

Eficacia y seguridad de la terapia de resincronización cardíaca combinada con cardiodesfibrilador implantable para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca: metaanálisis de 5.674 pacientes

Shaojie Chen^{1*}, Zhiyu Ling¹, Márcio Galindo Kiuchi⁴, Yuehui Yin¹,
Mitchell W. Krucoff^{2,3}

Este artículo fue publicado en *Europace* 2013; 15: 992–1001, y es reproducido y traducido con autorización.

Resumen

Objetivo: el propósito de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de la resincronización cardíaca agregada a la terapia con cardiodesfibrilador implantable (TRC-D) y la terapia con desfibrilador automático implantable (DAI) para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. A esos efectos se realizó un examen sistemático de ensayos controlados aleatorizados.

Métodos y resultados: se revisaron las bases de datos de Medline, Embase y la Biblioteca Cochrane en busca de estudios publicados hasta el 31 de mayo de 2012. Se buscó también en las páginas web de *clinicaltrials.gov* y de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EEUU. En el metaanálisis solo se incluyeron ensayos controlados aleatorizados que compararan la eficacia de la TRC-D con la terapia con DAI. Finalmente se incluyeron ocho ensayos controlados aleatorizados de 5.674 pacientes. El metaanálisis puso en evidencia que la terapia con TRC-D se acompañaba de una importante mejoría de las condiciones clínicas [odds ratio (OR): 1,66; 95% intervalo de confianza (IC) 1,33-2,07] y una reducción de la hospitalización (OR: 0,7; IC 95%: 0,6-0,81) y la mortalidad por todas las causas (OR: 0,8; IC 95%: 0,67-0,95). Si bien las ventajas de TRC-D con respecto a DAI resultaron obvias, los eventos adversos periimplantación de TRC-D siguen planteando inquietud.

Conclusión: comparado con la terapia con DAI, los pacientes sometidos a TRC-D tienen resultados favorables en cuanto a las mejoras de las condiciones clínicas, la tasa de internaciones y la supervivencia global, pero presentan un riesgo significativamente mayor de eventos adversos periimplantación. Se requieren estudios adicionales para optimizar la aplicación clínica de TRC-D.

Palabras clave: TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA
INSUFICIENCIA CARDÍACA
RESULTADOS

1. Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, 76 Linjiang Road, Yuzhong District, Chongqing 400010, China.

2. Medicine/Cardiology, Duke University Medical Center, Durham, NC 27705, USA

3. Duke Clinical Research Institute, Durham, NC 27705, USA.

4. Hospital Centrocardio, Rua Domingues de SS, no 410- Icaraí, Niteroi, Rio de Janeiro 24220090, Brazil.

Publicado en nombre de la Sociedad Europea de Cardiología. Todos los derechos reservados. © The Author 2013. Por permisos, por favor, enviar correo electrónico a: journals.permissions@oup.com.

Europace (2013)15, 992-1001 doi:10.1093/europace/eus419

Correspondencia: Shaojie Chen. Correo electrónico: excellentchenshaojie@126.com

Recibido el 2 de agosto de 2012; aceptado luego de su revisión el 29 de noviembre de 2012; publicación en línea previa a la versión impresa el 17 de febrero de 2013

Traducción: Dra. Trinidad Ott

Summary

Aims: the purpose of this study was to evaluate the efficacy and safety of cardiac resynchronization plus implantable cardioverter defibrillator (CRT-D) therapy and implantable cardioverter defibrillator (ICD) therapy in treating heart failure by systematically reviewing randomized controlled trials.

Methods and results: databases of Medline, Embase, and Cochrane Library were searched for published studies up to 31 May 2012. Clinicaltrials.gov and US Food and Drug Administration websites were searched as well. Only randomized controlled trials comparing the efficacy of CRT-D therapy with ICD therapy were enrolled in meta-analysis. Eight randomized controlled trials characterizing 5674 patients were finally included. Meta-analysis found that CRT-D therapy was associated with significant improvement in clinical conditions [odds ratio (OR): 1.66; 95% confidence interval (CI): 1.33–2.07] and a reduction in hospitalization (OR: 0.7; 95% CI: 0.6–0.81) and all-cause mortality (OR: 0.8; 95% CI: 0.67–0.95). Although advantages of CRT-D therapy over ICD therapy were obvious, the peri-implantation adverse events of CRT-D therapy remained to be concerns.

Conclusion: compared with ICD therapy, patients receiving CRT-D therapy have favourable outcomes regarding improvement in clinical conditions, hospitalization rate, and overall survival, but at a significantly higher risk of peri-implantation adverse events. Future studies are warranted to optimize the clinical application of CRT-D.

Keywords: CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY
HEART FAILURE
OUTCOME

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es el síndrome cardiovascular más común en el mundo. En los países desarrollados, la prevalencia de la IC es de 2,5% entre los adultos en la comunidad, y los costos de la IC exceden los 33 mil millones de euros al año⁽¹⁾. Si bien en las dos últimas décadas hemos visto grandes avances en el tratamiento farmacológico, muchos pacientes con IC persisten muy sintomáticos y tienen un mal pronóstico^(2,3).

La terapia de resincronización cardíaca (TRC) fue diseñada para eliminar la desincronización de la contracción cardíaca que presentan muchos pacientes con IC. Gracias a ella se ha logrado mejorar el funcionamiento cardíaco y disminuir la mortalidad global⁽⁴⁻⁷⁾. Paralelamente, los pacientes con IC presentan un riesgo más elevado de muerte súbita. Si bien se han logrado avances notorios en el manejo médico de este grupo de pacientes, la tasa de mortalidad se mantiene alta y no es satisfactoria^(8,9). El desfibrilador automático implantable (DAI) fue diseñado para detectar y corregir las arritmias de alto riesgo, y hay una serie de ensayos clínicos que muestran mejores resultados con estos cardiodesfibriladores que con los antiarrítmicos para la prevención de la muerte súbita provocada por arritmias malignas⁽¹⁰⁻¹⁵⁾.

La pregunta de si se obtendría un efecto sinérgico de combinar la TRC y DAI ha sido objeto de debate durante muchos años. Algunos metaanálisis recientes sugieren que la resincronización cardíaca, agregada a la terapia con cardiodesfibrilador implantable (TRC-D) podría reducir más la mortalidad de los pacientes con IC, si se la compara con la del DAI solo⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. No obstante ello, los resultados son limitados debido a que la selección de los ensayos clínicos es incompleta, que se ha hecho un análisis

de subgrupo inadecuado, o que ha habido una falta de valoración de la seguridad. Hasta la fecha, que tengamos conocimiento, no hay ningún estudio sintetizado que aborde específicamente la comparación de resultados entre la TRC-D y la terapia con DAI, tales como la mejora de las condiciones clínicas, la tasa de hospitalización, y eventos adversos. Eso nos llevó a realizar un metaanálisis para valorar de forma sistemática la seguridad y la eficacia de TRC-D y DAI en el manejo de los pacientes con IC.

Métodos

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

La realización de una revisión sistemática y un metaanálisis de ensayos clínicos abiertos sigue siendo todo un reto debido a la diferencia de diseño de los estudios y sus sesgos intrínsecos. Este estudio fue realizado siguiendo la guía de la Declaración de PRISMA⁽²⁰⁾. Se hicieron búsquedas de estudios elegibles en la literatura, consultando las bases de datos de Medline, Embase, The Cochrane Library, y las páginas web de clinicaltrials.gov y de la Administración de Alimentos y Bebidas de EE.UU. Se identificaron los artículos pertinentes en inglés sobre “terapia de resincronización cardíaca” y “ensayo clínico”. La búsqueda en la literatura fue actualizada el 31 de mayo de 2012.

Criterios de inclusión

Establecimos los criterios de inclusión de conformidad con los siguientes requisitos: (i) los ensayos clínicos debían ser controlados y aleatorizados; (ii) que registraran pacientes con IC, fracción de eyección

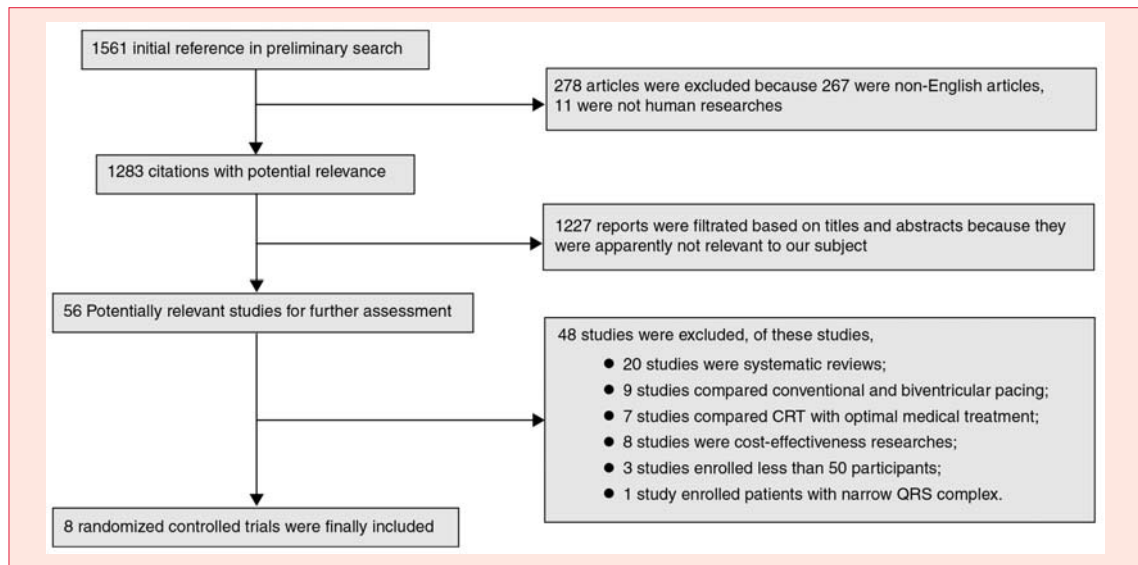


Figure 1. Flow diagram of study selection.

ción del ventrículo izquierdo (FEVI) $\leq 35\%$, y con una duración del QRS ≥ 120 ms; (iii) que compararan la TRC-D con la terapia con DAI; (iv) que incluyeran > 50 participantes; y (v) que dieran información sobre mortalidad, hospitalización, o mejora de las condiciones clínicas, o eventos adversos en períodos cercanos a la implantación.

Valoración de la calidad y resultados de los estudios

Para valorar la calidad de los estudios incluidos se utilizó la guía de la Declaración de PRISMA⁽²⁰⁾. He aquí un resumen de los puntos claves: (i) ¿el estudio ofrece una definición clara de la población del estudio?; (ii) ¿ofrece una definición clara de los resultados y de su valoración?; (iii) ¿incluye una valoración independiente de las mediciones de resultados?; (iv) ¿el seguimiento dura lo suficiente (por lo menos 12 meses)?; (v) ¿no hubo pérdidas selectivas en el seguimiento?, y (vi) ¿se identificaron factores de confusión o pronósticos importantes?

Si la respuesta a estas preguntas era positiva, el estudio recibía un punto, y si era negativa no recibía ninguno. En caso de discrepancias, estas se resolvieron por consenso. Se extrajeron las características de los estudios, incluyendo su diseño, su población, la intervención terapéutica, el seguimiento, informe de los resultados, y los eventos adversos, y se registraron en nuestra tabla de información original. Los resultados de este estudio fueron la mejora de las condiciones clínicas, la tasa de hospitalización, mortalidad global, y eventos adversos peri-implantación. Como criterio para la mejora de las condiciones clínicas se utilizó la proporción de pacientes cuyos síntomas de IC o cuya clase funcional de

NYHA mejoraron durante el seguimiento en cada grupo.

Análisis estadístico

Se estimó la significación entre los grupos utilizando el odds ratio (OR) con IC 95% con dos colas. Para los estudios homogéneos se utilizó un modelo de efectos fijos, mientras que para los heterogéneos se usó un modelo de efectos aleatorios. Se empleó I^2 estadístico para describir el porcentaje de la variación total debido a la heterogeneidad observada entre los estudios. Se consideró como estadísticamente significativo un valor p de dos lados $< 0,05$. Se realizaron subgrupos de análisis para explorar y controlar posibles confundidores. Para realizar los análisis estadísticos se empleó el paquete de software Review Manager (Versión 5.0, The Cochrane Collaboration).

Resultados

Selección de los estudios

El proceso de selección de los estudios se ilustra en la figura 1. Nuestra búsqueda preliminar arrojó un total de 1.561 artículos. De esos, se excluyeron 278 porque 267 comunicaciones no eran en inglés, y 11 estudios no comprendían investigación en seres humanos. Luego de revisar todos los títulos y resúmenes, excluimos 1.227 estudios por no encontrarlos pertinentes. El resto de los 56 estudios, sí considerados pertinentes, fueron seleccionados con el fin de valorarlos más profundamente. Durante este proceso se excluyeron 48 estudios. De estos estudios, veinte eran revisiones sistemáticas y metaanálisis;

Table 1. Baseline characteristics of eight included randomized controlled trials

Study	Study design	Study size (n)	NYHA class (%)	Mean follow-up	Mean age (years) (SD)	Male (%)	ICM (%)	AF (%)	RBBB (%)	ACEI or ARB/ β-blocker/ diuretic (%)	Mean ejection fraction (%) (SD)	QRS width (ms) (SD)
Lozano et al. ⁽²¹⁾	RCT cross-over	CRT-D:109 ICD:113	I, II: 35 III, IV: 65	3 months	65 (10)	83	68	NR	NR	98/42/90	22 (0.007)	NR
CONTAK-CD 2003 ⁽²²⁾	RCT cross-over	CRT-D:245 ICD:245	II: 33 III, IV:67	6 months	66 (11)	84	69	0	32	88/47/86	22 (7)	158 (26)
MIRACLE-ICD 2003 ⁽²³⁾	RCT parallel	CRT-D:187 ICD:182	III, IV:100	6 months	67 (10)	77	70	0	13	91/60/94	24 (6.2)	163 (22)
MIRACLE-ICD II 2004 ⁽²⁴⁾	RCT parallel	CRT-D:85 ICD:101	II:100	6 months	63 (12)	89	57	NR	16	96/64/83	24.5 (6.7)	165 (24)
RHYTHMICD 2004 ⁽²⁵⁾	RCT parallel	CRT-D:119 ICD:60	I, II:8 III, IV:92	12 months	NR	NR	NR	0	NR	NR	24.8 (7.7)	168
REVERSE 2008 ⁽²⁶⁾	RCT parallel	CRT-D:419 ICD:191	I, II:100	12 months	62 (11)	79	55	0	NR	97/95/79	27 (7)	153 (22)
MADIT-CRT 2009 ⁽²⁷⁾	RCT parallel	CRT-D:108 9 ICD:731	I, II:100	2.4 years	65 (11)	75	55	12	13	97/93/74	24 (5)	65% patient >150 ms
RAFT 2010 ⁽²⁸⁾	RCT parallel	CRT-D:894 ICD:904	II:80 III:20	40 months	66 (9)	83	67	13	9	97/90/84	23 (5)	158 (24)

RCT: randomized controlled trial; CRT-D: cardiac resynchronization therapy plus implantable cardioverter defibrillator (group); ICD: implantable cardioverter defibrillator (group); NYHA: New York Heart Association; ICM: ischaemic cardiomyopathy; AF: atrial fibrillation; RBBB: right bundle branch block; ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin receptor blocker; SD: standard deviation; NR: not reported

nueve estudios compararon la estimulación convencional con la estimulación biventricular; siete estudios compararon TRC con farmacoterapia; ocho estudios fueron investigaciones sobre la relación costo/eficacia; tres estudios registraron menos de 50 participantes; y un estudio registró pacientes con complejo QRS angosto. Por consiguiente, finalmente quedaron seleccionados ocho ensayos controlados aleatorizados para el metaanálisis⁽²¹⁻²⁸⁾.

Características de base de los estudios incluidos

En la tabla 1 se describen las características basales de los ocho estudios incluidos. Todos los estudios incluidos fueron diseñados utilizando métodos controlados aleatorizados y fueron realizados en múltiples centros. Dos de los ocho estudios incluidos fueron ensayos cruzados^(21,22), y los otros seis estudios aplicaron un diseño paralelo⁽²³⁻²⁸⁾. Cuatro estudios incorporaron fundamentalmente pacientes con Clase I y II de NYHA (registrando pacientes con Clase I y II de NYHA > 60%)^(24,26-28), mientras que los otros cuatro estudios incorporaron fundamentalmente pacientes con Clase III y IV de NYHA (registrando pacientes con Clase III y IV de NYHA >60%)^(21-23,25). Un estudio tuvo un seguimiento de tres meses⁽²¹⁾, tres estudios tuvieron un seguimiento medio de seis meses⁽²²⁻²⁴⁾, y los otros cuatro estudios tuvieron una media de seguimiento de 12 me-

ses o más⁽²⁵⁻²⁸⁾. Las edades promedio de cada estudio incluido fueron comparables. En estos estudios se registraron predominantemente pacientes de sexo masculino. En más de 60% de los pacientes el diagnóstico inicial fue cardiopatía isquémica. Dos estudios incluyeron pacientes con fibrilación auricular (12%-13%)^(27,28), mientras que cinco estudios reclutaron una pequeña proporción de pacientes con bloqueo de rama derecha^(22-24,27,28). La FEVI media basal osciló entre 22% y 27%, y la duración de QRS basal varió entre 150 y 168 ms. Más de 88% de los pacientes en estos estudios recibieron inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueantes del receptor de angiotensina. Se observó un uso <65% de betabloqueantes en cuatro estudios anteriores⁽²¹⁻²⁴⁾, mientras que en tres estudios recientes⁽²⁶⁻²⁸⁾ >90% de los pacientes recibieron betabloqueantes. El tamaño del estudio difirió desde 179 pacientes en el ensayo RHYTHM-ICD⁽²⁵⁾ hasta 1.820 pacientes en el ensayo MADIT-TRC⁽²⁷⁾. Por último, en este metaanálisis se incluyeron en total 5.674 pacientes, 3.147 de los cuales fueron asignados al grupo TRC-D y 2.527 pacientes al grupo DAI.

Valoración de calidad e informe de resultados

En la tabla 2 se muestra la valoración de calidad aplicada a los estudios finalmente incluidos. Excepto cuatro estudios que tuvieron un período de segui-

Table 2. Assessment of the methodological quality for eight included randomized controlled trials

Quality schema*	Lozano et al ⁽²¹⁾	CONTAK-CD ⁽²²⁾	MIRACLE- ICD ⁽²³⁾	MIRACLE- ICD II ⁽²⁴⁾	RHYTHM- ICD ⁽²⁵⁾	REVERSE ⁽²⁶⁾	MADIT-CRT ⁽²⁷⁾	RAFT ⁽²⁸⁾
Clear definition of study population?	1	1	1	1	1	1	1	1
Clear definition of outcomes and outcome assessment?	1	1	1	1	1	1	1	1
Independent assessment of outcomes?	1	1	1	1	1	1	1	1
Sufficient duration of follow-up? (defined as at least 12 months)	0	0	0	0	1	1	1	1
No selective of loss during follow-up?	1	1	1	1	1	1	1	1
Prognostic factors and confounders identified?	1	1	1	1	1	1	1	1
Total score	5	5	5	5	6	6	6	6

* The quality assessment for included randomized controlled trials was performed according to the PRISMA Statement⁽²⁰⁾. Each 'yes' to the question scored one point, each 'no' scored zero. The full score is six points, representing high methodological quality of study.

miento relativamente insuficiente⁽²¹⁻²⁴⁾, todos los estudios incluidos cumplieron con el esquema de calidad. Cuatro estudios recibieron cinco puntos⁽²¹⁻²⁴⁾, y los otros cuatro estudios recibieron todos los puntos posibles⁽²⁵⁻²⁸⁾.

Entre los estudios incluidos, cuatro informaron resultados con mejoras de la condición clínica de los pacientes^(22-24,26), cinco estudios informaron los datos de la hospitalización^(22,23,26-28), y la totalidad de los estudios incluidos valoraron el resultado de mortalidad⁽²¹⁻²⁸⁾. En la tabla 3 se resumen los datos de los resultados arriba descritos.

Comparación de las mejorías clínicas

Al reunir los datos de cuatro estudios (1.390 pacientes)^(22-24,26), la TRC-D mostró que mejoraba significativamente (66%) (OR: 1,66; IC 95%: 1,33 - 2,07) con respecto a la terapia con DAI sola. El estado clínico de 414 pacientes (51,8%) del grupo CRT-D había mejorado, comparado con 227 pacientes (38,5%) en el grupo de DAI, lo que representa un aumento del beneficio absoluto de 13,3%. No se observó evidencia de heterogeneidad importante entre los estudios en lo referente a este efecto ($I^2 = 18\%$; $p = 0,3$) (figura 2).

Los distintos diseños de los estudios pueden incidir de forma diferente en los resultados combinados del metaanálisis. El análisis de los subgrupos para estudios con diseño paralelo^(23,24,26) siguió mostrando una mayor mejoría de las condiciones clínicas en el grupo TRC-D comparado con el grupo DAI (OR: 1,77; IC 95%: 1,39-2,25), y sin evidencias de heterogeneidad ($I^2 = 0\%$; $p = 0,37$).

El considerar las variaciones en el período de seguimiento puede afectar los resultados del metaanálisis; cuando solo incluimos estudios con un período de seguimiento de seis meses⁽²²⁻²⁴⁾, la mejora significativamente mayor de las condiciones clínicas se mantuvo en el grupo de TRC-D (OR: 1,57; IC 95%: 1,18-2,09), con test para heterogeneidad ($I^2 = 39\%$; $p = 0,2$). Este beneficio fue consistente con el resultado del ensayo REVERSE⁽²⁶⁾, que tuvo un promedio de seguimiento de 12 meses.

La categoría de las clases funcionales de NYHA al inicio del estudio también puede contribuir a la heterogeneidad entre los estudios. Al incluir los estudios que predominantemente registraron pacientes con Clase I y II de NYHA^(24,26), se observó una mejora significativamente mayor en las condiciones clínicas en el grupo TRC-D (OR: 1,95; IC 95%:

Table 3. Outcomes reported from included randomized controlled trials

<i>Study</i>	<i>Improvement of clinical condition (n/N)</i>	<i>Hospitalization (n/N)</i>	<i>Overall mortality (n/N)</i>
Lozano et al ⁽²¹⁾	NR	NR	CRT-D: 5/109 ICD: 10/113
CONTAK-CD 2003 ⁽²²⁾	CRT-D: 39/109 ICD: 37/116	CRT-D: 32/245 ICD: 39/245	CRT-D: 11/245 ICD: 16/245
MIRACLE-ICD 2003 ⁽²³⁾	CRT-D: 98/187 ICD: 78/182	CRT-D: 85/187 ICD: 78/182	CRT-D: 14/187 ICD: 15/182
MIRACLE-ICD II 2004 ⁽²⁴⁾	CRT-D: 49/85 ICD: 36/101	NR	CRT-D: 2/85 ICD: 2/101
RHYTHM-ICD 2004 ⁽²⁵⁾	NR	NR	CRT-D: 6/119 ICD: 2/60
REVERSE 2008 ⁽²⁶⁾	CRT-D: 228/419 ICD: 76/191	CRT-D: 17/419 ICD: 15/191	CRT-D: 9/419 ICD: 3/191
MADIT-CRT 2009 ⁽²⁷⁾	NR	CRT-D: 136/1.089 ICD: 140/731	CRT-D: 74/1.089 ICD: 53/731
RAFT 2010 ⁽²⁸⁾	NR	CRT-D: 174/894 ICD: 236/904	CRT-D: 186/894 ICD: 236/904

CRT-D, cardiac resynchronization therapy plus implantable cardioverter defibrillator (group); ICD, implantable cardioverter defibrillator (group); NR, not reported

1,45-2,64), sin evidencia de heterogeneidad ($I^2 = 0\%$; $p = 0,38$). Al incluir estudios que predominantemente registraron pacientes con NYHA Clase III y IV^(22,23), se observó un beneficio muy leve en la mejora de las condiciones clínicas en el grupo sometido a TRC-D (OR: 1,36; IC 95%: 0,98-1,89), sin constatare heterogeneidad ($I^2 = 0\%$; $p = 0,55$).

Comparación de las internaciones

Al combinar los datos de hospitalización de cinco estudios (5.087 pacientes)^(22,23,26-28), la TRC-D mostró reducir de forma significativa la tasa de hospitalización (30%) (OR: 0,7; IC 95%: 0,6-0,81) comparado con la terapia con DAI sola. En el grupo TRC-D fueron 444 (15,7%) los pacientes hospitalizados, comparado con 508 pacientes (22,5%) del grupo de DAI, lo que sugiere una reducción absoluta de 6,8%. En esta comparación no hubo una heterogeneidad importante ($I^2 = 45\%$; $p = 0,12$) (figura 3).

Cuando realizamos el análisis de subgrupos para los estudios con diseño paralelo^(23,26-28), el grupo de TRC-D siguió mostrando un beneficio importante en la reducción de la hospitalización comparado con el grupo de DAI (OR: 0,69; IC 95%: 0,59-0,8), sin mostrar una heterogeneidad importante en lo referente a este efecto ($I^2 = 57\%$; $p = 0,07$).

Al realizar el análisis de subgrupo en los estudios con un seguimiento de seis meses^(22,23) se observó un efecto neutro de la TRC-D o DAI sobre la hos-

pitalización (OR: 0,97; IC 95%: 0,71-1,34), sin una importante heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 3\%$; $p = 0,31$). Empero, el análisis de subgrupos para los estudios con un seguimiento mayor a 12 meses⁽²⁶⁻²⁸⁾ mostró un importante beneficio en la reducción de la hospitalización en el grupo TRC-D (OR: 0,64; IC 95%: 0,54-0,75), sin evidencias de heterogeneidad ($I^2 = 0\%$; $p = 0,59$).

Al realizar los análisis de subgrupos en los estudios que predominantemente registraban pacientes con Clase I y II de NYHA⁽²⁶⁻²⁸⁾, la TRC-D mostró tasas significativamente menores de hospitalización comparado con la terapia con DAI (OR: 0,64; IC 95%: 0,54-0,75), y no se observó evidencia de heterogeneidad ($I^2 = 0\%$; $p = 0,59$). Al realizarse el análisis de los subgrupos en los estudios que predominantemente registraron pacientes con clase III y IV de NYHA^(22,23), no se vio una diferencia estadística entre ambos grupos (OR: 0,97; IC 95%: 0,71-1,34), sin constatare una heterogeneidad significativa ($I^2 = 3\%$; $p = 0,31$).

Comparación de la mortalidad por todas las causas

Todos los estudios incluidos en este metaanálisis comunicaron los datos de mortalidad. Al agrupar los datos provenientes de ocho estudios (5.674 pacientes)⁽²¹⁻²⁸⁾, la TRC-D demostró reducir de manera significativa la mortalidad (20%) (OR: 0,8; IC 95%:

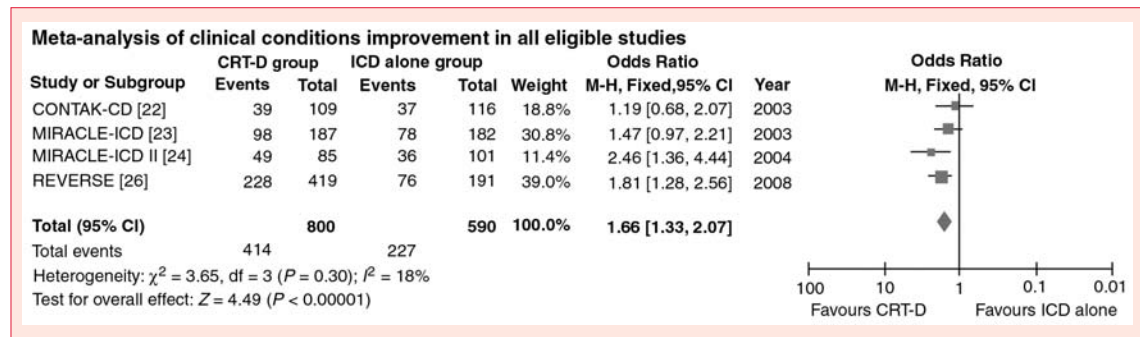


Figure 2. Meta-analysis of clinical conditions improvement.

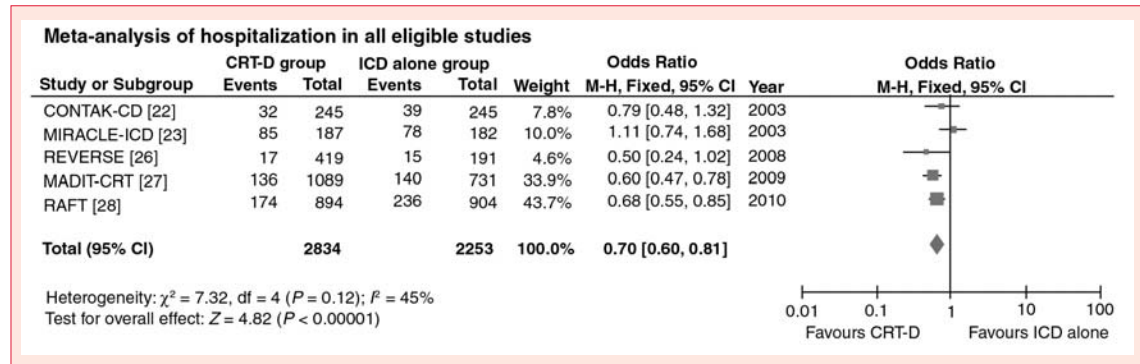


Figure 3. Meta-analysis of hospitalization.

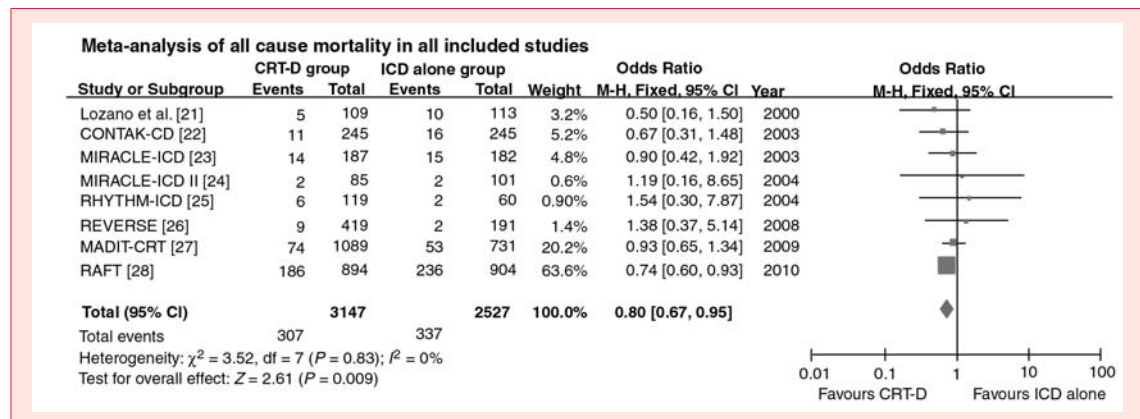


Figure 4. Meta-analysis of mortality.

0,67-0,95), comparado con la terapia DAI sola. El 9,8% de los pacientes (307) en el grupo de TRC-D alcanzaron este punto final, comparado con 337 pacientes (13,3%) en el grupo de DAI, y el beneficio absoluto en la reducción de la mortalidad fue de 3,5%. Para este efecto no se observaron evidencias de heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 0\%$; $p = 0,83$). Al excluir los estudios con diseño cruzado, el análisis de subgrupos para los estudios con diseño paralelo(23-28) seguía mostrando un efecto significativo sobre la reducción de la mortalidad en el grupo de TRC-D comparado con el grupo de DAI (OR: 0,81;

IC 95%: 0,68-0,97), sin evidencia de heterogeneidad ($I^2 = 0\%$; $p = 0,76$) (figura 4).

Los metaanálisis de subgrupo en los estudios que contaban con un período de seguimiento de tres o seis meses mostraron que la TRC-D disminuía la mortalidad comparado con el grupo de DAI, pero este efecto de reducción no fue significativo (OR: 0,73; IC 95%: 0,46-1,18), y no se observó evidencia de heterogeneidad ($I^2 = 0\%$; $p = 0,79$). Al incluir los estudios con un seguimiento mayor a 12 meses⁽²⁵⁻²⁸⁾, la TRC-D presentó una ventaja significativa para reducir la mortalidad comparado con el grupo de CDI

Table 4. Implantation success rate, and peri-implantation complication rates in the included randomized controlled trials

Study	Implantation success raten/N(%)	Peri-implantation death n/N(%)	Lead dislodgement or reposition n/N(%)	Infection n/N (%)	Mechanical damage* n/N(%)
CONTAK-CD 2003 ⁽²²⁾	501/567 (88.4)	12/567 (2.1)	NR	NR	NR
MIRACLE-ICD 2003 ⁽²³⁾	379/429 (88.3)	NR	47/369 (12.7)	NR	25/369 (6.8)
MIRACLE-ICD II 2004 ⁽²⁴⁾	191/210 (91.0)	1/191 (0.5)	16/210 (7.6)	NR	7/210 (3.3)
RHYTHM-ICD 2004 ⁽²⁵⁾	182/205 (88.8)	5/205 (2.4)	22/205 (10.7)	1/205 (0.5)	31/205 (15.1)
REVERSE 2008 ⁽²⁶⁾	621/642 (96.7)	NR	66/642 (10.3)	NR	13/642 (2.0)
MADIT-CRT 2009 ⁽²⁷⁾	1790/1.820 (98.4)	1/1.820 (0.1)	44/1.820 (2.4)	17/1.820 (0.9)	84/1.820(4.6)
RAFT 2010 ⁽²⁸⁾	1740/1.798 (96.8)	1/1.798 (0.1)	81/1.798 (4.5)	37/1.798 (2.1)	60/1.798 (3.3)
Total success or complication rates	5.404/5.671 (95.3)	20/4.581 (0.4)	276/5.044 (5.5)	55/3.823 (1.4)	220/5.044 (4.4)

* Mechanical damage consisted of peri-implantation adverse events such as pneumothorax or haemothorax, pericardial effusion or tamponade, and coronary sinus dissection or perforation.
NR: not reported

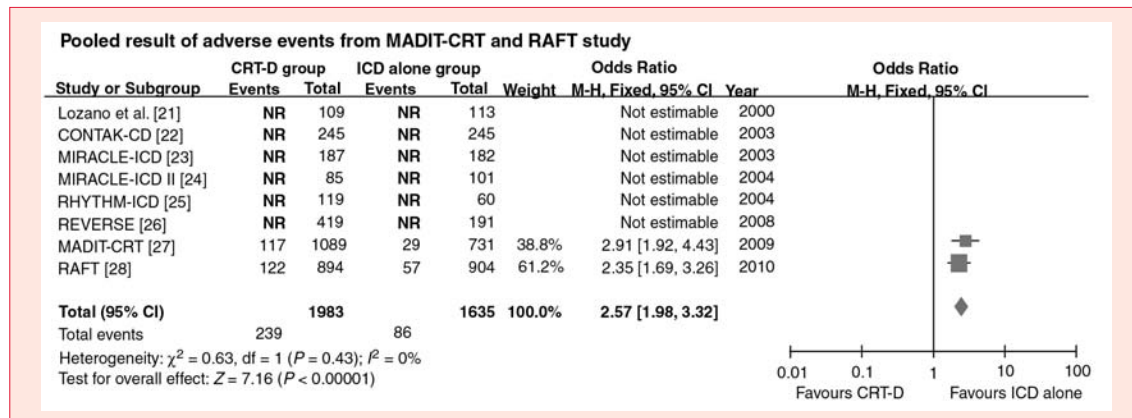


Figure 5. Meta-analysis of adverse events.

(OR: 0,81; IC 95%: 0,67-0,97), sin constatare una heterogeneidad apreciable ($I^2 = 0\%$; $p = 0,5$).

Al incorporar los estudios que predominantemente incluían a pacientes con las Clase I y II de NYHA^(24,26-28), la mortalidad del grupo de TRC-D fue significativamente inferior comparado con el grupo de CDI (OR: 0,8; IC 95%: 0,67-0,96), sin evidencia de heterogeneidad acompañante ($I^2 = 0\%$; $p = 0,59$). Al incluir los estudios que predominantemente registraron pacientes con Clase III y IV de NYHA^(21-23,25), se encontró un efecto estadísticamente insignificante (OR: 0,76; IC 95%: 0,48-1,21), y no se observó evidencia de heterogeneidad ($I^2 = 0\%$; $p = 0,66$).

Tasas de éxito y complicación de la implantación del dispositivo

Las tasas de éxito de la implantación del dispositivo y los eventos adversos periimplante se resumen en

la tabla 4. La tasa de éxito de la implantación varió entre 88,3% en el estudio MIRACLE-ICD⁽²³⁾ y 98,4% en el estudio MADIT-CRT⁽²⁷⁾, y la tasa global de éxitos de los estudios reunidos (que incluyen 5.671 pacientes) podría llegar a 95,3%.

En los datos agrupados (que incluyen 4.581 pacientes) se observó un porcentaje de 0,4% de mortalidad global peri- implantación. Alrededor de 5,5% de los pacientes incluidos (que incluyen 5.044 pacientes) presentaron problemas con los electrodos, como su desplazamiento o reposicionamiento. Hubo infecciones relacionadas con el dispositivo en 1,4% de los pacientes incluidos (abarcando 3.823 pacientes). Los daños mecánicos (neumotórax o hemotórax, derrame pericárdico o taponamiento, y disección o perforación del seno coronario) se vieron en 4,4% de los pacientes incluidos (5.044 pacientes).

Según surge de los datos disponibles de los estudios MADIT-CRT⁽²⁷⁾ y RAFT⁽²⁸⁾, con resultados

agrupados que incluyen a 3.618 pacientes, hubo 239 eventos adversos (12,1%) en el grupo de TRC-D, en tanto que hubo 86 eventos adversos (5,3%) en el grupo de terapia con DAI durante los primeros 30 días de la implantación del dispositivo. Los resultados agrupados revelaron que el grupo de TRC-D tenía una tasa de complicaciones estadísticamente más alta que el grupo de DAI (OR: 2,57; IC 95%: 1,98-3,32; figura 5). Se vio que todos estos eventos adversos, como neumotórax, hemotórax, hematoma del bolsillo, exploración del bolsillo, infecciones, desplazamiento y reposicionamiento del electrodo, y disección del seno coronario, aparecieron más frecuentemente en el grupo de TRC-D; en particular eso fue evidente en lo referente al riesgo de problemas con los electrodos y disección del seno coronario, los que fueron significativamente más altos entre los pacientes asignados al grupo de TRC-D.

Discusión

Pese a los muchos avances logrados en farmacoterapia, los resultados clínicos parecen no mejorar en paralelo en los pacientes con IC. La implantación del DAI ha dado pruebas de mejorar la tasa de supervivencia y reducir el riesgo de muerte súbita entre los pacientes de alto riesgo, pero la terapia DAI sola ha demostrado acompañarse de eventos recurrentes de IC⁽²⁹⁾. Por otra parte, como terapia adjunta efectiva para el manejo farmacológico, la TRC ha mostrado mejorar los resultados a corto y largo plazo de los pacientes con IC. Por ende, es razonable esperar que la TRC más DAI pudiera enlentecer el avance de la IC y brindar beneficios adicionales en la reducción de la morbi-mortalidad de estos pacientes.

Eficacia de la TRC

Se han realizado varios ensayos clínicos para comparar los beneficios de TRC-D con la terapia DAI en los pacientes con IC. Lozano y colaboradores⁽²¹⁾ realizaron el primer estudio multicéntrico aleatorizado. Sus resultados demostraron que la combinación de la estimulación biventricular con terapia DAI no mejoró la tasa de sobrevida. Posteriormente, el estudio CONTAK-CD⁽²²⁾, que registró 490 pacientes con Clase II y IV de NYHA, también observó una diferencia insignificante de las condiciones clínicas, el índice de hospitalización y la mortalidad entre los grupos de TRC-D y de DAI. No obstante ello, hubo cambios importantes en la mitad del proceso de este ensayo, por lo que sus resultados deben ser interpretados con cautela.

Los resultados de los estudios de la serie MIRACLE-ICD (MIRACLE-ICD y MIRACLE-ICD-II)^(23,24) no mostraron una mejora significativa en la supervivencia y reducción de las hospitalizaciones en la terapia TRC-D, comparado con la terapia DAI sola. Es de destacar que los cuatro estudios arriba mencionados tuvieron un período de seguimiento de solo seis meses. Los resultados del metaanálisis de subgrupos de estudios con un seguimiento menor a seis meses concordaron con los estudios de la serie MIRACLE-ICD. Entre las posibles explicaciones en estudios anteriores puede ser que se haya aplicado una farmacoterapia inadecuada (el porcentaje de pacientes que recibieron betabloqueantes fue $\leq 60\%$)⁽²¹⁻²³⁾, y puede haberse considerado un período de seguimiento relativamente breve, sin dar tiempo a que la TRC pudiera llegar al máximo de su efecto. Asimismo, en los estudios MADIT-CRT⁽²⁷⁾ y RAFT⁽²⁸⁾ se observaron los mismos resultados en el análisis de Kaplan-Meier durante las etapas tempranas del seguimiento, si bien sus resultados finales mostraron que TRC-D ofrecía más beneficios que DAI. Hay que interpretar que la TRC puede corregir la disincronía cardíaca y aumentar la eficiencia de la bomba cardíaca en un período breve, por lo que los pacientes que han comenzado a presentar síntomas de IC pueden ver un alivio rápido, lo que en parte puede explicar por qué nuestro metaanálisis de subgrupos de los estudios en el seguimiento de los seis meses mostró mejoras importantes en el estado general de los pacientes sometidos a TRC-D.

En los últimos tiempos se emprendieron tres estudios clínicos importantes que compararon TRC-D y DAI. El estudio REVERSE⁽²⁶⁾, realizado en 2008, registró 610 pacientes con Clase funcional I y II de NYHA y demostró que comparada con la terapia DAI, la TRC-D mejoró significativamente las condiciones clínicas y mostró una significación limítrofe de la reducción de la hospitalización durante un seguimiento de 12 meses. Si bien los pacientes del estudio REVERSE mostraron un mejor cumplimiento de las pautas de tratamiento farmacológico que los ensayos clínicos anteriores, este estudio no logró detectar diferencia de la mortalidad entre los grupos. Otro estudio, el ensayo MADIT-CRT⁽²⁷⁾, con 1.820 pacientes, mostró una importante reducción de los eventos IC no fatales en el grupo de TRC-D durante un seguimiento promedio de 2,4 años. No obstante ello, se observó un efecto neutro sobre la mortalidad global entre los grupos de TRC-D y de DAI, lo que puede ser atribuido al registro de pacientes con patología menos severa. El estudio más reciente RAFT⁽²⁸⁾ registró 1.798 pacientes con IC leve a moderada y los siguió por un tiempo promedio de 40 meses. Concluyó que

la hospitalización a largo plazo y la mortalidad global pueden reducirse sustancialmente gracias a la TRC combinada con terapia DAI comparado con la terapia DAI sola. En otra medida, los pacientes a quienes se les indicó TRC-D podrían recibir un beneficio máximo de supervivencia y de reducción de eventos de IC si tenían una expectativa de vida relativamente más larga.

Los resultados de nuestro metaanálisis pueden agregar información importante a los estudios existentes. Nuestro estudio incluyó ocho ensayos controlados aleatorizados que específicamente analizan TRC-D y DAI, donde se hizo un examen sistemático no solo de la eficacia sino también de la seguridad de los dos tratamientos. Además, los estudios incluyeron análisis de subgrupos con relación al diseño del estudio, el período de seguimiento y la categoría funcional de NYHA. Los resultados agrupados muestran que el estado general de los pacientes del grupo de TRC-D mejora más, y que se internan menos que los del grupo de DAI. Al comparar la mortalidad por todas las causas de los estudios, nuestros resultados muestran resultados similares a los de los metaanálisis anteriores. El análisis de los subgrupos reveló un efecto beneficioso favorable a la TRC-D en cuanto a la tasa de supervivencia, particularmente en los pacientes que fueron controlados durante suficiente tiempo.

Por falta de datos, nuestro estudio no incluyó análisis de subgrupos para la eficacia de la TRC-D de los pacientes con bloqueo de rama, intervalo QRS casi normal, y fibrilación auricular. Un metaanálisis reciente, que incluyó cuatro ensayos controlados aleatorizados, constató que TRC era eficaz para reducir los eventos de IC en pacientes con bloqueo de rama izquierda, pero la eficacia de TRC no fue tan evidente en los pacientes con otros tipos de bloqueos de conducción⁽³⁰⁾. Otro metaanálisis mostró resultados similares, sugiriendo que la TRC no mejoraba a los pacientes con bloqueo de rama derecha⁽³¹⁾. Se hicieron varios estudios para analizar la asociación entre la duración del QRS y la eficacia de la TRC. Sus resultados demuestran que entre los pacientes que habían sido sometidos a TRC, los que tenían un QRS ≥ 150 ms presentaban un número significativamente menor de eventos de IC que aquellos con un QRS < 150 ms^(32,33). Hasta la fecha, los estudios disponibles se contradicen en cuanto a si la TRC-D puede mejorar las condiciones clínicas de los pacientes con fibrilación auricular comparada con aquellos en ritmo sinusal^(34,35). Es posible que se necesiten estudios adicionales para dar una imagen clara de los pacientes tratados con TRC-D con estas características en particular.

Seguridad de la terapia de resincronización cardíaca

Si bien el beneficio de la TRC queda en evidencia en los estudios publicados, hay que tener en cuenta los posibles eventos adversos de la TRC. Nuestro análisis reveló que la tasa de implantación era exitosa en términos generales en 95% de los casos; sin embargo, es de destacar que la mortalidad peri-implante, la prevalencia de los problemas con los electrodos, y la infección vinculada a los dispositivos fue de 0,4%, 5,5%, y 1,4%, respectivamente (tabla 4). Con respecto a los eventos adversos de la TRC-D, los estudios MADIT-TRC⁽²⁷⁾ y RAFT⁽²⁸⁾ mostraron que había complicaciones que se presentaban con mayor frecuencia en los pacientes sometidos a TRC-D que los de DAI, como neumotórax, hematoma del bolsillo, infección vinculada al dispositivo, y problemas con las derivaciones. Nuestro estudio demostró resultados congruentes en lo que tiene que ver con los eventos adversos; en especial, el desplazamiento de electrodos y la disección del seno coronario siguen siendo problemas importantes. Si bien la mayoría de los eventos adversos pueden no ser fatales, ciertamente podría prolongar la hospitalización y así reducir la calidad de vida de los pacientes^(36,37). Por otro lado, hay que mencionar que este metaanálisis incluyó estudios que se extendieron por un rango de tiempo relativamente amplio (desde el año 2000), y efectivamente creemos que los resultados de las tasas de éxito de la implantación y las complicaciones pueden mejorar gracias a mejores técnicas que se den en el transcurso del tiempo.

Otra inquietud que persiste es que se haya sobrestimado la eficacia de la TRC-D porque los pacientes registrados en los ensayos fueron relativamente más jóvenes que los que se ven en la práctica clínica en el mundo real, ya que los pacientes de más edad soportan una peor carga de patología concomitante⁽³⁸⁾. Asimismo, hay evidencias que muestran que los implantes de TRC en la población son realizados por clínicos generales, considerando que la mayoría de los estudios incluidos provienen de centros clínicos grandes, no sería difícil especular una tasa de implantación menos exitosa y la aparición de un mayor número de eventos adversos periimplantación en los hospitales con menor nivel de formación^(39,40). Por lo tanto, los clínicos deben sopesar minuciosamente las ventajas y desventajas de la TRC-D durante el proceso de toma de decisiones.

Resumen

La revisión sistemática y el metaanálisis recogieron datos de estudios controlados aleatorizados para poder evaluar cabalmente la seguridad y eficacia de

la TRC-D en el tratamiento de pacientes con IC con una FEVI $\leq 35\%$ y QRS ≥ 120 ms. Nuestros resultados muestran que la TRC-D puede brindar más beneficios a la IC desde una perspectiva a largo plazo con respecto a la condición clínica, hospitalización y la mortalidad por todas las causas. Es de destacar que la TRC-D se acompañó de un riesgo significativamente mayor de presentar eventos adversos periimplantación. En el marco de la exploración de una estrategia optimizada para tratar a los pacientes con IC es preciso sopesar cuidadosamente los pros y contras de la TRC-D.

Agradecimientos

Agradecemos a todos los que participaron en el estudio.

Conflicto de intereses: ninguno declarado.

Fondos

Ninguno

Bibliografía

1. **Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K et al.** American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007;115:e69–171.
2. **Khand A, Gemmel I, Clark A, Cleland JGF.** Is the prognosis of heart failure improving? *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2284–6.
3. **Cleland JGF, Clark AL.** Delivering the cumulative benefits of triple therapy for heart failure. Too many cooks will spoil the broth. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1226–33.
4. **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.
5. **McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, Vandermeer B, Spooner C, Dryden DM et al.** Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. *JAMA* 2007;297:2502–14.
6. **Rivero-Ayerza M, Theuns DA, Garcia-Garcia HM, Boersma E, Simoons M, Jordaens LJ.** Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2006;27:2682–88. 1000 S. Chen et al. Downloaded from <http://europace.oxfordjournals.org/> at ESC Member (Europace) on November 27, 2013
7. **Thijssen J, van Rees JB, Venlet J, Borleffs CJ, Ho"ke U, Putter H et al.** The mode of death in implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization therapy with defibrillator patients: results from routine clinical practice. *Heart Rhythm* 2012;9:1605–12.
8. **Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA et al.** Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388–442.
9. **Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M et al.** American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: 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. *Europace* 2006;8:746–837.
10. **Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R et al; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators.** Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225–37.
11. **The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators.** Causes of death in the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1552–9.
12. **Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H et al.** Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996;335:1933–40.
13. **Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS et al; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators.** Prophylactic implantation of a defibrillator in

- patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877–83.
14. **Theuns DA, Smith T, Hunink MG, Bardy GH, Jordaens L.** Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2010;12:1564–70.
 15. **Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association.** Guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:e1–90.
 16. **Lubitz SA, Leong-Sit P, Fine N, Kramer DB, Singh J, Ellinor PT.** Effectiveness of cardiac resynchronization therapy in mild congestive heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail* 2010;12:360–6.
 17. **Wells G, Parkash R, Healey JS, Talajic M, Arnold JM, Sullivan S et al.** Cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2011; 183:421–9.
 18. **Bertoldi EG, Polanczyk CA, Cunha V, Ziegelmann PK, Beck-da-Silva L, Rohde LE.** Mortality reduction of cardiac resynchronization and implantable cardioverterdefibrillator therapy in heart failure: an updated meta-analysis. Does recent evidence change the standard of care? *J Card Fail* 2011;17: 860–6.
 19. **Adabag S, Roukoz H, Anand IS, Moss AJ.** Cardiac resynchronization therapy in patients with minimal heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:935–41.
 20. **Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP et al.** The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009; 339:b2700.
 21. **Lozano I, Bocchiardo M, Achtelik M, Gaita F, Trappe HJ, Daoud E et al; VENTAK CHF/CONTAK CD Investigators Study Group.** Impact of biventricular pacing on mortality in a randomized crossover study of patients with heart failure and ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1711–2.
 22. **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.
 23. **Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B et al; Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators.** Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003;289: 2685–94.
 24. **Abraham WT, Young JB, León AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA et al; Multicenter InSync ICD II Study Group.** Effects of cardiac re-synchronization 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.
 25. **U.S. Food and Drug Administration.** Summary of safety and effectiveness data. RHYTHM ICD. 2004. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf3/P030054b.pdf?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=RHYTHM-ICD&utm_content=1 (28 May 2012, date last accessed).
 26. **Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C; REVERSE (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) Study Group.** 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.
 27. **Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP et al.** MADIT-CRT Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329–38.
 28. **Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S et al.** Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385–95.
 29. **Goldenberg I, Moss AJ, Hall WJ, McNitt S, Zareba W, Andrews ML et al.** Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II Investigators. Causes and consequences of heart failure after prophylactic implantation of a defibrillator in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. *Circulation* 2006;113:2810–7.
 30. **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.

31. **Nery PB, Ha AC, Keren A, Birnie DH.** Cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction and right bundle branch block: a systematic review. *Heart Rhythm* 2011;8:1083-7.
32. **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.
33. **Stavrakis S, Lazzara R, Thadani U.** The benefit of cardiac resynchronization therapy and QRS duration: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23: 163-8.
34. **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.
35. **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.
36. **Chen S, Yin Y, Krucoff MW.** Effect of cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator on quality of life in patients with heart failure: a meta-analysis. *Europace* 2012; 14: 1602-7.
37. **Botto GL, Russo G.** Effect of cardiac resynchronization therapy on quality of life: the best gets the least. *Europace* 2012;14:1537-39.
38. **McAlister FA, Tu JV, Newman A, Lee DS, Kimber S, Cujec B et al.** How many patients with heart failure are eligible for cardiac resynchronization? Insights from two prospective cohorts. *Eur Heart J* 2006;27:323-9.
39. **Reynolds MR, Cohen DJ, Kugelmass 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; 47:2493-97.
40. **Al-Khatib SM, Lucas FL, Jollis JG, Mallenka DJ, Wennberg DE.** The relation between patients' outcomes and the volume of cardioverter-defibrillator implantation procedures performed by physicians treating Medicare beneficiaries. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1536-50. CRT-D: a meta-analysis of 5674 patients 1001 Downloaded from <http://europace.oxfordjournals.org/> at ESC Member (Europace) on November 27, 2013