

Artículo especial

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

Guía de práctica clínica de la ESC 2013 sobre estimulación cardiaca y terapia de resincronización cardiaca

Grupo de trabajo sobre estimulación cardiaca y terapia de resincronización cardiaca de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC); desarrollado en colaboración con la *European Heart Rhythm Association* (EHRA)

Autores/Miembros del Grupo de Trabajo: Michele Brignole* (Presidenta) (Italia), Angelo Auricchio (Suiza), Gonzalo Barón-Esquivias (España), Pierre Bordachar (Francia), Giuseppe Boriani (Italia), Ole-A. Breithardt (Alemania), John Cleland (Reino Unido), Jean-Claude Deharo (Francia), Victoria Delgado (Países Bajos), Perry M. Elliott (Reino Unido), Bulent Gorenek (Turquía), Carsten W. Israel (Alemania), Christophe Leclercq (Francia), Cecilia Linde (Suecia), Lluís Mont (España), Luigi Padeletti (Italia), Richard Sutton (Reino Unido) y Panos E. Vardas (Grecia)

Comité ESC para las Guías de Práctica Clínica (CGPC): José Luis Zamorano (Presidente) (España), Stephan Achenbach (Alemania), Helmut Baumgartner (Alemania), Jeroen J. Bax (Países Bajos), Héctor Bueno (España), Veronica Dean (Francia), Christi Deaton (Reino Unido), Cetin Erol (Turquía), Robert Fagard (Turquía), Roberto Ferrari (Italia), David Hasdai (Israel), Arno W. Hoes (Países Bajos), Paulus Kirchhof (Alemania/Reino Unido), Juhani Knuuti (Finlandia), Philippe Kolh (Turquía), Patrizio Lancellotti (Turquía), Ales Linhart (República Checa), Petros Nihoyannopoulos (Reino Unido), Massimo F. Piepoli (Italia), Piotr Ponikowski (Polonia), Per Anton Sirnes (Noruega), Juan Luis Tamargo (España), Michal Tendera (Polonia), Adam Torbicki (Polonia), William Wijns (Turquía) y Stephan Windecker (Suiza)

Revisores del documento: Paulus Kirchhof (Coordinador de la revisión de la GPC) (Alemania/Reino Unido), Carina Blomstrom-Lundqvist (Coordinadora de la Revisión de la GPC) (Suecia), Luigi P. Badano (Italia), Farid Aliyev (Azerbaiyán), Dietmar Banch (Alemania), Helmut Baumgartner (Alemania), Walid Bsata (Siria), Peter Buser (Suiza), Philippe Charron (Francia), Jean-Claude Daubert (Francia), Dan Dobreanu (Rumanía), Svein Faerstrand (Noruega), David Hasdai (Israel), Arno W. Hoes (Países Bajos), Jean-Yves Le Heuzey (Francia), Hercules Mavrikis (Grecia), Theresa McDonagh (Reino Unido), José Luis Merino (España), Mostapha M. Nawar (Egipto), Jens Cosedis Nielsen (Denmark), Burkert Pieske (Austria), Lidija Poposka (Antigua República Yugoslava de Macedonia), Frank Ruschitzka (Suiza), Michal Tendera (Polonia), Isabelle C. Van Gelder (Países Bajos) y Carol M. Wilson (Irlanda)

Los formularios de descargo de responsabilidad de los autores y revisores están disponibles en el sitio *web* de la ESC: www.escardio.org/guidelines

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.11.002>, Rev Esp Cardiol. 2014;67:6-14.

*Autor para correspondencia: Departamento de Cardiología, Ospedali Del Tigullio, Via Don Bobbio 25, IT-16033 Lavagna (GE), Italia.
Correo electrónico: mbrignole@ASL4.liguria.it (M. Brignole).

Otras entidades de la ESC que han participado en el desarrollo de este documento:

Asociaciones: Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), Heart Failure Association (HFA) y European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI).

Grupos de trabajo: Myocardial and Pericardial Diseases

Council: Cardiology Practice.

El contenido de esta Guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) se publica solo para uso personal y educativo. No se autoriza ningún uso con carácter comercial. Ninguna parte de la Guía de la ESC se puede traducir o reproducir de ninguna manera sin el permiso escrito de la ESC. El permiso se puede obtener enviando una solicitud por escrito a *Oxford University Press*, editor de *European Heart Journal* y representante autorizado para gestionar tales permisos a nombre de la ESC.

Descargo de responsabilidad. Las Guías de la ESC representan los puntos de vista de la ESC y se llegó a ellas después de considerar cuidadosamente la evidencia disponible en el momento de redactarlas. Se recomienda a los profesionales sanitarios tenerlas en cuenta totalmente al emitir un juicio clínico. Sin embargo, las guías no invalidan la responsabilidad individual de los profesionales sanitarios de tomar decisiones apropiadas en las circunstancias de las pacientes individuales, en la consulta con ese paciente y en los casos en que sea apropiado y necesario con el tutor o cuidador de la paciente. También es responsabilidad del profesional sanitario verificar las reglas y regulaciones aplicables a fármacos y dispositivos a la hora de prescribirlos.

© 2013 Sociedad Europea de Cardiología. Todos los derechos reservados. Para obtener permisos, envíe un correo electrónico a: journals.permissions@oup.com

Palabras clave:

Estimulación cardiaca • Terapia de resincronización cardiaca • Marcapasos • Insuficiencia cardiaca • Síncope • Fibrilación auricular

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Abreviaturas y acrónimos.....	2
1. Preámbulo	4
2. Indicaciones para la estimulación cardiaca.....	4
2.1. Epidemiología, historia natural, fisiopatología, clasificación y diagnóstico de bradiarritmias aptas para la terapia de estimulación cardiaca permanente	6
2.2. Bradicardia persistente.....	6
2.2.1. Indicaciones para la estimulación cardiaca	7
2.2.2. Selección del modo de estimulación cardiaca.....	9
2.3. Bradicardia intermitente (documentada).....	9
2.3.1. Indicaciones para la estimulación cardiaca	11
2.3.2. Selección del modo de estimulación cardiaca.....	11
2.4. Sospecha de bradicardia (no documentada).....	11
2.4.1. Bloqueo de rama	11
2.4.2. Síncope reflejo.....	13
2.4.3. Síncope inexplicable (y caída)	15
3. Indicaciones para la terapia de resincronización cardiaca	16
3.1. Epidemiología, pronóstico y fisiopatología de la insuficiencia cardiaca apta para terapia de resincronización cardiaca.....	17
3.2. Pacientes en ritmo sinusal.....	17
3.2.1. Indicaciones para la terapia de resincronización cardiaca	17
3.2.1.1. Pacientes en clase funcional III-IV de la <i>New York Heart Association</i>	17
3.2.1.2. Pacientes en clase funcional I-II de la <i>New York Heart Association</i>	17
3.2.1.3. Selección de los pacientes: papel de las técnicas de imagen en la evaluación de los criterios de sincronización mecánica para seleccionar a los pacientes para terapia de resincronización cardiaca.....	20
3.2.2. Selección del modo de estimulación cardiaca (y optimización de la terapia de resincronización cardiaca)	22
3.3. Pacientes con fibrilación auricular.....	22
3.3.1. Pacientes con insuficiencia cardiaca, QRS ancho y fracción de eyección reducida	22
3.3.2. Pacientes con ritmo cardiaco no controlado candidatos a ablación del nodo auriculoventricular	23
3.4. Pacientes con insuficiencia cardiaca e indicaciones convencionales de marcapasos.....	24
3.4.1. Pacientes con indicación para pasar de marcapasos convencional o desfibrilador automático implantable a dispositivos de terapia de resincronización cardiaca	25
3.4.2. Estimulación cardiaca en la terapia de resincronización cardiaca <i>de novo</i> en pacientes con indicación convencional de estimulación cardiaca antibradicárdica (recomendación 2).....	26
3.5. Desfibrilador automático implantable de reserva para pacientes a los que se ha indicado terapia de resincronización cardiaca	27
3.5.1. Beneficio de añadir terapia de resincronización cardiaca a pacientes con indicaciones de desfibrilador automático implantable (recomendación 1).....	27
3.5.2. Beneficio de añadir desfibrilador automático implantable a los pacientes con indicaciones de terapia de resincronización cardiaca (recomendación 2).....	27
4. Indicaciones de estimulación cardiaca en condiciones específicas	29

4.1. Estimulación cardiaca en el infarto agudo de miocardio	29
4.2. Estimulación cardiaca después cirugía cardiaca, implantación de válvula aórtica transcáteter y trasplante de corazón.....	29
4.3. Estimulación cardiaca y terapia de resincronización cardiaca en niños y en cardiopatía congénita	30
4.4. Estimulación cardiaca en miocardiopatía hipertrófica	32
4.5. Estimulación cardiaca en enfermedades raras.....	33
4.5.1. Síndrome de QT largo	33
4.5.2. Distrofias musculares	34
4.5.3. Citopatías mitocondriales.....	34
4.5.4. Trastornos metabólicos	34
4.6. Estimulación cardiaca en el embarazo	34
4.7. Estimulación cardiaca por bloqueo auriculoventricular de primer grado (hemodinámico)	34
4.8. Algoritmos para prevenir y terminar arritmias auriculares mediante estimulación cardiaca.....	34
5. Complicaciones de la estimulación cardiaca y el implante de TRC.....	35
6. Consideraciones de manejo	36
6.1. Estimulación cardiaca de sitios alternativos en el ventrículo derecho.....	36
6.2. Reimplantación de marcapasos/TRC tras explante del dispositivo por infección.....	36
6.3. Imagen de resonancia magnética en pacientes con dispositivos cardiacos implantados.....	37
6.4. Estimulación cardiaca temporal de urgencia (transvenosa)	38
6.5. Control a distancia de la arritmia y del dispositivo	39
Bibliografía	39

Abreviaturas y acrónimos

AV: auriculoventricular
BAV 1: bloqueo auriculoventricular de primer grado
BR: bloqueo de rama
BRD: bloqueo de rama derecha
BRI: bloqueo de rama izquierda
BS: bradicardia sinusal
Cardio-RM: cardiorresonancia magnética
CGPC: Comité de Guías de Práctica Clínica
DAI: desfibrilador automático implantable
DM-ED: distrofia muscular de Emery-Dreifuss
DSVI: disfunción sistólica del ventrículo izquierdo
EAT: estimulación antitaquicárdica
ECG: electrocardiograma
EEF: estudio electrofisiológico
ESC: Sociedad Europea de Cardiología
FA: fibrilación auricular
FE: fracción de eyección
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FV: fibrilación ventricular
GBI: grabador de bucle implantable
HR: <i>hazard ratio</i>
HV: His-ventricular
IC: insuficiencia cardiaca
IC95%: intervalo de confianza del 95%
ICC: insuficiencia cardiaca congestiva
IM: insuficiencia mitral
MCH: miocardiopatía hipertrófica
NYHA: <i>New York Heart Association</i>
OR: <i>odds ratio</i>
QALY: años de vida ajustados por calidad de vida
RCIV: retraso de conducción intraventricular
RIV: retraso interventricular

RS: ritmo sinusal
 SQTl: síndrome de QT largo
 SSE: síndrome del seno enfermo
 TA: taquiarritmia auricular
 TAVI: implantación transcáteter de válvula aórtica
 TRC: terapia de resincronización cardiaca
 TRC-D: terapia de resincronización cardiaca y desfibrilador
 TRC-M: terapia de resincronización cardiaca y marcapasos
 TRNS: tiempo de recuperación del nodo sinusal
 TV: taquicardia ventricular
 VD: ventrículo derecho
 VI: ventrículo izquierdo

APÉNDICES

Las referencias adicionales se mencionan con la letra 'w' en el texto principal y se pueden encontrar en los apéndices en internet junto con cinco figuras (1, 6, 7, 9, 11 y 12) y diez tablas (3-5, 9, 11, 12, 19 y 21-23). Solo están disponibles en inglés en el sitio *web* de la ESC: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/cardiacc-pacing-and-cardiac-resynchronisationtherapy.aspx>

1. PREÁMBULO

Las guías resumen y evalúan todas las evidencia disponibles en el momento de redactarlas sobre una cuestión particular, con el objetivo de ayudar a los médicos en la selección de las mejores estrategias de tratamiento para el paciente individual, con una enfermedad determinada, teniendo en cuenta el impacto en el resultado, así como el cociente riesgo/beneficio de medios diagnósticos o terapéuticos particulares. Las guías no sustituyen a los libros de texto, sino que los complementan y cubren los temas del Plan de Estudio Principal de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Las guías y las recomendaciones deben ayudar a los médicos a tomar decisiones en su práctica diaria. Sin embargo, el médico responsable es quien debe tomar las decisiones finales acerca de un paciente individual.

En los últimos años, la ESC y otras sociedades y organizaciones han publicado gran número de GPC. Debido al impacto en la práctica clínica, se establecieron criterios de calidad para el desarrollo de guías para que todas las decisiones sean transparentes para el usuario. Las recomendaciones para formular y publicar las GPC de la ESC se encuentran en el sitio *web* de la ESC (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>). Las GPC de la ESC representan la posición oficial de la ESC sobre un tema dado y se actualizan con regularidad.

La ESC seleccionó a los miembros de este Grupo de Trabajo para representar a profesionales involucrados en la asistencia médica de los pacientes con esta enfermedad. Los expertos seleccionados en el terreno realizaron una revisión completa de la evidencia publicada para el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de una enfermedad dada según la política del Comité de Guías de Práctica Clínica (CGPC)

de la ESC. Se realizó una valoración crítica de los procedimientos de diagnóstico y terapéuticos que incluyó la valoración del cociente riesgo/beneficio. Se incluyeron los cálculos de resultados sanitarios previstos para poblaciones más grandes en caso de que hubiera datos. El nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación de opciones de tratamiento particulares se ponderaron y clasificaron según escalas predefinidas, como se indica en las tablas 1 y 2.

Los expertos de los paneles de redacción y revisión completaron formularios de declaración de intereses que se pudiera considerar como fuentes reales o potenciales de conflicto de intereses. Estos formularios están compilados en un archivo y se pueden consultar en el sitio *web* de la ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Cualquier cambio en las declaraciones de intereses que se produjera durante el periodo de redacción se notificará a la ESC y se actualizará. El Grupo de Trabajo recibió todo su apoyo económico de la ESC, sin ninguna participación de la industria sanitaria.

El CGPC de la ESC supervisa y coordina la preparación de nuevas guías producidas por los Grupos de Trabajo, grupos de expertos o paneles de consenso. El CGPC también es responsable del estudio de aprobación de estas GPC. Las guías de la ESC se someten a una revisión exhaustiva por parte del CGPC y expertos externos. Después de las revisiones apropiadas, las aprueban todos los expertos involucrados en el Grupo de Trabajo. El CGPC aprueba el documento finalizado para su publicación en *European Heart Journal*.

La tarea de desarrollar las GPC cubre no solo la integración de la investigación más reciente, sino también la creación de herramientas educativas y la implementación de programas de recomendaciones. Para implementar las guías, se producen versiones de guías condensadas de bolsillo, diapositivas de resumen, folletos con mensajes esenciales y una versión electrónica para aplicaciones digitales (*smartphones*, etc.). Estas versiones son abreviadas, por lo que, si es necesario, siempre habría que remitirse a la versión a texto completo que está disponible gratuitamente en el sitio *web* de la ESC. Se recomienda a las Sociedades Nacionales de la ESC aprobar, traducir e implementar las GPC de la ESC. Los programas de implementación son necesarios porque se ha revelado que el resultado de la enfermedad puede tener la influencia favorable de la aplicación cuidadosa de las recomendaciones clínicas.

Las encuestas y los registros son necesarios para verificar que la práctica diaria está en línea con lo que se recomienda en las guías, con lo que se completa el círculo entre la investigación clínica, la redacción de las guías y su implementación en la práctica clínica.

Tabla 2
Niveles de evidencia

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

Tabla 1
Clases de recomendación

Clases de recomendación	Definición	Denominación propuesta
Clase I	Evidencia y/o acuerdo general en que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo	Se recomienda/está indicado
Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento	
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia	Se debe considerar
Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión	Se puede recomendar
Clase III	Evidencia o acuerdo general en que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial	No se recomienda

Sin embargo, las guías no anulan la responsabilidad individual de los profesionales sanitarios de tomar decisiones apropiadas en las circunstancias de los pacientes individuales, en consulta con dicho paciente y, cuando sea apropiado y necesario, con el responsable o cuidador del paciente. También es la responsabilidad del profesional sanitario verificar las reglas y regulaciones aplicables a los fármacos y dispositivos en el momento de prescribirlos.

2. INDICACIONES PARA LA ESTIMULACIÓN CARDIACA

2.1. Epidemiología, historia natural, fisiopatología, clasificación y diagnóstico de bradiarritmias aptas para terapia de estimulación cardiaca permanente

Epidemiología

Se desconoce la prevalencia de las bradiarritmias que requieren estimulación permanente. Pero se puede obtener una aproximación del análisis de grandes bases de datos. Se ha descrito una amplia variabilidad entre los países europeos en cuanto al número de implantaciones de marcapasos, reflejo de las diferencias en los datos demográficos y en la prevalencia de la enfermedad, pero también podría indicar una insuficiencia en la recogida de los datos (fig. web 1)^{w1,w2}. Por otra parte, es probable que algunos pacientes que reciben un marcapasos no cumplan los criterios de la actual GPC. Hay más detalles clínicos disponibles procedentes de algunos registros nacionales (tabla web 3)^{w3-w8}.

Historia natural y papel de la estimulación cardiaca

Inevitablemente, el conocimiento de la historia natural de las bradiarritmias graves proviene de estudios muy antiguos realizados a principios de la era del marcapasos. Por lo tanto, en algunas situaciones la eficacia de la estimulación cardiaca se deduce, más que quedar probada por ensayos clínicos aleatorizados.

Bloqueo auriculoventricular

La muerte de pacientes con bloqueo auriculoventricular (BAV) no tratado se debe no solo a la insuficiencia cardiaca (IC) debido al bajo rendimiento cardiaco, sino también a la muerte cardiaca súbita secundaria a asistolia prolongada o taquicardia ventricular secundaria a bradicardia. Aunque no se han realizado ensayos clínicos aleatorizados formales sobre estimulación cardiaca en el BAV, a partir de varios estudios de observación está claro que la estimulación cardiaca previene la recurrencia del síncope y mejora la supervivencia de adultos y niños (véase la sección 4.3)^{w9-w13}.

En pacientes con BAV de primer grado (BAV1) y de segundo grado tipo I con marcada prolongación del PR, pequeños estudios no controlados indican una mejoría sintomática y funcional, cuando se normaliza el intervalo PR con la estimulación cardiaca bicameral (resincronización auriculoventricular [AV])^{w14-w16}.

Disfunción del nodo sinusal

No hay evidencia de que la estimulación cardiaca prolongue la supervivencia de los pacientes con disfunción del nodo sinusal. De hecho, la supervivencia total y el riesgo de muerte cardiaca repentina de los pacientes con síndrome del seno enfermo (SSE) (independientemente de los síntomas) son similares a los de la población general^{w17,w18}. Sin embargo, la tromboembolia sistémica es común en pacientes con SSE no tratado. En una revisión de la literatura^{w18}, la embolia sistémica se dio en el 15,2% de los pacientes con SSE sin estimulación cardiaca, en comparación con el 1,3% de los controles apareados por edad; la incidencia de la fibrilación auricular (FA) en pacientes sin estimulación cardiaca fue del 8,2% en el diagnóstico ini-

cial y aumentó al 15,8% durante un seguimiento medio de 38 meses. No hay estudios controlados que comparen los episodios embólicos de los pacientes no tratados con los de los tratados. En la misma revisión^{w18}, la de embolia con marcapasos VVI fue del 12,3%, no muy diferente de la incidencia en pacientes no tratados. En una revisión sistemática de estudios aleatorizados amplios², hubo una reducción significativa de los accidentes cerebrovasculares (ACV) (*hazard ratio* [HR] = 0,81) y FA (HR = 0,80) con la estimulación cardiaca auricular (AAI o DDD) en comparación con la estimulación cardiaca VVI; estos efectos fueron más pronunciados en pacientes con disfunción del nodo sinusal que en los que no la tenían, pero se asociaban a un beneficio en la supervivencia. Finalmente, el reciente estudio DANPACE mostró que la estimulación cardiaca AAIR se asocia a mayor incidencia de FA paroxística que la estimulación cardiaca bicameral³.

Bradicardia (funcional) extrínseca

Como el pronóstico es benigno, similar al de la población general, la única razón de la estimulación cardiaca es prevenir el síncope recurrente (traumático).

Fisiopatología y clasificación

Las bradiarritmias que requieren estimulación cardiaca pueden estar causadas por una variedad de etiologías (tabla web 4) y la identificación precoz de una causa potencialmente reversible es el primer paso para el tratamiento. En 277 pacientes referidos a un departamento de urgencias por bradicardia de riesgo, los efectos secundarios de los fármacos eran la causa de la bradicardia en el 21%, el infarto agudo de miocardio en el 14%, la intoxicación en el 6% y los trastornos electrolíticos en el 4% de los casos^{w19}.

En general, cuando se excluye una causa transitoria o reversible, la indicación para la estimulación cardiaca se determina según la gravedad de la bradicardia y no por su etiología. La presentación clínica es más útil para seleccionar a los pacientes para la terapia de estimulación cardiaca permanente (fig. 2) y se le dará seguimiento en esta guía.

El principal efecto fisiológico de la bradicardia es disminuir el rendimiento cardiaco. Mientras los cambios en el volumen-latido compensan la disminución del ritmo cardiaco, los pacientes con bradicardia profunda pueden permanecer completamente asintomáticos. El BAV1 y el de segundo grado tipo I con marcada prolongación del PR (> 0,3 s) pueden causar síntomas, porque la contracción auricular ocurre muy temprano en la diástole, a expensas del llenado diastólico precoz, y podría darse insuficiencia mitral (IM) diastólica entre el final del llenado auricular y el inicio de la contracción ventricular (véase la sección 4.8)^{w14-w16}.

Mientras las formas permanentes de bradiarritmia están causadas por una enfermedad intrínseca del nodo sinusal o del sistema de conducción AV, la etiología de la bradiarritmia intermitente puede ser difícil de determinar. Los mecanismos (electrofisiológicos) intrínsecos puros incluyen BAV intermitente/paroxístico iniciado por complejos auriculares, His o ventriculares prematuros, aumento del ritmo cardiaco (BAV taquidependiente) o disminución del ritmo cardiaco (BAV bradidependiente)^{w20,w21} o bloqueo sinoauricular después de la terminación de la taquicardia en el síndrome de bradicardia-taquicardia, que desenmascara un daño de las propiedades automáticas del nodo sinoauricular^{w22}. Cuando estas características están ausentes, los trastornos del sistema nervioso autónomo o de los mecanismos neurohumorales (p. ej., del metabolismo de la adenosina) pueden explicar la bradicardia intermitente sola o junto con una anomalía cardiaca intrínseca del nodo sinusal o conducción AV^{w4,w23,w24}.

En conclusión, mientras la bradicardia persistente indica claramente un BAV intrínseco o SSE, el significado de la bradicardia intermitente está menos claro, como resultado de contribuciones variables de mecanismos intrínsecos y extrínsecos. A menudo, un médico

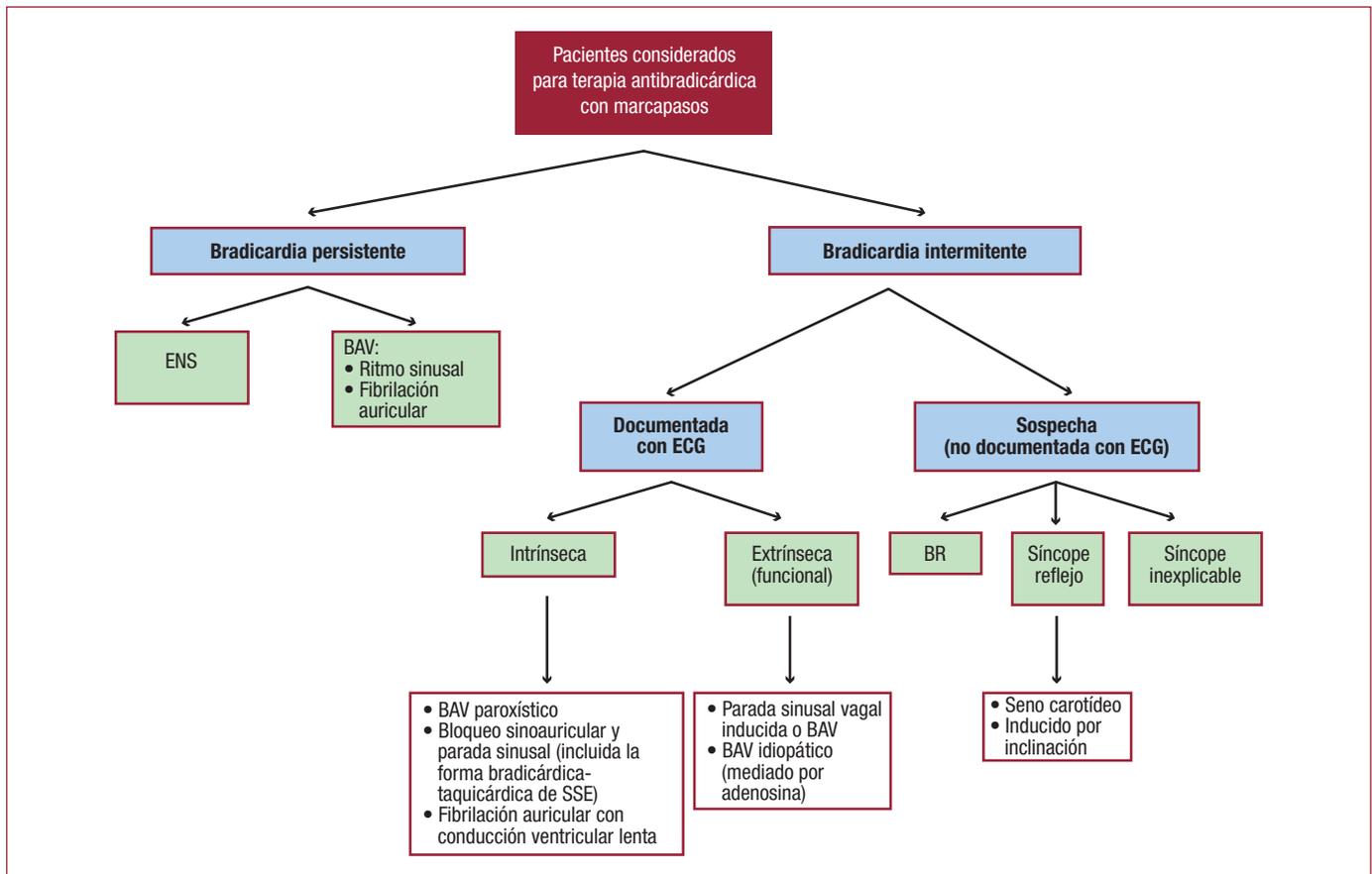


Figura 2. Clasificación de bradiarritmias basada en la presentación clínica del paciente. BAV: bloqueo auriculoventricular; BR: bloqueo de rama; ECG: electrocardiograma; ENS: enfermedad del nodo sinusal; SSE: síndrome del seno enfermo.

puede diagnosticar el mismo episodio (bradicardia intermitente) como arritmia cardíaca primaria y otro, como un reflejo cardioinhibitorio. El problema se complica aún más porque el diagnóstico de la bradicardia intermitente a menudo solo se presume, pero no está documentado en el electrocardiograma (ECG). En general, se invocará un mecanismo reflejo con mayor probabilidad cuando la bradicardia intermitente no esté documentada, mientras que si la bradicardia está documentada, se clasificará como BAV o SSE.

Diagnóstico

La bradicardia sinusal (BS) y el BAV pueden ser completamente asintomáticos en individuos jóvenes y sanos o durante el sueño, pero los pacientes con bradiarritmia persistente o frecuente a menudo son sintomáticos. La fatiga fácil, la reducción de la capacidad de ejercicio y los síntomas de IC son comunes en la bradiarritmia persistente. Los síntomas sutiles son irritabilidad, lasitud, falta de concentración, apatía, olvido y mareo. El mareo, el presíncope y el síncope son síntomas comunes con formas graves intermitentes de bradiarritmias y se deben a una disminución repentina del flujo sanguíneo cerebral (tabla web 5).

Por lo general, el diagnóstico de la bradiarritmia se hace a partir de un ECG estándar cuando es persistente y a partir de ECG estándar o grabaciones de ECG más largas (monitorización ambulatoria o grabador de bucle implantable (GBI)) cuando es intermitente. Las pruebas de provocación o un estudio electrofisiológico (EEF) pueden requerirse cuando hay sospecha de bradicardia pero no está documentada (fig. 2).

Como no hay un ritmo cardíaco definido por debajo del cual se indique el tratamiento, la correlación entre los síntomas y la bradiarritmia es esencial para decidir si es necesaria la terapia de estimula-

ción cardíaca. Esto puede ser difícil de establecer en pacientes con mecanismos que compiten por sus síntomas (p. ej., IC o enfermedad pulmonar). Otro dilema común es el paciente con bradicardia persistente y síntomas intermitentes (p. ej., síncope en pacientes con BS leve persistente o FA permanente con ritmo ventricular bajo). En pacientes con BS moderada seleccionados, un tiempo largo de recuperación del nodo sinusal en el EEF indica un posible mecanismo bradiarritmico para el síncope¹. En general, se justifica un intento de obtener documentación de ECG durante el síncope (correlación síntoma-arritmia) (véase más adelante).

Cuando la bradiarritmia intermitente se sospecha pero no está probada, se debe confirmar documentándola en el ECG o, alternativamente, mediante pruebas de laboratorio^{w25}. Las pruebas más útiles y su rendimiento diagnóstico aparecen en la tabla 6.

• *Monitorización por ECG.* La monitorización a corto plazo (Holter, telemetría y grabador de bucle externo), inmediatamente después del episodio índice, es útil en pacientes que tienen síntomas muy frecuentes (al menos una vez por semana). Debido a que la mayoría de los

Tabla 6
Diagnóstico de síncope bradiarritmico después de la evaluación inicial: pruebas más útiles

Estrategia de monitorización electrocardiográfica prolongada	Estrategia de prueba de provocación (laboratorio)
Holter	Masaje del seno carotídeo
Grabador de bucle externo	Prueba de mesa basculante
Telemetría en el hogar	Estudio electrofisiológico
Grabador de bucle implantable	Prueba de esfuerzo

Tabla 7
Técnicas propuestas para monitorización por ECG según la frecuencia de los síntomas

Frecuencia de los síntomas	Técnicas de monitorización por ECG
• Diariamente	• Holter de 24 h, monitorización telemétrica en el hospital
• Cada 2-3 días	• Holter de 48-72 h, monitorización telemétrica en el hospital
• Semanal	• Holter de 7 días o grabador de bucle externo
• Mensual	• Grabador de bucle externo 14-30 días
• Menos de una vez por mes	• Grabador de bucle implantable

ECG: electrocardiograma.

pacientes con síncope tienen síntomas no frecuentes, que se repiten en meses o años, suelen ser necesarios los GBI para establecer el diagnóstico (tabla 7). El rendimiento diagnóstico del GBI es una función de la duración de la monitorización. Se calcula que el rendimiento diagnóstico actuarial es de un 43-50% en 2 años y un 80% en 4 años^{5,w26-w28}.

• *Pruebas de laboratorio.* La hipótesis es que las anomalías provocadas tendrán el mismo mecanismo que un episodio espontáneo. La prueba de mesa inclinada y el masaje del seno carotídeo se indican cuando hay sospecha de síncope reflejo en el contexto de una presentación atípica (no diagnóstica por sí sola). El EEF se indica cuando hay sospecha de síncope debido a arritmia en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, BS, bloqueo de rama (BR) o palpitaciones repentinas y breves no documentadas. Las pruebas de ejercicio se indican a pacientes que sufren el síncope al realizar esfuerzos o poco después. Debido a que las falsas respuestas positivas y negativas son bastante comunes en todas estas pruebas, la interpretación de las respuestas requiere conocer el contexto clínico en que ocurrió el síncope espontáneo. El conocimiento del ritmo y la respuesta hemodinámica durante un episodio espontáneo es «la regla de oro» ideal para la evaluación.

La estrategia de monitorización prolongada proporciona evidencia fiable de la exactitud diagnóstica, pero el diagnóstico y la terapia se retrasan, a menudo mucho tiempo, hasta que se pueda documentar un episodio, y el episodio recurrente puede causar daño o incluso la muerte. Por el contrario, la estrategia de pruebas de laboratorio tiene la ventaja de un diagnóstico y un tratamiento inmediatos, pero se ve obstaculizada por un riesgo significativo de diagnóstico erróneo.

2.2. Bradicardia persistente

Esta sección se refiere a la bradicardia adquirida en adultos. Remítase a la sección 4.3. para la bradicardia en niños y en la cardiopatía congénita.

2.2.1. Indicaciones para la estimulación cardiaca

Enfermedad del nodo sinusal (recomendaciones 1-3)

En general, la BS es una indicación para la estimulación cardiaca solo si la bradicardia es sintomática. Los síntomas podrían estar presentes en reposo, pero con más frecuencia aparecen durante el ejercicio. El efecto de la estimulación cardiaca en la historia natural de las bradiarritmias proviene de antiguos estudios no aleatorizados, realizados a principios de la era del marcapasos, que señalaban mejoría sintomática con la estimulación cardiaca⁶⁻⁹. En un ensayo controlado y aleatorizado¹, se aleatorizó 107 pacientes con enfermedad del nodo sinusal sintomática (media de edad, 73 ± 11 años) a ningún tratamiento, teofilina oral o terapia con marcapasos bicameral sensible al ritmo, y se les dio un seguimiento medio de 19 ± 14 meses. Durante el seguimiento, la ocurrencia de síncope e IC en el grupo con marcapa-

pasos fue menor que en los otros grupos. Debido a que no se sabe que la estimulación cardiaca prolongue la supervivencia de los pacientes con disfunción del nodo sinusal, actualmente la estimulación cardiaca permanente se usa para aliviar síntomas atribuidos a bradicardia en pacientes con enfermedad del nodo sinusal. Si se excluye una relación causa-efecto entre la bradicardia y los síntomas, no se indica la estimulación cardiaca.

Incluso si la calidad de la evidencia es moderada, hay un fuerte consenso en que los pacientes con enfermedad del nodo sinusal sintomática se beneficiarán con la estimulación cardiaca para aliviar el síntoma.

Sin embargo, en muchos pacientes, las manifestaciones clínicas de la enfermedad del nodo sinusal son más insidiosas, y no está claro que se pueda atribuir los síntomas a una inadecuada respuesta de ritmo cardiaco a actividades de la vida diaria. Las pruebas de ejercicio (incluidas las pruebas cardiopulmonares) pueden usarse para evaluar la capacidad de ejercicio, pero la gama de ritmos cardiacos en respuesta al ejercicio en individuos es amplia, por lo que los criterios estándares para la incompetencia cronotrópica no son fiables. Una respuesta anormal o amortiguada del ritmo cardiaco al bloqueo autonómico con propranolol (0,2 mg/kg por vía intravenosa) seguido de atropina (0,04 mg/kg) en raras ocasiones podría ser útil para identificar a los pacientes con incompetencia cronotrópica y distinguir las formas intrínsecas de disfunción del nodo sinusal de las extrínsecas^{w29}.

Debido a la moderada calidad de la evidencia y la gran variabilidad entre los pacientes, que dificulta establecer la naturaleza de los síntomas, la utilidad de la estimulación cardiaca en pacientes con incompetencia cronotrópica es incierta y se debe tomar la decisión analizando caso por caso.

En un estudio controlado y prospectivo^{w30}, se comparó el resultado a largo plazo de 470 pacientes mayores de 60 años con BS asintomática (ritmo cardiaco < 55 lpm) con el de 2.090 pacientes sin bradicardia. Durante el seguimiento medio posterior de 7,2 años, muy pocos pacientes en uno u otro grupo necesitaron un marcapasos (el 9 y el 5% respectivamente). Un análisis multivariable mostró que los pacientes con bradicardia tenían menos mortalidad, lo que indica un efecto protector de la bradicardia. Una tasa de implantación anualizada baja, < 1% por año, habla en contra de la implantación de marcapasos en pacientes con bradicardia asintomática.

Aunque la calidad de la evidencia es moderada, hay fuerte consenso en que los pacientes con BS asintomática no se benefician con la estimulación cardiaca.

Perspectivas clínicas

• Los pacientes con enfermedad del nodo sinusal generalmente son ancianos y con frecuencia tienen una cardiopatía concomitante. En estas situaciones, la clara demostración de relación causa-efecto entre síntomas y enfermedad del nodo sinusal a menudo es difícil de lograr.

• Es crucial distinguir entre la bradicardia fisiológica, debida a condiciones autonómicas o efectos de entrenamiento, y la bradicardia inadecuada que requiere estimulación cardiaca permanente. Por ejemplo, la BS (aunque sea de 40-50 lpm en reposo o tan lento como 30 lpm durante el sueño) se acepta como un hallazgo fisiológico que no requiere estimulación cardiaca en atletas entrenados.

• Cuando la bradicardia es inducida o exacerbada por fármacos concomitantes que afectan a la función del nodo sinusal, se debería considerar la interrupción del fármaco como una alternativa a la estimulación cardiaca. Sin embargo, puede que la reducción de la dosis del fármaco no resuelva la bradicardia.

Bloqueo auriculoventricular adquirido (recomendaciones 4-6)

En contraste con la BS, el BAV puede requerir terapia con marcapasos por razones pronósticas y se puede indicar estimulación cardiaca a pacientes asintomáticos. Aunque no se han realizado ensayos clínicos aleatorizados formales de estimulación cardiaca en pacientes con BAV de segundo grado tipo II o de tercer grado, varios estudios de observación realizados a principios de la era del marcapasos señalan que la estimulación cardiaca previene la recurrencia del síncope y mejora la supervivencia en adultos^{w9-w13}.

En el BAV de segundo grado tipo I, la indicación para estimulación cardiaca permanente resulta polémica, a menos que el BAV cause síntomas o se produzca retraso de conducción en los niveles intrahisianos o infrahisianos^{w31-w36}. En ocasiones resulta difícil determinar la relación causa-efecto de los síntomas, sobre todo cuando son inespecíficos y sutiles. La progresión hasta completar el bloqueo cardiaco es probable cuando hay un complejo QRS ancho^{w35,w37,w38}.

Aunque la calidad de la evidencia es moderada, hay fuerte consenso en que la estimulación cardiaca permanente se indica a pacientes con BAV de tercer grado o de segundo grado tipo II. En pacientes con BAV de segundo grado tipo I, la decisión sobre la estimulación cardiaca es discutible, teniendo en cuenta la intensidad de los síntomas y el riesgo de la progresión a BAV completo.

Indicación de estimulación cardiaca para pacientes con bradicardia persistente

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
1. <i>Enfermedad del nodo sinusal</i> La estimulación cardiaca está indicada si los síntomas son claramente atribuibles a la bradicardia	I	B	1,6-9
2. <i>Enfermedad del nodo sinusal</i> La estimulación cardiaca está indicada si es probable que los síntomas se deban a la bradicardia, aunque la evidencia no es concluyente	IIb	C	—
3. <i>Enfermedad del nodo sinusal</i> La estimulación cardiaca no está indicada para pacientes con BS asintomática o debida a causas reversibles	III	C	—
4. <i>BAV adquirido</i> La estimulación cardiaca está indicada para pacientes con BAV de segundo grado tipo 2 o de tercer grado independientemente de los síntomas	I	C	—
5. <i>BAV adquirido</i> Se debe considerar la estimulación cardiaca para pacientes BAV de segundo grado tipo 1 que causa síntomas o se localiza en los niveles intrahisiano o infrahisiano en el estudio electrofisiológico	IIa	C	—
6. <i>BAV adquirido</i> La estimulación cardiaca no está indicada para pacientes con BAV debido a causas reversibles	III	C	—

BAV: bloqueo auriculoventricular; BS: bradicardia sinusal.

^aClase de la recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias en que se apoyan las recomendaciones.

2.2.2. Selección del modo de estimulación cardiaca

En un estudio¹⁰ se comparó la estimulación cardiaca auricular con la ventricular. La estimulación cardiaca (ventricular y auricular) bicameral se comparó con la de una cámara en cinco estudios aleatorizados multicéntricos paralelos^{3,11,14}, un metanálisis de estudios aleatorizados² y una revisión sistemática que también incluyó 30 comparaciones cruzadas aleatorizadas y cuatro análisis económicos¹⁵. Los resultados pueden resumirse (véase la tabla 8): en comparación con la estimulación cardiaca de una cámara, la bicameral aporta

beneficios pequeños pero potencialmente importantes en pacientes con enfermedad del nodo sinusal o BAV. No se observó ninguna diferencia en cuanto a la mortalidad. La estimulación cardiaca bicameral se asoció a tasas de FA y ACV inferiores, pero no de IC, aunque en algunos estudios se mostraron tendencias a favor de la estimulación cardiaca bicameral. El efecto en la FA fue más marcado en los estudios que incluyeron a personas con enfermedad del nodo sinusal. Más de un cuarto de los participantes con estimulación cardiaca VVI tuvieron «síndrome de marcapasos», lo que reduce la calidad de vida. En estudios cruzados, los síntomas del síndrome de marcapasos (disnea, mareo, palpitaciones, pulsaciones y dolor torácico) se redujeron reprogramando al modo bicameral. En general, la estimulación cardiaca bicameral se asocia a mejor rendimiento durante el ejercicio que con la estimulación cardiaca VVI a frecuencia fija pero no con la que adapta la frecuencia cardiaca (VVIR). Los dispositivos bicamerales son más caros debido al electrodo adicional, son más largos y es mayor el riesgo de complicaciones. Debido a las consecuencias clínicas adicionales del síndrome de marcapasos y de la FA (y sus secuelas), la diferencia de coste total entre los sistemas sencillos y los dobles no fue grande durante un periodo de 5 años.

Un antiguo estudio indica que los pacientes que recibieron estimulación cardiaca en el modo AAI tuvieron menos incidencia de FA, episodios tromboembólicos, IC, mortalidad cardiovascular y mortalidad total¹⁰ que quienes recibieron estimulación cardiaca en el modo VVI. Sin embargo, aún no está claro si hay alguna diferencia entre la estimulación cardiaca AAIR y la estimulación cardiaca bicameral^{w39}. En el reciente estudio DANPACE³ se aleatorizó a 1.415 pacientes a estimulación cardiaca AAIR o estimulación cardiaca bicameral y se les dio seguimiento durante una media de 5,4 años. No hubo diferencias en cuanto a la mortalidad por cualquier causa (objetivo primario). La estimulación cardiaca AAIR se asoció a mayor incidencia de FA paroxística (HR = 1,27) y aumento de 2 veces en el riesgo de reintervención de marcapasos (HR = 1,99). Finalmente, la desventaja de la AAIR es que cada año sufre BAV un 0,6-1,9% de los pacientes con enfermedad del nodo sinusal^{3,10,15,w40}. Estas conclusiones respaldan el uso sistemático de estimulación cardiaca bicameral, en lugar de la AAIR, en pacientes con enfermedad del nodo sinusal.

Enfermedad del nodo sinusal (recomendación 7)

En pacientes con BS persistente, la estimulación cardiaca bicameral es el modo de estimulación cardiaca de primera elección (fig. 3). Los resultados del estudio DANPACE no respaldan el uso sistemático de estimulación cardiaca AAIR en estos pacientes³. La estimulación cardiaca del ventrículo derecho (RV) innecesaria debería evitarse sistemáticamente en pacientes con BS, ya que podría empeorar la FA y la IC^{16,17}. Sin embargo, programar un intervalo AV excesivamente largo para evitar la estimulación cardiaca del VD en pacientes con conducción AV prolongada podría ser desventajoso desde el punto de vista hemodinámico por causar IM diastólica, lo que podría causar síntomas y FA^{w41,w42}. Este Grupo de Trabajo opina que en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) muy reducida e indicación para estimulación cardiaca por enfermedad del nodo sinusal, se debería considerar la TRC si se espera un alto porcentaje de estimulación cardiaca ventricular (véase la sección 3.4 sobre TRC).

Aunque hay evidencia de la superioridad de la estimulación cardiaca VVIR sobre la VVI en cuanto a las mejoras de la capacidad de ejercicio con la estimulación cardiaca DDD comparada con la DDDR (ambos tipos son bicamerales) no han sido concordantes. En dos estudios pequeños de pacientes con incompetencia cronotrópica^{w43,w44} que compararon la estimulación cardiaca DDD y la DDDR, esta última mejoró la calidad de vida y la capacidad de ejercicio, pero un estudio aleatorizado multicéntrico mas amplio (ADEPT)^{w45} no constató diferencias entre los pacientes con respuesta del ritmo cardiaco moderadamente deprimida frente al ejercicio.

Tabla 8

Resultado de los estudios aleatorizados y controlados sobre estimulación bicameral en comparación con la ventricular

Resultado	Ref.	Beneficio de la estimulación bicameral sobre la ventricular	Notas
Muerte por cualquier causa	2,11-15	Ningún beneficio	
Accidente cerebrovascular, embolias	2,11-15	Beneficio (solo en metanálisis, no en un solo estudio)	HR = 0,80 ¹² . Mayor beneficio en SSE
Fibrilación auricular	2,11-15	Beneficio	HR = 0,81 ¹² y HR = 0,76 ¹³ . Mayor beneficio en SSE
IC, hospitalización por IC	2,11,12,14,15	Sin beneficio	
Capacidad de ejercicio	15	Beneficio	Mejora media general estandarizada del 35%. No significativa comparada con la VVIR
Síndrome de marcapasos	11,13,15	Beneficio	Documentado en hasta el 25% de los pacientes con VVI
Estado funcional	11,12,15	Ningún beneficio	
Calidad de vida	11-13,15	Variable	Tendencia constante en el efecto en la calidad de vida, pero el tamaño no se puede calcular de manera fiable
Complicaciones	2,11-13,15	Más complicaciones con la bicamerales	Mayor tasa de desplazamiento del electrodo (el 4,25 y el 1,4%) y estimulación cardíaca inadecuada (el 1,3 y el 0,3%)

IC: insuficiencia cardíaca; HR: *hazard ratio*; SSE: síndrome del seno enfermo.

Hay evidencia de la superioridad de la estimulación cardíaca bicameral sobre la estimulación cardíaca ventricular. La evidencia es más sólida para pacientes con enfermedad del nodo sinusal. Es poco probable que estudios adicionales cambien nuestra confianza en la estimación del efecto. La evidencia de la superioridad de la estimulación cardíaca bicameral respecto a la estimulación cardíaca auricular de una sola cámara es más débil.

Aunque hay suficiente evidencia de la superioridad de la estimulación cardíaca ventricular con respuesta en frecuencia respecto a la estimulación cardíaca con ritmo fijo en cuanto a la mejora de la calidad de vida y la capacidad de ejercicio, esta evidencia es mucho más débil en la estimulación cardíaca bicameral con o sin características de respuesta en frecuencia.

Perspectivas clínicas

En pacientes con enfermedad del nodo sinusal, la estimulación cardíaca bicameral confiere una moderada reducción de FA y ACV, pero no de la hospitalización por IC o muerte, en comparación con la estimulación cardíaca ventricular.

La estimulación cardíaca bicameral reduce el riesgo de síndrome de marcapasos, que ocurre en más de 1/4 pacientes con enfermedad del nodo sinusal o BAV. El síndrome de marcapasos se asocia a reducción de la calidad de vida y a menudo justifica la preferencia de la estimulación cardíaca bicameral. Aunque es un resultado menos duro, el síndrome de marcapasos se asocia a reducción de la calidad de vida y justifica la preferencia de la estimulación cardíaca bicameral cuando sea razonable.

Bloqueo auriculoventricular adquirido (recomendación 8)

En grandes estudios aleatorizados paralelos no se pudo demostrar superioridad de la estimulación cardíaca bicameral sobre la estimulación cardíaca ventricular en cuanto a los difíciles objetivos clínicos de mortalidad y morbilidad^{2,11,13,14}. El beneficio de la estimulación cardíaca bicameral sobre la estimulación cardíaca ventricular se debe fundamentalmente a que evita el síndrome de marcapasos, que ocurre en más de 1/4 pacientes con BAV, y mejora la capacidad de ejercicio¹⁵. Este efecto se observó de manera constante en 26 estudios cruzados¹⁵. Aunque es un resultado menos duro, el síndrome de marcapasos se asocia a reducción de la calidad de vida y justifica la preferencia de la estimulación cardíaca bicameral cuando sea razonable (fig. 3).

Hay fuerte evidencia de la superioridad de la estimulación cardíaca bicameral sobre la estimulación cardíaca ventricular, limitada a

la mejoría de los síntomas. Contradictoriamente, también hay fuerte evidencia de no superioridad en cuanto a la supervivencia y la morbilidad. En consecuencia, la indicación para el modo bicameral es débil y la decisión sobre el modo de estimulación cardíaca se debería tomar en cada caso particular teniendo en cuenta el aumento del riesgo de complicaciones y costes de la estimulación cardíaca bicameral. Es poco probable que más estudios cambien nuestra confianza en la estimación del efecto.

Perspectivas clínicas:

- En pacientes con BAV, la estimulación cardíaca bicameral no reduce la morbilidad (hospitalización, IC) o mortalidad, comparada con la estimulación cardíaca ventricular.

- En pacientes con BAV (incluidos aquellos con BS e intervalo PR largo) que posiblemente requieran un alto porcentaje de estimulación cardíaca ventricular, se debe considerar la TRC si hay síntomas clínicos de IC y FEVI muy reducida (véase la sección 3.4 sobre TRC).

- Consejo para el seguimiento: se aconseja activar el algoritmo de cambio de modo; la evolución de la FA durante el seguimiento se debe evaluar mediante el diagnóstico del dispositivo con miras a la terapia anticoagulante cuando sea necesaria; la función de respuesta al ritmo se debe programar correctamente durante la implantación y hay que reexaminarla durante el seguimiento; finalmente, el porcentaje de estimulación cardíaca ventricular se debe evaluar en cada seguimiento, para minimizarlo en lo posible.

Fibrilación auricular permanente y bloqueo auriculoventricular (recomendación 9)

La estimulación cardíaca sensible al ritmo se asocia a mejor rendimiento durante el ejercicio, mejora en las actividades diarias, disminución de síntomas de disnea, dolor torácico y palpitaciones y mejora de la calidad de vida respecto a la estimulación cardíaca con ritmo fijo^{w46-w48}. Por lo tanto, la estimulación cardíaca adaptable según el ritmo es el modo de estimulación cardíaca de primera elección y se debería abandonar la estimulación cardíaca VVI con ritmo fijo para pacientes con FA permanente y BAV (fig. 4). Este Grupo de Trabajo opina que el ritmo mínimo se debe programar más alto (p. ej., 70 lpm) que para pacientes con SR para intentar compensar la pérdida del llenado auricular activo, y el ritmo máximo del sensor se debe programar restrictivamente (p. ej., 110-120 lpm), para evitar la «sobrestimulación cardíaca», es decir, la estimulación con un ritmo cardíaco más rápido de lo necesario, lo

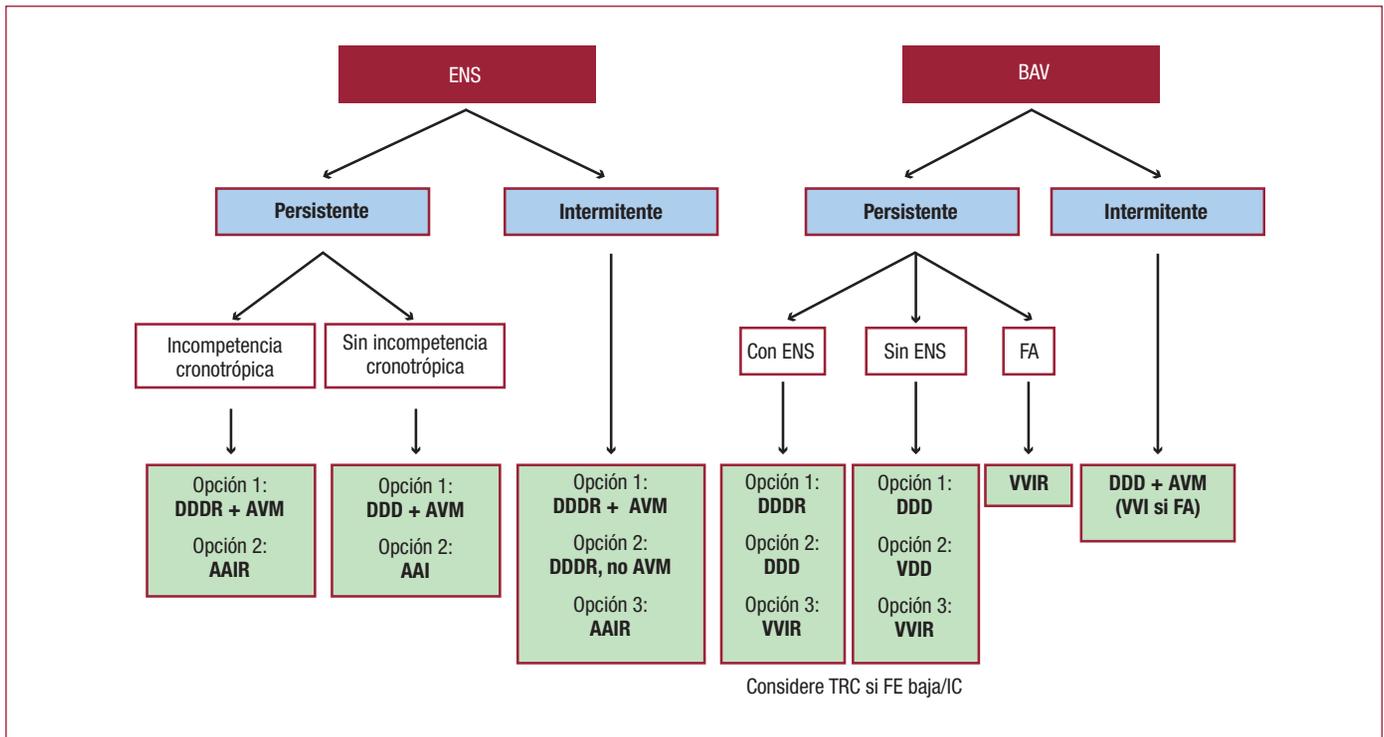


Figura 3. Modo óptimo de estimulación cardíaca en la ENS y el BAV. AVM: tratamiento del retraso auriculoventricular, es decir, para evitar la estimulación cardíaca del ventrículo derecho innecesaria mediante optimización manual del intervalo auriculoventricular o programación de histéresis auriculoventricular; BAV: bloqueo auriculoventricular; ENS: enfermedad del nodo sinusal; FA: fibrilación auricular; FE: fracción de eyección; IC: insuficiencia cardíaca; TRC: terapia de resincronización cardíaca.

que puede ser sintomático, sobre todo en pacientes con enfermedad coronaria. Sin embargo, en un estudio pequeño^{w49}, la estimulación cardíaca con respuesta en frecuencia fue segura y efectiva en pacientes con angina de pecho, sin aumento de los signos subjetivos u objetivos de isquemia.

2.3. Bradicardia intermitente (documentada)

2.3.1. Indicaciones para la estimulación cardíaca

Enfermedad del nodo sinusal, incluida la forma bradicardia-taquicardia (recomendaciones 1 y 4)

Selección del modo de estimulación cardíaca/programación en pacientes con bradicardia persistente

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
7. Enfermedad del nodo sinusal 7A. Está indicado el marcapasos bicameral con preservación de la conducción AV espontánea para reducir el riesgo de FA y accidente cerebrovascular, evitar el síndrome de marcapasos y mejorar la calidad de vida	I	A (frente a VVI)	2,3,11-13, 15-17
		B (frente a AAI)	
7B. Se debe adoptar las funciones sensibles al ritmo para pacientes con incompetencia cronotrópica, especialmente si son jóvenes y están físicamente activos	IIa	C	—
8. BAV adquirido Para pacientes en ritmo sinusal, se debe preferir el marcapasos bicameral por encima de la estimulación ventricular para evitar el síndrome de marcapasos y mejorar la calidad de vida	IIa	A	2,11,13-15
9. FA permanente y BAV Se recomienda la estimulación cardíaca ventricular con función sensible al ritmo	I	C	—

AV: auriculoventricular; BAV: bloqueo auriculoventricular; FA: fibrilación auricular.

^aClase de la recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias en que se apoya la recomendación.

Esquemáticamente, hay dos características clínicas de la bradicardia intermitente en pacientes afectados por la enfermedad del nodo sinusal intrínseca, en la cual se indica la estimulación cardíaca: a) detención documentada de pausa sinusal intermitente sintomática o bloqueo sinoauricular en pacientes con BS asintomática, permanente y leve (ritmo cardíaco, 40-50 lpm), y b) pausa sinusal prolongada después de terminada la taquicardia en el síndrome bradicardia-taquicardia. En ambos, el mecanismo subyacente es el tiempo anormalmente largo necesario para la recuperación de la automaticidad debido a un nodo sinusal enfermo. Las pausas prolongadas (> 3 s) típicamente causan (pre)síncope, que es la razón para la estimulación cardíaca.

Ningún estudio ha evaluado expresamente al papel de la estimulación cardíaca en estos dos casos, ya que estos pacientes eran parte de una población más amplia de pacientes afectados de enfermedad del nodo sinusal (véase la sección 3.1)^{1,6-9}. Sin embargo, el síncope y las taquiarritmias supraventriculares fueron muy frecuentes en estudios de pacientes con enfermedad del nodo sinusal. Por ejemplo, el síncope estuvo presente en el 60% de los pacientes incluidos en el estudio THEOPACE y en el 50% de los pacientes del estudio DANPACE^{1,3}. Las taquiarritmias supraventriculares estuvieron presentes en el 53% de los pacientes del estudio MOST y una forma de bradicardia-taquicardia SSE se diagnosticó en el 38% de los pacientes del estudio THEOPACE^{1,12}.

Una vez establecida la correlación entre síntomas y ECG, hay consenso general en que la estimulación cardíaca es efectiva y útil para aliviar el síntoma.

En ausencia de tal correlación, el mecanismo de síntomas intermitentes no documentados (p. ej., síncope) en pacientes con BS permanente leve (40-50 lpm), que es asintomática, sigue siendo incierto debido a que otras causas competitivas, como por ejemplo un trastorno del sistema nervioso autónomo, a menudo tienen un papel importante^{w23,w24}. En pacientes con enfermedad del nodo sinusal y síncope, la hipersensibilidad del seno carotídeo y una respuesta positiva a la basculación están presentes en hasta el 50% de los pacientes (véase también la sección 3.3). Por lo tanto, un aumento de la susceptibilidad a la bradicardia/hipotensión neural es a menudo la causa del síncope. Un mecanismo reflejo del síncope se ajusta bien a la historia natural imprevisible de recurrencia del síncope y podría explicar, en parte, por qué el síncope se repite en aproximadamente el 20% de los pacientes con SSE durante el seguimiento a largo plazo a pesar de la estimulación cardíaca adecuada^{w50}. Algunos estudios pequeños han indicado que un tiempo muy largo (> 3 s) de recuperación del nodo sinusal o un tiempo muy largo de recuperación del nodo sinusal corregido (≥ 800 ms) indican un probable mecanismo bradiaritmico del síncope^{w51-w53}, pero nunca se ha establecido el papel preciso del EEF en la selección de candidatos a estimulación cardíaca. El EEF se realiza en unos pocos casos dudosos. Este Grupo de Trabajo reconoce que, en la práctica, se da la necesidad ocasional de tomar una decisión terapéutica con criterios diagnósticos más débiles. Los médicos deben ser conscientes de que en tales casos la eficacia de la terapia no está bien documentada. Desde una perspectiva práctica, la estimulación cardíaca podría ser una solución razonable para pacientes afectados de enfermedad del nodo sinusal con pausa ventricular asintomática > 3 s documentada (con excepciones para personas jóvenes entrenadas, durante el sueño y pacientes medicados), cuando se pueda excluir un diagnóstico competitivo como es la hipotensión.

Cuando no está establecida la correlación entre síntomas y ECG, la estimulación cardíaca podría ser razonable para pacientes con enfermedad del nodo sinusal intrínseca, síncope y pausa asintomática documentada.

Bloqueo auriculoventricular intermitente/paroxístico, incluida fibrilación auricular con conducción ventricular lenta (recomendaciones 2 y 4)

Por lo general, se considera al BAV intermitente/paroxístico que ocurre en pacientes con cardiopatía subyacente o BR una manifestación de la enfermedad intrínseca del sistema de conducción AV (Stokes-Adams). Los rasgos clínicos y electrofisiológicos bien definidos permiten diferenciar el BAV intrínseco de la otra forma conocida de bloqueo, el BAV vagal (extrínseco), y el BAV idiopático^{w20,w21}. El diagnóstico de BAV intrínseco se apoya en el hallazgo de bloqueo infrahisiano por EEF o iniciación del bloqueo por latido auricular o ventricular prematuro o aumento del ritmo cardíaco (BAV taquiddependiente) o disminución del ritmo cardíaco (BAV bradidependiente). En estos casos, el ritmo cardíaco puede hacerse dependiente de marcapasos subsidiarios (a menudo no fiables). El síncope ocurre debido al lapso habitualmente largo antes de que estos marcapasos aparezcan. Además, estos marcapasos subsidiarios tienen ritmos relativamente lentos (típicamente 25-40 lpm); por consiguiente, el síncope o el presíncope podrían deberse a perfusión cerebral inadecuada. En pacientes con BAV de tercero o segundo grado documentado debido a enfermedad intrínseca del sistema de conducción AV, la correlación síntoma-ritmo es menos importante que en la enfermedad del nodo sinusal, porque hay consenso general respecto a que la estimulación cardíaca previene la recurrencia del síncope y puede mejorar la supervivencia.

Las indicaciones para estimulación cardíaca permanente en el BAV intermitente de alto grado son similares a las del BAV persistente (véase la sección 3.1).

Hay consenso general en que la estimulación cardíaca se indica a pacientes con BAV intermitente intrínseco, incluso en ausencia de correlación síntoma-ECG documentada.

Bradicardia intermitente y asistolia en pacientes con síncope reflejo (recomendaciones 3 y 4)

Diferenciar entre las causas a menudo benignas y reversibles de pausa sinusal (refleja) extrínseca y BAV y las formas intrínsecas tiene importancia práctica porque el beneficio de la estimulación cardíaca permanente está menos establecido. La clasificación del International Study on Syncope of Unexplained Etiology (ISSUE) tiene algunas implicaciones fisiopatológicas que son útiles para distinguir entre las formas extrínsecas y las intrínsecas (tabla web 9)^{w54}. En estudios observacionales, la estimulación cardíaca redujo la carga del síncope de pacientes con síncope asistólico documentado, pero no previno todos los episodios de síncope^{5,18}. En el reciente estudio aleatorizado y a doble ciego ISSUE 3¹⁹, 511 pacientes de 40 o más años con síncope reflejo recurrentes recibieron GBI; en 89 de ellos se documentó síncope con asistolia ≥ 3 s o asistolia ≥ 6 s sin síncope en 12 ± 10 meses y cumplían los criterios de implantación de marcapasos. Se aleatorizó a 77 de los 89 pacientes a estimulación cardíaca bicameral con sensibilidad a la caída del ritmo o solo a detección. Los datos se analizaron por el principio de intención de tratar. Durante el seguimiento, la tasa estimada de recurrencia del síncope a los 2 años fue del 57% con el marcapasos apagado y el 25% con el marcapasos encendido (*log rank test*, $p = 0,039$). El riesgo de recurrencia se redujo en un 57%. Los estudios ISSUE se concentraron en sujetos afectados de síncope reflejo con una media de edad relativamente alta, antecedentes de síncope recurrente a partir de mediana edad o después y lesiones frecuentes probablemente debidas a la falta de pródromo. Los pacientes similares a los del ISSUE se corresponden con los definidos por la guía de la ESC de 2009 como de alto riesgo o alta frecuencia. No se incluyó en la población del ISSUE a pacientes jóvenes, que por lo general tienen pródromos más tiempo antes del desmayo.

Cuando se establece correlación entre síntomas y ECG, hay suficiente evidencia de que la estimulación cardíaca bicameral es efectiva y útil para prevenir recurrencias del síncope y reducir la carga de síncope en pacientes de 40 o más años con las características clínicas usadas en los estudios ISSUE.

Con el uso creciente de técnicas de monitorización prolongada, es bastante habitual documentar incluso las pausas asintomáticas largas. A menudo, los pacientes no pueden determinar si tenían síntomas en el momento de documentarse por ECG una pausa asistólica. Una situación típica es la de las pausas largas que ocurren durante el sueño^{w55,w56}. Los pacientes refieren haber despertado con malestar abdominal o pesadillas. En ausencia de relación causa-efecto, el significado de las pausas asintomáticas en pacientes con diagnóstico clínico de síncope reflejo es incierto. Hay pocos estudios que hayan encontrado buena correlación intraindividual entre los episodios de síncope y los que no lo son^{w57,w58}. Esta cuestión es de importancia práctica, ya que una buena correlación con el síncope índice permitiría el uso de episodios documentados que no son de síncope como objetivos sustitutos, indicadores del mecanismo del síncope. La longitud de la pausa es de importancia capital. En circunstancias fisiológicas, la asistolia de 3 s (y el ritmo cardíaco correspondiente < 20 lpm) es rara^{w59}. Pero esto en sí no define necesariamente un trastorno clínico. El actual criterio de 3 s es una observación clínica arbitraria y tiene poca precisión. El razonamiento fisiopatológico y las observaciones clínicas indican que se necesita una pausa ≥ 6 s para causar síntomas^{w60,w61}. En el estudio ISSUE 2^{w62}, la pausa media en el momento del síncope documentado fue de 9 (8-18) s. En el reciente estudio ISSUE 3¹⁹, los pacientes con síncope tenían una pausa asistólica de 12 ± 10 s y aquellos sin síncope, de 10 ± 6 s.

Hay poca evidencia de que la estimulación cardiaca pueda ser efectiva y útil para reducir la recurrencia del síncope a los pacientes con diagnóstico clínico de síncope reflejo y pausa asintomática > 6 s.

Finalmente, no hay datos respecto al efecto de la estimulación cardiaca en pacientes con síncope con bradicardia intermitente sin pausa asistólica documentada en el momento del síncope. Por lo tanto, no se puede hacer recomendaciones.

Perspectivas clínicas

- Para los pacientes con síncope reflejo, la estimulación cardiaca debería ser la última opción y solo se debería aplicar a pacientes muy seleccionados, es decir, los relativamente mayores, afectados de formas graves de síncope reflejo, con antecedentes de síncope recurrente y lesiones frecuentes, probablemente debido a la falta de pródromos. Que la estimulación cardiaca sea efectiva en algunos pacientes con síncope reflejo no significa también que sea necesaria siempre. Hay que subrayar que la decisión de implantar un marcapasos se tiene que tomar en el contexto clínico de una condición benigna (en cuanto a mortalidad) que con frecuencia afecta a pacientes jóvenes.

- Establecer la relación entre los síntomas y la bradicardia debería ser el objetivo de la evaluación clínica de los pacientes con síncope inexplicable y ECG basal normal. La monitorización debería prolongarse hasta lograr tal objetivo. En la práctica real, en ocasiones es necesario tomar una decisión terapéutica con criterios diagnósticos más débiles. En tales circunstancias, este Grupo de Trabajo opina que una pausa asintomática > 6 s probablemente esté asociada al beneficio de la estimulación cardiaca. La estimulación cardiaca debería retrasarse en pacientes con pausas asintomáticas < 6 s y continuar la monitorización.

Indicación de estimulación cardiaca en bradicardia intermitente documentada

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
1. Enfermedad del nodo sinusal (incluida la forma bradicardia-taquicardia). La estimulación cardiaca está indicada para pacientes afectados de enfermedad del nodo sinusal con bradicardia sintomática documentada debido a pausa sinusal o bloqueo senoauricular	I	B	1,6-9
2. BAV intermitente/paroxístico (incluida la FA con conducción ventricular lenta). La estimulación cardiaca está indicada para pacientes con BAV intermitente/paroxístico intrínseco de tercer o segundo grado	I	C	—
3. Síncope asistólico reflejo. Se debe considerar la estimulación cardiaca para pacientes mayores de 40 años con síncope reflejo recurrente impredecible y pausas sintomáticas debido a pausa sinusal o BAV o una combinación de ambos	IIa	B	5,18,19
4. Pausas asintomáticas (pausa sinusal o BAV). Se debe considerar la estimulación cardiaca para pacientes con antecedentes de síncope y pausas asintomáticas > 6 s documentadas debido a pausa sinusal, bloqueo senoauricular o BAV	IIa	C	—
5. La estimulación cardiaca no está indicada en causas de bradicardia reversibles	III	C	—

BAV: bloqueo auriculoventricular; FA: fibrilación auricular.

^aClase de la recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias en que se apoya la recomendación.

2.3.2. Selección del modo de estimulación cardiaca

En casos de bradicardia intermitente, la estimulación cardiaca solo podría requerirse durante periodos cortos. En esta situación, los beneficios de prevenir la bradicardia y la pausa deben ser sopesados contra

los efectos perjudiciales de la estimulación cardiaca permanente, en particular la IC inducida por estimulación cardiaca. No se debería someter a los pacientes a estímulo ventricular permanente. Por lo tanto, la adaptación manual del intervalo AV (hasta 250 ms) o la programación de la histéresis AV que evite la innecesaria estimulación cardiaca del ventrículo derecho (VD) tienen un papel particularmente importante en este grupo de pacientes^{16,17} (véase también la sección 2.1). La evidencia de los beneficios es más sólida en la enfermedad del nodo sinusal.

En ausencia de estudios que incluyan a pacientes con bradicardia intermitente sola, este Grupo de Trabajo no puede hacer una recomendación específica basada en la evidencia sobre la selección del modo de estimulación cardiaca (VVI o DDD). Por lo tanto, referimos a las recomendaciones para la bradicardia permanente. La figura 3 refleja la opinión de los miembros del Grupo de Trabajo. La razón principal para preferir la estimulación cardiaca bicameral a la ventricular de una sola cámara es el riesgo de síndrome de marcapasos causado por esta. El síndrome de marcapasos es importante en particular en pacientes con bradicardia intermitente refleja. Al igual que a los pacientes afectados de síndrome del seno carotídeo o síncope reflejo inducido por basculación (véase la sección 2.4), se debería programar la histéresis de ritmo adecuada para permitir que surja el ritmo sinusal espontáneo y restrinja la estimulación cardiaca al corto lapso en que ocurre la bradicardia refleja.

En los estudios ISSUE 2 e ISSUE 3, la estimulación cardiaca DDD con histéresis de ritmo (con el algoritmo específico de disminución del ritmo) se utilizó en pacientes con síncope asistólico reflejo documentado, pero estos estudios no tuvieron en cuenta la comparación con otras modalidades de estimulación cardiaca^{5,19}. En todos los estudios de estimulación cardiaca en pacientes vasovagales positivos a la basculación, se usó la estimulación cardiaca bicameral (con una función de respuesta en frecuencia que, ante una disminución rápida del ritmo cardiaco, el marcapasos instauraba estimulación cardiaca DDD rápida), pero no se comparó con la estimulación cardiaca bicameral convencional²⁰⁻²⁴.

Selección del modo de estimulación cardiaca

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
6. Bradicardia intermitente documentada. Se recomienda preservar la conducción auriculoventricular espontánea	I	B	16,17
7. Síncope asistólico reflejo. La estimulación cardiaca bicameral con histéresis de ritmo es el modo preferido de estimulación cardiaca para preservar el ritmo sinusal espontáneo	I	C	—

^aClase de la recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que apoyan las recomendaciones.

2.4. Sospecha de bradicardia (no documentada)

2.4.1. Bloqueo de rama

Las pruebas diagnósticas para el paciente con BR y síncope deberían seguir la guía de la ESC de 2009 para el diagnóstico y el tratamiento del síncope^{w25}. La presencia de BR indica que la causa del síncope pueda ser el bloqueo cardiaco completo. Sin embargo, menos de la mitad de los pacientes con BR y síncope tienen un diagnóstico final de síncope cardiaco. Un porcentaje similar tiene un diagnóstico final de síncope reflejo, y en aproximadamente el 15% la causa sigue siendo inexplicable al terminar el examen completo^{25,w63-w65}. Esta cuestión ha planteado muchos problemas en el pasado. Actualmente, debido al advenimiento del GBI, dos estudios abordaron expresamente el problema de BR y síncope. Acorde con el abordaje diagnóstico sistemático representado en la figura 4, los estudios ISSUE 1 y B4^{25,w64}, realizados en pacientes con

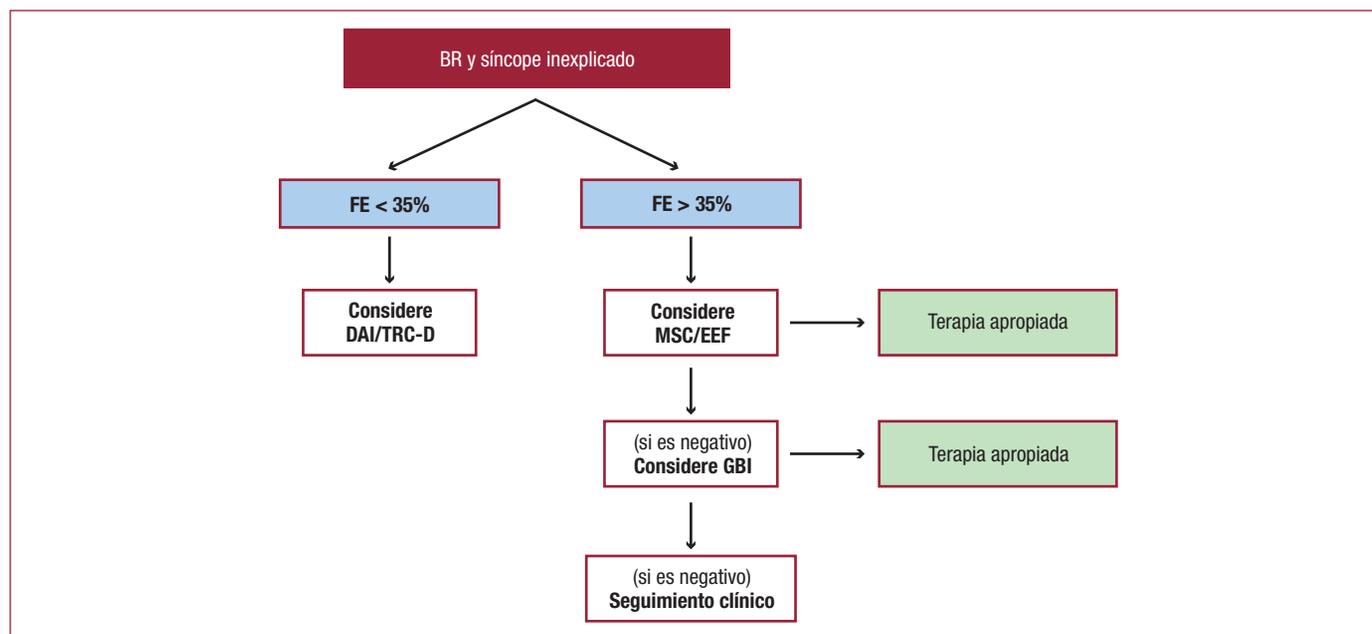


Figura 4. Algoritmo terapéutico para pacientes que presentan con síncope inexplicado y BR. BR: bloqueo de rama; CRT-D: terapia de resincronización cardíaca y desfibrilador; DAI: desfibrilador automático implantable; EEF: estudio electrofisiológico; FE: fracción de eyección; GBI: grabador de bucle implantable; MSC: masaje del seno carotídeo.

función sistólica normal o conservada (FEVI > 35%), mostraron que aproximadamente la mitad de los pacientes requirieron estimulación cardíaca y que se podía esperar con seguridad hasta hacer el diagnóstico correcto. En el estudio B4²⁵, de los 215 pacientes cuyo diagnóstico se obtuvo en las fases I o II (es decir, durante la evaluación inicial o mediante masaje carotídeo o EEF) y que fueron tratados según las conclusiones, se observó una recurrencia del síncope en el 7%; en contraste, el síncope se repitió en el 33% de los 52 pacientes no tratados (durante la observación del GBI) ($p = 0,001$). La mortalidad fue del 6% durante 19 meses de seguimiento, sobre todo no arrítmica; en comparación con los que tenían GBI, no hubo ninguna diferencia en la tasa de mortalidad entre los pacientes diagnosticados en la fase I y los de la II, que recibieron el tratamiento apropiado.

Aunque el síncope no se asoció a aumento de la incidencia de muerte repentina entre los pacientes con función cardíaca conservada, se observó una alta incidencia de muertes en general (aproximadamente un tercio repentinas) de pacientes con BR, sobre todo aquellos con IC, infarto de miocardio previo o fracción de eyección (FE) baja^{w66-w68}. En efecto, las altas mortalidades total y repentina parecen estar relacionadas principalmente con la cardiopatía estructural y las taquiarritmias ventriculares subyacentes. Lamentablemente, la estimulación ventricular programada no parece capaz de identificar correctamente a estos pacientes y, por lo tanto, el hallazgo de arritmia ventricular inducible se debería interpretar con precaución^{w66,w67}. Por consiguiente, se debería considerar el desfibrilador automático implantable (DAI) o la TRC con desfibrilador (TRC-D) para pacientes con BR e IC congestiva (ICC), infarto de miocardio previo o FE < 35%, según las recomendaciones de las actuales guías de la ESC para el DAI (véase también la sección 3.2)^{w69}.

Bloqueo de rama, síncope inexplicable y estudio electrofisiológico anormal (recomendación 1)

La evaluación electrofisiológica incluye la medición del intervalo hisianoventricular (HV) basal, tras estimulación auricular incremental y con provocación farmacológica (ajmalina, procainamida o disopiramida). Scheinman et al²⁶ estudiaron prospectivamente el valor diagnóstico del intervalo HV; la tasa de progresión a BAV en 4 años fue $\leq 4\%$ de los pacientes con intervalo HV < 70 ms, el 12% de aquellos con intervalo HV 70-100 ms y el 24% de aquellos con intervalo HV >

100 ms. La aparición de bloqueo intrahisiano o infrahisiano en la estimulación cardíaca auricular incremental es muy indicativo de BAV inminente, pero raramente se observa y tiene sensibilidad baja. Por ejemplo, en el estudio realizado por Gronda et al en 131 pacientes²⁷, la prolongación HV > 10 ms se observó en el 6% y la inducción de BAV de segundo grado, en el 5% de los casos. Apareció BAV completo en el 40% de estos pacientes durante un seguimiento medio de 42 meses. En cinco estudios que evaluaron el valor diagnóstico de las pruebas farmacológicas con ejercicio sobre un total de 333 pacientes²⁷⁻³¹, se indujo BAV de alto grado en 50 (15%) pacientes. Durante el seguimiento de 24-63 meses, el 68% (43%-100%) de estos pacientes sufrieron BAV espontáneo. Combinando las partes del protocolo electrofisiológico antes mencionadas, el EEF positivo dio un valor predictivo positivo $\geq 80\%$ para identificar a los pacientes que sufrirán BAV^{27,28}; este hallazgo se confirmó indirectamente en el reciente estudio B4²⁵, que ha mostrado una reducción significativa de las recurrencias del síncope en pacientes con EEF positivo tratados con marcapasos, en comparación con un grupo de control de pacientes no tratados con EEF negativo. Con respecto a la guías de la ESC sobre síncope^{w25}, estos resultados justifican una actualización de la recomendación de clase IIa a clase I.

Así, en pacientes con síncope inexplicable y bloqueo bifascicular, el EEF es muy sensible para pacientes identificados con BAV intermitente o inminente de alto grado, aunque un EEF negativo no puede excluir el BAV intermitente/paroxístico como causa de síncope. En efecto, en pacientes con EEF negativos, el GBI siguió documentando BAV intermitente o estable en aproximadamente el 50% de los casos^{25,w64}.

Aunque la calidad de la evidencia es moderada, hay fuerte consenso en que los pacientes con EEF positivo se benefician de la terapia de estimulación cardíaca. Sin embargo, el beneficio se debería sopesar contra el riesgo y el coste de un procedimiento invasivo.

Bloqueo de rama alternante (recomendación 2)

El BR alternante (también conocido como BR bilateral) se refiere a situaciones en las cuales el ECG muestra clara evidencia de bloqueo en tres fascículos durante ECG sucesivos. Los ejemplos son bloqueo de rama derecha (BRD) y bloqueo de rama izquierda (BRI) en ECG sucesivos o BRD con bloqueo del fascículo anterior izquierdo asociado en un

ECG y bloqueo del fascículo posterior izquierdo asociado en otro. Los pacientes con documentación de BR alternante en el ECG son raros. Hay consenso general, aunque basado en casos anecdóticos, en que estos pacientes progresan rápidamente hacia BAV. Por consiguiente, en general se implanta marcapasos tan pronto se detecta el BR alternante, incluso en ausencia de antecedentes de síncope^{w70-w73}.

Aunque la calidad de la evidencia es moderada, hay consenso firme en que los pacientes con BR alternante se beneficiarán de la estimulación cardiaca.

Bloqueo de rama, síncope inexplicable y estudios no diagnósticos (recomendación 3)

La experiencia con el GBI^{25,w64} ha mostrado que solo aproximadamente la mitad de los pacientes con síncope inexplicable y BR tenían BAV documentado durante el periodo de observación. En un reciente estudio aleatorizado y a simple ciego³², se comparó a 51 pacientes con bloqueo bifascicular asignados a estimulación cardiaca DDD activa a 60 lpm y 49 pacientes con bloqueo bifascicular asignados a estimulación cardiaca inactiva (DDI a 30 lpm). En 2 años, el síncope o el presíncope se repitieron en el 45% de los pacientes del grupo control frente al 25% de los pacientes del grupo de tratamiento (cociente de riesgos instantáneos = 0,43; p = 0,005). En general, se documentó bradicardia en solo 14 pacientes (10 con BAV sintomático, 2 con bradicardia-taquicardia, 1 con bradicardia sinusal y 1 con FA permanente y respuesta ventricular lenta), lo que explica una incidencia total del 7,4% por año. Aunque el estudio muestra que la estimulación cardiaca pudo lograr una reducción significativa de los síntomas, solo 1/5 pacientes realmente obtuvo beneficio y los síntomas persistieron en un cuarto de ellos.

Por lo tanto, la decisión de implantar un marcapasos se determina mediante la evaluación individualizada del riesgo-beneficio. Hay subconjuntos de pacientes que podrían obtener un beneficio favorable y coste-efectivo con esta estrategia; por ejemplo, los ancianos con síncope imprevisible (sin pródromos o con pródromos muy cortos) y recurrente expuestos a alto riesgo de recurrencias traumáticas.

La evidencia sobre la eficacia de la estrategia empírica de estimulación cardiaca es débil y los beneficios estimados son inciertos.

Bloqueo de rama asintomático (recomendación 4)

La implantación de marcapasos permanente no se indica para BR asintomático (a excepción del BR alternante) porque solo una minoría de estos pacientes presentó BAV (un 1-2% por año) y no se ha probado que la estimulación cardiaca reduzca la mortalidad^{26,33,34}.

Hay suficiente evidencia y consenso firme en que la estimulación cardiaca no está indicada para pacientes con BR asintomático.

Perspectivas clínicas:

- Menos de la mitad de los pacientes con BR y síncope tiene un diagnóstico final de síncope cardiaco, aunque cada tipo de BR tiene una probabilidad distinta. Recomendamos cualquier evaluación útil (p. ej., masaje del seno carotídeo, EEF y GBI) para provocar/documentar el mecanismo de síncope antes de decidir el implante de marcapasos o seleccionar la terapia correcta.

- Los pacientes ancianos con BR y síncope inexplicable después del apropiado examen clínico podrían beneficiarse del implante empírico de marcapasos, sobre todo si el síncope es imprevisible (sin pródromos o con pródromos cortos) o ha ocurrido en decúbito supino o durante el esfuerzo.

- Para los pacientes con BR y disfunción sistólica grave del ventrículo izquierdo (VI), se debe considerar el uso de DAI o TRC-D en lugar de marcapasos (remítase a la sección 4.1).

Indicación de estimulación cardiaca para pacientes con bloqueo de rama

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
1. BR, síncope inexplicable y estudio electrofisiológico anómalo. La estimulación cardiaca está indicada para pacientes con síncope, BR y estudio electrofisiológico positivo definido como intervalo HV \geq 70 ms o bloqueo His-Purkinje de segundo o tercer grado demostrado durante la estimulación auricular incremental o con prueba farmacológica	I	B	25,31
2. BR alternante. La estimulación cardiaca está indicada para pacientes con BR alternante con o sin síntomas	I	C	—
3. BR, síncope inexplicable sin estudios diagnósticos. La estimulación cardiaca se podría considerar para pacientes seleccionados con síncope inexplicable y BR	IIb	B	32
4. BR asintomático. La estimulación cardiaca no está indicada para el BR de pacientes asintomáticos	III	B	26,33,34

BR: bloqueo de rama.

^aClase de la recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias en que se apoya la recomendación.

- Para los pacientes con infarto de miocardio previo y BR, el EEF con estimulación ventricular programada es muy aconsejable. Si se induce taquicardia ventricular (TV) sostenida, se debe implantar un DAI en lugar de un marcapasos.

2.4.2. Síncope reflejo

El estudio diagnóstico del paciente con síncope debería seguir las recomendaciones de la guías de la ESC de 2009 para el diagnóstico y el tratamiento del síncope^{w25}. A menudo, el síncope reflejo tiene una presentación «atípica». El término «forma atípica» se usa para describir las situaciones en que el síncope reflejo ocurre por causas desconocidas o incluso inexistentes en apariencia. En esos casos, el diagnóstico se basa menos en los antecedentes y más en la exclusión de otras causas de síncope (ausencia de cardiopatía estructural) y la reproducción de síntomas similares con masaje carotídeo y prueba de mesa basculante.

Síncope del seno carotídeo

Este síndrome se define actualmente como el síncope en que el masaje carotídeo produce una asistolia > 3 s y/o un descenso de la presión arterial sistólica (PAS) > 50 mmHg y reproducción del síncope espontáneo. A fin de que sea lo más diagnóstico posible, se recomienda el masaje tanto en decúbito supino como en bipedestación. Sin embargo, hay razones para ajustar los criterios diagnósticos, en particular para que la duración de la asistolia se clasifique como claramente diagnóstica, a > 6 s^{w74}. Las recomendaciones para la estimulación cardiaca en el síncope del seno carotídeo se confirman como antes^{w25}, pero se requieren 10 s de masaje; este se debe realizar en decúbito supino y bipedestación y la estimulación cardiaca (dos cámaras) se indica cuando ocurre una asistolia > 6 s con reproducción de síncope. La decisión de implantar marcapasos debería dejarse para el contexto de una enfermedad relativamente benigna con el objetivo de prevenir recurrencias traumáticas, que son frecuentes en pacientes ancianos con síncope recurrente del seno carotídeo^{w75}.

Síncope del seno carotídeo (recomendación 1)

La evidencia del beneficio con la estimulación cardiaca para los pacientes afectados de síncope del seno carotídeo se limita a pequeños estudios controlados y observacionales retrospectivos. En una revisión

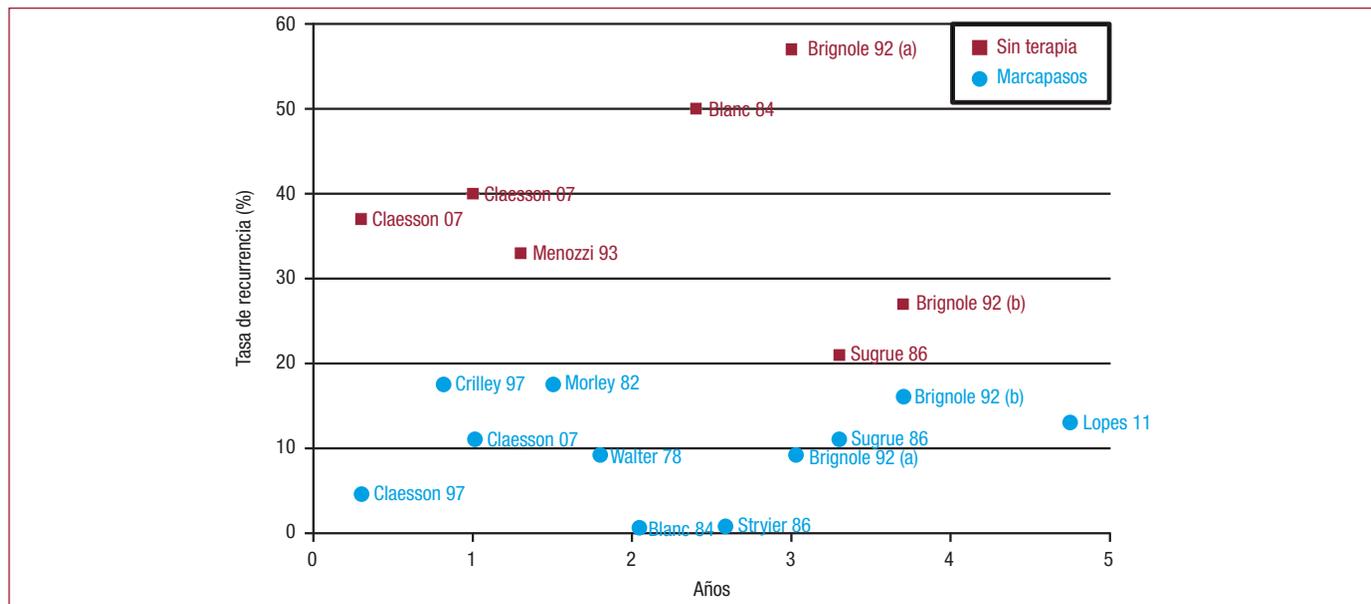


Figura 5. Recurrencia del síncope en pacientes no tratados y pacientes con estimulación cardíaca afectados de síndrome del seno carotídeo. Reproducido con permiso de Brignole et al³⁵.

de la literatura³⁵, se analizó la historia natural de 305 pacientes y el efecto de la estimulación cardíaca en otros 601 pacientes afectados de síncope recurrente grave a quienes se dio seguimiento durante 5 años (fig. 5).

Los estudios eran en gran parte heterogéneos en cuanto a la selección de los pacientes, la duración y la posición (decúbito supino o bipedestación) para el masaje del seno carotídeo, los criterios de identificación de la forma mixta y los diferentes modos de estimulación cardíaca (una o dos cámaras). En general, con estimulación cardíaca, el índice de recurrencia del síncope durante el seguimiento osciló entre 0 y el 20%, mientras que las recurrencias del síncope siempre fueron más en los pacientes no tratados, que mostraron tasas de un 20-60%. En un metanálisis de los tres estudios con grupo control de pacientes no tratados³⁶⁻³⁸, el síncope se repitió en el 9% de los 85 pacientes tratados con marcapasos y en el 38% de los 91 controles (riesgo relativo [RR] = 0,24; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,12-0,48). En un registro amplio de 169 pacientes consecutivos tratados con marcapasos³⁹, la recurrencia actuarial estimada de síncope fue del 7% a 1 año, el 16% a 3 años y el 20% a 5 años. La forma mixta de síndrome de seno carotídeo y estimulación cardíaca en modo VVI obstaculizó la eficacia de la terapia de estimulación cardíaca. Finalmente, en un pequeño estudio, en el que el diagnóstico de síndrome del seno carotídeo cardioinhibitorio se validó por las pausas asistólicas espontáneas documentadas mediante GBI⁴⁰, la carga del síncope disminuyó de 1,68 (IC95%, 1,66-1,70) episodios por paciente y año antes de la implantación de marcapasos a 0,04 (IC95%, 0,038-0,042) después (el 98% de reducción del RR). Para concluir, la estimulación cardíaca es efectiva en la prevención de recurrencias del síncope, pero se prevé que este recurra en hasta el 20% de los pacientes a los 5 años.

Pese a la falta de grandes ensayos clínicos aleatorizados, la revisión de la literatura confirma el beneficio de la estimulación cardíaca para los pacientes afectados de síncope del seno carotídeo. Es poco probable que un gran estudio aleatorizado cambie este conocimiento.

Respecto a la guía de la ESC sobre síncope^{w25}, la revisión sistemática de la literatura justifica una actualización de la recomendación de clase 2a a clase 1.

Perspectivas clínicas:

- La decisión de implantar un marcapasos debe tomarse en el contexto de una enfermedad relativamente benigna para prevenir recu-

urrencias traumáticas, frecuentes en pacientes ancianos con síncope recurrente del seno carotídeo.

- Debido a que el síndrome del seno carotídeo no afecta a la supervivencia, la reducción de la carga de síncope (el número de síncope por paciente y año) y la reducción de morbilidades relacionadas (traumatismo secundario al síncope) probablemente describan mejor el beneficio de la terapia de estimulación cardíaca.

- En comparación con la historia natural del síndrome del seno carotídeo, se puede esperar que los pacientes que reciben marcapasos tengan una reducción de las recurrencias de alrededor del 75%. Sin embargo, a 5 años se prevén recurrencias del síncope en hasta el 20% de los pacientes que reciben estimulación cardíaca.

- Las formas mixtas de síndrome del seno carotídeo y modo VVI obstaculizan la eficacia de la terapia de estimulación cardíaca. Además, la estimulación cardíaca no es efectiva en la prevención de recurrencias presíncopales.

Selección del modo de estimulación cardíaca (recomendación 4)

El modo óptimo de estimulación cardíaca es el bicameral. En un estudio intrapacientes agudos⁴¹, el modo VVI comparado con la estimulación cardíaca DVI causó un agravamiento importante, caracterizado por mayor descenso de la PAS (59 frente a 37 mmHg; $p = 0,001$) y mayor tasa de persistencia del síntoma (el 91 frente al 27%; $p = 0,008$). En un estudio aleatorizado y cruzado de 2 meses sobre el modo DVI o VVI, realizado en 23 pacientes con síndrome del seno carotídeo mixto⁴², sufrieron síncope 0 y el 13% ($p = 0,25$) y presíncope el 48 frente al 74% ($p = 0,04$); DVI fue el modo preferido por el 64% de los pacientes, mientras que el 36% restante no expresó ninguna preferencia ($p = 0,001$). En el estudio de Westminster de 202 pacientes⁴³, el síncope se repitió en el 9% de los pacientes con estimulación cardíaca DDD, mientras que la tasa de recurrencias fue 2 veces mayor (18%) entre los pacientes con estimulación cardíaca VVI.

Síncope vasovagal inducido por basculación

Típicamente, el reflejo vasovagal inducido en las pruebas de mesa basculante es tanto hipotensivo como bradicárdico. La razón fundamental de la eficacia de la estimulación cardíaca es que el reflejo cardioinhibitorio es dominante, ya que la estimulación cardíaca no tiene ningún papel en la prevención de la vasodilatación y la hipotensión. La falta de reproducibilidad de las pruebas de incli-

nación limita su utilidad como medio de evaluar la terapia. Además, con frecuencia el mecanismo del síncope inducido por basculación es diferente del mecanismo del síncope espontáneo registrado con el GBI^{w25,w76}.

Síncope vasovagal inducido por basculación (recomendaciones 2 y 3)

La eficacia de la estimulación cardiaca se estudió en cinco ensayos clínicos multicéntricos aleatorizados²⁰⁻²⁴; tres estudios sin enmascaramiento dieron resultados positivos y dos estudios con enmascaramiento dieron resultados negativos²¹⁻²⁴. En los estudios aleatorizados y abiertos SYDIT y VASIS-PM^{20,24}, se seleccionó a los pacientes por la respuesta cardioinhibitoria positiva (sobre todo asistólica) durante la prueba de basculación. La recurrencia del síncope a los 2 años en el grupo con marcapasos fue del 7% en SYDIT y el 6% en VASIS-PM. Es cierto que cualquier estudio abierto es propenso al sesgo en la comunicación y la evaluación de los resultados. Los estudios VPS II y SYNPACE dieron resultados totalmente diferentes^{22,23}. Los pacientes de esos estudios eran más jóvenes (media de edad, 50 años), tuvieron respuestas tanto cardioinhibitorias (sobre todo no asistólica) como no cardioinhibitorias durante la prueba de mesa basculante y los pacientes del grupo de control recibieron un marcapasos permanente programado en *off* (apagado). Aunque hubiera una reducción del 30% de las recurrencias en los dos grupos (IC95%, 33%-63%; $p = 0,14$), el estudio VPS II no demostró una superioridad significativa de la estimulación cardiaca. En el estudio SYNPACE, el síncope se repitió en el 50% de los pacientes aleatorizados a estimulación cardiaca *on* (encendido) y en el 38% de los pacientes aleatorizados a estimulación cardiaca *off*. Todos estos estudios tienen limitaciones (en particular los criterios de selección previos a la implantación) y se requieren estudios adicionales. De hecho, el estudio ISSUE 2 constató una correlación débil entre el mecanismo del síncope durante las pruebas de mesa basculante y durante episodios espontáneos documentados por GBI^{w76}. Este hallazgo indica que se ha de tener precaución en la implantación de marcapasos basada en la respuesta a la basculación. Probablemente la presentación clínica sea más importante que la positividad de la prueba de mesa basculante para seleccionar a los pacientes que pueden beneficiarse de la estimulación cardiaca. En este sentido, una media de edad alta, antecedentes de síncope recurrente a partir de la mediana edad y la vejez y lesiones frecuentes, probablemente debidas a la presentación inadvertida, caracterizaron la población del ISSUE (véase la sección 3.2)^{w74}.

Debido a los contradictorios resultados de los estudios aleatorizados, el beneficio de la estimulación cardiaca en pacientes positivos a la basculación cardioinhibitoria se estima débil. Hay divergencia de opinión entre los expertos. Es muy posible que nuevos estudios tengan un impacto importante en las recomendaciones. Por el contrario, hay fuerte evidencia de que la estimulación cardiaca no se puede ofrecer a pacientes con respuesta positiva a la basculación no cardioinhibitoria y está justificado realizar pruebas adicionales (p. ej., GBI) para documentar el mecanismo reflejo espontáneo.

Perspectivas clínicas:

- Que la estimulación cardiaca pueda ser efectiva no significa también que siempre sea necesaria. Hay que subrayar que la decisión de implantar un marcapasos se debe tomar en el contexto clínico de una enfermedad benigna que con frecuencia afecta a pacientes jóvenes. Por lo tanto, la estimulación cardiaca debería limitarse, como tratamiento de última opción, a una pequeña proporción muy seleccionada de pacientes afectados de síncope reflejo grave. Puede que los pacientes adecuados para la estimulación cardiaca sean los mayores de 60 años con antecedentes de síncope recurrente a partir de la mediana edad o la vejez y con lesiones frecuentes, probablemente debidas a una presentación inadvertida.

- Se espera que una minoría de pacientes tenga recurrencias del síncope a pesar de la estimulación cardiaca.

- La débil correlación entre el mecanismo de síncope durante la prueba de basculación y durante los episodios espontáneos indica que hay que tener precaución en la implantación de un marcapasos basada en la respuesta a la basculación.

Selección del modo de estimulación cardiaca (recomendación 5)

En todos los estudios²⁰⁻²⁴, se utilizó la estimulación cardiaca bicameral, con una función de respuesta en frecuencia que, ante una disminución rápida del ritmo cardiaco, el marcapasos instauraba estimulación cardiaca DDD rápida, pero no se ha hecho una comparación con la estimulación cardiaca bicameral convencional.

Indicación de estimulación cardiaca para pacientes con síncope reflejo no documentado

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
1. <i>Síncope del seno carotídeo</i> La estimulación cardiaca está indicada para pacientes con predominio de síndrome cardioinhibitorio carotídeo y síncope recurrente impredecible	I	B	35-40
2. <i>Síncope cardioinhibitorio inducido por basculación</i> La estimulación cardiaca podría indicarse a pacientes con respuesta cardioinhibitoria inducida por basculación con síncope recurrentes frecuentes e impredecibles y edad > 40 años después de que la terapia alternativa ha fallado	IIb	B	20,21,24
3. <i>Síncope no cardioinhibitorio inducido por basculación</i> La estimulación cardiaca no está indicada en ausencia de reflejo cardioinhibitorio documentado	III	B	22,23

^aClase de la recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que apoyan la recomendación.

Selección del modo de estimulación cardiaca

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
4. <i>Síncope del seno carotídeo</i> . Para los pacientes con síncope del seno carotídeo, la estimulación bicameral es el modo preferido de estimulación cardiaca	I	B	41-43
5. <i>Síncope cardioinhibitorio inducido por basculación</i> . Para los pacientes con síncope cardioinhibitorio vasovagal, la estimulación bicameral es el modo preferido de estimulación cardiaca	I	C	—
6. El ritmo más bajo y la histéresis del ritmo se deberían programar para lograr la función de estimulación cardiaca de reserva que conserva el ritmo cardiaco nativo y la conducción auriculoventricular	IIa	C	—

^aClase de la recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que apoyan la recomendación.

2.4.3. Síncope inexplicable (y caída)

La causa de síncope puede permanecer inexplicable al finalizar el examen clínico completo siguiendo las recomendaciones de la guía de la ESC de 2009 para el diagnóstico y el tratamiento del síncope^{w25}.

Síncope inexplicable y prueba positiva al trifosfato de adenosina (recomendación 1)

El papel de la prueba de trifosfato de adenosina es polémico. Tres estudios mostraron que no hay correlación entre el BAV inducido por trifosfato de adenosina y los hallazgos del ECG (documentados por GBI) durante el síncope espontáneo^{w76-w78}. Por lo tanto, el bajo valor diagnóstico de la prueba no respalda su uso como única prueba diagnóstica para seleccionar a los pacientes para estimulación cardiaca. El trifosfato de adenosina puede tener un papel en la evaluación de los pacientes con síncope inexplicable recurrente que se presenta sin pródromos o con pródromos muy cortos y ausencia de anomalías cardíacas y de ECG, y con sospecha de BAV paroxístico idiopático⁴. En un pequeño estudio multicéntrico, realizado sobre 80 pacientes ancianos, muy seleccionados, con síncope inexplicable y respuesta positiva a un bolo intravenoso de 20 mg de trifosfato de adenosina, la estimulación cardiaca bicameral redujo considerablemente la recurrencia del síncope a los 2 años del 69% del grupo control al 23% del grupo activo⁴⁴. Para las consideraciones mencionadas, aún hay que determinar si la eficacia de la estimulación cardiaca se debió a una respuesta al trifosfato de adenosina o a otros factores, como la selección de los pacientes. Dada la incertidumbre sobre el mecanismo de eficacia de la estimulación cardiaca, este Grupo de Trabajo cree que documentar una posible bradiarritmia en el síncope espontáneo sigue siendo el criterio de elegibilidad preferido para la estimulación cardiaca.

Síncope inexplicable (recomendación 2)

En pacientes con síncope inexplicable al finalizar el examen clínico completo y ausencia de trastornos de conducción, la falta de bases y los resultados negativos de un pequeño estudio controlado y de un estudio observacional aportan evidencia suficiente de la ineficacia de la estimulación cardiaca^{w79,w80}. Por lo tanto, no se recomienda la terapia con marcapasos hasta haber logrado un diagnóstico.

Caídas inexplicadas (recomendación 3)

Se considera que un 15-20% de las caídas inexplicadas pueden ser de naturaleza sincopal, posiblemente bradiaritmica. La amnesia retrógrada, frecuente en los ancianos que se caen, es causa de que se malinterprete el episodio. Sin embargo, en un estudio aleatorizado y a doble ciego⁴⁵, se constató que la estimulación cardiaca no es efectiva en la prevención de recurrencias en pacientes con caída inexplicada e hipersensibilidad del seno carotídeo.

Perspectivas clínicas:

- En pacientes con síncope recurrentes e inexplicados o caídas al finalizar el examen clínico convencional, se debe considerar la monitorización con GBI en un intento de documentar una recaída espontánea, en lugar de iniciar estimulación cardiaca empíricamente.

Indicación de estimulación cardiaca para pacientes con síncope inexplicado

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
1. Síncope inexplicado y prueba positiva al trifosfato de adenosina. La estimulación cardiaca podría ser útil para reducir las recurrencias del síncope	IIb	B	4,44
2. Síncope inexplicado. La estimulación cardiaca no está indicada para pacientes con síncope inexplicado sin evidencia de bradicardia o trastornos de la conducción	III	C	—
3. Caídas inexplicadas. La estimulación cardiaca no está indicada para pacientes con caídas inexplicadas	III	B	45

^aClase de la recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias en que se apoya la recomendación.

3. INDICACIONES PARA LA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA

3.1. Epidemiología, pronóstico y fisiopatología de la insuficiencia cardiaca apta para terapia de resincronización cardiaca

Aproximadamente el 2% de la población adulta de los países desarrollados padece IC. La mayoría de los pacientes tienen más de 70 años y aproximadamente la mitad, FEVI < 50%^{w81}. La IC es la causa principal de alrededor del 1% de los ingresos de adultos en urgencias y contribuye a otro 4% adicional, aunque esta podría estar subestimada debido a problemas relacionados con el diagnóstico y la definición de caso^{w81}. En la encuesta EuroHeart Failure, el 36% de aquellos a quienes se evaluó la función del VI tenían FEVI < 35% y, de ellos, el 41% tenía una duración del QRS > 120 ms; el 7%, BRD; el 34%, BRI u otro retraso de conducción intraventricular, y el 17%, QRS > 150 ms^{w82}. En el registro IN-CHF, 1.391 pacientes (25%) tenía, BRI completo; 336 (6%), BRD completo y 339 (6%), otras formas de retraso de conducción intraventricular^{w83}. La incidencia anual de BRI es aproximadamente del 10% de los pacientes ambulatorios con disfunción sistólica del VI (DSVI) e IC crónica^{w84}.

Según los criterios de las actuales guías^{w85}, solo se indica TRC a una pequeña proporción (5-10%) de los pacientes con IC, pero sigue siendo un número de pacientes alto. Según los datos de dos encuestas EuroHeart Failure y extrapolando de las estadísticas de altas hospitalarias^{w82,w86,w87}, se estima que aproximadamente 400 pacientes por millón de habitantes y año podrían ser candidatos a recibir un dispositivo de TRC, o hasta 400.000 pacientes por año en los países de la ESC.

Proporción de pacientes con insuficiencia cardiaca tratados actualmente con terapia de resincronización cardiaca

En 2011, la tasa media de implantación de TRC en Europa occidental y central fue de 140 unidades por millón de habitantes^{w2}, de las cuales 107 unidades fueron TRC-D y 33, terapia de resincronización cardiaca y marcapasos (TRC-M). Entre 2005 y 2011 se observó un aumento marcado de la tasa de implantación de TRC (fig. web 6, panel izquierdo), concordante entre países pese a tener tasas absolutas muy diferentes (fig. web 6, panel derecho), que se acercaban a cero en algunos países de Europa del este y Oriente Medio^{w88}.

Mortalidad por insuficiencia cardiaca

El pronóstico de la IC es generalmente malo. De los pacientes hospitalizados con IC, la mortalidad a 1 año es de aproximadamente el 20% de los menores de 75 años y más del 40% de los mayores, a pesar de la terapia farmacológica actual^{w87,w89}. Resulta difícil encontrar información de alta calidad sobre el pronóstico de poblaciones ambulatorias con IC. Los pacientes de ensayos clínicos tienden a ser más jóvenes y con menos comorbilidades que en la práctica clínica, por lo que tienen mejor pronóstico, con una mortalidad anual de un 5-10% en estudios recientes, aunque los protocolos de estudio excluyeran a pacientes de muy bajo riesgo^{w90,w91}. Sin embargo, el tratamiento parece haber mejorado notablemente el pronóstico de los pacientes con IC crónica durante los últimos 20 años. Por ejemplo, la media de esperanza de vida de los pacientes incluidos en el estudio V-HeFT-I (periodo de estudio, 1980-1985) fue solo de 3,5 años, frente a más de 8 años en la población de edad similar con IC moderadamente grave tratada fármacos más TRC incluida en el estudio CARE-HF (2001-2009)^{46,w92,w93}. Una revisión de la ESC encontró que, al año, la mortalidad de los pacientes que recibieron un dispositivo de TRC era < 10%⁴⁷.

Pronóstico según la morfología del QRS

Los pacientes con complejo QRS ancho tienen un pronóstico peor que solo podría explicarse parcialmente teniendo peor FEVI^{w82,w83,w94-w97}.

En el grupo con DAI del estudio de TRC MADIT, los pacientes con retraso de conducción intraventricular, BRD y BRI tuvieron tasas de mortalidad a los 3 años del 4, el 7 y el 8% respectivamente.

Papel de la fibrilación auricular

La FA es la arritmia más común en los pacientes con IC. El estudio EuroHeart Failure informó que hasta el 45% de los pacientes con IC también tenían FA intermitente o permanente^{w82}. La incidencia total de FA de nueva aparición entre los pacientes hospitalizados por ICC fue del 13%, y oscila en un 8-36% entre diferentes regiones europeas^{w82,w86,w98}. En la IC crónica, la incidencia de FA tiene relación directa con la gravedad de la enfermedad, y oscila de un 10-20% en la ICC leve-moderada hasta el 50% en la enfermedad avanzada^{w99}. La FA es una causa común que empeora la IC y complica el tratamiento. La presencia de FA se asocia a peor pronóstico, pero no está claro si los pacientes con FA crónica tienen un pronóstico peor que aquellos con ritmo sinusal (RS), después de corregir por edad y comorbilidad^{w100-w105}. La FA podría ser simplemente un marcador de enfermedad más grave. Los pacientes con FA crónica son los que han tolerado su aparición y la han sobrevivido.

Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca relevante para la terapia de resincronización cardiaca

La asincronía cardiaca es compleja y multifacética. La prolongación del intervalo AV retrasa la contracción sistólica, que podría dar lugar a llenado diastólico precoz^{w106}. La presión auricular cae cuando las aurículas se relajan. Si la contracción ventricular se retrasa, las presiones diastólicas del VI exceden la presión auricular y se produce IM diastólica. La pérdida de la precarga ventricular lleva entonces a una reducción de la contractilidad del VI, por la pérdida del mecanismo de Starling. Tanto el retraso de la conducción interventricular como el de la conducción intraventricular causan contracción asincrónica entre regiones de la pared del VI (asincronía ventricular), que perjudica la eficacia cardiaca y reduce el volumen latido y la PAS. La función del músculo papilar mal coordinada puede causar o agravar la IM sistólica funcional. Un rendimiento deteriorado promueve el remodelado del VI.

La TRC ayuda a restaurar la sincronización AV, interventricular e intraventricular, con lo que mejora la función del VI, se reduce la IM funcional y se induce remodelado inverso del VI, evidenciado por aumentos del tiempo de llenado del VI y la FEVI y disminuciones de los volúmenes diastólicos y sistólicos finales del VI, IM y discinesia septal^{49,50,w107}. El mecanismo dominante del beneficio probablemente varíe de un paciente a otro y en un mismo paciente con el paso del tiempo. Es posible que ninguna medición por sí sola diagnostique con exactitud la respuesta a la TRC, ya que los mecanismos del beneficio son muy hetero-géneos^{w108,w109}.

3.2. Pacientes en ritmo sinusal

3.2.1. Indicaciones para la terapia de resincronización cardiaca

3.2.1.1. Pacientes en clase funcional III-IV de la New York Heart Association

Hay evidencia concluyente de los beneficios de la TRC tanto a corto como a largo plazo en pacientes con IC en clase III de la *New York Heart Association* (NYHA) según una serie de ensayos clínicos aleatorizados. Los primeros estudios aleatorizados demostraron los beneficios de la TRC en los síntomas, la capacidad de ejercicio y la estructura y la función del VI^{49,51-54}. Los estudios CARE-HF y COMPANION evaluaron los efectos de la TRC-M en las hospitalizaciones por IC y la mortalidad por cualquier causa^{55,56}. Un metanálisis reciente constató que, en estos pacientes, la TRC mejoró los síntomas y redujo la mor-

talidad por cualquier causa el 22% (cociente de riesgos instantáneos = 0,78; IC95%, 0,67-0,91) y las hospitalizaciones por IC el 35% (cociente de riesgos instantáneos = 0,65; IC95%, 0,50-0,86)⁵⁷. Hay escasa evidencia de pacientes con IC en NYHA IV, debido al bajo número de pacientes incluidos en los ensayos clínicos aleatorizados (7-15%). En un subestudio del COMPANION^{w110}, el grupo de pacientes en NYHA IV sin hospitalizaciones por IC programadas o no programadas durante el último mes (llamados clase IV «ambulatoria») mostró una reducción significativa del objetivo primario combinado de tiempo hasta la muerte por cualquier causa y hospitalización, pero solo tendencia para la mortalidad por cualquier causa y muerte por IC. La tabla 10 resume los principales estudios aleatorizados sobre TRC que incluyeron a pacientes con síntomas de IC en clase NYHA III-IV, ritmo sinusal, FEVI baja (< 35%) e intervalo QRS largo (≥ 120 ms).

La duración del intervalo QRS ≥ 120 ms es el criterio de inclusión usado en la mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados. El análisis por subgrupo en un metanálisis reciente que evaluó el impacto de la duración del QRS en la eficacia de la TRC mostró que, en pacientes con IC en clase NYHA III-IV, la TRC redujo considerablemente la mortalidad por cualquier causa y la hospitalización de pacientes con QRS ≥ 150 ms (datos extraídos de COMPANION y CARE-HF)⁵⁸. La magnitud del efecto y la certeza del beneficio disminuían según se acortaba el QRS. Además, la mayoría de los pacientes de ensayos clínicos aleatorizados tenían morfología de BRI, que se asocia a beneficio más pronunciado que el de los pacientes sin BRI (definido en la tabla web 11)^{48,59,w111}. La relación entre la duración y la morfología del QRS requiere futuros estudios.

3.2.1.2. Pacientes en clase NYHA I-II

Cuatro ensayos clínicos aleatorizados demostraron que la TRC mejora la función del VI, la mortalidad por cualquier causa y las hospitalizaciones por IC de los pacientes con síntomas de IC leve (clase NYHA I-II), ritmo sinusal, FEVI ≤ 30 -40% y QRS ≥ 120 -130 ms^{50,60-62}. Sin embargo, la mejora del estado funcional o la calidad de vida de los pacientes aleatorizados a TRC fue moderada. La mayoría de los pacientes incluidos tenían síntomas de IC en clase NYHA II; solo el 15% en el estudio REVERSE y el 18% en el MADIT-TRC estaban en clase NYHA I^{50,61}. La TRC no redujo la mortalidad por cualquier causa o los episodios de IC entre los pacientes en clase NYHA I. Por lo tanto, la recomendación se restringe a pacientes en clase NYHA II.

Los análisis por subgrupos preespecificados de los datos recopilados en los estudios MADIT-CRT, REVERSE y RAFT demostraron que los pacientes con QRS ≥ 150 ms fueron los más beneficiados por la TRC^{50,61,62}. Un metanálisis de los datos agregados de estudios aleatorizados mostró que la TRC fue efectiva en la reducción de efectos clínicos secundarios en pacientes con QRS basal ≥ 150 ms y señaló que la TRC puede que no reduzca los eventos en pacientes con QRS < 150 ms⁵⁸.

Los análisis por subgrupos según la morfología del QRS en los estudios MADIT-CRT, RAFT y REVERSE^{48,50,62,63} y un metanálisis de COMPANION, CARE-HF, MADIT-TRC y RAFT⁶⁴ apuntan que los pacientes con BRI completo (definido en tabla web 11) mostraron mayor beneficio de la TRC en el compuesto de morbimortalidad, en comparación con los pacientes con retraso de conducción intraventricular inespecífico o BRD. Se desconoce si esto también es cierto al aplicarlo al efecto en la mortalidad. Los pacientes con BRI también tenían QRS más largos, por lo que la duración del QRS podría confundir el análisis según la morfología. En particular, el estudio MADIT-TRC mostró que, en pacientes con BRI, la TRC-D redujo el riesgo de muerte u hospitalización por IC en el 53%, en comparación con el DAI solo, mientras que los pacientes sin BRI no obtuvieron beneficio clínico alguno de la TRC (según las estadísticas un aumento no significativo del riesgo, del 24%)⁴⁸. A excepción de la clase funcional I de la NYHA, todos los subgrupos preespecificados

Tabla 10

Criterios de inclusión, diseño, objetivos finales y conclusiones principales de los ensayos clínicos aleatorizados que han evaluado la terapia de resincronización cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca y ritmo sinusal

Estudio	Pacientes, n	Diseño	NYHA	FEVI	QRS	Objetivos primarios	Objetivos secundarios	Principales hallazgos
MUSTIC-SR ⁵²	58	Simple ciego, cruzado, aleatorizado, TRC o TMO, 6 meses	III	< 35%	≥ 150	6MWD	NYHA, QoL, VO _{2máx} , volúmenes de VI, hospitalizaciones por IM, mortalidad	TRC-M mejoró 6MWD, NYHA, QoL, VO _{2máx} , volúmenes de VI y IM y redujo las hospitalizaciones
PATH-CHF ⁵¹	41	Simple ciego, cruzado, aleatorizado, RV frente a VI frente a BiV, 12 meses	III-IV	ND	≥ 150	VO _{2máx} , 6MWD2	NYHA, QoL, hospitalizaciones	TRC-M mejoró NYHA, QoL y 6MWD y redujo las hospitalizaciones
MIRACLE ⁴⁹	453	Doble ciego, aleatorizado, TRC frente a TMO, 6 meses	III-IV	≤ 35%	≥ 130	NYHA, 6MWD, QoL	Resultado clínico compuesto: VO _{2máx} , DTDVI, FEVI y IM	TRC-M mejoró NYHA, QoL y 6MWD, redujo DTDVI e IM y aumentó FEVI
MIRACLE-DAI ⁵⁴	369	Doble ciego, aleatorizado TRC-D frente a DAI, 6 meses	III-IV	≤ 35%	≥ 130	NYHA, 6MWD, QoL	Resultado clínico compuesto: VO _{2máx} , DTDVI, FEVI, IM	TRC-D mejoró NYHA, QoL, VO _{2máx}
CONTAK-CD ⁵³	490	Doble ciego, aleatorizado, TRC-D frente a DAI, 6 meses	II-III-IV	≤ 35%	≥ 120	NYHA, 6MWD, QoL	Volumen de VI, FEVI, compuesto de mortalidad, TV/FV, hospitalizaciones	TRC-D mejoró 6MWD, NYHA y QoL, redujo volumen de VI y aumentó FEVI
MIRACLE-DAI II ⁶⁰	186	Doble ciego, aleatorizado, TRC-D frente a DAI, 6 meses	II	≤ 35%	≥ 130	VO _{2máx}	VE/VCO ₂ , NYHA, QoL, 6MWD, volúmenes de VI y FE, objetivo clínico compuesto	TRC-D mejoró NYHA y VE/VCO ₂ , redujo volúmenes de VI y aumentó FEVI
COMPANION ⁵⁵	1.520	Doble ciego, aleatorizado, TMO frente a TRC-M o frente a TRC-D, 15 meses	III-IV	≤ 35%	≥ 120	Muerte por cualquier causa u hospitalización	Muerte por cualquier causa, muerte cardiaca	TRC-M y TRC-D redujeron la muerte por cualquier causa u hospitalización
CARE-HF ⁵⁶	813	Doble ciego, aleatorizado, TMO frente a TRC-M, 29,4 meses	III-IV	≤ 35%	≥ 120	Muerte por cualquier causa u hospitalización	Muerte por cualquier causa, NYHA, QoL	TRC-M redujo la muerte por cualquier causa y hospitalizaciones y mejoró NYHA y QoL
REVERSE ⁶¹	610	Doble ciego, aleatorizado, TRC-on frente a TRC-off, 12 meses	I-II	≤ 40%	≥ 120	Porcentaje de agravamiento por el objetivo clínico compuesto	Índice de VTSVI, hospitalizaciones por IC y muerte por cualquier causa	TRC-M/TRC-D no cambiaron el objetivo primario y no redujeron la muerte por cualquier causa, pero redujeron el índice de VTSVI y las hospitalizaciones por IC
MADIT-TRC ⁵⁰	1.820	Simple ciego, aleatorizado, TRC-D frente a DAI, 12 meses	I-II	≤ 30%	≥ 130	Muerte por cualquier causa u hospitalizaciones por IC	Muerte por cualquier causa y VTSVI	TRC-D redujo el objetivo de hospitalizaciones por IC o muerte por cualquier causa y VTSVI. TRC-D no redujo muerte por cualquier causa
RAFT ⁶²	1.798	Doble ciego, aleatorizado TRC-D frente a DAI, 40 meses	II-III	≤ 30%	≥ 120	Muerte por cualquier causa u hospitalizaciones por IC	Muerte por cualquier causa y muerte cardiovascular	TRC-D redujo el objetivo de muerte por cualquier causa u hospitalizaciones por IC. En NYHA III, la TRC-D solo redujo significativamente la muerte por cualquier causa

6MWD: distancia recorrida en la prueba de 6 min de marcha; DTDVI: diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FV: fibrilación ventricular; IM: insuficiencia mitral; ND: no disponible; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; QoL: puntuación de calidad de vida; TMO: tratamiento médico óptimo; TRC-D: terapia de resincronización cardiaca con desfibrilador; TRC-P: terapia de resincronización cardiaca con marcapasos; TV: taquicardia ventricular; VE/VCO₂: volumen espirado por minuto/volumen de dióxido de carbono expirado por minuto; VI: ventrículo izquierdo; VO_{2máx}: consumo máximo de oxígeno; VTSVI: volumen telesistólico de ventrículo izquierdo.

cados basados en edad, QRS ≥ 150 ms, volumen del VI y FEVI mostraron resultados concordantes que indicaban beneficio clínico de la TRC-D en comparación con DAI solo en todos los subgrupos de pacientes con BRI (fig. web 7). En los pacientes sin BRI no hubo evidencia de beneficio clínico con la TRC-D, independientemente del subgrupo evaluado (fig. web 7). Se observaron resultados similares en los estudios RAFT y REVERSE^{62,63}. Con base en esta evidencia, las actuales recomendaciones para la clase I se restringieron a pacientes con BRI completo.

Conclusiones (recomendaciones 1-3)

Hay evidencia firme de que la TRC reduce la mortalidad y la hospitalización, mejora la función y la estructura cardiaca de los pacientes con IC crónica sintomática en tratamiento médico óptimo, FEVI muy reducida (≤ 35%) y BRI completo. En estos pacientes, la TRC fue superior al tratamiento médico óptimo o el DAI solo. En estos pacientes, es muy poco probable que nuevos estudios cambien nuestra confianza en la estimación del efecto.

No hay evidencia de heterogeneidad sustancial en el efecto en la morbilidad o la mortalidad entre pacientes con IC en clase NYHA II-IV ambulatoria. Por lo tanto, este Grupo de Trabajo está de acuerdo en combinar las recomendaciones de la guía de la ESC de 2012 sobre la IC^{w81} y proporcionar un conjunto de recomendaciones común a todos los pacientes con IC sintomática independientemente de la clase funcional (II-IV).

En pacientes que no cumplen los criterios mencionados, la evidencia de la eficacia es débil y probablemente los futuros estudios tendrán un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto, sobre todo para los pacientes en clases NYHA I y IV y aquellos con morfología sin BRI y QRS < 150 ms.

Finalmente, no hay evidencia de beneficio en pacientes con IC y QRS < 120 ms. En el estudio RethinQ⁶⁵, la TRC no mejoró el consumo máximo de oxígeno (objetivo primario) ni la calidad de vida en el subgrupo de pacientes con QRS < 120 ms y evidencia ecocardiográfica de asincronía. El estudio tuvo una duración demasiado corta para observar efectos en la morbilidad y la mortalidad. El reciente estudio aleatorizado y a doble ciego LESSER-EARTH⁶⁶, que comparó la TRC activa con la inactiva, se interrumpió prematuramente tras aleatorizar a 85 pacientes, debido a su inutilidad y a preocupaciones sobre seguridad. En efecto, la TRC se asoció a una reducción significativa de la distancia caminada en la prueba de los 6 min de marcha y una tendencia no significativa al aumento de las hospitalizaciones relacionadas con IC.

Principales evidencias en que se apoyan las recomendaciones:

- La magnitud relativa de los beneficios en pacientes con síntomas leves (NYHA II), en mortalidad, hospitalización y función y estructura cardíacas, es similar a la observada en pacientes con síntomas de NYHA III. Por lo tanto, este Grupo de Trabajo ha acordado hacer recomendaciones únicas para todos los pacientes con IC sintomática y FEVI muy reducida.

- La evidencia para recomendar la TRC para pacientes en NYHA I no es concluyente debido al bajo número de pacientes incluidos en los ensayos clínicos aleatorizados.

- La evidencia para recomendar la TRC para pacientes en NYHA IV no es concluyente debido al bajo número de pacientes incluidos en

los ensayos clínicos aleatorizados. Sin embargo, se debería considerar la situación individual, sobre todo de los pacientes en NYHA IV que no han sido hospitalizados por IC programada o no programada durante el último mes (llamada clase IV «ambulatoria») a fin de reducir las hospitalizaciones y mejorar los síntomas.

- Se requiere morfología de BRI (definida en la tabla web 11) en la recomendación de clase I. Los subanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y metanálisis demostraron que se observaban efectos beneficiosos de la TRC en pacientes con BRI típico.

- Los subanálisis de ensayos clínicos aleatorizados indican que los efectos beneficiosos de la TRC en la morbilidad y la mortalidad y la función del VI pueden ser mayores en mujeres^{w112}, pacientes con miocardiopatía no isquémica y pacientes con QRS \geq 150 ms (cuanto más largo el QRS, mayor el beneficio) (fig. 8)^{w113}.

- El bajo número de pacientes con IC sin BRI incluidos en los estudios controlados y aleatorizados impide llegar a conclusiones firmes para instaurar TRC en este subgrupo de pacientes. Las evidencias de beneficio en pacientes sin BRI son débiles, en particular los pacientes con QRS < 150 ms y NYHA I-II.

- El BRD implica más a menudo una enfermedad más grave que el BRI, y generalmente no se prevé que se beneficie con la TRC. Para estos pacientes, la decisión de implantar una TRC debería ser individualizada y con base en otros criterios clínicos y de imagen.

- No hay evidencia de beneficio con la TRC para pacientes con QRS < 120 ms.

Áreas de desacuerdo en las recomendaciones:

Las recomendaciones hechas para indicaciones de TRC (véase más adelante y fig. 8) representan la visión mayoritaria en este Grupo de Trabajo, pero no todos los que contribuyeron estaban de acuerdo. Varias declaraciones se basan en el análisis por subgrupos de ensayos clínicos aleatorizados, lo que plantea muchos problemas de interpretación (interrelación entre morfología y duración del QRS, diferencias por sexo en la respuesta, beneficio diagnóstico en pacientes isquémicos o no isquémicos) o con áreas de incertidumbre que aún son objeto de estudio (papel potencial de la asincronía ecocardiográfica en el QRS estrecho). Futuros estudios podrían cambiar nuestro conocimiento y las recomendaciones.

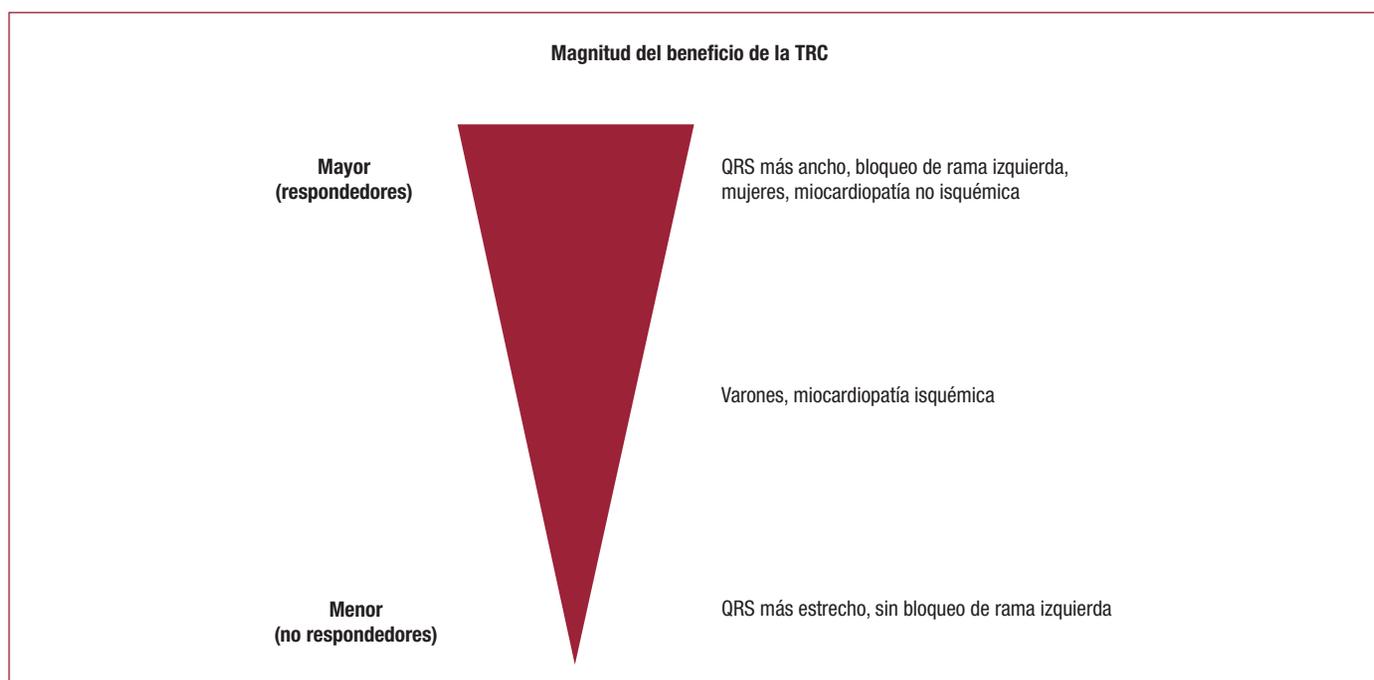


Figura 8. Factores clínicos que influyen en la probabilidad de respuesta a la terapia de resincronización cardíaca (TRC).

3.2.1.3. Selección de los pacientes: papel de las técnicas de imagen en la evaluación de los criterios de sincronización mecánica para seleccionar a los pacientes para terapia de resincronización cardíaca

Como ocurre con la mayoría de los demás tratamientos, hay una gama de respuestas a la TRC. Una importante minoría de los pacientes tiene poca o ninguna mejoría sintomática después de la TRC y algunos sufren un deterioro, aunque podría ser reflejo de la historia natural de la enfermedad, y no un efecto de la TRC. También es posible que la relación entre beneficios en los síntomas y pronóstico no sea firme. Las técnicas de imagen pueden identificar a los pacientes con posibilidades de responder favorablemente a la TRC^{w114,w115}. Un subanálisis de datos recopilados en el estudio de CARE-HF mostró que un retraso interventricular mecánico (medido como la diferencia de tiempo entre el inicio del flujo pulmonar y el aórtico en las grabaciones espectrales con Doppler de onda pulsada) $\geq 49,2$ ms era un indicador independiente de la respuesta a la TRC^{w116}. Muchos estudios observacionales han demostrado que la asincronía del VI se asocia a mejora de los resultados en los pacientes tratados con TRC. Sin embargo, el estudio PROSPECT puso en duda estos resultados; en ese estudio, los parámetros ecocardiográficos probados de asincronía cardíaca mecánica mostraron una exactitud moderada en la predicción de la respuesta a la TRC, definida como la mejora del resultado clínico compuesto y reducción $\geq 15\%$ del volumen sistólico final del VI^{w117}. Un subestudio posterior de este estudio constató que el grado de remodelado inverso del VI estaba asociado a la extensión de la asincronía mecánica basal interventricular y en el VI^{w118}. Después del estudio PROSPECT, se evaluaron otras técnicas de imagen (imagen de resonancia magnética, ecocardiografía de rastreo de marcas [speckle tracking], imagen de deformación o strain, imagen nuclear) que produjeron varios parámetros de asincronía mecánica del VI que se han manifestado en varios estudios de observación como determinantes independientes de la respuesta a la TRC y del resultado a largo plazo^{w119-w123}. Aún hay que determinar el valor real de estas nuevas tecnologías mediante estudios aleatorizados.

Perspectivas clínicas:

- La selección de los pacientes con IC para la TRC basada en la asincronía mecánica del VI evaluada con técnicas de imagen no es segura, por lo que no se debería usar como criterio de selección para la TRC. Sin embargo, los datos de varios estudios observacionales indican que la asincronía mecánica del VI basal y el efecto de la resincronización aguda después de la TRC son determinantes independientes de la respuesta a la TRC y el resultado a largo plazo.

3.2.2. Selección del modo de estimulación cardíaca (y optimización de la terapia de resincronización cardíaca)

La modalidad (estándar) usual de estimulación cardíaca mediante TRC consiste en una estimulación cardíaca simultánea (VD y VI) con retraso AV detectado programado entre 100 y 120 ms con un electrodo en el VI, posiblemente localizado en una vena lateral o posterolateral. Esta práctica se obtuvo en gran medida empíricamente de la lógica fisiopatológica y de la evidencia proporcionada por los ensayos clínicos anteriores^{55,56}. La optimización de la TRC tiene como objetivo reducir el porcentaje de no respondedores. En este sentido, cuatro son las áreas fundamentales que han sido objeto de investigación:

- Cómo lograr una estimulación cardíaca biventricular lo más cercana posible al 100%.
- Cómo seleccionar la mejor posición del electrodo del VI.
- Cómo programar el intervalo AV a fin de conseguir la máxima contribución de contracción de la aurícula izquierda al llenado del VI (resincronización AV).

Indicaciones para terapia de resincronización cardíaca en pacientes con ritmo sinusal

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
1. <i>BRI con QRS > 150 ms</i> La TRC está recomendada para pacientes con IC crónica y FEVI $\leq 35\%$ que siguen en NYHA II, III y IV ambulatoria a pesar del tratamiento médico adecuado ^d	I	A	48-64
2. <i>BRI con QRS 120-150 ms</i> La TRC está recomendada para pacientes con IC crónica y FEVI $\leq 35\%$ que siguen en NYHA II, III y IV ambulatoria a pesar del tratamiento médico adecuado ^d	I	B	48-64
3. <i>Sin BRI con QRS > 150 ms</i> Se debe considerar TRC para pacientes con IC crónica y FEVI $\leq 35\%$ que siguen en NYHA II, III y IV ambulatoria a pesar del tratamiento médico adecuado ^d	IIa	B	48-64
4. <i>Sin BRI con QRS 120-150 ms</i> Se podría considerar TRC para pacientes con IC crónica y FEVI $\leq 35\%$ que siguen en NYHA II, III y IV ambulatoria a pesar del tratamiento médico adecuado ^d	IIb	B	48-64
5. No se recomienda la TRC para pacientes con IC crónica y QRS < 120 ms	III	B	65,66

BRI: bloqueo de rama izquierda; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; TRC: terapia de resincronización cardíaca; VI: ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias en que se apoya la recomendación.

^dGeneralmente no se debe realizar un implante al paciente que ingresa por IC aguda descompensada. Se debería optimizar el tratamiento médico indicado por las guías y se debe examinar al paciente como ambulatorio después de la estabilización. Se reconoce que esto no siempre es posible.

- Cómo eliminar la asincronía residual del VI después de la estimulación cardíaca biventricular simultánea seleccionando el tiempo de la estimulación cardíaca VD y VI optimizando el intervalo interventricular (VV) del dispositivo (incluida, en caso extremo, estimulación cardíaca del VI solamente).

Para optimizar la TRC durante el seguimiento, que va más allá del alcance de esta guía, remitimos a un documento de consenso reciente entre expertos europeos y norteamericanos^{w124}.

Pérdida de estimulación cardíaca biventricular (recomendación 1)

La estimulación cardíaca biventricular continua y efectiva es crucial para lograr los mejores resultados de la TRC. En un estudio reciente, que incluyó a 1.812 pacientes con IC tratados con TRC, una tasa de estimulación cardíaca biventricular entre el 93 y el 100% se asoció con una reducción del 44% del objetivo compuesto (mortalidad por cualquier causa y hospitalización por IC) respecto a la estimulación cardíaca biventricular entre 0 y el 92% (HR = 0,56; $p = 0,00001$)⁶⁷. Estos resultados se confirmaron en 36.935 pacientes⁶⁸, entre los que se constató mayor reducción de la mortalidad en los pacientes con estimulación cardíaca biventricular $\geq 98\%$ de todos los latidos ventriculares. Además, en un análisis transversal que incluyó a 80.768 pacientes⁶⁹, se alcanzó una tasa de estimulación cardíaca biventricular $> 98\%$ en solo el 59% de los pacientes. Para pacientes con estimulación cardíaca biventricular $< 98\%$, la causa más frecuente de pérdida de la estimulación cardíaca fue el largo retraso AV programado inapropiadamente (causa del 34% de los casos), seguido de taquicardia auricular (TA)/FA (el 31% de los casos) y complejos ventriculares prematuros (el 17% de los casos). Estas pruebas indican que la estimulación cardíaca biventricular tiene que mantenerse lo más cerca posible del 100%. La manera de alcanzar este objetivo va más allá del alcance de esta guía.

Remitimos a un reciente documento de consenso de expertos europeos y norteamericanos^{w124}.

Selección de la posición del electrodo ventricular izquierdo y del ventrículo izquierdo solo frente a múltiples sitios (recomendaciones 2 y 3)

El mayor retraso de la contracción mecánica en un paciente con IC y BRI se localiza más a menudo en la región posterolateral del VI, que por ello es la posición preferida para colocar el electrodo del VI. Un subanálisis del estudio COMPANION mostró que las posiciones anterior, lateral y posterior del electrodo del VI rindieron similares mejoras clínicas y beneficios en supervivencia⁷⁰. El estudio REVERSE indicó que la posición lateral del electrodo del VI se asociaba a resultados superiores en cuanto al remodelado inverso del VI y el tiempo hasta la muerte o la primera hospitalización por IC⁷¹. Los datos recopilados del estudio MADIT-TRC demostraron que las posiciones basal o medioventricular del electrodo del VI presagiaban resultados a largo plazo superiores (definidos como menos hospitalizaciones por IC) que con posiciones apicales⁷². Estos resultados podrían explicarse por la presencia de regiones medioventriculares o basales como últimos segmentos activados en pacientes con trastornos de conducción ventricular. La posición apical del electrodo del VI puede estar en relación espacial cercana al electrodo del VD, lo que reduciría la distancia entre electrodos e impediría la resincronización^{w125-w127}.

Sin embargo, varias series han demostrado que una posición del electrodo del VI que coincida con las regiones de la última activación mecánica produce resultados superiores a los de posiciones discordantes. Las variaciones individuales del retraso de conducción, que podrían modificar el sitio de la última activación y la presencia de cicatriz miocárdica transmural en la región diana del electrodo del VI, podrían influir en los resultados^{w128}. El estudio TARGET aleatorizó a 220 pacientes con IC a una posición del electrodo del VI no apical coincidente con las últimas áreas activadas (determinadas por ecocardiografía de *speckle tracking*) o a la posición estándar del electrodo del VI no guiada⁷³. El grupo de pacientes con electrodo del VI colocado en las últimas áreas activadas tuvo mayor proporción de respondedores ecocardiográficos durante el seguimiento de 6 meses (el 70 frente al 55%; $p = 0,031$), más respondedores clínicos y menores tasas de mortalidad por cualquier causa y de hospitalizaciones por IC (*log-rank test*, $p = 0,0031$).

En cuanto a la estimulación cardiaca del VI en múltiples sitios, un pequeño estudio que incluyó a 14 pacientes con IC en clase NYHA III-IV, SR y BRI demostró que la estimulación cardiaca del VI en dos sitios proporciona mejoras hemodinámicas agudas mayores que la estimulación cardiaca del VI en un solo sitio^{w129}. Dos pequeños estudios controlados mostraron algún beneficio funcional^{w130,w131}. Se requieren nuevos estudios aleatorizados, más amplios y con seguimiento clínico a largo plazo, para determinar el valor real de esta modalidad de estimulación cardiaca. De manera similar, el posicionamiento endocárdico del electrodo del VI proporciona una resincronización ventricular más homogénea y mayores mejoras agudas e intermedias de la función del VI^{w132}. Sin embargo, se debe resolver las complicaciones tromboembólicas e infecciosas asociadas antes de recomendar esta modalidad de estimulación cardiaca. Los estudios aleatorizados en curso que utilizan electrodos inalámbricos proporcionarán más evidencia en este campo.

Optimización del dispositivo de terapia de resincronización cardiaca

Los estudios observacionales han identificado la programación subóptima de los retrasos AV y VV como factores determinantes de la pobre respuesta a la TRC^{w133}. Un pequeño estudio aleatorizado y algunas series de observación han mostrado mejoras significativas de los síntomas de IC y hospitalizaciones por IC después de optimizar los retrasos AV o VV^{74,75,w134-w143}, sobre todo en pacientes con IC isquémica^{w144}. Estos hallazgos no se confirmaron con los resultados de estu-

dios multicéntricos más amplios⁷⁶⁻⁸³, lo que indica que optimizar sistemáticamente el retraso VV y AV tiene poco efecto en los resultados clínicos o ecocardiográficos obtenidos por quienes reciben TRC, en comparación con un retraso AV fijo de 100-120 ms y estimulación cardiaca biventricular (VD y VI) simultánea (tabla web 12). La selección del paciente, los tiempos del procedimiento y la metodología empleada (algoritmos de dispositivo, ECG o ecocardiografía) no fueron homogéneos entre todos los estudios, lo que impide obtener conclusiones firmes. Por lo tanto, la evidencia actual no respalda la optimización AV y VV sistemática para todos los pacientes que reciben TRC.

Sin embargo, se puede recomendar la evaluación del retraso AV y VV para corregir casos de configuración subóptima del dispositivo para pacientes no respondedores a la TRC y pacientes con cardiopatía isquémica o que necesiten estimulación cardiaca auricular (fig. web 9). Se han propuesto varios métodos para optimizar el retraso AV y VV (tabla 13)⁷⁴⁻⁸³. Estos métodos pueden clasificarse en dos grupos principales: métodos basados en la ecocardiografía y no basados en la ecocardiografía. No se ha descubierto ninguna diferencia clara entre los algoritmos electrocardiográficos automáticos y la optimización ecocardiográfica de la TRC en los estudios SMART-AV⁷⁹, FREEDOM⁷⁶ y Adaptive CRT⁸¹.

Estimulación biventricular frente a estimulación solo del ventrículo izquierdo

La estimulación cardiaca biventricular es el modo más común de TRC. Sin embargo, varios estudios han demostrado la no inferioridad de la estimulación cardiaca del VI solo. El estudio BELIEVE aleatorizó a estimulación cardiaca biventricular o del VI a 69 pacientes con IC en NYHA II-IV, QRS ≥ 130 ms, BRI y FEVI $\leq 35\%$ que cumplían los criterios para implante de DAI⁸⁴. Tras 12 meses de seguimiento, la estimulación cardiaca del VI indujo mejoras similares en el estado clínico, la capacidad de ejercicio y las dimensiones y la función del VI, en comparación con la estimulación cardiaca biventricular. Estos resultados se confirmaron aún más en el reciente estudio de IC B-LEFT, que aleatorizó a 176 receptores de TRC-D a estimulación cardiaca biventricular o del VI⁸⁵. Un metanálisis de los datos agrupados recopilados de 574 pacientes mostró que la estimulación cardiaca del VI induce mejoras en la distancia recorrida en 6 min, la calidad de vida, la clase funcional de la NYHA y el consumo máximo de oxígeno similares que con la estimulación cardiaca biventricular. Sin embargo, en cuanto a objetivos ecocardiográficos, la estimulación cardiaca biventricular muestra tendencia a inducir unas mejoras de la FEVI y unas reducciones de los volúmenes del VI mayores que con la estimulación cardiaca del VI⁸⁶. Los resultados del GREATER-EARTH, un estudio transversal multicéntrico a doble ciego, muestran que la estimulación cardiaca del VI es similar a la estimulación cardiaca biventricular en cuanto a mejora de la capacidad de ejercicio, función y volúmenes del VI y concentración de la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP)⁸⁷. Además, el 21 y el 17% de los pacientes que no respondieron clínica o ecocardiográficamente a la estimulación cardiaca biventricular respondieron al modo de estimulación cardiaca del VI. Finalmente, un metanálisis reciente de cinco estudios aleatorizados, con un total de 372 pacientes aleatorizados a estimulación cardiaca biventricular y 258 a estimulación cardiaca del VI solo, constató que, en pacientes con IC moderada-grave, estas dos modalidades de estimulación cardiaca no se diferencian en cuanto a muerte/trasplante cardiaco o necesidad de hospitalizaciones⁸⁸.

Perspectivas clínicas:

- La modalidad habitual (estándar) de estimulación cardiaca mediante TRC consiste en estimulación biventricular simultánea (VD y VI) con un retraso AV fijo de 100-120 ms, de ser posible con electrodo del VI localizado en una vena posterolateral. Esta práctica es en

Tabla 13

Resumen de la evidencia actual de optimización de la TRC

Parámetro	Estándar (práctica actual)	Optimización de la TRC	Beneficio clínico adicional (comparado con el estándar)	Referencias
Posición del electrodo del VI	Posterolateral	Evita apical Dirigida a la última área activada	Beneficio similar (menos hospitalizaciones por IC) Beneficio similar (un ECA más respondedores, menos hospitalizaciones por IC)	70-72 73
Retraso AV	Intervalo AV empírico fijo de 120 ms (intervalo, 100-120 ms)	Eco-Doppler: retraso AV más corto sin onda A truncada (método de Ritter) o cambio de la función sistólica del VI	Incierto o leve (un ECA pequeño y varios observacionales positivos)	74
		Algoritmos basados en el dispositivo (SmartDelay, QuickOpt)	Incierto (dos ECA negativos)	76,79
Retraso VV	BV simultánea	Eco: asincronía residual del VI	Incierto o leve (un ECA mostró beneficio leve)	77
		Eco-Doppler: mayor volumen latido	Incierto (un ECA negativo, uno controlado positivo)	78,80
		ECG: QRS más estrecho estimulando en VI; diferencia entre la BV y el QRS antes del implante	Desconocido (no hay estudio comparativo)	75
		Algoritmos basados en el dispositivo (Expert-Ease, Quick-Opt, aceleración endocárdica máxima)	Incierto (tres ECA negativos)	76,82,83
Estimulación del VI solo	BV simultánea	ND	No inferior	84,88

AV: auriculoventricular; BV: biventricular; ECA: estudio controlado y aleatorizado; IC: insuficiencia cardiaca; IDT: Doppler tisular; ND: no disponible; TRC: terapia de resincronización cardiaca; VI: ventrículo izquierdo; VV: retraso interventricular.

gran medida empírica. Sin embargo, la optimización del retraso VV y AV tiene escaso efecto en los resultados clínicos o ecocardiográficos de los receptores de TRC. La evidencia actual no da confirmación en firme sobre el rendimiento de optimizar el retraso AV y VV sistemáticamente a todos los pacientes que reciben TRC.

- La estimulación cardiaca del VI solo en pacientes no dependientes de marcapasos no parece inferior a la estimulación biventricular para mejorar los objetivos cualitativos (calidad de vida, capacidad de ejercicio y remodelado inverso del VI), y se podría considerar para reducir los gastos y la complejidad del procedimiento y aumentar la duración del dispositivo. La estimulación cardiaca del VI solo parece particularmente atractiva en niños y adultos jóvenes (véase la sección 4.3).

- Se necesitan estudios adicionales para determinar el valor real de la estimulación cardiaca del VI en múltiples sitios.

Selección del modo de estimulación cardiaca (y optimización de la terapia de resincronización cardiaca)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
1. El objetivo de la TRC debe ser lograr la estimulación BV lo más cercana posible al 100% debido a que el beneficio en supervivencia y reducción de hospitalizaciones está muy asociado al aumento del porcentaje de estimulación BV	Ila	B	67-69
2. Siempre que sea posible se debe evitar la posición apical del electrodo del VI	Ila	B	70-72
3. La colocación del electrodo del VI podría estar dirigida al último segmento activado del VI	IIb	B	73

BV: biventricular; TRC: terapia de resincronización cardiaca; VI: ventrículo izquierdo.

^aClase de la recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias en que se apoya la recomendación.

3.3. Pacientes con fibrilación auricular

En este documento solo se considerará a los pacientes con FA permanente o FA persistente de larga data. Para otras formas de FA (es decir paroxística o persistente), remítase a la guía de la ESC de 2010

sobre el tratamiento de la FA^{w145}. Hay dos modos de considerar la TRC para pacientes con FA: a) pacientes con FA e IC moderada-grave con una indicación hemodinámica de TRC, y b) los pacientes en ritmo ventricular rápido con IC o disfunción del VI que justifique una estrategia agresiva de control del ritmo mediante ablación del nodo AV.

3.3.1. Pacientes con insuficiencia cardiaca, QRS ancho y fracción de eyección reducida

A pesar de la falta de evidencia clara de estudios controlados y aleatorizados, en los cuales solo se incluyó a 200 pacientes con FA permanente^{89,90}, el 23% de los pacientes que recibieron TRC tenían FA en un registro europeo de práctica clínica y un número aún mayor podría ser elegible^{w146,w147}. Los pacientes con FA se diferencian de los pacientes con SR porque el ritmo ventricular es irregular y, por lo general, más rápido. La disfunción del VI en algunos pacientes con FA podría ser resultado de un proceso de taquimiocardiopatía; en otros, el mal funcionamiento del VI es el resultado de una antigua IC; ambas situaciones son corregibles por la estrategia de control de ritmo mediante ablación del nodo AV^{w148-w150}. Finalmente, los pacientes con FA de los estudios son generalmente más ancianos, más enfermos y con más comorbilidades, por lo que tienen peor pronóstico, que los pacientes con SR, y ello podría reflejarse en los resultados de los efectos de la TRC en pacientes con FA frente a pacientes con SR^{91,92}. Se debe considerar un DAI de reserva para pacientes en alto riesgo de muerte súbita (véase la sección 3.5).

Insuficiencia cardiaca, QRS intrínseco ≥ 120 ms y fracción de eyección $\leq 35\%$ (recomendación 1A y 1B)

El único estudio prospectivo y aleatorizado realmente dedicado a pacientes con FA permanente e IC grave es el estudio de FA MUSTIC^{90,93}. Aunque los resultados fueron neutros en el análisis por intención de tratar, el análisis por protocolo incluyendo solo a los pacientes con una tasa de estimulación biventricular $> 85\%$ sí mostró una mejoría leve pero significativa del estado funcional a los 6 meses y a 1 año de seguimiento^{90,93}. En el estudio APAF⁸⁹, la indicación de TRC fue principalmente para ablación del nodo AV; en los subgrupos de pacientes con FEVI bajo, clase NYHA \geq III y QRS ≥ 120 ms, la TRC redujo considerablemente el objetivo primario, que

incluía muertes y hospitalizaciones por IC o agravamiento de esta, así como un efecto beneficioso en el remodelado inverso del VI. Las mismas conclusiones se observaron en el estudio PAVE⁹⁴. Para contrarrestar la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados, algunos metanálisis han comparado los resultados de la TRC en pacientes con IC moderada o grave y SR con los de aquellos que tienen FA^{91,92,95}. En general, estos estudios constataron que, en pacientes con FA, el cambio de la FEVI fue similar (o aun mejor), pero la mejoría de la clase NYHA, la prueba de los 6 min de marcha o la calidad de vida fueron considerablemente más bajas. Wilton et al⁹², en un metanálisis que incluyó a 7.495 pacientes de 33 estudios observacionales con el 22,5% de pacientes con FA, hallaron una mortalidad por cualquier causa más alta en pacientes con FA que en pacientes con SR (el 10,8 y el 7,1%/año respectivamente; $p = 0,001$). El riesgo de falta de respuesta a la TRC fue más alto en pacientes con FA (el 34,5 frente al 26,7%; $p = 0,01$) y la presencia de FA también se asoció a menor mejora en los resultados de calidad de vida, distancia recorrida en 6 min y volumen sistólico final del VI. En el estudio RAFT⁶², que incluyó a pacientes en NYHA II, tenía FA el 15% de la población; la TRC pareció menos eficiente en pacientes con FA que en pacientes con SR en cuanto a la reducción del objetivo compuesto de muerte u hospitalizaciones por IC, pero la interacción no fue significativa. En todos estos estudios, la comparación se vio obstaculizada por la dificultad de lograr una estimulación cardíaca biventricular adecuada en pacientes con FA.

En efecto, un determinante principal del éxito de la TRC es la aplicación efectiva de la estimulación cardíaca biventricular. Los datos de registros amplios mostraron que un porcentaje de estimulación cardíaca biventricular alto ($\geq 99\%$) es requisito para la apropiada estimulación cardíaca en la TRC y que la FA es un determinante principal de la pérdida de la estimulación cardíaca biventricular (véase también la sección 3.2.2)⁶⁷⁻⁶⁹. El fracaso de la TRC se asoció a la reaparición de la FA durante el seguimiento^{w151,w152}. Un aspecto particular de los pacientes con FA es que el ritmo de la FA con frecuencia ventricular rápida e irregular podría impedir la estimulación cardíaca biventricular adecuada. El ritmo de FA competitivo —que crea latidos espontáneos, de fusión o de seudofusión— podría reducir el ritmo de la verdadera captura biventricular. Un análisis cuidadoso del ECG superficial es obligatorio, y en algunos casos podría ser útil una grabación de Holter, para evaluar que la captura biventricular es completa y excluir la seudofusión que los algoritmos del dispositivo podrían registrar como latidos con estimulación cardíaca⁹⁶. En la mayoría de los pacientes con FA y conducción AV intacta, la entrega adecuada de estimulación biventricular solo se puede lograr mediante ablación del nodo AV, que algunos autores requieren sistemáticamente para estos pacientes. Es importante subrayar que el uso de ablación del nodo AV varía mucho entre los diferentes estudios (del 15%⁹⁷ al 100%⁹⁹). La decisión de realizar la ablación del nodo AV continúa siendo objeto de debate, pero la mayoría de los estudios demuestran el efecto beneficioso de ampliar los efectos de la TRC⁹⁸⁻¹⁰². En estos estudios, los pacientes con FA sin ablación del nodo AV tuvieron una respuesta a la TRC peor que los pacientes con SR o FA con ablación del nodo AV. En un amplio estudio observacional prospectivo, Gasparini et al demostraron que, durante un seguimiento a largo plazo, la combinación de TRC con ablación del nodo AV mejora la función del VI, la capacidad funcional y la capacidad de ejercicio (en la misma magnitud que en pacientes con SR)¹⁰¹. En contraste, los pacientes en quienes no se completó la ablación del nodo AV tuvieron peor resultado. En una revisión sistemática reciente⁹⁹, la TRC y la ablación del nodo AV se asociaron a reducción sustancial de la mortalidad por cualquier causa (cociente de riesgos instantáneos = 0,42) y la mortalidad cardiovascular (cociente de riesgos instantáneos = 0,44) y mejoría en la clase funcional de la NYHA (cociente de riesgos instantáneos = 0,52), en comparación con la TRC sin ablación del nodo AV. Por el contrario, otros estudios^{97,103-105} que constataron similares mejorías de SR y FA respaldan una estrategia inicial conservadora para los pacientes con

FA optimizando el tratamiento médico y programando el dispositivo de TRC para obtener un porcentaje de estimulación ventricular más alto, y reservando la ablación del nodo AV solo para pacientes con mal control del ritmo.

Para concluir, el uso sistemático de la ablación del nodo AV asegura la adecuada estimulación biventricular a los pacientes con FA (fig. 10). Se debe sopesar los beneficios potenciales frente a los riesgos que conlleva crear dependencia del marcapasos. La ablación del nodo AV se puede realizar en el momento de implantar TRC o unas semanas más tarde, tiempo tras el cual el electrodo y el funcionamiento del dispositivo están comprobados.

A pesar de que la evidencia es débil por la falta de estudios aleatorizados amplios, la opinión predominante de los expertos es a favor de la utilidad de la TRC para pacientes con FA con las mismas indicaciones que para pacientes con SR, siempre que se añada la ablación del nodo AV para los pacientes con captura biventricular incompleta (< 99%). No hay datos en cuanto a los pacientes en clase NYHA II.

Estas consideraciones justifican aumentar la recomendación de la guía de la ESC de 2012 sobre IC de la clase IIb a la IIa^{w81}. La captura biventricular completa (ya sea con fármacos o mediante ablación del nodo AV) se justifica ahora como un estándar de práctica de calidad.

A algunos expertos les preocupaba la falta de evidencia de estudios aleatorizados sobre los beneficios de la TRC entre los pacientes con FA, y sentían que se hacía demasiado hincapié en la teoría de que el mecanismo predominante de la TRC es la estimulación biventricular. La mayor parte del beneficio de la TRC podría deberse a la estimulación AV, y no a la biventricular, en cuyo caso la TRC podría ser menos efectiva o inefectiva en pacientes con FA, ya que con FA no se puede proporcionar estimulación AV. La demostración de que la TRC es efectiva en pacientes con FA o no debería proporcionar otros detalles sobre los mecanismos del efecto de la TRC.

3.3.2. Pacientes con ritmo cardíaco no controlado candidatos a ablación del nodo auriculoventricular

La ablación del nodo AV y la estimulación cardíaca permanente del vértice del VD proporcionan control del ritmo y regularización de la respuesta ventricular a la FA muy eficientes y mejoran los síntomas de pacientes seleccionados^{w148-w150,w153-w155}. Sin embargo, la desventaja es que en aproximadamente un 50% de los pacientes se puede inducir asincronía del VI^{w156}, que podría seguirse de agravamiento de los síntomas de IC. La TRC puede prevenir la posible asincronía del VI inducida por la estimulación cardíaca del VD, por lo que parece ser un abordaje interesante para pacientes candidatos a ablación del nodo AV por FA rápida.

Indicaciones para la terapia de resincronización cardíaca (recomendación 2)

Los estudios PAVE⁹⁴, OPSITE¹⁰⁶ y AVAIL CLS/CRT¹⁰⁵ muestran que la TRC tiene un efecto moderado pero significativo en la calidad de vida, la clase NYHA y la FEVI, en comparación con la estimulación cardíaca del VD en pacientes con FA y ablación del nodo AV y diversos grados de función del VI. El estudio multicéntrico aleatorizado y prospectivo APAF incluyó a 186 pacientes a los que se implantó un dispositivo de TRC o de estimulación cardíaca del RV, seguido de la ablación del nodo AV⁹⁹. Durante un seguimiento medio de 20 meses, la TRC disminuyó considerablemente el objetivo compuesto (muerte u hospitalización por IC o agravamiento de esta) en el 63% de la población total. En comparación con el grupo de estimulación del VD, los respondedores aumentaron del 63 al 83% ($p = 0,003$)¹⁰⁷. Los efectos beneficiosos de la TRC en 46 pacientes (el 25% del total) con FE $\leq 35\%$, clase NYHA \geq III y QRS ≥ 120 , por lo que cumplían los requisitos de las guías, fueron congruentes con los observados en los otros 140 pacientes (el 75% del

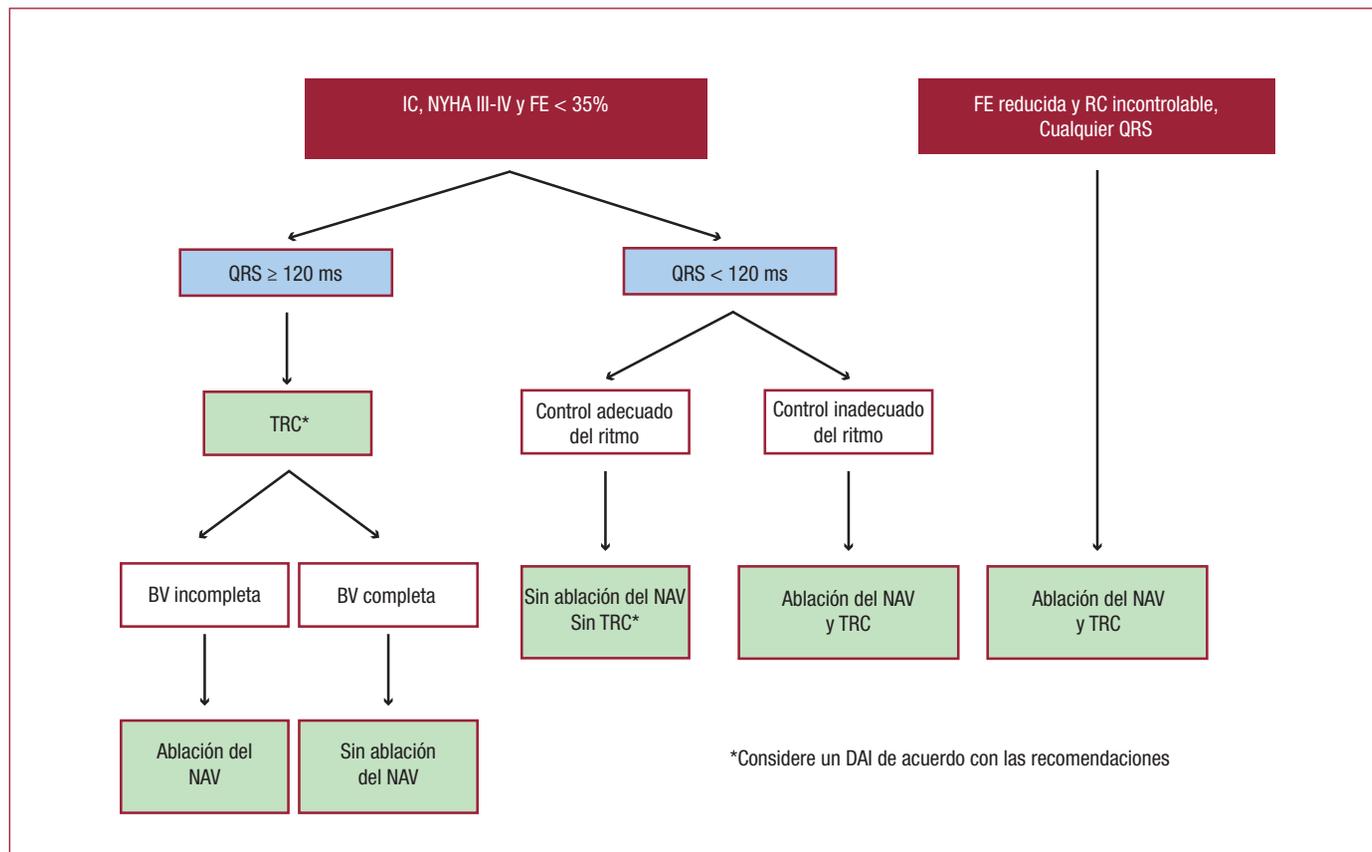


Figura 10. Indicación para la ablación del NAV en pacientes con FA sintomática permanente y tratamiento médico óptimo. BV: estimulación biventricular; DAI: desfibrilador automático implantable; FA: fibrilación auricular; FE: fracción de eyección; IC: insuficiencia cardiaca; NAV: nodo auriculoventricular; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association; RC: ritmo cardiaco; TRC: terapia de resincronización cardiaca.

Indicaciones de terapia de resincronización cardiaca para pacientes con fibrilación auricular permanente

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
1. Pacientes con IC, QRS ancho y FEVI reducida 1A. Se debería considerar la TRC para pacientes con IC crónica, QRS intrínseco ≥ 120 ms y FEVI ≤ 35% que siguen en NYHA III y NYHA IV ambulatoria pese a tratamiento médico adecuado ^d siempre que se pueda lograr la estimulación BV tan cercana al 100% como sea posible	IIa	B	62,89-95
1B. Se debe añadir ablación del NAV en caso de estimulación BV incompleta	IIa	B	67-69,90, 96-105
2. Pacientes con ritmo cardiaco no controlado candidatos a ablación del NAV Se debería considerar la TRC para pacientes con FEVI reducida candidatos a ablación del NAV para controlar el ritmo cardiaco	IIa	B	89,94, 105-107

DAI: desfibrilador automático implantable; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; NAV: nodo auriculoventricular; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association; TRC: terapia de resincronización cardiaca.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias en que se apoya la recomendación.

^dGeneralmente no se debe realizar un implante a los pacientes ingresados por IC aguda descompensada. En tales pacientes, se debería optimizar el tratamiento médico indicado por las guías y examinar al paciente como ambulatorio después de la estabilización. Se reconoce que esto no siempre es posible.

total) que no los cumplían (HR = 0,32 y HR = 0,41 en comparación con la estimulación del VD).

Hay evidencia, procedente de pequeños estudios aleatorizados, de un beneficio adicional con la estimulación cardiaca mediante TRC en pacientes con FE reducida candidatos a ablación del nodo AV para el control del ritmo, a fin de reducir las hospitalizaciones y mejorar la calidad de vida. Sin embargo, la calidad de la evidencia es moderada y hay discordancia de opinión entre los expertos. Se justifican ensayos clínicos aleatorizados.

Hay evidencia débil de que la TRC es superior a la estimulación cardiaca del VD en pacientes con función sistólica conservada.

Visto en perspectiva, hay necesidad de ensayos clínicos aleatorizados amplios para evaluar la eficacia de la TRC en pacientes con FA permanente o de larga data, persistente, en términos de morbilidad y mortalidad. Estos estudios deberían comparar no solo la TRC combinada con tratamiento médico, sino también la TRC con ablación de la FA, que se propuso y se tiene que evaluar como tratamiento potencial^{w157,w158}.

3.4. Pacientes con insuficiencia cardiaca e indicaciones convencionales de marcapasos

Para pacientes con marcapasos convencional que padecen IC, la actualización de dispositivos VVI o DDD a dispositivos de TRC representa una parte importante de la población de pacientes a los que se implantó un dispositivo de TRC, y el 23-28% de TRC en diferentes registros^{108,w146}. Una indicación de TRC *de novo* en pacientes con indicaciones convencionales de bradicardia es objeto de debate. Al contrario que en la reciente guía de la ESC de 2012 sobre IC^{w81}, se proponían recomendaciones separadas para estas dos situaciones.

3.4.1. Pacientes con indicación para pasar de marcapasos convencional o desfibrilador automático implantable a dispositivos de terapia de resincronización cardiaca

Los estudios previos han mostrado claramente que la estimulación cardiaca apical del VD podría tener efectos deletéreos en la estructura y la función cardiacas^{w156,w159}. Además, diferentes ensayos clínicos han constatado que hay correlación positiva entre el ritmo de la estimulación del VD y la ocurrencia de efectos secundarios^{17,w160-w162}.

Paso desde marcapasos convencional o desfibrilador automático implantable (recomendación 1)

El beneficio adicional de la estimulación biventricular se debería considerar para pacientes con IC sintomática y FEVI baja que requieren estimulación del VD permanente o frecuente por bradicardia. Aunque actualmente se carece de amplios estudios prospectivos aleatorizados que aborden expresamente la cuestión del paso a TRC, los resultados de cuatro pequeños estudios aleatorizados¹⁰⁸⁻¹¹¹ son esperanzadores (tabla 14). Todos ellos tuvieron un diseño cruzado, en el cual se comparó un periodo de 2-6 meses de TRC con otro de 2-6 meses de estimulación del VD. Los pacientes tenían indicaciones de bradicardia convencionales (BAV, sobre todo permanente), síntomas graves de IC (mayormente NYHA III o IV) y FE reducida (sobre todo < 40%). Durante la fase de estudio de la TRC, los pacientes mos-

traron constantemente mejoría clínica subjetiva, menos hospitalizaciones y mejor función cardiaca en comparación con la fase de estudio del VD.

Tales resultados coinciden con los encontrados en siete estudios observacionales pequeños¹¹²⁻¹¹⁸ en los que los pacientes pasaron a TRC debido al agravamiento de los síntomas intensos de IC y de la función cardiaca varios meses o años después de la estimulación del VD por bradicardia (tabla 14). En el momento de la intervención para pasar a TRC, casi todos los pacientes estaban en clase NYHA III o IV y tenían una FE < 35%. En comparación con el periodo previo al pase a TRC, estos pacientes mostraron una sustancial mejoría clínica subjetiva durante el posterior seguimiento de 1-20 meses, tuvieron menos hospitalizaciones y mejoraron su función cardiaca.

Finalmente, cinco estudios compararon los resultados clínicos de los pacientes que pasaron a TRC con los que recibieron un implante de TRC *de novo* por indicaciones convencionales. Las características basales de los dos grupos eran razonablemente similares. Durante el seguimiento posterior de 3-38 meses, los pacientes a los que se pasó a TRC mostraron una mejoría similar a la de los pacientes *de novo* (tabla 14). En particular, la Encuesta Europea sobre TRC¹⁰⁸, que comparó 692 pases con 1.675 intervenciones *de novo* en 141 centros de Europa, mostró que no había ninguna diferencia significativa en cuanto a los resultados clínicos, la mortalidad (fig. web 11) o las tasas de complicaciones entre las intervenciones de actualización y las *de novo*.

Tabla 14

Resumen de la evidencia para el paso de marcapasos convencional o desfibrilador automático implantable a dispositivos de terapia de resincronización cardiaca

Estudios	Pacientes, n	Eco-DTS, %	Eco-FE, %	Puntuación QoL, %	NYHA, %	Resultado clínico
<i>ECA, de diseño cruzado, TRC actualizada frente a VD</i>						
Hojjer ¹¹⁰	10	-2	-	Mejorado	-	Preferencia del paciente: 90% TRC (p = 0,01)
Leclercq ¹⁰⁸	32	-4	0	-44	-16	Menos hospitalizaciones (4 frente a 17; p = 0,01)
Van Gerlop ¹¹¹	36	-9	18	-10	-16	Respondedores, clínicamente relevantes: 53%
Delnoy ¹⁰⁹	40	-31	30	-19	-26	-
Total	118	-6	17	-22	-18	-
<i>Estudios observacionales, tras el pase a TRC frente a antes de la TRC</i>						
Leon ¹¹⁵	20	-8	44	-33	-29	Menos hospitalizaciones: -81%
Baker ¹¹²	60	-	26	-31	-29	-
Valls ¹¹⁷	14	-8	17	-	-24	-
Eldadah ¹¹³	12	-	16	-	-	-
Shimano ¹¹⁶	18	-	+23	-	-35	Menos hospitalizaciones: -81%
Laurenzi ¹¹⁴	38	-5	+41	-68	-36	Respondedores, clínicamente relevantes: 84%
Vatankulu ¹¹⁸	26	-13	+18	-	-	-
Total	118	-7	+28	-43	-31	-
<i>Estudios controlados, pase a TRC frente TRC de novo*</i>						
Maraj ¹²¹	25 frente a 73	-1 frente a -1	+1 frente a +1	-	-0,3 frente a -0,7	NYHA ≥ 1: el 76 frente al 42% (p = 0,01)
Foley ¹¹⁹	58 frente a 336	-	+10 frente a +4	Similar	Similar	Respondedores: el 47 frente al 46%; mortalidad: el 27 frente al 26%
Paparella ¹²²	39 frente a 43	-	+10 frente a +8	-	-1,2 frente a -1,1	Hospitalizaciones: el -81 frente al -77%; no respondedores: el 9 frente al 10%
Frohlich ¹²⁰	70 frente a 102	-7 frente a -6	+10 frente a +10	-	-	NYHA ≥ 1: el 53 frente al 51%; respondedores: el 56 frente al 56%
Encuesta UE ⁴⁷	692 frente a 1.675	-	-	-	-1,0 frente a -1,0	A 1 año de seguimiento: similar mortalidad (el 8,6 frente al 7,9%), hospitalizaciones (el 23 frente al 27%), mejora de la calidad de vida (el 27 frente al 20%) y complicaciones (el 11 frente al 10%)
Total	884 frente a 2.229	-	-	-	-	-

DAI: desfibrilador automático implantable; DTS: diámetro telesistólico; ECA: estudio controlado y aleatorizado; FE: fracción de eyección; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; QoL: calidad de vida; TRC: terapia de resincronización cardiaca; VD: ventrículo derecho.

*Diferencias con respecto a la basal.

Pasar a TRC se asocia a una alta tasa de complicaciones, que fue del 18,7% en un reciente estudio prospectivo amplio^{w163}. Por lo tanto, la decisión de pasar a TRC se debería tomar después de una evaluación cuidadosa de la relación riesgo-beneficio (véase también la sección 5, «Complicaciones»).

A pesar de la falta de estudios aleatorizados amplios, hay evidencia suficiente y consenso general en que, para los pacientes con estimulación cardíaca por indicaciones convencionales de bradicardia, que durante el seguimiento presentan síntomas graves de IC y FE reducida, pasar a estimulación mediante TRC probablemente reduzca las hospitalizaciones y mejore los síntomas y el desempeño cardíaco.

Sin embargo, la calidad de la evidencia es moderada y probablemente los futuros estudios tendrán un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y podrían cambiar la estimación. Además, el riesgo de complicaciones es más alto en las intervenciones de cambio que en las intervenciones de implante primario.

3.4.2. Estimulación cardíaca con terapia de resincronización cardíaca de novo en pacientes con indicación convencional de estimulación antibradicárdica (recomendación 2)

Pequeños estudios aleatorizados han señalado que los pacientes con disfunción del VI moderada-grave podrían beneficiarse de la TRC en lugar de la estimulación apical del VD convencional (tabla 15)¹²³⁻¹³⁰. En general, los objetivos primarios de estos estudios se sustituyeron por objetivos hemodinámicos. Aunque estos estudios coinciden en confirmar que la estimulación crónica del VD lleva al agravamiento persistente y progresivo de la función del VI y que este proceso de remodelado adverso se evita con la estimulación mediante TRC, todavía no se conoce como se traduciría esto en un mejor resultado clínico debido a la falta de datos de seguimiento clínico a largo plazo. Yu et al compararon la estimulación apical del VD y la TRC en un estudio prospectivo aleatorizado y a doble ciego¹³⁰. Sorprendentemente, el 50% de la población estudiada tenía disfunción del nodo sinusal, que es típicamente una enfermedad con contraindicación para la estimulación crónica del VD. A 1 año, la TRC evitó la reducción de la FEVI y el aumento del volumen sistólico final del VI observado con estimulación apical del VD. No se observó diferencia significativa en cuanto a los objetivos clínicos de los dos grupos. Las mismas conclusiones se observaron a los 2 años de seguimiento¹²⁴. El estudio PREVENT-HF¹²⁹ aleatorizó a 108 pacientes con BAV de alto grado a TRC o estimulación del VD con o sin DAI, y no mostró beneficio de la TRC en remodelado

del VI a los 12 meses. Hubo pocos episodios clínicos, con tendencia a favor de la TRC. En el estudio BLOCK HF^{125,126}, se aleatorizó a 691 pacientes con BAV y disfunción sistólica a TRC-M y estimulación del VD con o sin DAI y se les dio un seguimiento medio de 37 meses. El objetivo primario, compuesto de mortalidad y visitas a urgencias por IC o aumento $\geq 15\%$ de la DSVI, mejoró considerablemente entre los aleatorizados a TRC. En un análisis secundario, las hospitalizaciones se redujeron el 30% y la mortalidad, el 17% entre los aleatorizados a TRC, aunque solo en las primeras se obtuvo significación estadística. Ocurrieron complicaciones del electrodo del VI en el 6,5% de los aleatorizados a TRC. Se esperan los resultados del estudio en curso BIOPACE^{w164}, que tiene un diseño similar.

Está surgiendo evidencia de que el primoimplante de TRC puede reducir las hospitalizaciones por IC, mejorar la calidad de vida y reducir los síntomas de IC en pacientes con antecedentes de IC, función cardíaca reducida e indicación para estimulación antibradicárdica. Se debe sopesar el beneficio contra la tasa de complicaciones añadida, los costes de los dispositivos de TRC y su vida útil más corta. La calidad de la evidencia es baja, y probablemente los nuevos estudios tengan un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y podrían cambiar la estimación.

Perspectivas clínicas:

- Debido a la heterogeneidad de los estudios publicados, es difícil identificar la población con estimulación por bradicardia que puede beneficiarse al pasar a TRC. En general, sin embargo, parece que los pacientes que podrían beneficiarse son los que —más tarde o más temprano tras la estimulación convencional crónica del VD— sufren un deterioro de la función del VI (p. ej., reducción significativa de la FE a $< 35\%$), empeoramiento relevante de los síntomas de IC y hospitalizaciones por IC pese al tratamiento médico óptimo. Debido a la carencia de pruebas de alta calidad, la indicación de TRC sigue siendo en gran medida individual.

- Parece que el pase tardío a TRC después de la aparición de IC proporciona un beneficio similar al del primoimplante en pacientes con función cardíaca basal conservada. Por lo tanto, parece razonable una estrategia antibradicárdica al principio de la estimulación cardíaca convencional, con posterior pase a TRC en caso de agravamiento de los síntomas.

- En pacientes considerados para primoimplante, es importante distinguir hasta qué punto la presentación clínica puede ser secundaria a bradiarritmias subyacentes, y no a la disfunción del VI. A menudo esto es difícil de reconocer.

Tabla 15

Resumen de la evidencia sobre primoimplante de TRC comparado con estimulación apical del VD en pacientes con indicación convencional de estimulación antibradicárdica

Estudios	Pacientes, n	Eco-VTS, %	Eco-FE, %	Puntuación QoL, %	NYHA, %	Resultado clínico
<i>Pacientes con disfunción sistólica moderada-grave, TRC frente a VD</i>						
HOBIPACE ¹²⁷	30	-9	22	-19	-24	Preferencia del paciente: 67% TRC, 7% VD (p = 0,0002)
COMBAT ¹²⁸	60	-24	-21	-47	-24	Agravamiento de la IC u hospitalización: 3 y 8 pacientes, respectivamente
BLOCK HF ^{125,126}	691	-	-	-	-	Reducción significativa del 28% en el objetivo primario combinado de mortalidad, atención de urgencia por IC y aumento del VTS del VI
<i>Pacientes con función sistólica conservada, TRC frente a VD</i>						
Albertsen ¹²³	50	-	5	-	-17	-
PACE ^{124,130}	177	-22	13	No hay diferencia	-	Hospitalización por IC: el 6 frente al 7% (NS)
PREVENT-HF ¹²⁹	108	-5	7	-	-	Agravamiento de la IC: el 6 frente al 14% (NS)

DAI: desfibrilador automático implantable; ECA: estudio controlado y aleatorizado; FE: fracción de eyección; NS: no significativo; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; QoL: calidad de vida; TRC: terapia de resincronización cardíaca; VD: ventrículo derecho; VTS: volumen telesistólico.

• En el proceso de toma de decisiones entre pase a TRC y primoinplante en lugar de estimulación convencional del VD, los médicos deberían tener en cuenta la tasa de complicaciones añadida que conlleva el sistema biventricular más complejo y la vida útil más corta de los dispositivos de TRC, con la consiguiente necesidad de reemplazo precoz del marcapasos y los costes adicionales. Véase también la sección 5, «Complicaciones».

Indicación para terapia de resincronización cardíaca actualizada o de novo en pacientes con indicaciones de marcapasos convencionales e insuficiencia cardíaca

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
1. Paso de marcapasos o DAI La TRC está indicada para pacientes con IC, FEVI < 35% y alto porcentaje de estimulación cardíaca ventricular que siguen en NYHA III y NYHA IV ambulatoria pese a tratamiento médico adecuado ^d	I	B	47, 108-122
2. TRC de novo Se debería considerar la TRC para pacientes con IC, FE reducida y porcentaje de estimulación cardíaca ventricular esperado alto para disminuir el riesgo de agravamiento de la IC	Ila	B	123-130

DAI: desfibrilador automático implantable; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; TRC: terapia de resincronización cardíaca.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias en que se apoya la recomendación.

^dGeneralmente no se debe realizar implante a los pacientes ingresados por IC aguda descompensada. Para tales pacientes, se debería optimizar el tratamiento médico indicado por las guías y examinar al paciente como ambulatorio después de la estabilización, aunque se acepta que no siempre es posible.

3.5. Desfibrilador automático implantable de reserva para pacientes a los que se ha indicado terapia de resincronización cardíaca

3.5.1. Beneficio de añadir terapia de resincronización cardíaca a pacientes con indicaciones de desfibrilador automático implantable (recomendación 1)

Cinco estudios aleatorizados amplios compararon los efectos de la TRC-D con los del DAI solo y constataron beneficio de la TRC-D en supervivencia, morbilidad y reducción de los síntomas^{50,53,54,60,62}. Por lo tanto, cuando se indica un DAI en prevención secundaria o primaria de muerte súbita, según la guía vigente, a la que referimos^{w69}, se recomienda agregar la TRC para mejorar los síntomas, la tolerancia al ejercicio y la función cardíaca y reducir las hospitalizaciones de pacientes con IC crónica sintomática en tratamiento médico óptimo, FEVI \leq 35% y BRI completo, según la recomendación apuntada en las secciones 3.2 y 3.3 de esta guía.

3.5.2. Beneficio de añadir desfibrilador automático implantable a los pacientes con indicaciones de terapia de resincronización cardíaca (recomendación 2)

Aunque la razón teórica de añadir DAI a la TRC esté clara (reducir el riesgo de muerte de causa arrítmica), el beneficio en supervivencia con TRC-D sobre el de TRC-M aún está en debate, principalmente porque no se ha diseñado ningún estudio controlado y aleatorizado para comparar esos tratamientos.

El COMPANION tenía tres grupos de estudio (tratamiento médico óptimo, TRC-M y TRC-D), pero no se diseñó para comparar la TRC-D con la TRC-M⁵⁵. Solo la TRC-D se asoció a una disminución significa-

tiva de la mortalidad total a 1 año respecto al tratamiento médico óptimo ($p = 0,003$), mientras que la reducción del RR del 24% en el grupo de TRC-M solo fue marginalmente significativa ($p = 0,059$). La muerte cardíaca súbita solo se redujo significativamente con la TRC-D respecto al tratamiento médico, durante un seguimiento de más de 16 meses. Los estudios que compararon la TRC sola con el tratamiento médico óptimo, en general, no mostraron una reducción del riesgo de muerte súbita con aquella. El CARE-HF^{52,56}, con un periodo complementario de 29 meses, es el primer estudio que constató una reducción de la mortalidad total gracias a la TRC, en comparación con el grupo control, pero sin una disminución significativa del riesgo de muerte súbita⁵⁶. Sin embargo, en el estudio de extensión con un tiempo de seguimiento de 37,4 meses⁴⁶, hubo una significativa reducción del 5,6% en el riesgo absoluto de muerte súbita. Los resultados implican que, aunque la TRC disminuya de inmediato el riesgo de muerte por IC, la reducción del riesgo de muerte súbita evoluciona a un ritmo mucho más lento. Es muy probable que la reducción del riesgo de muerte súbita gracias a la TRC esté relacionada con la extensión del remodelado inverso.

En un metanálisis reciente⁵⁷ que abarcó prácticamente todos los estudios publicados sobre la TRC, el beneficio de esta en la mortalidad se debió en gran medida a una reducción de la mortalidad relacionada con la IC. Sin embargo, los grupos de TRC y de control no se diferenciaron en cuanto al riesgo de muerte súbita (12 estudios, 175 eventos en 3.592 pacientes; RR = 1,04; IC95%, 0,77-1,41). Otro metanálisis¹³¹ mediante enfoque bayesiano, que incluyó 12 estudios (pero no REVERSE, MADIT-TRC o RAFT) con 8.307 pacientes y 1.636 eventos, no constató superioridad de la TRC-D sobre la TRC-M. El enfoque bayesiano modela los efectos de la intervención multivariable de estudios multigrupos, por lo que proporciona mayor calidad metodológica que metanálisis previos. La TRC y la terapia con DAI combinadas redujeron el número de muertes en un tercio respecto al tratamiento médico solo (cociente de probabilidades ajustado [CPa] = 0,57; IC95%, 0,40-0,80), pero no mejoraron más la supervivencia que la terapia con DAI (CPa = 0,82; IC95%, 0,57-1,18) o la TRC sola (CPa = 0,85; IC95%, 0,60-1,22). En conclusión, la evidencia de los ensayos clínicos aleatorizados es insuficiente para demostrar la superioridad de TRC y DAI combinados sobre la TRC sola. Sin embargo, el análisis bayesiano, basado en un análisis extrapolado, indica que probablemente la terapia combinada sea la mejor opción (probabilidad del 75% en el análisis) (tabla 16).

Selección de terapia de resincronización cardíaca con desfibrilador o terapia de resincronización cardíaca con marcapasos

Hay razones para implantar preferentemente TRC-D en pacientes asintomáticos o ligeramente sintomáticos. Los pacientes en NYHA I-II son más jóvenes, tienen menos comorbilidades y mayor proporción de muerte súbita que de muerte no súbita. En el estudio SCD HeFT^{w165}, un análisis por subgrupos reveló mayor beneficio del DAI para los pacientes en NYHA II que para los en NYHA III. La significativa reducción del 46% del RR de la mortalidad total en el grupo DAI preventivo primario se limitó a los pacientes en NYHA II (lo que representa el 70% de los pacientes) y no se constató en pacientes en NYHA III. Se debe sopesar el posible beneficio para la supervivencia conferido por la TRC-D a los pacientes en NYHA I-II con el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAI, en particular fallo del electrodo y shocks inadecuados^{w166,w167}. Para los pacientes con IC en fase terminal, se debe tener en cuenta la situación del paciente individual a la hora de considerar una TRC-D. En el estudio COMPANION, 217 de los 1.520 pacientes estaban basalmente en NYHA IV^{w110}. Tanto la TRC-D como la TRC-M mejoraron el objetivo primario de tiempo hasta la mortalidad total y hospitalizaciones por cualquier causa. En los grupos de tratamiento médico, TRC-M y TRC-D, ha los 2 años habían sufrido muerte súbita el 25, el 16 y el 9% respectivamente. El tiempo hasta la muerte súbita solo se prolongó con TRC-D ($p =$

Tabla 16Probabilidad del mejor tratamiento en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo (de un metanálisis de 12 ensayos clínicos aleatorizados)¹³¹

Tratamiento	Todos los estudios		IC NYHA III o IV	
	Mortalidad total, %	Probabilidad del mejor tratamiento	Mortalidad total, %	Probabilidad del mejor tratamiento
Médico	14,0	0	13,7	0
TRC	10,3	0,14	10,5	0,27
DAI	10,6	0,10	12,2	0,08
TRC+DAI	9,1	0,75	9,7	0,62

DAI: desfibrilador automático implantable; IC: insuficiencia cardiaca; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; TRC: terapia de resincronización cardiaca.

0,039), pero sin diferencias significativas entre los grupos de tratamiento con TRC-M y TRC-D ($p = 0,07$). Por lo tanto, la TRC-D es beneficiosa en todos los estadios de la enfermedad, pero el beneficio parece relativamente pequeño en la IC en fase terminal, en la que la razón principal para elegir el dispositivo está relacionada con la mejoría de la calidad de vida y la reducción de las hospitalizaciones y las muertes relacionadas con la IC.

En el estudio MADIT-II, la estratificación de riesgo para prevención primaria con DAI en pacientes isquémicos indicó cinco factores clínicos predictores de la mortalidad total en el grupo control y que, por lo tanto, el potencial beneficio del DAI sería escaso. Los pacientes estaban en NYHA \geq II, de edad \geq 70 años y tenían nitrógeno ureico en sangre \geq 26 mg/dl, QRS \geq 120 ms y FA^{w168}. Recientemente se ha comunicado beneficio del DAI a los 8 años^{w169}. En el seguimiento de 8 años, los pacientes de bajo riesgo (0 factores de riesgo) e intermedio (1-2 factores de riesgo) tratados con un DAI mostraron una probabilidad de supervivencia significativamente mayor que con la terapia sin DAI (riesgo bajo, el 75 y el 58%; $p = 0,004$; riesgo intermedio, el 47 y el 31%; $p = 0,001$). En contraste, entre los pacientes de alto riesgo (\geq 3 factores de riesgo), no hubo diferencias significativas en cuanto a la supervivencia a los 8 años entre los subgrupos con y sin DAI (el 19 y el 17% respectivamente).

Varios estudios han evaluado el coste-efectividad de la TRC-M o la TRC-D en comparación con el tratamiento médico óptimo teniendo en cuenta diferentes horizontes de tiempo y usando diferentes supuestos/contextos en el modelo^{w170}. Utilizando un horizonte de toda la vida y en comparación con el tratamiento médico óptimo, la TRC-D sigue siendo una terapia coste-efectiva por debajo del valor de referencia para el coste por año ajustado por calidad de vida (QALY) de 50.000 dólares en Estados Unidos^{w170}. Los análisis de eficacia se realizaron en los estudios COMPANION y CARE-HF^{w171,w172}. En el estudio COMPANION, se modularon los datos por intención de tratar para estimar el coste-efectividad de la TRC-D y la TRC-M en comparación con el tratamiento médico óptimo, sobre un caso básico de episodio de tratamiento de 7 años. Durante 2 años de seguimiento, los costes de hospitalización se redujeron el 29 y el 37% con la TRC-D y la TRC-M respectivamente. Sobre la base de periodo de análisis de caso básico de 7 años, las tasas incrementales de coste-efectividad fueron 46.700 y 28.100 dólares por año de vida ganado con TRC-D y TRC-M respectivamente. Además, los costes incrementales por QALY de la TRC-D y la TRC-M fueron 43.000 y 19.600 dólares respectivamente. En el estudio CARE-HF, con un seguimiento medio de 29,4 meses, el análisis de coste-efectividad demostró que, en comparación con el tratamiento médico, la TRC-M se asociaba a una tasa incremental de coste-efectividad de 19.319 dólares por QALY y 43.596 dólares por año de vida ganado. El estudio REVERSO proporciona datos de coste-efectividad de la TRC en pacientes con síntomas de IC en NYHA I-II^{w173}. El análisis de los datos de los 262 pacientes de la cohorte europea de este estudio demostró que la TRC es coste-efectiva en pacientes con síntomas de IC leves, con una tasa incremental de coste-efectividad de 14.278 dólares por QALY ganado.

Perspectivas clínicas:

• La evidencia de ensayos clínicos aleatorizados es insuficiente para demostrar la superioridad de TRC y DAI combinados sobre la TRC sola. Debido al posible beneficio incremental para la supervivencia con la TRC-D sobre la TRC-M, la opinión predominante entre los miembros de este Grupo de Trabajo es a favor de la superioridad de la TRC-D en cuanto a mortalidad total y muerte súbita. Sin embargo, por lo general se requiere evidencia de ensayos antes de usar sistemáticamente un nuevo tratamiento. En ausencia de superioridad demostrada en ensayos y el pobre beneficio para la supervivencia, este Grupo de Trabajo opina que no se puede hacer ninguna recomendación estricta y prefiere simplemente ofrecer una guía en cuanto a la selección de los pacientes para TRC-D o TRC-M basada en la condición clínica general, las complicaciones relacionadas con el dispositivo y el coste (tablas 17 y 18).

Indicación de desfibrilador automático implantable concomitante (terapia de resincronización cardiaca y desfibrilador)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
1. Si se planifica un DAI, se recomienda TRC cuando esté indicada	I	A	50,53, 54,60,62 (vea también las secciones 3.2 y 3.3)
2. Si se planifica una TRC, se debe considerar el implante de un dispositivo de TRC-D para pacientes que presenten las condiciones clínicas enumeradas en la tabla 17	IIa	B	46,55,57, 131

DAI: desfibrilador automático implantable; TRC: terapia de resincronización cardiaca; TRC-D: TRC y desfibrilador.

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.^cReferencias en que se apoya la recomendación.^dSegún la vigente guía sobre DAI^{w69}.**Tabla 17**

Guía clínica para la selección de TRC-M o TRC-D en prevención primaria

Factores que favorecen la TRC-M	Factores que favorecen la TRC-D
Insuficiencia cardiaca avanzada	Expectativa de vida > 1 año
Insuficiencia renal grave o diálisis	Insuficiencia cardiaca estable, NYHA II
Otras comorbilidades graves	Cardiopatía isquémica (puntuación de riesgo MADIT baja-intermedia)
Debilidad	Ausencia de comorbilidades
Caquexia	

MADIT: Estudio Multicéntrico sobre Desfibrilador Automático; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; TRC-D: terapia de resincronización cardiaca y desfibrilador; TRC-M: terapia de resincronización cardiaca y marcapasos.

Tabla 18

Resultados de comparar TRC-D frente a TRC-M en prevención primaria

	TRC-D	TRC-M
Reducción de la mortalidad	Nivel de evidencia similar pero ligeramente mejor con la TRC-D	Nivel de evidencia similar pero ligeramente peor con la TRC-M
Complicaciones	Superior	Inferior
Costes	Superior	Inferior

TRC-D: terapia de resincronización cardiaca y desfibrilador; TRC-M: terapia de resincronización cardiaca y marcapasos.

4. INDICACIONES DE ESTIMULACIÓN CARDIACA EN CONDICIONES ESPECÍFICAS

4.1. Estimulación cardiaca en el infarto agudo de miocardio

La incidencia del BAV de reciente aparición en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST ha disminuido en la era de la reperfusión de un 5-7% con la terapia trombolítica al 3,2% con la intervención coronaria percutánea primaria^{132,w174-w179}. El BAV de alto grado, asociado al infarto de la pared inferior, se localiza encima del haz de His en el 90% de los pacientes^{w180,w181}. El BAV de alto grado relacionado con infarto anterior se localiza más a menudo bajo el nodo AV^{w181}. El BAV que complica el infarto agudo de miocardio, a menudo se soluciona por sí solo pasados días o semanas¹³³⁻¹³⁶, y sólo el 9% de estos pacientes requieren estimulación cardiaca permanente¹³². Los pacientes con BAV tienen una mortalidad hospitalaria y a los 30 días mayor que aquellos con conducción AV conservada independientemente del sitio del infarto¹³³. Sin embargo, 30 días después del infarto, las tasas de mortalidad de pacientes con y sin BAV son iguales, lo que indica que ambos grupos de pacientes tienen el mismo pronóstico a largo plazo¹³².

Los trastornos de conducción intraventricular se desarrollan más comúnmente en el contexto de un infarto anterior-anteroseptal debido a las condiciones específicas de suministro de sangre^{w177,w182}. Los pacientes con BAV que complica un infarto anterior y aquellos con trastornos de conducción intraventricular de reciente aparición tienen una mortalidad muy alta (hasta el 80%) debido a la extendida necrosis del miocardio^{w182}. Aunque el BAV de segundo grado tipo II o de tercer grado junto con BR de reciente aparición históricamente se ha considerado indicación para estimulación cardiaca (incluso en ausencia de BAV tardío documentado), no hay evidencia de beneficio con esta estrategia^{135,w183}.

Perspectivas clínicas:

- El BAV que complica el infarto agudo de miocardio a menudo se soluciona por sí solo pasados 2-7 días. La estimulación cardiaca per-

Indicaciones de estimulación cardiaca permanente

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
1. En los casos raros en que el BAV se convierte en permanente, está indicada la estimulación cardiaca con las mismas recomendaciones que en la sección 2.1	I	C	—
2. La estimulación cardiaca no está indicada tras resolverse el BAV de alto grado o completo que complica la fase aguda del infarto de miocardio	III	B	132-136

BAV: bloqueo auriculoventricular.

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.^cReferencias en que se apoya la recomendación.

manente no influye en el pronóstico de estos pacientes, por lo que no está recomendada.

- En pacientes con infarto anterior complicado por BR de reciente aparición y BAV transitorio, la mortalidad a corto y largo plazo es alta independientemente de la estimulación cardiaca permanente. No hay evidencia de que la estimulación cardiaca mejore el resultado. Debido a que estos pacientes a menudo tienen IC y disfunción sistólica grave, este Grupo de Trabajo opina que parece más apropiado evaluar las indicaciones para TRC-D, en lugar de la estimulación antibradicárdica convencional (véase la sección 3.1).

4.2. Estimulación cardiaca después de cirugía cardiaca, implantación de válvula aórtica transcáteter y trasplante de corazón

Las bradiarritmias son bastante comunes después de cirugía cardiaca, implante de válvula aórtica transcáteter (TAVI) y trasplante de corazón. Algunas bradiarritmias son transitorias y se resuelven por sí solas en los primeros días después de la cirugía, otras persisten y hay que considerar la estimulación cardiaca permanente con las mismas recomendaciones que en el caso de los pacientes no operados. La cuestión importante desde el punto de vista clínico en el tratamiento de la bradiarritmia postoperatoria está relacionada con el tiempo razonable para lograr la recuperación de la conducción AV o función del nodo sinusal después de la cirugía antes de implantar un marcapasos permanente.

Cirugía cardiaca

El BAV podría producirse en un 1-4% de los casos tras cirugía cardiaca, en aproximadamente el 8% después de una reintervención valvular y en un 20-24% de las intervenciones por estenosis aórtica calcificada o reemplazo de la válvula tricúspide^{w184-w188}. La disfunción del nodo sinusal podría producirse después de cirugía de *bypass* de la arteria coronaria, auriculotomía lateral derecha u otros abordajes transeptales superiores a la válvula mitral^{w185,w186}. En la práctica clínica, por lo general se aplica un periodo de observación de 5-7 días antes de implantar un marcapasos permanente^{w185}, a fin de permitir la regresión de las bradiarritmias transitorias. Sin embargo, la recuperación también podría ocurrir más tarde. Durante el seguimiento, los pacientes que son realmente dependientes del marcapasos son un 30-40% de los que reciben un implante por disfunción del nodo sinusal y un 65-100% de los que reciben el implante por BAV^{w185,w189}. En el caso del BAV completo que ocurre en las primeras 24 h tras la cirugía de válvula aórtica y mitral y persiste más de 48 h, es poco probable que se solucione en las siguientes 1-2 semanas después del implante y se puede considerar el implante más precoz de marcapasos a fin de reducir la estancia postoperatoria^{w190,w191}. El mismo enfoque parece razonable para el BAV completo con ritmo de escape bajo^{w185}.

Implante transcáteter de válvula aórtica

En una revisión sistemática^{w192} que incluyó series o registros retrospectivos con un total de 2.047 pacientes de Europa y Norteamérica, la incidencia media de implante de marcapasos permanentes después de implante transcáteter de válvula aórtica (TAVI) fue del 14,2% (media, 9,7% [0%-34%]): el 20,8% (9,3%-30,0%) en cinco estudios con la prótesis CoreValve y el 5,4% (0%-10,1%) en seis estudios con la prótesis Edwards-SAPIEN. En un registro multicéntrico^{w193}, un tercio de los pacientes sometidos a TAVI con CoreValve habían requerido marcapasos a los 30 días. En la mayoría de los casos, el marcapasos se implantó en 5 días y en tres, en las primeras 24 h. Hay alguna evidencia de recuperación después de BAV completo^{w192}. El BRI persistente de reciente aparición es común después del TAVI, pero no están claros el significado del hallazgo y el seguimiento requerido^{w192}. Los indicadores independientes de que se requiere marcapasos después del

TAVI incluyen el uso de la prótesis CoreValve y la evidencia de disfunción del sistema de conducción, ya sea BRD preexistente o BAV en el momento del TAVI. Aunque los pacientes con TAVI por lo general cumplen los criterios para TRC, en pacientes con indicación convencional para estimulación antibradicárdica (véase la sección 4.3.2), hay poca experiencia con la estimulación mediante TRC en pacientes con TAVI.

Trasplante de corazón

La disfunción del nodo sinusal es común y lleva a implante de marcapasos permanente en el 8% de los pacientes^{w185}. Las posibles causas de la disfunción del nodo sinusal incluyen lesión quirúrgica, daño de la arteria del nodo sinusal o isquemia y largos tiempos de isquemia cardiaca^{w194,w195}. El BAV es menos común y probablemente está relacionado con la inadecuada preservación del corazón del donante^{w185,w195,w196}. La incompetencia cronotrópica siempre se presenta después del trasplante de corazón ortotópico estándar, a consecuencia de la pérdida del control autonómico. Debido a que el nodo sinusal y la función del nodo AV mejoran durante las primeras semanas tras el trasplante, un periodo de observación antes de implantar el marcapasos podría permitir la mejoría espontánea de la bradicardia^{w197}. Hay consenso general en que los pacientes cuya bradicardia sintomática persiste después de la tercera semana postoperatoria requieren implante de marcapasos permanente. Se recomienda el modo DDDR con estimulación ventricular minimizada o AAIR en caso de conducción del nodo AV intacta^{w195}.

Perspectivas clínicas:

- Si la bradiarritmia significativa no se resuelve en el periodo propuesto de observación tras cirugía cardiaca, TAVI o trasplante de corazón, está indicada la estimulación cardiaca permanente con las mismas recomendaciones que en la sección 2.2. Sin embargo, en caso de BAV de alto grado o completo con bajo ritmo de escape, ese periodo de observación se puede acortar, ya que es poco probable que se solucione. Para los pacientes con corazón trasplantado y disfunción del nodo sinusal, el periodo de observación podría ser de varias semanas.

4.3. Estimulación cardiaca y terapia de resincronización cardiaca en niños y en cardiopatía congénita

Pese a las muchas semejanzas entre jóvenes y adultos en cuanto a las indicaciones de estimulación cardiaca, varias diferencias justifican dedicarles una sección aparte. Debido a que los niños reciben estimulación cardiaca de por vida, son propensos a una mayor incidencia de efectos secundarios a largo plazo y tienen mayor riesgo de sufrir las consecuencias adversas de la estimulación cardiaca en un sitio no óptimo. Debido al pequeño tamaño de su cuerpo, la presencia de un defecto congénito con *shunt* derecha-izquierda o la ausencia postoperatoria de acceso transvenoso a la cámara diana, a menudo los niños tienen que recibir estimulación cardiaca permanente por vía epicárdica^{w198-w200}. La mayor actividad de los niños conlleva mayor tensión en el *hardware* del dispositivo y su expectativa de crecimiento conduce a una mayor incidencia de desplazamiento o fractura del electrodo durante el seguimiento. Se han planteado preocupaciones en cuanto al rendimiento a largo plazo de los electrodos endocárdicos en los niños, dadas la alta incidencia de abandono y las posibles lesión valvular y proliferación vascular^{w201-w203}. Los electrodos endocárdicos están contraindicados en pacientes con *shunt* derecha-izquierda debido al riesgo de tromboembolia sistémica^{w200}. Por lo tanto, en pacientes jóvenes, parece preferible posponer la estimulación endocárdica para minimizar los riesgos asociados a la presencia de múltiples electrodos intracardiacos. Si es posible, durante la intervención quirúrgica se debe intentar estimular el VI o el ventrículo sistémi-

Estimulación cardiaca tras cirugía cardiaca, implante transcáteter de válvula aórtica y trasplante de corazón

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
1. BAV avanzado o completo tras cirugía cardiaca o TAVI Está indicado un periodo de hasta 7 días de observación clínica para evaluar si la disfunción del ritmo es transitoria y se resuelve. Sin embargo, en caso de BAV completo con bajo ritmo de escape, el periodo de observación se puede acortar, puesto que es poco probable que se resuelva	I	C
2. Disfunción del nodo sinusal tras cirugía cardiaca y trasplante de corazón Está indicado un periodo de observación clínica entre 5 días y unas semanas para evaluar si la disfunción del ritmo se resuelve	I	C
3. Incompetencia cronotrópica después del trasplante de corazón Se debería considerar la estimulación cardiaca para la incompetencia cronotrópica que afecta a la calidad de vida en el periodo postrasplante	IIa	C

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

co^{w204}, aunque se requieren estudios que analicen los resultados crónicos de la estimulación del VI o sistémico.

BAV congénito

La decisión de proceder a implantar marcapasos permanente a un paciente que sufre BAV congénito está muy influida por el conocimiento de que: a) podrían producirse ataques de Adams-Stokes e IC en niños, adolescentes o adultos de cualquier edad, y b) la primera manifestación del BAV congénito podría ser muerte súbita sin síntomas prodrómicos y en ausencia de manifestaciones de cardiopatía subyacente^{w205-w207}. Por consiguiente, cualquier aplazamiento innecesario de la estimulación cardiaca permanente aumenta el riesgo de muerte súbita cardiaca.

Indicaciones para la estimulación cardiaca (recomendaciones 1 y 2)

La aparición de síncope o presíncope, IC o incompetencia cronotrópica que limita el nivel de actividad física justifica implantar marcapasos^{w205-w209}. Los pacientes con disfunción ventricular también son candidatos a una estimulación cardiaca permanente que, de instaurarse antes de que inicien los síntomas, probablemente conserve la función cardiaca^{w208,w210}. La estimulación cardiaca profiláctica se indica a pacientes asintomáticos en peligro de síncope o muerte súbita, anticipada por bradicardia, pausas largas > 3 veces la longitud del ciclo durante el ritmo de escape ventricular, un complejo QRS ancho, un intervalo QT largo o ectopia ventricular compleja^{w209-w211}. Un subconjunto de los pacientes que recibieron estimulación cardiaca por BAV congénito aislado contraen miocardiopatía dilatada, por lo que requieren estrecha vigilancia a largo plazo tanto de los ventrículos como del apropiado funcionamiento del sistema de estimulación cardiaca^{w212-w215}.

Aunque la calidad de la evidencia es moderada, hay consenso firme en que los pacientes con BAV de tercer o segundo grado (Mobitz II) deben recibir terapia de estimulación cardiaca permanente ya sea que estén sintomáticos o tengan factores de riesgo. Para los pacientes asintomáticos sin factores de riesgo, hay divergencia de opinión sobre el beneficio de la estimulación cardiaca.

Bloqueo auriculoventricular postoperatorio

En pacientes con cardiopatía congénita, el bloqueo postoperatorio de la conducción AV complica el 1-3% de las intervenciones cardiacas^{w216}. El riesgo es mayor en la reparación quirúrgica de los defectos

ventriculares septales. La resolución espontánea del BAV completo al principio del postoperatorio puede ocurrir, por lo general, los primeros 10 días tras la intervención¹³⁷⁻¹⁴¹. El pronóstico de los pacientes cuya conducción AV vuelve a ser normal es favorable. En contraste, el pronóstico de los pacientes sin estimulación cardiaca es muy pobre. En un metanálisis amplio, el bloqueo bifascicular residual persistente tras la desaparición del bloqueo cardiaco completo transitorio posquirúrgico se asoció con alta incidencia de recidiva tardía del BAV o muerte súbita (29%)¹³⁸. La determinación del intervalo HV postoperatorio puede ayudar a evaluar el riesgo de BAV tardío en pacientes con trastorno de conducción residual (intervalo PR largo, bloqueo bifascicular)^{w217}.

Indicaciones para estimulación cardiaca (recomendaciones 3 y 4)

Hay evidencia moderada y consenso firme en que los pacientes con BAV de tercer o segundo grado deben recibir terapia de estimulación cardiaca permanente. La evidencia es moderada y el consenso es débil sobre los pacientes que tienen bloqueo bifascicular persistente (con o sin prolongación del intervalo PR) asociado al BAV transitorio o paciente con intervalo PR permanentemente prolongado.

Enfermedad del nodo sinusal y síndrome de bradicardia-taquicardia

En niños, la disfunción del nodo sinusal puede darse antes o después de la cirugía de reparación cardiaca que involucre a las aurículas, aunque también se ha observado en pacientes tratados con fármacos antiarrítmicos o con corazón normal por lo demás^{w218,w219}. A diferencia del BAV, la disfunción del nodo sinusal no se asocia con aumento de la mortalidad.

Indicaciones para estimulación cardiaca (recomendaciones 5 y 6)

La aparición de enfermedad del nodo sinusal sintomática justifica implantar un marcapasos tras descartar causas competitivas en un examen extenso^{w220,w221}. La incompetencia cronotrópica se correlaciona con aparición tardía de flutter auricular postoperatorio^{w222}. La estimulación cardiaca para restaurar la competencia cronotrópica podría evitar el flutter auricular postoperatorio y reducir la intolerancia al ejercicio, sobre todo la tardía, después de intervenciones de Mustard, Senning o Fontan. La estimulación cardiaca también se puede usar para tratar la ICC o la fatiga y para prevenir la aparición de arritmias supraventriculares^{w223,w224}. Falta evidencia de beneficio en pacientes jóvenes asintomáticos con frecuencia cardiaca < 40 lpm o pausas > 3 s.

Hay suficiente evidencia y consenso firme en que la estimulación cardiaca es beneficiosa en la enfermedad del nodo sinusal sintomática. Las evidencias son moderadas y el consenso es débil sobre los pacientes que tienen formas menos graves de enfermedad del nodo sinusal.

Resincronización cardiaca en cardiopatía congénita

La evidencia del beneficio de la TRC se limita a informes de casos, análisis retrospectivos de poblaciones heterogéneas, pequeños estudios cruzados realizados en el postoperatorio inmediato y opiniones de expertos^{w204,w225-w228}. En particular, un subconjunto de los pacientes que recibieron estimulación del VD por BAV congénito aislado desarrolla miocardiopatía dilatada. En estos pacientes, la estimulación del VI en un solo sitio es atractiva particularmente para niños y adultos jóvenes. Un reciente estudio multicéntrico europeo ha mostrado que, durante un seguimiento medio de 5,4 años, la estimulación cardiaca desde el tracto de salida del VD/VD lateral causó una disminución significativa de la función del VI, mientras que la estimulación apical del VI/pared mediolateral del VI se asoció con función del VI conservada^{w229}. Para el propósito de la estimulación del VI en un solo sitio, se

podría usar implante epicárdico o vía seno coronario (fig. web 12). Sin embargo, no existe suficiente evidencia y este Grupo de Trabajo no puede hacer ninguna recomendación específica.

Perspectivas clínicas:

- Se recomienda una evaluación individualizada de los beneficios contra las potenciales complicaciones de implantar marcapasos en niños, teniendo en cuenta la anatomía cardiaca y venosa, el tamaño del paciente y su expectativa de crecimiento.
- La decisión de implantar marcapasos en niños se toma en colaboración con cardiólogos pediátricos y preferentemente se debe intervenir en un centro especializado.
- La estimulación del VI en un solo sitio, en vez del VD, es un modo atractivo de estimulación a fin de conservar la función cardiaca, pero se requiere más evidencia.

Indicaciones de terapia de estimulación cardiaca para pacientes pediátricos y con cardiopatía congénita

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
1. BAV congénito Está indicada la estimulación cardiaca en caso de BAV avanzado o completo para los pacientes sintomáticos y los asintomáticos con cualquiera de las siguientes enfermedades de riesgo: disfunción ventricular, intervalo QTc prolongado, ectopia ventricular compleja, ritmo de escape de QRS ancho, ritmo ventricular < 50 lpm, pausas ventriculares > 3 veces la longitud del ciclo del ritmo subyacente	I	C	—
2. BAV congénito Se podría considerar la estimulación cardiaca para pacientes asintomáticos con BAV avanzado o completo en ausencia de las enfermedades de riesgo mencionadas	IIb	C	—
3. BAV postoperatorio en cardiopatía congénita La estimulación cardiaca permanente está indicada en caso de BAV postoperatorio avanzado de segundo grado o BAV completo persistente de más de 10 días	I	B	137-141
4. BAV postoperatorio en cardiopatía congénita Se debe considerar la estimulación cardiaca permanente en caso de bloqueo bifascicular posquirúrgico persistente asintomático (con o sin prolongación del PR) asociado a BAV completo transitorio	IIa	C	—
5. Enfermedad del nodo sinusal La estimulación cardiaca permanente está indicada en caso de enfermedad del nodo sinusal sintomático, incluido el síndrome bradicardia-taquicardia, si se considera establecida la correlación entre los síntomas y la bradicardia	I	C	—
6. Enfermedad del nodo sinusal La estimulación cardiaca permanente podría ser útil para frecuencias cardiacas en reposo < 40 lpm asintomáticas o pausas ventriculares > 3 s	IIb	C	—

BAV: bloqueo auriculoventricular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias en que se apoya la recomendación.

4.4. Estimulación cardiaca en miocardiopatía hipertrófica

Bradiarritmia

El BAV es poco común en pacientes con miocardiopatía hipertrófica (MCH), pero en contexto, puede apuntar a etiologías específicas (p. ej., mutaciones del gen *PRKAG2*, enfermedad de Anderson-Fabry y amiloidosis). El BAV en pacientes con MCH se debería tratar de acuerdo con las recomendaciones generales de esta guía (véase las secciones 2.1 y 2.2).

La incompetencia cronotrópica durante pruebas de ejercicio en bipedestación es más común en pacientes con enfermedad avanzada y determina de manera importante el desempeño en el ejercicio^{w230,w231}. El papel de la estimulación cardiaca para mejorar la capacidad de ejercicio en este contexto no se ha evaluado formalmente.

Tratamiento de la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (recomendación 1)

En pacientes con síntomas causados por obstrucción del tracto de salida del VI (TSVI), las opciones de tratamiento incluyen fármacos inotrópicos negativos, cirugía, ablación septal con alcohol y estimulación cardiaca AV secuencial. Aproximadamente el 60-70% de los pacientes mejoran con el tratamiento médico solo. Para el resto, con pacientes apropiadamente seleccionados y en centros con experiencia, la cirugía (miectomía septal) o la ablación septal con alcohol pueden mejorar el estado funcional, con una mortalidad procedimental similar, pero con una tasa más elevada de implante de marcapasos permanente después de la ablación con alcohol^{w232-w234}. El riesgo de BAV es mayor para los pacientes con trastorno de la conducción preexistente y estimulación cardiaca permanente profiláctica antes de proponer la intervención¹⁴².

También se ha defendido la estimulación apical del VD solo como una terapia para la MCH. La estimulación cardiaca crea preexcitación del vértice del VD, que cambia el patrón de contracción ventricular y crea asincronía regional. El resultado es la activación tardía de la parte basal del septo y la disminución de la contractilidad del VI, lo que reduce el movimiento sistólico anterior de la válvula mitral y el grado de obstrucción de TSVI^{w235}. La preexcitación del vértice del VD se logra mediante estimulación cardiaca DDD con retraso AV corto. El retraso AV corto detectado tiene que ser más corto que el intervalo PR espontáneo, a fin de lograr la estimulación cardiaca del VD. Sin embargo, los intervalos cortos podrían interferir en el vaciamiento auricular y originar reducción del rendimiento cardiaco^{143,w236}. Para tener éxito, se requieren valores de retraso AV lo suficientemente cortos para reducir el gradiente, pero lo bastante largos para conservar el llenado del VI (medido por ecocardiografía); en general, esto se logra con un intervalo AV en reposo de 100 ± 30 ms¹⁴³. También se puede programar un intervalo AV dinámico para asegurar la captura ventricular completa durante el ejercicio. El límite superior del ritmo se debería programar más alto que el ritmo sinusal más rápido alcanzable durante el ejercicio, para garantizar la estimulación ventricular permanente incluso durante el ejercicio fuerte. En algunos pacientes con un intervalo PR muy corto, se propone ablación del nodo AV como método para lograr un retraso AV óptimo, pero esto no se recomienda en esta guía^{w237}.

La reducción de los gradientes del tracto de salida y los efectos inconsistentes en los síntomas y la calidad de vida se demostraron en tres pequeños estudios aleatorizados y controlados con placebo sobre estimulación cardiaca DDD comparada con AAI y en estudios observacionales a largo plazo. En general, la magnitud de la reducción del gradiente también es menor que con la cirugía o la reducción septal con alcohol. En un estudio, un análisis retrospectivo por subgrupos indicó que los pacientes de más edad (> 65 años) tienen mayor probabilidad de beneficio.

Para terminar, un número significativo de pacientes con MCH reciben un DAI para prevención primaria o secundaria. El implante de un dispositivo bicameral y la programación de estimulación DDD con retraso AV adaptado corto podrían aliviar la obstrucción y evitar la necesidad de procedimientos complementarios y arriesgados, como cirugía o ablación con alcohol.

Hay suficiente evidencia para apuntar que la estimulación AV secuencial permanente con intervalo AV corto puede reducir la obstrucción del tracto de salida y mejorar los síntomas de pacientes seleccionados no adecuados para terapias de reducción septal invasivas o no dispuestos a considerarlas.

Terapia de resincronización cardiaca

La heterogeneidad regional de la contracción y relajación en la MCH está bien reconocida y se ha demostrado que la asincronía es un marcador de mal pronóstico^{w238}. Varios informes de casos y un estudio de cohorte monocéntrico señalaron que la estimulación mediante TRC alivia los síntomas de IC, y en pacientes con MCH en fase terminal se asoció con remodelado inverso de la aurícula y el ventrículo izquierdos^{w239-w242}. Estudios de cohorte pequeños también han evaluado la TRC como tratamiento para la obstrucción del TSVI, pero no se ha establecido su superioridad sobre la estimulación convencional del VD^{w243,w244}.

Perspectivas clínicas:

- En general, se debería considerar para cirugía o ablación con alcohol a los pacientes con síntomas de refractariedad al fármaco causados por obstrucción del TSVI.
- Para los pacientes con obstrucción del TSVI tratados con marcapasos o DAI bicameral, es crucial programar un intervalo AV corto. El objetivo es lograr la máxima preexcitación apical del VD sin poner en peligro el llenado diastólico del VI.
- En ausencia de obstrucción del TSVI, se debería tratar el BAV que complica la MCH de acuerdo con las recomendaciones generales de esta guía.
- En los pacientes con MCH pueden aparecer disfunción sistólica y síntomas de IC. En ausencia de estudios aleatorizados, se podría considerar la TRC para casos individuales en los que haya alguna evidencia de daño ventricular sistólico y asincronía (véase la sección 3.1).

Indicación de estimulación cardiaca para pacientes con miocardiopatía hipertrófica

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
1. Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo Se podría considerar la estimulación AV secuencial con intervalo AV corto para pacientes seleccionados con obstrucción del TSVI en reposo o provocable y síntomas de rechazo al fármaco quienes: a. Tienen contraindicaciones para la ablación septal con alcohol o la miectomía septal	IIb	B	142-148
b. Tienen alto riesgo de sufrir bloqueo cardiaco después de la ablación septal con alcohol o la miectomía septal	IIb	C	—
2. Para pacientes con indicación de DAI, se debería considerar uno bicameral	IIa	C	—

AV: auriculoventricular; DAI: dispositivo automático implantable.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias en que se apoya la recomendación.

4.5. Estimulación cardiaca en enfermedades raras

Las enfermedades raras (prevalencia poblacional < 1:2.000) afectan al 6-8% de la población europea. Algunas, tales como el síndrome de QT largo (SQTL) o el BAV familiar solo afectan al corazón, mientras que las otras son trastornos multisistémicos con participación cardiaca variable. Un análisis completo de toda enfermedad rara relevante para el corazón escapa al propósito de esta guía, pero algunos de los más comunes trastornos que causan arritmia significativa desde el punto de vista clínico aparecen en la tabla web 19. Se deberían tratar las bradiarritmias de pacientes con enfermedades raras hereditarias de acuerdo con las recomendaciones generales de esta guía (véase las secciones 2.1 y 2.2).

4.5.1. Síndrome de QT largo

El desencadenante de la mayoría de los episodios de arritmias con riesgo vital es un aumento repentino de la actividad simpática, mediada por los nervios simpáticos cardiacos del lado izquierdo. Los bloqueadores beta son el pilar del tratamiento farmacológico de los pacientes con LQT1 y LQT2 debido a que los registros grandes indican que reducen la mortalidad, incluso en portadores de mutación asintomáticos. Si los pacientes continúan sufriendo síntomas a pesar del bloqueo beta, se debería considerar la extirpación del ganglio estrellado o DAI^{w245-w247}. Algunos pacientes con SQTL tienen arritmia ventricular dependiente de pausa, en particular aquellos con QTL3, en quienes las arritmias ventriculares dependientes de pausas a menudo ocurren en reposo o durante el sueño. En el pasado, se abogó por los marcapasos para pacientes con arritmia ventricular dependiente de pausa, pero datos de una pequeña serie observacional indican que la estimulación cardiaca reduce los episodios de síncope, pero no evita la muerte súbita cardiaca^{w248-w250}. Por lo tanto, es preferible el DAI para pacientes sintomáticos con QTL3 o arritmia ventricular dependiente de pausa. Los niños sintomáticos podrían ser una excepción, pues la estimulación cardiaca con la dosis completa de bloqueadores beta podría posponer la necesidad de un DAI. Los algoritmos de estimulación cardiaca para pacientes con DAI también pueden ayudar a prevenir shocks.

El papel actual de la terapia con marcapasos en el SQTL es muy limitado. Según la vigente guía sobre DAI, a la que remitimos, para pacientes con síntomas que no remiten con bloqueadores beta o arritmia ventricular dependiente de pausa, es preferible un DAI (con estimulación cardiaca activa).

4.5.2. Distrofias musculares

Las distrofias musculares son un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios caracterizados por el desgaste progresivo del músculo esquelético y debilidad^{w251-w254}. La cardiopatía es un rasgo común de algunas distrofias musculares.

Laminopatías

Los datos de varias series^{w255-w258}, un metanálisis y un registro multicéntrico europeo indican que la cardiopatía causada por mutaciones en el gen de AC lamina (LMNA) tienen mal pronóstico, con una mortalidad del 25% por muerte súbita cardiaca repentina e IC progresiva a la edad de 50 años^{w259,w260}. Algunas series indican que la aparición del BAV se asocia con pobres resultados, pero la terapia de estimulación cardiaca sola no evita la muerte súbita cardiaca.

Distrofia muscular de Emery-Dreifuss

Un hallazgo típico de la distrofia muscular de Emery-Dreifuss (DM-ED) recesiva ligada al cromosoma X es la paralización auricular o parálisis auricular, relacionada con el reemplazo del miocardio

auricular por tejido fibroso^{w261}. La estimulación cardiaca se indica cuando aparecen por primera vez bradiarritmias o trastornos de la conducción, en general antes de los 30 años edad. Después del implante de marcapasos, la incidencia de muerte súbita parece baja, pero el riesgo de accidente cerebrovascular continúa siendo alto debido a la paralización auricular y la FA^{w262}.

Distrofia miotónica

En el corazón, la distrofia miotónica tipo 1 causa enfermedad de conducción progresiva, arritmia ventricular y daño sistólico. En una revisión sistemática reciente de 18 estudios (1.828 pacientes), los latidos ventriculares prematuros fueron la arritmia más frecuente (14,6%), seguidos de la FA o el flutter auricular (5,0%) y la taquicardia ventricular no sostenida (TVNS) (4,1%)^{w263,w264}. Se registró BAV de primer grado en un 25-30% de los pacientes y QRS > 120 ms en el 19,9%. Las incidencias de implantes de marcapasos y DAI en 13 estudios cruzados (n = 1.234) fueron del 4,1 y el 1,1%, respectivamente. La probabilidad de recibir marcapasos fue del 1,0% por año de seguimiento y DAI, del 0,2%. La muerte súbita cardiaca es causa de hasta el 33% de todas las muertes. Se supone que el mecanismo es la enfermedad de conducción progresiva, pero los informes de muerte súbita de pacientes con marcapasos y TVNS espontánea o inducible indican que la arritmia ventricular podría ser la causa de algunos casos^{w265,w266}.

El desarrollo de criterios para implante de marcapasos y DAI es un reto debido al pequeño tamaño y la heterogeneidad de los estudios de cohorte publicados y el efecto de confusión que la enfermedad neuromuscular progresiva tiene en la supervivencia. Incluso se han propuesto varios marcadores de riesgo clínico: edad a la que aparecen los síntomas, intensidad de la participación muscular, número de reiteraciones del trinucleótido CTG, arritmia supraventricular, trastornos de la conducción AV, ECG de señal promediada anómalo y reducida turbulencia de la frecuencia cardiaca^{w267-w271}. Un estudio pequeño señaló que la prolongación del intervalo HV (> 70 ms) en el EEF invasivo es un indicador de BAV completo^{w268}. En un estudio pequeño de mediciones invasivas de intervalos HV consecutivas, la evidencia de nueva enfermedad de conducción en un ECG en reposo o ECG de señal promediada se asociaron con el posterior alargamiento de la conducción infrahisiana^{w267}. En un amplio registro retrospectivo unicéntrico con 486 pacientes con enfermedad de la conducción (intervalo PR > 200 ms o QRS > 100 ms) genéticamente confirmados^{w271}, se comparó a los sometidos a EEF invasivo seguido de implante de marcapasos si su intervalo HV era > 70 ms con los no sometidos al procedimiento. No hubo diferencias significativas en cuanto a mortalidad total durante un seguimiento medio de 4 años. Al ajustarlo por las características basales, hubo significado marginal en cuanto a supervivencia total a favor de la estrategia invasiva, en gran parte por la reducción significativa de la supervivencia ajustada por muerte súbita cardiaca. Todos los pacientes con enfermedad de la conducción tuvieron menor supervivencia independientemente del EEF que los que no tenían la enfermedad. Estos datos añaden evidencia que respaldan el EEF para pacientes con enfermedad de la conducción, pero la poca mejora de la supervivencia total significa que no está clara la importancia clínica de esa exploración.

Desminopatías

Las miopatías relacionadas con la desmina se caracterizan por progresiva debilidad del músculo esquelético, miocardiopatía y enfermedad de conducción cardiaca, con edades de inicio de la enfermedad y ritmos de progresión variables^{w270}. En un metanálisis reciente con 159 portadores de la mutación de la desmina^{w269}, el 50% tenía miocardiopatía y aproximadamente el 60% tenía enfermedad de la conducción cardiaca o arritmias. El 25% de los portadores murieron a una media de edad de 49 años. Sufrieron muerte súbita cardiaca 2 pacientes con marcapasos.

4.5.3. Citopatías mitocondriales

Las arritmias supraventriculares y ventriculares y los trastornos de la conducción son las presentaciones cardíacas más comunes en pacientes con enfermedad mitocondrial. La enfermedad de la conducción cardíaca es el rasgo clave de la enfermedad de Kearns-Sayre. También se han comunicado arritmia ventricular y muerte súbita, a menudo conjuntamente con MCH en adultos y niños^{w272-w274}.

4.5.4. Trastornos metabólicos

En adultos, uno de los trastornos metabólicos más comunes es la enfermedad de Anderson-Fabry, un trastorno de almacenamiento lisosomal ligado al cromosoma X que causa MCH a mediana edad y después^{w275}. En las etapas posteriores de la enfermedad, la disfunción sinoauricular y el trastorno de la conducción AV pueden requerir implante de marcapasos. La duración del QRS es un indicador de futuro implante de marcapasos^{w276}, pero en ausencia de estudios prospectivos, proponemos ceñirse a la estimulación cardíaca convencional y las indicaciones de DAI, con estricta monitorización de los pacientes con evidencia electrocardiográfica de enfermedad de la conducción.

Perspectivas clínicas:

- Numerosos trastornos genéticos raros pueden causar enfermedad de la conducción, pero para la mayoría hay poca evidencia de tratamientos específicos de la enfermedad, excepto posiblemente para las laminopatías, en las cuales se podría considerar el DAI precoz, y la distrofia miotónica, en la que se podría considerar marcapasos si en el EEF se detecta un intervalo HV prolongado. Por lo tanto, en la mayoría de los casos se debería aplicar las indicaciones convencionales de estimulación cardíaca/DAI.

4.6. Estimulación cardíaca en el embarazo

Este tema fue cubierto recientemente por la guía de la ESC sobre tratamiento de enfermedades cardiovasculares durante el embarazo^{w277}. El parto vaginal no conlleva riesgo suplementario para una madre con bloqueo cardíaco completo congénito, a menos que esté contraindicado por motivos obstétricos. Para mujeres que tienen un ritmo de escape nodular estable, estrecho y complejo, el implante de marcapasos se puede aplazar hasta después del parto^{w13,w278,w279}. Sin embargo, las mujeres con bloqueo cardíaco completo que muestran un ritmo de escape lento del complejo QRS ancho deberían someterse a implante de marcapasos durante el embarazo^{w277}. Los riesgos del implante de marcapasos son generalmente bajos y se puede realizar sin peligro, sobre todo si el feto tiene más de 8 semanas de gestación. Un marcapasos para aliviar la bradicardia sintomática se puede implantar en cualquier etapa del embarazo usando guía de eco o navegación electroanatómica y evitando la fluoroscopia^{w278,w280-w282}.

Estimulación cardíaca en el embarazo

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se debe considerar el implante de marcapasos permanente (preferiblemente de monocameral) con guía ecocardiográfica, especialmente si el feto ha pasado las 8 semanas de gestación, para mujeres seleccionadas con BAV completo sintomático	Ila	C

BAV: bloqueo auriculoventricular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

4.7. Estimulación cardíaca por bloqueo auriculoventricular de primer grado (hemodinámico)

Se considera comúnmente al BAV de primer grado una enfermedad benigna. Sin embargo, un intervalo PR muy largo puede exacerbar los síntomas, sobre todo durante el ejercicio moderado o leve. Un BAV1 marcado, intervalo PR > 0,3 s, en casos raros puede causar síntomas similares a los del síndrome de marcapasos. Con un intervalo PR prolongado, la sístole auricular ocurre demasiado temprano en la diástole, lo que causa una contribución inefectiva o disminuida de la sístole auricular al rendimiento cardíaco. Estudios ecocardiográficos muestran una fusión de las ondas E y A en pacientes con un intervalo PR largo, lo que acorta el tiempo de llenado del VI y produce IM diastólica. Como consecuencia, el aumento de la presión capilar pulmonar en cuña causa disnea y flujo sanguíneo retrógrado en las venas yugulares, lo que causa una sensación de plenitud en el cuello y palpitations descritas como «pausas» o «latidos fuertes». Este efecto deletéreo es más marcado en pacientes con disfunción del VI o IC^{w14-w16,w283}.

Algunos estudios no controlados ni aleatorizados indican que una reducción de los tiempos AV usando marcapasos DDD convencional mejora los síntomas y el estado funcional de los pacientes, sobre todo con función del VI conservada. La mejora con la estimulación cardíaca DDD está en relación directa con la mejora del tiempo de llenado del VI^{w14,w16}.

Hay algunas consecuencias potencialmente dañinas de la estimulación cardíaca DDD convencional. La primera es que la estimulación permanente del VD podría aumentar la disfunción del VI. Para evitar este efecto potencial, se podría considerar la estimulación biventricular, pero está clara la carencia de datos que respalden este concepto, sobre todo para pacientes con QRS estrecho o función del VI conservada. Actualmente no se recomienda el uso sistemático de la estimulación biventricular para esta indicación particular en ausencia de otras indicaciones de TRC. El segundo efecto deletéreo potencial es el riesgo de baja detección auricular funcional debido al cambio de la onda P en el periodo refractario auricular posventricular, sobre todo con frecuencia cardíaca rápida; una prueba de ejercicio sería útil para asegurar una programación adecuada del marcapasos cuando el paciente se ejercite.

Indicación de estimulación cardíaca por BAV de primer grado

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se debería considerar el implante de marcapasos permanente para pacientes con síntomas persistentes similares a los del síndrome del marcapasos y atribuibles al BAV de primer grado (PR > 0,3 s)	Ila	C

BAV: bloqueo auriculoventricular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

4.8. Algoritmos para prevenir y terminar arritmias auriculares mediante estimulación cardíaca

La razón fundamental para el uso de algoritmos específicos de estimulación cardíaca es evitar la bradicardia y las variaciones grandes de la longitud del ciclo auricular, que se supone causan taquiarritmia auricular (TA). Los algoritmos específicos incluyen la estimulación cardíaca adaptable al ritmo, que periódicamente evalúa el ritmo intrínseco subyacente para estimular el corazón justo por encima de ese ritmo, la elevación del ritmo de estimulación cardíaca después de la ectopia auricular espontánea, la estimulación cardíaca a un ritmo alto transitorio después de episodios de cambio de modo y estimulación cardíaca aumentada después del ejercicio para evitar una disminución abrupta del ritmo cardíaco. Además, algunos dispositi-

Tabla 20

Resumen de ensayos clínicos aleatorizados de algoritmos específicos para la prevención y la terminación de taquiarritmias auriculares en pacientes con indicaciones convencionales por bradicardia y taquiarritmia/fibrilación auricular

Estudio	Diseño del estudio	Algoritmos	Pacientes, n	Efecto en la carga de FA	Resultado clínico
ADOPT ¹⁵¹	Paralelo	Estimulación cardiaca adaptable al ritmo con ritmo alto en reposo	288	25% de disminución en la carga de FA sintomática (p = 0,0005)	Ningún cambio en cuanto a calidad de vida, hospitalizaciones y efectos adversos
PIRAT ¹⁵⁵	Cruzado	Sobrestimulación auricular tras cambio de modo	37	Sin cambio en los episodios de TA, carga de TA	Ningún cambio en el número de síntomas y la calidad de vida
ATTEST ¹⁵⁷	Paralelo	Preferencia por auricular Estabilización del ritmo auricular Sobrestimulación auricular tras cambio de modo EAT	324	Sin diferencias en carga y frecuencia de TA/FA	No evaluado
PIPAF ¹⁵⁰	Cruzado	Sobrestimulación en RS Supresión tras la pausa extrasistólica Aceleración tras los latidos auriculares prematuros	28	Sin cambio en los episodios de cambio de modo y porcentaje de estimulación AV	Sin diferencia en la puntuación de síntomas
PAFS ¹⁵⁹	Cruzado	Regularización del ritmo Estabilización del ritmo	182	Sin cambio	Sin cambio en número de episodios, calidad de vida o síntomas
AOPS ¹⁵⁶	Cruzado	Estimulación cardiaca adaptable al ritmo con ritmo alto en reposo	99	Sin cambio en episodios de cambio de modo	Sin cambio en síntomas de arritmia
POT ¹⁵⁸	Cruzado	Preferencia por auricular Estabilización del ritmo auricular Sobrestimulación auricular tras cambio de modo	85	El 72% de reducción de la carga de FA con algoritmos preventivos, sin reducción adicional con EAT	No evaluado
SAFARI ¹⁵²	Paralelo	Combinación de seis terapias de estimulación cardiaca activadas y continuas de prevención de la sobrestimulación	240	Ligera reducción de la carga de FA (0,08 h/día; p = 0,03)	No evaluado
ASSERT ^{153,154}	Paralelo	Sobrestimulación auricular	2343	Sin diferencia en la TA detectada por el dispositivo	Sin diferencia en la TA sintomática y asintomática Sin diferencia en ictus, hospitalizaciones y muerte

EAT: estimulación antitaquicárdica; FA: fibrilación auricular; RS: ritmo sinusal; TA: taquiarritmia auricular.

vos han incorporado algoritmos de estimulación cardiaca auricular antitaquicárdica (EAT) (gradiente de ritmo alto y estimulación cardiaca por descarga) para la terminación de la taquicardia auricular o el flutter auricular que podría degenerar en FA.

Después del importante estudio multicéntrico de Israel et al¹⁴⁹, se llevaron a cabo varios estudios aleatorizados que mostraron que los algoritmos preventivos tenían un beneficio incremental mínimo o nulo en la prevención de FA (tabla 20)¹⁵⁰⁻¹⁵⁹. En el más amplio de estos estudios^{153,154}, se aleatorizó a 2.343 pacientes con hipertensión y sin antecedentes de FA a los que se implantó marcapasos o desfibrilador a recibir o no sobrestimulación auricular continua, lo que no evitó la FA o el resultado clínico de accidente cerebrovascular, embolia sistémica, infarto de miocardio, muerte por causas vasculares u hospitalización por IC. De igual modo, algunos ensayos clínicos aleatorizados no hallaron beneficio clínico de los algoritmos de EAT^{157,158}. Se obtuvieron resultados similares en pacientes con DAI^{w285,w286}. En un análisis conjunto de cuatro estudios sobre EAT, Gillis et al señalaron que la EAT podría ser valiosa en una minoría (aproximadamente el 30%) de los pacientes con taquiarritmia auricular particularmente organizada, en los que se documentó que la EAT puede terminar más del 60% de los episodios^{w287}.

Finalmente, no hay datos coincidentes de estudios aleatorizados amplios que respalden el uso de estimulación auricular alternativa en un solo sitio^{w233,w239}, estimulación de la aurícula derecha en dos sitios^{w290} o estimulación biauricular^{w291} sola o conjuntamente con algoritmos para prevenir y terminar la taquiarritmia auricular.

Hay evidencia firme de que los algoritmos diseñados para prevenir la FA no tienen beneficio incremental para la prevención de la FA; es

poco probable que estudios adicionales cambien la confianza en la estimación del efecto.

Indicación para prevención y terminación de taquiarritmias auriculares

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Indicaciones de novo Prevenir y terminar las taquiarritmias auriculares no supone una indicación independiente de estimulación cardiaca	III	A	149-159

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias en que se apoya la recomendación.

5. COMPLICACIONES DE LA ESTIMULACIÓN CARDIACA Y EL IMPLANTE DE TRC

La estimulación cardiaca y la TRC se asocian con una importante tasa de complicaciones (tabla web 21). La mayoría de la información en este campo proviene de estudios retrospectivos basados en implantes realizados hace más de 20 años^{w292}. Estudios de cohorte de base poblacional publicados recientemente^{w293,w294}, estudios prospectivos a gran escala y un metanálisis han proporcionado información más actual^{57,w295}. En un estudio prospectivo de primoinplantos por bradicardia, se comunica que las complicaciones a corto y largo plazo de la terapia con marcapasos son el 12,4 y el 9,2%, respectivamente, después de un seguimiento cuidadoso^{w295}. Las tasas totales de compli-

caciones aumentaron bruscamente a medida que disminuyeron los volúmenes de implantes individuales y por centro^{w292-w294}. Por ejemplo, en un registro a escala nacional, el riesgo de complicaciones aumentó por un factor de 1,6 para operadores inexpertos con un total de menos de 25 implantes^{w293}. Las complicaciones del electrodo son la razón principal de la reintervención después del implante de marcapasos o TRC. En un registro a escala nacional de 28.860 pacientes, las complicaciones del electrodo ocurrieron en el 3,6% de los pacientes; hubo complicaciones en el 4,3% de todos los electrodos del VI, el 2,3% de los electrodos de la aurícula derecha y el 2,2% de los electrodos del VD. La presencia de un dispositivo de TRC (*odds ratio* [OR] = 3,3) o de un electrodo de la aurícula derecha de fijación pasiva (OR = 2,2) fueron los dos factores más importantes asociados con las complicaciones del electrodo^{w293}.

La mayoría de las complicaciones con marcapasos ocurre en el hospital o durante los primeros 6 meses^{w293,w295}. Se ha publicado que las complicaciones tempranas (es decir, que ocurren pasadas 6-8 semanas tras el implante) oscilan entre el 5,7% en un estudio retrospectivo y el 12,4% en un estudio prospectivo reciente de primoimplantes^{w292,w295}. Después de ese periodo, la tasa de complicaciones disminuye pero todavía es sustancial, el 4,8% de los casos en 30 días, el 5,5% en 90 días y el 7,5% en 3 años^{w296}. En un reciente estudio prospectivo de primoimplantes, se registraron altas tasas de complicaciones: el 15,6, el 18,3 y el 19,7% de los pacientes a 1, 3 y 5 años respectivamente^{w295}.

Un reciente y amplio estudio prospectivo mostró que, durante 6 meses de seguimiento, la actualización o revisión del dispositivo se asociaron a un riesgo de complicaciones que oscila entre el 4% de los pacientes que solo tenían un reemplazo de generador y el 15,3% de los que tenían un reemplazo o actualización del generador combinado con una o varias introducciones de electrodo transvenosas^{w163}. En ambas cohortes, las complicaciones principales se dieron más con TRC-D que con los reemplazos de marcapasos. Las mayores complicaciones fueron en pacientes pasados a TRC o con un dispositivo de TRC revisado (18,7%). Estos datos indican una toma de decisiones cuidadosa antes del reemplazo del dispositivo y al considerar el paso a sistemas más complejos.

Un metanálisis de 9.082 pacientes en 25 estudios sobre TRC constató que la tasa de éxito del implante fue del 94,4%; ocurrieron muertes perioperatorias en el 0,3% de los participantes en el estudio, complicaciones mecánicas (disección o perforación del seno coronario, efusión o taponamiento pericardial, neumotórax y hemotórax) en el 3,2%, problemas del electrodo en el 6,2% e infecciones en el 1,4%⁵⁷. Reynolds et al observaron similares tasas de complicaciones (en total, el 10,5%) entre los 7.874 beneficiarios de Medicare^{w297}.

Los hematomas son muy frecuentes (un 2,9-9,5% de los casos) y, por lo general, se tratan de manera conservadora. Se requiere evacuación en un 0,3-2% de los implantes y se asocia con un riesgo de infección 15 veces el original. Muchos hematomas se pueden evitar mediante hemostasia cuidadosa y preparación del paciente, lo que permite el tratamiento correcto con fármacos anticoagulantes y antiplaquetarios. En comparación con los pacientes no tratados, el ácido acetilsalicílico conlleva un riesgo de hemorragia 2 veces mayor y la terapia antiplaquetaria doble (ácido acetilsalicílico más tienopiridina), un riesgo 4 veces mayor durante el perioperatorio^{w298}. El uso de clopidogrel o heparina intravenosos aumenta considerablemente el riesgo de hematoma en el momento de implantar marcapasos^{w299}. Este riesgo se redujo suspendiendo el clopidogrel 4 días antes del implante. En la mayoría de los casos, se puede suspender los fármacos antiplaquetarios sin peligro durante 5-7 días, específicamente cuando se prescribe para prevención primaria de eventos cardiovasculares (tabla web 22)^{w300,w301}. También se ha demostrado que el uso de heparina como puente a la anticoagulación oral aumenta el riesgo de hemorragia, y varios autores proponen continuar con warfarina (razón internacional normalizada < 2,0)^{w302-w304}. No se dispone de datos en cuanto al tratamiento perioperatorio de los pacientes

que toman el nuevo anticoagulante oral (inhibidores de trombina o factor Xa). Considerando los rápidos inicio y cese de su acción, no se debería requerir terapia puente con heparina de bajo peso molecular, y después de la cirugía se debería reanudarla tan pronto como se logre la hemostasia efectiva^{w305}.

La infección es una de las complicaciones postoperatorias más inquietantes. En un estudio de cohorte de base poblacional con 46.299 pacientes consecutivos, la incidencia de infección de marcapasos fue 1,82/1.000 marcapasos/año después del primoimplante; la incidencia fue de 4,8/1.000 marcapasos/año durante el primer año y 1,0/1.000 marcapasos/año después. En el caso de reemplazo de marcapasos, estas cifras aumentaron a 12 y 3,3/1.000 marcapasos/año respectivamente^{w306}. En otro estudio de base poblacional^{w307}, la incidencia de infección clara de marcapasos y DAI fue de 1,9/1.000 dispositivos/año. La incidencia de infección de la bolsa sin infección del torrente sanguíneo fue de 1,37/1.000 dispositivos/año y la de infección de bolsa con infección del torrente sanguíneo o endocarditis relacionada con el dispositivo, de 1,14/1.000 dispositivos/año. Las infecciones ocurrieron con más frecuencia con estimulación cardíaca temporal y otros procedimientos antes del implante (OR = 2,5 y OR = 5,8), reintervenciones precoces (OR = 15) y falta de profilaxis antibiótica (OR = 2,5). Un metanálisis de profilaxis antibiótica usando regímenes de administración postoperatoria y preoperatoria indicó una reducción significativa de la incidencia de infecciones^{w308}. Un reciente estudio a gran escala aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo estableció el beneficio de 1 g del antibiótico cefazolina intravenoso, administrado inmediatamente antes de la intervención, en la reducción de la incidencia de infecciones relacionadas con la intervención e infecciones sistémicas del 3,28% de los pacientes que no recibían el antibiótico al 0,63% de los que sí lo recibían ($p = 0,016$)^{w309}.

6. CONSIDERACIONES DE MANEJO

6.1. Estimulación cardíaca de sitios alternativos en el ventrículo derecho

La hemodinámica y el efecto clínico de la estimulación cardíaca en sitios alternativos del VD en la región de His, el septo ventricular medio o alto y el tracto de salida se evaluaron en las últimas dos décadas (tabla web 23)^{143,w310-326}. En una revisión sistemática y metanálisis de 14 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 754 pacientes^{w322} comparados con sujetos aleatorizados a estimulación apical del VD, los aleatorizados a estimulación no apical del VD tenían mayor FEVI al finalizar el seguimiento (+4,27%; IC95%, 1,15%-7,40%), sobre todo aquellos con FEVI basal < 45% y seguimiento > 12 meses. No se observaron diferencias significativas en ensayos clínicos aleatorizados de pacientes con FEVI basal conservada. Los resultados no fueron concluyentes con respecto a la capacidad de ejercicio, la clase funcional, la calidad de vida y la supervivencia. Parece que los resultados estaban influidos por el sitio de estimulación cardíaca, y la estimulación septal fue menos eficaz que la del tracto de salida y la región parahisiana. La tasa de complicaciones de la estimulación no apical del VD es similar a la de la estimulación apical del VD. Este Grupo de Trabajo no puede hacer recomendaciones definitivas hasta que se disponga de resultados de estudios más amplios.

6.2. Reimplante de marcapasos/TRC tras explante del dispositivo por infección

El reimplante es causa de gran preocupación con los pacientes tratados por infección del marcapasos/TRC. Aunque la reciente guía de la ESC sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa ofrece algunas recomendaciones^{w327}, estas se basan en documentos de consenso de expertos^{w328,w329}, y faltan datos

extraídos de estudios aleatorizados o registros observacionales amplios. En algunos estudios^{w330-w332}, se podría evitar el reemplazo en un 30-50% de los pacientes debido a que carecen de indicaciones fuertes basadas en las guías sobre estimulación cardiaca. Por lo tanto, la decisión de reimplantar un dispositivo se debería evaluar con cuidado.

Posición

El nuevo marcapasos o TRC se debería implantar en un sitio diferente que el sistema infectado que se retira^{w327-w329}. En la mayoría de los casos, esto significa reimplantar en el otro lado del pecho. Se puede insertar un nuevo sistema de estimulación epicárdica, en particular si se extrae el electrodo infectado mediante cardiotoromía o el acceso venoso es imposible.

Tiempos

El momento óptimo para reimplantar no se conoce. Sin embargo, en pacientes sin evidencia de endocarditis valvular o vegetaciones del electrodo, se puede implantar un nuevo dispositivo transvenoso en una nueva posición después del control de la infección local si los cultivos de sangre obtenidos en las 24 h tras retirar el dispositivo continúan siendo negativos durante 72 h^{w328,w329}. Por lo general, este abordaje de reimplante precoz se reserva para pacientes dependientes del marcapasos. En efecto, recientemente un amplio estudio retrospectivo unicéntrico constató que la tasa de recidivas de la infección era mayor en pacientes implantados durante la misma hospitalización para retirar el *hardware*^{w332}. En pacientes con vegetaciones en el electrodo o endocarditis valvular, se debe retrasar el reimplante transvenoso hasta 14 días después de explantar^{w328,w329} o más tarde^{w327}.

Tratamiento interino

Se puede seguir sin marcapasos temporal a los pacientes que no dependen de marcapasos hasta implantarles un nuevo sistema. En pacientes que dependen de un marcapasos transvenoso, la estimulación cardiaca temporal se continúa hasta el reimplante^{w327-w329,w333}. La estimulación cardiaca temporal tiene riesgo de mal funcionamiento, introducción de nuevas infecciones y duración corta (véase la sección 6.4). La guía de la ESC sobre endocarditis infecciosa recomienda evitar la estimulación cardiaca temporal tanto como sea posible^{w327}. Como alternativa, se puede insertar inmediatamente un nuevo sistema de estimulación epicárdica, sobre todo si se extrae el electrodo infectado mediante cardiotoromía.

Perspectivas clínicas:

- Hay consenso general entre los expertos en que se debe reexaminar la indicación antes de reimplantar un marcapasos después de explantar el dispositivo; si hay una indicación establecida, se tiene que realizar el reimplante en otro sitio.
- Para pacientes dependientes del marcapasos, la estrategia de tratamiento óptimo (es decir, estimulación epicárdica inmediata frente a transvenosa temporal) no está bien definida.

6.3. Imagen de resonancia magnética en pacientes con dispositivos cardiacos implantados

Dado que se estima que después del implante se indica exploración por cardiorensonancia magnética (cardio-RM) debido a comorbilidades médicas hasta al 75% de los pacientes con marcapasos^{w334,w335}, este Grupo de Trabajo considera que es necesario proporcionar recomendaciones sobre cómo realizar sin peligro la exploración por cardio-RM en pacientes con dispositivos convencionales.

Los posibles efectos adversos de la cardio-RM en dispositivos cardiacos implantados son: calentamiento de las puntas del electrodo inducido por radiofrecuencia, inhibición/difunción de la estimulación cardiaca, estimulación cardiaca asincrónica con posibilidad de inducción de taquiarritmia auricular o ventricular, activación transitoria del interruptor de lengüeta, cambio o pérdida de datos programados y cambios del umbral de captura^{w336}. Mientras más cerca del sistema esté el área de exploración, mayor será el riesgo. La experiencia inicial a 0,5 T y luego a 1,5 T indicó que la cardio-RM se puede realizar sin peligro siempre que se adopte un protocolo de seguridad de los que se muestran más adelante^{w160-172,w337,w338}. En el estudio más amplio realizado hasta el momento, el de Nazarian et al^{w170}, que incluyó a 438 pacientes durante un periodo de 7 años, el evento primario significativo desde el punto de vista clínico atribuible a la cardio-RM fueron los episodios de reiniciación o *reset* de dispositivo en hasta el 1,5% de los receptores del dispositivo. Durante estos episodios de *reset*, el dispositivo es susceptible a la inhibición de la entrega de estimulación cardiaca y la activación de terapias antitaquicárdicas. A pesar de esta evidencia, la *Food and Drug Administration* y los fabricantes de dispositivos consideran que todos los DAI y la gran mayoría de los marcapasos son contraindicación para cardio-RM^{w339-w341,w343}.

Un reciente ensayo clínico internacional, prospectivo, aleatorizado y controlado^{w173}, que incluyó a 258 pacientes aleatorizados a cardio-RM durante un periodo de 1,5 años, evaluó la seguridad y la eficacia de un sistema de marcapasos diseñado para uso seguro en cardio-RM para todo paciente con indicación por bradicardia. No ocurrió complicación alguna relacionada durante la cardio-RM a 1,5 T ni tras 1 semana y 1 mes de la intervención.

Propuestas para la programación del dispositivo cuando se requiere imagen de resonancia magnética

Dispositivos cardiacos convencionales (fig. 2 y recomendación 1)

1. Debido a que podrían ocurrir cambios en los parámetros y la programación del dispositivo, durante la cardio-RM es esencial la monitorización por personal calificado.
2. Excluya a pacientes con electrodos que no hayan madurado (menos de 6 semanas desde el implante, durante las cuales los electrodos son propensos a desplazamiento espontáneo) y aquellos con electrodos epicárdicos y abandonados (que son propensos a calentamiento).
3. Programe un modo de estimulación cardiaca asincrónica en pacientes dependientes del marcapasos para evitar la inhibición inadecuada de la estimulación cardiaca debido a la detección de interferencia electromagnética.
4. En contraste, use un modo estimulación cardiaca inhibida para pacientes sin dependencia del marcapasos, para evitar la estimulación cardiaca inadecuada debido al rastreo de la interferencia electromagnética.
5. Desactive otras funciones de estimulación cardiaca (magneto, frecuencia, ruido, contracción ventricular prematura, sensado ventricular, respuesta a FA) a fin de asegurar que la detección de la interferencia electromagnética no conduce a una estimulación cardiaca injustificada.
6. Desactive la monitorización de la taquiarritmia y las terapias (antitaquicárdica/*shock*) para evitar el uso de terapias injustificadas.
7. Programe de nuevo el dispositivo inmediatamente después del examen de cardio-RM.

Dispositivos con compatibilidad parcial con la cardiorensonancia magnética (recomendación 2)

Los elementos básicos son idénticos a los de los dispositivos cardiacos convencionales (fig. 12). Para dispositivos con compatibilidad parcial con la cardio-RM, la programación descrita en 1-7 la realiza automáticamente un dispositivo externo activado por el médico.

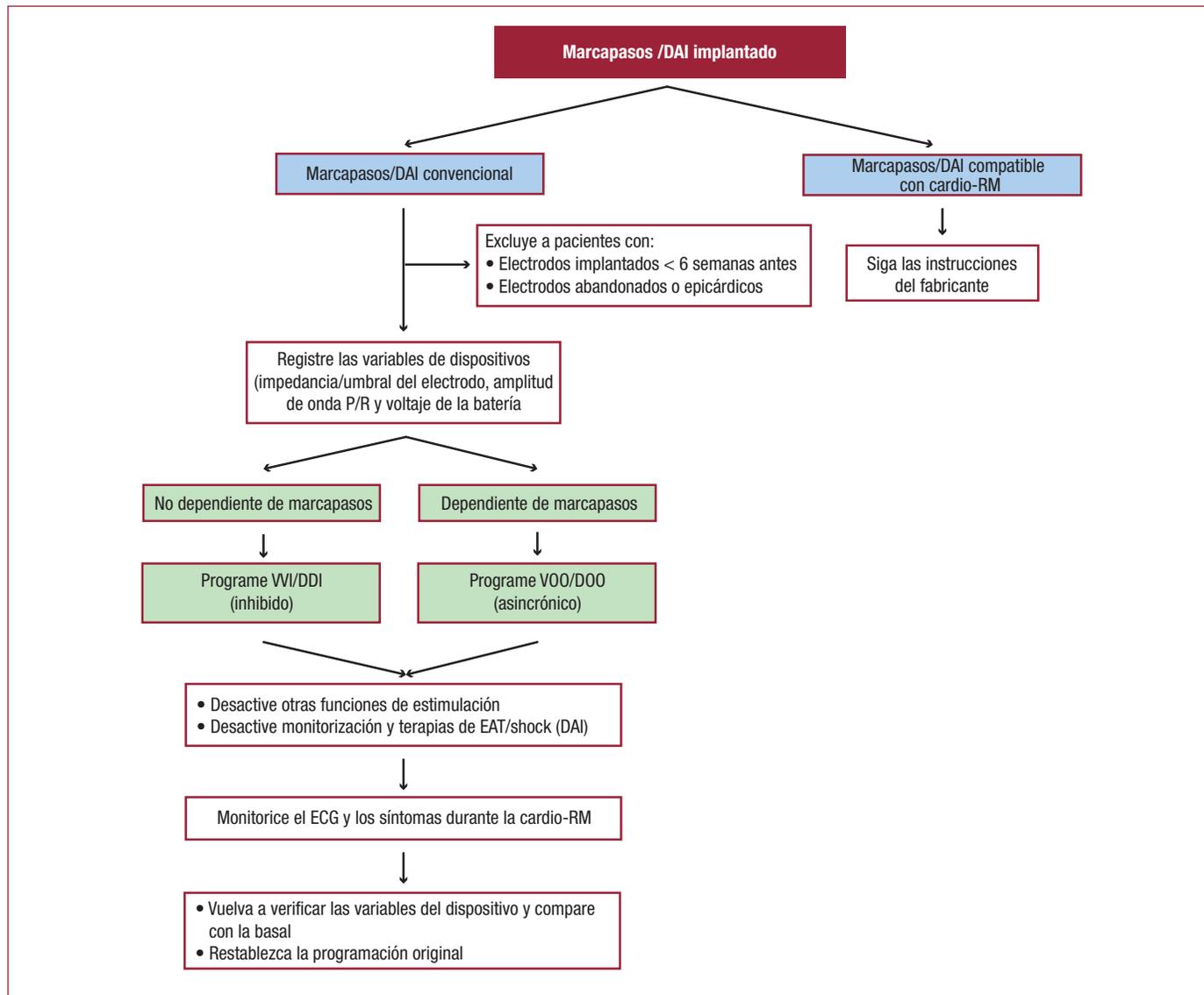


Figura 12. Precauciones de seguridad para la exploración por cardio-RM en pacientes con dispositivos cardiacos convencionales. DAI: desfibrilador automático implantable; EAT: estimulación antitaquicárdica; ECG: electrocardiograma; cardio-RM: cardioponencia magnética. Adaptado de Nazarian et al¹⁷⁰.

Resonancia magnética en pacientes con dispositivos cardiacos implantados

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
1. <i>Dispositivos cardiacos convencionales.</i> En pacientes con dispositivos cardiacos convencionales, la cardio-RM a 1,5 T se puede realizar con bajo riesgo de complicaciones si se toman las precauciones apropiadas (busque asesoramiento adicional)	IIb	B	160-172
2. <i>Sistemas de marcapasos para cardio-RM.</i> En pacientes con sistemas de marcapasos para cardio-RM, se puede realizar con seguridad la cardio-RM a 1,5 T siguiendo las instrucciones del fabricante	IIa	B	173

Cardio-RM: cardioponencia magnética.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias en que se apoya la recomendación.

Perspectivas clínicas:

• Cuando la cardio-RM es necesaria para el tratamiento clínico de enfermedades graves, el beneficio de la cardio-RM podría ser mayor que el riesgo de realizarla. Hay que considerar técnicas de imagen alternativas.

• Se justifica una consulta con el especialista en EP.

• No existe información sobre la cardio-RM a más de 1,5 T, siquiera para dispositivos compatibles con la cardio-RM. Se debe seguir evaluando esta posibilidad.

6.4. Estimulación cardiaca temporal de urgencia (transvenosa)

Las complicaciones son comunes en pacientes tratados con estimulación cardiaca temporal^{w344-w351}. Estas complicaciones no se restringen solo al implante en sí, sino que también implican asegurar la posición del electrodo implantado, el cambio de umbral de captura, el mal funcionamiento, la programación defectuosa o descarga de la pila del marcapasos externo; esto también incluye las complicaciones relacionadas con el paciente, que sin querer podría extraer el electrodo de estimulación cardiaca. Además, el uso de estimulación cardiaca temporal transvenosa por más tiempo podría limitar al paciente a estar postrado en cama, con riesgo de infecciones y eventos tromboembólicos. Sin tener identificadas las posibles complicaciones, los efectos secundarios podrían pesar más que los efectos beneficiosos del marcapasos. Por lo tanto, este Grupo de Trabajo considera que, siempre que sea posible, se debería evitar la estimulación cardiaca

temporal y, si se usa, el tiempo de tratamiento debería ser lo más corto posible.

Los siguientes aspectos son relevantes como guía para la práctica clínica:

- La estimulación cardíaca temporal transvenosa no se debe usar por sistema, solo es el último recurso cuando los fármacos cronotrópicos son insuficientes.
- Podría ser preferible la infusión de fármacos cronotrópicos positivos (p. ej., isoproterenol, epinefrina, etc.) durante un breve lapso, a menos que haya contraindicación.
- La estimulación cardíaca transvenosa temporal debería limitarse a: a) casos de BAV de alto grado sin ritmo de escape; b) bradiarritmias con riesgo vital, como las que ocurren durante procedimientos intervencionistas (intervención coronaria percutánea, etc.) o, raramente, en casos agudos, como infarto agudo de miocardio, toxicidad por fármaco o infección sistémica por fenómeno concomitante.
- Si se establecen indicaciones para estimulación cardíaca permanente, se debe poner todo el empeño en implantar cuanto antes un marcapasos permanente.

Estimulación cardíaca transcutánea temporal mediante desfibrilador externo

Este Grupo de Trabajo alerta de que la estimulación cardíaca externa proporcionada por parches y un desfibrilador externo no proporciona un estímulo ventricular fiable, por lo que se debería usar solo bajo estricta monitorización hemodinámica y electrocardiográfica si no se dispone de otra opción. Tan pronto sea posible, se debe

iniciar una acción alternativa, como administrar fármacos cronotrópicos o estimulación cardíaca temporal o permanente.

6.5. Control a distancia de la arritmia y del dispositivo

La utilidad de la monitorización a distancia se ha abordado ampliamente en la reciente declaración conjunta de consenso de expertos europeos y americanos sobre la TRC en la IC, a la cual remitimos^{w124}. Este Grupo de Trabajo respalda ese documento y considera que hay evidencia suficiente para hacer la siguiente recomendación¹⁷⁴⁻¹⁷⁶.

Diagnosticar la FA antes de que ocurran las primeras complicaciones es una prioridad reconocida para el inicio precoz de terapia anticoagulante y la prevención de accidentes cerebrovasculares. Datos recientes recopilados de pacientes con dispositivos implantados refuerzan la hipótesis de que incluso los episodios cortos de FA «silente» conllevan aumento del riesgo de accidente cerebrovascular¹⁵³. Para este aspecto, remitimos a una directriz específica y al documento de consenso^{w352,w353}.

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b	Ref. ^c
Se debe considerar la monitorización a distancia del dispositivo para facilitar la detección precoz de problemas clínicos (p. ej., TA, FA) y técnicos (p. ej., fractura del electrodo, aislamiento deficiente)	Ila	A	174-176

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias en que se apoya la recomendación.

El texto del CME «Guía de la ESC de 2013 sobre estimulación cardíaca y terapia de resincronización cardíaca» está acreditado por la Junta Europea para la Acreditación en Cardiología (EBAC). La EBAC trabaja según las normas de calidad del Consejo Europeo de Acreditación para la Formación Médica Continua (EACCME), que es una institución de los Especialistas Médicos de la Unión Europea (UEMS). En cumplimiento de las guías de la EBAC/EACCME, todos los autores que participaron en este programa han declarado posibles conflictos de intereses que pudieran sesgar el artículo. El comité organizador es responsable de garantizar que todos los posibles conflictos de intereses relevantes para el programa se declaren a los participantes antes de las actividades del CME.

Las preguntas del CME para este artículo están disponibles en: *European Heart Journal* (<http://www.oxforde-learning.com/eurheartj>) y Sociedad Europea de Cardiología (<http://www.escardio.org/guidelines>).

BIBLIOGRAFÍA

Apéndices: las referencias adicionales se mencionan con la letra w en el texto principal y se pueden encontrar en los apéndices en internet junto con cinco figuras (1, 6, 7, 9, 11 y 12) y 10 tablas (3, 4, 5, 9, 11, 12, 19, 21, 22, 23). Solo están disponibles en el sitio web de la ESC: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/cardiac-pacing-and-cardiac-resynchronisation-therapy.aspx>

- Alboni P, Menozzi C, Brignole M, Paparella N, Gaggioli G, Lolli G, et al. Effects of permanent pacemaker and oral teofilina in sick sinus syndrome the THEOPACE study: a randomized controlled trial. *Circulation*. 1997;96:260-6.
- Healey JS, Toff WD, Lamas GA, Andersen HR, Thorpe KE, Ellenbogen KA, et al. Cardiovascular outcomes with atrial-based pacing compared with ventricular pacing: meta-analysis of randomized trials, using individual patient data. *Circulation*. 2006;114:11-7.
- Nielsen JC, Thomsen PE, Hojberg S, Moller M, Vesterlund T, Dalsgaard D, et al. A comparison of single-lead atrial pacing with dual-chamber pacing in sick sinus syndrome. *Eur Heart J*. 2011;32:686-96.
- Brignole M, Deharo JC, De Roy L, Menozzi C, Blommaert D, Dabiri L, et al. Syncope due to idiopathic paroxysmal atrioventricular block: long-term follow-up of a distinct form of atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:167-73.
- Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-Civera R, Moya A, Wieling W, et al. Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope. *Eur Heart J*. 2006;27:1085-92.
- Breivik K, Ohm OJ, Segadal L. Sick sinus syndrome treated with permanent pacemaker in 109 patients. A follow-up study. *Acta Med Scand*. 1979;206:153-9.
- Hartel G, Talvensaar T. Treatment of sinoatrial syndrome with permanent cardiac pacing in 90 patients. *Acta Med Scand*. 1975;198:341-7.
- Rasmussen K. Chronic sinus node disease: natural course and indications for pacing. *Eur Heart J*. 1981;2:455-9.
- Sasaki Y, Shimotori M, Akahane K, Yonekura H, Hirano K, Endoh R, et al. Long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome: a comparison of clinical aspects among unpaced, ventricular inhibited paced, and physiologically paced groups. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1988;11:1575-83.
- Andersen HR, Thuesen L, Bagger JP, Vesterlund T, Thomsen PE. Prospective randomised trial of atrial versus ventricular pacing in sick-sinus syndrome. *Lancet*. 1994;344:1523-8.
- Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, Roberts RS, Yusuf S, Gillis AM, et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:1385-91.
- Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, Silverman R, Leon A, Yee R, et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med*. 2002;346:1854-62.
- Lamas GA, Orav EJ, Stambler BS, Ellenbogen KA, Sgarbossa EB, Huang SK, et al. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. Pacemaker Selection in the Elderly Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338:1097-104.
- Toff WD, Camm AJ, Skehan JD. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. *N Engl J Med*. 2005;353:145-55.
- Castelnuovo E, Stein K, Pitt M, Garside R, Payne E. The effectiveness and cost-effectiveness of dual-chamber pacemakers compared with single-chamber pacemakers for bradycardia due to atrioventricular block or sick sinus syndrome: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2005;9:iii,xi-xiii,1-246.
- Sweeney MO, Bank AJ, Nsah E, Koullick M, Zeng QC, Hettrick D, et al. Minimizing ventricular pacing to reduce atrial fibrillation in sinus-node disease. *N Engl J Med*. 2007;357:1000-8.
- 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 and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA*. 2002;288:3115-23.
18. Sud S, Klein GJ, Skanes AC, Gula LJ, Yee R, Krahn AD. Implications of mechanism of bradycardia on response to pacing in patients with unexplained syncope. *Europace*. 2007;9:312-8.
 19. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Andresen D, Blanc JJ, Krahn AD, et al. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation*. 2012;125:2566-71.
 20. Ammirati F, Colivicchi F, Santini M. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope: a multicenter, randomized, controlled trial. *Circulation*. 2001;104:52-7.
 21. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, Gent M. The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS). A randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:16-20.
 22. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, Roberts RS, Ellenbogen KA, Wilkoff BL, et al. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA*. 2003;289:2224-9.
 23. Raviele A, Giada F, Menozzi C, Speca G, Orazi S, Gasparini G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of permanent cardiac pacing for the treatment of recurrent tilt-induced vasovagal syncope. The vasovagal syncope and pacing trial (SYNPACE). *Eur Heart J*. 2004;25:1741-8.
 24. Sutton R, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Alboni P, Giani P, et al. Dual-chamber pacing in the treatment of neurally mediated tilt-positive cardio-inhibitory syncope: pacemaker versus no therapy: a multicenter randomized study. The Vasovagal Syncope International Study (VASIS) Investigators. *Circulation*. 2000;102:294-9.
 25. Moya A, Garcia-Civera R, Croci F, Menozzi C, Brugada J, Ammirati F, et al. Diagnosis, management, and outcomes of patients with syncope and bundle branch block. *Eur Heart J*. 2011;32:1535-41.
 26. Scheinman MM, Peters RW, Suave MJ, Desai J, Abbott JA, Cogan J, et al. Value of the H-Q interval in patients with bundle branch block and the role of prophylactic permanent pacing. *Am J Cardiol*. 1982;50:1316-22.
 27. Gronda M, Magnani A, Occhetta E, Sauro G, D'Aulerio M, Carfora A, et al. Electrophysiological study of atrio-ventricular block and ventricular conduction defects. Prognostic and therapeutical implications. *G Ital Cardiol*. 1984;14:768-73.
 28. Bergfeldt L, Edvardsson N, Rosenqvist M, Vallin H, Edhag O. Atrioventricular block progression in patients with bifascicular block assessed by repeated electrocardiography and a bradycardia-detecting pacemaker. *Am J Cardiol*. 1994;74:1129-32.
 29. Dini P, Iaolongo D, Adinolfi E, et al. Prognostic value of His-ventricular conduction after ajmaline administration. En: Masoni A, Albani P, editores. *Cardiac electrophysiology today*. London: Academic Press; 1982. p. 515-22.
 30. Kaul U, Dev V, Narula J, Malhotra AK, Talwar KK, Bhatia ML. Evaluation of patients with bundle branch block and 'unexplained' syncope: a study based on comprehensive electrophysiological testing and ajmaline stress. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1988;11:289-97.
 31. Twidale N, Hedde WF, Tonkin AM. Procainamide administration during electrophysiology study—utility as a provocative test for intermittent atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1988;11:1388-97.
 32. Santini M, Castro A, Giada F, Ricci R, Inama G, Gaggioli G, et al. Prevention of syncope through permanent cardiac pacing in patients with bifascicular block and syncope of unexplained origin: the PRESS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6:101-7.
 33. McNulty JH, Rahimtoola SH, Murphy E, DeMots H, Ritzmann L, Kanarek PE, et al. Natural history of 'high-risk' bundle-branch block: final report of a prospective study. *N Engl J Med*. 1982;307:137-43.
 34. Peters RW, Scheinman MM, Modin C, O'Young J, Somelofski CA, Mies C. Prophylactic permanent pacemakers for patients with chronic bundle branch block. *Am J Med*. 1979;66:978-85.
 35. Brignole M, Menozzi C. The natural history of carotid sinus syncope and the effect of cardiac pacing. *Europace*. 2011;13:462-4.
 36. Brignole M, Menozzi C, Lolli G, Bottoni N, Gaggioli G. Long-term outcome of paced and nonpaced patients with severe carotid sinus syndrome. *Am J Cardiol*. 1992;69:1039-43.
 37. Claesson JE, Kristensson BE, Edvardsson N, Wahrborg P. Less syncope and milder symptoms in patients treated with pacing for induced cardio-inhibitory carotid sinus syndrome: a randomized study. *Europace*. 2007;9:932-6.
 38. Sugrue DD, Gersh BJ, Holmes DR Jr, Wood DL, Osborn MJ, Hammill SC. Symptomatic 'isolated' carotid sinus hypersensitivity: natural history and results of treatment with anticholinergic drugs or pacemaker. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7:158-62.
 39. Gaggioli G, Brignole M, Menozzi C, Devoto G, Oddone D, Gianfranchi L, et al. A positive response to head-up tilt testing predicts syncope recurrence in carotid sinus syndrome patients with permanent pacemakers. *Am J Cardiol*. 1995;76:720-2.
 40. Maggi R, Menozzi C, Brignole M, Podoleanu C, Iori M, Sutton R, et al. Cardio-inhibitory carotid sinus hypersensitivity predicts an asystolic mechanism of spontaneous neurally mediated syncope. *Europace*. 2007;9:563-7.
 41. Madigan NP, Flaker GC, Curtis JJ, Reid J, Mueller KJ, Murphy TJ. Carotid sinus hypersensitivity: beneficial effects of dual-chamber pacing. *Am J Cardiol*. 1984;53:1034-40.
 42. Brignole M, Sartore B, Barra M, Menozzi C, Lolli G. Is DDD superior to VVI pacing in mixed carotid sinus syndrome? An acute and medium-term study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1988;11:1902-10.
 43. Sutton R. Pacing in patients with carotid sinus and vasovagal syndromes. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1989;12:1260-3.
 44. Flammang D, Church TR, De Roy L, Blanc JJ, Leroy J, Mairesse GH, et al. Treatment of unexplained syncope: a multicenter, randomized trial of cardiac pacing guided by adenosine 5'-triphosphate testing. *Circulation*. 2012;125:31-6.
 45. Parry SW, Steen N, Bexton RS, Tynan M, Kenny RA. Pacing in elderly recurrent fallers with carotid sinus hypersensitivity: a randomised, double-blind, placebo controlled crossover trial. *Heart*. 2009;95:405-9.
 46. Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, et al. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:628-34.
 47. Bogale N, Witte K, Priori S, Cleland J, Auricchio A, Gadler F, et al. The European Cardiac Resynchronization Therapy Survey: comparison of outcomes between de novo cardiac resynchronization therapy implantations and upgrades. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:974-83.
 48. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M, et al. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011;123:1061-72.
 49. 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.
 50. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361:1329-38.
 51. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier AR, et al. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:2109-16.
 52. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*. 2001;344:873-80.
 53. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1454-9.
 54. 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 DAI Trial. *JAMA*. 2003;289:2685-94.
 55. 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.
 56. 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.
 57. Al-Majed NS, McAlister FA, Bakal JA, Ezekowitz JA. Meta-analysis: cardiac resynchronization therapy for patients with less symptomatic heart failure. *Ann Intern Med*. 2011;154:401-12.
 58. Sipahi I, Carrigan TP, Rowland DY, Stambler BS, Fang JC. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2011;171:1454-62.
 59. Gervais R, Leclercq C, Shankar A, Jacobs S, Eiskjaer H, Johannessen A, et al. Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a sub-analysis of the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:699-705.
 60. Abraham WT, Young JB, Leon AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation*. 2004;110:2864-8.
 61. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1834-43.
 62. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. 2010;363:2385-95.
 63. Gold MR, Thebault C, Linde C, Abraham WT, Gerritse B, Ghio S, et al. Effect of QRS duration and morphology on cardiac resynchronization therapy outcomes in mild heart failure: results from the Resynchronization Reverses Remodelling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) study. *Circulation*. 2012;126:822-9.
 64. Sipahi I, Chou JC, Hyden M, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2012;163:260-7.e3.
 65. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, Baker JH 2nd, Beau SL, Greenberg SM, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med*. 2007;357:2461-71.
 66. Thibault B, Harel F, Ducharme A, White M, Ellenbogen KA, Frasure-Smith N, et al; LESSER-EARTH Investigators. Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Heart Failure and a QRS Complex <120 Milliseconds: The Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure (LESSER-EARTH) Trial. *Circulation*. 2013;127:873-81.
 67. Koplan BA, Kaplan AJ, Weiner S, Jones PW, Seth M, Christman SA. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:355-60.

68. Hayes DL, Boehmer JP, Day JD, Gilliam FR 3rd, Heidenreich PA, Seth M, et al. Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival. *Heart Rhythm*. 2011;8:1469-75.
69. Cheng A, Landman SR, Stadler RW. Reasons for loss of cardiac resynchronization therapy pacing: insights from 32 844 patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:884-8.
70. Saxon LA, Olshansky B, Volosin K, Steinberg JS, Lee BK, Tomassoni G, et al. Influence of left ventricular lead location on outcomes in the COMPANION study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:764-8.
71. Thebault C, Donal E, Meunier C, Gervais R, Gerritse B, Gold MR, et al. Sites of left and right ventricular lead implantation and response to cardiac resynchronization therapy observations from the REVERSE trial. *Eur Heart J*. 2012;33:2662-71.
72. Singh JP, Klein HU, Huang DT, Reek S, Kuniss M, Quesada A, et al. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation*. 2011;123:1159-66.
73. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, Pugh PJ, O'Halloran D, Elvik M, et al. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1509-18.
74. Sawhney NS, Waggoner AD, Garhwal S, Chawla MK, Osborn J, Faddis MN. Randomized prospective trial of auriculoventricular delay programming for cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2004;1:562-7.
75. Vidal B, Tamborero D, Mont L, Sitges M, Delgado V, Berruezo A, et al. Electrocardiographic optimization of interventricular delay in cardiac resynchronization therapy: a simple method to optimize the device. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:1252-7.
76. Abraham WT, Caleb L, Islam N, Klein N, Alawwa A, Exner D, et al. Randomized controlled trial of frequent optimization of cardiac resynchronization therapy: results of the Frequent Optimization Study Using the QuickOpt™ Method (FREEDOM) Trial [en prensa].
77. Abraham WT, Leon AR, St John Sutton MG, Keteyian SJ, Fieberg AM, Chinchoy E, et al. Randomized controlled trial comparing simultaneous versus optimized sequential interventricular stimulation during cardiac resynchronization therapy. *Am Heart J*. 2012;164:735-41.
78. Boriani G, Muller CP, Seidl KH, Grove R, Vogt J, Danschel W, et al. Randomized comparison of simultaneous biventricular stimulation versus optimized interventricular delay in cardiac resynchronization therapy. The Resynchronization for the Hemodynamic Treatment for Heart Failure Management II implantable cardioverter defibrillator (RHYTHM II DAI) study. *Am Heart J*. 2006;151:1050-8.
79. Ellenbogen KA, Gold MR, Meyer TE, Fernández Lozano I, Mittal S, Waggoner AD, et al. Primary results from the Smart Delay determined AV optimization: a comparison with other AV delay methods used in cardiac resynchronization therapy (SMART-AV) trial: a randomized trial comparing empirical, echocardiography-guided, and algorithmic atrioventricular delay programming in cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2010;122:2660-8.
80. Leon AR, Abraham WT, Brozena S, Daubert JP, Fisher WG, Gurley JC, et al. Cardiac resynchronization with sequential biventricular pacing for the treatment of moderate-to-severe heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2298-304.
81. Martin DO, Lemke B, Bernie D, Krum H, Lee KL, Aonuma K, et al. Investigation of a novel algorithm for synchronized left-ventricular pacing and ambulatory optimization of cardiac resynchronization therapy: results of the adaptive CRT trial. *Heart Rhythm*. 2012;9:1807-14.
82. Rao RK, Kumar UN, Schafer J, Vilorio E, De Lurgio D, Foster E. Reduced ventricular volumes and improved systolic function with cardiac resynchronization therapy: a randomized trial comparing simultaneous biventricular pacing, sequential biventricular pacing, and left ventricular pacing. *Circulation*. 2007;115:2136-44.
83. Ritter P, Delnoy PP, Padeletti L, Lunati M, Naegele H, Borri-Brunetto A, et al. A randomized pilot study of optimization of cardiac resynchronization therapy in sinus rhythm patients using a peak endocardial acceleration sensor vs. standard methods. *Europace*. 2012;14:1324-33.
84. Gasparini M, Bocchiardo M, Lunati M, Ravazzi PA, Santini M, Zardini M, et al. Comparison of 1-year effects of left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure who have ventricular arrhythmias and left bundle-branch block: the Bi vs Left Ventricular Pacing: an International Pilot Evaluation on Heart Failure Patients with Ventricular Arrhythmias (BELIEVE) multicenter prospective randomized pilot study. *Am Heart J*. 2006;152:155.e1-7.
85. Boriani G, Kranig W, Donal E, Calo L, Casella M, Delarche N, et al. A randomized double-blind comparison of biventricular versus left ventricular stimulation for cardiac resynchronization therapy: the Biventricular versus Left Univentricular Pacing with DAI Back-up in Heart Failure Patients (B-LEFT HF) trial. *Am Heart J*. 2010;159:1052-8.e1.
86. Liang Y, Pan W, Su Y, Ge J. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing isolated left ventricular and biventricular pacing in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2011;108:1160-5.
87. Thibault B, Ducharme A, Harel F, White M, O'Meara E, Guertin MC, et al. Left ventricular versus simultaneous biventricular pacing in patients with heart failure and a QRS complex \geq 120 milliseconds. *Circulation*. 2011;124:2874-81.
88. Boriani G, Gardini B, Diemberger I, Bacchi Reggiani ML, Biffi M, Martignani C, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials evaluating left ventricular vs. biventricular pacing in heart failure: effect on all-cause mortality and hospitalizations. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:652-60.
89. Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J*. 2011;32:2420-9.
90. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:1780-7.
91. Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, Ruskin J, Singh JP. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1239-46.
92. Wilton SB, Leung AA, Ghali WA, Faris P, Exner DV. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2011;8:1088-94.
93. Linde C, Leclercq C, Rex S, Garrigue S, Lavergne T, Cazeau S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite Stimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:111-8.
94. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, et al. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:1160-5.
95. Wein S, Voskoboinik A, Wein L, Billah B, Krum H. Extending the boundaries of cardiac resynchronization therapy: efficacy in atrial fibrillation, New York Heart Association class II, and narrow QRS heart failure patients. *J Card Fail*. 2010;16:432-8.
96. Kamath GS, Cotiga D, Koneru JN, Arshad A, Pierce W, Aziz EF, et al. The utility of 12-lead Holter monitoring in patients with permanent atrial fibrillation for the identification of nonresponders after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1050-5.
97. Tolosana JM, Hernandez Madrid A, Brugada J, Sitges M, Garcia Bolao I, Fernandez Lozano I, et al. Comparison of benefits and mortality in cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation versus patients in sinus rhythm (Results of the Spanish Atrial Fibrillation and Resynchronization [SPARE] Study). *Am J Cardiol*. 2008;102:444-9.
98. Ferreira AM, Adragao P, Cavaco DM, Candeias R, Morgado FB, Santos KR, et al. Benefit of cardiac resynchronization therapy in atrial fibrillation patients vs. patients in sinus rhythm: the role of atrioventricular junction ablation. *Europace*. 2008;10:809-15.
99. Ganesan AN, Brooks AG, Roberts-Thomson KC, Lau DH, Kalman JM, Sanders P. Role of AV nodal ablation in cardiac resynchronization in patients with coexistent atrial fibrillation and heart failure: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:719-26.
100. Gasparini M, Auricchio A, Metra M, Regoli F, Fantoni C, Lamp B, et al. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2008;29:1644-52.
101. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, Fantoni C, Kawabata M, Galimberti P, et al. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing auriculoventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:734-43.
102. Molhoek SG, Bax JJ, Bleeker GB, Boersma E, Van Erven L, Steendijk P, et al. Comparison of response to cardiac resynchronization therapy in patients with sinus rhythm versus chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2004;94:1506-9.
103. Delnoy PP, Ottervanger JP, Luttkhuis HO, Elvan A, Misier AR, Beukema WP, et al. Comparison of usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure versus patients with sinus rhythm and heart failure. *Am J Cardiol*. 2007;99:1252-7.
104. Khadjooi K, Foley PW, Chalil S, Anthony J, Smith RE, Frenneaux MP, et al. Longterm effects of cardiac resynchronisation therapy in patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2008;94:879-83.
105. Orlov MV, Gardin JM, Slawsky M, Bess RL, Cohen G, Bailey W, et al. Biventricular pacing improves cardiac function and prevents further left atrial remodelling in patients with symptomatic atrial fibrillation after auriculoventricular node ablation. *Am Heart J* 2010;159:264-70.
106. Brignole M, Gammage M, Puggioni E, Alboni P, Raviele A, Sutton R, et al. Comparative assessment of right, left, and biventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26:712-22.
107. Brignole M, Botto GL, Mont L, Oddone D, Iacopino S, De Marchi G, et al. Predictors of clinical efficacy of 'Ablate and Pace' therapy in patients with permanent atrial fibrillation. *Heart*. 2012;98:297-302.
108. Leclercq C, Cazeau S, Lellouche D, Fossati F, Anselme F, Davy JM, et al. Upgrading from single chamber right ventricular to biventricular pacing in permanently paced patients with worsening heart failure: The RD-CHF Study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30 Suppl 1:S23-30.
109. Delnoy PP, Ottervanger JP, Vos DH, Elvan A, Misier AR, Beukema WP, et al. Upgrading to biventricular pacing guided by pressure-volume loop analysis during implantation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22:677-83.
110. Hoijer CJ, Meurling C, Brandt J. Upgrade to biventricular pacing in patients with conventional pacemakers and heart failure: a double-blind, randomized crossover study. *Europace*. 2006;8:51-5.
111. Van Geldorp IE, Vernooy K, Delhaas T, Prins MH, Crijns HJ, Prinzen FW, et al. Beneficial effects of biventricular pacing in chronically right ventricular paced patients with mild cardiomyopathy. *Europace*. 2010;12:223-9.
112. Baker CM, Christopher TJ, Smith PF, Langberg JJ, Delurgio DB, Leon AR. Addition of a left ventricular lead to conventional pacing systems in patients with congestive heart failure: feasibility, safety, and early results in 60 consecutive patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002;25:1166-71.
113. Eldadah ZA, Rosen B, Hay I, Edvardsen T, Jayam V, Dickfeld T, et al. The benefit of upgrading chronically right ventricle-paced heart failure patients to resynchronization therapy demonstrated by strain rate imaging. *Heart Rhythm*. 2006;3:435-42.

114. Laurenzi F, Achilli A, Avella A, Peraldo C, Orazi S, Perego GB, et al. Biventricular upgrading in patients with conventional pacing system and congestive heart failure: results and response predictors. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007;30:1096-104.
115. Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, Baker CM, Mera FV, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1258-63.
116. Shimano M, Tsuji Y, Yoshida Y, Inden Y, Tsuboi N, Itoh T, et al. Acute and chronic effects of cardiac resynchronization in patients developing heart failure with long-term pacemaker therapy for acquired complete atrioventricular block. *Europace.* 2007;9:869-74.
117. Valls-Bertault V, Fatemi M, Gilard M, Pennec PY, Etienne Y, Blanc JJ. Assessment of upgrading to biventricular pacing in patients with right ventricular pacing and congestive heart failure after auriculoventricular junctional ablation for chronic atrial fibrillation. *Europace.* 2004;6:438-43.
118. Vatakanku MA, Goktekin O, Kaya MG, Ayhan S, Kucukdurmaz Z, Sutton R, et al. Effect of long-term resynchronization therapy on left ventricular remodelling in pacemaker patients upgraded to biventricular devices. *Am J Cardiol.* 2009;103:1280-4.
119. Foley PW, Muhyaldeen SA, Chalil S, Smith RE, Sanderson JE, Leyva F. Long-term effects of upgrading from right ventricular pacing to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *Europace.* 2009;11:495-501.
120. Frohlich G, Steffel J, Hurlimann D, Enseleit F, Luscher TF, Ruschitzka F, et al. Upgrading to resynchronization therapy after chronic right ventricular pacing improves left ventricular remodelling. *Eur Heart J.* 2010;31:1477-85.
121. Marai I, Gurevitz O, Carasso S, Nof E, Bar-Lev D, Luria D, et al. Improvement of congestive heart failure by upgrading of conventional to resynchronization pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29:880-4.
122. Paparella G, Sciarra L, Capulzini L, Francesconi A, De Asmundis C, Sarkozy A, et al. Long-term effects of upgrading to biventricular pacing: differences with cardiac resynchronization therapy as primary indication. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010;33:841-9.
123. Albertsen AE, Nielsen JC, Poulsen SH, Mortensen PT, Pedersen AK, Hansen PS, et al. Biventricular pacing preserves left ventricular performance in patients with high-grade atrio-ventricular block: a randomized comparison with DDD(R) pacing in 50 consecutive patients. *Europace.* 2008;10:314-20.
124. Chan JY, Fang F, Zhang Q, Fung JW, Razali O, Azlan H, et al. Biventricular pacing is superior to right ventricular pacing in bradycardia patients with preserved systolic function: 2-year results of the PACE trial. *Eur Heart J.* 2011;32:2533-40.
125. Curtis AB, Worley S, Adamson PB, Chung E, Niazi I, Sherfese L, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *New Engl J Med.* 2013;368:1585-93.
126. Curtis AB, Adamson PB, Chung E, Sutton MS, Tang F, Worley S. Biventricular versus right ventricular pacing in patients with AV block (BLOCK HF): clinical study design and rationale. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:965-71.
127. Kindermann M, Hennen B, Jung J, Geisel J, Bohm M, Frohlig G. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1927-37.
128. Martinelli Filho M, De Siqueira SF, Costa R, Greco OT, Moreira LF, D'Avila A, et al. Conventional versus biventricular pacing in heart failure and bradycardia: the COMBAT study. *J Card Fail.* 2010;16:293-300.
129. Stockburger M, Gomez-Doblas JJ, Lamas G, Alzueta J, Fernandez-Lozano I, Cobo E, et al. Preventing ventricular dysfunction in pacemaker patients without advanced heart failure: results from a multi-centre international randomized trial (PREVENT-HF). *Eur J Heart Fail.* 2011;13:633-41.
130. Yu CM, Chan JY, Zhang Q, Omar R, Yip GW, Hussin A, et al. Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med.* 2009;361:2123-34.
131. Lam SK, Owen A. Combined resynchronization and implantable defibrillator therapy in left ventricular dysfunction: Bayesian network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2007;335:925.
132. Gang UJ, Hvelplund A, Pedersen S, Iversen A, Jons C, Abildstrom SZ, et al. High-degree atrioventricular block complicating ST-segment elevation myocardial infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention. *Europace.* 2012;14:1639-45.
133. Behar S, Zissman E, Zion M, Hod H, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, et al. Prognostic significance of second-degree atrioventricular block in inferior wall acute myocardial infarction. *SPRINT Study Group.* *Am J Cardiol.* 1993;72:831-4.
134. Col JJ, Weinberg SL. The incidence and mortality of intraventricular conduction defects in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1972;29:344-50.
135. Ginks WR, Sutton R, Oh W, Leatham A. Long-term prognosis after acute anterior infarction with atrioventricular block. *Br Heart J.* 1977;39:186-9.
136. Jim MH, Chan AO, Tse HF, Barold SS, Lau CP. Clinical and angiographic findings of complete atrioventricular block in acute inferior myocardial infarction. *Ann Acad Med Singapore.* 2010;39:185-90.
137. Gross GJ, Chiu CC, Hamilton RM, Kirsh JA, Stephenson EA. Natural history of postoperative heart block in congenital heart disease: implications for pacing intervention. *Heart Rhythm.* 2006;3:601-4.
138. Krongrad E. Prognosis for patients with congenital heart disease and postoperative intraventricular conduction defects. *Circulation.* 1978;57:867-70.
139. Murphy DA, Tynan M, Graham GR, Bonham-Carter RE. Prognosis of complete atrioventricular dissociation in children after open-heart surgery. *Lancet.* 1970;1:750-2.
140. Squarcia U, Merideth J, McGoon DC, Weidman WH. Prognosis of transient auriculoventricular conduction disturbances complicating open heart surgery for congenital heart defects. *Am J Cardiol.* 1971;28:648-52.
141. Weindling SN, Saul JP, Gamble WJ, Mayer JE, Wessel D, Walsh EP. Duration of complete atrioventricular block after congenital heart disease surgery. *Am J Cardiol.* 1998;82:525-7.
142. Chang SM, Nagueh SF, Spencer WH 3rd, Lakkis NM. Complete heart block: determinants and clinical impact in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy undergoing nonsurgical septal reduction therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:296-300.
143. Topilski I, Sherez J, Keren G, Copperman I. Long-term effects of dual-chamber pacing with periodic echocardiographic evaluation of optimal auriculoventricular delay in patients with hypertrophic cardiomyopathy >50 years of age. *Am J Cardiol.* 2006;97:1769-75.
144. Kappenberger L, Linde C, Daubert C, McKenna W, Meisel E, Sadoul N, et al. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study. *PIC Study Group.* *Eur Heart J.* 1997;18:1249-56.
145. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kieval RS. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY). *Circulation.* 1999;99:2927-33.
146. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, Ilstrup DM, Larson DR, Hayes SN, et al. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:435-41.
147. Galve E, Sambola A, Saldana G, Quispe I, Nieto E, Diaz A, et al. Late benefits of dual-chamber pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a 10-year follow-up study. *Heart.* 2010;96:352-6.
148. Megevand A, Ingles J, Richmond DR, Semsarian C. Long-term follow-up of patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy treated with dual-chamber pacing. *Am J Cardiol.* 2005;95:991-3.
149. Israel CW, Hugl B, Unterberg C, Lawo T, Kennis I, Hettrick D, et al. Pace-termination and pacing for prevention of atrial tachyarrhythmias: results from a multicenter study with an implantable device for atrial therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001;12:1121-8.
150. Blanc JJ, De Roy L, Mansourati J, Poezevara Y, Marcon JL, Schoels W, et al. Atrial pacing for prevention of atrial fibrillation: assessment of simultaneously implemented algorithms. *Europace.* 2004;6:371-9.
151. Carlson MD, Ip J, Messenger J, Beau S, Kalbfleisch S, Gervais P, et al. A new pacemaker algorithm for the treatment of atrial fibrillation: results of the Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial (ADOPT). *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:627-33.
152. Gold MR, Adler S, Fauchier L, Haffajee C, Ip J, Kainz W, et al. Impact of atrial prevention pacing on atrial fibrillation burden: primary results of the Study of Atrial Fibrillation Reduction (SAFARI) trial. *Heart Rhythm.* 2009;6:295-301.
153. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med.* 2012;366:120-9.
154. Hohnloser SH, Healey JS, Gold MR, Israel CW, Yang S, Van Gelder I, et al. Atrial overdrive pacing to prevent atrial fibrillation: insights from ASSERT. *Heart Rhythm.* 2012;9:1667-73.
155. Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. Prevention of immediate reinitiation of atrial tachyarrhythmias by high-rate overdrive pacing: results from a prospective randomized trial. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14:954-9.
156. Kantharia BK, Freedman RA, Hoekenga D, Tomassoni G, Worley S, Sorrentino R, et al. Increased base rate of atrial pacing for prevention of atrial fibrillation after implantation of a dual-chamber pacemaker: insights from the Atrial Overdrive Pacing Study. *Europace.* 2007;9:1024-30.
157. Lee MA, Weachter R, Pollak S, Kremers MS, NaikAM, Silverman R, et al. The effect of atrial pacing therapies on atrial tachyarrhythmia burden and frequency: results of a randomized trial in patients with bradycardia and atrial tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1926-32.
158. Mont L, Ruiz-Granell R, Martinez JG, Carmona JR, Fidalgo M, Cobo E, et al. Impact of anti-tachycardia pacing on atrial fibrillation burden when added on top of preventive pacing algorithms: results of the prevention or termination (POT) trial. *Europace.* 2008;10:28-34.
159. Sulke N, Silberbauer J, Boodhoo L, Freemantle N, Kamalvand K, O'Nunain S, et al. The use of atrial overdrive and ventricular rate stabilization pacing algorithms for the prevention and treatment of paroxysmal atrial fibrillation: the Pacemaker Atrial Fibrillation Suppression (PAFS) study. *Europace.* 2007;9:790-7.
160. Burke PT, Ghanbari H, Alexander PB, Shaw MK, Daccarett M, Machado C. A protocol for patients with cardiovascular implantable devices undergoing magnetic resonance imaging (MRI): should defibrillation threshold testing be performed post-(MRI). *J Interv Card Electrophysiol.* 2010;28:59-66.
161. Del Ojo JL, Moya F, Villalba J, Sanz O, Pavon R, Garcia D, et al. Is magnetic resonance imaging safe in cardiac pacemaker recipients? *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28:274-8.
162. Gimbel JR, Kanal E, Schwartz KM, Wilkoff BL. Outcome of magnetic resonance imaging (MRI) in selected patients with implantable cardioverter defibrillators (ICDs). *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28:270-3.
163. Halshok O, Goitein O, Abu Sham'a R, Granit H, Glikson M, Konen E. Pacemakers and magnetic resonance imaging: no longer an absolute contra-indication when scanned correctly. *Isr Med Assoc J.* 2010;12:391-5.
164. Martin ET, Coman JA, Shellock FG, Pulling CC, Fair R, Jenkins K. Magnetic resonance imaging and cardiac pacemaker safety at 1.5-Tesla. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1315-24.
165. Mollerus M, Albin G, Lipinski M, Lucca J. Cardiac biomarkers in patients with permanent pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators undergoing an IRM scan. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008;31:1241-5.

166. Mollerus M, Albin G, Lipinski M, Lucca J. Magnetic resonance imaging of pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators without specific absorption rate restrictions. *Europace*. 2010;12:947-51.
167. Naehle CP, Meyer C, Thomas D, Remerie S, Krautmacher C, Litt H, et al. Safety of brain 3-T MR imaging with transmit-receive head coil in patients with cardiac pacemakers: pilot prospective study with 51 examinations. *Radiology*. 2008;249:991-1001.
168. Naehle CP, Strach K, Thomas D, Meyer C, Linhart M, Bitaraf S, et al. Magnetic resonance imaging at 1.5-T in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:549-55.
169. Naehle CP, Zeijlemaker V, Thomas D, Meyer C, Strach K, Fimmers R, et al. Evaluation of cumulative effects of MR imaging on pacemaker systems at 1.5 Tesla. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32:1526-35.
170. Nazarian S, Hansford R, Roguin A, Goldsher D, Zviman MM, Lardo AC, et al. A prospective evaluation of a protocol for magnetic resonance imaging of patients with implanted cardiac devices. *Ann Intern Med*. 2011;155:415-24.
171. Sommer T, Naehle CP, Yang A, Zeijlemaker V, Hackenbroch M, Schmiedel A, et al. Strategy for safe performance of extra tHRcic magnetic resonance imaging at 1.5 tesla in the presence of cardiac pacemakers in non-pacemaker-dependent patients: a prospective study with 115 examinations. *Circulation*. 2006;114:1285-92.
172. Strach K, Naehle CP, Muhlsteffen A, Hinz M, Bernstein A, Thomas D, et al. Low-field magnetic resonance imaging: increased safety for pacemaker patients? *Europace*. 2010;12:952-60.
173. Wilkoff BL, Bello D, Taborsky M, Vymazal J, Kanal E, Heuer H, et al. Magnetic resonance imaging in patients with a pacemaker system designed for the magnetic resonance environment. *Heart Rhythm*. 2011;8:65-73.
174. Crossley GH, Boyle A, Vitense H, Chang Y, Mead RH. The CONNECT (Clinical Evaluation of Remote Notification to Reduce Time to Clinical Decision) trial: the value of wireless remote monitoring with automatic clinician alerts. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1181-9.
175. Landolina M, Perego GB, Lunati M, Curnis A, Guenzati G, Vicentini A, et al. Remote monitoring reduces healthcare use and improves quality of care in heart failure patients with implantable defibrillators: the evolution of management strategies of heart failure patients with implantable defibrillators (EVOLVO) study. *Circulation*. 2012;125:2985-92.
176. Varma N, Epstein AE, Irimpen A, Schweikert R, Love C. Efficacy and safety of automatic remote monitoring for implantable cardioverter-defibrillator follow-up: the Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-up (TRUST) trial. *Circulation*. 2010;122:325-32.

APÉNDICE

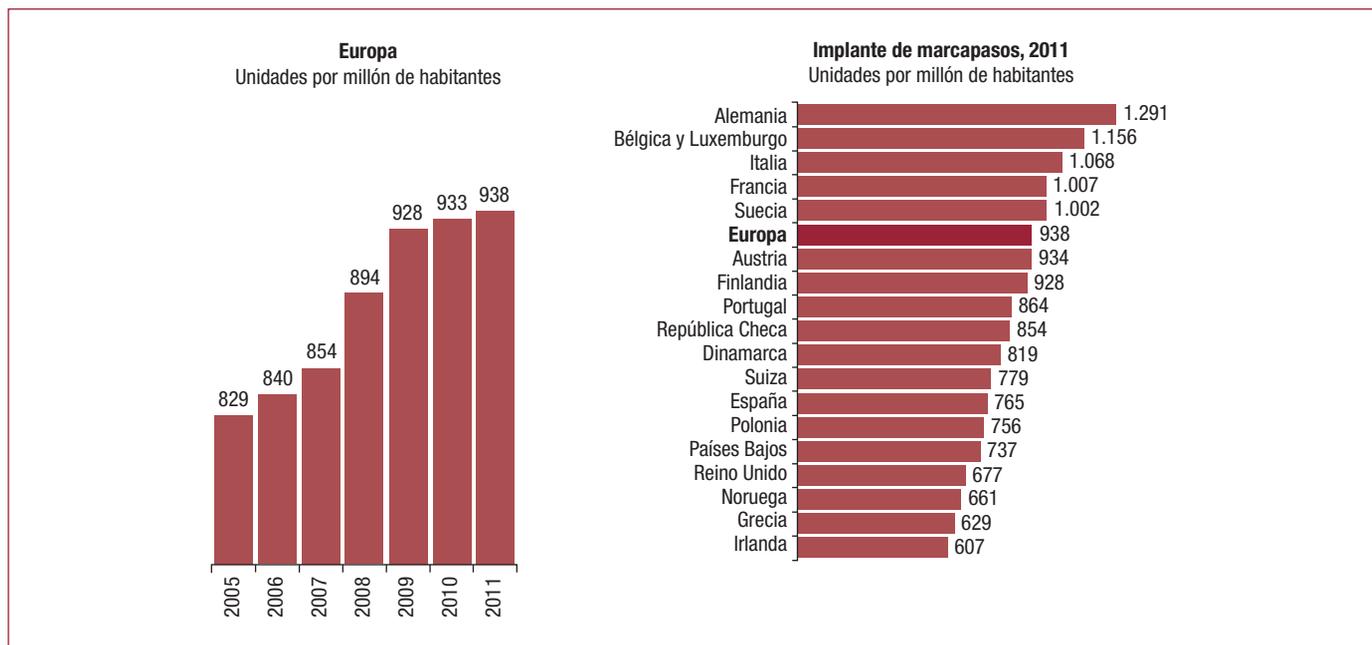


Figura web 1. Tasa promedio de implante de marcapasos en los 16 países de Europa occidental, Polonia y República Checa (unidades por millón de habitantes), según informes de los principales fabricantes. Las cifras incluyen primoimplantes y reemplazos. Fuente: Eucomed (www.eucomed.org/medical-technology/facts-figures)^{w2}.

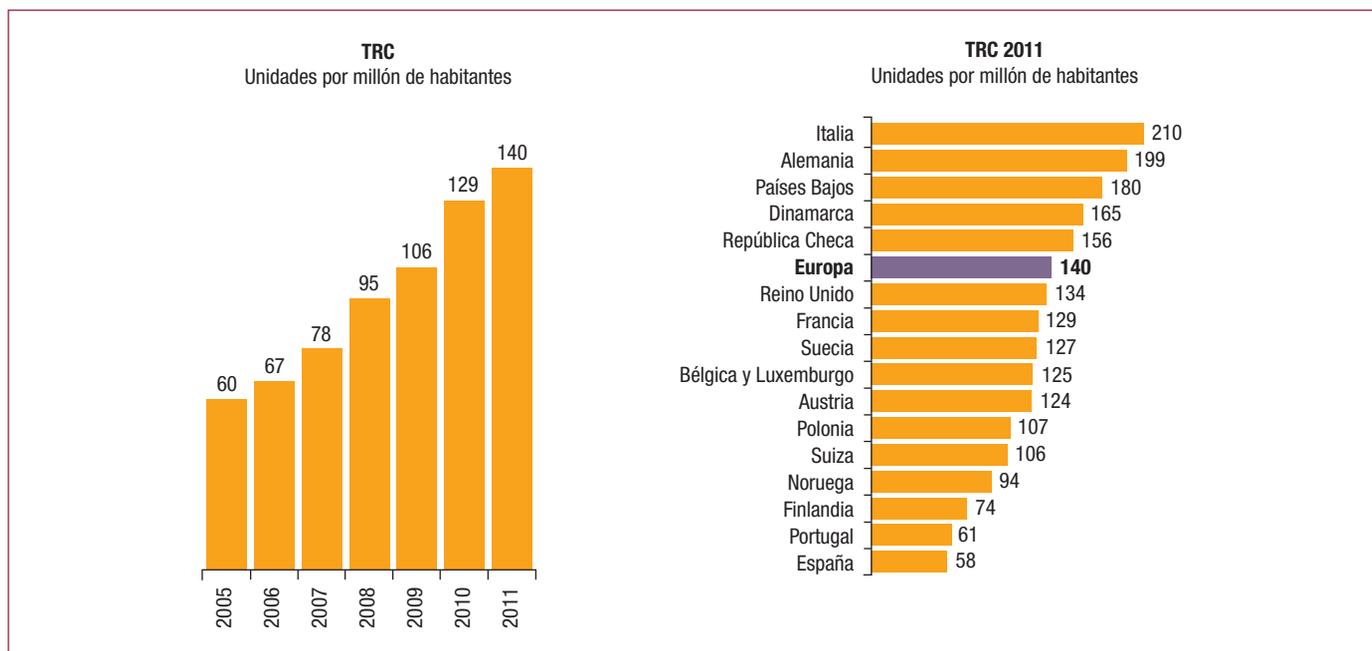


Figura web 6. Tasa promedio de implante de dispositivos para terapia de resincronización cardiaca (TRC) en los 16 países europeos (unidades por millón de habitantes), según informes de los principales fabricantes. Las cifras incluyen primoimplantes y reemplazos. Fuente: Eucomed (www.eucomed.org/medical-technology/facts-figures)^{w2}.

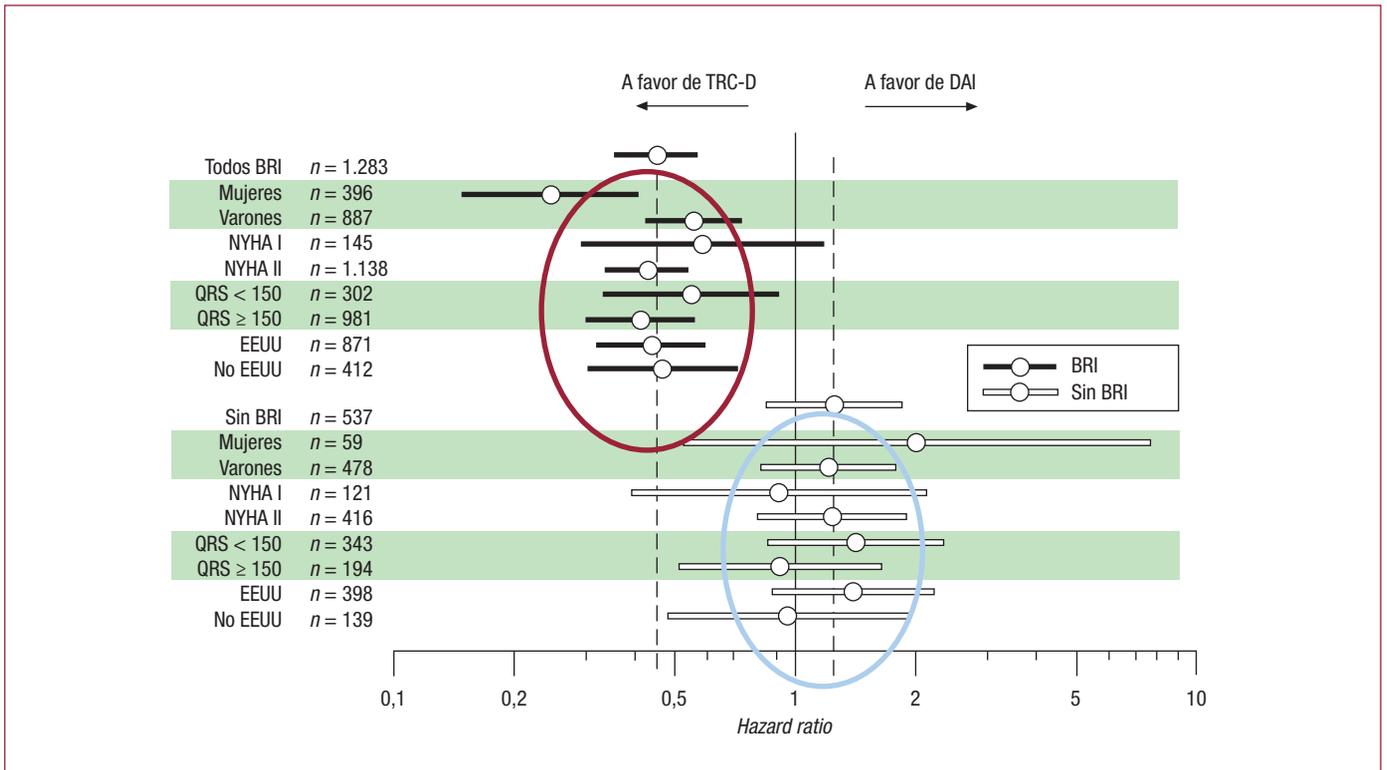


Figura web 7. Riesgo relativo del objetivo primario (insuficiencia cardíaca o muerte) por tratamiento (TRC-D frente a DAI) solo según características clínicas seleccionadas en pacientes con BRI y pacientes sin BRI en el estudio MADIT-CRT (adaptado de Zareba et al^{w354}). BRI: bloqueo de rama izquierda; DAI: dispositivo automático implantable; EEUU: pacientes estadounidenses; No EEUU: pacientes de fuera de Estados Unidos; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; TRC-D: terapia de resincronización cardíaca y desfibrilador.

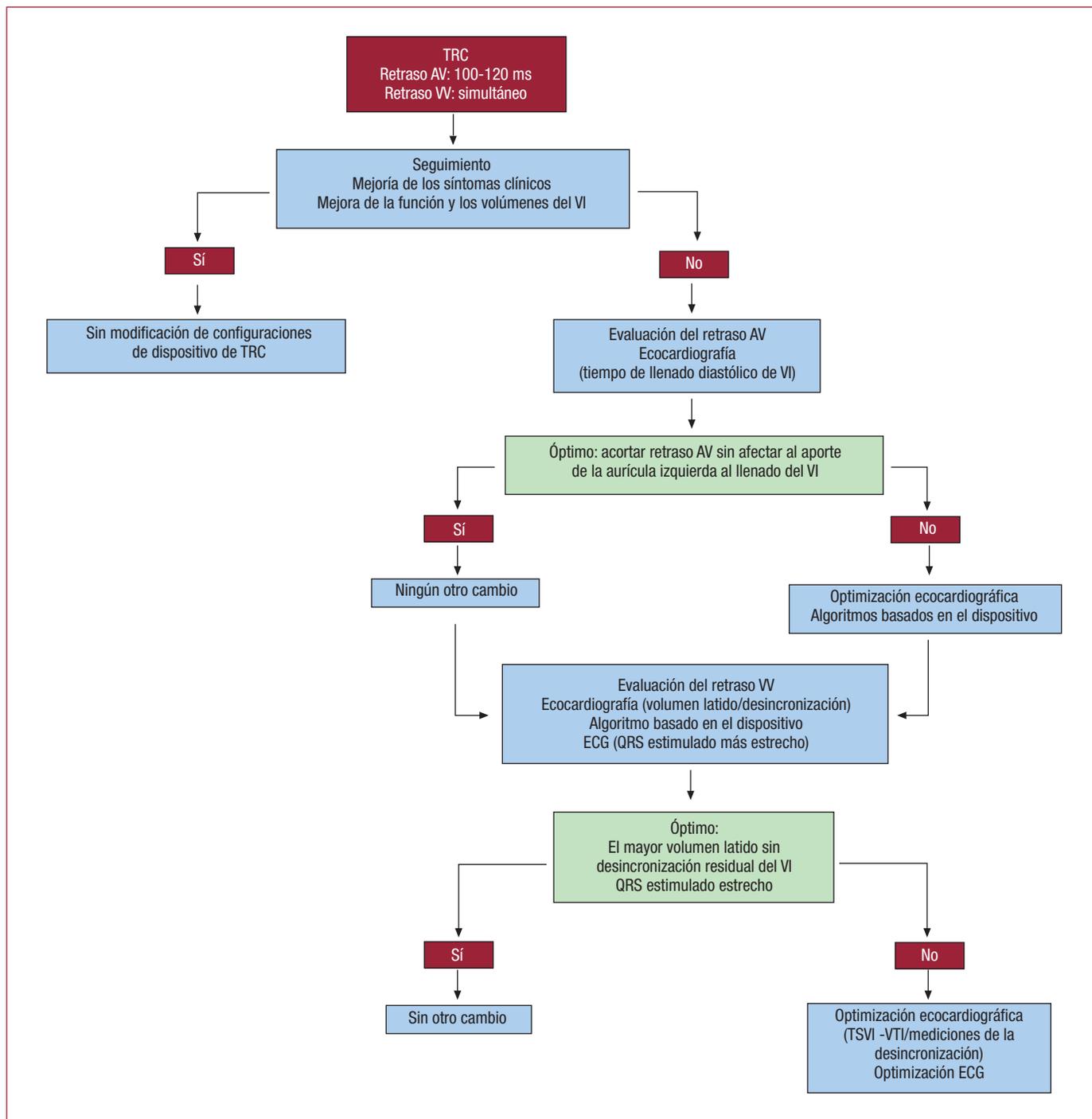


Figura web 9. Algoritmo para la optimización del retraso auriculoventricular e interventricular. AV: auriculoventricular; ECG: electrocardiograma; TRC: terapia de resincronización cardíaca; TSVI: tracto de salida de ventrículo izquierdo; VI: ventrículo izquierdo; VV: interventricular.

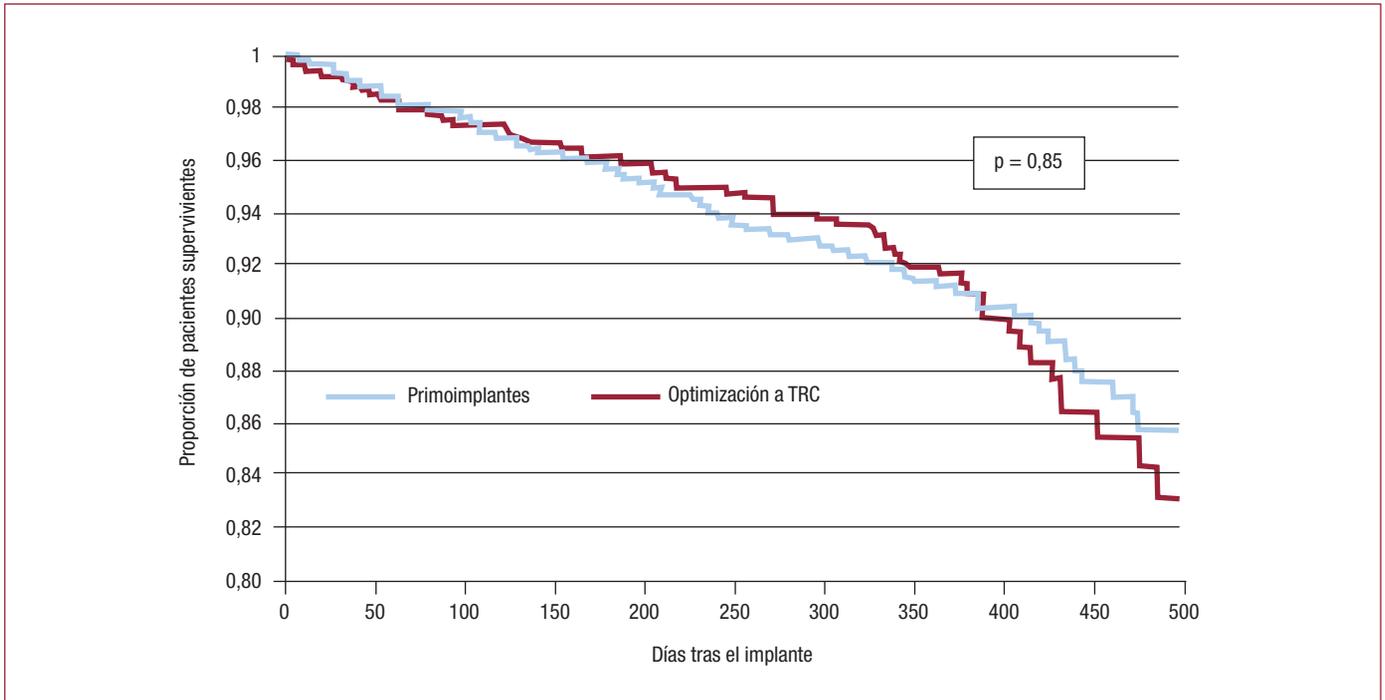


Figura web 11. Estimaciones de Kaplan-Meier del tiempo hasta la muerte por cualquier causa durante el periodo complementario > 1 año (9-15 meses) en el European CTR Survey^{w355}.

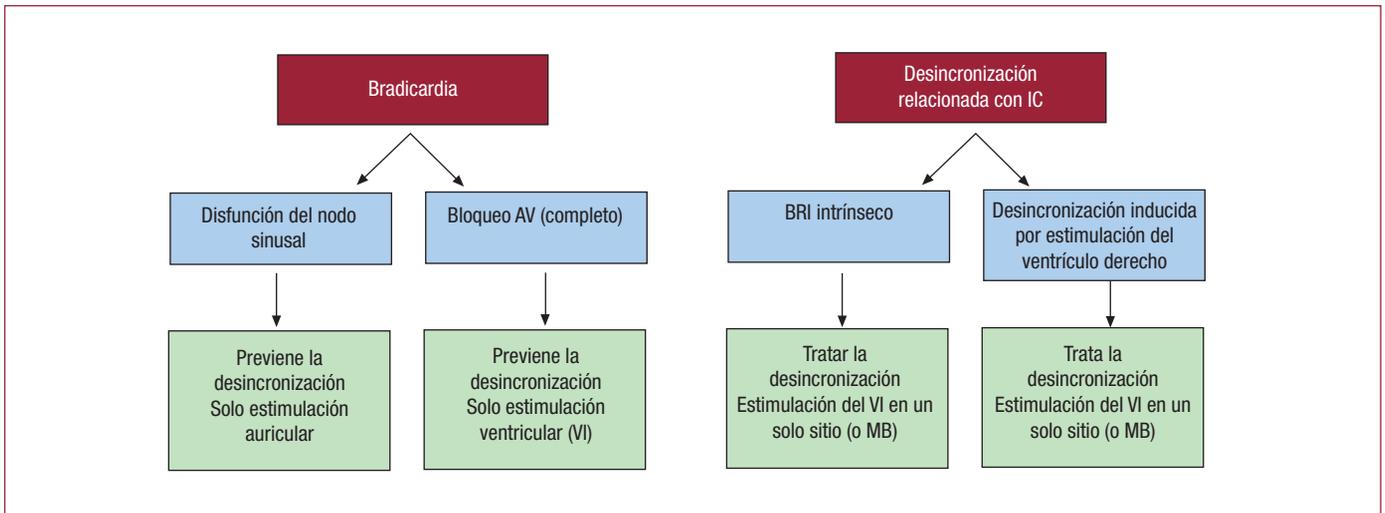


Figura web 12. Propuesta de modo de estimulación cardíaca óptimo para niños (modificado de Van Geldorp et al^{w204}). AV: auriculoventricular; BRI: bloqueo de rama izquierda; IC: insuficiencia cardíaca; MB: marcapasos bicameral; VI: ventrículo izquierdo.

Tabla web 3

Características clínicas y modalidad de estimulación cardiaca de los pacientes tratados con estimulación cardiaca permanente en los registros de algunas sociedades nacionales europeas de estimulación cardiaca^{w3-8}

	Italia, 2007 (n = 31.146)	Alemania, 2008 (n = 67.689)	Francia, 2009 (n = 64.306)	España, 2010 (n = 11.648)	Suecia, 2010 (n = 6.494)	Reino Unido, 2010 (n = 43.650)
Media de edad (años), varones/mujeres	77,6	76/79	—	76,8	75/78	75/77
<i>Indicación del implante, %</i>						
BAV	44,6	37,4	—	55,6	37,7	42,2
FA+BAV	18,1	19,6	—	16,2	20,7	15,9
SSE	26,8	36,2	—	20,2	33,5	26,3
BR	4,9	6,8	—	6,2	6,5	8,3
Otras (no clasificadas)	5,5	0,3	—	—	1,6	7,4
<i>Tipo de marcapasos, %</i>						
Cámara doble	66,2	70,8	75,4	75,0	71,0	63,8
Cámara simple, ventricular	32,0	27,6	21,4	24,8	22,0	28,2
Cámara simple, auricular	0,2	0,6	—	—	1,3	0,8
Biventricular	1,7	0,7	3,2	—	5,7	7,2

BAV: bloqueo auriculoventricular (incluye grados I, II y III); BR: bloqueo de rama; FA: fibrilación auricular; SSE: síndrome de seno enfermo (incluye el síncope reflejo).

Tabla web 4

Causas de bradicardia

<i>Intrínsecas</i>
Degeneración idiopática (envejecimiento)
Cardiopatía isquémica
Enfermedades infiltrativas: sarcoidosis, amiloidosis, hemocromatosis
Enfermedades vasculares del colágeno: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, escleroderma
Enfermedades congénitas, como enfermedad del nodo sinusal y del NAV
Enfermedades infecciosas: miocarditis, endocarditis, enfermedad de Chagas, difteria, sepsis Gram-negativa, fiebre tifoidea, enfermedad de Lyme
Enfermedades genéticas raras: asociadas a una miocardiopatía (laminopatía, distrofia miotónica, desminopatías, trastornos mitocondriales, enfermedad de Danon, enfermedad de Anderson-Fabry, mutación del gen <i>PRKAG2</i>) o no (trastorno de conducción primario)
Traumatismo quirúrgico: sustitución de válvula (como sustitución percutánea de la aórtica), trasplante cardíaco
BAV previsto y no previsto debido a intervenciones de ablación por catéter
<i>Extrínsecas</i>
Entrenamiento físico (deportes)
Reflejo vagal: síndrome del seno carotídeo vasovagal, circunstancial (micción, defecación, deglución, estimulación gastrointestinal, tos, posprandial, etc.)
BAV paroxístico idiopático
Efectos medicamentosos
Consumo de cocaína y otras drogas recreativas
Desequilibrio electrolítico: hipopotasemia, hiperpotasemia
Trastornos metabólicos: hipotiroidismo, hipotermia, anorexia nerviosa
Trastornos neurológicos: presión intracraneal aumentada, tumores de sistema nervioso central
Apnea obstructiva del sueño

BAV: bloqueo auriculoventricular; NAV: nodo auriculoventricular.

Tabla web 5

Síntomas típicos de bradicardia (bradicardia sinusal y bloqueo auriculoventricular)

Bradicardia persistente	Bradicardia intermitente
<i>Debido a hipoperfusión cerebral</i>	
Fatigabilidad fácil	Síncope, presíncope
Irritabilidad, lasitud, incapacidad para concentrarse	Mareo, vértigo
Apatía, desmemoria, daño cognoscitivo	Mareo, visión nublada
Mareo, vértigo	
<i>Debido a otros mecanismos</i>	
Respiración corta, insuficiencia cardíaca	Disnea repentina y dolor torácico no relacionados con el ejercicio
Capacidad de ejercicio reducida (incompetencia cronotrópica)	Palpitaciones (latidos irregulares)

Tabla web 9

Clasificación de observaciones electrocardiográficas obtenidas con GBI en el momento del síncope espontáneo con probable mecanismo relacionado (adaptado de la clasificación ISSUE^{w54})

Clasificación	Descripción	Mecanismo propuesto
<i>Tipo 1, asistolia</i>	Pausa R-R ≥ 3 s	
Tipo IA, parada sinusal	BS progresiva o taquicardia sinusal inicial seguida de BS progresivo hasta la parada sinusal	Probablemente reflejo
Tipo IB, BS + BAV	BS progresiva seguido de BAV (y pausa ventricular) con disminución concomitante del ritmo sinusal	Probablemente reflejo
Tipo IC, BAV	BAV (y pausa ventricular) de presentación repentina con aumento concomitante del ritmo sinusal	Probablemente BAV intrínseco o idiopático
<i>Tipo 2, bradicardia</i>	Progresiva disminución de la FC > 30% o FC < 40 lpm > 10 s	Probablemente reflejo
<i>Tipo 3, ninguna o leve variación del ritmo</i>	Variaciones de FC < 30% y FC > 40 lpm	Incierto
<i>Tipo 4, taquicardia</i>	Aumento de FC > 30% de FC > 120 lpm	
Tipo 4A	Taquicardia sinusal progresiva	Incierto
Tipo 4B	Fibrilación auricular	Arritmia cardiaca
Tipo 4C	Taquicardia supraventricular (excepto sinusal)	Arritmia cardiaca
Tipo 4D	Taquicardia ventricular	Arritmia cardiaca

BAV: bloqueo auriculoventricular; BS: bradicardia sinusal; FC: frecuencia cardiaca.

Tabla web 11

Definición de trastornos de la conducción intraventricular (adaptado de Surawicz et al¹¹¹ y Zarebaw et al³⁵⁴)

Trastorno	Definición
BRI completo	<ul style="list-style-type: none"> • QRS ≥ 120 ms • QS o rS en la derivación V1 • Ondas R amplias (con frecuencia dentadas o poco claras) en los electrodos 1, aVL, V5 o V6 • Ondas Q ausentes en las derivaciones V5 y V6
BRD completo	<ul style="list-style-type: none"> • QRS ≥ 120 ms; rSR', rSR' o qR en las derivaciones V1 o V2 • Ocasionalmente, una onda R amplia y dentada y S amplia • Ondas en las derivaciones 1, V5 y V6
RCIV no específico	QRS ≥ 120 ms sin rasgos típicos de BRI o BRD
BRI o BRD incompletos	QRS entre 110 y 119 ms

BRD: bloqueo de rama derecha; BRI: bloqueo de rama izquierda; RCIV: retraso de conducción intraventricular.

Tabla web 12

Criterios de inclusión, diseño, objetivos y resultados principales de los estudios clínicos que han evaluado el efecto de optimizar los retrasos auriculoventricular e interventricular

Estudio	Pacientes	Diseño	NYHA	FEVI	QRS	Objetivos primarios	Objetivos secundarios	Conclusiones principales
SMART-AV ^{w356}	980	Doble ciego, aleatorizado: optimización del retraso AV, cuadros de retraso AV basados en SmartDelay frente a ecocardiografía frente a 120 ms fijados empíricamente, 5,8 ± 1,6 meses	III-IV	≤ 35%	≥ 120	DTSVI	Clase NYHA, QoL, 6MWD, DTDVI, FEVI	Optimizar el retraso AV con SmartDelay o ecocardiografía no proporcionó beneficio incremental sobre el retraso AV fijado empíricamente en 120 ms
InSync III ^{w357}	397	Cohorte prospectiva, optimización del retraso VV, estimulación BV secuencial (Eco) frente a estimulación BV simultánea, 6 meses	III-IV	≤ 35%	≥ 130	Clase NYHA, 6MWD, QoL, volumen latido del VI	ND	Optimizar el retraso VV con el conjunto de estimulación BV secuencial con métodos de ecocardiografía mejoró el objetivo primario
RHYTHM II DAI ^{w358}	121	Simple ciego, aleatorizado, optimización del retraso VV, estimulación BV secuencial (Eco) frente a estimulación BV simultánea, 6 meses	III-IV	≤ 35%	≥ 150	Clase NYHA, 6MWD, QoL	Mortalidad por todas las causas y hospitalizaciones	Optimizar el retraso VV con el conjunto de estimulación BV secuencial con métodos de ecocardiografía mejoró los objetivos primarios y secundarios
DECREASE-HF ^{w359}	306	Doble ciego, aleatorizado, optimización del retraso VV (algoritmos basados en ECG intracardiaca), comparación entre estimulación BV simultánea, estimulación BV secuencial y estimulación del VI, 6 meses	III-IV	≤ 35%	≥ 150	VO _{2máx} y DTSVI	FEVI, volúmenes del VI y RM	La estimulación BV simultánea se asoció con tendencia a mejora de la DTSVI
FREEDOM ^{w360}	1.647	Doble ciego, aleatorizado, optimización de retrasos AV y VV, QuickOpt frente a tratamiento estándar o ECG intracardiacos	III-IV	ND	ND	Escala combinada de insuficiencia cardiaca	Hospitalizaciones y mortalidad por todas las causas	La optimización de los retrasos AV y VV no mejoró más el objetivo primario
CLEAR ^{w361}	268	Aleatorizado, multicéntrico, simple ciego, optimización de retrasos AV y VV, SonR [®] frente a tratamiento estándar	III-IV	≤ 35%	≥ 120	Escala combinada de insuficiencia cardiaca	Cambios de clase funcional NYHA	La optimización de los retrasos AV y VV mejoró la proporción de respondedores al año (el 76 y el 62%; p = 0,03)
Adaptive TRC ^{w312}	522	Doble ciego, aleatorizado, optimización de retrasos AV y VV, TRC ambulatoria automática adaptable frente a TRC optimizada por Eco	III-IV	≤ 35%	≥ 120	Escala combinada de insuficiencia cardiaca	Concordancia integral de tiempo de velocidad aórtica	Optimización adaptable automática no inferior a optimización ecocardiográfica
Abraham et al ^{w343}	238	Multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, optimización del retraso VV, estimulación BV secuencial (Eco) frente a estimulación BV simultánea	III-IV	≤ 35%	≥ 130	Resultado compuesto de insuficiencia cardiaca	NYHA, 6MWD, QoL, VO _{2máx}	La escala combinada mejoró en el 75% del grupo secuencial y el 65% del simultáneo (p = 0,001)

6MWD: distancia recorrida en la prueba de los 6 min de marcha; AV: auriculoventricular; BV: biventricular; DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTSVI: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; QoL: calidad de vida; VI: ventrículo izquierdo; VO_{2máx}: consumo máximo de oxígeno; VTSVI: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo; VV: interventricular.

Tabla web 19

Ejemplos de trastornos raros hereditarios relacionados con cardiopatía clínicamente significativa

	Gen y símbolo de genes o proteínas	Fenotipo cardiaco
<i>Arritmias primarias hereditarias</i>		
Síndrome de QT largo familiar	<i>KCNQ1, KCNH2, SCN5A</i>	Arritmia ventricular bradidependiente
BAV familiar progresivo, SSE autosómico dominante	genes <i>HCN4, SCN5A, TRPM4, GJAS</i>	Bradicardia, RS, FA paroxística, BAV
<i>Trastornos neuromusculares</i>		
Distrofia miotónica tipo 1 (enfermedad de Steinert)	Miotonincinasa, <i>DMPK</i>	BAV, bloqueo fascicular, bloqueo de rama, aleteo auricular y FA, arritmia ventricular, miocardiopatía dilatada
Distrofia miotónica tipo 2 (miopatía miotónica proximal [PROMM])	<i>Zinc finger proteina 9 (ZNF9)</i>	FA paroxística, BAV, arritmia ventricular
Distrofia muscular de Emery-Dreifuss vinculada al cromosoma X (EDMD)	Emerina, <i>EMD</i> o <i>STA</i>	BAV, parálisis auricular, arritmia ventricular, aleteo auricular y FA, miocardiopatía dilatada
Laminopatías (incluida EDMD autosómica, distrofia muscular del anillo óseo tipo IB [LGMDIB] y trastornos proteínicos asociados a la lamina)	Lamina AC (LMNA) <i>FHLI</i>	BAV, arritmia auricular, arritmia ventricular, miocardiopatía dilatada, miocardiopatía ventricular arritmogénica, SCD
Desminopatías	Desmina mutada (<i>DES</i>)	Trastornos de conducción, arritmias, muerte súbita
<i>Trastornos metabólicos</i>		
Enfermedad de Anderson-Fabry (deficiencia de alfa-galactosidasa A)	Alfa-galactosidasa A <i>GLA</i>	BAV progresivo, disfunción de nodo sinusal, miocardiopatía hipertrófica
Amiloidosis familiar	Transtiretina (<i>TTR</i>)	Varía con la mutación: BAV, miocardiopatía
Mutaciones en la AMP cinasa	<i>PRKAG2</i>	Miocardiopatía hipertrófica, BAV, SWPW
Citopatías mitocondriales (incluida enfermedad de Kearns-Sayre)	Supresión del ADN mitocondrial (mtDNA)	BAV, arritmia auricular y ventricular, preexcitación ventricular, miocardiopatía (miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía dilatada)
Enfermedad de Danon	<i>LAMP2</i>	
<i>Trastornos del desarrollo</i>		
ASD con enfermedad de conducción, tetralogía de Fallot	Gen <i>NK2 homeobox 5 NKX2.5</i>	Trastorno auriculoseptal, trastorno ventriculoseptal, tetralogía de Fallot, conducción AV
Síndrome de Holt Oram	<i>TBXS</i>	Trastornos cardiacos congénitos, BAV, enfermedad senoauricular, SWPW

AV: auriculoventricular; BAV bloqueo auriculoventricular; FA: fibrilación auricular; SWPW: síndrome de Wolff-Parkinson-White.

Tabla web 21

Complicaciones más frecuentes e importantes del implante de marcapasos y terapia de resincronización cardiaca

Relacionadas con el acceso venoso	<ul style="list-style-type: none"> • Neumotórax • Hemotórax
Relacionadas con el electrodo	<ul style="list-style-type: none"> • Bradiarritmias-taquiarritmias • Perforación cardiaca • Taponamiento cardiaco • Disección/perforación del seno coronario • Desplazamiento • Estímulo diafragmático • Mal posicionamiento del electrodo • Trombosis venosa
Relacionadas con el bolsillo	<ul style="list-style-type: none"> • Hematoma • Dolor en la lesión
Infecciones	<ul style="list-style-type: none"> • Infección de bolsillo sin infección de torrente sanguíneo • Infección de bolsillo con infección de torrente sanguíneo • Endocarditis relacionada con el dispositivo

Tabla web 22

Estrategia propuesta para tratamiento antiplaquetario y anticoagulante en el periimplante de marcapasos y terapia de resincronización cardiaca

Terapia antiplaquetaria	Estrategia propuesta	Referencias
<i>Prevención primaria</i>	Suspender la terapia antiplaquetaria 3-7 días, según el fármaco, antes del implante	Estudios observacionales amplios no aleatorizados
<i>Terapia antiplaquetaria doble tras colocación de stent y síndrome coronario agudo</i>		Estudios observacionales amplios no aleatorizados; consenso de expertos
Periodo de riesgo no alto	Continuar con ácido acetilsalicílico (bajo aumento del riesgo de hemorragia)	
Periodo de alto riesgo ^a	Continuar la terapia antiplaquetaria doble (alto aumento del riesgo de hemorragia)	
<i>Terapia con warfarina</i>	Suspender la warfarina 3-5 días antes del implante o continuar la warfarina (parte baja de la franja de INR recomendada) según evaluación del riesgo ^b realizada por el médico	Consenso de expertos internacionales
<i>Nuevo anticoagulante oral</i>	Suspender el anticoagulante 1-3 días antes del implante o seguir, según evaluación del riesgo ^b realizada por el médico; reactivar tan pronto se alcance la hemostasia efectiva	Consenso de expertos

FA: fibrilación auricular; INR: razón internacional normalizada; TRC: terapia de resincronización cardiaca.

^aDurante el tiempo mínimo recomendado de terapia antiplaquetaria doble.

^bEntorno típico de alto riesgo: prótesis valvular, FA y antecedente de accidente cerebrovascular, trombo intracardiaco u otro evento tromboembólico agudo, etc.

Tabla web 23

Resumen de los estudios aleatorizados sobre estimulación en sitios alternativos del ventrículo derecho

Estudio	Diseño del estudio	Pacientes, n	Seguimiento	Resultados principales
Barin et al ^{w310}	Estimulación del TSVD y AVD; paralelo	33	73 meses	Rendimientos y complicaciones eléctricas similares
Tse et al ^{w326}	TSVD y AVD paralelo	24	18 meses	Ninguna diferencia en 6 meses; TSVD: mejor FE en 18 meses, menos trastornos de perfusión y anomalías de movimiento de la pared
Lewicka-Nowak et al ^{w318}	TSVD y AVD paralelo	27	7 años	Empeoramiento de FE en el grupo AVD, pero no en el grupo TSVD
Leong et al ^{w319}	TSVD y AVD paralelo	58	11-53 meses	Empeoramiento de FE en el grupo AVD, pero no en el grupo TSVD; menos desincronía con TSVD
Stambler et al ^{w323}	TSVD, AVD, TSVD+AVD y AVD; cruzado	103	9 meses	FEVI más alta con AVD; QoL, ninguna diferencia
Gong et al ^{w315}	TSVD y AVD paralelo	96	12 meses	Menos desincronía con TSVD; ninguna diferencia en el remodelado cardiaco y la función sistólica del VI
Occhetta et al ^{w321}	Estimulación parahisiana y AVD cruzado	16	6 meses	Parahisiana: mejora de parámetros funcionales y hemodinámica
Mera et al ^{w320}	SVD y AVD cruzado	12	2 meses	SVD alto: mayor acortamiento fraccional y FE en reposo, ninguna diferencia en la capacidad de ejercicio
Victor et al ^{w324}	TSVD y AVD cruzado	16	4 meses	Ninguna diferencia independientemente de la FE
Flevari et al ^{w314}	SVD y AVD paralelo	31	12 meses	Empeoramiento de la FE en el grupo AVD, pero no en el grupo SVD
Kypta et al ^{w312}	SVD y AVD paralelo	98	18 meses	Tasa de IC similar durante el seguimiento, ninguna diferencia en FE y capacidad de ejercicio
Cano et al ^{w311}	SVD y AVD paralelo	93	12 meses	Menos desincronía con SVD; ninguna diferencia en función cardiaca, capacidad de ejercicio, NYHA y QoL
Domenichini et al ^{w313}	SVD y AVD paralelo	59	1 y 4 años	SVD: ningún beneficio en FEVI; puede ser deletéreo cuando el electrodo SVD se coloca anterior por descuido
Wang et al ^{w325}	TSVD y AVD paralelo	60	12 meses	AVD: más desincronía y anomalías de movimiento de la pared del VI; no se observó entre los grupos ninguna diferencia en FEVI
Kristiansen ^{w316}	TRC+SVD y AVD, paralelo	85	6 meses	Ninguna diferencia en remodelado inverso del VI y desincronía

AVD: estimulación apical del ventrículo derecho; FE: fracción de eyección; IC: insuficiencia cardiaca; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; QoL: calidad de vida; SVD: estimulación septal del ventrículo derecho; TSVD: tracto de salida del ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

BIBLIOGRAFÍA

- w1. Auricchio A, Kuck K-H, Hatala R, Arribas F. The EHRA White Book 2012: The Current Status of Cardiac Electrophysiology in ESC Member Countries. Disponible en: <http://www.escardio.org/communities/EHRA/publications/Documents/white-book-2012-e-catalogue/data/catalogue.pdf>
- w2. Eucomed. Medical Technology — Key facts and figures. Disponible en: <http://www.eucomed.org/medical-technology/facts-figures>.
- w3. Coma Samartin R, Sancho-Tello de Carranza MJ, Ruiz Mateas F, Leal del Ojo Gonzalez J, Fidalgo Andres ML. Registro Español de Marcapasos. VIII Informe Oficial de la Sección de Estimulación Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología (2010). Rev Esp Cardiol. 2011;64:1154-67.
- w4. Cunningham D, Charles R, Cunningham M, De Lange A. Cardiac Rhythm Management: UK National Clinical Audit 2010. Disponible en: <http://www.ucl.ac.uk/nicor/audits/cardiarrhythmmanagement/publicreports/pdfs/Hearrhythm10>
- w5. Markewitz A. [The German Pacemaker Register]. Herzschriftmacherther Elektrophysiol. 2010;21:248-55.
- w6. Proclemer A, Ghidina M, Gregori D, Facchin D, Rebellato L, Zakja E, Gulizia M, Esente P. Trend of the main clinical characteristics and pacing modality in patients treated by pacemaker: data from the Italian Pacemaker Registry for the quinquennium 2003-07. Europace. 2010;12:202-9.
- w7. Swedish ICD and Pacemaker Register. Annual Statistical Report 2010. Disponible en: www.pacemakerregister.se
- w8. Tuppin P, Neumann A, Marijon E, De Peretti C, Weill A, Ricordeau P, et al. Implantation and patient profiles for pacemakers and cardioverterdefibrillators in France (2008-2009). Arch Cardiovasc Dis. 2011;104:332-42.
- w9. Edhag O. Long-term cardiac pacing. Experience of fixed-rate pacing with an endocardial electrode in 260 patients. Acta Med Scand Suppl. 1969;502:9-110.
- w10. Edhag O, Swahn A. Prognosis of patients with complete heart block or arrhythmic syncope who were not treated with artificial pacemakers. A long-term follow-up study of 101 patients. Acta Med Scand. 1976;200:457-63.
- w11. Friedberg CK, Donoso E, Stein WG. Nonsurgical acquired heart block. Ann N Y Acad Sci. 1964;111:835-47.
- w12. Johansson BW. Complete heart block. A clinical, hemodynamic and pharmacological study in patients with and without an artificial pacemaker. Acta Med Scand Suppl. 1966;451:1-127.
- w13. Michaelsson M, Jonzon A, Riesenfeld T. Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life. A prospective study. Circulation. 1995;92:442-9.
- w14. Barold SS. Indications for permanent cardiac pacing in first-degree AV block: class I, II, or III? Pacing Clin Electrophysiol. 1996;19:747-51.
- w15. Brecker SJ, Xiao HB, Sparrow J, Gibson DG. Effects of dual-chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. Lancet. 1992;340:1308-12.
- w16. Carroz P, Delay D, Girod G. Pseudo-pacemaker syndrome in a young woman with first-degree atrio-ventricular block. Europace. 2010;12:594-6.
- w17. Shaw DB, Holman RR, Gowers JI. Survival in sinoatrial disorder (sick-sinus syndrome). Br Med J. 1980;280:139-41.
- w18. Sutton R, Kenny RA. The natural history of sick sinus syndrome. Pacing Clin Electrophysiol. 1986;9:1110-4.
- w19. Sodeck GH, Domanovits H, Meron G, Rauscha F, Losert H, Thalmann M, et al. Compromising bradycardia: management in the emergency department. Resuscitation. 2007;73:96-102.
- w20. El-Sherif N, Jalife J. Paroxysmal atrioventricular block: are phase 3 and phase 4 block mechanisms or misnomers? Heart Rhythm. 2009;6:1514-21.
- w21. Lee S, Wellens HJ, Josephson ME. Paroxysmal atrioventricular block. Heart Rhythm. 2009;6:1229-34.
- w22. Narula OS, Samet P, Javier RP. Significance of the sinus-node recovery time. Circulation. 1972;45:140-58.
- w23. Alboni P, Menozzi C, Brignole M, Paparella N, Lolli G, Oddone D, et al. An abnormal neural reflex plays a role in causing syncope in sinus bradycardia. J Am Coll Cardiol. 1993;22:1130-4.
- w24. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Oddone D, Lolli G, Bertulla A. Neurally mediated syncope detected by carotid sinus massage and head-up tilt test in sick sinus syndrome. Am J Cardiol. 1991;68:1032-6.
- w25. Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). Eur Heart J. 2009;30:2631-71.
- w26. Edvardsson N, Frykman V, Van Mechelen R, Mitro P, Mohii-Oskarsson A, Pasquie JL, et al. Use of an implantable loop recorder to increase the diagnostic yield in unexplained syncope: results from the PICTURE registry. Europace. 2011;13:262-9.
- w27. Farwell DJ, Freemantle N, Sulke N. The clinical impact of implantable loop recorders in patients with syncope. Eur Heart J. 2006;27:351-6.
- w28. Furukawa T, Maggi R, Bertolone C, Fontana D, Brignole M. Additional diagnostic value of very prolonged observation by implantable loop recorder in patients with unexplained syncope. J Cardiovasc Electrophysiol. 2012;23:67-71.
- w29. Jose AD, Collison D. The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. Cardiovasc Res. 1970;4:160-7.
- w30. Goldberger JJ, Johnson NP, Gidea C. Significance of asymptomatic bradycardia for subsequent pacemaker implantation and mortality in patients ≥ 60 years of age. Am J Cardiol. 2011;108:857-61.
- w31. Connelly DT, Steinhaus DM. Mobitz type I atrioventricular block: an indication for permanent pacing? Pacing Clin Electrophysiol. 1996;19:261-4.
- w32. Coumbe AG, Naksuk N, Newell MC, Somasundaram PE, Benditt DG, Adabag S. Long-term follow-up of older patients with Mobitz type I second degree atrioventricular block. Heart. 2013;99:334-8.
- w33. Shaw DB, Gowers JI, Kekwick CA, New KH, Whistance AW. Is Mobitz type I atrioventricular block benign in adults? Heart. 2004;90:169-74.
- w34. Shaw DB, Kekwick CA, Veale D, Gowers J, Whistance T. Survival in second degree atrioventricular block. Br Heart J. 1985;53:587-93.
- w35. Strasberg B, Amat YLF, Dhingra RC, Palileo E, Swiryn S, Bauernfeind R, et al. Natural history of chronic second-degree atrioventricular nodal block. Circulation. 1981;63:1043-9.
- w36. Sutton R. Mobitz type 1 second degree atrioventricular block: the value of permanent pacing in the older patient. Heart. 2013;99:291-2.
- w37. Donoso E, Adler LN, Friedberg CK. Unusual forms of second-degree atrioventricular block, including Mobitz type-II block, associated with the Morgagni-Adams-Stokes syndrome. Am Heart J. 1964;67:150-7.
- w38. Ranganathan N, Dhurandhar R, Phillips JH, Wigle ED. His bundle electrogram in bundle-branch block. Circulation. 1972;45:282-94.
- w39. Ford CM, Granath F, Gadler F, Blomqvist P, Rynder J, Linde C, et al. Atrial vs. dual-chamber cardiac pacing in sinus node disease: a register-based cohort study. Europace. 2008;10:825-31.
- w40. Nielsen JC, Kristensen L, Andersen HR, Mortensen PT, Pedersen OL, Pedersen AK. A randomized comparison of atrial and dual-chamber pacing in 177 consecutive patients with sick sinus syndrome: echocardiographic and clinical outcome. J Am Coll Cardiol. 2003;42:614-23.
- w41. Cheng S, Keyes MJ, Larson MG, McCabe EL, Newton-Cheh C, Levy D, et al. Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block. JAMA. 2009;301:2571-7.
- w42. Nielsen JC, Thomsen PE, Hojberg S, Moller M, Riahi S, Dalsgaard D, et al. Atrial fibrillation in patients with sick sinus syndrome: the association with PQ-interval and percentage of ventricular pacing. Europace. 2012;14:682-9.
- w43. Padeletti L, Pieragnoli P, Di Biase L, Colella A, Landolina M, Moro E, et al. Is a dual-sensor pacemaker appropriate in patients with sino-atrial disease? Results from the DUSISLOG study. Pacing Clin Electrophysiol. 2006;29:34-40.
- w44. Sulke N, Chambers J, Dritsas A, Sowton E. A randomized double-blind crossover comparison of four rate-responsive pacing modes. J Am Coll Cardiol. 1991;17:696-706.
- w45. Lamas GA, Knight JD, Sweeney MO, Mianulli M, Jorapur V, Khalighi K, et al. Impact of ratemodulated pacing on quality of life and exercise capacity: evidence from the Advanced Elements of Pacing Randomized Controlled Trial (ADEPT). Heart Rhythm. 2007;4:1125-32.
- w46. Lau CP, Rushby J, Leigh-Jones M, Tam CY, Poloniecki J, Ingram A, et al. Symptomatology and quality of life in patients with rate-responsive pacemakers: a double-blind, randomized, crossover study. Clin Cardiol. 1989;12:505-12.
- w47. Leung SK, Lau CP. Developments in sensor-driven pacing. Cardiol Clin. 2000;18:113-55, ix.
- w48. Oto MA, Muderrisoglu H, Ozin MB, Korkmaz ME, Karamahmetoglu A, Oram A, et al. Quality of life in patients with rate responsive pacemakers: a randomized, cross-over study. Pacing Clin Electrophysiol. 1991;14:800-6.
- w49. Van Campen LC, DeCock CC, Visser FC, Visser CA. The effect of rate responsive pacing in patients with angina pectoris on the extent of ischemia on 201-thallium exercise scintigraphy. Pacing Clin Electrophysiol. 2002;25:430-4.
- w50. Sgarbossa EB, Pinski SL, Jaeger FJ, Trohman RG, Maloney JD. Incidence and predictors of syncope in paced patients with sick sinus syndrome. Pacing Clin Electrophysiol. 1992;15:2055-60.
- w51. Dhingra RC. Sinus node dysfunction. Pacing Clin Electrophysiol. 1983;6:1062-9.
- w52. Gann D, Tolentino A, Samet P. Electrophysiologic evaluation of elderly patients with sinus bradycardia: a long-term follow-up study. Ann Intern Med. 1979;90:24-9.
- w53. Menozzi C, Brignole M, Alboni P, Boni L, Paparella N, Gaggioli G, et al. The natural course of untreated sick sinus syndrome and identification of the variables predictive of unfavorable outcome. Am J Cardiol. 1998;82:1205-9.
- w54. Brignole M, Moya A, Menozzi C, Garcia-Civera R, Sutton R. Proposed electrocardiographic classification of spontaneous syncope documented by an implantable loop recorder. Europace. 2005;7:14-8.
- w55. Jardine DL, Krediet CT, Cortelli P, Wieling W. Fainting in your sleep? Clin Auton Res. 2006;16:76-8.
- w56. Krediet CT, Jardine DL, Cortelli P, Visman AG, Wieling W. Vasovagal syncope interrupting sleep? Heart. 2004;90:e25.
- w57. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Skanes AC. Predictive value of presyncope in patients monitored for assessment of syncope. Am Heart J. 2001;141:817-21.
- w58. Moya A, Brignole M, Sutton R, Menozzi C, Garcia-Civera R, Wieling W, et al. Reproducibility of electrocardiographic findings in patients with suspected reflex neurally-mediated syncope. Am J Cardiol. 2008;102:1518-23.
- w59. Northcote RJ, Canning GP, Ballantyne D. Electrocardiographic findings in male veteran endurance athletes. Br Heart J. 1989;61:155-60.
- w60. Wieling W, Thijs RD, Van Dijk N, Wilde AA, Benditt DG, Van Dijk JG. Symptoms and signs of syncope: a review of the link between physiology and clinical clues. Brain. 2009;132:2630-42.
- w61. Menozzi C, Brignole M, Lolli G, Bottoni N, Oddone D, Gianfranchi L, et al. Follow-up of asymptomatic episodes in patients with cardioinhibitory, neurally mediated syncope and VVI pacemaker. Am J Cardiol. 1993;72:1152-5.
- w62. Brignole M, Sutton R, Wieling W, Lu SN, Erickson MK, Markowitz T, et al. Analysis of rhythm variation during spontaneous cardioinhibitory neurally-mediated syncope. Implications for RDR pacing optimization: an ISSUE 2 substudy. Europace. 2007;9:305-11.

- w63. Azocar D, Ruiz-Granell R, Ferrero A, Martínez-Brotos A, Izquierdo M, Dominguez E, et al. Síncope y bloqueo de rama. Rendimiento del uso escalonado del estudio electrofisiológico y de la monitorización electrocardiográfica prolongada. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:213-9.
- w64. Brignole M, Menozzi C, Moya A, García-Civera R, Mont L, Alvarez M, et al. Mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiological test. *Circulation.* 2001;104:2045-50.
- w65. Donato P, Brignole M, Alboni P, Menozzi C, Raviele A, Del Rosso A, et al. A standardized conventional evaluation of the mechanism of syncope in patients with bundle branch block. *Europace.* 2002;4:357-60.
- w66. Englund A, Bergfeldt L, Rehnqvist N, Astrom H, Rosenqvist M. Diagnostic value of programmed ventricular stimulation in patients with bifascicular block: a prospective study of patients with and without syncope. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:1508-15.
- w67. Morady F, Higgins J, Peters RW, Schwartz AB, Shen EN, Bhandari A, et al. Electrophysiologic testing in bundle branch block and unexplained syncope. *Am J Cardiol.* 1984;54:587-91.
- w68. Tabrizi F, Rosenqvist M, Bergfeldt L, Englund A. Long-term prognosis in patients with bifascicular block-the predictive value of noninvasive and invasive assessment. *J Intern Med.* 2006;260:31-8.
- w69. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death-executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J.* 2006;27:2099-140.
- w70. Ho RT, Stopper M, Koka AR. Alternating bundle branch block. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35:223-6.
- w71. Ogura Y, Kato J, Ogawa Y, Shiokoshi T, Kitaoka T, Suzuki T, et al. A case of alternating bundle branch block in combination with intra-Hisian block. *Int Heart J.* 2005;46:737-44.
- w72. Rosenbaum MB, Lepschkin E. Bilateral bundle branch block. *Am Heart J.* 1955;50:38-61.
- w73. Wu D, Denes P, Dhinra RC, Amat YLF, Wyndham CR, Chuquimia R, et al. Electrophysiological and clinical observations in patients with alternating bundle branch block. *Circulation.* 1976;53:456-64.
- w74. Krediet CT, Parry SW, Jardine DL, Benditt DG, Brignole M, Wieling W. The history of diagnosing carotid sinus hypersensitivity: why are the current criteria too sensitive? *Europace.* 2011;13:14-22.
- w75. Bartoletti A, Fabiani P, Adriani P, Baccetti F, Bagnoli L, Buffini G, et al. Hospital admission of patients referred to the Emergency Department for syncope: a single-hospital prospective study based on the application of the European Society of Cardiology Guidelines on syncope. *Eur Heart J.* 2006;27:83-8.
- w76. Brignole M, Sutton R, Menozzi C, García-Civera R, Moya A, Wieling W, et al. Lack of correlation between the responses to tilt testing and adenosine triphosphate test and the mechanism of spontaneous neurally mediated syncope. *Eur Heart J.* 2006;27:2232-9.
- w77. Deharo JC, Jego C, Lanteaume A, Djiane P. An implantable loop recorder study of highly symptomatic vasovagal patients: the heart rhythm observed during a spontaneous syncope is identical to the recurrent syncope but not correlated with the head-up tilt test or adenosine triphosphate test. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:587-93.
- w78. Donato P, Brignole M, Menozzi C, Bottoni N, Alboni P, Dinelli M, et al. Mechanism of syncope in patients with positive adenosine triphosphate tests. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:93-8.
- w79. Proclemer A, Facchin D, Feruglio GA. [Syncope of unknown origin after electrophysiologic study: is the treatment with pacemaker useful?]. *Ital Cardiol.* 1990;20:195-201.
- w80. Raviele A, Proclemer A, Gasparini G, Di Pede F, Delise P, Piccolo E, et al. Long-term follow-up of patients with unexplained syncope and negative electrophysiologic study. *Eur Heart J.* 1989;10:127-32.
- w81. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33:1787-847.
- w82. Khan NK, Goode KM, Cleland JG, Rigby AS, Freemantle N, Eastaugh J, et al. Prevalence of ECG abnormalities in an international survey of patients with suspected or confirmed heart failure at death or discharge. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:491-501.
- w83. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, et al. Left bundle branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J.* 2002;143:398-405.
- w84. Clark AL, Goode K, Cleland JG. The prevalence and incidence of left bundle branch block in ambulant patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:696-702.
- w85. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, et al. 2010 focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:1143-53.
- w86. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J.* 2006;27:2725-36.
- w87. Cleland JG, McDonagh T, Rigby AS, Yassin A, Whittaker T, Dargie HJ. The national heart failure audit for England and Wales 2008-2009. *Heart.* 2011;97:876-86.
- w88. Merkely B, Roka A, Kutya V, Boersma L, Leenhardt A, Lubinski A, et al. Tracing the European course of cardiac resynchronization therapy from 2006 to 2008. *Europace.* 2010;12:692-701.
- w89. Harjola VP, Follath F, Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:239-48.
- w90. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376:875-85.
- w91. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, Van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364:11-21.
- w92. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Francis JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1986;314:1547-52.
- w93. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J.* 2006;27:1928-32.
- w94. Baldasseroni S, Gentile A, Gorini M, Marchionni N, Marini M, Masotti G, et al. Intraventricular conduction defects in patients with congestive heart failure: left but not right bundle branch block is an independent predictor of prognosis. A report from the Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF database). *Ital Heart J.* 2003;4:607-13.
- w95. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:709-17.
- w96. Shamim W, Francis DP, Yousufuddin M, Varney S, Pieopli MF, Anker SD, et al. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 1999;70:171-8.
- w97. Xiao HB, Roy C, Fujimoto S, Gibson DG. Natural history of abnormal conduction and its relation to prognosis in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 1996;53:163-70.
- w98. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. The EuroHeart Failure survey programme- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J.* 2003;24:442-63.
- w99. Khand AU, Rankin AC, Kaye GC, Cleland JG. Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 2000;21:614-32.
- w100. Crijns HJ, Tjeldersma G, De Kam PJ, Boomsma F, Van Gelder IC, Van den Berg MP, et al. Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2000;21:1238-45.
- w101. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:695-703.
- w102. Mathew J, Hunsberger S, Fleg J, Mc Sherry F, Williford W, Yusuf S. Incidence, predictive factors, and prognostic significance of supraventricular tachyarrhythmias in congestive heart failure. *Chest.* 2000;118:914-22.
- w103. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, Granger CB, Michelson EL, McMurray JJ, et al. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1997-2004.
- w104. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M, et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J.* 2005;26:1303-8.
- w105. Talajic M, Khairy P, Levesque S, Connolly SJ, Dorian P, Dubuc M, et al. Maintenance of sinus rhythm and survival in patients with heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1796-802.
- w106. Barold SS, Iltercil A, Herweg B. Echocardiographic optimization of the atrioventricular and interventricular intervals during cardiac resynchronization. *Europace.* 2008;10 Suppl 3:iii88-95.
- w107. Verwooy K, Verbeek XA, Peschar M, Crijns HJ, Arts T, Cornelussen RN, et al. Left bundle branch block induces ventricular remodelling and functional septal hyperperfusion. *Eur Heart J.* 2005;26:91-8.
- w108. Cleland JG, Tageldien A, Buga L, Wong K, Gorcsan J 3rd. Should we be trying to define responders to cardiac resynchronization therapy? *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3:541-9.
- w109. Cleland JG, Tavazzi L, Daubert JC, Tageldien A, Freemantle N. Cardiac resynchronization therapy: are modern myths preventing appropriate use? *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:608-11.

- w110. Lindenfeld J, Feldman AM, Saxon L, Boehmer J, Carson P, Ghali JK, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator on survival and hospitalizations in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *Circulation*. 2007;115:204-12.
- w111. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS, Bailey JJ, Gorgels A, et al. AHA/ACC/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Circulation*. 2009;119:e235-40.
- w112. Arshad A, Moss AJ, Foster E, Padeletti L, Barsheshet A, Goldenberg I, et al; MADIT-CRT Executive Committee. Cardiac resynchronization therapy is more effective in women than in men: the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:813-20.
- w113. Barsheshet A, Goldenberg I, Moss AJ, Eldar M, Huang DT, McNitt S, et al. Response to preventive cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic and nonischaemic cardiomyopathy in MADIT-CRT. *Eur Heart J*. 2011;32:1622-30.
- w114. Bax JJ, Gorgans J 3rd. Echocardiography and noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy: results of the PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) study in perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1933-43.
- w115. Delgado V, Bax JJ. Assessment of systolic dyssynchrony for cardiac resynchronization therapy is clinically useful. *Circulation*. 2011;123:640-55.
- w116. Richardson M, Freemantle N, Calvert MJ, Cleland JG, Tavazzi L. Predictors and treatment response with cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure characterized by dyssynchrony: a pre-defined analysis from the CARE-HF trial. *Eur Heart J*. 2007;28:1827-34.
- w117. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. 2008;117:2608-16.
- w118. Van Bommel RJ, Bax JJ, Abraham WT, Chung ES, Pires LA, Tavazzi L, et al. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT (Predictors of Response to CRT) sub-analysis. *Eur Heart J*. 2009;30:2470-7.
- w119. Bilchick KC, Dimaano V, Wu KC, Helm RH, Weiss RG, Lima JA, et al. Cardiac magnetic resonance assessment of dyssynchrony and myocardial scar predicts function class improvement following cardiac resynchronization therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1:561-8.
- w120. Boegers MM, Van Kriekinge SD, Henneman MM, Ypenburg C, Van Bommel RJ, Boersma E, et al. Quantitative gated SPECT-derived phase analysis on gated myocardial perfusion SPECT detects left ventricular dyssynchrony and predicts response to cardiac resynchronization therapy. *J Nucl Med*. 2009;50:718-25.
- w121. Delgado V, Van Bommel RJ, Bertini M, Borleffs CJ, Marsan NA, Arnold CT, et al. Relative merits of left ventricular dyssynchrony, left ventricular lead position, and myocardial scar to predict long-term survival of ischemic heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2011;123:70-8.
- w122. Gorgans J 3rd, Oyenuga O, Habib PJ, Tanaka H, Adelstein EC, Hara H, et al. Relationship of echocardiographic dyssynchrony to long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2010;122:1910-8.
- w123. Hara H, Oyenuga OA, Tanaka H, Adelstein EC, Onishi T, McNamara DM, et al. The relationship of QRS morphology and mechanical dyssynchrony to long-term outcome following cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2012;33:2680-91.
- w124. Daubert JC, Saxon L, Adamson PB, Auricchio A, Berger RD, Beshai JF, et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management. *Europace*. 2012;14:1236-86.
- w125. Buck S, Maass AH, Nieuwland W, Anthonio RL, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. Impact of interventricular lead distance and the decrease in septal-to-lateral delay on response to cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2008;10:1313-9.
- w126. Heist EK, Fan D, Mela T, Arzola-Castaner D, Reddy VY, Mansour M, et al. Radiographic left ventricular-right ventricular interlead distance predicts the acute hemodynamic response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2005;96:685-90.
- w127. Merchant FM, Heist EK, Nandigam KV, Mulligan LJ, Blendea D, Riedl L, et al. Interlead distance and left ventricular lead electrical delay predict reverse remodeling during cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010;33:575-82.
- w128. Auricchio A, Fantoni C, Regoli F, Carbucicchio C, Goette A, Geller C, et al. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block. *Circulation*. 2004;109:1133-9.
- w129. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gulletta S, Salvati A, et al. Cardiac pacing in heart failure patients with left bundle branch block: impact of pacing site for optimizing left ventricular resynchronization. *Ital Heart J*. 2000;1:464-9.
- w130. Leclercq C, Gädler F, Kranig W, Ellery S, Gras D, Lazarus A, et al. A randomized comparison of triple-site versus dual-site ventricular stimulation in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1455-62.
- w131. Lenarczyk R, Kowalski O, Kukulski T, Pruszkowska-Skrzep P, Sokal A, Szulik M, et al. Mid-term outcomes of triple-site vs. conventional cardiac resynchronization therapy: a preliminary study. *Int J Cardiol*. 2009;133:87-94.
- w132. Garrigue S, Jais P, Espil G, Labeque JN, Hocini M, Shah DC, et al. Comparison of chronic biventricular pacing between epicardial and endocardial left ventricular stimulation using Doppler tissue imaging in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2001;88:858-62.
- w133. Mullens W, Grimm RA, Verga T, Dresing T, Starling RC, Wilkoff BL, et al. Insights from a cardiac resynchronization optimization clinic as part of a heart failure disease management program. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:765-73.
- w134. Adlbrecht C, Hulsmann M, Gwechenberger M, Graf S, Wiesbauer F, Strunk G, et al. Electrical optimization of cardiac resynchronization in chronic heart failure is associated with improved clinical long-term outcome. *Eur J Clin Invest*. 2010;40:678-84.
- w135. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:2026-33.
- w136. Bertini M, Ziachhi M, Biffi M, Martignani C, Saporito D, Valzania C, et al. Interventricular delay interval optimization in cardiac resynchronization therapy guided by echocardiography versus guided by electrocardiographic QRS interval width. *Am J Cardiol*. 2008;102:1373-7.
- w137. Hardt SE, Yazdi SH, Bauer A, Filusch A, Korosoglou G, Hansen A, et al. Immediate and chronic effects of AV-delay optimization in patients with cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol*. 2007;115:318-25.
- w138. Hsing JM, Selzman KA, Leclercq C, Pires LA, McLaughlin MG, McRae SE, et al. Paced left ventricular QRS width and ECG parameters predict outcomes after cardiac resynchronization therapy: PROSPECT-ECG substudy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:851-7.
- w139. Kedia N, Ng K, Apperson-Hansen C, Wang C, Tchou P, Wilkoff BL, et al. Usefulness of atrioventricular delay optimization using Doppler assessment of mitral inflow in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2006;98:780-5.
- w140. Morales MA, Startari U, Panchetti L, Rossi A, Piacenti M. Atrioventricular delay optimization by doppler-derived left ventricular dP/dt improves 6-month outcome of resynchronized patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29:564-8.
- w141. Steendijk P, Tulner SA, Bax JJ, Oemrawsingh PV, Bleeker GB, Van Erven L, et al. Hemodynamic effects of long-term cardiac resynchronization therapy: analysis by pressure-volume loops. *Circulation*. 2006;113:1295-304.
- w142. Tournoux FB, Alabiad C, Fan D, Chen AA, Chaput M, Heist EK, et al. Echocardiographic measures of acute haemodynamic response after cardiac resynchronization therapy predict long-term clinical outcome. *Eur Heart J*. 2007;28:1143-8.
- w143. Vidal B, Sitges M, Marigliano A, Delgado V, Diaz-Infante E, Azqueta M, et al. Optimizing the programming of cardiac resynchronization therapy devices in patients with heart failure and left bundle branch block. *Am J Cardiol*. 2007;100:1002-6.
- w144. Marsan NA, Bleeker GB, Van Bommel RJ, Borleffs C, Bertini M, Holman ER, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic versus non-ischemic heart failure: Differential effect of optimizing interventricular pacing interval. *Am Heart J*. 2009;158:769-76.
- w145. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369-429.
- w146. Dickstein K, Bogale N, Priori S, Auricchio A, Cleland JG, Gitt A, et al. The European cardiac resynchronization therapy survey. *Eur Heart J*. 2009;30:2450-60.
- w147. Fein AS, Wang Y, Curtis JP, Masoudi FA, Varosy PD, Reynolds MR. Prevalence and predictors of off-label use of cardiac resynchronization therapy in patients enrolled in the National Cardiovascular Data Registry Implantable Cardiac-Defibrillator Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:766-73.
- w148. Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, McAlister FA, Choudhry NK, Singh JP. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:68-76.
- w149. Kay GN, Ellenbogen KA, Giudici M, Redfield MM, Jenkins LS, Mianulli M, et al. The Ablate and Pace Trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation. *APT Investigators*. *J Interv Card Electrophysiol*. 1998;2:121-35.
- w150. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation*. 2000;101:1138-44.
- w151. Buck S, Rienstra M, Maass AH, Nieuwland W, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and atrial fibrillation: importance of new-onset atrial fibrillation and total atrial conduction time. *Europace*. 2008;10:558-65.
- w152. Smit MD, Maass AH, Hillege HL, Wiesfeld AC, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. Prognostic importance of natriuretic peptides and atrial fibrillation in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:543-50.
- w153. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, Alboni P, Musso G, Bongiorno MG, et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and DDDR mode-switching pacemaker versus pharmacological treatment in patients with severely symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled study. *Circulation*. 1997;96:2617-24.
- w154. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Musso G, Mureddu R, Bottoni N, et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Circulation*. 1998;98:953-60.

- w155. Chen L, Hodge D, Jahangir A, Ozcan C, Trusty J, Friedman P, et al. Preserved left ventricular ejection fraction following atrioventricular junction ablation and pacing for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:19-27.
- w156. Tops LF, Schalij MJ, Holman ER, Van Erven L, Van derWall EE, Bax JJ. Right ventricular pacing can induce ventricular dyssynchrony in patients with atrial fibrillation after atrioventricular node ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1642-8.
- w157. Hsu LF, Jais P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351:2373-83.
- w158. KhanMN, Jais P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, et al. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2008;359:1778-85.
- w159. Auricchio A, Prinzen FW. Update on the pathophysiological basics of cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2008;10:797-800.
- w160. Kerr CR, Connolly SJ, Abdollah H, Roberts RS, Gent M, Yusuf S, et al. Canadian Trial of Physiological Pacing: Effects of physiological pacing during long-term follow-up. *Circulation*. 2004;109:357-62.
- w161. Steinberg JS, Fischer A, Wang P, Schuger C, Daubert J, McNitt S, et al. The clinical implications of cumulative right ventricular pacing in the multicenter automatic defibrillator trial II. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:359-65.
- w162. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation*. 2003;107:2932-7.
- w163. Poole JE, Gleva MJ, Mela T, Chung MK, Uslan DZ, Borge R, et al. Complication rates associated with pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator generator replacements and upgrade procedures: results from the REPLACE registry. *Circulation*. 2010;122:1553-61.
- w164. Funck RC, Blanc JJ, Mueller HH, Schade-Brittinger C, Bailleul C, Maisch B. Biventricular stimulation to prevent cardiac desynchronization: rationale, design, and endpoints of the 'Biventricular Pacing for Atrioventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization (BioPace)' study. *Europace*. 2006;8:629-35.
- w165. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:225-37.
- w166. Kleemann T, Becker T, Doenges K, Vater M, Senges J, Schneider S, et al. Annual rate of transvenous defibrillation lead defects in implantable cardioverter-defibrillators over a period of 10 years. *Circulation*. 2007;115:2474-80.
- w167. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2008;359:1009-17.
- w168. Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, Moss AJ, Wang H, He H, et al. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:288-96.
- w169. Barshehet A, Moss AJ, Huang DT, McNitt S, Zareba W, Goldenberg I. Applicability of a risk score for prediction of the long-term (8-year) benefit of the implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2075-9.
- w170. Boriani G, Mantovani LG, Biffi M, Schalij MJ, Martignani C, Leclercq C, et al. Cardiac resynchronization therapy: a cost or an investment? *Europace*. 2011;13 Suppl 2:i32-38.
- w171. Calvert MJ, Freemantle N, Yao G, Cleland JG, Billingham L, Daubert JC, et al. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. *Eur Heart J*. 2005;26:2681-8.
- w172. Feldman AM, De Lissoy G, Bristow MR, Saxon LA, De Marco T, Kass DA, et al. Cost effectiveness of cardiac resynchronization therapy in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2311-21.
- w173. Linde C, Mealing S, Hawkins N, Eaton J, Brown B, Daubert JC. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic to mild heart failure: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction). *Eur Heart J*. 2011;32:1631-9.
- w174. Berger PB, Ruocco NA Jr, Ryan TJ, Frederick MM, Jacobs AK, Faxon DP. Incidence and prognostic implications of heart block complicating inferior myocardial infarction treated with thrombolytic therapy: results from TIMI II. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:533-40.
- w175. Clemmensen P, Bates ER, Califf RM, Hlatky MA, Aronson L, George BS, et al. Complete atrioventricular block complicating inferior wall acute myocardial infarction treated with reperfusion therapy. TAMI Study Group. *Am J Cardiol*. 1991;67:225-30.
- w176. Harpaz D, Behar S, Gottlieb S, Boyko V, Kishon Y, Eldar M. Complete atrioventricular block complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era. SPRINT Study Group and the Israeli Thrombolytic Survey Group. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1721-8.
- w177. Meine TJ, Al-Khatib SM, Alexander JH, Granger CB, White HD, Kilaru R, et al. Incidence, predictors, and outcomes of high-degree atrioventricular block complicating acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am Heart J*. 2005;149:670-4.
- w178. Newby KH, Pisano E, Krucoff MW, Green C, Natale A. Incidence and clinical relevance of the occurrence of bundle-branch block in patients treated with thrombolytic therapy. *Circulation*. 1996;94:2424-8.
- w179. Wong CK, Stewart RA, Gao W, French JK, Raffel C, White HD. Prognostic differences between different types of bundle branch block during the early phase of acute myocardial infarction: insights from the Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 trial. *Eur Heart J*. 2006;27:21-8.
- w180. Feigl D, Ashkenazy J, Kishon Y. Early and late atrioventricular block in acute inferior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1984;4:35-8.
- w181. Zimetbaum PJ, Josephson ME. Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:933-40.
- w182. Hindman MC, Wagner GS, JaRo M, Atkins JM, Scheinman MM, DeSanctis RW, et al. The clinical significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction. 1. Clinical characteristics, hospital mortality, and one-year follow-up. *Circulation*. 1978;58:679-88.
- w183. Ritter WS, Atkins JM, Blomqvist CG, Mullins CB. Permanent pacing in patients with transient trifascicular block during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1976;38:205-8.
- w184. Brodell GK, Cosgrove D, Schiavone W, Underwood DA, Loop FD. Cardiac rhythm and conduction disturbances in patients undergoing mitral valve surgery. *Cleve Clin J Med* 1991;58:397-9.
- w185. Chung MK. Cardiac surgery: postoperative arrhythmias. *Crit Care Med* 2000;28:N136-44.
- w186. Jaeger FJ, Trohman RG, Brenner S, Loop F. Permanent pacing following repeat cardiac valve surgery. *Am J Cardiol*. 1994;74:505-7.
- w187. Reade MC. Temporary epicardial pacing after cardiac surgery: a practical review: part 1: general considerations in the management of epicardial pacing. *Anaesthesia*. 2007;62:264-71.
- w188. Reade MC. Temporary epicardial pacing after cardiac surgery: a practical review. Part 2: Selection of epicardial pacing modes and troubleshooting. *Anaesthesia*. 2007;62:364-73.
- w189. Merin O, Ilan M, Oren A, Fink D, DeebM, Bitran D, et al. Permanent pacemaker implantation following cardiac surgery: indications and long-term followup. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32:7-12.
- w190. Glikson M, Dearani JA, Hyberger LK, Schaff HV, Hammill SC, Hayes DL. Indications, effectiveness, and long-term dependency in permanent pacing after cardiac surgery. *Am J Cardiol*. 1997;80:1309-13.
- w191. Kim MH, Deeb GM, Eagle KA, Bruckman D, Pelosi F, Oral H, et al. Complete atrioventricular block after valvular heart surgery and the timing of pacemaker implantation. *Am J Cardiol*. 2001;87:649-51, A610.
- w192. Bates MG, Matthews IG, Fazal IA, Turley AJ. Postoperative permanent pacemaker implantation in patients undergoing trans-catheter aortic valve implantation: what is the incidence and are there any predicting factors? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;12:243-53.
- w193. Khawaja MZ, Rajani R, Cook A, Khavandi A, Moynagh A, Chowdhary S, et al. Permanent pacemaker insertion after CoreValve transcatheter aortic valve implantation: incidence and contributing factors (the UK CoreValve Collaborative). *Circulation*. 2011;123:951-60.
- w194. DiBiase A, Tse TM, Schnittger I, Wexler L, Stinson EB, Valentine HA. Frequency and mechanism of bradycardia in cardiac transplant recipients and need for pacemakers. *Am J Cardiol*. 1991;67:1385-9.
- w195. Melton IC, Gilligan DM, Wood MA, Ellenbogen KA. Optimal cardiac pacing after heart transplantation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999;22:1510-27.
- w196. Jacquet L, Ziady G, Stein K, Griffith B, Armitage J, Hardesty R, et al. Cardiac rhythm disturbances early after orthotopic heart transplantation: prevalence and clinical importance of the observed abnormalities. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16:832-7.
- w197. Holt ND, McComb JM. Cardiac transplantation and pacemakers: when and what to implant. *Card Electrophysiol Rev*. 2002;6:140-51.
- w198. Berul CI, Cecchin F. Indications and techniques of pediatric cardiac pacing. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2003;1:165-76.
- w199. Cohen MI, Bush DM, Vetter VL, Tanel RE, Wieand TS, Gaynor JW, et al. Permanent epicardial pacing in pediatric patients: seventeen years of experience and 1200 outpatient visits. *Circulation*. 2001;103:2585-90.
- w200. Khairi P, Landzberg MJ, Gatzoulis MA, Mercier LA, Fernandes SM, Cote JM, et al. Transvenous pacing leads and systemic thromboemboli in patients with intracardiac shunts: a multicenter study. *Circulation*. 2006;113:2391-7.
- w201. Bar-Cohen Y, Berul CI, Alexander ME, Fortescue EB, Walsh EP, Triedman JK, et al. Age, size, and lead factors alone do not predict venous obstruction in children and young adults with transvenous lead systems. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:754-9.
- w202. Figa FH, McCrindle BW, Bigras JL, Hamilton RM, Gow RM. Risk factors for venous obstruction in children with transvenous pacing leads. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20:1902-9.
- w203. Klug D, Vaksman G, Jarwe M, Wallet F, Francart C, Kacet S, et al. Pacemaker lead infection in young patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26:1489-93.
- w204. Van Geldorp IE, Vanagt WY, Prinzen FW, Delhaas T. Chronic ventricular pacing in children: toward prevention of pacing-induced heart disease. *Heart Fail Rev*. 2011;16:305-14.
- w205. Jaeggi ET, Hamilton RM, Silverman ED, Zamora SA, Hornberger LK. Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block. A single institution's experience of 30 years. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:130-7.
- w206. Michaelsson M, Engle MA. Congenital complete heart block: an international study of the natural history. *Cardiovasc Clin*. 1972;4:85-101.
- w207. Villain E, Coatsdoat-Chalumeau N, Marjion E, Boudjemline Y, Piette JC, Bonnet D. Presentation and prognosis of complete atrioventricular block in childhood, according to maternal antibody status. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1682-7.
- w208. Breur JM, Udink Ten Cate FE, Kapusta L, Cohen MI, Crosson JE, Boramanand N, et al. Pacemaker therapy in isolated congenital complete atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002;25:1685-91.

- w209. Karpawich PP, Gillette PC, Garson A Jr, Hesslein PS, Porter CB, McNamara DG. Congenital complete atrioventricular block: clinical and electrophysiologic predictors of need for pacemaker insertion. *Am J Cardiol.* 1981;48:1098-102.
- w210. Beaufort-Krol GC, Schasfoort-van Leeuwen MJ, Stienstra Y, Bink-Boelkens MT. Longitudinal echocardiographic follow-up in children with congenital complete atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007;30:1339-43.
- w211. Dewey RC, Capeless MA, Levy AM. Use of ambulatory electrocardiographic monitoring to identify high-risk patients with congenital complete heart block. *N Engl J Med.* 1987;316:835-9.
- w212. Sagar S, Shen WK, Asirvatham SJ, Cha YM, Espinosa RE, Friedman PA, et al. Effect of long-term right ventricular pacing in young adults with structurally normal heart. *Circulation.* 2010;121:1698-705.
- w213. Tantengco MV, Thomas RL, Karpawich PP. Left ventricular dysfunction after long-term right ventricular apical pacing in the young. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:2093-100.
- w214. Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S, Lafitte S, Sanders P, Reuter S, et al. Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. *Circulation.* 2004;110:3766-72.
- w215. Udink ten Cate FE, Breur JM, Cohen MI, Boramanand N, Kapusta L, Crosson JE, et al. Dilated cardiomyopathy in isolated congenital complete atrioventricular block: early and long-term risk in children. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1129-34.
- w216. Bonatti V, Agnelli A, Squarcia U. Early and late postoperative complete heart block in pediatric patients submitted to open-heart surgery for congenital heart disease. *Pediatr Med Chir.* 1998;20:181-6.
- w217. Villain E. Indications for pacing in patients with congenital heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008;31 Suppl 1:S17-20.
- w218. Flinn CJ, Wolff GS, Dick M 2nd, Campbell RM, Borkat G, Casta A, et al. Cardiac rhythm after the Mustard operation for complete transposition of the great arteries. *N Engl J Med.* 1984;310:1635-8.
- w219. Rein AJ, Simcha A, Ludomirsky A, Appelbaum A, Uretzky G, Tamir I. Symptomatic sinus bradycardia in infants with structurally normal hearts. *J Pediatr.* 1985;107:724-7.
- w220. Gillette PC, Shannon C, Garson A Jr, Porter CJ, Ott D, Cooley DA, et al. Pacemaker treatment of sick sinus syndrome in children. *J Am Coll Cardiol.* 1983;1:1325-9.
- w221. Kay R, Estioko M, Wiener I. Primary sick sinus syndrome as an indication for chronic pacemaker therapy in young adults: incidence, clinical features, and long-term evaluation. *Am Heart J.* 1982;103:338-42.
- w222. Anand N, McCrindle BW, Chiu CC, Hamilton RM, Kirsh JA, Stephenson EA, et al. Chronotropic incompetence in young patients with late postoperative atrial flutter: a case-control study. *Eur Heart J.* 2006;27:2069-73.
- w223. Silka MJ, Manwill JR, Kron J, McNulty JH. Bradycardia-mediated tachyarrhythmias in congenital heart disease and responses to chronic pacing at physiologic rates. *Am J Cardiol.* 1990;65:488-93.
- w224. Stephenson EA, Casavant D, Tuzi J, Alexander ME, Law I, Serwer G, et al. Efficacy of atrial antitachycardia pacing using the Medtronic AT500 pacemaker in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2003;92:871-6.
- w225. Cecchin F, Frangini PA, Brown DW, Fynn-Thompson F, Alexander ME, Triedman JK, et al. Cardiac resynchronization therapy (and multisite pacing) in pediatrics and congenital heart disease: five years experience in a single institution. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009;20:58-65.
- w226. Dubin AM, Janousek J, Rhee E, Strieper MJ, Cecchin F, Law IH, et al. Resynchronization therapy in pediatric and congenital heart disease patients: an international multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:2277-83.
- w227. Janousek J, Gebauer RA, Abdul-Khalik H, Turner M, Kornyei L, Grollmuss O, et al. Cardiac resynchronization therapy in paediatric and congenital heart disease: differential effects in various anatomical and functional substrates. *Heart.* 2009;95:1165-71.
- w228. Thambo JB, Dos Santos P, De Guillebon M, Roubertie F, Labrousse L, Sacher F, et al. Biventricular stimulation improves right and left ventricular function after tetralogy of Fallot repair: acute animal and clinical studies. *Heart Rhythm.* 2010;7:344-50.
- w229. Janousek J, Van Geldorp IE, Krupickova S, Rosenthal E, Nugent K, Tomaske M, et al; Working Group for Cardiac Dysrhythmias and Electrophysiology of the Association for European Pediatric Cardiology. Permanent cardiac pacing in children: choosing the optimal pacing site: a multicenter study. *Circulation.* 2013;127:613-23.
- w230. Efthimiadis GK, Giannakoulas G, Parcharidou DG, Pagourelas ED, Kouidi EJ, Spanos G, et al. Chronotropic incompetence and its relation to exercise intolerance in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2011;153:179-84.
- w231. Sharma S, Elliott P, Whyte G, Jones S, Mahon N, Whipp B, et al. Utility of cardiopulmonary exercise in the assessment of clinical determinants of functional capacity in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2000;86:162-8.
- w232. Agarwal S, Tuzcu EM, Desai MY, Smedira N, Lever HM, Lytle BW, et al. Updated meta-analysis of septal alcohol ablation versus myectomy for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:823-34.
- w233. Alam M, Dokainish H, Lakkis NM. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy-alcohol septal ablation vs. myectomy: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2009;30:1080-7.
- w234. Leonardi RA, Kransdorf EP, Simel DL, Wang A. Meta-analyses of septal reduction therapies for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: comparative rates of overall mortality and sudden cardiac death after treatment. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3:97-104.
- w235. Jeanrenaud X, Goy JJ, Kappenberger L. Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet.* 1992;339:1318-23.
- w236. Nishimura RA, Hayes DL, Ilstrup DM, Holmes DR Jr, Tajik AJ. Effect of dual-chamber pacing on systolic and diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Acute Doppler echocardiographic and catheterization hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:421-30.
- w237. Jeanrenaud X, Schlapfer J, Fromer M, Aebischer N, Kappenberger L. Dual chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: beneficial effect of atrioventricular junction ablation for optimal left ventricular capture and filling. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997;20:293-300.
- w238. D'Andrea A, Caso P, Severino S, Cuomo S, Capozzi G, Calabro P, et al. Prognostic value of intra-left ventricular electromechanical asynchrony in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2006;27:1311-8.
- w239. Ashrafian H, Mason MJ, Mitchell AG. Regression of dilated-hypokinetic hypertrophic cardiomyopathy by biventricular cardiac pacing. *Europace.* 2007;9:50-4.
- w240. Pezzulich B, Montagna L, Lucchina PG. Successful treatment of end-stage hypertrophic cardiomyopathy with biventricular cardiac pacing. *Europace.* 2005;7:388-91.
- w241. Rinaldi CA, Bucknall CA, Gill JS. Beneficial effects of biventricular pacing in a patient with hypertrophic cardiomyopathy and intraventricular conduction delay. *Heart.* 2002;87:e6.
- w242. Rogers DP, Marazia S, Chow AW, Lambiase PD, Lowe MD, Frenneaux M, et al. Effect of biventricular pacing on symptoms and cardiac remodeling in patients with end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:507-13.
- w243. Lenarczyk R, Wozniak A, Kowalski O, Sokal A, Pruszkowska-Skrzep P, Sredniawa B, et al. Effect of cardiac resynchronization on gradient reduction in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: preliminary study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011;34:1544-52.
- w244. Rinaldi CA, Kirubakaran S, Bucknall CA, Bostock J, Gill JS. Initial experience of a cohort of patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing biventricular pacing. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2011;11:5-14.
- w245. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, Grillo M, Bloise R, Ronchetti E, et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA.* 2004;292:1341-4.
- w246. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348:1866-74.
- w247. Schwartz PJ, Spazzolini C, Crotti L. All LQTS patients need an ICD: true or false? *Heart Rhythm.* 2009;6:113-20.
- w248. Eldar M, Griffin JC, Abbott JA, Benditt D, Bhandari A, Herre JM, et al. Permanent cardiac pacing in patients with the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 1987;10:600-7.
- w249. Moss AJ, Liu JE, Gottlieb S, Locati EH, Schwartz PJ, Robinson JL. Efficacy of permanent pacing in the management of high-risk patients with long QT syndrome. *Circulation.* 1991;84:1524-9.
- w250. Viskin S, Fish R, Zeltser D, Belhassen B, Heller K, Brosh D, et al. Arrhythmias in the congenital long QT syndrome: how often is torsade de pointes pause dependent? *Heart.* 2000;83:661-6.
- w251. Diegoli M, Grasso M, Favalli V, Serio A, Gambarini FI, Klersy C, et al. Diagnostic work-up and risk stratification in X-linked dilated cardiomyopathies caused by dystrophin defects. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:925-34.
- w252. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine. Bethesda: National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine; 2013. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
- w253. Taylor MR, Fain PR, Sinagra G, Robinson ML, Robertson AD, Carniel E, et al. Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:771-80.
- w254. Taylor MR, Slavov D, Ku L, Di Lenarda A, Sinagra G, Carniel E, et al. Prevalence of desmin mutations in dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2007;115:1244-51.
- w255. Becane HM, Bonne G, Varnous S, Muchir A, Ortega V, Hammouda EH, et al. High incidence of sudden death with conduction system and myocardial disease due to lamin A and C gene mutation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000;23:1661-6.
- w256. Meune C, Van Berlo JH, Anselme F, Bonne G, Pinto YM, Duboc D. Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. *N Engl J Med.* 2006;354:209-10.
- w257. Parks SB, Kushner JD, Nauman D, Burgess D, Ludwigsen S, Peterson A, et al. Lamin A/C mutation analysis in a cohort of 324 unrelated patients with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *Am Heart J.* 2008;156:161-9.
- w258. Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, Marziliano N, Rapezzi C, Serio A, et al. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1250-60.
- w259. Van Berlo JH, De Voogt WG, Van der Kooij AJ, Van Tintelen JP, Bonne G, Yaou RB, et al. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med (Berl)* 2005;83:79-83.
- w260. Van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, Mogensen J, Hermans-van Ast JF, Van der Kooij AJ, et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin a/c mutation carriers: a European cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:493-500.
- w261. Hermans MC, Pinto YM, Merkies IS, De Die-Smulders CE, Crijns HJ, Faber CG. Hereditary muscular dystrophies and the heart. *Neuromuscul Disord.* 2010;20:479-92.
- w262. Boriani G, Gallina M, Merlini L, Bonne G, Toniolo D, Amati S, et al. Clinical relevance of atrial fibrillation/flutter, stroke, pacemaker implant, and heart failure in Emery-Dreifuss muscular dystrophy: a long-term longitudinal study. *Stroke.* 2003;34:901-8.

- w263. Lazarus A, Varin J, Babuty D, Anselme F, Coste J, Duboc D. Long-term follow-up of arrhythmias in patients with myotonic dystrophy treated by pacing: a multicenter diagnostic pacemaker study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1645-52.
- w264. Petri H, Vissing J, Witting N, Bundgaard H, Kober L. Cardiac manifestations of myotonic dystrophy type 1. *Int J Cardiol.* 2012;160:82-8.
- w265. Grigg LE, Chan W, Mond HG, Vohra JK, Downey WF. Ventricular tachycardia and sudden death in myotonic dystrophy: clinical, electrophysiologic and pathologic features. *J Am Coll Cardiol.* 1985;6:254-6.
- w266. Groh WJ, Groh MR, Saha C, Kincaid JC, Simmons Z, Ciafaloni E, et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med.* 2008;358:2688-97.
- w267. Lallemand B, Clementy N, Bernard-Brunet A, Pierre B, Corcia P, Fauchier L, et al. The evolution of infrahisian conduction time in myotonic dystrophy patients: clinical implications. *Heart.* 2012;98:291-6.
- w268. Laurent V, Pellieux S, Corcia P, Magro P, Pierre B, Fauchier L, et al. Mortality in myotonic dystrophy patients in the area of prophylactic pacing devices. *Int J Cardiol.* 2011;150:54-8.
- w269. Van Spaendonck-Zwarts K, Van Hessem L, Jongbloed J, DeWalle H, Capetanaki Y, Van der Kooi A, et al. Desmin-related myopathy. *Clin Genet.* 2011;80:354-66.
- w270. Wahbi K, Behin A, Charron P, Dunand M, Richard P, Meune C, et al. High cardiovascular morbidity and mortality in myofibrillar myopathies due to DES gene mutations: a 10-year longitudinal study. *Neuromuscul Disord.* 2012;22:211-8.
- w271. Wahbi K, Meune C, Porcher R, Becane HM, Lazarus A, Laforet P, et al. Electrophysiological study with prophylactic pacing and survival in adults with myotonic dystrophy and conduction system disease. *JAMA.* 2012;307:1292-301.
- w272. Anan R, Nakagawa M, Miyata M, Higuchi I, Nakao S, Suehara M, et al. Cardiac involvement in mitochondrial diseases. A study on 17 patients with documented mitochondrial DNA defects. *Circulation.* 1995;91:955-61.
- w273. Guenthard J, Wyler F, Fowler B, Baumgartner R. Cardiomyopathy in respiratory chain disorders. *Arch Dis Child.* 1995;72:223-6.
- w274. Limongelli G, Tome-Esteban M, Dejthepavorn C, Rahman S, Hanna MG, Elliott PM. Prevalence and natural history of heart disease in adults with primary mitochondrial respiratory chain disease. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:114-21.
- w275. Elliott P, Baker R, Pasquale F, Quarta G, Ebrahim H, Mehta AB, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the European Anderson-Fabry Disease survey. *Heart.* 2011;97:1957-60.
- w276. O'Mahony C, Coats C, Cardona M, Garcia A, Calcagnino M, Murphy E, et al. Incidence and predictors of antibradycardia pacing in patients with Anderson-Fabry disease. *Europace.* 2011;13:1781-8.
- w277. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32:3147-97.
- w278. Avasthi K, Gupta S, Avasthi G. An unusual case of complete heart block with triplet pregnancy. *Indian Heart J.* 2003;55:641-2.
- w279. Kenmure AC, Cameron AJ. Congenital complete heart block in pregnancy. *Br Heart J.* 1967;29:910-2.
- w280. Suri V, Keepanasseril A, Aggarwal N, Vijayvergiya R, Chopra S, Rohilla M. Maternal complete heart block in pregnancy: analysis of four cases and review of management. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009;35:434-7.
- w281. Merino JL, Peinado R, Silvestre J. Dual-chamber implantable cardioverter defibrillator implantation guided by non-fluoroscopic electro-anatomical navigation. *Europace.* 2008;10:1124-5.
- w282. Ruiz-Granell R, Morell-Cabedo S, Ferrero-De-Loma A, Garcia-Civera R. Atrioventricular node ablation and permanent ventricular pacemaker implantation without fluoroscopy: use of an electroanatomic navigation system. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:793-5.
- w283. Barold SS, Herweg B. Conventional and biventricular pacing in patients with first degree atrioventricular block. *Europace.* 2012;14:1414-9.
- w284. Olshansky B, Day JD, Sullivan RM, Yong P, Galle E, Steinberg JS. Does cardiac resynchronization therapy provide unrecognized benefit in patients with prolonged PR intervals? The impact of restoring atrioventricular synchrony: an analysis from the COMPANION Trial. *Heart Rhythm.* 2012;9:34-9.
- w285. Friedman PA, Dijkman B, Warman EN, Xia HA, Mehra R, Stanton MS, et al. Atrial therapies reduce atrial arrhythmia burden in defibrillator patients. *Circulation.* 2001;104:1023-8.
- w286. Gold MR, Sulke N, Schwartzman DS, Mehra R, Euler DE. Clinical experience with a dual-chamber implantable cardioverter defibrillator to treat atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001;12:1247-53.
- w287. Gillis AM, Koehler J, Morck M, Mehra R, Hettrick DA. High atrial antitachycardia pacing therapy efficacy is associated with a reduction in atrial tachyarrhythmia burden in a subset of patients with sinus node dysfunction and paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2005;2:791-6.
- w288. Hemels ME, Ruiters JH, Molhoek GP, Veeger NJ, Wiesfeld AC, Rancho AV, et al. Right atrial preventive and antitachycardia pacing for prevention of paroxysmal atrial fibrillation in patients without bradycardia: a randomized study. *Europace.* 2008;10:306-13.
- w289. Padeletti L, Purerfellner H, Adler SW, Waller TJ, Harvey M, Horvitz L, et al. Combined efficacy of atrial septal lead placement and atrial pacing algorithms for prevention of paroxysmal atrial tachyarrhythmia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14:1189-95.
- w290. Saksena S, Prakash A, Ziegler P, Hummel JD, Friedman P, Plumb VJ, et al. Improved suppression of recurrent atrial fibrillation with dual-site right atrial pacing and antiarrhythmic drug therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1140-50; discussion 1151-2.
- w291. Levy T, Walker S, Rochelle J, Paul V. Evaluation of biatrial pacing, right atrial pacing, and no pacing in patients with drug refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1999;84:426-9.
- w292. Parsonnet V, Bernstein AD, Lindsay B. Pacemaker-implantation complication rates: an analysis of some contributing factors. *J Am Coll Cardiol.* 1989;13:917-21.
- w293. Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, Moller M, Arnsbo P, Nielsen JC. Risk factors for lead complications in cardiac pacing: a population-based cohort study of 28,860 Danish patients. *Heart Rhythm.* 2011;8:1622-8.
- w294. Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, Moller M, Arnsbo P, Nielsen JC. Pneumothorax in cardiac pacing: a population-based cohort study of 28,860 Danish patients. *Europace.* 2012;14:1132-8.
- w295. Udo EO, Zuidhoff NP, Van Hemel NM, De Cock CC, Hendriks T, Doevendans PA, et al. Incidence and predictors of short- and long-term complications in pacemaker therapy: the FOLLOWPACE study. *Heart Rhythm.* 2012;9:728-35.
- w296. Ellenbogen KA, Hellkamp AS, Wilkoff BL, Camunas JL, Love JC, Hadjis TA, et al. Complications arising after implantation of DDD pacemakers: the MOST experience. *Am J Cardiol.* 2003;92:740-1.
- w297. Reynolds MR, Cohen DJ, Kugelmas AD, Brown PP, Becker ER, Culler SD, et al. The frequency and incremental cost of major complications among medicare beneficiaries receiving implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:2493-7.
- w298. Tompkins C, Cheng A, Dalal D, Brinker JA, Leng CT, Marine JE, et al. Dual antiplatelet therapy and heparin "bridging" significantly increase the risk of bleeding complications after pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator device implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2376-82.
- w299. Kutinsky IB, Jarandilla R, Jewett M, Haines DE. Risk of hematoma complications after device implant in the clopidogrel era. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3:312-8.
- w300. Tompkins C, Henrikson CA. Optimal strategies for the management of antiplatelet and anticoagulation medications prior to cardiac device implantation. *Cardiol J.* 2011;18:103-9.
- w301. Wiegand UK, Lejeune D, Boguschewski F, Bonnemeier H, Eberhardt F, Schunkert H, et al. Pocket hematoma after pacemaker or implantable cardioverter defibrillator surgery: influence of patient morbidity, operation strategy, and perioperative antiplatelet/anticoagulation therapy. *Chest.* 2004;126:1177-86.
- w302. Jamula E, Douketis JD, Schulman S. Perioperative anticoagulation in patients having implantation of a cardiac pacemaker or defibrillator: a systematic review and practical management guide. *J Thromb Haemost.* 2008;6:1615-21.
- w303. Ghanbari H, Feldman D, Schmidt M, Ottino J, Machado C, Akoum N, et al. Cardiac resynchronization therapy device implantation in patients with therapeutic international normalized ratios. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010;33:400-6.
- w304. Giudici MC, Paul DL, Bontu P, Barold SS. Pacemaker and implantable cardioverter defibrillator implantation without reversal of warfarin therapy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004;27:358-60.
- w305. Sie P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llaou JV, et al. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011;104:669-76.
- w306. Johansen JB, Jorgensen OD, Moller M, Arnsbo P, Mortensen PT, Nielsen JC. Infection after pacemaker implantation: infection rates and risk factors associated with infection in a population-based cohort study of 46299 consecutive patients. *Eur Heart J.* 2011;32:991-8.
- w307. Uslan DZ, Sohail MR, St Sauver JL, Friedman PA, Hayes DL, Stoner SM, et al. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2007;167:669-75.
- w308. Da Costa A, Kirkorian G, Cucherat M, Delahaye F, Chevalier P, Cerisier A, et al. Antibiotic prophylaxis for permanent pacemaker implantation: a meta-analysis. *Circulation.* 1998;97:1796-801.
- w309. De Oliveira JC, Martinelli M, Nishioka SA, Varejao T, Uipe D, Pedrosa AA, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis before the implantation of pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2:29-34.
- w310. Barin ES, Jones SM, Ward DE, Camm AJ, Nathan AW. The right ventricular outflow tract as an alternative permanent pacing site: long-term follow-up. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1991;14:3-6.
- w311. Cano O, Osca J, Sancho-Tello MJ, Sanchez JM, Ortiz V, Castro JE, et al. Comparison of effectiveness of right ventricular septal pacing versus right ventricular apical pacing. *Am J Cardiol.* 2010;105:1426-32.
- w312. De Cock CC, Giudici MC, Twisk JW. Comparison of the haemodynamic effects of right ventricular outflow-tract pacing with right ventricular apex pacing: a quantitative review. *Europace.* 2003;5:275-8.
- w313. Domenichini G, Sunthorn H, Fleury E, Foulkes H, Stettler C, Burri H. Pacing of the interventricular septum versus the right ventricular apex: a prospective, randomized study. *Eur J Intern Med.* 2012;23:621-7.
- w314. Flevari P, Leftheriotis D, Fountoulaki K, Panou F, Rigopoulos AG, Paraskevaidis I, et al. Long-term nonoutflow septal versus apical right ventricular pacing: relation to left ventricular dyssynchrony. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009;32:354-62.
- w315. Gong X, Su Y, Pan W, Cui J, Liu S, Shu X. Is right ventricular outflow tract pacing superior to right ventricular apex pacing in patients with normal cardiac function? *Clin Cardiol.* 2009;32:695-9.

- w316. Kristiansen HM, Vollan G, Hovstad T, Keilegavlen H, Faerestrands S. A randomized study of haemodynamic effects and left ventricular dyssynchrony in right ventricular apical vs. high posterior septal pacing in cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:506-16.
- w317. Kypta A, Steinwender C, Kammiller J, Leisch F, Hofmann R. Long-term outcomes in patients with atrioventricular block undergoing septal ventricular lead implantation compared with standard apical pacing. *Europace.* 2008;10:574-9.
- w318. Leong DP, Mitchell AM, Salna I, Brooks AG, Sharma G, Lim HS, et al. Long-term mechanical consequences of permanent right ventricular pacing: effect of pacing site. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21:1120-6.
- w319. Lewicka-Nowak E, Dabrowska-Kugacka A, Tybura S, Krzyminska-Stasiuk E, Wilczek R, et al. Right ventricular apex versus right ventricular outflow tract pacing: prospective, randomised, long-term clinical and echocardiographic evaluation. *Kardiol Pol.* 2006;64:1082-91; discussion, 1092-83.
- w320. Mera F, DeLurgio DB, Patterson RE, Merlino JD, Wade ME, Leon AR. A comparison of ventricular function during high right ventricular septal and apical pacing after his-bundle ablation for refractory atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1999;22:1234-9.
- w321. Occhetta E, Bortnik M, Magnani A, Francalacci G, Piccinino C, Plebani L, et al. Prevention of ventricular desynchronization by permanent para-Hisian pacing after atrioventricular node ablation in chronic atrial fibrillation: a crossover, blinded, randomized study versus apical right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1938-45.
- w322. Shimony A, Eisenberg MJ, Filion KB, Amit G. Beneficial effects of right ventricular non-apical vs. apical pacing: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Europace.* 2012;14:81-91.
- w323. Stambler BS, Ellenbogen K, Zhang X, Porter TR, Xie F, Malik R, et al. Right ventricular outflow versus apical pacing in pacemaker patients with congestive heart failure and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14:1180-6.
- w324. Victor F, Mabo P, Mansour H, Pavin D, Kabalu G, De Place C, et al. A randomized comparison of permanent septal versus apical right ventricular pacing: short-term results. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17:238-42.
- w325. Wang F, Shi H, Sun Y, Wang J, Yan Q, Jin W, et al. Right ventricular outflow pacing induces less regional wall motion abnormalities in the left ventricle compared with apical pacing. *Europace.* 2012;14:351-7.
- w326. Tse HF, Yu C, Wong KK, Tsang V, Leung YL, Ho WY, et al. Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing: the effect of sites of electrical stimulation. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1451-8.
- w327. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J.* 2009;30:2369-413.
- w328. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, Knight BP, Levison ME, Lockhart PB, et al. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;121:458-77.
- w329. Wilkoff BL, Love CJ, Byrd CL, Bongiorno MG, Carrillo RG, Crossley GH 3rd, et al. Transvenous lead extraction: Heart Rhythm Society expert consensus on facilities, training, indications, and patient management: this document was endorsed by the American Heart Association (AHA). *Heart Rhythm.* 2009;6:1085-104.
- w330. Marijon E, De Guillebon M, Bordachar P, Jacob S, Vahdat O, Sidobre L, et al. Safety of deferring the reimplantation of pacing systems after their removal for infectious complications in selected patients: a 1-year follow-up study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21:540-4.
- w331. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, et al. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1851-9.
- w332. Tarakji KG, Chan EJ, Cantillon DJ, Doonan AL, Hu T, Schmitt S, et al. Cardiac implantable electronic device infections: presentation, management, and patient outcomes. *Heart Rhythm.* 2010;7:1043-7.
- w333. Pichlmaier M, Knigina L, Kutschka I, Bara C, Oswald H, Klein G, et al. Complete removal as a routine treatment for any cardiovascular implantable electronic device-associated infection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142:1482-90.
- w334. Kalin R, Stanton MS. Current clinical issues for MRI scanning of pacemaker and defibrillator patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28:326-8.
- w335. Levine GN, Gomes AS, Arai AE, Bluemke DA, Flamm SD, Kanal E, et al. Safety of magnetic resonance imaging in patients with cardiovascular devices: an American Heart Association scientific statement from the Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology, and the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: endorsed by the American College of Cardiology Foundation, the North American Society for Cardiac Imaging, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation.* 2007;116:2878-91.
- w336. Irnich W. Risks to pacemaker patients undergoing magnetic resonance imaging examinations. *Europace.* 2010;12:918-20.
- w337. Sommer T, Vahlhaus C, Lauck G, Von Smekal A, Reinke M, Hofer U, et al. MR imaging and cardiac pacemakers: in-vitro evaluation and in-vivo studies in 51 patients at 0.5 T. *Radiology.* 2000;215:869-79.
- w338. Vahlhaus C, Sommer T, Lewalter T, Schimpf R, Schumacher B, Jung W, et al. Interference with cardiac pacemakers by magnetic resonance imaging: are there irreversible changes at 0.5 Tesla? *Pacing Clin Electrophysiol.* 2001;24:489-95.
- w339. Faris OP, Shein M. Food and Drug Administration perspective: Magnetic resonance imaging of pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator patients. *Circulation.* 2006;114:1232-3.
- w340. Faris OP, Shein MJ. Government viewpoint: U.S. Food & Drug Administration: Pacemakers, ICDs and MRI. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28:268-9.
- w341. Levine PA. Industry viewpoint: St. Jude Medical: Pacemakers, ICDs and MRI. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28:266-7.
- w342. Smith JM. Industry viewpoint: Guidant: Pacemakers, ICDs, and MRI. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28:264.
- w343. Stanton MS. Industry viewpoint: Medtronic: Pacemakers, ICDs, and MRI. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28:265.
- w344. Austin JL, Preis LK, Crampton RS, Beller GA, Martin RP. Analysis of pacemaker malfunction and complications of temporary pacing in the coronary care unit. *Am J Cardiol.* 1982;49:301-6.
- w345. Hildick-Smith DJ, Petch MC. Temporary pacing before permanent pacing should be avoided unless essential. *BMJ.* 1998;317:79-80.
- w346. Hill PE. Complications of permanent transvenous cardiac pacing: a 14-year review of all transvenous pacemakers inserted at one community hospital. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1987;10:564-70.
- w347. McLeod AA, Jokhi PP. Pacemaker induced ventricular fibrillation in coronary care units. *BMJ.* 2004;328:1249-50.
- w348. Murphy JJ. Current practice and complications of temporary transvenous cardiac pacing. *BMJ.* 1996;312:1134.
- w349. Nolewajka AJ, Goddard MD, Brown TC. Temporary transvenous pacing and femoral vein thrombosis. *Circulation.* 1980;62:646-50.
- w350. Reddy SC, Saxena A, Iyer KS. Inadvertent but asymptomatic right atrial perforation with epicardial pacing in a neonate: a rare complication of temporary transvenous cardiac pacing. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997;20:368-9.
- w351. Rubenfire M, Melean J, Conrad E. Pseudoarrhythmia caused by temporary transvenous pacemaker. *JAMA.* 1976;235:842-4.
- w352. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012;33:2719-47.
- w353. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. *Thromb Haemost.* 2011;106:1012-9.
- w354. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M, et al. Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation.* 2011;123:1061-72.
- w355. Bogale N, Witte K, Priori S, Cleland J, Auricchio A, Gadler F, et al. The European Cardiac Resynchronization Therapy Survey: comparison of outcomes between de novo cardiac resynchronization therapy implantations and upgrades. *Eur J Heart Fail.* 2011;13:974-83.
- w356. Ellenbogen KA, Gold MR, Meyer TE, Fernández Lozano I, Mittal S, Waggoner AD, et al. Primary results from the SmartDelay determined AV optimization: a comparison to other AV delay methods used in cardiac resynchronization therapy (SMART-AV) trial: a randomized trial comparing empirical, echocardiography-guided, and algorithmic atrioventricular delay programming in cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2010;122:2660-8.
- w357. Leon AR, Abraham WT, Brozena S, Daubert JP, Fisher WG, Gurley JC, et al. Cardiac resynchronization with sequential biventricular pacing for the treatment of moderate-to-severe heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:2298-304.
- w358. Boriani G, Muller CP, Seidl KH, Grove R, Vogt J, Danschel W, et al. Randomized comparison of simultaneous biventricular stimulation versus optimized inter-ventricular delay in cardiac resynchronization therapy. The Resynchronization for the Hemodynamic Treatment for Heart Failure Management II implantable cardioverter defibrillator (RHYTHM II ICD) study. *Am Heart J.* 2006;151:1050-8.
- w359. Rao RK, Kumar UN, Schafer J, Viloria E, De Lurgio D, Foster E. Reduced ventricular volumes and improved systolic function with cardiac resynchronization therapy: a randomized trial comparing simultaneous biventricular pacing, sequential biventricular pacing, and left ventricular pacing. *Circulation.* 2007;115:2136-44.
- w360. Abraham WT, Calò L, Islam N, Klein N, Alawwa A, Exner D, et al. Randomized controlled trial of frequent optimization of cardiac resynchronization therapy: results of the Frequent Optimization Study Using the QuickOpt™ Method (FREEDOM) Trial [en prensa].
- w361. Ritter P, Delnoy PP, Padeletti L, Lunati M, Naegel H, Borri-Brunetto A, et al. A randomized pilot study of optimization of cardiac resynchronization therapy in sinus rhythm patients using a peak endocardial acceleration sensor vs. standard methods. *Europace.* 2012;14:1324-33.
- w362. Martin DO, Lemke B, Birnie D, Krum H, Lee KL, Aonuma K, et al. Investigation of a novel algorithm for synchronized left-ventricular pacing and ambulatory optimization of cardiac resynchronization therapy: results of the adaptive CRT trial. *Heart Rhythm.* 2012;9:1807-14.
- w363. Abraham WT, Leon AR, St John Sutton MG, Keteyian SJ, Fieberg AM, Chinchoy E, et al. Randomized controlled trial comparing simultaneous versus optimized sequential interventricular stimulation during cardiac resynchronization therapy. *Am Heart J.* 2012;164:735-41.