

## RESINCRONIZACION CARDIACA

# Terapia de resincronización cardíaca: ¿qué lugar ocupa entre las terapias que combaten la insuficiencia cardíaca?

Roberto Paganini\*

### Evolución de la evidencia obtenida a partir de estudios clínicos

La terapia de resincronización cardíaca (TRC) comienza su historia a principios de los 80 con las primeras comunicaciones de De Teresa<sup>1</sup>, a las que se suceden las de Cazeau<sup>2,3</sup>, Blanc<sup>4</sup>, Leclercq<sup>5</sup>, Auricchio<sup>6</sup>, Kerwin, Saxon<sup>7,8</sup> y Kass<sup>9</sup> en los 90.

En estas iniciales etapas, ya se mostraba que la TRC mejora, en agudo, la dP/dt y la presión de pulso, disminuye el volumen de fin de sístole y aumenta la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

Inmediatamente, comenzaron los estudios para demostrar que el efecto se mantenía en el tiempo.

En el 2001, se publica el MUSTIC<sup>10</sup> con 67 pacientes donde se muestra que en tres meses de TRC se aumenta la distancia en la "Prueba de la Caminata" (6MWT), mejora el consumo pico de O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub> pico), mejora la calidad de vida (QoL) y disminuyen las hospitalizaciones (70%). Se debe destacar que sólo el 87% de los pacientes tenían bloqueo completo de rama izquierda (BCRI) y únicamente el 80% de los electrodos lograron ubicarse en la vena lateral.

En 2002, se publica el VIGOR CHF<sup>11</sup> con 53 pacientes de cuales sólo el 63% tenían BCRI, se implantó el electrodo ventricular izquierdo por toracotomía mínima y se les siguió únicamente por 3 meses; sin embargo, se observó mejoría de todos los datos ecocardiográficos (VFSVI, VFDVI, FE), incluyendo disminución de la insuficiencia mitral.

También se demuestra la disminución de la norepinefrina

(NE) circulante principalmente en pacientes insuficientemente beta bloqueados.

Aparecen los resultados del PATH-CHF<sup>12</sup> con 41 pacientes: sólo el 71% tenían QRS > 150 mseg y con el electrodo ventricular izquierdo implantado por toracotomía mínima por lo que el 40% de las ubicaciones fueron subóptimas (ápex o pared anterior del VI).

En este estudio se demostró aumento de la variabilidad de frecuencia cardíaca, mejoría del VO<sub>2</sub> máximo, de la 6MWT, del la capacidad funcional (CF) (NYHA) y de los datos ecocardiográficos. Asimismo se observó disminución del número de internaciones (60%) y del tiempo internado (75%; p<0,01).

Había comenzado la era de demostrar el beneficio funcional y de la remodelación reversa en el plazo intermedio.

En 2002, se publica el MIRACLE<sup>13-15</sup> que compara durante 6 meses a 453 pacientes con QRS > 130 mseg, tensión arterial sistólica (TAS) > 80 mm Hg y creatininemia > 3 mg/dL divididos en dos grupos: TRC contra tratamiento médico. Se utilizó un electrodo de seno coronario para el VI.

Hubo beneficio significativo en 6MWT, QoL y CF (NYHA) (objetivos primarios).

Los datos ecocardiográficos son similares a los de los demás estudios, pero el análisis de subgrupos mostró que los beneficios se mantienen presentes incluso en los pacientes que no recibieron beta bloqueantes y en las diferentes etiologías.

También, se observó disminución la mortalidad del 7 a 5,26% (25%), disminución del 40% (p=0,02) del número de internaciones y del 80% en la duración de ellas y del riesgo de un evento mayor (muerte o hospitalización) de 40% (p=0,03).

Había comenzado la era de mostrar el efecto favorable en internaciones y en muerte.

Hasta aquí era evidente que la TRC modificaba la remodelación, se comenzó a mostrar una mejoría en el metabolismo regional, Popovic logra exhibir cambios favorables en el desempeño del VI con el ecocardiograma Doppler tisular<sup>16</sup>) en todo lo que debía tener alguna relación con la disminución de la muerte por descompensación o incluso súbita.

\*Unidad de Insuficiencia Cardíaca.  
Servicio de Marcapasos Cardíacos.  
Servicio de Cirugía Cardíaca.  
Asociación Española Primera de Socorros Mutuos.  
Montevideo. Uruguay.

**Correspondencia:** Dr. Roberto Paganini  
Servicio de Cirugía Cardíaca.  
Ana Monterroso de Lavalleja 2266  
Montevideo - Uruguay  
rpaganini@yahoo.com

Trabajo recibido: 15/3/2006  
Trabajo aprobado: 20/7/2006

Concomitantemente, comenzaban a aparecer los estudios que encontraban disminución de la incidencia de TVNS y EV<sup>17,18</sup>. El seguimiento durante 2 meses de 54 pacientes del estudio *VENTAK CHF*<sup>19</sup> encontró una disminución significativa del número de episodios de TVS (58%;  $p=0,035$ ) en una población conformada por pacientes que en un 43% habían tenido TVS, 30% pertenecían a criterios MADIT y 15% habían sufrido fibrilación ventricular (FV).

En el mismo sentido, aparece el complejo estudio *COMPANION*<sup>20,21</sup> y muestra que el objetivo primario mortalidad y hospitalización de cualquier causa disminuye un 20% con CRT sola (el CRT+D no mejoró este resultado, también fue exactamente 20%) sobre el tratamiento farmacológico.

La mortalidad total disminuyó el 24% con CRT (HR 0,76 IC 95% 0,58-1,01;  $p=0,059$ ) y 36% con CRT D (HR 0,64 IC 95% 0,48-0,86;  $p=0,003$ ).

La muerte y hospitalización por causa cardíaca disminuyó el 25% en el CTR ( $p<0,001$ ) y 28% en el CRT D ( $p<0,001$ ).

La muerte y hospitalización por insuficiencia cardíaca disminuye el 34% en el CTR ( $p<0,001$ ) y 40% en el CRT D ( $p<0,001$ ).

Estos resultados se obtuvieron sobre una población que tenía QRS > 120 mseg (media 160 mseg, 12% de BCRD y con pérdida de "un número sustancial de pacientes en el grupo farmacológico por considerarse necesario pasarlos al grupo con dispositivos" y *terminación anticipada cuando se logró el objetivo primario y el secundario para CRTD*): o sea que se suspendió antes, porque se habían conseguido dos objetivos y no se consideró ético aguardar a que se completara el tercero al que le faltó muy poco y fue el de la mortalidad con TRC contra tratamiento farmacológico (25%).

También, se evidenció un hecho importante del punto de vista clínico, que ya se había mostrado en agudo: la tensión arterial (TA) subió significativamente 4 mm Hg.

La importancia clínica de este hecho radica en que si bien el 89% de los pacientes recibían IECA con este incremento de la TA se podrá, sin duda, no sólo incrementar el número de pacientes tratados sino también la dosis lo que sin duda redundará en una disminución de la muerte total y arrítmica entre otros beneficios ya conocidos<sup>22-26</sup>.

En el mismo sentido y buscando el mismo efecto, se podrá aumentar el tratamiento beta bloqueante<sup>27-41</sup>, no sólo por el aumento de la TA, sino también por el respaldo que da la braditerapia. En el *COMPANION* el porcentaje de pacientes beta bloqueados fue del 68%.

Este beneficio ulterior al implante del resincronizador se aprovecha siempre en la clínica de insuficiencia cardíaca (IC); sin embargo, con el actual diseño de los estudios no se ha podido estudiar en su justa magnitud. Y la misma consideración que el tratamiento con amiodarona tiene en estos pacientes<sup>42-45</sup>.

Para finalizar, aparecen los tan esperados resultados del *CARE HF*<sup>46</sup>, cuyo diseño exige un QRS > 150 mseg o desincronía demostrada por Eco y un seguimiento a 29 meses (rango 18-44).

El objetivo primario consabido de muerte de cualquier causa u hospitalización fue del 27% menor en el grupo con TRC

(HR 0,63 95% CI 0,51-0,77  $p<0,001$ ).

La muerte de cualquier causa a los dos años fue del 25,1% en el grupo control y del 18% en el TRC. En total, hubo un abatimiento del 36% de la muerte de cualquier causa (HR 0,64 95% CI 0,48-0,85  $p<0,001$ ).

También disminuyó la muerte u hospitalización por IC (46%), el VFDVI y la insuficiencia mitral y mejoró la CF, la QoL, la FEVI y la TA.

El beneficio que se logra es una vida y tres internaciones por cada 7 dispositivos implantados.

Este resultado se obtuvo a pesar de tratarse de una población con baja mortalidad en relación a las habitualmente tratadas, ya que a los dos años la sobrevida en el grupo de tratamiento farmacológico fue del 75%.

### Effecto de la TRC sobre las diversas formas de muerte en la IC avanzada

La muerte en los pacientes con IC avanzada (ICav) se divide en muerte por descompensación progresiva y muerte súbita (MS).

La MS se debe a bradicardia extrema, disociación electro-mecánica, taquiarritmias ventriculares e infarto agudo de miocardio o severa isquemia no diagnosticada (Uretsky: mostró que el 67% de los muertos por MS eran isquémicos aunque en muchos casos desapercibidos, el 47% tenía evento coronario agudo, el 37% de los supuestamente idiopáticos eran isquémicos desconocidos)<sup>47</sup>.

A estas causas debemos agregar la iatrogenia por disionías (diuréticos, etc.).

La TRC actuaría sobre la muerte en la ICav a través de varios mecanismos posibles.

Disminuye la muerte por descompensación progresiva como ha sido demostrado.

La braditerapia ataca la MS por bradiarritmia y las arritmias ventriculares pausa dependiente. Pero sin dudas, también modifica el sustrato arritmogénico al remodelar eléctricamente el corazón, ya que disminuye la posibilidad de macroentrada como mecanismo eléctrico. También hay remodelación estructural lo que modifica los tiempos de conducción locales.

La mejoría de los volúmenes y de la FEVI modifican el *status* neuroendócrino, disminuye el nivel de NE en sangre, mejora la variabilidad de la FC, etc., los que sin duda son un gatillo arritmogénico importantísimo en esta condición al igual que lo son en otras.

Por otra parte, la TRC adecua los tiempos isovolumétricos de contracción y relajación ventricular y sincroniza la contracción septo-parietal, mejora la insuficiencia mitral pre-sistólica y posiblemente la producida por desincronía de la base del VI, cambia las dimensiones del ventrículo, disminuye el estrés parietal del VI y contribuye a mejorar los trastornos del metabolismo miocárdico<sup>48-50</sup>.

Ya discutimos la importancia de poder aumentar los IECA y beta bloqueantes, así como otros grupos farmacológicos con efecto marginal, como forma de potenciar el efecto que éstos tienen en la disminución de la muerte por descompensación e incluso arrítmica.

**Tabla 1: Resumen de los resultados de los principales estudios comparativos de terapia de resincronización analizados en el texto.**

ESTUDIO	#PTS	t SEG (meses)	DISM MORT (%)	DISM HOSP (%)	HOSP + MUERTE	ECO	6MWT-CF	VO <sub>2</sub>	QoL	BCRI >120 ms (%)	TECNICA IMPLANTE	EUPOSIC (%)
MUSTIC 2001	67	3		70			+	+	+	87	SC	80
VIGOR CHF 2001	53	3				+	FE			63	Q	60
PATH CHF 2002	41	1		60		+	+			71	Q	
MIRACLE 2002	453	6	25	40	40		+	+		100	SC	
VENTAK CHF	54	3	58 (TVS)								Q	
COMPANION 2004	1520	15-24	24	20	25		+	+	+	70	SC	
CARE HF 2005	813	29,4 (18-44)	36	46	27	+	+	+	+	100	SC	

#PTS = número de pacientes; t SEG = tiempo de seguimiento; ECO = variables ecocardiográficas; CF = capacidad funcional (NYHA); FE = fracción de eyección; QoL = Quality of Life Minesotta protocolo; Euposic = posición óptima del electrodo; SC = seno coronario; Q = epicárdico por vía quirúrgica; TVS = taquicardia ventricular sostenida; resto igual que en el texto, BCRI = bloqueo completo de rama izquierda.

No menor es la posibilidad de cambiar al paciente de clase funcional y su grado de congestión con lo que se disminuye la necesidad de diuréticos, no sólo disminuyendo la concentración de NE plasmática, sino que en sí mismo es un indicador de mejor pronóstico en cuanto a muerte súbita.

### Conclusiones

Si hoy nos preguntamos que lugar ocupa la TRC en el arsenal terapéutico podemos concluir que es uno muy importante, pues desde que se empezó a investigar ha ido mostrando beneficios significativos, tanto más, cuanto más comprendemos cuales son los mecanismos involucrados.

La TRC se ha constituido en una herramienta importante en la mejoría de la clase funcional y disminución de los ingresos por descompensación aguda de la ICC pero también en el combate de la muerte en esta condición cardiovascular y esto a través de las modificaciones de los proceso fisiopatológicos involucrados.

El abaratamiento en dinero gastado en días de internación, seguimiento ambulatorio y en costo social, no es para despreciar teniendo en cuenta que nos referimos a la primer causa de internación sobre 65 años y al peso relativo que tiene la ICC descompensada en la estructura hospitalaria en particular y en la tasa de utilización en el subsector salud en general.

Por otra parte, el abaratamiento de los dispositivos ha inclinado significativamente la balanza costo/beneficio hacia el beneficio.

Se debe, por lo tanto, considerar seriamente la TRC en todo paciente con ICC sintomático con evidencia de desincronización (Tabla 1).

### Futuras indicaciones

Con respecto a los pacientes con fibrilación auricular crónica (FAC), el *MUSTIC II*<sup>51</sup> mostró un posible camino que debería investigarse con mas intensidad puesto que el 27% de los pacientes en clase III-IV padecen esta arritmia. Lo mismo, debemos estudiar el posible beneficio de implantar un marcapasos DDD o uno con TRC a los pacientes con ICC asintomática que requieran braditerapia como forma de prevenir su empeoramiento.

Aun no hay datos en cuanto a pacientes asintomáticos; sin embargo, se podría pensar que la misma progresión conceptual que llevó a que estudiáramos los IECA y los beta bloqueantes en pacientes con IC asintomáticas podrá llevarnos a estudiar la TRC en esta subpoblación, pues si bien aun no se manifiestan los síntomas (IC etapa B) los mecanismos ya están en marcha y es cuestión de tiempo que pasen a ser sintomáticos (IC etapas C o D). Quizás se logre retrasar el inicio de síntomas y habrá que ver que efectos podrían tener sobre la muerte.

Tampoco hay mucha información sobre pacientes portadores de desincronía evidenciada por ecocardiograma pero con QRS estrecho.

Sin embargo y por ahora, basta contentarnos con esta herramienta terapéutica que hoy contribuye sin dudas al combate a la insuficiencia cardíaca.

### Referencias bibliográficas

- De Teresa PA, Chamorro J, Pulpon LA et al. An even more physiologic pacing: changing the sequence of ventricular activation Vienna proceedings VII world symposium of Cardiac Pacing 1983; 95-10.
- Cazeau S, Ritter P, Bakdach S et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. Pacing Clin Electrophysiol 1994; 17:1974-9.
- Cazeau S, Ritter P, Lazarus A. Multisite pacing for end stage heart failure Pacing Clin Electrophysiol; 1996;19:1748-57.
- Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M et al. Evaluation of different pacing sites in patients with severe heart failure Circulation 1997;96:3273-7.
- Leclercq C, Cazeau S, le Breton H et al. Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end stage heart failure. J Am Cardiol 1998;32:1825-31.
- Auricchio A, Stellbrink C, Bloj M et al. Effect on pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure Circulation ;99:2993-3001.
- Kerwin W, Botvinik E, O'Connell MS et al. Biventricular pacing in dilated cardiomyopathy: Acute improvements in biventricular ejection fraction correspond with measures of improved RV/LV Synchrony Pacing Clin Electrophysiol 1998; 21:N4 part II.
- Saxon L, De Marco T, Chatterjee K et al. The magnitude of Sympathoneural activation in advanced heart failure is altered with chronic biventricular pacing. Pacing Clin Electrophysiol 1998 21 n4, pt II.
- Kass DA, Chen CH, Curry C, Talbot M, Berger R, Fetis B, Nevo E. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. Circulation 1999; 99: 1567-1573.
- Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T et al, (MUSTIC Study) Effects of Multisite biventricular pacing in patients with congestive heart failure and intraventricular conduction delay. N Engl J Med 2001;344:873-80.

11. Saxon L, De Marco T, Schafer J et al. Vigor CHF Effects of Long term stimulation for resynchronization on Echocardiographic measures of remodelling. *Circulation* 2002;105:1304-10.
12. Auricchio a, Stellbrink C, Sack S, et al. (PATH-HF) Long term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and atrioventricular conduction delay *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2026-33.
13. Abraham W, Fisher W, Smith A, et al. Cardiac Resynchronization in chronic Heart Failure (MIRACLE) *N Engl J Med* 2002; 346:1845-53
14. Gras D; Leclercq C, Tang A et al Cardiac Resynchronization therapy in advanced heart failure the multicenter Insync clinical study. *E J Heart Failure* 2002;4:311-320.
15. Sutton M, Plapert W, Abraham W, et al . (MIRACLE) Effect of Cardiac Resynchronization Therapy on Left ventricular Size and Function in Chronic Heart Failure *Circulation* 2003;107:1985-99.
16. Noninvasive assessment of cardiac resynchronization therapy for congestive heart failure using myocardial strain and left ventricular peak power as parameters of myocardial synchrony and function *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13(12):1203-8.
17. Martinelli M, Pedros A, Costa R, et al Biventricular pacing improves clinical behaviour and reduces prevalence of ventricular arrhythmias in patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2002;78:100-13.
18. Walker S, Levy T, Rex S et al. Usefulness of suppression of ventricular arrhythmias by biventricular pacing in server congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2000;86:231-3.
19. Higgins S, Yong P, Shek D et al. Biventricular pacing diminishes the need for implantable cardioverter defibrillator therapy (Ventak CHF). *J Am Coll Cardiol* 200;36(3):828-31.
20. Bristow M, Saxon L, Bohemer Jm et al. Cardiac Resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-50.
21. Carson P, Anand I, O'Connor C et al. Mode of death in advanced heart failure: the comparison of medical pacing and defibrillation therapies in heart failure (COMPANION) *J Am Coll Cardiol* 2005;46(12):2329-34.
22. SOLVD Investigators, Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med* 1992, 327:685-691.
23. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-1435).
24. Kjekshus J, Swedberg K and Snapin S. Effects of enalapril on long term mortality in severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992;69:103-107.
25. Yusuf S. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
26. MacIntyre, K; Capewell, S; Stewart, S; Chalmers, J; Boyd, J; Finlayson, A; McMurray, J. Evidence of Improving Prognosis in Heart Failure Trends in Case Fatality in 66 547 Patients Hospitalized Between 1986 and 1995 *Circulation* 2000;102:1126-1131.
27. Cice C, Tagliamonte E, Ferrara L, et al. Efficacy of carvedilol on complex ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy: double blind, randomized placebo controlled study *Eur Heart J* 200;21:1259-1264.
28. Packer M, Bristow M, Cohn J, Colucci W et al The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure (US Carvedilol Heart Failure Study Group) *N Engl J Med* 1996; 334:1349-1355)
29. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B Rationale design and organisation of the metoprolol CR/XL randomized interventional in heart failure (MERIT-HF) *Am J Cardiol* 1997;80:54-8.
30. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
31. CIBIS II investigators and committee. The cardiac insufficiency bisoprolol study. *Lancet* 1999;353:9-13.
32. CIBIS investigators and committee A randomized trial of beta blockade in heart failure. *Circulation* 1994;90:1765-1773.
33. Lechat P, Escolano S, Goldmard JL, Lardoux H, Witchits S, Henneinan JA, Maisch B, Hetzel M, Jaillon P, Boissel JP, Mallet A. Prognostic value of bisoprolol induced hemodynamic effect in heart failure during the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS). *Circulation* 1994;90:1765-73.
34. Bristow M, Gilbert E, Abraham W, Kirkwood A, Fowler M, Hersberger R, Kubo S, Narahara K, Ingersoll H, Krueger S, Young S, Shusterman N, for the MOCHA Investigators. Carvedilol produces dose related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure *Circulation* 1996;94:2807-16.
35. Parker M, Colucci WS, Sackner Bernstein JD, Liang C, Golscher D, Freeman I, Kukin M, Kinhal V, et al; for the Precise Study Group. Double blind placebo controlled study of the effects of carvedilol on patients with moderate to severe heart failure: the PRECISE trial. *Circulation* 1996;94:2793-9.
36. Colucci WS, Parker M, Bristow MR, Gilbert E, Cohn JN, Fowler M, et al for the US carvedilol heart failure study group. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation* 1996;94:2800-06.
37. Cohn JN, Fowler M, Bristow MR, Colucci WS, Gilbert E, Kinhal V. Effects of carvedilol in severe heart failure. *Am J Coll Cardiol* 1996;27 (suppl A):169 A Abstract.
38. Parker M, Bristow MR, Cohn JN. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
39. .Australia – New Zealand Heart failure research collaborative group. *Circulation* 1995;92:212-18. Effects of carvedilol, a vasodilator beta blocker, in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease.
40. Heindenreich P, Lee T, Massie B effect of beta blockers on mortality with heart failure: A meta analysis of randomized clinical trials *J Am Coll Cardiol* 1997;30:27-34.
41. Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP, Clinical effect of beta adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta analysis of double blind, placebo controlled, randomized trials *Circulation* 1998;98:1184-91.
42. Antiarrhythmic drug therapy in survivor of cardiac arrest (CASCADE). *Am J Cardiol* 1993;72:280-287.
43. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction in congestive heart failure: meta analysis of individual data from 6500 patients in randomized trials (ATMA). *Lancet*; 1997;350: 1417-24.
44. Randomized trial of low dose amiodarone in severe congestive heart failure (GESSICA). *Lancet* 1994;344:493-498.
- Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmias. Singh S, Fletcher R, Gross fisher S et al (CHF-STAT). *N Engl J Med* 1995;333:77-82.
45. Cleland J, Daubert J, Erdman E et al The CARE HF rational, design and end points. *Eur J Heart Fail* 2001;3:481-9.
46. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. (CARE HF) The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-1549.
47. Uretsky B, Thygesen K, Armostron P, et al Acute coronary findings at autopsy in heart failure patients with sudden death (ATLAS). *Circulation* 2000;102:611-616.
48. Prinzen F, Hunter W, Wyman B, et al. Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing: experimental study using magnetic resonance imaging tagging. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1735-42.
49. Ukkonen H, Beankinds R, Burwash I et al. Effect of cardiac resynchronization on myocardial efficiency and regional oxidative metabolism. *Circulation* 2003;107:28-31.
50. Auricchio A, Abraham W. Cardiac Resynchronization Sate of the art: Cost Vs Benefit. *Circulation* 2004;109:300-7.
51. Leclerc C, Walker S, Linde C et al. Comparative effect of permanent biventricular and right univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation.(MUSTIC II). *Eur Heart Journal*;200223:1780-87.