

Terapia de resincronización cardíaca para sujetos con insuficiencia cardíaca asintomáticos o levemente sintomáticos. Un cambio de paradigma: del rescate a la prevención

Dres. Raúl Garillo¹, Manlio F. Márquez², Adrián Baranchuk³

Resumen

Hacia fines de la década de 1990 comenzó a utilizarse con éxito la estimulación cardíaca en ambas cámaras ventriculares (resincronización ventricular) como terapia en insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento farmacológico convencional en pacientes con complejo QRS ensanchado. Fue hasta el 2005 que el estudio CARE-HF demostró que la resincronización reducía la mortalidad en forma significativa, incluso sin necesidad de acompañarla de un cardioversor desfibrilador implantable (DAI o desfibrilador automático implantable). En forma más reciente, a través de los estudios REVERSE, MADIT-CRT y RAFT, se ha comprobado la utilidad de la terapia de resincronización incluso en individuos con insuficiencia cardíaca poco sintomática, es decir en clase funcional I o II, lo cual constituye un cambio cualitativo y cuantitativo en este tratamiento eléctrico para la insuficiencia cardíaca. Al mismo tiempo se han hecho significativos avances en la selección del paciente considerando la enfermedad de base, el patrón de bloqueo en el electrocardiograma, la duración del complejo QRS, y la presencia o no de fibrilación auricular. Como resultado de esto, la terapia de resincronización ha producido mejoría en la calidad de vida, ha demostrado que favorece el fenómeno de remodelado inverso y que también disminuye la mortalidad en individuos en clase funcional I o II.

Palabras clave: RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA
INSUFICIENCIA CARDÍACA
BLOQUEO DE RAMA IZQUIERDA DEL HAZ DE HIS
CLASE FUNCIONAL NEW YORK HEART ASSOCIATION

Cardiac resynchronization therapy in asymptomatic or minimally symptomatic patients with heart failure. A paradigm shift: from rescue to prevention

Summary

By the late 90s' cardiac resynchronization therapy (CRT) became available for patients with drug-refractory heart failure and wide QRS complex. In 2005, the CARE-HF trial demonstrated that CRT was able to significantly reduce all-cause mortality, even without the intervention of an implantable cardioverter defibrillator (ICD). More recently, the REVERSE, MADIT-CRT and RAFT trials have proved the usefulness of CRT in patients with mild symptomatic heart failure, NYHA functional class I or II. These studies provide a qualitative and quantitative change in the electrical treatment for heart failure. At the same time, there have been significant advances in patient selection considering the underlying condition, the block pattern in the ECG, the QRS duration, and the presence or absence of atrial fibrillation. As a result, improvements in quality of life have been observed, and physiological changes like reverse remodeling are better understood. CRT reduces mortality even in patients with functional class I and II.

Key words: CARDIAC RESYNCHRONIZATION
HEART FAILURE
LEFT BUNDLE BRANCH BLOCK
NEW YORK HEART ASSOCIATION FUNCTIONAL CLASS

1. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica Argentina, Buenos Aires, Argentina.
2. Departamento de Electrocardiología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", México DF.
3. Departamento de Electrofisiología, Kingston General Hospital, Ontario, Canadá.

Correspondencia: Dr. Raúl Garillo. Profesor Adjunto de Fisiología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Católica Argentina. Av. Alicia Moreau de Justo 1550, 4º piso. C1107AFD. Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Correo electrónico: raulgarillo@uca.edu.ar

Recibido Abr 11, 2016; aceptado May 3, 2016.

Introducción

En 1994, Cazeau y colaboradores⁽¹⁾ informaron de un paciente de 54 años con insuficiencia cardíaca descompensada, en clase funcional (CF) IV (clasificación de la New York Heart Association o NYHA), con bloqueo de rama izquierda del haz de His (BRIHH) y complejo QRS con duración de 200 ms, en quien se realizó estimulación en las cuatro cámaras mediante conexión de ambas aurículas y de ambos ventrículos a un marcapasos convencional doble cámara (DDD). En seis semanas el sujeto perdió 17 kg y pasó a CF II, saliendo de su descompensación. Así se inició la resincronización cardíaca (RSC o CRT de la literatura inglesa por cardiac resynchronization therapy). Hacia fines de la década de 1990 comenzó a utilizarse con mayor regularidad la estimulación cardíaca en pacientes que presentaban insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento farmacológico convencional y complejos QRS anchos^(2,3). El sustento teórico y experimental para el uso de la terapia de RSC era que la demora o el retraso en la conducción del impulso eléctrico hacia los distintos segmentos ventriculares producía disincronía (alteración en la sincronía o incluso pérdida de la sincronía o asincronía) que disminuía la efectividad de los ventrículos al momento de la contracción (disincronía sistólica ventricular), con deterioro de la función de bomba y disminución del gasto cardíaco.

Resumen de los principales estudios clínicos sobre resincronización cardíaca

Estudios de mayor complejidad comenzaron junto con este siglo, teniendo como objetivo primario comprobar la mejoría en la calidad de vida. Se seleccionaron pacientes con grave deterioro de la función cardíaca y falla cardíaca “avanzada” (CF III-IV). Inicialmente eran series con resultados positivos pero con escaso número de sujetos y corto seguimiento^(4,5). En 2004, el estudio COMPANION⁽⁶⁾ demostró los resultados benéficos de la RSC no solo sobre la calidad de vida, como muchos estudios previos, sino también sobre la disminución en la mortalidad. Para ello, se asoció el desfibrilador automático implantable (DAI) al CRT (CRT-D de la literatura inglesa). Ese mismo año se publicó el estudio MIRACLE-ICD II⁽⁷⁾, donde por primera vez fueron incluidos sujetos con CF II. Aunque solo se trataba de 186 pacientes seguidos durante seis meses, se anticipó a estudios más extensos que han confirmado que la RSC se asocia con mejorías estructurales en clases funcionales menores, documentadas mediante ecocardiografía. En 2005, el CARE-HF⁽⁸⁾ marcó un punto de inflexión en la aplicación de la RSC en

Para recordar

1. La condición clínica y el remodelado inverso son los dos aspectos a controlar durante el seguimiento de pacientes con terapia de RSC.
2. La comprobación de efectos negativos provocados por la estimulación de VD (BRIHH electrónico), sustenta la indicación de terapia de RSC en sujetos con deterioro de la FEVI que requieren de marcapasos por disfunción sinusal o bloqueo AV, aunque tuvieran QRS angosto. Así mismo está convalidado el *upgrade* de marcapasos a terapia de RSC para aquellos con FEVI disminuida que presentan insuficiencia cardíaca.
3. El éxito de la terapia de RSC se asocia al mantenimiento de un elevado porcentaje de estimulación biventricular ($\geq 98\%$), por ello, en sujetos con fibrilación auricular que deban recibir terapia de RSC, la ablación del nódulo AV debe ser considerada para asegurar tales porcentajes

clases funcionales más avanzadas al comprobar que la RSC no solo podía mejorar la calidad de vida y promover un remodelado inverso del corazón, sino que era capaz de obtener una disminución significativa de la mortalidad total sin necesidad del DAI.

Los criterios de inclusión de pacientes en las guías subsiguientes reflejaron ese impacto, estableciendo que deberían ser considerados para RSC todos aquellos individuos que presentaran insuficiencia cardíaca refractaria a pesar del tratamiento convencional óptimo y que tuvieran: (1) ritmo sinusal; (2) fracción de expulsión ventricular izquierda (FEVI) $\leq 35\%$; (3) QRS ≥ 120 ms, y (4) CF III-IV de la NYHA.

De esta manera, la RSC se constituyó en un recurso terapéutico eficaz para tratar a sujetos con insuficiencia cardíaca y QRS ancho en los que hubieran fracasado tratamientos tradicionales. La RSC se incorporó como una terapia alternativa, junto a la asistencia ventricular izquierda y el trasplante cardíaco, para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca grave.

Veinte años después: los nuevos desafíos

Los resultados satisfactorios del empleo de la RSC se replicaron rápidamente en múltiples publicaciones, simposios y congresos en todo el mundo, teniendo Latinoamérica una activa participación en su difusión.

Visto desde un aspecto práctico, la condición de disfunción sistólica ventricular izquierda se asocia

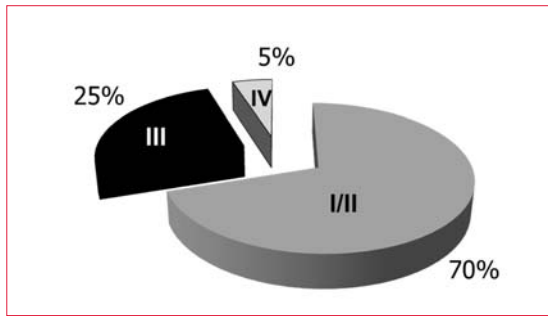


Figura 1. Distribución de las clases funcionales en la población de sujetos con insuficiencia cardíaca.

siempre a baja fracción de expulsión, mientras que el tratamiento médico óptimo representa un requisito indispensable para tratar de controlar la insuficiencia cardíaca; en cambio, la presencia de los restantes criterios de selección (ritmo sinusal, complejos QRS ≥ 120 ms, y CF III-IV) no aparecían como condición imprescindible para emplear RSC, y su revisión, tarde o temprano, se constituiría en un desafío hacia futuras indicaciones para la RSC.

Cambiando el paradigma de la resincronización cardíaca

De los criterios a revisar, sin duda el empleo de RSC en insuficiencia cardíaca leve (clases funcionales menores) era el más trascendente porque el paso a dar involucraba un cambio cualitativo en el concepto clínico de la indicación de RSC. Conceptualmente, la terapia de RSC era aplicada a sujetos con insuficiencia cardíaca avanzada, mala respuesta al tratamiento farmacológico convencional y QRS ancho en el electrocardiograma (ECG), que sugería la presencia de disincronía. La RSC era parte de un intento de rescate, agotados otros recursos, como también lo eran la asistencia ventricular izquierda y el trasplante de corazón.

Evaluar el uso de la RSC en clases funcionales menores no constituía una mera ampliación de las

indicaciones, sino un cambio de paradigma en los objetivos terapéuticos. Era pasar de medicina de rescate a medicina preventiva, incluso previniendo el progreso de la insuficiencia cardíaca en sujetos con escasa o nula sintomatología. Simultáneamente se daba también un paso cuantitativo, pues en el universo de la insuficiencia cardíaca los pacientes con CF III-IV representan el 30% de los individuos afectados, mientras el 70% restante pertenece a clases funcionales menores (I-II) (figura 1).

Los estudios en insuficiencia cardíaca leve

Tres estudios dieron forma a este cambio de paradigma: REVERSE (2008)⁽⁹⁾, MADIT-CRT (2009)⁽¹⁰⁾ y RAFT (2010)⁽¹¹⁾ (tabla 1). El REVERSE y el MADIT-CRT reclutaron a pacientes en CF I-II (insuficiencia cardíaca leve a moderada), mientras que el RAFT incluyó a sujetos con insuficiencia cardíaca de moderada a severa (CF: II-III) (tabla 2).

La valoración de resultados en medicina se hace mediante la aplicación de la bioestadística y a los criterios se los clasifica en: a) menores (“blandos” o subjetivos), que son aquellos que son difíciles de cuantificar porque dependen de la evaluación de quien lo observa o del informe verbal del paciente (dolor, náusea, disnea); b) mayores (“duros” u objetivos), que son datos que pueden ser cuantificados o medidos físicamente (fracción de expulsión, diámetros cardíacos, muerte).

Analizados a partir de estas definiciones, en la tabla 3 se resumen los resultados de los objetivos primarios y secundarios de cada estudio. El objetivo primario del REVERSE no fue alcanzado, aunque era previsible por tratarse de una población con pocos pacientes, con escasa o nula sintomatología, y con un tiempo de seguimiento relativamente breve. En cambio, los objetivos primarios del MADIT-CRT y RAFT se cumplieron, demostrando que en términos de evento no fatal/muerte, la terapia de RSC + DAI (CRT-D) superaba significativamente al DAI.

Tabla 1. Resincronización en clases funcionales I-II y II-III (NYHA)

Estudio	Pacientes	CF I	CF II	CF III	F. UP (meses)	Objetivo primario
REVERSE 2008	610	18%	82%	—	12	Valoración clínica: peoría/sin cambios/mejoría
MADIT-CRT 2009	1.820	15%	85%	—	30	Mortalidad total + evento cardíaco
RAFT 2010	1.798	—	80%	20%	40	Mortalidad total + evento cardíaco

CF: clase funcional; F. UP: seguimiento.

Tabla 2. Criterios de ingreso empleados para los estudios REVERSE, MADIT-CRT y RAFT.

Estudio	CF (NYHA)	FEy.	QRS (ms)
REVERSE	I/II	≤40%	≥120
MADIT-CRT	I/II	≤30%	≥130
RAFT	II/III	≤30%	≥120

CF: clase funcional; FEy: fracción de eyección o expulsión del ventrículo izquierdo.

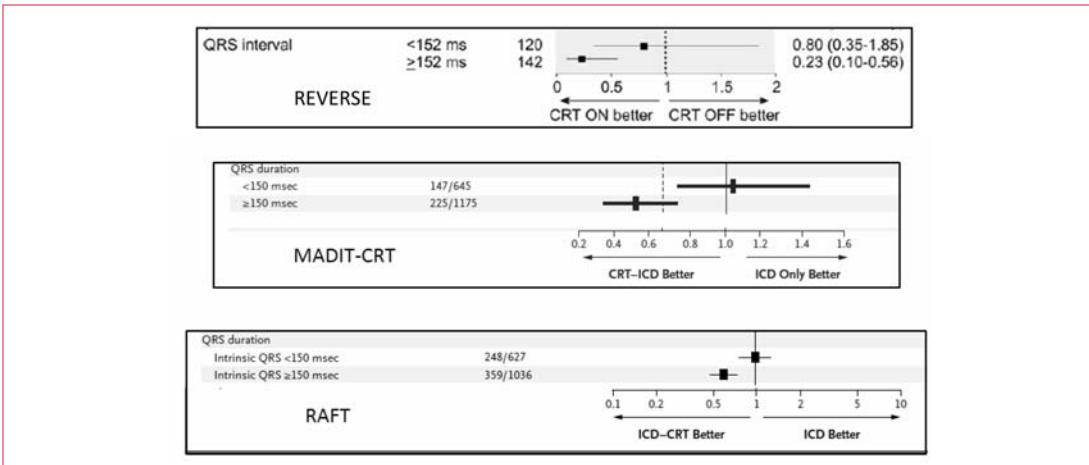


Figura 2. Respuesta a la resincronización en función de la duración del complejo QRS.

Tabla 3. Resultado de los objetivos primarios y secundarios de los estudios REVERSE, MADIT-CRT y RAFT.

REVERSE

OP: compuesto (mejoría/no cambio/peoría): no significativo (blando)

OS: VFSVI: significativo (ecocardiografía) (duro).

OS: tiempo hasta la primera internación: significativo (blando)

MADIT-CRT

OP: compuesto: evento no fatal/muerte: significativo (duro)

OS: FEVI / VFDVI / VFSVI: significativo (ecocardiografía) (duro)

RAFT

OP: compuesto: evento no fatal/muerte: significativo (duro)

OS: muerte de toda causa: significativo (duro)

OP: objetivos primarios, OS: objetivos secundarios, FEVI: fracción de expulsión ventricular izquierda, VFSVI: volumen de fin de sístole de ventrículo izquierdo, VFDVI: volumen de fin de diástole de ventrículo izquierdo.

En relación con los objetivos secundarios, tanto el REVERSE como el MADIT-CRT tuvieron resultados positivos relacionados con el remodelado inverso promovido por la RSC. La comprobación del remodelado se sustentó en la valoración ecocardiográfica (criterio mayor). Por su parte, el RAFT, en su objetivo secundario, es el único estudio que ha demostrado una disminución significativa de muerte de toda causa cuando comparó RSC + DAI (CRT-D) con DAI (criterio mayor).

El REVERSE pudo demostrar que hay un remodelado más intenso en sujetos con cardiopatía no isquémica en comparación con aquellos con cardiopatía isquémica, aunque el beneficio alcance a ambos grupos⁽¹²⁾. Las razones para esta diferencia se analizan en la tabla 4. Se observa que el grupo “isquémico” es de mayor edad y con mayor proporción de hombres, más presencia de diabetes y de compromiso renal, mientras que en los no isquémicos hay valores más comprometidos de fracción de expulsión, de volúmenes de fin de sístole y diástole, junto a mayor proporción de BRIHH, que sugieren un corazón más deteriorado. El REVERSE también ha demostrado algo que era esperable, una mayor reducción de la mortalidad en sujetos que a los seis meses muestran remodelado inverso (≥ 15% de reducción

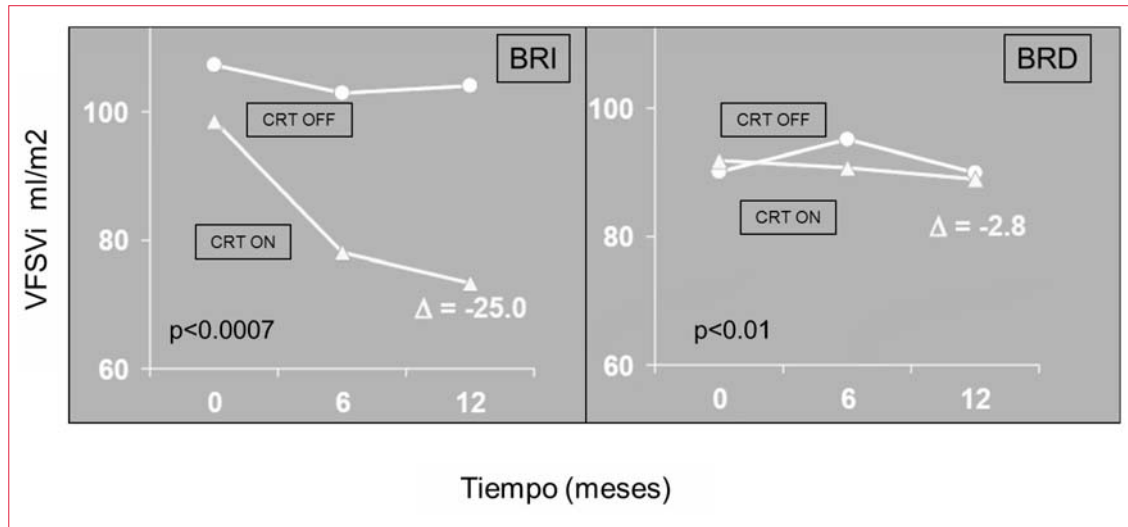


Figura 3. Efecto de remodelado en función del patrón de bloqueo de rama (modificado del estudio “REVERSE”). Solo en el grupo con bloqueo de rama izquierda del haz de His (BRI) se observó una disminución significativa del volumen de fin de sístole del ventrículo izquierdo (VFSVI).

del volumen telesistólico del ventrículo izquierdo)⁽¹³⁾.

Además, REVERSE, MADIT-CRT y RAFT coincidieron en demostrar respuestas más efectivas de la RSC en casos con: a) QRS \geq 150 ms y b) bloqueo de rama izquierda, mientras que el MADIT-CRT y el RAFT señalaron mejores resultados en mujeres. Analizaremos estos resultados con detalle a continuación.

- a) Duración de los complejos QRS: el concepto de la duración del complejo QRS como indicador de la terapia de RSC evolucionó de un límite prefijado originalmente en 120 ms a un continuo donde la efectividad del tratamiento está ligada al ancho de QRS (figura 2) que se ve reflejada en la fuerza de las indicaciones que aparecen en las guías. Para BRIHH, la indicación es clase IB para aquellos individuos con complejos QRS entre 120 y 149 ms, y clase IA si este es mayor de 150 ms. Recientemente se ha observado que la efectividad de la RSC es menor en aquellos pacientes con QRS basal mayor de 200 ms (estudio Multi-center International CRT o MULIN CRT)⁽¹⁴⁾. Sin embargo, esto no significa que no sea de utilidad⁽¹⁵⁾.
- b) Bloqueos de rama: los estudios que comparan el efecto de la RSC en pacientes con BRIHH y aquellos con bloqueo de rama derecha han puesto en evidencia que la presencia de BRIHH se asocia con una mejor respuesta a la terapia. Esto se ve expresado en la figura 3 como una disminución significativa del volumen de fin de sístole de ventrículo izquierdo solo en los individuos con BRIHH.

- c) Mujeres: aunque no hay diferencias en cuanto a mortalidad entre hombres y mujeres que reciben terapia de RSC teniendo insuficiencia cardíaca leve y bloqueo de rama izquierda (ambos reciben el mismo beneficio en cuanto a la reducción de mortalidad), sí se ha observado un mayor beneficio en la reducción de insuficiencia cardíaca a largo plazo en mujeres (77% de reducción) en comparación con hombres (50% de reducción)⁽¹⁶⁾.

Preguntas clínicas sobre resincronización cardíaca en el 2015

1. Con la información que disponemos actualmente: ¿todo paciente con insuficiencia cardíaca debe recibir RSC?
La respuesta es no, pues solo un 25% a 30% se acompañan de bloqueos de rama, que sería nuestra población objetivo, en particular aquellos con un QRS mayor de 150 ms y un patrón de BRIHH, que se ha demostrado que son los que más se benefician⁽⁹⁻¹¹⁾.
2. ¿Es correcto proponer el implante de un CRT en sujetos que se encuentran oligosintomáticos o asintomáticos si reúnen los criterios que se exigen para pensar en terapia de RSC?
La respuesta es afirmativa siempre que se piense que la insuficiencia cardíaca es una entidad crónica, progresiva y finalmente letal. Actualmente no se puede cambiar ese destino, pero es lícito demorarlo. El proceso de remodelado inverso promovido por la CRT ha demostrado retrasar la evolución clínica, atenuar o demorar la aparición de síntomas, y como demostró el

Tabla 4. Comparación de los pacientes isquémicos y no isquémicos en el estudio REVERSE.

	No isquémicos	Isquémicos	Valor p
Nº pacientes	277	333	
Edad (años)	57	66	<0,0001
Masculinos	67	88	<0,0001
CF (NYHA) II	86	80	0,07
B. rama izquierda	88	68	<0,0001
FEVI (%)	26,1	27,6	<0,006
DFDVI (cm)	7	6,9	0,28
DFSVI (cm)	5,9	5,7	0,08
VFDVI (cm ³)	210	190	<0,006
VFSVI (cm ³)	279	261	<0,02
Diabetes	13	30	<0,0001
F. glomerular (ml/min)	95,5	77,9	<0,0001

CF: clase funcional NYHA; B.: bloqueo; FEVI: fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; DFDVI: diámetro final diastólico del ventrículo izquierdo; DFSVI: diámetro final sistólico del ventrículo izquierdo; VFDVI: volumen final diastólico del ventrículo izquierdo; VFSVI: volumen final sistólico del ventrículo izquierdo; F.: filtración.

RAFT⁽¹¹⁾, permite mayores expectativas de supervivencia. Más recientemente, el seguimiento prolongado de los pacientes del MADIT-CRT⁽¹⁷⁾ (7 años) también ha probado una significativa mejoría en términos de disminución de la mortalidad de toda causa, de singular importancia por tratarse de sujetos con insuficiencia cardíaca leve-moderada, aunque cabe destacar que este beneficio se encuentra restringido exclusivamente a sujetos con BRIHH.

3. ¿Por qué hay una diferencia tan acentuada en la mortalidad entre el MADIT-CRT y el RAFT?

Aunque en ambos estudios predomina un alto número de pacientes en CF II, el MADIT-CRT tiene 15% de sujetos en CF I, mientras el RAFT tiene 20% en CF III. También en el RAFT hay mayor porcentaje de isquémicos (67% vs 55%) y mayor proporción de hombres (82% vs 75%), datos que se reconocen por empeorar el pronóstico de la insuficiencia cardíaca. Además, el RAFT incluyó a pacientes con fibrilación auricular (13%), a sujetos que requerían de la estimulación artificial permanente (8%) y a una población con mayor deterioro de la función renal. En definitiva, aunque la CF II es predominante en los dos estudios, el MADIT-CRT representa a pacientes con insuficiencia cardíaca leve a moderada, mientras el RAFT de moderada a severa⁽¹⁸⁾. Estos datos agregados también enfatizan en la necesidad de plantearse al paciente desde

el punto de vista clínico como un todo, evitando circunscribirse a los estrechos márgenes que enuncian las guías.

4. ¿Tiene la ecocardiografía un nuevo papel en esta etapa?

Considerando que en clases funcionales menores (I-II) el impacto de los síntomas es escaso, por lo que el paciente puede no advertir grandes cambios en la vida cotidiana atribuibles al tratamiento, y al mismo tiempo, habida cuenta que la mortalidad para las CF I-II es baja (~3% por año), se concluye que los cambios estructurales pasan por ser los más visibles y constantes que resultan del empleo de la RSC. En este contexto, el valor de la ecocardiografía para la detección del remodelado inverso está demostrado⁽¹³⁾, y se anuncia como la herramienta más adecuada para la detección y el seguimiento en términos de sencillez, repetibilidad y costos.

5. ¿Puede el BRIHH provocado por estimulación del ventrículo derecho equipararse al BRIHH espontáneo?

De alguna manera la respuesta es afirmativa, dado que en sujetos con deterioro de la fracción de expulsión la estimulación desde el ventrículo derecho generando un BRIHH “electrónico” puede precipitar o agravar un cuadro de insuficiencia cardíaca preexistente. Un gran número de publicaciones han dado cuenta de ello^(19,20), estimando algunas comunicaciones que el punto

de corte podría hallarse entre 40%-45% de fracción de expulsión^(21,22). En un caso reciente de uno de los autores (MFM), un hombre de 70 años que se encontraba en CF I con estimulación auricular de largo tiempo, empeoró la insuficiencia cardíaca (pasó a CF III) tan solo 24 a 48 horas después de pasar a modo VVI con estimulación ventricular derecha del 100% debido a una falla en el cable-electrodo auricular.

6. ¿Cómo aplican estas nuevas informaciones en la práctica diaria para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca?

Por una parte, las indicaciones para RSC se han expandido y proponen la prevención antes que la indicación tardía de su empleo. Pero, por otro lado, la segmentación de las indicaciones tomando en consideración aspectos como duración del QRS, patrón de bloqueo, cardiopatía de base, sexo femenino, entidades clínicas asociadas (diabetes, disfunción renal, etcétera), permiten una selección más precisa del sujeto a quien se le debe indicar terapia de resincronización.

Comentarios finales

En resumen, la terapia de RSC ha demostrado su eficacia cuando el cuadro de insuficiencia cardíaca está dominado por tres actores principales: baja fracción de expulsión, disnea y QRS ancho. Habiendo comprobado que la corrección de este último incide favorablemente sobre los otros dos, restaba averiguar si era igualmente beneficioso recurrir a esta terapia en etapas más tempranas de la insuficiencia cardíaca. Los estudios REVERSE, MADIT-CRT y RAFT han contestado a esta pregunta, que se complementa con otras comunicaciones, como la de Cleland y colaboradores⁽²³⁾, que en una investigación a largo plazo de sujetos que integraron el estudio CARE-HF⁽⁸⁾ advirtieron que en el grupo que recibió RSC, la mitad (50%) había fallecido a los siete años de seguimiento, mientras que en el grupo control el 50% de mortalidad se alcanzó a los 3,5 años. Más importante aún, dentro del grupo control, aquellos pacientes que posteriormente recibieron RSC se vieron beneficiados por un incremento de la sobrevida, y el 50% de mortalidad en esa población fue alcanzado recién a los seis años de seguimiento.

Conclusión

En definitiva, el beneficio de la RSC en términos de sobrevivencia es un hecho probado. Debe señalarse que cuanto antes el paciente acceda a la terapia, ma-

yores son las posibilidades de prolongar su existencia.

Financiación: no se recibió ningún patrocinio para la redacción y publicación de este trabajo.

Conflictos de interés: el Dr. Garillo trabaja como consultor para la compañía de dispositivos implantables Medtronic y ha recibido honorarios como conferencista por temas relacionados con la resincronización cardíaca. El Dr. Márquez ha recibido honorarios como conferencista de temas no relacionados con la resincronización cardíaca por parte de la compañía Medtronic. El Dr. Baranchuk ha recibido patrocinio sin restricciones por parte de las compañías Medtronic y Bayer.

Bibliografía

1. **Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, et al.** Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1996;19(11 Pt 2):1748-57.
2. **Leclercq C, Cazeau S, Le Breton H, et al.** Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(7):1825-1831.
3. **Saxon LA, Kerwin WF, Cahalan MK, et al.** Acute effects of intraoperative multisite ventricular pacing on left ventricular function and activation/contraction sequence in patients with depressed ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1998;9(1):13-21.
4. **Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al.** Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med.* 2001;344(12):873-880.
5. **Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al.** Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2002;346(24):1845-1853.
6. **Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al.** Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2140-2150.
7. **Abraham WT, Young JB, León AR, 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.
8. **Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, et al.** The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352(15):1539-1549.

9. **Linde C, Abraham WT, Gold MR, 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.
10. **Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al.** Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med.* 2009;361(14):1329-38.
11. **Tang ASL, Wells GA, Talajic M, et al.** Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med.* 2010;363(25):2385-95.
12. **Linde C, Abraham WT, Gold MR, Daubert C.** Cardiac resynchronization therapy in asymptomatic or mildly symptomatic heart failure patients in relation to etiology: Results from the reverse (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic Left vEntricular Dysfunction) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(22):1826-1831.
13. **Gold MR, Padhiar A, Mealing S, Sidhu MK, Tsintzos SI AW.** Long-Term Extrapolation of Clinical Benefits Among Patients With Mild Heart Failure Receiving Cardiac Resynchronization Therapy Analysis of the 5-Year Follow-Up From the REVERSE Study. *JCHF.* 2015;3(9):691-700.
14. **Gasparini M, Leclercq C, Yu CM, et al.** Absolute survival after cardiac resynchronization therapy according to baseline QRS duration: A multinational 10-year experience: Data from the Multicenter International CRT Study. *Am Heart J.* 2014;167(2):203-9.
15. **Pravin K, Goel AK.** Letter to the editor regarding the results of the MULIN CRT study published in the American Heart Journal. 2014:0002-8703.
16. **Biton Y, Zareba W, Goldenberg I, et al.** Sex Differences in Long Term Outcomes With Cardiac Resynchronization Therapy in Mild Heart Failure Patients With Left Bundle Branch Block. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(7).
17. **Goldenberg I, Kutlyifa V, Klein HU, et al.** Survival with Cardiac-Resynchronization Therapy in Mild Heart Failure. *N Engl J Med.* 2014:1-8.
18. **Zaręba W.** Comparison of clinical trials evaluating cardiac resynchronization therapy in mild to moderate heart failure. *Cardiol J.* 2010;17(6):543-548.
19. **Yu C-M, Chan JY-S, Zhang Q, et al.** Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med.* 2009;361(22):2123-34.
20. **Tops LF, Schalij MJ, Holman ER, van Erven L, van der Wall EE, Bax JJ.** Right Ventricular Pacing Can Induce Ventricular Dyssynchrony in Patients With Atrial Fibrillation After Atrioventricular Node Ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(8):1642-1648.
21. **Sisti A De, 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;00:1-9.
22. **Marquez MF, De Sisti A, Tonet J.** Predictors of heart failure and mortality in chronically paced patients: what is the best cut-off for left ventricular ejection fraction for CRT? *Europace.* 2014;16:617.
23. **Cleland JGF, Freemantle N, Erdmann E, et al.** Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(6):628-634.

Cuestionario de autoevaluación

1. ¿Cuál de los siguientes ítems puede ser considerado un criterio “duro” u objetivo?
 - a. Evaluación de la clase funcional de acuerdo a la NYHA
 - b. Medición de la fracción de eyección por el método de Simpson modificado (ecocardiograma)
 - c. Aplicación del “Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire”
 - d. Aplicación del “Master 2-step exercise test”
2. Señale cual de los siguientes pacientes posee un mejor perfil para la terapia de RSC:
 - a. Varón - QRS 135 ms - BRIHH - cardiopatía isquémica
 - b. Mujer - QRS 130 ms - BRDHH - cardiopatía isquémica
 - c. Varón - QRS 170 ms - BRDHH - cardiopatía no isquémica
 - d. Mujer - QRS 150 ms - BRIHH - cardiopatía no isquémica
3. Marcar de las siguientes opciones aquella que sugiere remodelado inverso del ventrículo izquierdo:
 - a. Aumento de la impedancia aórtica
 - b. Disminución de la apertura valvular mitral
 - c. Disminución del volumen de fin de diástole
 - d. Aumento de la presión capilar pulmonar

Las respuestas se muestran en la página 367.