

¿A qué pacientes con insuficiencia cardíaca debemos ofertar la resincronización cardíaca?

R. de la Fuente Cid^a, F. J. González Barcala^b, A. Varela Román^c, F. J. García Seara^c y A. Pose Reino^a

^aServicio de Medicina Interna. ^bServicio de Neumología. ^cServicio de Cardiología.
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

La insuficiencia cardíaca crónica (ICC) es una patología muy prevalente en países desarrollados. En las últimas décadas se han producido avances muy importantes en el tratamiento farmacológico, pero a pesar de ello las cifras de mortalidad siguen siendo muy elevadas. Casi la tercera parte de los pacientes con fracción de eyección (FE) baja y clase funcional III-IV de la New York Heart Association (NYHA) presentan un QRS ancho, lo que se traduce en muchas ocasiones en disincronía en la contracción y una mayor mortalidad. Con el propósito de mejorar el pronóstico ha surgido la terapia basada en el dispositivo de resincronización cardíaca (TRC), que como coadyuvante del tratamiento médico ha demostrado mejoría clínica, hemodinámica y en las cifras de mortalidad. Pretendemos en este artículo dar a conocer el fundamento, resultados de ensayos clínicos y recomendaciones de las principales guías sobre esta terapia.

De la Fuente Cid R, González Barcala FJ, Varela Román A, García Seara FJ, Pose Reino A. ¿A qué pacientes con insuficiencia cardíaca debemos ofertar la resincronización cardíaca? Rev Clin Esp. 2007;207(9):451-5.

Which patients with heart failure should be offered cardiac resynchronization?

Chronic heart failure is a very prevalent disease in developed countries. In recent decades, very important advances in drug therapy have occurred. However, mortality is still very high. One third of patients with a low ejection fraction and New York Heart Association (NYHA) functional class III-IV have a wide QRS. This means that there is often resynchronization of contraction and higher mortality. In order to improve the prognosis, the therapy based on cardiac resynchronization device has been shown to be a complementary medical treatment and has contributed to clinical, hemodynamic and mortality improvements. In this article, we aim to show the results of clinical trials and recommendations of the main guidelines regarding this therapy.

Introducción

En los últimos años hemos asistido a importantes avances en la terapia farmacológica de la insuficiencia cardíaca crónica (ICC), y a pesar de ello su pronóstico sigue siendo bastante sombrío. Estos pacientes pueden morir por la progresión de la propia enfermedad y en otras ocasiones por una muerte súbita¹. Con la observación en varios estudios de que un trastorno de conducción interventricular o un bloqueo de rama empeoraban el pronóstico de los pacientes con ICC con fracción de eyección (FE) deprimida, debido a que la disincronía ventricular empeoraba la eficacia de la contracción, surgió la idea de crear un dispositivo capaz de corregir dicha alteración². La estimulación biventricular sincronizada con la aurícula o terapia de resin-

cronización cardíaca (TRC) pretende aumentar la supervivencia frenando la progresión de la enfermedad y además mejorar la clase funcional³.

Presentaremos los mecanismos en que se fundamenta esta terapia para intentar producir beneficios, sus posibles complicaciones, los datos de los estudios más relevantes, que nos dicen las guías en base a estas evidencias, y las posibles dudas que todavía existen. Con ello pretendemos que el clínico conozca un poco mejor una reciente terapia que nos permita mejorar el pronóstico de los pacientes con ICC, que continúa siendo la causa número uno de ingresos hospitalarios en nuestros servicios⁴.

Fisiopatología de la resincronización cardíaca

Son varios los estudios que demuestran la existencia de trastornos de conducción interventricular en pacientes con miocardiopatía dilatada, y que son un factor de riesgo que incrementa la morbimortalidad^{5,6}. El retraso de conducción cardíaca, y muy especialmente el bloqueo de rama izquierda, se observa en un 15%

Correspondencia: R. de la Fuente Cid.
Servicio de Medicina Interna.
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.
C/ Choupana s/n.
15706 Santiago de Compostela. A Coruña. España.
Correo electrónico: ramondfc@yahoo.es
Aceptado para su publicación el 13 de abril de 2007.

de pacientes con insuficiencia cardíaca (IC), llegando hasta el 30% cuando ésta es grave⁷. La mortalidad aumenta de forma directamente proporcional a la duración del complejo QRS⁸.

Dichos trastornos provocan una contracción no coordinada (disincronía) tanto ventricular como auriculoventricular. En otras palabras, una disfunción eléctrica va a provocar una disfunción mecánica.

La disincronía ventricular afecta a dos niveles: por una parte existe una disincronía intraventricular, que consiste en que la pared del ventrículo izquierdo (VI) se despolariza más tarde que el septo, causando un movimiento anómalo de éste y un fenómeno de succión, y en consecuencia disminuye el volumen de eyección por una contracción ventricular no coordinada. Secundariamente se produce un aumento del volumen telediastólico, una peor eficacia mecánico-energética, y una activación tardía del músculo papilar posterior que origina disfunción de la válvula mitral. Además existe una disincronía interventricular originada por la anticipación de la contracción del ventrículo derecho (VD) respecto al VI, originando que la eyección pulmonar preceda a la aórtica⁹.

La disincronía auriculoventricular está originada por el retraso de la contracción del VI respecto a la contracción auricular. Ello origina que el llenado precoz del VI y la contracción auricular se produzcan de forma simultánea, con lo que el tiempo de llenado de la diástole se reduce, y la precarga es menor por una disminución del flujo transmitral. Además se produce un cierto grado de insuficiencia mitral diastólica, al no existir relación temporal adecuada entre la contracción auricular y ventricular y no producirse el cierre completo de la mitral. De esta forma se produce un gradiente de presión ventrículo-auricular que ocasiona una insuficiencia mitral diastólica¹⁰.

En resumen, la falta de sincronía tiene consecuencias mecánicas: reducción de la fuerza contráctil ventricular, llenado ventricular deficiente, movimiento paradójico del tabique interventricular y mayor intensidad en el grado de insuficiencia mitral.

¿Qué intentamos conseguir con la resincronización?

Mediante un dispositivo formado por tres electrodos que se colocan en la aurícula derecha (AD), VD y pared lateral del VI, y mediante la estimulación biventricular y la programación de un adecuado intervalo auriculoventricular, intentamos compensar las alteraciones debidas a los trastornos de conducción.

La técnica de implantación de dicho dispositivo es compleja, consiguiéndose de forma exitosa en el 90% de los casos. Se realiza un ecocardiograma previo, para intentar identificar las zonas de retraso, y otro tras la implantación para programar el intervalo VD-VI y el intervalo auriculoventricular que consiga el máximo flujo mitral. De esta forma podremos comparar los resultados obtenidos¹¹.

La estimulación biventricular actúa sobre la disincronía inter e intraventricular, mejorando la contracción al

disminuir la disquinesia septal. Para programar un intervalo VV de forma óptima nos valemos de la evaluación de la reducción en la duración del QRS, aunque en la práctica diaria lo más utilizado son los métodos ecocardiográficos, que evalúan la asincronía interventricular determinando el retraso interventricular, medido con Doppler pulsado convencional, y la asincronía intraventricular, determinando los retrasos entre el inicio del QRS en el electrocardiograma (ECG) y el pico de la contracción sistólica en los distintos segmentos del VI¹². De esta forma intentamos conseguir una mejoría en la FE y una disminución del volumen telediastólico del VI, es decir, una regresión del remodelado del VI. La estimulación lateral del VI pretende disminuir el grado de insuficiencia mitral, ya que produce la activación precoz del músculo papilar posterior¹³.

Con la programación de un intervalo auriculoventricular adecuado intentamos mejorar la asincronía auriculoventricular. Aunque no está definida con claridad la forma de optimizarlo, la ecografía Doppler es la técnica más empleada, basándonos en la observación directa del patrón de flujo transmitral. Con ello deberíamos conseguir que el cierre espontáneo de la mitral coincida con el cierre forzado de la misma como consecuencia de la contracción ventricular. De esta forma intentamos eliminar la insuficiencia mitral y con ella el gradiente de presión entre aurícula y ventrículo en diástole, incrementando el tiempo de llenado ventricular. Algunos autores lo han llamado remodelado inverso, ya que actuando sobre el sistema eléctrico se consigue una mejoría de la FE y una reducción de los volúmenes ventriculares^{9,14}.

En resumen, lo que se pretende con este dispositivo es mejorar la coordinación ventricular para beneficiar la contracción global, y por otro lado una mejoría en el remodelado con reducción de los diámetros sistólico y diastólico, disminución del área de regurgitación mitral y de la masa ventricular.

Las principales causas de fracaso del procedimiento son debidas a la dificultad de la cateterización del seno coronario (que en menos del 1% puede llegar a perforación o disección del mismo), el desplazamiento de los electrodos, con lo que se pierde la estimulación (ocurre en un 5% de los casos), y a la dificultad de la obtención de umbrales adecuados. Otras complicaciones infrecuentes y que ocurren en menos del 1% de las ocasiones serían la estimulación diafragmática, sangrado, hematoma, derrame pericárdico, infarto de miocardio, arritmias o la infección de la herida quirúrgica^{15,16}.

Estudios clínicos

Los principales estudios sobre TRC en pacientes con ICC por disfunción sistólica y trastorno de conducción interventricular (fundamentalmente bloqueo de rama izquierda) son tres: un metaanálisis que recoge el resultado de 9 estudios aleatorizados¹⁷, los estudios CARE-HF³ y COMPANION¹⁸.

En el metaanálisis¹⁷ se analizan los resultados de estudios importantes como PATH-CHF¹⁹, MUSTIC-SR²⁰,

CONTAK-CD²¹, MIRACLE²², MIRACLE-ICD²³, etc., en los que se reunieron más de 3.200 pacientes y en los que se objetivaron como datos más importantes que los enfermos sometidos a TRC presentaban una mejora en la prueba de distancia de 6 minutos (diferencia media 28 metros), lo que se traducía en que aumentaba la probabilidad (el 58% frente al 37%) de mejorar una clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA), además hubo una disminución del 32% de hospitalizaciones por IC y una reducción global en la mortalidad del 25%, siendo 24 el número de pacientes que hay que tratar para salvar una vida. Los otros dos estudios fueron diseñados para evaluar la mortalidad como objetivo primario: el estudio COMPANION¹⁸ a más de 1.500 pacientes con ICC en clase funcional de la NYHA III-IV, con una FE inferior al 35% y con un QRS en el ECG mayor o igual de 120 mseg, se les aleatorizó en tres grupos: tratamiento médico óptimo, TRC con desfibrilador automático implantable (DAI) o TRC. Tras 12 meses de seguimiento, en el objetivo primario del estudio, que era mortalidad y hospitalizaciones, los dos grupos con TRC fueron superiores frente al grupo sin TRC (el 56% frente al 68%). Además en el grupo con DAI la mortalidad se redujo de forma significativa frente al grupo de tratamiento médico (el 12% frente al 19%), mientras que en el grupo de TRC, aunque se redujo la mortalidad, ésta no fue de forma significativa (el 15% frente al 19%). También cabe destacar que en los dos grupos con dispositivo se produjo una mejoría que fue significativa en la clase funcional de la NYHA.

En el estudio CARE-HF³ se compara a más de 800 pacientes con ICC en clase funcional NYHA III-IV, con una FE menor o igual al 35% y con un retraso de conducción intraventricular medio de 160 mseg (si el QRS medía entre 120 y 149 mseg se exigía además que cumpliera criterios de asincronía ecocardiográfica) a dos terapias: TRC más tratamiento médico óptimo frente a tratamiento médico óptimo. Tras un seguimiento medio de 29 meses se objetivaron los siguientes resultados. En el objetivo primario del estudio, que era mortalidad y hospitalización por un evento cardiovascular, fue superior el grupo de TRC con un 39% frente a un 55%. En el objetivo secundario, que era mortalidad por cualquier causa, también se objetivó una disminución significativa en el grupo de TRC (el 20% frente al 30%). Además en el grupo de TRC existía un aumento de la FE del 6,9% y un incremento de la presión arterial sistólica de 6 mmHg a los 18 meses de seguimiento, así como reducción de los diámetros telesistólico y telediastólico.

Guías de práctica clínica

El *American College of Cardiology* (ACC) y la *American Heart Association* (AHA) en las recientes guías de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la ICC del adulto²⁴, en su apartado de intervenciones que se deben considerar en pacientes seleccionados, nos recomiendan que los pacientes con FE del VI menor o igual

al 35%, ritmo sinusal y síntomas de la clase funcional III o ambulatorios de la clase IV de la NYHA, a pesar de un tratamiento médico óptimo recomendado, y que presentan falta de sincronía cardíaca, actualmente definida como una duración del QRS mayor de 0,12 seg, deben recibir TRC a menos que esté contraindicada. Recomendación clase I con grado de evidencia A.

En aquellos pacientes con bloqueo de rama derecha puro, fibrilación auricular (FA), trastorno leve de conducción, dependencia leve del marcapasos o tratamiento médico insuficiente se debe aguardar a que finalicen los ensayos en curso o futuros.

La Sociedad Europea de Cardiología en la reciente publicación de sus guías de práctica clínica recomienda la TRC mediante un marcapasos biventricular en pacientes con FE reducida y disincronía ventricular (anchura del QRS mayor o igual a 120 mseg) que siguen sintomáticos (clase III-IV de la NYHA) a pesar del tratamiento óptimo, para mejorar los síntomas (grado de recomendación I y nivel de evidencia A), reducir los ingresos (grado de recomendación I y nivel de evidencia A) y disminuir la mortalidad (grado de recomendación I y nivel de evidencia B)²⁵.

Para finalizar nos gustaría recordar algunas de las cuestiones que todavía se encuentran sin resolver y que son actuales temas de discusión.

En el 20-30% de los pacientes tratados con TRC no se objetiva mejoría²⁶. La probabilidad de poder determinar *a priori* cuáles van a resultar beneficiados es muy difícil. En el estudio SCARS²⁷ se identificaron como predictores de menor probabilidad de mejoría los pacientes que padecían insuficiencia mitral significativa, un diámetro telediastólico del VI mayor o igual de 75 mm y antecedentes de haber sufrido un infarto de miocardio debido a la presencia de una gran cicatriz o área de fibrosis, que condicionaba episodios de taquicardia ventricular.

Se plantea la duda de si un criterio electrocardiográfico es el adecuado para identificar a los pacientes que presentan disincronía mecánica. Aunque no se encuentran totalmente estandarizados, ¿deberíamos recurrir a criterios ecocardiográficos para identificar asincronía mecánica? No se puede olvidar que entre un 25-47% de los pacientes con ICC y QRS menor de 120 mseg en clase funcional NYHA III-IV pueden presentar disincronía mecánica, y que un 30-40% de pacientes en la misma clase funcional pero con QRS mayor de 120 mseg no la presentan²⁸.

¿Podría el análisis ecocardiográfico con Doppler tisular ayudarnos a predecir los pacientes respondedores? En algunos estudios se demostró su capacidad de evaluar el retraso regional de la contracción y poder así elegir el lugar adecuado de estimulación. Esperemos en un futuro no muy lejano encontrar unos criterios ecocardiográficos que nos permitan seleccionar de manera más precisa a los enfermos se puedan beneficiar²⁹.

Tampoco parece, por el momento, estar aclarado el papel de la TRC cuando los enfermos se encuentran en FA. Existen pocos estudios y con un volumen pequeño de casos. Destacar el estudio PAVE³⁰ prospectivo y aleatorizado con 184 pacientes en el que tras la ablación

del nodo auriculoventricular se comparó a pacientes con FA crónica, e independientemente de la función VI o clase funcional NYHA, en los que se había efectuado estimulación del VD frente a estimulación biventricular. Los pacientes del segundo grupo presentaron una mejor tolerancia al ejercicio en la prueba de los 6 minutos (objetivo primario) y en el consumo pico de oxígeno (objetivo secundario). Aunque no fueron objetivos del estudio, también se observó que la FE del VI no se modificó en el grupo de estimulación biventricular y disminuyó en el grupo de estimulación derecha (el 44,9% frente al 40,7%), y no se observaron diferencias de supervivencia en ambos grupos.

En el estudio MUSTIC³¹ los pacientes con FA crónica y respuesta ventricular lenta fueron aleatorizados a estimulación biventricular o estimulación del VD. El primer grupo se asoció con incremento del 9% en la prueba de los 6 minutos, un aumento del 12% en el consumo pico de oxígeno y una mejoría del 11% en la puntuación de calidad de vida. Así pues, parece que respecto a los pacientes con FA crónica hay pocos estudios, y con un volumen pequeño de enfermos, en los que parece que sí mejora la calidad de vida de los pacientes, pero todavía queda pendiente demostrar que mejoren la supervivencia y, por tanto, el pronóstico.

Debemos esperar los resultados del estudio MADIT-CRT para saber un poco más sobre la actitud respecto a los pacientes con QRS prolongado, con FE menor del 35% y en clase funcional NYHA II. Aunque los estudios CONTAK-CD²¹ y MIRACLE-ICD II^{23,32} han demostrado mejoría de la clase funcional, FE y disminución de los diámetros en este tipo de pacientes tras TRC, el hecho es que por el momento las guías no la consideran una indicación.

Lo mismo sucede con pacientes con bloqueo de rama derecha «puro» y en los que presentan asincronía secundaria a estimulación convencional derecha³³, en los que por el momento existen pocos estudios para poder indicar algún tipo de recomendación.

Conclusión

Aunque se trata de un procedimiento invasivo y de que un 20-30% de los pacientes no responden, a la vista de los resultados de los estudios expuestos creemos que en aquellos pacientes con IC avanzada, con complejo QRS ancho y que permanecen sintomáticos a pesar de recibir tratamiento médico óptimo, debería considerarse la TRC como coadyuvante de la terapia farmacológica, al haber demostrado de forma consistente una mejoría significativa en la capacidad de ejercicio, función cardíaca, reducción de la mortalidad total y del número de hospitalizaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Poole-Wilson PA, Uretsky BF, Thygesen K, Cleland JG, Massie BM, Ryden L. Atlas Study Group. Assessment of treatment with lisinopril and survival. Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial. *Heart*. 2003;89:42-8.
2. Leclercq C, Hare JM. Ventricular resynchronization current state of the art. *Circulation*. 2004;109:296-300.

3. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:1539-49.
4. Martinez-Selles M, Garcia Robles JA, Prieto L, Serrano JA, Muñoz R, Frades E, et al. Annual Rates of admisión and seasonal variations in hospitalizations for heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(6):779-86.
5. Kalahasti V, Nambi V, Martin DO, Lam CT, Yamada D, Wilkoff BL, et al. QRS duration and prediction of mortality in patients undergoing risk stratification for ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol*. 2003;92(7):798-803.
6. Lilioano S, Fisher SG, Karasik PE, Fletcher RD, Singh SN. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am Heart J*. 2002;143(6):1085-91.
7. Havranek EP, Masoudi FA, Westfall KA, Wolfe P, Ordin DL, Krumholz HM. Spectrum of heart failure in older patients: results from the National Heart Failure project. *Am Heart J*. 2002;143(3):412-7.
8. Grigioni F, Carinci V, Boriani G, Bracchetti G, Potena L, Magnani G, et al. Accelerated QRS widening as an independent predictor of cardiac death or the need for heart transplantation in patients with congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2002; 21:899-901.
9. Yu CM, Chau E, Sanderson JE, Fan K, Tang MO, Fung WH, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation*. 2002;105(4):438-45.
10. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation*. 1999;99(23):2993-3001.
11. McAlister F, Ezekowitz J, Wiebe N, Rowe B, Spooner C, Crumley E, et al. Cardiac resynchronization therapy for congestive heart failure. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2004;106:1-8.
12. Bax JJ, Marwick TH, Molhoek SG, Bleeker GB, Van Erven L, Boersman E, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts benefits of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation. *Am J Cardiol*. 2003;92:1238-40.
13. John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation*. 2003;107(15):1985-90.
14. Nelson GS, Curry CW, Wyman BT, Kramer A, Decker J, Talbot M, et al. Predictors of systolic augmentation from left ventricular preexcitation in patients with dilated cardiomyopathy and intraventricular conduction delay. *Circulation*. 2000;101(23):2703-9.
15. Purerfellner H, Nesser HJ, Winter S, Schwierz T, Hornell H, Maertens S. Transvenous left ventricular lead implantation with the EASYTRAK lead system: the European experience. *Am J Cardiol*. 2000;86(9 Suppl 1):K157-K64.
16. Strickerberger SA, Conti J, Daoud EG, Havranek E, Mehra MR, Pina IL, et al. Patients selection for cardiac resynchronization therapy. *AHA Science Advisory*. *Circulation*. 2005;L111:2146-50.
17. McAlister FA, Ezekowitz JA, Wiebe N, Rowe B, Spooner C, Crumley E, et al. Systematic review. Cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med*. 2004;141:381-92.
18. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350:2140-50.
19. Stellbrink C, Breithardt OA, Franke A, Sack S, Bakker P, Auricchio A, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1957-65.
20. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:2026-32.
21. Higgins SL, Hummel JD, Niazik IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1454-62.
22. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346:1845-53.
23. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure. The MIRACLE ICD Trial. *JAMA*. 2003;289:2685-91.
24. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. American college of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Chest Physicians; International Society for Heart and Lung Transplantation Heart Rhythm Society. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *Circulation*. 2005;112:154-235.
25. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26:1115-4.

26. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1839-42.
27. Díaz-Infante E, Mont L, Leal J, García Bolao I, Fernández-Lozano I, Hernández-Madrid A, et al. Onn behalf of the Spanish Cardiac Resynchronization Study (SCARS) investigators. Clinical and echocardiographic predictors of response to resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2005;95:1436-40.
28. Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, Verwey HF, Holman ER, Boersma E, et al. Relation between QRS duration and left ventricular dissynchrony in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15:544-61.
29. Sogaard P, Egeblad H, Kim WY, Jensen HK, Pedersen AK, Kristensen BO, et al. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodelling during long term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:723-30.
30. Doshi RN, Dauod EG, Fellow C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, et al. Mortality and congestive heart failure in the PAVE study. *Europace*. 2004;6 Suppl:92. Abstracts 115/1.
31. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, et al. Long-Term Benefits of Biventricular Pacing in Congestive Heart Failure: Results From the MULTISite Stimulation In Cardiomyopathy (MUSTIC) Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40:111-8.
32. Abraham WT, Young JB, León AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation*. 2004;110:2864-8.
33. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual-chamber pacing and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) trial. *JAMA*. 2002;288:3115-24.