



MEJORÍA DE LA FUNCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO EN
PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA Y PORTADORES DE
CARDIORESINCRONIZADOR.

Tutor: Dr. Ricarlo Levin
Autor: Dr. Daniel Alejandro Rivera.
Título a obtener: Cardiólogo
Facultad: medicina, especialización en cardiología.
Fecha: septiembre de 2021

ÍNDICE

1.- AGRADECIMIENTOS.....	3
2.- RESUMEN.....	4
3.ABSTRACT.....	5
4.- INTRODUCCIÓN.....	6
4.1. Justificación / Motivo de selección de tema.....	6
4.2. Objetivo General.....	6
4.3. Objetivo Específicos.....	6
4.4 Importancia.....	6
4.5 Materiales y métodos.....	6
4.5.1. Palabras claves.....	6
4.5.2. Estrategias de búsqueda bibliográfica.....	7
5.- MARCO TEÓRICO.....	7
6.METODOLOGÍA.....	24
6.1. Diseño del estudio.....	24
6.2. Criterios de Inclusión y exclusión.....	24
6.3. Selección y tamaño de la muestra.....	24
7. RESULTADOS.....	24
8. DISCUSIÓN.....	26
9. CONCLUSIÓN.....	26
10.- BIBLIOGRAFÍA.....	27

1. AGRADECIMIENTOS.

Me gustaría agradecer a mi madre y hermana, sin su apoyo incondicional todo este esfuerzo sería inútil. A Santiago Carvajal quién me ha mantenido en pie en los momentos más difíciles durante este proceso de formación. A mis amigos, que han sido un punto a tierra cuando las cosas se ponen difíciles, a mis profesores, quienes me guiaron para ser el profesional que soy hoy día y finalmente a mi asesora de tesis, a mi tutor de tesis, quién con paciencia y dedicación, ayudó a estructurar el presente trabajo.

Daniel Alejandro Rivera G.

Buenos Aires, julio 2020.

2. RESUMEN

La insuficiencia cardíaca es una patología que viene en incremento en los últimos años, se estima que en la actualidad el 1 a 2 % de la población de adultos en países desarrollados sufre de insuficiencia cardíaca, siendo >10 al 12 % en personas mayores de 70 años. Es precisamente la edad y las comorbilidades cardiovasculares, los principales predisponentes a sufrir esta patología.

Debemos decir que la insuficiencia cardíaca es más un síndrome que una entidad en sí misma, es decir, que la insuficiencia cardíaca es un conjunto de signos y síntomas que establecen dicho síndrome. La asociación Europea de Cardiología (ESC) en el 2016 definen la insuficiencia cardíaca como: “síndrome clínico caracterizado por síntomas típicos más signos clínicos característicos de sobrecarga hídrica, causado por una anomalía estructural y/o funcional que resulta en un bajo gasto cardíaco y en aumento de las presiones de intracardíacas, en reposo o en el ejercicio”. Un gran porcentaje de pacientes con insuficiencia cardíaca, progresan a insuficiencia cardíaca avanzada, entidad que propone varios problemas desde el punto de vista fisiopatológico, uno de ellos es la pérdida de la sincronía auricoventricular, interventricular e intraventricular, por lo que se esperaría que una inadecuada activación eléctrica del corazón es seguida de una contracción ventricular inadecuada, proceso que no solo perpetúa la insuficiencia cardíaca per se, sino que además participa en el remodelado ventricular.

La terapia de resincronización cardíaca es el intento artificial, de contrarrestar las alteraciones mecánicas secundarias a determinados trastornos de activación eléctrica del corazón, mejorando por tanto los diferentes tipos de asincrónica y por tanto mejorando la función cardíaca y como resultado secundario, mejoría del remodelado ventricular (remodelado inverso), con una clara mejoría de la calidad de vida de los pacientes, el pronóstico a largo plazo y en la tasa de mortalidad. Sin embargo no todos los pacientes son respondedores y un importante porcentaje de pacientes no mejorarán con terapia de resincronización cardíaca.

3. ABSTRACT.

Heart failure is a pathology that is increasing in recent years. It is estimated that currently 1 to 2% of the adult population in developed countries suffer from heart failure, and incidence increases to 10-12% of the diagnosed patients older than 70 years old. Thus, the main predisposing factors to suffer this pathology are precisely age and cardiovascular comorbidities.

We must say that heart failure is more a syndrome rather than an entity in itself, which means that it is a set of signs and symptoms.

In 2016, the European Association of Cardiology defined heart failure as a clinical syndrome characterized by typical symptoms plus characteristic clinical signs of volume overload, which is caused by a structural and/or functional abnormality, thus resulting in low cardiac output and increased intracardiac pressures, at rest or during exercise.

A large percentage of diagnosed patients will progress to advanced heart failure, an entity that proposes in itself several issues from the pathophysiological point of view; one of them is the loss of auricoventricular, interventricular and intraventricular synchrony, for which reason one would expect that inadequate electrical activation of the heart is followed by inadequate ventricular contraction, a process that not only perpetuates persistent heart failure *per se*, but is also involved in ventricular remodeling.

Cardiac resynchronization therapy is the artificial attempt to counteract mechanical alterations secondary to certain disorders of electrical activation of the heart, therefore improving the different types of asynchrony. The goal is improving cardiac function and, as a secondary result, ventricular remodeling (reverse remodeling), with a clear improvement in patients' quality of life, long-term prognosis and mortality rate. However, not all patients are responders and a significant percentage of patients will not improve with cardiac resynchronization therapy.

4. INTRODUCCIÓN

4.1. Motivo selección del tema

El cardiólogo general debe conocer todas las herramientas terapéuticas que tiene a mano para el manejo de pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. Es por este motivo que este tema me resulta de especial interés, debido a que como cardiólogo, sé que puedo contar con una alternativa para mis pacientes en estadios avanzados de su insuficiencia cardíaca, además que puedo sensibilizar a mis colegas a interesarse en este tema para que también vean una alternativa en esta terapéutica.

4.2. Objetivo general:

Evaluar la respuesta a la terapia de resincronización a través de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por ecocardiografía a los 6 meses post implante de dispositivo en pacientes con insuficiencia cardíaca.

4.3. Objetivos específicos.

1. Valorar la mejoría de la clase funcional del paciente según escala de NYHA en los pacientes con insuficiencia cardíaca y sometidos a terapia de resincronización cardíaca.
2. Valorar la respuesta desde el punto de vista electrocardiográfico en los pacientes con insuficiencia cardíaca y sometidos a terapia de resincronización cardíaca.

4.4. Importancia del tema:

La terapia de resincronización cardíaca es una alternativa terapéutica para aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, fracción de eyección del ventrículo izquierdo deprimida, QRS ensanchado y mala clase funcional, que además se encuentren en terapia médica óptima y no respondan a la misma.

Si bien la insuficiencia cardíaca avanzada es una problemática seria que empeora con el tiempo y no siempre responde a terapia convencional, no todos los pacientes podrán ser candidatos o llegaran a terapias avanzadas para mejorar la supervivencia como pueden ser el trasplante cardíaco o la asistencia ventricular izquierda o derecha definitiva. Es precisamente en este punto, donde la terapia de resincronización cardíaca juega un papel fundamental como una alternativa, que aunque costosa, es mas accesibles que otras terapias y por ende mas accesible a un gran porcentaje de pacientes en estado de isuficiencia cardíaca avanzada.

4.5. Materiales y métodos:

4.5.1. Palabras claves:

Insuficiencia cardíaca avanzada, cardioresincronizador, ecocardiografía doppler, fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

4.5.2. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica

Se realizarán búsquedas en las bases de datos PubMed, para artículos publicados en idiomas inglés. Búsqueda por palabras claves como “heart failure”, “Cardiac resynchronization”, “Cardiomyopathy”, “Pacing therapies”. Se utilizará palabras y términos en el MeSH: “Heart Failure”, “Pacing therapies”, “Congestive Heart Failure”, “intra-ventricular conduction delay”. Podremos hacer combinaciones en el MeSH como: (“Pacing therapies” [Mesh]) AND (“Congestive Heart Failure” [Mesh] or “Heart Failure” [Mesh]) AND “Multisite biventricular pacing” [Mesh]. Las búsquedas también se realizarán en otras bases de datos como Google Académico y Scielo con artículos en español.

5. MARCO TEÓRICO

Se estima que 1 a 2 % de la población de adultos en países desarrollados sufre de insuficiencia cardíaca, siendo >10 al 12 % en personas mayores de 70 años (2). Esto nos permite inferir que la incidencia de esta patología aumenta con los años y se estima que la mediana de edad de los pacientes ronda los 75 años; es decir que más de la mitad de los pacientes con insuficiencia cardíaca, tienen >75 años (1). Sin embargo, es llamativo que los pacientes con insuficiencia cardíaca severa, es decir estadio D según la clasificación de la AHA o con fracción de eyección deteriorada (<40%), no superó el 2% en algunos estudios (1), lo que nos hace pensar que la presencia de insuficiencia cardíaca, es más prevalente entonces con fracción de eyección preservada o con cambios estructurales mínimos desde el punto de vista ecocardiográficos. Así mismo, los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, parecen ser pacientes con más antecedentes y factores de riesgo cardiovascular que los pacientes con fracción de eyección reducida.

La insuficiencia cardíaca es un síndrome debido a múltiples factores y es así mismo la vía común final de múltiples cardiopatías, es por esta razón que no se puede dar una única definición de insuficiencia cardíaca. Definir insuficiencia cardíaca por tanto resulta complejo y en ocasiones pretencioso; Además de esto, para diagnosticar insuficiencia cardíaca, requerimos objetivamente de un asidero para sustentar nuestra posición y en esto juega un papel fundamental la clínica del paciente y algunos estudios básicos ya sea por medio de imágenes como la ecocardiografía, por electrocardiografía (no existe falla cardíaca con electrocardiograma normal (1), laboratorios como enzimas cardíacas, BNP, Pro BNP, etc. (2-3).

Posiblemente una definición adecuada, es la arrojada por la asociación Europea de Cardiología (ESC) en el 2016 (2), quienes definen la insuficiencia cardíaca como: “síndrome clínico caracterizado por síntomas típicos (ejemplo: disnea, edema de miembros inferiores y fatiga), acompañado por signos clínicos (ejemplo: roncus, aumento de la presión venosa yugular), causado por una anomalía estructural y/o funcional que resulta en un bajo gasto cardíaco y en aumento de las presiones de intracardiacas, en reposo o en el ejercicio”.

La insuficiencia cardíaca además puede ser clasificada por muchos criterios, pero uno de los más relevantes es clasificarla según la función del ventrículo izquierdo (2). Tabla 1.

Tabla 1. (3)

Tipo de IC	IC-FEr	IC-FEm	IC-FEc
Criterios	Síntomas y signos	Síntomas mas signos	Síntomas mas signos
	Fey <40%	Fey 40-49%	Fey >50%
	-	-BNP aumentado -Al menos un criterio adicional: 1. Enfermedad estructural cardíaca relevante (HVI o DAI) 2. Disfunción diastólica	-BNP aumentado. -Al menos un criterio adicional. 1.Enfermedad estructural cardíaca relevante (HVI o DA). 2.Disfunción diastólica.

IC-FEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; IC-FEm: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección moderada; IC-FEc: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada; Fey: fracción de eyección; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; DAI: dilatación aurícula izquierda.

La insuficiencia cardíaca tiende a empeorar de modo progresivo y conlleva una tasa de mortalidad elevada una vez los pacientes ingresan a estadios avanzados de la patología, aun cuando se empleen los tratamientos óptimos. Más del 90% de las muertes de los pacientes con insuficiencia cardíaca son de causa cardiovascular, como consecuencia del deterioro terminal de la función contráctil miocárdica y por arritmias ventriculares letales. La insuficiencia cardíaca avanzada tiene una mortalidad anual de 45% y se estima que el 80% de quienes padecen de insuficiencia cardíaca sintomática fallece dentro de los primeros cinco años (1-6).

Por tal motivo podemos decir que el pronóstico de la insuficiencia cardíaca es sombrío si no se logra corregir las causas. Entre las situaciones que empeoran el pronóstico son (6):

- Edad avanzada
- Antecedente de reanimación de un paro cardiorrespiratorio.
- Clase funcional III y IV
- Hipotensión arterial persistente
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida.
- Hiponatremia
- Elevación de la creatinina.
- Elevación de péptidos natriuréticos atriales.
- Intolerancia a la medicación.
- Etc.

En los estadios avanzados de insuficiencia cardíaca, donde no solo hay daño estructural y disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, si no también síntomas compatibles; en estos estadios los pacientes son candidatos a terapéuticas más avanzadas como dispositivos puente trasplante, puente a puente o como terapia definitiva cuando el tratamiento médico óptimo ya no es una opción por sí solo, ya sea por falta de respuesta al mismo o por intolerancia. La terapia de resincronización por ejemplo, puede ser una medida como puente para trasplante cardíaco o a la espera de la recuperación de la función sistólica del ventrículo izquierdo, pudiendo ser un recurso aceptable para revetir la hipertensión

pulmonar, disminuir la infusión intravenosa de inotrópicos o retrasar o prevenir, la asistencia mecánica circulatoria (4).

La insuficiencia cardíaca avanzada propone varios problemas desde el punto de vista fisiopatológico, uno de ellos es la pérdida de sincronía auriculoventricular, interventricular e intraventricular, por lo que se esperará que una inadecuada activación eléctrica del corazón, sea seguida de una contracción ventricular inadecuada, proceso que no solo perpetúa la insuficiencia cardíaca per se, si no que además participa en el remodelado ventricular, empeorando de esta manera, el cuadro de insuficiencia cardíaca (6).

Cuando hablamos de insuficiencia cardíaca avanzada con deterioro severo de la fracción de eyección, hablamos en gran medida de cavidades dilatadas con el resultante de cambios en el ECG y por tanto ensanchamiento del QRS (>120 mseg). La prevalencia de QRS ancho en el contexto de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida varía entre el 17 y 45% (1), siendo la patente más frecuente la presencia de bloqueo completo de rama izquierda del haz de His (bloqueo que puede llevar a un descenso de los índices de contractilidad, disminución de la fracción de eyección o de acortamiento, en caída del gasto cardíaco o en la disminución de la presión diferencial). Un QRS ensanchado se asocia a peor funcionamiento ventricular, más riesgo de arritmia ventricular maligna y mayor mortalidad (6).

La terapia de resincronización cardíaca es el intento artificial, de contrarrestar las alteraciones mecánicas secundarias a determinados trastornos de activación eléctrica del corazón (6), un tratamiento eléctrico, basado en la estimulación principalmente biventricular (19), que logra por ende una mejor sincronía auriculoventricular (lo que permite un adecuado llenado ventricular tanto pasivo como activo), una sincronía correcta en la contracción de ambos ventrículos (sincronía interventricular) y en la contracción de las paredes ventriculares izquierdas (sincronía intraventricular), como resultado, mejora la eficiencia de la mecánica cardíaca. Sin embargo, fisiológicamente la estimulación se hace de epicardio a endocardio en consecuencia de la distribución anatómica del sistema de conducción, lo que lleva a que estas diferentes sincronías se presenten de manera secuencial. Durante la estimulación artificial, la conducción se hace desde endocardio a epicardio, debido a la ubicación de los catéteres que producen el estímulo desde las paredes ventriculares, provocando por tanto, una secuencia que aunque es más efectiva que la del miocardio ya alterado, es anormal.

La terapia de resincronización está indicada para (indicación clase I nivel de evidencia A) (3):

1. Miocardiopatía dilatada, independiente de su etiología
2. Duración del QRS >120 mseg
3. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo $<35\%$
4. Clase funcional NYHA III o IV a pesar de la terapéutica farmacológica a dosis máxima.
5. Ritmo sinusal (indicación relativa).

Otras posibles indicaciones serían: combinación de terapia de resincronización cardíaca con cardiodesfibrilador en pacientes con insuficiencia cardíaca leve a moderada e indicación de

desfibrilador y en quienes se prevé un porcentaje elevado del ventrículo derecho. La evidencia clínica sugiere que en estos pacientes la estimulación biventricular es provechosa.

Por otro lado y como se verá más adelante, la presencia de fibrilación auricular no contraindica a la terapia de resincronización ventricular (la mayoría de los estudios demostraron ventajas similares de la terapia de resincronización cardíaca en los pacientes con ritmo sinusal o con fibrilación auricular, en el contexto de bloqueo de rama izquierda o estimulación artificial del ventrículo derecho, deterioro severo de la función sistólica del ventrículo izquierdo e insuficiencia cardíaca sintomática), pero además los pacientes tratados con ablación por radiofrecuencia del nodo AV tienen mejor evolución con la estimulación biventricular que con la del ventrículo derecho sola.

Las contraindicaciones para la terapia de resincronización cardíaca serían:

1. En aquellos que tienen expectativa de vida menor a un año.
2. Taquicardia ventricular o fibrilación ventricular recurrente.
3. Causas reversibles de fallo de bomba (cuya eliminación, restablecería la normalidad de la función ventricular).
4. Presencia de válvula tricúspide protésica (contraindicación para la implantación de un catéter-electrodo a través del seno coronario)

Podría hablarse como otras contraindicaciones, la presencia de grandes cicatrices miocárdicas anterolaterales y la dilatación del ventrículo derecho, que se asocia con una respuesta clínica menor e incluso con una evolución potencialmente adversa. El bloqueo de rama derecha no contraindica la terapia de resincronización, pero la respuesta clínica es mucho menor que en presencia de bloqueo de rama izquierda.

Se considera que un paciente presenta adecuada respuesta al tratamiento con cardioresincronización, cuando:

1. Hay REMODELADO VENTRICULAR REVERSO del ventrículo izquierdo, con disminución de sus dimensiones y del grado de insuficiencia mitral y aumento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (16).
2. Mejoría clínica: mejoría de la calidad de vida valorada por NYHA, por mejoría del test de caminata de 6 minutos, por consumo máximo de oxígeno, por una reducción de hospitalizaciones o por mejoría en la supervivencia.

El estudio SCARS (17) consideró respondedores a terapia de resincronización cardíaca a aquel paciente que tras 6 meses continuaba vivo sin necesidad de trasplante cardíaco y que había aumentado en 10% la distancia de caminata de 6 minutos.

Se podría definir como no respondedor, a aquel paciente que con terapia de resincronización no disminuyen su volumen telesistólico del ventrículo izquierdo o no aumenta la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Se estima que cuando se habla desde el punto de vista clínico, 70 – 80% de los pacientes presentan mejoría, pero desde lo ecocardiográfico o desde el punto de vista del remodelado ventricular, solo responden entre 55-60% de los pacientes (6).

Se consideran predictores de mal pronóstico para no respuesta al tratamiento con terapia de cardioresincronización:

1. Miocardiopatía isquémica
2. Volumen final de diástole del ventrículo izquierdo >75 mm
3. Insuficiencia mitral severa.

Varios estudios han demostrado la utilidad de los cardioresincronizadores en la mejoría del pronóstico de los pacientes debido a un aumento en el rendimiento hemodinámico del ventrículo izquierdo y por ende, mejoría de la insuficiencia cardíaca en un porcentaje considerable de los pacientes con miocardiopatías dilatada. Dichos estudios han demostrado que la terapia de resincronización no sólo restablece el balance anatómico y revierte el proceso de remodelado cardíaco, sino que además reduce las tasas de mortalidad y de hospitalizaciones por causa cardiovascular (5).

Los primeros estudios sobre este tema PATH CHF (7) y el MUSTIC (8), ambos estudios demostraron de manera muy consistente una mejora clínicamente relevante en la clase funcional de NYHA, la prueba de caminata de 6 minutos, la calidad de vida y el consumo máximo de oxígeno. Otros estudios posteriores como el MIRACLE (10) y MIRACLE ICD (11), confirmaron en poblaciones más grandes, los efectos beneficiosos de la terapia de resincronización cardíaca como los previamente mencionados, así como en la mejoría de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, acompañado de volúmenes muy notables de los volúmenes sistólico y diastólico del ventrículo izquierdo.

Los estudios COMPANION (12) y CARE HF (13), demostraron el efecto beneficioso de la terapia de resincronización cardíaca en cuanto a las hospitalizaciones y la mejora en la supervivencia de los pacientes a los que se les aplicó el tratamiento de terapia de resincronización cardíaca.

El estudio PATH CHF (7) (Pacing Therapies for Congestive Heart Failure), fue diseñado para: comparar los efectos hemodinámicos agudos de la estimulación desde el ventrículo derecho con la estimulación aislada del ventrículo izquierdo y con la estimulación biventricular, además para establecer la repercusión clínica a largo plazo de estas modalidades de estimulación. Incluyó 42 pacientes con miocardiopatía dilatada (isquémica en 13 pacientes y no isquémica en 29) con clase funcional moderada a severa (NYHA III-IV) y QRS >150 mseg. El índice de función ventricular del período pre-eyectivo (**dp/dt**), fue significativamente mayor con la estimulación ventricular izquierda que con la estimulación derecha. Este estudio demostró además mejoría en la capacidad de hacer ejercicio, la calidad de vida y la clase funcional.

El estudio MUSTIC (8) (Multisite Stimulation in Cardiomyopathy), fue un estudio aleatorizado y ciego simple, cruzado, que evaluó 131 pacientes con miocardiopatía dilatada de etiología isquémica a terapia de cardioresincronización. El estudio tuvo además dos versiones: 1- MUSTIC SR en el que se reunió 67 pacientes con las siguientes características: ritmo sinusal, QRS >150 mseg, clase funcional III de NYHA y con fracción de eyección del VI <35%, DDFD (diámetro diastólico de fin de diástole) > 60 mm y distancia caminada en 6 minutos <450 mts. 2-MUSTIC AF (9) en los que se incluyeron pacientes con FA y las

demás características mencionadas. Los pacientes fueron asignados por periodos de 3 meses a 1) estimulación biventricular (ápex del ventrículo derecho y el VI a través del seno coronario), 2) estimulación pasiva en la modalidad bicameral a una frecuencia de 40 latidos por minuto y luego se cruzaban por periodo adicional de 3 meses.

El objetivo primario fue: el efecto de la terapia de cardioresincronización sobre el test de caminata de 6 minutos. Los secundarios fueron: calidad de vida, consumo de oxígeno durante el esfuerzo máximo y la tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Los resultados fueron: incrementó en un 38% en el test de caminata de 6 minutos ($p < 0.001$), mejoría del 32% en escala de calidad de vida ($p < 0.001$), aumento del 8% en consumo de oxígeno ($p < 0.03$) y disminución de reinternaciones ($p < 0.05$).

En el estudio MIRACLE (10) (multicenter Insync Randomized Clinical Evaluation), el cual fue un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, paralelo y controlado de 453 pacientes con miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca en clase funcional III/IV, con fracción de eyección menor de 35% y QRS > 130 mseg. Los pacientes debían tener un diámetro diastólico > 55 mm y tener un test de caminata de 6 minutos < 450 metros. De los 453 pacientes, 228 fueron asignados a terapia de resincronización cardíaca y 225 a tratamiento farmacológico optimizado y fueron seguidos por un periodo de 6 meses.

Los pacientes que fueron tratados con terapia de resincronización cardíaca, tuvieron incremento en el test de caminata de 6 minutos de 39 metros vs 10 metros del grupo de control con una $p < 0.05$, además mejoría en la clase funcional con una $P < 0.001$, un aumento del consumo de oxígeno de 1.1 ml/kg/min vs 0.1 mg/kg/min y una mejor capacidad al ejercicio en cinta de 81 seg vs 19 seg con una $p < 0.001$. Se estimó también, que la tasa de rehospitalización fue de 8% comparada con el 14% del grupo control. EL MIRACLE ICD (11) por otro lado fue un estudio de 369 pacientes, con similares características al MIRACLE pero con la característica que los pacientes además tenían terapia de CDI (Cardiodesfibrilador) y demostró, además de una mejoría en la clase funcional, una mejoría en el consumo pico de oxígeno en test de caminata (Pico de Vo_2).

El estudio COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure) (12), fue un estudio de 2200 pacientes con miocardiopatía dilatada de origen isquémico o no e insuficiencia cardíaca en CF III o IV, fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor de 35% y QRS mayor a 120 mseg. Fue un ensayo de 3 grupos, asignados de manera aleatoria a: tratamiento farmacológico solo, terapia de resincronización cardíaca o terapia de resincronización cardíaca más desfibrilador. El endpoint primario fue muerte y hospitalización por cualquier causa.

Tanto la terapia de resincronización cardíaca, como la terapia de resincronización cardíaca más desfibrilador, disminuyeron significativamente el riesgo del objetivo primario en comparación con el tratamiento médico óptimo solo: el 19% y el 20% respectivamente con una p de 0.014 para terapia de resincronización sola y $p < 0.001$ para terapia de resincronización más desfibrilador. El riesgo de mortalidad por cualquier causa y hospitalización por insuficiencia cardíaca se redujo en un 34% ($p < 0.001$) y un 40% ($p < 0.001$) en los grupos de terapia de resincronización y terapia de resincronización más desfibrilador respectivamente. La mortalidad por todas las causas se redujo significativamente con la

terapia de resincronización cardíaca más desfibrilador en un 36% ($p < 0.003$), pero no con la terapia de cardioresincronización sola.

El estudio CARE HF (13) incorporó 813 pacientes en un diseño prospectivo y aleatorizado, que buscaba como endpoint primario evaluar los efectos de la terapia de resincronización cardíaca sobre la morbimortalidad (muerte y re-hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca). Incluyeron pacientes en clase funcional III o IV de NYHA a pesar de tratamiento farmacológico, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo $< 35\%$ y QRS > 150 mseg o entre 120 y 149 mseg, siempre y cuando tuviera en el ecocardiograma criterios de disincronía. El estudio demostró una disminución en la mortalidad de 37% ($p < 0.001$) y disminución de rehospitalizaciones por insuficiencia cardíaca de 39% ($p < 0.001$).

Tabla 2.

ESTUDIO	AÑO	n =	METODO	RESULTADO	P
PATH CHF	1999	42	Estudio simple ciego, randomizado, multicentrico . 40 pacientes que recibieron marcapasos biventriculares. 13: TRC con desfibrilador por MACE *Periodo observación: mín. 2 meses a máx. 37 meses. Intervalo medio de 11,32 ± 9,25 meses	-Mejoría FC NYHA y test caminata 6 min. -VO2max. -Mejora Fey 31% ± 12% a 56% ± 8%	P = 0.027
MUSTIC	2001	67	Ensayos clínico doble ciego, aleatorizado, multicéntrico.	Mejoría en la calidad de vida, consumo de oxígeno, rendimiento de la prueba de caminata de 6 minutos y hospitalización	P= <0.001 para caminata de 6 min P=<0.03 para consumo pico de O2. P= <0.05 para reshospitalizaciones.
MUSTIC AF	2009	131	pacientes asignados por periodos de 3 meses a 1) estimulación biventricular (ápex del ventrículo derecho y el VI a través del seno coronario), 2) estimulación pasiva en la modalidad bicameral	incremento en 38% en el test de caminata de 6 minutos mejoría del 32% en escala de calidad de vida), aumento del 8% en consumo de oxígeno y disminución de reinternaciones	Test camina ($p < 0.001$) Calidad de vida ($p < 0.001$) Aumento consumo de O2 ($p < 0.03$) Reinternaciones ($p < 0.05$).
MIRACLE	2002	453	225 Pacientes a TRC y 229 a control	Mejoría en el test de caminata de 6 minutos, calidad de vida, mejor tolerancia al ejercicio y mejoría en la fracción de eyección	P=<0.005 para caminata de 6 min P=<0.001 para calidad de vida P=<0.001 para tolerancia al ejercicio P=<0.001 para mejoría FEVI
MIRACLE ICD					
COMPANION N	2004	1520	Asignación aleatoria 1:2:2 a: -TMO -TMO + TRC -TMO + TRC + CDI	La mortalidad disminuyó 68% con TMO, 56% en ambos grupos de dispositivos. La mortalidad anual por cualquier causa disminuyó 36% en TMO+ TRC + CDI.	P=< 0.81 para mortalidad en pacientes con TMO+TRC P=<0.014 disminución de mortalidad para TMO + TRC + CDI P = <0.002 en reshospitalizaciones y muerte por cualquier causa.

CARE HF	2004	813	diseño prospectivo y aleatorizado. Se aleatorizo 39% TRC vs 55% a tratamiento médico.	disminución en la mortalidad de 37%	(p<0.001) para ambos casos
				disminución de rehospitalizaciones por insuficiencia cardíaca de 39%	

En cuanto al remodelado ventricular los estudios han demostrado que la terapia de resincronización cardíaca conduce a una regresión de dicho remodelado. Los cambios más notorios se evidencian en la geometría y la función ventricular, con disminución de el volumen de fin de diástole y de fin de sístole, así como incremento en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Esto se atribuyó a una mejor redistribución de las cargas en las paredes del ventrículo izquierdo, mejorado o eliminación de la insuficiencia mitral, atenuación de la hiperactividad simpática y disminución como tal de las dimensiones de las cavidades. El dato duro donde la evidencia fue incuestionable en cuanto al beneficio, fue la disminución del volumen de fin de sístole del ventrículo izquierdo.

Dos estudios particularmente valoraron el remodelado ventricular. El primero de ellos el MIRACLE ICD II (14); en este estudio los pacientes tuvieron la particularidad de tener FEy deteriorada <35% pero en clase funcional II, además complejo QRS >130 msec e indicación de implantación de cardiodesfibrilador implantable por taquiarritmias ventriculares complejas amenazantes para la vida. Fue un estudio aleatorio, doble ciego y paralelo. 101 pacientes fueron asignados cardiodesfibrilador implantable con cardioresincronizador inactivo y 85 pacientes a ambos dispositivos activados. El endpoint primario, fue valoración del consumo de oxígeno en esfuerzo máximo. Entre los objetivos secundarios se incluyeron volúmenes de fin de sístole y fin de diástole, así como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. En cuanto al objetivo primario, no se encontró diferencia, pero si que se encontró mejoría significativa en los índices de remodelado ventricular, con una P<0.001 para mejoría de los volúmenes de fin de sístole y diástole y fracción de eyección del ventrículo izquierdo. El segundo estudio, REVERSE (Resynchronization Reverse Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) (15), fue un ensayo aleatorizado, prospectivo que incluyó 500 pacientes en tratamiento farmacológico óptimo. Tuvo la característica de incluir pacientes con CF I y II de NYHA, con fracción de eyección >40% y QRS >120 msec, con el objetivo de estudiar como endpoint primario, la reversión del remodelado ventricular en este tipo de pacientes, así como evaluar la evolución de la insuficiencia cardíaca para determinar si la terapia de resincronización cardíaca puede atenuar o detener la progresión del síndrome en sus estadios iniciales. Los pacientes asignados a terapia de resincronización cardíaca experimentaron una mejoría mayor en el índice de volumen sistólico final del ventrículo izquierdo (-18.4 +/- 29.5 ml / m² vs. -1.3 +/- 23.4 ml / m², p <0.0001) y otras medidas de ventrículo izquierdo. Además, el tiempo transcurrido hasta la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca se retrasó significativamente (p = 0,03).

Como hemos visto, la terapia de resincronización cardíaca ha sido ampliamente estudiada como manejo en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, deterioro de su clase funcional, Fracción de eyección reducida deteriorada y QRS ensanchado, que no responden a tratamiento médico óptimo y aunque sus beneficios han sido ampliamente demostrados, se estima que hasta un 30% a 50% de los pacientes no responden a la misma. Uno de los posibles causantes son las zonas de necrosis generadas posteriores a infarto agudo del miocardio,

donde los cables del dispositivo pueden quedar localizados en zonas de escaras o cicatrices; debido a que la gran mayoría de los pacientes tienen como origen la miocardiopatía isquémica, en precisamente donde se ha evidenciado una menor respuesta al tratamiento con terapia de resincronización cardíaca. Se sigue, sin embargo, estudiando otras razones a la refractariedad de esta modalidad terapéutica, siendo una de las grandes razones o parte de ella, la mala selección de los pacientes.

Se considera que existen factores que pueden determinar la refractariedad a la terapia, entre ellos está: la duración del complejo QRS, el cual es un factor independiente y decisivo para determinar respuesta a esta terapia. Por otro lado, un 30% de los pacientes que tienen QRS >150 msec, pueden no tener asincronía interventricular. La abreviación del complejo QRS en más de 50 msec con la terapia de resincronización, tiene una especificidad de casi 89% para hablar de respuesta al tratamiento, pero una sensibilidad extremadamente baja de tan solo 18%. También, como se mencionó anteriormente, los pacientes con miocardiopatía isquémica, que además se encuentran en etapas muy avanzadas de insuficiencia cardíaca, con CF IV, áreas muy extensas de miocardio no viable y diámetro diastólico del ventrículo izquierdo mayor de 75 mm, asociado a insuficiencia mitral severa, tienden a ser menos respondedores que el resto de los pacientes (1, 4), así mismo la fibrilación auricular y la insuficiencia renal, pueden motivar el fracaso de la terapia de resincronización cardíaca y por ende, estas eventualidades deben sospecharse cuando los pacientes muestran cambios bruscos en su estado clínico, su condición hemodinámica o en ambas.

Desde la parte técnica, se considera que solo el 55% de los pacientes tienen anatomía del seno coronario favorable para una colocación del catéter izquierdo de manera adecuada (zona más tardía de activación ventricular izquierda). También el éxito de la terapia de resincronización cardíaca depende en gran medida de la confiabilidad de la estimulación desde el seno coronario. En este sentido, se documentaron fallas en la estimulación por desplazamiento del catéter-electrodo o por umbrales de estimulación elevados en el 6% de los pacientes tratados con resincronizadores cardíacos.

Cabe destacar por último, el estudio SCD-HeFT (16), el cual randomizó 2521 pacientes con insuficiencia cardíaca moderada a amiodarona, placebo o implantación de cardiodesfibrilador implantable. Este estudio terminó en octubre de 2003, concluyendo que la amiodarona comparada con placebo, no afectaba la supervivencia, pero al comparar los pacientes que fueron llevados a cardiodesfibrilador implantable, se demostró una disminución de la mortalidad del 23%.

Sin embargo, en un subanálisis post-hoc de dicho estudio, se demostró una atenuación del efecto beneficioso del cardiodesfibrilador implantable, tras 6 años de implantación del mismo, HR: 1.09 (IC de 0.90 a 1.32%), con una $p=0.543$ (16), sin demostrar tampoco un aumento de la mortalidad y se evidenció además que la amiodarona no afecta la mortalidad vs placebo (HR: 0.96; 95%, CI: 0.85 a 1.09; $p= 0.543$).

LA TERAPIA DE RESICRONIZACIÓN.

La terapia de resicronización, nace a principios de los años 90, cuando se planteó, en ese entonces, la utilidad de la estimulación cardíaca de manera secuencial de cavidades derechas como una opción de tratamiento para insuficiencia cardíaca avanzada. Se realizaron algunos ensayos y estudios, que incluían pacientes con fracción de eyección y una clase funcional de NYHA deteriorada. Los objetivos principales planteados en ese momento, eran precisamente la mejoría de ambos parámetros. Lastimosamente no se obtuvieron buenos resultados, pero probablemente debido a que hubo una selección clínica subóptima al no tenerse en cuenta factores esenciales que definen al paciente respondedor a la terapia (17). Fue en los primeros años de los 90 y mediados de los 90, cuando por primera vez se hicieron evaluaciones de estimulación biventricular como tratamiento específico de la insuficiencia cardíaca refractaria, utilizando por primera vez, por medio de marcapasos estándar, un electrodo en cavidades izquierdas avanzado a través del seno coronario. En el estudio InSync clinical study (18), que fue pionero en estudios y el cual realizó de manera no aleatorizada a terapia de cardioresincronización y el cual contó con 117 pacientes, 103 pacientes con implantes efectivos, se demostró una disminución de la mortalidad en enfermos con insuficiencia cardíaca avanzada.

Con los años la técnica fue validada en múltiples estudios aleatorizados, que demostraron la mejoría de la capacidad de ejercicio, la calidad de vida e incluso sobre la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada (tabla 3).

Tabla 3 (19).

Distribución por fechas de inicio y tipo de diseño de los principales ensayos clínicos, ya publicados, sobre resincronización cardíaca como tratamiento de la insuficiencia cardíaca refractaria.				
año	No aleatorizados	Mecanísticos	Ejercicio, C de V	Muerte, hospitalización.
1995	French pilot (n:50)	PATH-CHF (n:27)		
1997	InSync (n:103)	Johns-Hopkins (n:18)		
1998	InSync ICD (n:84)		MUSTIC (n:67) PATH-CHF II (n:101) MIRACLE (n:453)	CONTAK CD (n:203)
1999			MIRACLE ICD (n:247)	
2000	InSync III (n:300)	BELIEVE (n:74)	PAVE (n:652) VECTOR (n:420) PACMAN (n:328)	COMPANION (n:2200)
2001				CARE-HF (n: 800)

¿CÚALES SON LOS PARÁMETROS A MEJORAR CON LA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN?

En cuanto a la estructura y función cardíaca, se demostró en varios estudios, como se había mencionado anteriormente, un remodelado reverso, con disminución de los diámetros y volúmenes telediastólicos y telesistólicos del ventrículo izquierdo (15); así mismo la fracción de eyección y los tiempos de llenado, se comportaron de forma concordante. Todo esto logrado gracias a la estimulación biventricular, proceso que además de los beneficios ya mencionados, aporta una disminución al estrés de la pared, debido a que logra una recuperación de la cronología de la estimulación simultánea septal y lateral del ventrículo izquierdo, es decir, un menor retraso mecánico interventricular. Esto, se traduce en varios puntos: disminución del consumo de oxígeno por parte del miocardio, incremento por ende en la contractilidad miocárdica de ambos ventrículos, disminución del volumen telesistólico ventricular gracias al remodelado reverso y de la disminución de insuficiencia mitral sistólica funcional (6-17).

Si hablamos de la función medida en la clase funcional de NYHA (clase clínica) y calidad de vida, encontraremos también múltiples beneficios de la terapia de resincronización cardíaca. Como sabemos y hemos mencionado anteriormente, los pacientes que ingresaron a los protocolos de terapia de resincronización, debían cumplir con algunos requisitos: estar en terapia óptima para su insuficiencia cardíaca, estar en clase funcional III o IV de NYHA, etc. En estos pacientes se vio mejoría de la clase funcional desde los primeros días de implantación del dispositivo de resincronización biventricular, esto debido a los ya mencionados efectos que tiene la terapia en el corazón, pero así también a una regresión en la presión capilar pulmonar por aumento en las presiones auriculares, que es uno de los principales condicionantes de la disnea. Aquellos que tomaron más tiempo en mejorar su clase funcional, se debió, posiblemente, a la condición de un remodelado ventricular reverso no adecuado, que permitiera una mejoría en la función mitral (6).

Así mismo, la calidad de vida, valorada por la encuesta de calidad de vida: Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life Score (valores de 0 a 105 y entre mayor valor, peor pronóstico, escala que ha sido usada en varios estudios), los cuales registraron una mejoría en la calidad de vida comparada antes y después de la terapia de resincronización cardíaca. También se demostró una gran mejoría sobre la capacidad de ejercicio y prueba de caminata de 6 minutos (VO_2 max). El incremento en este parámetro, es una constante en casi todos los estudios, a sabiendas que la gran mayoría de trabajos, analizaron este parámetro. Entre los ensayos más importantes realizados que valoraron el test de caminata (VO_2 max) fue el MUSTIC y MUSTIC AF (8-9), ver tabla 2. Estos pacientes presentaron un incremento en la distancia caminada en 6 minutos de 39 metros vs 10 metros previos a la terapia de resincronización; $p < 0.05$, además de una disminución de por lo menos una clase funcional, $p > 0.001$, un aumento en el consumo de oxígeno (VO_2 max) de 1.1 ml/kg/min vs 0.1 ml/kg/min previo a la terapia de resincronización.

Por otro lado, pero no menos importante, estudios como el MUSTIC (8) y el MIRACLE (10), demostraron que la terapia de resincronización cardíaca disminuyó la tasa de internaciones por insuficiencia cardíaca. En el MUSTIC (8), se demostró una disminución de la tasa de hospitalización de 14% al 2%, en tanto que en el MIRACLE (10), la tasa de hospitalización

en el grupo de tratamiento médico completo fue de 14%, mientras que la tasa de en terapia de resincronización cardíaca fue del 8%. Los análisis económicos de la resincronización cardíaca como tratamiento de la insuficiencia cardíaca refractaria se han planteado con esperanza de éxito, basándose en la hipótesis de que la disminución esperada de las necesidades de hospitalización, compensarán los costos del tratamiento, en especial en los períodos iniciales del mismo (17), tema no poco relevante, debido a que las terapias avanzadas de insuficiencia cardíaca, suelen ser costosas. Un metaanálisis que incluyó 14 estudios, con un total de 4420 pacientes, todos ellos con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (una Fracción de eyección media entre 20 y 30%), con QRS prolongado (con una duración media de 155-109 milisegundos) y la mayoría de pacientes en clase funcional III y IV de NYHA, además de estar todos en terapia médica óptima, demostró una reducción de la hospitalización en un 37%, pero además una disminución de la mortalidad por todas las causas de un 22%, así como una mejoría de la clase funcional de NYHA (19).

En un ensayo clínico publicado en el 2005 en la Revista Española de Cardiología, La eficacia de la estimulación antitaquicardia mejora tras la terapia de resincronización cardíaca, se evidenció que la estimulación antitaquicardica, por medio de los dispositivos cardioresincronizadores, presentaban notablemente una menor tasa de desarrollar taquicardia ventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección severamente disminuida (21). La eficacia global de las terapias de estimulación antitaquicardica en el primer mes del estudio fue del 73%, incrementándose al 93% en el segundo mes; después fue del 86% en el tercer mes y del 89% en los pacientes que tuvieron un seguimiento > 3 meses. Estos datos muestran un incremento significativo de la eficacia de la terapia a largo plazo ($p < 0,004$) (20). Además se logró controlar tormentas eléctricas de manera más eficaz en los pacientes con terapia con estimulación antitaquicardica con cardioresincronizador, que los que no tenían terapia con cardioresincronizador ($P < 0.004$). Por otro lado, en cuanto al efecto sobre el desarrollo de episodios de arritmias supraventriculares, particularmente de fibrilación auricular, los estudios no tuvieron resultados tan afortunados. En el estudio CARE HF (13), que estudio 813 pacientes durante un periodo de 29.4 meses, se demostró que en el grupo de terapia de resoncronización cardíaca se presento una tasa de fibrilación auricular del 16.1% frente a un 14.4% en el grupo control (Hazard Ratio: 0.73 a 1,5, $p < 0.79$). Este estudio nos plantea por tanto, que la terapia de resincronización cardíaca no disminuye el riesgo de presentar fibrilación auricular en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. Es entonces la fibrilación auricular, es un situación bastante común en los pacientes de insuficiencia cardíaca avanzada y terapia de resincronización. Algunas series reportan una incidencia que puede llegar hasta el 30%. ¿Pero son los pacientes con fibrilacion auricular menos respondedores a la terapia de resincronización cardíaca?. Los pacientes con fibrilación auricular tienen resultados modestos y esto tiene que ver por el rendimiento hemodinámico del ventrículo izquierdo, la clase funcional, la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio. En el estudio MUSTIC AF (9) que incluyó 37 pacientes con fibrilación auricular, estudio que como se mencionó previamente, demostró después de 6 a 12 meses de seguimiento un aumento significativo en la distancia de caminata de 6 minutos y del consumo de oxígeno en el esfuerzo máximo. Sin embargo y en contraste los pacientes estudiados por Leclercq y col (23) tuvieron una disminución significativa de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo a pesar de la mejoría en la clase funcional y en la tolerancia al ejercicio. Se ha postulado que la falta de respuesta a la terapia de resincronización cardíaca en los pacientes con fibrilación auricular, se debe a que el porcentaje de estimulación biventricular

es bajo, del control deficiente de la respuesta ventricular al tratamiento farmacológico, especialmente durante el esfuerzo.

Se planteó la ablación del nodo AV como posible terapia para este tipo de pacientes, con el fin de mejorar la respuesta ventricular. Gasparini y colaboradores (24) analizaron los efectos en 162 pacientes de la terapia de resincronización en pacientes con fibrilación auricular permanente e insuficiencia cardíaca en clase funcional III de la NYHA y con fracción de eyección menor del 35%, con complejo QRS >120 msegundos. Se analizó pacientes en terapia médica para control de la respuesta ventricular (amiodarona, digitales y beta bloqueantes). La eficacia de dichos fármacos se determinó por el porcentaje de estimulación biventricular al cabo de dos meses, considerándose que el 85% de estimulación biventricular indicaba un control farmacológico aceptable de la frecuencia ventricular. 114 pacientes que no tuvieron tan buena respuesta ventricular con los fármacos, fueron llevados a ablación por radiofrecuencia de la unión AV y en ellos se evaluó la clase funcional, la tolerancia al ejercicio por caminata de 6 minutos y el remodelado reverso. Se siguieron por 4 años y se encontró una mejoría en la totalidad de los parámetros clínicos valorados, con un grado importante de significación estadística. Los pacientes tratados con ablación por radiofrecuencia de la unión AV mejoraron la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y revertieron el remodelado ventricular en medida mucho mayor que quienes recibieron fármacos depresores la conducción AV ($p < 0.001$). A todo esto, podemos concluir que la presencia de fibrilación auricular, no contraindica a la terapia de resincronización ventricular y que los pacientes tratados con ablación por radiofrecuencia de la unión AV, tienen mejor evolución con la estimulación biventricular que con la del ventrículo derecho.

En cuanto a las arritmias ventriculares todo indica que hay una disminución en la incidencia de aparición de las mismas. En el ensayo CONTAK CD (25), se comparó la frecuencia de terapias liberadas por el sistema de desfibrilador implantado en los pacientes según estuvieran con la terapia de estimulación biventricular activada o no. Se apreció una menor frecuencia de terapias en el grupo de pacientes con terapia de resincronización cardíaca activado, de manera significativa: 0.6 ± 2.1 vs 1.4 ± 3.5 ($p=0.035$). Esto nos habla entonces y como decíamos, de un aparente disminución de la incidencia de arritmias ventriculares con la terapia de resincronización cardíaca. Esto en parte, porque hay una homogeneización a la dispersión de las ondas de despolarización y repolarización a través del miocardio.

Finalmente, cuando hablamos de mortalidad, la terapia de resincronización cardíaca mejora el desempeño hemodinámico del corazón insuficiente, alivia los síntomas, mejora la calidad de vida y disminuye la tasa de internaciones por causas cardiovasculares, pero sobre todo, se demostró una disminución en la mortalidad. En el estudio COMPANION (12) se estudió a 2200 pacientes con miocardiopatía dilatada, tanto isquémica como no isquémica, insuficiencia cardíaca en clase funcional III y IV de NYHA, con fey <35% y QRS >120 mseg. Fueron aleatorizados a tratamiento médico óptimo vs tratamiento médico óptimo más terapia de resincronización cardíaca. Como objetivo primario, se planteó la tasa de mortalidad por cualquier causa y la tasa de hospitalización. Se llegó a ver una disminución de la mortalidad, sobre todo en pacientes no isquémicos, de un 50% en el grupo de pacientes con terapia de resincronización cardíaca más terapia médica óptima vs 9% en los pacientes solo con terapia médica óptima ($p=0.015$).

Por otro lado en el estudio CARE HF (13), incluyó 813 pacientes con características similares al COMPANION, pero además del un criterio de asincronía interventricular medida por ecocardiografía doppler $>40\%$ mseg, prolongación del período preeyectivo aortico >140 mseg o retardo en la activación de la pared posterolateral del ventrículo izquierdo. Se asignaron de manera aleatoria 404 pacientes a tratamiento farmacológico óptimo y 409 pacientes a terapia de resincronización cardíaca. Se analizó como objetivo primario la tasa combinada de mortalidad cardiovascular por cualquier causa y de hospitalización por evento cardiovascular mayor. En el grupo de terapia de resincronización cardíaca la tasa fue de tan solo 39% en comparación con el grupo de tratamiento médico, 50%, con una $p < 0.001$.

Hasta el momento, la información que se tiene sobre la mortalidad, proviene de ensayos clínicos, en los que se incluyeron exclusivamente pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, con dilatación ventricular izquierda y fracción de eyección $<35\%$, tratamiento médico óptimo, ritmo sinusal, asincronía ventricular, definido por el momento por bloqueo avanzado de rama y clase funcional de NYHA entre III y IV, todos ellos con resultados bastante positivos en cuanto a la mortalidad.

TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN Y OTRAS TERAPIAS CON DISPOSITIVOS.

Es importante antes que nada, dejar por senatado que la terapia de resincronización cardíaca ha demostrado a lo largo de los años, un beneficio en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y un trastorno eléctrico en la activación ventricular. Esta terapia esta dirigida a un grupo específico de pacientes que tienen altas tasas de mortalidad a un año. Además es importante dejar claro que el desfibrilador automático implantable (DAI), es la mejor alternativa terapéutica que se dispone para disminuir la tasa de muerte súbita.

Sin embargo para la estimulación con marcapasos y cardioresincronizador, las cosas no han sido tan claras. En varios estudios se ha demostrado que la estimulación bicameral tipo DDR y VVIR, no mostraron diferencia significativas en la tasa de morbilidad. Reportando solo algo de mejoría en la incidencia de fibrilación auricular, pero sin modificación de la tasa de ACV y muy escasa influencia en la progresión de la insuficiencia cardíaca.

Hay que tener tres variables relevantes para tener un rendimiento en el comportamiento hemodinámico del corazón estimulado artificialmente: la sincronía auriculoventricular, la secuencia de activación ventricular y la respuesta cronotrópica al esfuerzo (4). Esto ha permitido demostrar en varios estudios, que la estimulación AAIR tiene mayor beneficios para este tipo de pacientes, que los pacientes que tienen además estimulación bicameral DDDR y esto es dado por pérdida de la secuencia de activación normal de los ventrículos causada por la estimulación desde la punta del ventrículo derecho, aunque se mantiene la sincronía auriculo ventricular.

En el estudio DAVID (25) se demostraron consecuencias desfavorables de la sincronía ventricular atribuibles a la estimulación desde el ápex del ventrículo derecho. En dicho estudio, se puso a prueba de que la estimulación DDDR a una frecuencia de 70 lat/min en pacientes con indicación de cardiodesfibrilador implantable, reduce la mortalidad y la tasa

de hospitalización por insuficiencia cardíaca en comparación con la estimulación VVI de “soporte” a 40 lat/min.

La terapia de resincronización o la estimulación desde sitios alternativos, es casi obligatoria en los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca e indicación de marcapasos en quienes se prevé un porcentaje elevado de estimulación desde el ventrículo derecho (bloqueo AV) o presentan trastornos de la conducción con complejo QRS anchos. Ahora la estimulación de la porción apical del ventrículo izquierdo por vía epicárdica provee una función hemodinámicamente similar a la normal. Para esto se han probado algunas técnicas como la técnica de Jourdan, que optimiza la mecánica cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. En conclusión, en los pacientes con insuficiencia cardíaca que requieren electroestimulación permanente, la terapia de resincronización cardíaca es virtualmente obligatoria si se prevé una tasa elevada de estimulación ventricular.

Se conoce que los pacientes con insuficiencia cardíaca, falleceran por muerte súbita, progresión de la insuficiencia cardíaca o durante un episodio de descompensación de su enfermedad de base. Siendo la causa más frecuente de muerte, la taquicardia ventricular (TV) que termina en fibrilación ventricular (FV). La terapia de resincronización cardíaca combinada con cardiodesfibrilador implantable (DAI) para la prevención primaria de estas causas de muerte es controvertida, y esto está indicada principalmente en pacientes con: Miocardiopatía dilatada en clase funcional III – IV de NYHA, fracción de eyección <35% y complejo QRS >150 mseg. En estos pacientes la tasa de mortalidad anual se calcula en 30% con una muerte súbita de aproximadamente 59% (4). En los estudios MADIT (26), se aleatorizó 196 pacientes que habían sufrido un infarto del miocardio y que presentaban taquicardias ventriculares no sostenidas, una Fev <35% y taquicardia ventricular sostenida inducible y no suprimible con procainamida durante un estudio electrofisiológico, a recibir DAI o tratamiento farmacológico convencional, que en la mayoría de los casos, incluyó amiodarona. En el grupo asignado a DAI, se pudo demostrar una disminución del riesgo relativo de muerte de 54% (p=0.009). Otro estudio, el CABG Patch Trial (27), aleatorizó a 900 pacientes con fev <36% y presencia de potenciales tardíos en el electrocardiograma de promediación de señales, a DAI epicárdico, aprovechando que esos pacientes iban a ser sometidos a cirugía de revascularización coronaria, o a un grupo de control. No se encontraron mayores diferencias entre ambos, debido a que la mayoría de muertes, fueron de causa no arritmica. En el estudio MADIT II, se aleatorizó 1232 pacientes con antecedentes de sufrir IAM y que habían quedado con fracción de eyección <30% a recibir DAI o tratamiento convencional. Se siguieron los pacientes por 20 meses y se evidenció que había una reducción significativa de la mortalidad global (p=0.016) con una reducción del riesgo relativo de muerte del 31%. Pareciera entonces que en este tipo de pacientes, el uso del DAI como prevención primaria, resulta ser beneficiosa. En cuanto a prevención secundaria, no cabe duda sobre el beneficio.

Se discute el hecho de usar ambas terapias en conjunto, debido a que como bien se mencionó anteriormente en estudios como el CARE HF y COMPANION, el solo uso de terapia de cardioresincronización cardíaca, disminuye la mortalidad por mejoría de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, el remodelado reverso y la mejoría de la sincronía interventricular. Pero hay quienes piensan que tener el DAI “como respaldo”, sería más

racional en los pacientes con miocardiopatía isquémico necrótica e insuficiencia cardíaca, en clase funcional III de la NYHA, con fracción de eyección <31% y QRS >150 mseg.

IMPLANTACIÓN DEL CARDIORESINCRONIZADOR.

El objetivo principal de la implantación cardíaca, es lograr el mejor resultado clínico con una intervención segura y eficiente.

La tasa de éxito de la implantación del cardioresincronizador es variable y depende mucho de la curva de aprendizaje, por lo que la experiencia en este procedimiento, es uno de los predictores mas importantes en el resultado de este procedimiento.

Se debe prever, previo al procedimiento, tener una minuciosa valoración médica del caso clínico de cada paciente, para así conocer bien el escensario clínico que permita disminuir el número de fracasos y complicaciones.

Es probable que antes del procedimiento, se deba premedicar al paciente, debido a que se trata de un procedimiento que requiere inyección de contraste iodado para dibujar la anatomía del seno coronario, aquellos pacientes con alergias a dicho contraste, deberán ser sometidos a proceso de medicación previa. No existe un consenso como tal que diga la dosis de medicamento que deba recibirse, pero suele usarse una combinación de prednisona mas difenhidramina dos a tres días previo al procedimiento. En caso de pacientes diabéticos o con falla renal, se suele usar contraste isoosmolar y manejo con volumen con solución fisiológica, para garantizar un buen filtrado glomrular y excreción del contraste. También suele disminuirse el uso de diuréticos previo al procedimiento, no solo para hacer una mejor protección renal, si no para evitar el colapso de la presión venosa central, manteniendo una volemia óptima y facilitando los procedimientos endovasculares y previene la embolia aérea. Así como los diuréticos, se trata de disminuir cualquier nefrotóxico previo el procedimiento.

Otros medicamentos que deben interrumpirse, son los anticoagulantes. En el caso de los vitamina K dependientes, se deben suspender 4 a 5 días previos al procedimiento y los anticoagulantes directos 12 horas previas. En caso que sea necesaria mantener la anticoagulación por razones de fuerza mayor, como en el caso de portadores de válvulas protésicas mecánicas intracardíacas, el paciente deberá ser hospitalizado para hacer terapia puente con heparinas.

Otro tema que debe tenerse en cuenta, es cuando el paciente ya es portador de marcpasos o de desfibrilador automático implantable, por el dispositivo de cardioresincronizador. Esto debido a que debe tomarse la decisión de continuar con los cables implantados, el retiro de los mismos y la sustitución de estos por unos nuevos, así como la probabilidad de implante de un nuevo cable, en los pacientes que no tienen desfibrilador automatico implantable colocado y por sus características clínicas, se decida dejar terapia de resincronización cardíaca mas desfibrilador implantable.

Es claro que la implantación de un cardiodesfibrilador trasvenoso requiere un alto nivel de preparación por parte del médico implantador. Por un lado, los pacientes candidatos a terapia de resincronización cardíac tienen fallo ardiaco avanzado y por lo tanto, mauor riesgo de

complicaciones operatorias, además la implantación del electrodo del ventrículo izquierdo, incrementa la complejidad, la duración y el riesgo del procedimiento.

El acceso venoso para implantación de cables y manipulación de guías y demás instrumentos, suele hacerse por punción triple o punción y disección venosa. Siempre es preferible acceder a la vena subclavia izquierda sobre la derecha, debido a que proporciona una mejor curva desde la vena subclavia hasta el seno coronario. En caso que no pueda accederse al sistema venoso por punción y disección pectoral, podrá hacerse el procedimiento directamente por toracoscopi o a través de vena femoral.

Primero se realiza implantación del electrodo auricular y ventricular derecho antes de abordar el seno coronario, por riesgo de aparición de bloqueo AV completo secundario a traumatismo de la rama derecha del haz de His. Una vez implantado el electrodo del ventrículo derecho y medido el umbral de estimulación, el electro ventricular debe setearse a una frecuencia de 30 a 40 latidos por minuto, de esta manera se garantiza una frecuencia segura en caso de bloqueo auriculo ventricular que puede ocurrir durante la implantación del electrodo el ventrículo izquierdo. La localización definitiva del electrodo del ventrículo derecho, será en ápex o en tracto de salida del ventrículo derecho.

Posterior a esto, se realizara la canulación del seno coronario. Para esto debe accederse al mismo através de la aurícula derecha por el ostium secundum, el cual se encuentra en la posición anterior a la vena cava inferior y posterior e inferior a la válvula tricúspide. Es una referencia anatómica que a veces cuesta encontrar, por los cambios que sufre el corazón dilatado por la insuficiencia cardíaca. Suele realizarse venografía directa para indentificar las venas que podrían usarse para localizar el cateter izquierdo. Una vez elegida la vena a usar, se implanta el cateter izquierdo y se hacen las medidas necesarias para comprobar su funcionamiento.

Una vez realizadas las mediciones y comprobar que todo este en orden, se sacan los cateteres guía usados para implantación de los electrodos. Extraído el cateter guía, se fijan los electrodos a la fascia del pectoral, se hace una nueva medida de umbrales y si todo esta correcto, se revisa la homeostasia, se conecta el dispositivo de terapia de resincronización y se cierra el bolsillo de manera convencional.

6. METODOLOGÍA.

6.1 Diseño del estudio.

Estudio observacional multicéntrico de datos asociados secundarios a través de la revisión de historias clínicas de los pacientes sometidos a terapia de resincronización.

6.2. Selección y tamaño de la muestra.

La muestra constó de pacientes en terapia de cardioresincronización con o sin cardiodesfibrilador implantable entre enero de 2016 y diciembre de 2019.

Se analizaron un total de 20 pacientes, los cuales fueron valorados con ecocardiografía doppler transtorácico antes y después de la implantación del dispositivo de resincronización cardíaca para valorar cambios estructurales, fracción del ventrículo izquierdo e insuficiencia mitral. Así mismo fueron valorados con electrocardiograma pre y post implantación del dispositivo.

6.3 Criterios de inclusión

Todo paciente mayor de 18 años que haya sido llevado a TRC con o sin CDI, por ICC de cualquier causa entre el periodo previamente descrito

6.4 Criterios de exclusión

Pacientes menores de 18 años o aquellos con información no concordante o incompleta en los registros de la historia clínica.

7. RESULTADOS

De los 20 pacientes incluidos se obtuvieron datos al inicio de la intervención de las siguientes variables: edad, género Indicación de CRC, si recibió o no tratamiento farmacológico adecuado durante el tiempo de la intervención, muertes durante la intervención y presencia o no de desfibrilador automático interno, además al inicio y al final se midieron clase funcional NYHA, Volumen de fin de diástole, fracción de eyección ventrículo izquierdo y duración QRS. En la tabla 4 se presentan los datos obtenidos al inicio y al final de la intervención con el cardioresincronizador. Para los datos obtenidos de las variables, volumen de fin de diástole, fracción de eyección ventrículo izquierdo y duración QRS se realizó la prueba t de muestras pareadas para evaluar la prueba de hipótesis de que existen diferencias estadísticamente significativas entre el antes y después del uso del cardioresincronizador.

La edad promedio de los pacientes incluidos fue de 68.5 años, el 70% eran hombres y el 65 % tenían indicado el cardioresincronizador por miocardiopatía isquémica. Todos los pacientes se encontraban recibiendo un tratamiento farmacológico adecuado para sus patologías durante el periodo de la intervención y el 90% contaba con un desfibrilador automático interno. Antes de iniciar el uso del cardioresincronizador los pacientes se encontraban distribuidos entre clase funcional NYHA III (55%) y IV (45%), tenían un volumen de fin de diástole (VFD) promedio de 142.7 mL, una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEY) con una media de 34.7% y una duración media de QRS de 147 milisegundos.

Tabla 4. Resultados al inicio y final del estudio

Características	Inicio (n=20)	Final (n=20)
Hombres, No. (%)	14 (70)	NA
Edad (Años)	68,5 (7,4)	NA
Indicación de CRC, No. (%)		
Miocardopatía Chagásica (MCP CHA)	2(10)	NA
Miocardopatía Dilatada Idiopática (MCP DIL)	4(20)	NA
Miocardopatía Hipertrofica Asimétrica (MCP HIP)	1(5)	NA
Miocardopatía Isquémica (MCP ISQ)	13(65)	NA
Clase funcional NYHA, No. (%)		
II	0	17(85%)
III	11(55)	3(15%)
IV	9(45)	0
Volumen de fin de diástole, mL (VFD), Media (SD)*	142,7 (12,9)	128,9 (11,7)
Fracción de eyección ventrículo izquierdo, % (FEY), Media (SD) *	34,7(3,7)	42,3(2,6)
Duración QRS, ms, Media (SD) *	147,0(10,8)	130,5(9,4)
Tratamiento farmacológico adecuado en el tiempo de la intervención		
Si	20(100)	NA
No	0	NA
Muertes, No.(%)	0(0)	
Presencia de desfibrilador automático interno (DAI), No. (%)		
Si	18(90)	NA
No	2(10)	NA
* Prueba t para muestras pareadas detecta diferencias estadísticamente significativas a la luz de los datos para estas variables respecto al inicio y al final de la intervención con un valor P < 0.0001		

Luego del uso del cardioresincronizador los datos muestran una mejoría general de la clase funcional NYHA pasando a distribuirse entre las clases II (85%) y III(15%), solo 2 pacientes de los que al inicio se clasificaron como clase III al final quedaron en la misma clase, el resto bajo a clase II y de los clasificados como clase IV uno bajo a clase III y el resto lograron quedar en clasificación clase II. El VFD pasó de una media de 142.7 mL a 128.9 mL , la FEY de 34.7% a 42.3 % y el QRS de 147 ms a 130.5 ms. La prueba T para muestras pareadas para las variables VFD, FEY y QRS detectó diferencias estadísticamente significativas entre el antes y el después del uso del cardioresincronizador.

8. DISCUSIÓN

La cardioresincronización como terapia en insuficiencia cardíaca, ha demostrado constantemente resultados favorables en cuanto a la morbimortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca. En estudios importantes como el COMPANION donde la mortalidad disminuyó un 56% en los grupos de tratamiento médico óptimo y terapia de Cardioresincronizador con y sin desfibrilador y una $P = <0.002$ en rehospitalizaciones y muerte por cualquier causa; o en estudios como el CARE en el que se evidenció disminución en la mortalidad de 37% y disminución de rehospitalizaciones por insuficiencia cardíaca de 39% con una $p < 0.001$ para ambos casos. Mientras que el PATH CHF, MUSTIC y MIRACLE, demostraron gran mejoría en la calidad de vida a través de la mejoría del test de caminata, con P de <0.027 , 0.001 y 0.005 respectivamente.

Todo lo anterior nos deja con evidencia significativa, el gran beneficio que tiene la implantación de un cardioresincronizador en los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada.

En el presente ensayo clínico, se aplicó una prueba de T para valorar el volumen de fin de diástole, fracción de eyección y duración del QRS, encontrando mejoría significativa de dichos valores con la implantación de cardioresincronizador ($p < 0.0001$), sugiriéndonos entonces mejoría en la función ventricular, con remodelado reverso, hallazgos que habían sido ya evidenciados en el estudio REVERSE: mejoría mayor en el índice de volumen sistólico final del ventrículo izquierdo (-18.4 ± 29.5 ml / m² vs. -1.3 ± 23.4 ml / m², $p < 0.0001$); Aunque el presente ensayo clínico carece de una población suficiente para concluir a ciencia cierta, se puede inferir resultados similares al REVERSE.

9. CONCLUSIONES

- Los datos obtenidos sugieren que los pacientes presentaron una mejoría significativa en su clase funcional NYHA, el volumen de fin de diástole, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y duración QRS con el uso de un cardioresincronizador, lo que es concordante con resultados **previamente** reportados en la literatura.
- Se recomienda en futuras investigaciones explorar el efecto que pueden tener variables como la edad, las patologías coexistentes con la falla cardíaca, el manejo farmacológico que recibe y la presencia o no de un desfibrilador automático interno en la respuesta al manejo con un cardioresincronizador.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Thierer Jorge (2014). Insuficiencia cardíaca, evidencia, experiencia y opinión. Buenos Aires, Argentina. Intermedica Editorial.
2. Protr Poni Kowski, Adeiaan A. Voors, Stefan D. Anker, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. The task for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Hear Journal 2016; 37:2129-2200.
3. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The task for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J, 2012;33:1787-847
4. Chiale Pablo A, Garro Hugo A, Pastori Julio D, et al. (2008). Marcapasos, resincronizadores y cardiodesfibriladores implantables. Fundamentos Técnicos y Manejo Clínico. Buenos Aires, Argentina. Primera Ed. Talleres Total Graf
5. Julio Pastori, Pablo Chiale (2014). Terapéutica electromecánica de la insuficiencia cardíaca 1ª ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Total Graf.
6. Ignacio Garcia Bolao, R. Ruiz, Á. Martínez Braton, Á. Ferrero de Loma Osorio, et al. Resincronización cardíaca. Capítulo 1, Fundamentos fisiopatológicos de la terapia de resincronización. Sociedad Española de Cardiología. 2007.
7. Angelo Auricchio, MD, PhD, Christoph Stellbrink, MD Stefan Sack, MD, et al. The Pacing Therapies for congestive heart failure (PATH-CHF), Study. Rationale, design and endpoints of a prospective randomized multicenter study. Am J Cardiology 1999; 83:130D – 135D.
8. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T y col. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. N Engl J Med 2001; 344:873.
9. Maurizio Gasparini Francois Regoli, Paola Galimberti, et al. Cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with atrial fibrillation (MUSTIC AF)
10. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL y col. Cardiac resynchronization in chronic heart failure MIRACLE Study (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation). N. Engl J Med. 2002, 346:1845
11. Young J, Abraham W, Smith A, Leon A, Lieberman R, Wilkoff B. Combined Cardiac Resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure. JAMA. 203; 289:2685-94.
12. Briston M, Saxon L, Boehmer J, krueger S, Kass D, et al. Comparison of Medical Therapy, Pacing and defibrillation in Heart Failure (COMPANION) investigators. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med. 2004;350:2140-50.
13. Cleland J, Daubert J, Erdmann E, Fremantle N, Gras D, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J M. 2005; 352:1539-49.
14. MIRACLE ICD II Effect of cardiac resynchronization on disease Progression in patients with left ventricular systolic Dysfunction and indication for an implantable

- cardioverter defibrillator and mildly symptomatic chronic heart failure. Multicenter InSync ICD II Study Group. *Circulation* 2004; 110:2864-68.
15. Cecilia Linde, William T. Abraham, Michael R. Gold, et al. Resynchronization Reverse Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) trial. *Am Heart J* 2006; 151:288-94.
 16. Jeanne E. Poole, MD, Brian Olshansky, MD, et al. Long-Term Outcomes of Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in the SCD. HeFT. *Journal Of The American College of Cardiology* 2020. 76:405-415.
 17. Giuseppe Boriani, MD, PhD, Martina Nesti, MD, Matteo Ziacchi, MD, PhD, Luigui Padeletti, MD. Cardiac Resynchronization Therapy: An overview on Guidelines. *Heart Failure Clinic* 13. 2017, 117-137.
 18. Gras D, Leclercq Ch, Tang ASL, Bucknall C, Luttikhuis HO, Kirstein-Pedersen A. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure the multicenter InSync clinical study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 311-20
 19. McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, et al. Cardiac. Resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. *JAMA* 2007;297:2502.
 20. Leclercq Ch, Faris O, Tunin R, Johnson J, Kato R, Evans F, et al. Systolic improvement and mechanical resynchronization does not require electrical synchrony in the dilated failing heart with left bundle-branch block. *Circulation* 2002; 106: 1760-3
 21. Higgins S, Hummel K, Niazi I, Guidici M, et al. Cardiac Resynchronization Therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmia. *K Am COLL Cardiol.* 2003;42:1454-9
 22. Ignacio Fernández Lozanoa, Steven Higginsb, Juan M. Escudier Villa, et al. La eficacia de la estimulación antitaquicardia mejora tras la terapiade resincronización cardíaca. *Revista Española de Cardiología.* 2005;58(10):1148-54.
 23. Leclercq C, Walker S, Linde C et al. Comparative effects of permanent biventricular and right univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Euro Heart Journal* 2002;23:1780.
 24. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F y col. Four year of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression. *J Am Coll Cardiol.* 2006, 48:734.
 25. The DAVID Trial Investigators. Dual-Chamber pacing or ventricular back-up pacing in patients with implantable defibrillator (DAVID) trial. *JAMA* 2002; 288:3115.
 26. Moss A, Hall J, Cannom D, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT). *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-40.
 27. Bigger JT Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary artery bypass graft surgery. The Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial. *N Engl J Med* 1997; 337: 1569-75

