICD. Incluyó 369 pacientes, asignación aleatoria, doble enmascaramiento, paralelo, controlado. Los criterios de inclusión fueron: >18 años, clase funcional NYHA III o IV, FE < 35 %, QRS > 130 milisegundos, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo >55 mm y tratamiento médico estable por al menos un mes y que tuvieran indicación para CDI (26). Se incluyeron 182 pacientes en el grupo control y 187 en el de TRC. En los desenlaces primarios hubo cambios significativos en la calidad de vida y la clase funcional NYHA ($p = 0,02$ y $p = 0,007$, respectivamente), pero no en la caminata de 6 minutos ($p = 0,36$). Hubo tendencia a la mejoría en el grupo de TRC con menor tasa de empeoramiento, pero no alcanzó significancia estadística ($p = 0,07$). El 28 % de los pacientes tuvieron alguna complicación durante la hospitalización; de ellos, el 23 % estuvieron relacionados con la implantación del electrodo izquierdo.

COMPANION. Incluyó 1520 pacientes con falla cardíaca avanzada. Fueron elegibles si tenían falla cardíaca con estado funcional III o IV, FE < 35 %, QRS > 120 milisegundos e intervalo PR > 150 milisegundos, ritmo sinusal, sin indicación para marcapasos o CDI y una hospitalización para tratamiento de la falla cardíaca en los 12 meses previos (27). Se asignaron en forma aleatoria a razón de 1:2:2 al grupo de tratamiento médico, TRC sola o TRC + CDI. Los dispositivos se

implantaron en forma convencional y se programaron en modo VDD. Se asignaron en forma aleatoria 308 pacientes a tratamiento médico, 617 a TRC y 595 a TRC + CDI. Se consideraron complicaciones del procedimiento 0,8 % de las muertes en el grupo TRC y 0,5 % en el grupo TRC + CDI. La tasa de migración del grupo de terapia médica fue 26 %, comparada con 6 % en el de TRC y 7 % en el de TRC + CDI. Se analizó un total de 1020 desenlaces primarios, encontrando a los 12 meses 68 % en el grupo de terapia médica en comparación con 56 % en el de TRC (HR: 0,81; IC95 %: 0,69-0,96; $p = 0,014$) y del 56 % en el grupo TRC + CDI (HR: 0,80; IC95 %: 0,68-0,95; $p = 0,010$). Cualquier tipo de terapia reduce el riesgo del desenlace primario en 20 %. La terapia con TRC + CDI se asoció con reducción del 36 % de la mortalidad (HR: 0,64; IC95 %: 0,48-0,86; $p = 0,004$), mientras que en la terapia con TRC fue del 24 %, sin alcanzar significancia estadística (HR: 0,76; IC95 %: 0,58-1,01; $p = 0,06$).

CARE HF Incluyó 813 pacientes seguidos en promedio por 29,4 meses. Fueron elegibles si tenían síndrome de falla cardíaca, >18 años, clase funcional NYHA III o IV a pesar de tratamiento médico óptimo, con FE < 35 %, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo indexado de menos 30 mm y QRS > 120 milisegundos (28). Los pacientes con QRS de 120-149 milisegundos requerían dos de tres criterios adicionales para disincronía: retraso del tiempo preeyectivo aórtico de más de 140 milisegundos, retraso mecánico interventricular de más de 40 milisegundos o retraso de la activación de la pared posterolateral del ventrículo izquierdo. Un total de 404 pacientes se asignó al grupo de terapia médica y 409 al de TRC; la duración del seguimiento fue en promedio de 29,4 meses, 383 pacientes alcanzaron el desenlace primario y 202 murieron. Se demostró reducción del riesgo de 37 % en el desenlace primario con la TRC (HR: 0,63; IC95 %: 0,51-0,77; $p < 0,001$). En el grupo de TRC se presentaron 82 muertes comparadas con 120 en el de terapia médica (HR: 0,64; IC95 %: 0,48-0,85; $p < 0,002$). La principal causa de muerte fue cardiovascular, atribuible a empeoramiento de la falla cardíaca y en menor proporción a muerte súbita.

CONTAK CD. Se incluyeron pacientes con clase funcional NYHA II-IV, FE < 35 %, QRS > 120 milisegundos e indicación para CDI (29). Este estudio se excluyó del análisis por importantes limitaciones metodológicas.

Revisión sistemática. El metaanálisis de McAlister y colaboradores de 2007 (30) concluyó que entre los pacientes con estado funcional NYHA III y IV ambulatorio, la terapia de resincronización cardíaca reduce la mortalidad (RR: 0,78; IC95 %: 0,67-0,91) y las rehospitalizaciones (RR: 0,63; IC95 %: 0,43-0,93), reversa el remodelado del ventrículo izquierdo y mejora el estado funcional (mejoría ≥ 1 clase funcional NYHA en 59 % de los pacientes asignados a resincronización) y la calidad de vida.

Discusión

Duración del QRS

La mayoría de los estudios incluyen pacientes con amplitud del QRS mayor de 120 milisegundos, pero algunas guías de práctica clínica le han dado mayor fuerza a la implementación en el escenario de alteraciones de conducción más graves (QRS > 150 milisegundos). Un metaanálisis que incluye estudios con asignación aleatoria y observacionales muestra en el análisis por subgrupos que el efecto es mayor en pacientes con amplitud de QRS mayor, sin estadístico de resumen en los ensayos clínicos, básicamente por la alta heterogeneidad en las poblaciones y en la definición de QRS ancho, además de la dificultad de la precisión en la medida (30). Otro metaanálisis que incluyó solo ensayos clínicos que reportaran análisis por subgrupos de acuerdo con la duración del QRS, llega a conclusiones similares (31). El análisis por metarregresión en otro estudio demuestra una tendencia a alcanzar diferencias estadísticamente significativas al incluir estudios y subgrupos de pacientes con mayor amplitud del QRS (32).

La evidencia de estos análisis es indirecta pues no fueron diseñados ni estratificados para demostrar diferencias de acuerdo con la amplitud del QRS; la demostración de mayor beneficio en pacientes con QRS ancho está de acuerdo con lo esperado en cuanto a la presencia de disincronía eléctrica; la mezcla de estudios, aunque en algunos metaanálisis no demuestra heterogeneidad estadística, sí es evidente desde el punto de vista clínico en las poblaciones analizadas y en la definición de los subgrupos; por último, al dividir la población por subgrupos se pierde poder para demostrar diferencias, por lo cual puede excluir pacientes que claramente se benefician de la intervención al limitarla por la duración del QRS.

TRC versus TRC-CDI

Aunque la discusión de la terapia con cardiodesfibrilador implantable (CDI) se desarrolla en las preguntas definidas para esta, es importante resaltar el efecto de la terapia combinada sobre la reducción en la mortalidad a mediano plazo (al año OR: 0,56; IC95 %: 0,41-0,77; $p = 0,0004$), pero no a corto plazo (OR: 0,76; IC95 %: 0,54-1,06; $p = 0,11$) (33).

Calidad de la evidencia: los estudios incluidos en el metaanálisis son de buena calidad metodológica, la mayoría son ensayos clínicos con asignación aleatoria y doble enmascaramiento, análisis por intención de tratar, los más recientes con registro en *Clinical Trials*; aunque patrocinados por la industria, no parece haber injerencia en el análisis de los datos y no se reportaron conflicto de intereses importantes; se definieron claramente los criterios de inclusión y exclusión, los desenlaces primarios fueron relevantes y puede asimilarse como protocolos controlados simulados puesto que el dispositivo era implantado en todos los pacientes y la diferencia radica en que se activa en unos y en otros no. El estudio CONTAK CD tiene las limitaciones ya descritas; de los estudios incluidos en el metaanálisis cuya evidencia no se describe a profundidad, el estudio PATH CFH I (34) analiza la estimulación solo del ventrículo izquierdo en un gran porcentaje, el PATH CHF II (35) define los desenlaces primarios subrogados o intermedios, el RD-CHF (36) analiza pacientes previamente estimulados con marcapasos, el HOBIPACE (37), pacientes con indicación de estimulación ventricular y el VECTOR un porcentaje bajo de pacientes con estado funcional NYHA II y los criterios de inclusión definían un QRS > 140 milisegundos (solo formato resumen sometido a la FDA), por lo cual se considera evidencia indirecta (38).

Balance entre beneficios y riesgos: la calidad de la evidencia se consideró moderada por inconsistencia, dado que los estimativos puntuales varían entre los estudios y aunque los IC podrían considerarse amplios, no atraviesan el 1 y la sobreposición es adecuada. Los efectos benéficos son importantes, específicamente en mortalidad y tasa de rehospitalización, además de otros desenlaces subrogados, con eventos adversos relacionados básicamente con la implantación del dispositivo, por lo que se requieren centros especializados para su implementación.

Costo-efectividad: los resultados de este estudio evidencian que la TRC es una alternativa costo-efectiva a 10 años para el caso colombiano en pacientes con falla cardíaca, en ritmo sinusal, estadio funcional NYHA III-IV con QRS mayor de 120 ms, FE < 35 % y disincronía cardíaca a pesar del tratamiento médico óptimo. Debe

decirse que para horizontes temporales de cinco años o menos este resultado no se mantiene. Por otro lado, la TRC-D no resultó ser una alternativa costo-efectiva considerando un umbral de 3 veces el PIB per cápita del país, el cual es un resultado robusto ya que en la mayoría de los análisis de sensibilidad realizados se modifica.

Recomendación

Recomendación	Dispositivo de resincronización en pacientes con NYHA III-IV
Fuerte a favor	Se recomienda la utilización de dispositivo para terapia de resincronización con o sin cardiodesfibrilador implantable en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA III o IV ambulatorio, a pesar de tratamiento médico óptimo que al menos incluya I-ECA o ARA II, betabloqueador, espirolactona y diurético, con duración de QRS > 120 milisegundos por bloqueo de rama izquierda del haz de His, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo mayor de 55 mm y fracción de eyección < 35 %.
Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○	

Dispositivo de resincronización con ritmo de fibrilación auricular

Introducción

El síndrome de falla cardíaca y la fibrilación auricular (FA) frecuentemente coexisten con prevalencias reportadas que fluctúan entre 15 % y 27 % (39). En la cohorte de Framingham (40), 1470 personas desarrollaron falla cardíaca, FA o ambas durante el seguimiento; de los 382 pacientes con ambas condiciones, 38 % tuvieron primero la FA, en 41 % fue primero la falla cardíaca y en 21 % se hizo el diagnóstico de las dos enfermedades el mismo día, con incidencia calculada de falla en pacientes con FA de 33 por 1000 personas/año y de FA en pacientes con falla de 54 por 1000 personas/año. La prevalencia de la enfermedad aumenta con el deterioro de la clase funcional NYHA: 5 % en NYHA I, 10 % - 25 % en NYHA II-III y alrededor de 50 % en NYHA IV (41).

La terapia de resincronización cardíaca es una alternativa útil en pacientes con síndrome de falla cardíaca, FE < 35 %, estado funcional NYHA II-IV, a pesar de tratamiento médico óptimo y disincronía ventricular eléctrica, definida por amplitud del QRS > 120 milisegundos (11). La respuesta a la terapia está en relación directa con el porcentaje de estimulación

biventricular, es ideal que se encuentre por encima del 98 % (42). La mayoría de los ensayos clínicos han incluido un pequeño porcentaje de pacientes con ritmo de fibrilación auricular, por lo que su beneficio se ha extrapolado del obtenido en pacientes con ritmo sinusal y de estudios observacionales. Las taquiarritmias auriculares, y en especial la fibrilación auricular, plantean un reto a la terapia de resincronización cardíaca, puesto que son la causa más frecuente de pérdida de captura biventricular (43), lo que reduce el porcentaje a menos de 92 % en muchos casos, incluyendo la dificultad para el control de la respuesta ventricular y la adición de medicamentos con este objetivo (44). Otro aspecto importante para considerar del control de la respuesta ventricular en pacientes con fibrilación auricular es la pérdida de la sincronía atrio-ventricular que dificulta la medición de la captura biventricular, lo que se ha demostrado en pacientes con captura de más del 90 % al interrogar el dispositivo; sin embargo, el análisis detallado encuentra que hasta 53 % de estos episodios no son efectivos, puesto que son dados por latidos de fusión y seudofusión (45).

En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca con ritmo de fibrilación auricular, QRS > 120 milisegundos y fracción de eyección < 35 %, ¿la implantación de dispositivo para terapia de

resincronización comparada con su no utilización disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a los 12 a 24 meses?

Resultados

Fundamentación de la evidencia

Las búsquedas sistemática y manual recuperaron 120 artículos, 20 se evaluaron como resúmenes, 10 se analizaron completos y 3 se incluyeron en el análisis. En las guías de práctica clínica se encontraron los mismos artículos, se tomaron en conjunto para análisis de la evidencia y soporte bibliográfico.

Descripción de la evidencia

Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis (46). Metaanálisis que incluyó estudios que cumplieran los siguientes criterios: 1. Pacientes con síntomas de falla cardíaca con FE < 35 %, duración del QRS > 120 milisegundos y permitieran la comparación entre pacientes con y sin FA; 2. Datos originales reportados; 3. Al menos 25 individuos; y 4. Mínimo 6 meses de seguimiento. Se identificaron 161 registros, de los cuales 23 estudios cumplieron los criterios; todos fueron observacionales e incluyeron 7495 pacientes a quienes se les implantó resincronizador cardíaco, con seguimiento promedio de 32 meses. El 25,5 % de la población tenía FA y esta se asoció con aumento de la falta de respuesta (34,5 % versus 26,7 %; RR: 1,32; IC95 %: 1,12-1,55; p = 0,001) y con mortalidad por cualquier causa (10,8 % versus 7,1 %; RR: 1,5; IC95 %: 1,08-2,09; p = 0,015). En 5 estudios se comparó el efecto de la ablación del nodo auriculoventricular en 524 pacientes que recibían terapia de resincronización, en 3 de ellos se encontró disminución de la frecuencia de falta de respuesta (RR: 0,40; IC95 %: 0,28-0,58; p < 0,001), y en dos de los estudios se asoció con mejoría de la supervivencia.

Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial (47). El estudio APAF (*Ablate and Pace in Atrial Fibrillation*) fue prospectivo, con asignación aleatoria, control

activo y multicéntrico para evaluar si la terapia de resincronización era superior a la estimulación ventricular derecha en pacientes con FA permanente; los criterios de inclusión fueron: 1. Pacientes con FA permanente, en quienes se tomara la decisión clínica de hacer ablación del nodo por falta de control de la respuesta ventricular y que esta fuera responsable de los síntomas; 2. FA permanente, falla cardíaca refractaria al tratamiento médico, función ventricular deprimida y QRS amplio, en quienes se requería por decisión clínica la ablación del nodo y terapia de resincronización. Se asignaron en forma aleatoria 186 pacientes, 97 a TRC y 89 al grupo control, con mediana de seguimiento de 20 meses. Durante este se presentó el desenlace primario compuesto (muerte por falla cardíaca, hospitalización por falla cardíaca o empeoramiento de la falla cardíaca) en 11 % de los pacientes intervenidos versus 26 % del grupo control (HR: 0,37; IC95 %: 0,18-0,73; p = 0,005). No hubo diferencias en la mortalidad por cualquier causa. En el análisis multivariado el único factor predictor de ausencia de falla en la respuesta clínica durante el seguimiento fue la terapia de resincronización (HR: 0,25; IC95 %: 0,08-0,66; p = 0,007). Al subdividir los grupos por la indicación de resincronización en falla cardíaca de acuerdo con las recomendaciones de las guías americanas y europeas, se demuestra beneficio tanto en los que cumplen los criterios como en los que no; los pacientes con FE < 35 %, QRS > 120 milisegundos y clase funcional \geq III a quienes se les implantó un resincronizador tienen menos eventos de falla en la respuesta clínica (HR: 0,32; IC95 %: 0,11-0,94; p = 0,04).

El estudio RAFT evaluó el beneficio de la terapia de resincronización en pacientes con falla cardíaca leve a moderada, con FE < 30 %, amplitud del QRS \geq 120 milisegundos, con asignación aleatoria estratificada por centro, presencia de arritmia auricular y la implantación de un cardiodesfibrilador uni- o bicameral. De los 1978 pacientes seguidos por alrededor de 40 meses, 12,7 % tuvieron FA al inicio y fueron asignados en forma aleatoria a resincronización (115 pacientes) o al grupo control (114 pacientes) (ambos grupos con cardiodesfibrilador). No hubo diferencias en el desenlace primario de muerte u hospitalización por falla cardíaca entre los dos grupos (HR: 0,96; IC95 %: 0,65-1,41; p = 0,82). El desenlace primario permanece no significativo después de ajustar por otras variables de riesgo (HR: 0,86; IC95 %: 0,60-1,30; p = 0,48), al igual

que la muerte de origen cardiovascular. No hubo diferencias en la hospitalización por falla cardíaca (HR: 0,58; IC95 %: 0,38-1,01; p = 0,052). A los seis meses de seguimiento solo 34,3 % de los pacientes tratados con resincronización tenían estimulación biventricular > 95 % y en 47,1 % era >90 %. Tampoco demostraron cambios en la prueba de caminata de 6 minutos ni en la calidad de vida por el *Minnesota Living with Heart Failure* (48).

Aunque es el único ensayo clínico que evalúa la terapia de resincronización en pacientes con FA tiene dos limitaciones importantes: al estratificar por la presencia de la arritmia, el tamaño de la muestra se reduce en forma importante, disminuyendo su poder, y segundo, tiene una baja tasa de estimulación biventricular, probablemente por la falta de ablación del nodo AV.

Discusión


Calidad de la evidencia: la calidad de la evidencia se consideró muy baja puesto que la población analizada en el metaanálisis es heterogénea, al igual que la incluida en el ensayo clínico APAF, que no fue precisamente diseñado para establecer la efectividad de este tipo de terapias en pacientes con FA e incluía de antemano la ablación del nodo AV, por lo cual se consideró como evidencia indirecta; sin embargo, hay que resaltar que la mayoría de los pacientes incluidos tenían falla cardíaca y se hizo un análisis de los que cumplían criterios para la implantación del

dispositivo. Además, hay imprecisión en los intervalos de confianza y puede existir sesgo de reporte. El ensayo clínico RAFT estratificó la población por algunas variables, incluyendo la presencia de fibrilación auricular, pero el tamaño de la muestra fue pequeño y el porcentaje de estimulación estuvo por debajo de lo recomendado.

Balance entre beneficios y riesgos: la terapia de resincronización cardíaca es una alternativa terapéutica útil en pacientes con síndrome de falla cardíaca, FE < 35 %, estado funcional NYHA III-IV a pesar de tratamiento médico óptimo y disincronía ventricular eléctrica, definida por amplitud del QRS > 120 milisegundos. Los pacientes con FA se benefician de la terapia, pero la arritmia *per se* plantea un reto, puesto que un porcentaje significativo de pacientes no alcanzan una adecuada estimulación biventricular, dada la pérdida de captura y la dificultad de controlar la respuesta ventricular con medicamentos; además, del porcentaje observado al interrogar el dispositivo, 53 % no son efectivos, por la presencia de latidos de pseudofusión y fusión, por lo que sería recomendable contemplar la posibilidad de combinarlo con ablación del nodo AV. Los pacientes con FA y ablación del nodo AV demuestran mejor respuesta a la terapia de resincronización. Los eventos adversos no están reportados específicamente en este escenario, pero se asume que son similares a los relacionados con la implantación del dispositivo.

Costo-efectividad: no hay estudios de costo-efectividad en este grupo de pacientes y en este escenario.

Recomendación

Recomendación	Dispositivo de resincronización en pacientes con ritmo de fibrilación auricular
Débil a favor	Se sugiere la implantación de dispositivo para terapia de resincronización en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en estado funcional NYHA III o IV ambulatorio, a pesar de tratamiento médico óptimo que al menos incluya I-ECA o ARA II, betabloqueador, espirolactona y diurético, con ritmo de fibrilación auricular con QRS >120 milisegundos y fracción de eyección < 35 % para disminuir el deterioro del estado funcional y las hospitalizaciones por falla cardíaca.
Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○	
 Puntos de buena práctica	Se sugiere considerar ablación del nodo AV como terapia concomitante.

Marcapasos versus dispositivo de resincronización

Introducción

En los pacientes con alteraciones en la generación o en la conducción del estímulo eléctrico normal se produce disminución de la frecuencia cardíaca, que lleva a la aparición de síntomas y deterioro de la clase funcional, por lo cual se requiere la implantación de dispositivo de estimulación eléctrica; clásicamente se ha considerado que el sitio estándar para el posicionamiento del electrodo es el ápex del ventrículo derecho (49). Sin embargo, la estimulación eléctrica apical induce disincronía, menor torsión, alteración de la rotación apical y cambios en la relajación, lo que lleva a deterioro de la función ventricular a largo plazo (50). Estos cambios no solo se relacionan con el aumento de la incidencia de fibrilación auricular y síndrome de falla cardíaca (51), sino también con aumento en la tasa de mortalidad (52), la cual puede estar influenciada por la enfermedad de base, la estrategia de estimulación y la experiencia quirúrgica, dado el aumento de las complicaciones en la implantación de dispositivos bicamerales (53,54). El efecto perjudicial ha sido descrito tanto en pacientes con disfunción ventricular basal como con fracción de eyección normal en el momento de la implantación (55). Algunos estudios observacionales y ensayos clínicos pequeños han demostrado resultados benéficos de la estimulación biventricular en comparación con la ventricular derecha (56-58).

En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca con fracción de eyección < 50 % con indicación para la implantación de marcapasos definitivo, ¿la implantación de dispositivo para terapia de resincronización comparada con el marcapasos disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a los 12 a 24 meses?

En pacientes mayores de 18 años portadores de marcapasos definitivo y con síndrome de falla cardíaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA II-IV con QRS > 120 milisegundos y fracción de eyección < del 35 %, ¿la implantación de dispositivo para terapia de resincronización comparada con la continuación de la estimulación del marcapasos disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a los 12 a 24 meses?

Resultados

Fundamentación de la evidencia

Las búsquedas sistemática y manual y en las guías de práctica clínica que abordan el tema, recuperó 51 artículos, 30 se evaluaron por resumen, 9 se analizaron completos y 1 se incluyó en el análisis. En las dos guías de práctica clínica se encontraron los mismos artículos.

Descripción de la evidencia

Adverse effect of right ventricular pacing prevented by biventricular pacing during long-term follow-up: a randomized comparison (59). Estudio en pacientes referidos para implantación de marcapasos por bloqueo aurículo-ventricular completo permanente o paroxístico, durante el periodo de 2003 a 2005, con asignación aleatoria a dos grupos: estimulación bicameral secuencial con electrodo en el tracto de salida del ventrículo derecho (VD) o estimulación biventricular (Biv). Se asignaron 25 pacientes a cada grupo, con éxito en el implante del 100 % y estimulación del 99 % al 100 % en ambos grupos. Diez pacientes (5 en cada grupo) murieron durante el seguimiento a 3 años. Las características basales fueron similares en ambos grupos, pero la amplitud del QRS fue mayor en los pacientes asignados a estimulación Biv. La fracción de eyección en el grupo de estimulación VD disminuyó de 59 % \pm 5 % en el basal a 53 % \pm 11 % ($p = 0,01$), mientras que no hubo cambios significativos en el grupo de estimulación Biv (57 % \pm 7 % basal a 58 % \pm 10 %; $p = 0,40$). No hubo diferencias en los niveles de NT proBNP, la prueba de caminata de 6 minutos y la clasificación NYHA entre ambos grupos.

Biventricular Pacing for Atrioventricular Block and Systolic Dysfunction (60). Estudio multicéntrico, prospectivo, con asignación aleatoria, doble enmascaramiento, que incluyó pacientes con indicación para estimulación ventricular por bloqueo aurículo ventricular, FE < 50 % y estado funcional NYHA I-III. Un grupo de pacientes requirió la implantación de un cardiodesfibrilador (CDI) por indicación de las guías de falla cardíaca. Se esperaba que todos los pacientes requirieran un alto porcentaje de estimulación ya fuera por la presencia de bloqueo AV completo, la

demostración de un bloqueo AV de segundo grado o un intervalo PR mayor de 300 milisegundos con estimulación a 100 latidos por minuto en el test de conducción atrioventricular. El análisis estadístico utilizado se basó en un modelo de riesgo proporcional bayesiano con función de riesgo exponencial por 10 períodos de tiempo. Se calculó el HR para marcapasos, para cardiodesfibrilador y uno combinado. Se estableció la superioridad de la estimulación biventricular sobre la VD si la probabilidad posterior del HR combinado menor de 1 era mayor de 0,9775. Para los desenlaces secundarios el límite fue de 0,95. Se incluyeron 918 pacientes en 58 centros en Estados Unidos y 2 en Canadá, de diciembre de 2003 a noviembre de 2011, seguidos por un promedio de 37 meses. Se intentó la implantación de un marcapasos o un cardiodesfibrilador en 809 pacientes, y fue exitosa en 758. Se asignaron en forma aleatoria 691 pacientes, 349 a estimulación biventricular y 342 a estimulación ventricular derecha. El desenlace primario ocurrió en 186 pacientes (53,3 %) en el grupo de intervención y en 220 (64,3 %) en el de control. Algunos pacientes fueron censurados por la falta de la medición del índice de volumen sistólico, por lo que el análisis se hizo sin ellos, demostrando diferencias (45,8 % versus 55,6 %). El HR para el desenlace combinado fue de 0,74 (IC95 %: 0,60-0,90) con probabilidad posterior de HR < 1 de 0,9978, cumpliendo el límite preestablecido para detectar diferencias. Los desenlaces secundarios también demostraron diferencias entre los dos grupos, el combinado de muerte o consulta urgente HR: 0,73 (IC95 %: 0,57-0,92; p = HR < 1: 0,9970), muerte u hospitalización por falla HR 0,78 (IC95 %: 0,61-0,99; p = HR < 1: 0,9802) y hospitalización por falla HR 0,70 (IC95 %: 0,52-0,93; p = HR < 1: 0,9922), excepto el aislado de muerte con HR 0,83 (IC95 %: 0,61-1,14; p = HR < 1: 0,8588). La mediana de estimulación fue del 98,6 % en bloqueo AV completo, 97,8 % en bloqueo AV de segundo grado y 97 % en bloqueo AV de primer grado.

El estudio tiene limitaciones dadas por la inclusión de un desenlace combinado de variables clínicas y paraclínicas, que podrían incluso considerarse intermedias, la presencia de censura informativa, la inclusión de CDI por indicación *per se* dada por las características de la población estudiada, la posibilidad de que un porcentaje de pacientes de hecho tuvieran indicación de resincronización y el cruce de estimulación

VD a biventricular, aunque los autores aclaran que se hizo análisis de intención de tratar y dicho cruce se dio la mayoría después de ocurrido el primer evento.

Cambio de marcapasos a resincronizador

Algunos estudios observacionales han demostrado beneficio del cambio de estimulación ventricular con marcapasos a biventricular con resincronizador cardíaco, en pacientes dependientes de marcapasos con falla cardíaca sintomática y disfunción ventricular izquierda (61-64). Los beneficios incluyen mejoría de la clase funcional, disminución de los cambios secundarios a remodelación cardíaca, disminución de la frecuencia de arritmias tanto auriculares como ventriculares y mejoría de los desenlaces clínicos. Al compararlos con los pacientes con indicación de terapia de resincronización a quienes se les implanta *de novo*, no se encuentran diferencias en los desenlaces, demostrando beneficio en ambos grupos (65).

Discusión

Calidad de la evidencia: la calidad de la evidencia se consideró baja por ser indirecta en los pacientes crónicamente estimulados, no así en aquellos con indicación *de novo*; sin embargo, la evidencia para el primer escenario está respaldada por otros estudios, la mayoría observacionales. Además, existe imprecisión en los estimativos y su intervalo de confianza y riesgo de sesgos en el ensayo clínico por la utilización de un desenlace compuesto con una variable paraclínica sin relación fisiopatológica, considerada intermedia, con censura informativa y no medida en el total de la población. Un porcentaje de pacientes tenían indicación de entrada de implantación de resincronizador y se presentó cruce de pacientes, aunque se hizo análisis por intención de tratar.

Eventos adversos: en el estudio BLOCK HF, dentro de los 30 días de la implantación se presentaron complicaciones serias en 14 % de los pacientes. Complicaciones relacionadas con el electrodo ventricular izquierdo se presentaron en 6,4 %. Las demás complicaciones como desalojo del electrodo, daño del electrodo, falla de captura, infección del sitio y estimulación inadecuada de los tejidos se presentaron la mayoría en el primer mes y se distribuyeron en forma similar en los dos grupos.

Balance entre beneficios y riesgos: la estimulación ventricular derecha está relacionada con cambios fisiopatológicos de remodelación ventricular que generan arritmias y síndrome de falla cardíaca. La estimulación biventricular en pacientes con indicación de marcapasos, FE < 50 % y falla cardíaca leve a moderada produce disminución de las consultas urgentes por falla y de la hospitalización, sin efecto sobre la mortalidad. Los eventos adversos relacionados con la implantación del electrodo del ventrículo izquierdo alcanzan el 6,4 %, considerando la mayoría de ellos de bajo riesgo; aunque no se reportan discriminados, sería importante analizar otros como la ruptura del seno coronario. Los estudios analizados son en su mayoría observacionales, algunos ensayos clínicos pequeños, excepto el estudio BLOCK HF, que tiene algunas limitaciones. En pacientes crónicamente estimulados con marcapasos y síndrome de falla cardíaca, también se

han demostrado beneficios en desenlaces clínicos relevantes, por lo que se asume un efecto similar al de los pacientes con indicación *de novo*. Es importante resaltar que ya sea que se implante por primera vez o se reimplante un dispositivo, la estimulación ventricular derecha aumenta las hospitalizaciones por falla cardíaca y la mortalidad si más del 40 % de los complejos son generados por el dispositivo (66,67). Por la similitud de los dos escenarios se discuten en forma conjunta y se sintetiza la recomendación para ambas preguntas.

Costo-efectividad: en el estudio BLOCK HF se encontró que los pacientes con estimulación biventricular ganan 4,73 años de vida ajustada por calidad (*Qualys*) en comparación con 4,33 con solo estimulación VD; el costo por paciente, en dólares, sería de 52.804.64 versus 40.267.64, respectivamente, con costo incremental de 30.860 (ICER).

Recomendación

Recomendación	Marcapasos versus dispositivo de resincronización
Débil a favor	Se sugiere la implantación de dispositivo para terapia de resincronización en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca con FE < 50 % con indicación para la implantación de marcapasos definitivo o portadores de marcapasos definitivo que requieran cambio del dispositivo, con estimulación esperada o registrada mayor del 40 %, para disminuir la tasa de hospitalización y las consultas urgentes por falla cardíaca.
Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○	

Dispositivo de resincronización en NYHA II-IV y bloqueo de rama

Introducción

Aunque inicialmente los únicos criterios para TRC eran la FE disminuida y un QRS mayor de 120 milisegundos, hay varios reportes que demuestran menor beneficio en pacientes con QRS prolongado sin BRIHH. Por lo anterior, la indicación de TRC en pacientes con QRS prolongado sin BRIHH ha variado en el tiempo en las diferentes guías de práctica clínica; la Sociedad Europea de Cardiología indica su uso en pacientes con QRS mayor de 150 ms como clase IIa, nivel de evidencia B, mientras que las guías americanas lo recomiendan en pacientes con QRS de 150 ms

o más como clase IIa, nivel de evidencia A, y con QRS entre 120-149 ms como clase IIb, nivel de evidencia B (68). Hay claridad que en pacientes con FE menor de 35 %, QRS mayor de 120 ms con morfología de bloqueo de rama izquierda, se ha mostrado que la TRC mejora la función ventricular, reduce la regurgitación mitral, aumenta el gasto cardíaco, disminuye los síntomas de falla cardíaca, mejora la supervivencia y disminuye la tasa de hospitalizaciones (69).

En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA II-IV con morfología de bloqueo de rama derecha del haz de His y FE eyección menor del 35 %, la implantación de un dispositivo para terapia de resincronización comparada con su no utilización

disminuye la tasa de mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro de la clase funcional a los 12 a 24 meses?

Resultados

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática recuperó 170 referencias, 5 guías de práctica clínica, y la búsqueda manual 10. Se excluyeron 120 por no responder la pregunta, se evaluaron 50 resúmenes y se excluyeron 28 referencias, con el resultado de 10 estudios para incluir en GRADE.

Descripción de la evidencia

No hay ensayos clínicos sobre el papel de la TRC en pacientes con BRDHH; sin embargo, dado que se los ha incluido en estos estudios, se han hecho dos metaanálisis en este subgrupo específico de pacientes. El primero fue una revisión sistemática de Nery y colaboradores (70), de Canadá, en el cual incluyeron 5 estudios que reportaron los pacientes con BRDHH: MIRACLE, CONTAK CD, CARE HF, MADIT CRT y RAFT. Hubo 259 pacientes en el grupo de TRC y 226 en el de control. No se encontraron diferencias significativas ni en variables intermedias como consumo de oxígeno o prueba de caminata de 6 minutos ni en la mortalidad o la tasa de hospitalización. Reportaron que la presencia de BRDHH es un predictor de mal pronóstico (HR: 2,04; IC95 %: 1,32-3,15).

En el segundo metaanálisis (71) incluyeron cuatro ensayos clínicos con un total de 5356 pacientes. Los pacientes con BRIHH tuvieron reducción significativa en el compuesto de eventos adversos con la TRC (RR: 0,64; IC95 %: 0,52-0,77; $p = 0,00001$); sin embargo, no se demostró beneficio en los pacientes sin BRIHH (RR: 0,97; IC95 %: 0,82-1,15). Separando este grupo, ni el subgrupo de BRDHH (RR: 0,91; IC95 %: 0,69-1,2; $p = 0,49$), ni el de retraso de la conducción intraventricular mostraron diferencias (RR: 1,19; IC95 %: 0,87-1,63).

El estudio RAFT (*The Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial*) (72) mostró que la TRC está asociada con una disminución significativa en el desenlace primario compuesto de muerte

u hospitalización por falla cardíaca. En un análisis subsiguiente, del que excluyeron los pacientes en FA y marcapasos previo, quedaron 1483 pacientes, de los cuales 1175 tenían BRIHH y 308 sin BRIHH. En los pacientes sin BRIHH con QRS mayor de 160 ms se demostró reducción del desenlace primario del 48 % (HR: 0,52; IC95 %: 0,29-0,96; $p = 0,033$), en contraposición a los pacientes con QRS menor de 160 ms en quienes no se demostró beneficio (HR: 1,38; IC95 %: 0,88-1,55).

El estudio MADIT-CRT evaluó el efecto de la TRC en pacientes con falla cardíaca estado funcional NYHA I-II, con FE menor de 30 % y QRS mayor de 150 ms; luego de la terminación del estudio se continuó el seguimiento como cohorte por 7 años más (21). El análisis posterior no preespecificado no demostró ningún beneficio clínico en pacientes con falla cardíaca sin BRIHH (HR: 1,57; IC95 %: 1,03-2,39; $p = 0,04$). Tampoco hubo diferencias cuando se analizó por subgrupos por duración del QRS (menor o mayor de 150 ms).

En un metaanálisis y metarregresión (73) de la Universidad de Seúl, en Corea, incluyeron 10.103 pacientes de 25 ensayos clínicos. El análisis general mostró reducción del riesgo de mortalidad por todas las causas y del de hospitalización por falla cardíaca (OR: 0,82; IC95 %: 0,68-0,98; $p = 0,027$; I^2 : 25 %). La metarregresión demostró relación lineal de la duración del QRS con el pronóstico. Cuando se consideraron solo los pacientes con una prolongación del QRS mayor de 145 ms hubo beneficio significativo (OR: 0,86; IC95 %: 0,74-0,99), en contraposición al QRS menor de 150 ms (OR: 1,0; IC95 %: 0,8-1,25).

En una cohorte de 561 casos consecutivos de pacientes con TRC (74), 89 de los cuales tenían BRDHH y 472, BRIHH, se estudiaron los predictores de respuesta a la resincronización. El criterio de disincronía medida con ecocardiografía como una conducción retardada entre las caras septal y lateral mayor de 60 ms y la regurgitación mitral fueron los que se asociaron a la tasa de respuesta. Los pacientes con estos dos criterios tuvieron una tasa de respuesta favorable (OR: 4,5; IC95 %: 1,7-12; $p < 0,002$).

Otro metaanálisis (75) con 5 ECA incluyó 3782 pacientes; en un análisis multivariado no se encontró asociación entre la morfología del bloqueo de rama, la duración, la edad, la clase funcional, el sexo y el

resultado compuesto de muerte u hospitalización. La única variable asociada fue la duración del QRS a partir de los 140 ms. Otros trabajos han tenido hallazgos similares (76-79).

Discusión

Calidad de la evidencia: la calidad de la evidencia se consideró muy baja por ser indirecta, resultado del análisis de pacientes incluidos en los ensayos clínicos evaluados, especialmente el RAFT; además, el grupo de pacientes sin morfología de BRIHH incluye dos subgrupos, que podrían tener comportamiento diferente: BRDHH y retraso inespecífico de la conducción intraventricular. No existen ensayos clínicos confiables que dilucidan apropiadamente la pregunta. Los estimativos son diferentes y los intervalos de confianza amplios, con resultados a favor en algunos y sin beneficio en otros. Sin embargo, es consistente el resultado de mayor beneficio al incrementar la duración del QRS en la mayoría de los estudios.

Efectos adversos: no reportados en este escenario específico, se asumen los de la implantación del

dispositivo descritos, tales como neumotórax (1 %), mortalidad a 30 días (2 %), disección de vena coronaria (1,3 %) (80).

Balance entre beneficios y daños: existe una relación clara entre la duración del QRS y el efecto benéfico de la TRC en pacientes con falla cardíaca, independiente de la morfología del QRS, pero la efectividad es mayor en pacientes con morfología de BRIHH. El estudio RAFT sugiere efecto benéfico en pacientes con QRS mayor de 160 ms en los pacientes con BRDHH, con reducción de hasta 48 % del riesgo de desenlace primario. Aunque no está claro, el beneficio podría ser mayor en pacientes con disincronía mecánica por ecocardiografía y regurgitación mitral. Los efectos adversos están relacionados con la implantación del dispositivo, pero su frecuencia ha disminuido a la par de la mejoría en la técnica de implantación y la experiencia del operador. La terapia es ampliamente aceptada por las partes y debe hacerse en centros especializados

Costo-efectividad: no hay estudios de costo-efectividad en este escenario específico.

Recomendación

Recomendación	44. Dispositivo de resincronización en NYHA II-IV y bloqueo de rama
Débil a favor	Se sugiere la implantación de un dispositivo para terapia de resincronización en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en ritmo sinusal en estadio funcional NYHA III o IV ambulatorio, a pesar de tratamiento médico óptimo que al menos incluya I-ECA o ARA II, betabloqueador, espirolactona y diurético, con duración del QRS >160 milisegundos por alteración de la conducción diferente al bloqueo de rama izquierda del haz de His, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo mayor de 55 mm y fracción de eyección < 35 %, para disminuir la tasa de mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro de la clase funcional a los 12 a 24 meses.
Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○	

Estimulación apical versus no apical del dispositivo de resincronización

Introducción

La TRC ha mostrado ser efectiva en mejorar la supervivencia, disminuir la tasa de hospitalización y mejorar la clase funcional; sin embargo, alrededor de una tercera parte de los pacientes no responden en forma adecuada a esta terapia, a pesar de la selección

óptima de los candidatos a dicha intervención. Por tanto, se ha buscado mejorar la posición de los electrodos para que logren una adecuada estimulación, que tenga el efecto de sincronizar la contracción de ambos ventrículos, para obtener los beneficios clínicos mencionados (69).

En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en ritmo sinusal en estado funcional NYHA I-IV con QRS mayor de 120 ms y fracción de

eyección menor de 35 %, ¿la estimulación del dispositivo de resincronización en una región epicárdica no apical comparada con la apical disminuye la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a los 12 a 24 meses?

Resultados

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática recuperó 135 referencias y 5 guías de práctica clínica, la búsqueda manual 14. Se excluyeron 100 por no responder la pregunta, se evaluaron 38 resúmenes y se excluyeron 29; quedaron 9 estudios para el análisis.

Descripción de la evidencia

El estudio "*The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) study*" (21) demostró que la TRC combinada con un CDI en 1820 pacientes levemente sintomáticos con FE menor de 35 % y QRS mayor de 150 ms, asignados en forma aleatoria a razón de 3:2, se asoció a 34 % de disminución del riesgo de muerte u hospitalización comparada con el CDI solo. Además, en el subgrupo especificado con QRS mayor de 150 ms, la reducción fue del 41 %. Aunque parece estar clara la localización del electrodo del VD, hay dudas con respecto a la mejor localización del electrodo del VI. La localización del electrodo en este ventrículo es un determinante importante de la sincronización y por ende del resultado clínico; sin embargo, esto no se ha estudiado sistemáticamente ni ha sido adecuadamente examinado en un estudio prospectivo (81).

Aunque se recomendó la implantación del electrodo en la región lateral o postero-lateral, la posición final estuvo a discreción del operador. Por venografía coronaria y las imágenes postimplantación se determinó la posición del electrodo en 799 pacientes. La localización no apical (basal o media) fue asociada con 92 eventos (85 descompensados y hospitalizados, 3 muertes súbitas, 2 no cardíacas y 2 indeterminadas) para un 13,2 %. En el análisis multivariado, la posición apical del electrodo fue asociada a una mayor probabilidad del desenlace compuesto (21,8 % para el apical, 14 % para el medio y 10 % en el basal; $p < 0,0015$).

La posición apical fue asociada con aumento del riesgo de muerte (HR: 2,91; IC95 %: 1,42-5,97; $p = 0,004$).

También en el estudio RAFT se evaluaron la relación de la posición del electrodo VI, y el resultado en 447 de 894 pacientes del estudio original. A los 447 pacientes se les tomó radiografía en el laboratorio vascular. La posición apical del electrodo se asoció a mayor riesgo de hospitalización (HR: 1,99; IC95 %: 1,24-3,18; $p < 0,004$) (82).

Buscando un estimativo puntual más exacto se hizo un metaanálisis de este subgrupo de pacientes de los estudios anteriores de acuerdo con la localización del electrodo; encontramos aumento de la frecuencia de eventos compuestos con la posición apical: 225 pacientes y 70 eventos en el grupo experimental y 929 pacientes y 198 eventos grupo control (OR: 1,47; IC95 %: 1,05-2,04; $p = 0,02$; $I^2 = 0$ %).

Discusión

Calidad de la evidencia: la calidad de la evidencia se consideró baja por ser extraída de ensayos clínicos con análisis de subgrupos no preespecificados, con reporte de datos parciales, con estimativos cercanos al no efecto e intervalos de confianza amplios, que mejoran al resumirlos en el metaanálisis.

Efectos adversos: no descritos específicamente en este escenario, se asumen los relacionados con la implantación del dispositivo descritos en la pregunta 27, Dispositivo de resincronización en NYHA I-II.

Balance entre beneficios y daños: la evidencia sugiere que la posición no apical del electrodo ventricular izquierdo permite estimulación adecuada del miocardio para lograr su contracción sincrónica, lo que probablemente se traduce en disminución de desenlaces clínicos relevantes, sin aumentar la frecuencia de eventos adversos, puesto que la técnica de implantación no cambia. Estos datos permiten suponer que la imposibilidad de lograr una posición adecuada del electrodo implantado por vía percutánea, exigiría al operador considerar la vía quirúrgica y por ende reducir la frecuencia de pacientes que no responden a la terapia. Se debe explorar si técnicas alternativas como la ecocardiografía pueden mejorar la respuesta a la terapia al ubicar un sitio de estimulación adecuado (5,6). La terapia es aceptada por las

partes interesadas y se debe hacer en centros especializados.

Costo-efectividad: no hay estudios de costo-efectividad en este escenario.

Recomendación

Recomendación	Estimulación apical versus no apical del dispositivo de resincronización
Débil a favor	Se sugiere la implantación del dispositivo de resincronización con estimulación en el ventrículo izquierdo en una región epicárdica no apical en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca en ritmo sinusal en estado funcional NYHA II-IV con QRS > 120 ms y FE < 35 % para disminuir la mortalidad, la tasa de hospitalización y el deterioro del estado funcional a los 12 a 24 meses. Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○



Puntos de buena práctica

En caso de anatomía desfavorable, implantar electrodo epicárdico ventricular izquierdo

Cardiodesfibrilador implantable

Cardiodesfibrilador implantable en cardiopatía no isquémica estado funcional NYHA II-III

Introducción

La mitad de la mortalidad asociada al síndrome de falla cardíaca es por arritmias. Estudios observacionales sugieren que hasta 30 % de las muertes en pacientes con cardiomiopatía dilatada es por muerte cardíaca súbita (83,84). El cardiodesfibrilador implantable (CDI) ha surgido como respuesta innovadora a esta problemática en pacientes seleccionados con alto riesgo de muerte cardíaca súbita. Los ensayos clínicos con asignación aleatoria han demostrado consistentemente que el CDI reduce la mortalidad en pacientes con falla cardíaca con disminución de la fracción de eyección y también en pacientes que han sido resucitados exitosamente de una muerte súbita.

En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada estado funcional NYHA II-III, cardiomiopatía no isquémica con fracción de eyección menor del 35 %, con al menos tres meses de tratamiento médico óptimo, ¿la implantación de un CDI comparada con no hacerlo, disminuye la mortalidad a los 12 a 24 meses de tratamiento?

Resultados

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática y manual recuperó 177 referencias; 120 se excluyeron en la evaluación por resumen y 57 se analizaron completos, de los cuales se seleccionaron 4 para el análisis.

Descripción de la evidencia

El estudio CAT (85) (*Cardiomyopathy Trial*) incluyó pacientes con diagnóstico reciente de cardiomiopatía dilatada (CMD) e hizo asignación aleatoria a tratamiento médico o tratamiento médico y CDI. El estudio se terminó antes de tiempo, alrededor del año, debido a una incidencia más baja de lo esperado del resultado primario. Otro estudio no concluyente fue el AMIOVIRT (86) (*Amiodarone Versus Implantable Defibrillator in Patients with Nonischemic Cardiomyopathy and Asymptomatic Nonsustained Ventricular Tachycardia*). Se hizo asignación aleatoria de 103 pacientes con CMD, FE menor de 36 % y taquicardia ventricular (TV) no sostenida, clase funcional NYHA I-III, a amiodarona o CDI. El estudio se detuvo prematuramente al año, debido a futilidad estadística para alcanzar el punto primario de mortalidad.

El siguiente trabajo fue el estudio DEFINITE (87) (*Defibrillators in Nonischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation*) que asignó aleatoriamente a 458 pacientes con cardiomiopatía no isquémica, clase funcional NYHA I a III, FE menor de 35 %, y más de 10 complejos ventriculares prematuros por hora o TV no sostenida a pesar del tratamiento médico óptimo, a CDI versus no CDI. El desenlace final primario fue todas las causas de mortalidad, que no alcanzó significancia estadística, pero hubo una fuerte tendencia a reducir la mortalidad con el CDI ($p = 0,08$). Posteriormente, el estudio SCD-HeFT incluyó 2521 pacientes en clase NYHA II o III con FE menor de 35 %, y los asignó aleatoriamente a tres grupos: tratamiento convencional más placebo ($n = 847$), amiodarona ($n = 845$) o CDI ($n = 829$) (88). El resultado primario fue mortalidad por cualquier causa. El período de seguimiento fue 45,5 meses. Hubo 244 muertes (29 %) en el grupo placebo, 240 (28 %) en el grupo amiodarona y 182 (22 %) en el grupo CDI. Este último tuvo una disminución de la mortalidad relativa del 23 % (IC95: 4 % - 38 %; $p = 0,007$).

El estudio COMPANION (27) incluyó 1520 pacientes con falla cardíaca con clase funcional NYHA III y IV y QRS de al menos 120 mseg. Se asignaron de manera aleatoria en relación 1:2:2, a tratamiento médico, terapia con resincronizador (CRI) y resincronizador más CDI. La causa de la falla cardíaca fue isquémica en 56 %. El desenlace final primario fue un compuesto de tiempo hasta la la muerte u hospitalización por cualquier causa. La terapia con resincronizador disminuyó el desenlace primario en aproximadamente 20 % (médico versus CRI, HR: 0,81; IC95 %: 0,69-0,96; $p = 0,014$; médico versus CRI + CDI, HR: 0,8; IC95 %: 0,68-0,95; $p < 0,001$). El desenlace secundario fue mortalidad por cualquier causa; en el grupo de CRI la reducción del riesgo de muerte por cualquier causa fue del 24 %, mientras en el de CRI-CDI dicha reducción fue del 36 % ($p = 0,003$).

En un metaanálisis que recogió la población de prevención primaria de CDI versus control en pacientes con cardiopatía dilatada no isquémica, se agruparon 8 ensayos clínicos controlados (27,85-91), de los cuales 3 eran de prevención secundaria y 5, de prevención primaria, con 1854 pacientes; el análisis global sugiere reducción del 31 % en la mortalidad total en el grupo de CDI versus la terapia médica estándar (RR:

0,69; IC95 %: 0,56-0,86; $p = 0,002$) (92). Al analizar los 5 estudios de prevención primaria se demostró igual reducción del riesgo de muerte (RR: 0,69; IC95 %: 0,55-0,87; $p = 0,002$). Los resultados fueron similares cuando se excluyó el estudio COMPANION, que contemplaba la terapia combinada con resincronizador.

Estudios poblacionales

En un registro de 4685 pacientes con falla cardíaca, mayores de 65 años y con FE menor del 35 %, que egresaron vivos de la hospitalización, seguidos por más de tres años y con tratamiento de acuerdo con las guías, solamente 8 % recibieron un CDI antes del alta. La edad promedio fue 75,2 años, 60 % eran mujeres, con FE promedio de 25 %. La mortalidad al año fue 19,8 % en el grupo CDI y 27,6 % en el grupo sin CDI; a los 2 años 30,9 % versus 41,9 % y a los 3 años 38,1 % versus 52,3 % (HR: 0,71; IC95 %: 0,56-0,91) (93).

Discusión

Calidad de la evidencia: la evidencia se calificó como alta, sustentada en 5 ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria y bajo riesgo de sesgos. Al excluir el estudio COMPANION, por utilizar terapia combinada con dispositivo de cardiorresincronización y cardiodesfibrilador implantable, los datos no se modifican sustancialmente.

Efectos adversos: se han descrito varios efectos adversos entre los que se incluyen complicaciones mecánicas asociadas al procedimiento inmediatas, a mediano y a largo plazo como riesgo de infección y el malestar asociado a las descargas eléctricas efectuadas por el dispositivo.

Balance entre beneficios y daños: el beneficio potencial supera los efectos adversos, los cuales son infrecuentes. Se pueden presentar efectos adversos importantes asociados a los dispositivos tipo CDI, entre ellos se incluyen neumotórax (1 %), mortalidad a 30 días (2 %) y disección del seno coronario (1,3 %) (92). Además, se han descrito descargas eléctricas inapropiadas de los CDI que se relatan como molestas y pueden disminuir la calidad de vida (94), aunque ocasionalmente los pacientes los describen como ser golpeado por un camión o pateado por un caballo. La

incidencia a cinco años de estas descargas inapropiadas es alrededor del 17 %, mientras la de las descargas apropiadas es del 23 %. El avance en la tecnología y en los algoritmos utilizados por los dispositivos ha permitido minimizar estos eventos, la sensación de molestia y el deterioro de la calidad de vida.

Costo-efectividad: el CDI es una alternativa costo-efectiva a 10 años para pacientes con falla cardíaca, FE menor de 35 % y clase funcional NYHA II-III, considerando tanto a los pacientes isquémicos como a los

no isquémicos de manera conjunta. Debe decirse que para horizontes temporales menores, de uno y cinco años, el CDI no sería costo-efectivo. La relación costo-efectividad del CDI en comparación con la terapia médica óptima para los pacientes no isquémicos es muy sensible ante cambios en el precio del CDI, al horizonte temporal elegido y a la disposición a pagar del tomador de decisiones. Considerando un umbral de tres veces el PIB per cápita, el CDI sería costo-efectivo si se emplea el dispositivo unicameral, pero no lo sería con el bicameral.

Recomendación

Recomendación	Cardiodesfibrilador implantable en cardiopatía no isquémica, NYHA II-III
Fuerte a favor	<p>Se recomienda la implantación de un CDI en pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada estado funcional NYHA II-III, con cardiomiopatía no isquémica y fracción de eyección menor del 35 %, con al menos tres meses de tratamiento médico óptimo que al menos incluya I-ECA o ARA II, betabloqueador, espironolactona y diurético, con tres o menos comorbilidades, para disminuir la mortalidad a los 24 meses.</p> <p>Se consideran comorbilidades: falla cardíaca clase funcional NYHA mayor de II, diabetes mellitus, fibrilación auricular, enfermedad arterial oclusiva crónica, enfermedad cerebrovascular previa, EPOC, falla renal y síncope de causa no cardiogénica.</p>
	Calidad de la evidencia: alta ⊕⊕⊕⊕

Cardiodesfibrilador implantable. Prevención secundaria

En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca con historia de muerte súbita, síncope no explicado o arritmia ventricular con inestabilidad hemodinámica, ¿la implantación de un CDI comparada con no utilizarlo, disminuye la mortalidad a los 12 a 24 meses de tratamiento?

Resultados

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática y manual recuperó 177 referencias; 120 se excluyeron en la evaluación por resumen y 57 se analizaron completos, de los cuales se seleccionaron 4 para el análisis.

Descripción de la evidencia

La terapia con CDI está recomendada para pacientes seleccionados con arritmias ventriculares sostenidas o supervivientes de paro cardíaco por muerte súbita (12,95). Además, se puede plantear el uso de CDI para la prevención primaria de muerte súbita cuando hay historia familiar fuerte de dicha forma de muerte o complicaciones o intolerancia a la terapia farmacológica (12,96). La terapia con CDI está indicada en pacientes que sobreviven a paro cardíaco debido a FV o TV sostenida con inestabilidad hemodinámica después de una evaluación para definir la causa del evento y excluir causas reversibles (90,91,97-99). Además, está indicada en pacientes con síncope de origen indeterminado con relevancia clínica y TV sostenida con repercusión hemodinámica o FV inducida en el estudio electrofisiológico (91). La terapia con CDI es razonable para pacientes con síncope inexplicable,

disfunción ventricular significativa y cardiomiopatía no isquémica. En el metaanálisis de los 5 estudios para profilaxis secundaria se demuestra reducción del 25 % del riesgo de muerte (RR: 0,75; IC95 %: 0,65-0,87); aunque se observa heterogeneidad clínica, no la hay desde el punto de vista estadístico (I^2 : 1 %).

Discusión

Calidad de la evidencia: la evidencia se calificó como alta, sustentada en 5 ensayos clínicos controlados con bajo riesgo de sesgos y con falla cardíaca en más del 50 % de la muestra.

Efectos adversos: se han descrito varios efectos adversos entre los que se incluyen complicaciones mecánicas asociadas al procedimiento inmediatas, a mediano y largo plazo como riesgo de infección y el malestar asociado a las descargas eléctricas efectuadas por el dispositivo.

Balance entre beneficios y daños: está claro el beneficio de la utilización del cardiodesfibrilador implantable en la prevención secundaria, sustentado en ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria y bajo riesgo de sesgos. El metaanálisis de los datos demuestra reducción del 25 % del riesgo relativo de muerte en este escenario. Los eventos adversos han disminuido sustancialmente con el avance de la tecnología y el perfeccionamiento de los algoritmos de los dispositivos, con mínimo impacto sobre la calidad de vida. La terapia es aceptada por las partes interesadas y se debe hacer en centros especializados.

Costo-efectividad: se han hecho en el mundo varias evaluaciones económicas al respecto. En una revisión sistemática de CDI para profilaxis secundaria se encontraron 7 estudios económicos. El resultado global es que el CDI es costo-efectivo (100).

Recomendación

Recomendación	Cardiodesfibrilador implantable. Prevención secundaria
Fuerte a favor	Se recomienda la implantación de CDI en pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca con historia de muerte súbita, síncope no explicado o arritmia ventricular con inestabilidad hemodinámica para disminuir la mortalidad a los 12 a 24 meses de tratamiento.
	Calidad de la evidencia: alta ⊕⊕⊕⊕

Cardiodesfibrilador implantable en cardiopatía isquémica, NYHA II-III

Introducción

Los pacientes con cardiopatía isquémica tienen un riesgo elevado de arritmias y muerte cardíaca súbita. Se han identificado algunos factores de riesgo y hay estudios que demuestran reducción de este evento cuando se hacen intervenciones médicas adecuadas (12).

En pacientes mayores de 18 años con falla cardíaca avanzada estado funcional NYHA II-III secundario a infarto agudo de miocardio con fracción de eyección menor de 35 % medida al menos a los 40 días después del evento o tres meses después de la revascularización, ¿la implantación de un CDI comparada con no

utilizarlo, disminuye la mortalidad a los 12 a 24 meses de tratamiento?

Resultados

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda sistemática y manual recuperó 177 referencias; 120 se excluyeron en la evaluación por resumen y 57 se analizaron completos, de los cuales se seleccionaron 4 para el análisis.

Descripción de la evidencia

Se ha usado una variedad de factores de riesgo para identificar la población de alto riesgo en estos

estudios. El MADIT I (101) y el MUSTT (102) requirieron historia de IAM, TV no sostenida espontánea, taquicardia ventricular en el estudio electrofisiológico y FE \leq 35 % o \leq al 40 %, respectivamente. El estudio MADIT I mostró una reducción del riesgo relativo del 54 % con el CDI. El estudio MUSTT comparó no terapia versus terapia guiada electrofisiológicamente con antiarrítmicos y si no tenían control de la TV o eran intolerantes se implantó un CDI, lo cual ocurrió en 202 pacientes. Este último grupo fue el que tuvo el beneficio. La mortalidad por paro cardíaco debido a arritmias a los 5 años fue del 9 % en el grupo de CDI y del 37 % en el grupo de no CDI ($p < 0,001$).

El estudio MADIT II (103) incluyó 1232 pacientes con CMP isquémica y FE menor de 30 %; la aleatorización fue 3:2 a CDI versus terapia médica. La mortalidad por cualquier causa fue 19,8 % en el grupo control y 14,2 % en el grupo de CDI (HR: 0,69; IC95 %: 0,51-0,93; $p = 0,016$). El estudio SCD-HeFT incluyó 2521 pacientes, 52 % de los cuales tenían cardiomiopatía isquémica ($n = 1311$) y fueron asignados aleatoriamente a placebo o CDI; se demostró reducción del 23 % en el riesgo de muerte con el dispositivo (HR: 0,77; IC95 %: 0,62-0,96; $p = 0,007$) (88).

Dos metaanálisis de estos ensayos clínicos han soportado la conclusión que la terapia con CDI en pacientes de alto riesgo con enfermedad coronaria, resulta en reducción de la mortalidad entre 20 % y 30 %. El primero incluyó 8 estudios (4909 pacientes, 1154 muertes). Comparado con el cuidado usual (la mayoría con amiodarona), el CDI redujo significativamente la muerte súbita (RR: 0,45; IC95 %: 0,35-0,53) y la mortalidad por cualquier causa (RR: 0,74; IC95 %: 0,67-0,82). Los ensayos incluidos fueron divididos en dos categorías: prevención secundaria (1963 pacientes reanimados después de paro cardíaco o TV inestable o FV), y prevención primaria (2946 pacientes con riesgo incrementado de muerte súbita, pero sin paro cardíaco, TV o FV). Independientemente del riesgo basal, el CDI fue igualmente efectivo en prevenir la muerte súbita cardíaca en ambas categorías (RR: 0,5; IC95 %: 0,38-0,66 para prevención secundaria versus RR: 0,37; IC95 %: 0,27-0,5 para prevención primaria). Sin embargo, la magnitud del beneficio en la mortalidad total cambió en la categoría de prevención primaria de acuerdo con el riesgo basal (104).

El segundo metaanálisis incluyó 10 ensayos clínicos, y el CDI para prevención primaria redujo la mortalidad absoluta en 7,9 % ($p = 0,003$) en pacientes con falla cardíaca sistólica (105). El metaanálisis de Theuns (106) incluyó solo tres estudios de pacientes con CMI; en este no hay claridad de la razón para excluir los estudios.

Los dos ensayos clínicos que no han encontrado mejoría en la supervivencia con el CDI son en dos subgrupos: el primero, pacientes con revascularización quirúrgica y CDI simultáneo; el segundo, pacientes dentro de los 40 días de haber sufrido el infarto. En el ensayo clínico de revascularización quirúrgica asignaron aleatoriamente 900 pacientes, así: 446 a CDI y 454 a control. Durante un período de seguimiento de 32 meses, hubo 101 muertes en el grupo de CDI y 95 en el grupo control (HR: 1,07; IC95 %: 0,81-1,42; $p = 0,64$) (107). El otro ensayo, estudio DINAMIT (*Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial*), fue en el período periinfarto; en él, se asignaron aleatoriamente, a CDI o control, 674 pacientes con infarto agudo de miocardio entre los 6 y 40 días, con FE \leq 35 % y función autonómica cardíaca alterada. Hubo 120 muertes, 62 en el grupo de CDI y 58 en el de control (HR: 1,08; IC95 %: 0,76-1,55; $p = 0,66$); además, hubo 12 muertes por arritmias en el grupo de CDI versus 29 en el de control (HR: 0,42; IC95 %: 0,22-0,83; $p = 0,009$) (108).

En 2009 se publicó otro ensayo clínico que buscó resolver la misma pregunta. Fue controlado, prospectivo, abierto y multicéntrico; recogió 898 pacientes con infarto agudo de miocardio entre los días 5 y 31 postevento, si tenían una FE menor de 40 %, FC mayor de 90 lpm o taquicardia ventricular no sostenida o ambos durante un monitoreo Holter. Se asignaron 445 pacientes a CDI y 453 al grupo control. Durante un seguimiento de 37 meses, murieron 233 pacientes: 116 en el grupo de CDI y 117 en el de control (HR: 1,04; IC95 %: 0,81-1,35; $p = 0,78$). Hubo menos muertes cardíacas súbitas en el grupo de CDI (27 versus 60; HR: 0,55; IC95 %: 0,31-1; $p = 0,049$) (109).

Finalmente, incluyendo solo los estudios en pacientes postinfarto después del día 40 o cuando son revascularizados quirúrgicamente después de los 90 días, y no seleccionados por arritmias o con estudio electrofisiológico, quedaría solo la población del MADIT II y el SCD-HeFT subgrupo isquémico, en los cuales se demuestra reducción del riesgo de muerte del 25 % (RR: 0,75; IC95 %: 0,65-0,88; $I^2 = 0$ %).

Efectividad de supervivencia con otras alternativas de tratamiento

Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados, con más de 100 pacientes, que compara la terapia médica versus CDI recogió 36.172 pacientes, en 14 de dichos ensayos. La terapia médica disminuyó la probabilidad de muerte (RR: 0,89; IC95 %: 0,82-0,98; $p = 0,02$), cuando se comparó con placebo; los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) solos fueron los más efectivos (RR: 0,79; IC95 %: 0,68-0,91; $p = 0,001$). El CDI redujo la probabilidad de muerte en una forma mayor (RR: 0,39; IC95 %: 0,3-0,51; $p < 0,00001$) comparado con placebo. Se observó interacción significativa entre la terapia médica y el CDI ($p < 0,002$), al igual que entre el CDI y ARM ($p < 0,002$) (110).

Discusión

Calidad de la evidencia: la evidencia se calificó como alta, sustentada en 7 ensayos clínicos controlados con bajo riesgo de sesgos y 2 ensayos clínicos que responden la pregunta directamente en esta población (MADIT II y el subgrupo de SCD-HF isquémico).

Efectos adversos: se han descrito varios efectos adversos entre los que se incluyen complicaciones mecánicas asociadas al procedimiento inmediatas, a mediano y largo plazo como riesgo de infección y el malestar asociado a las descargas eléctricas efectuadas por el dispositivo.

Calidad de vida: los pacientes con choques repetidos perciben la descarga como una sensación molesta.

Varios estudios han fallado en demostrar diferencias en la calidad de vida entre los pacientes con falla cardíaca tratados con y sin cardiodesfibrilador implantable (111,112).

Balance entre beneficios y daños: la implantación de cardiodesfibrilador en pacientes con cardiopatía isquémica reduce en forma significativa la mortalidad. La terapia está indicada después de 40 días del evento o tres meses después de la revascularización miocárdica. Los eventos adversos están relacionados con la implantación del dispositivo y las descargas realizadas para control de las arritmias letales, pero estas han disminuido sustancialmente con el avance de la tecnología. Es aceptada por las partes interesadas y se debe hacer en centros especializados.

Costo-efectividad: el CDI es una alternativa costo-efectiva a 10 años para pacientes con falla cardíaca, FE menor de 35 % y clase funcional NYHA II-III, considerando tanto a los pacientes isquémicos como a los no isquémicos de manera conjunta. Se debe decir que para horizontes temporales menores, de uno y cinco años, el CDI no sería costo-efectivo. El CDI es una alternativa costo-efectiva para pacientes con cardiomiopatía isquémica y para aquellos con un resultado positivo en el estudio electrofisiológico. En especial en este último grupo, la relación costo-efectividad del CDI en comparación con la terapia médica óptima es sobresaliente debido a que esta población es la que más puede beneficiarse del CDI en términos de reducción de la mortalidad por todas las causas y de la muerte súbita.

Recomendación

Recomendación	Cardiodesfibrilador implantable en cardiopatía isquémica, NYHA II-III
Fuerte a favor	Se recomienda la terapia con cardiodesfibrilador implantable en pacientes con infarto agudo de miocardio, que quedan en falla cardíaca, clase funcional NYHA II-III y FE ≤ 40 %, medida al menos 30 días después del infarto o después de los 90 días de la revascularización miocárdica para disminuir la mortalidad a largo plazo.
	Calidad de la evidencia: alta ⊕⊕⊕⊕

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodelo J, Rendon J, Sénior J. Dispositivos de estimulación eléctrica en falla cardíaca. En: Síndrome de falla cardíaca y trasplante, Sénior J, Editor. Bogotá: Distribuna; 2011. p. 225-36.
2. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, Olson S, Shafer P, Wooley CF. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation*. 1989;79(4):845-53.
3. Aleksova A, Carriere C, Zecchin M, Barbati G, Vitrella G, Di Lenarda A, et al. New-onset left bundle branch block independently predicts long-term mortality in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: data from the Trieste Heart Muscle Disease Registry. *Europace*. 2014;16(10):1450-9.
4. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS, Bailey JJ, Gorgels A, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(11):976-81.
5. Van Bommel RJ, Bax JJ, Abraham WT, Chung ES, Pires LA, Tavazzi L, et al. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT (Predictors of Response to CRT) sub-analysis. *Eur Heart J*. 2009;30(20):2470-7.
6. Chen Y, Duan C, Liu F, Shen S, Chen P, Bin J. Impact of etiology on the outcomes in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(4):e94614.
7. 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(22):2682-8.
8. Gomez F, Astudillo Ramirez BV, Orrego CM. Terapia de resincronización con implante de electrodo ventricular izquierdo por vía epicárdica. *Rev Col Cardiol* 2007; 14: 284-290.
9. Carrasquilla G, Pulido A, De la Hoz A, Mieth K, Muñoz O, Guerrero R et al. Guía Metodológica para la elaboración de guías de práctica clínica con evaluación económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Segunda edición. Versión completa final. Bogotá, 2014 [actualizado marzo 2014; última consulta Noviembre 2015]. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/recursos/Documents/Gu%C3%ADa%20Metodol%C3%B3gica_Web.pdf
10. Daubert JC, Saxon L, Adamson PB, Auricchio A, Berger RD, Beshai JF, et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management. *Europace*. 2012;14(9):1236-86.
11. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2013;15(8):1070-118.
12. Russo AM, Stainback RF, Bailey SR, Epstein AE, Heidenreich PA, Jessup M, et al. ACCF/HRS/AHA/ASE/HFSA/SCAI/SCCT/SCMR 2013 appropriate use criteria for implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy: a report of the American College of Cardiology Foundation appropriate use criteria task force, Heart Rhythm Society, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Failure Society of America, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(12):1318-68.
13. Exner DV, Birnie DH, Moe G, Thibault B, Philippon F, Healey JS, et al. Canadian Cardiovascular Society guidelines on the use of cardiac resynchronization therapy: evidence and patient selection. *Can J Cardiol*. 2013;29(2):182-95.
14. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, et al. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and

- the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2010;31(21):2677-87.
15. Stevenson WG, Hernandez AF, Carson PE, Fang JC, Katz SD, Spertus JA, et al. Indications for cardiac resynchronization therapy: 2011 update from the Heart Failure Society of America Guideline Committee. *J Card Fail*. 2012;18(2):94-106.
 16. 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(18):2864-8.
 17. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(23):1834-43.
 18. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. 2010;363(25):2385-95.
 19. 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(14):1329-38.
 20. Santangeli P, Di Biase L, Pelargonio G, Dello Russo A, Casella M, Bartoletti S, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with mild heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2011;32(2):125-35.
 21. Goldenberg I, Kutiyafa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med*. 2014;370(18):1694-701.
 22. Van Rees JB, de Bie MK, Thijssen J, Borleffs CJ, Schalij MJ, van Erven L. Implantation-related complications of implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy devices: a systematic review of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(10):995-1000.
 23. Kraai IH, Vermeulen KM, Luttikh ML, Hoekstra T, Jaarsma T, Hillege HL. Preferences of heart failure patients in daily clinical practice: quality of life or longevity? *Eur J Heart Fail*. 2013;15(10):1113-21.
 24. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T et al. Effects of multiseptal biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344: 873-80.
 25. Abraham W, Fisher W, Smith A et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-53.
 26. Young J, Abraham WT, Smith A et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion-defibrillation in advanced chronic heart failure. *JAMA* 2003; 289: 2685-2694.
 27. Bristow M, Saxon L, Boehmer J et al. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-50.
 28. Cleland JF, Daubert JC, Erdmann E et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-49.
 29. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK 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.
 30. McAlister F, Ezekowitz J, Hooton N et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular dysfunction. A systematic Review. *JAMA* 2007; 297:2502-2514.
 31. Stavrakis S, Lazzara R, Thadani U. The benefit of cardiac resynchronization therapy and QRS duration: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23:163-168.
 32. Sipahi I, Carrigan T, Rowland D, Stambler B, Fang J. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy. *Arc Intern Med* 2011; 171:1454-1462.
 33. Jiang M, Zhang Q. Comparison of CRT and CRT-D in heart failure: systematic review of controlled trials. *Int J Cardiol* 2012;158:39-45.
 34. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:2026-2033
 35. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, et al; Pacing Therapies in Congestive Heart Failure II Study Group;

- Guidant Heart Failure Research Group. 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;42:2109-2116.
36. Leclercq C, Cazeau S, Lellouche D et al. Upgrading from single chamber right ventricular to biventricular pacing in permanently paced patients with worsening heart failure: The RD-CHF study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30 suppl 1: 23-30.
 37. 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;47:1927-1937.
 38. US Food and Drug Administration. St Jude Medical Frontier model 5508L and Frontier II model 5586 Cardiac Resynchronization Therapy Pacemakers (CRT-P) supported on the model 3510 programmer platforms with the model 3307, v4.8m programmer software, VecTOR 2005. Acceso 5 de abril 2015. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf3/P030035S003b.pdf.
 39. Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and heart failure: treatment considerations for a dual epidemic. *Circulation*. 2009;119(18):2516-25.
 40. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107(23):2920-5.
 41. Kamath GS, Steinberg JS. Cardiac resynchronization therapy and atrial fibrillation. *Cardiol J*. 2009;16(1):4-10.
 42. Hayes DL, Boehmer JP, Day JD, Gilliam FR, Heidenreich PA, Seth M, et al. Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival. *Heart Rhythm*. 2011;8(9):1469-75.
 43. Colchero T, Arias MA, López-Sánchez FA, Pachón M, Domínguez-Pérez L, Puchol A, et al. Loss of continuous biventricular pacing in cardiac resynchronization therapy patients: incidence, causes, and outcomes. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013;66(5):377-83.
 44. Koplan 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(4):355-60.
 45. Kamath GS, Cotiga D, Koneru JN, Arshad A, Pierce W, Aziz EF, et al. The utility of 12-lead Holter monitoring in patients with permanent atrial fibrillation for the identification of nonresponders after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(12):1050-5.
 46. Wilton SB, Leung AA, Ghali WA, Faris P, Exner DV. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2011;8(7):1088-94.
 47. Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J*. 2011;32(19):2420-9.
 48. Healey JS, Hohnloser SH, Exner DV, Birnie DH, Parkash R, Connolly SJ, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation: results from the Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail*. 2012;5(5):566-70.
 49. Mazza A, Bendini MG, Leggio M, Riva U, Ciardullo C, Valsecchi S, et al. Incidence and predictors of heart failure hospitalization and death in permanent pacemaker patients: a single-centre experience over medium-term follow-up. *Europace*. 2013;15(9):1267-72.
 50. Burns KV, Kaufman CL, Kelly AS, Parah JS, Dengel DR, Bank AJ. Torsion and dyssynchrony differences between chronically paced and non-paced heart failure patients. *J Card Fail*. 2011;17(6):495-502.
 51. De Sisti A, Márquez MF, Tonet J, Bonny A, Frank R, Hidden-Lucet F. Adverse effects of long-term right ventricular apical pacing and identification of patients at risk of atrial fibrillation and heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35(8):1035-43.
 52. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, Roberts RS, Yusuf S, Gillis AM, et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342(19):1385-91.

53. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, Silverman R, Leon A, Yee R, et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med*. 2002;346(24):1854-62.
54. Eberhardt F, Bode F, Bonnemeier H, Boguschewski F, Schlei M, Peters W, et al. Long term complications in single and dual chamber pacing are influenced by surgical experience and patient morbidity. *Heart*. 2005;91(4):500-6.
55. 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(22):2123-34.
56. Ritter O, Koller ML, Fey B, Seidel B, Krein A, Langenfeld H, et al. Progression of heart failure in right univentricular pacing compared to biventricular pacing. *Int J Cardiol*. 2006;110(3):359-65.
57. Albertsen AE, Nielsen JC, Poulsen SH, Mortensen PT, Pedersen AK, Hansen PS, et al. Biventricular pacing preserves left ventricular performance in patients with high-grade atrio-ventricular block: a randomized comparison with DDD(R) pacing in 50 consecutive patients. *Europace*. 2008;10(3):314-20.
58. Martinelli Filho M, de Siqueira SF, Costa R, Greco OT, Moreira LF, D'ávila A, et al. Conventional versus biventricular pacing in heart failure and bradyarrhythmia: the COMBAT study. *J Card Fail*. 2010;16(4):293-300.
59. Albertsen AE, Mortensen PT, Jensen HK, Poulsen SH, Egeblad H, Nielsen JC. Adverse effect of right ventricular pacing prevented by biventricular pacing during long-term follow-up: a randomized comparison. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(10):767-72.
60. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1585-93.
61. Lemoine S, Sadoul N, Blangy H, Baumann C, Brembilla-Perrot B, Selton-Suty C, et al. Effects of ventricular resynchronization in previously paced patients developing refractory heart failure. *Arch Cardiovasc Dis*. 2008;101(10):605-9.
62. Yannopoulos D, Lurie KG, Sakaguchi S, Milstein S, Ermis C, VanHeel L, et al. Reduced atrial tachyarrhythmia susceptibility after upgrade of conventional implanted pulse generator to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(13):1246-51.
63. Eldadah ZA, Rosen B, Hay I, Edvardsen T, Jayam V, Dickfeld T, et al. The benefit of upgrading chronically right ventricle-paced heart failure patients to resynchronization therapy demonstrated by strain rate imaging. *Heart Rhythm*. 2006;3(4):435-42.
64. Höjjer CJ, Meurling C, Brandt J. Upgrade to biventricular pacing in patients with conventional pacemakers and heart failure: a double-blind, randomized crossover study. *Europace*. 2006;8(1):51-5.
65. Wokhlu A, Rea RF, Asirvatham SJ, Webster T, Brooke K, Hodge DO, et al. Upgrade and de novo cardiac resynchronization therapy: impact of paced or intrinsic QRS morphology on outcomes and survival. *Heart Rhythm*. 2009;6(10):1439-47.
66. Sweeney MO, Prinzen FW. A new paradigm for physiologic ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:282-8.
67. Steinberg JS, Fischer A, Wang P, et al. The clinical implications of cumulative right ventricular pacing in the Multicenter Automatic Defibrillator Trial II. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:359-65.
68. Prinzen FW, Vernoooy K, Auricchio A. Cardiac resynchronization therapy: state-of-the-art of current applications, guidelines, ongoing trials, and areas of controversy. *Circulation*. 2013;128(22):2407-18.
69. Parkash R, Philippon F, Shanks M, Thibault B, Cox J, Low A, et al. Canadian Cardiovascular Society guidelines on the use of cardiac resynchronization therapy: implementation. *Can J Cardiol*. 2013;29(11):1346-60.
70. Nery PB, Ha AC, Keren A, Birnie DH. Cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction and right bundle branch block: a systematic review. *Heart Rhythm*. 2011;8(7):1083-7.
71. Sipahi I, Chou JC, Hyden M, Rowland DV, Simon DI, Fang JC. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2012;163(2):260-7.e3.
72. Birnie DH, Ha A, Higginson L, Sidhu K, Green M, Philippon F, et al. Impact of QRS morphology and duration on outcomes after cardiac resynchronization therapy: Results from the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail*. 2013;6(6):1190-8.

73. Kang SH, Oh Y, Kang DY, Cha MJ, Cho Y, Choi EK, et al. Cardiac resynchronization therapy and QRS duration: systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Korean Med Sci.* 2015;30(1):24-33.
74. Leong DP, Höke U, Delgado V, Aegerter D, Thijssen J, van Erven L, et al. Predictors of long-term benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with right bundle branch block. *Eur Heart J.* 2012;33(15):1934-41.
75. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J.* 2013;34(46):3547-56.
77. Risum N. Assessment of mechanical dyssynchrony in cardiac resynchronization therapy. *Dan Med J.* 2014;61(12):B4981.
78. Tanaka H, Nesser HJ, Buck T, Oyenuga O, Jánosi RA, Winter S, et al. Dyssynchrony by speckle-tracking echocardiography and response to cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking and Resynchronization (STAR) study. *Eur Heart J.* 2010;31(14):1690-700.
79. Yancy CW, McMurray JJ. ECG--still the best for selecting patients for CRT. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1463-4.
80. Van Rees JB, de Bie MK, Thijssen J, Borleffs CJW, Schalij MJ, van Erven L. Implantation-related complications of implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy devices: a systematic review of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(10):995-1000.
81. Singh JP, Klein HU, Huang DT, Reek S, Kuniss M, Quesada A, et al. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation.* 2011;123(11):1159-66.
82. Wilton SB, Exner DV, Healey JS, Birnie D, Arnold MO, Sapp JL, et al. Left ventricular lead position and outcomes in the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Can J Cardiol.* 2014;30(4):413-9.
83. Kusumoto FM, Calkins H, Boehmer J, Buxton AE, Chung MK, Gold MR, et al. HRS/ACC/AHA expert consensus statement on the use of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients who are not included or not well represented in clinical trials. *Circulation* 2014; 130(1):94-125.
84. Wijers SC, van der Kolk BYM, Tuinenburg A E, Doevendans P a F, Vos M a, Meine M. Implementation of guidelines for implantable cardioverter-defibrillator therapy in clinical practice: Which patients do benefit? *Neth Heart J.* 2013;21(6):274-83.
85. Bansch D. Primary Prevention of Sudden Cardiac Death in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: The Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation.* 2002;105(12):1453-8.
86. 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(10):1707-12.
87. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes N a M, Anderson KP et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2151-8.
88. 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(3):225-37.
89. McAnulty J, Halperin B. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med.* 1997;337:1576-83.
90. Kuck K-H, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy With Implantable Defibrillators in Patients Resuscitated From Cardiac Arrest: The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102(7):748-54.
91. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): A Randomized Trial of the Implantable Cardioverter Defibrillator Against Amiodarone. *Circulation.* 2000;101(11):1297-302.
92. Desai A, Fang J, 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(23):2874-9.

93. Hernandez AF, Fonarow GC, Hammill BG, Al-Khatib SM, Yancy CW, O'Connor CM, et al. Clinical effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators among medicare beneficiaries with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2010;3(1):7–13.
94. Borne RT, Varosy PD, Masoudi F a. Implantable cardioverter-defibrillator shocks: epidemiology, outcomes, and therapeutic approaches. *JAMA Intern Med.* 2013;173(10):859–65.
95. Zareba W, Moss AJ, Daubert JP, Hall WJ, Robinson JL, Andrews M. Implantable Cardioverter Defibrillator in High-Risk Long QT Syndrome Patients. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14:337–41.
96. McAnulty J, Halperin B. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med.* 1997;337:1576–83.
97. Connolly S, Hallstrom A. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J.* 2000;21:2071–8.
98. Siebels J, Kuck K, Investigators C. Implantable cardioverter defibrillator compared with antiarrhythmic drug treatment in cardiac arrest survivors (the Cardiac Arrest Study Hamburg). *Am Heart J* 1994;127(1139):1139–44.
99. Wever EF, Hauer RN, van Capelle FL, Tijssen JG, Crijns HJ, Algra A, et al. Randomized study of implantable defibrillator as first-choice therapy versus conventional strategy in postinfarct sudden death survivors. *Circulation.* 1995;91(8):2195–203.
100. García-Pérez L, Pinilla-Domínguez P, García-Quintana A, Caballero-Dorta E, García-García FJ, Linertová R, et al. Economic evaluations of implantable cardioverter defibrillators: a systematic review. *Eur J Health Econ.* 2015; 16(8):879-93.
101. Moss A, Hall W. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996;335(26):1933–40.
102. Buxton A, Lee K, Fisher J, Josephson M, Prystowsky E, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1999;341:1882–90.
103. Moss A, Zareba W, Hall W. Prophylactic Implantation Of A Defibrillator In Patients With Myocardial Infarction And Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2002;346(12):877–83.
104. Ezekowitz J. Implantable Cardioverter Defibrillators in Primary and Secondary Prevention : A Systematic Review of Randomized , Controlled Trials. *Ann Intern Med.* 2003;138:445–53.
105. 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(11):2166–72.
106. Theuns D a MJ, Smith T, Hunink MGM, Bardy GH, Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2010;12(11):1564–70.
107. Bigger J, Investigators Cpt. Prophylactic Use Of Implanted Cardiac Defibrillators In Patients At High Risk For Ventricular Arrhythmias After Coronary-Artery Bypass Graft Surgery. *N Engl J Med.* 1997;337(22):1569–75.
108. Hohnloser S, Kuck K. Prophylactic Use of an Implantable Cardioverter–Defibrillator after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2004;352(24):2481–8.
109. Steinbeck G, Andresen D. Defibrillator Implantation Early after Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2009;361(15):1427–36.
110. Peck KY, Lim YZ, Hopper I, Krum H. Medical therapy versus implantable cardioverter -defibrillator in preventing sudden cardiac death in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure: a meta-analysis of > 35,000 patients. *Int J Cardiol.* 2014;173(2):197–203.
111. Noyes K, Corona E, Zwanziger J, Hall WJ, Zhao H, Wang H, et al. Health-Related Quality of Life Consequences of Implantable Results From MADIT II. *Med Care.* 2007;45(5):377–85.
112. Mark D, Anstrom K. Quality of Life with Defibrillator Therapy or Amiodarone in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2008;359(10):999–1008.



