

## Selección del modo de estimulación del marcapasos

A. OCHAGAVÍA CALVO Y F. BAIGORRI GONZÁLEZ

Centre de Crítics. Hospital de Sabadell. Corporació Parc Taulí-Institut Universitari.  
Universidad Autónoma de Barcelona. España.

La estimulación cardíaca permanente constituye una terapia ampliamente reconocida en el tratamiento de varios tipos de bradicardia, fundamentalmente el bloqueo auriculoventricular y la enfermedad del nodo sinusal. Inicialmente, los marcapasos implantados estimulaban una sola cámara cardíaca, siendo utilizados más frecuentemente los dispositivos de estimulación en el ventrículo derecho. En los años 80, el desarrollo tecnológico del marcapasos se centró en el mantenimiento de la sincronía auriculoventricular, denominada «estimulación fisiológica» del corazón, lo que permitió la aparición de marcapasos de doble cámara (DDD, DDDR). A pesar de las ventajas teóricas de estos dispositivos bicamerales, la implantación es más compleja y su precio es más elevado. Por este motivo, el modo óptimo de selección del marcapasos continúa siendo motivo de debate.

En la actualidad, los resultados disponibles de los múltiples estudios que analizan los beneficios clínicos y fisiológicos de los diferentes modos de estimulación permiten concluir que los marcapasos fisiológicos reducen el riesgo de desarrollar fibrilación auricular pero no mejoran la supervivencia ni reducen el riesgo de accidente vascular cerebral. Por otro lado, la reducción del síndrome de marcapasos no es un hallazgo constante en todos los estudios.

En nuestra práctica clínica, en el momento de decidir la selección del modo de estimulación del marcapasos deberemos considerar estos resultados junto a otros factores como son las ca-

racterísticas del paciente (edad, enfermedades asociadas, expectativa de vida). Asimismo, los datos derivados de los análisis coste-efectividad deberían integrarse en la información disponible para la toma de decisiones.

**PALABRAS CLAVE:** *marcapasos, estimulación fisiológica, modo de estimulación.*

### SELECTION OF PACEMAKER STIMULATION MODE

Permanent cardiac pacing is a widely recognized therapy used for the treatment of several types of bradycardia, atrioventricular (AV) block and sinoatrial node disease mainly. In the beginning, implantable cardiac pacemakers stimulated just one cardiac chamber and right ventricle pacing were the most frequently used devices. In the 1980s, pacemaker's technology focus on restoring AV synchrony, named «physiologic» cardiac pacing, allowing the development of dual-chamber pacemakers (DDD, DDDR). Even though theoretical advantages of dual-chamber devices, its implantation is more complicated and expensive. For these reasons, the selection of the optimum mode of pacing is still controversial.

Nowadays, available results from many trials that analyze clinical and physiological benefits of the different pacing modes, allow us to conclude that physiologic pacemakers reduce the risk of atrial fibrillation but do not improve survival and do not reduce the risk of stroke. By other hand, the reduction of pacemaker syndrome is not a constant finding in all the trials.

In our clinical practice, when we have to select the pacing mode we have to take in account these results together with other factors as patient's characteristics (age, comorbidity and life expectancy). Also, data from cost-effectiveness analysis should be added to the available information for the making decision.

Correspondencia: Dr. A. Ochagavía.  
Centre de Crítics.  
Hospital de Sabadell, CSPT.  
Parc Taulí, s/n.  
08208 Sabadell, Barcelona. España.  
Correo electrónico: aochagavía@cspt.es

Manuscrito aceptado el 25-IV-2005.

**KEY WORDS:** *pacemaker, physiologic pacing, pacing mode.*

## INTRODUCCIÓN

La estimulación cardíaca permanente constituye una terapia ampliamente reconocida en el tratamiento de varios tipos de bradicardia, fundamentalmente el bloqueo auriculoventricular y la enfermedad del nodo sinusal, y ha supuesto un notable cambio en la evolución y pronóstico de estas patologías.

La moderna era de la estimulación cardíaca comienza en Estocolmo en 1958, cuando Senning y Elmqvist implantaron el primer marcapasos en humanos mediante toracotomía. Inicialmente, los marcapasos eran capaces solamente de estimular una cámara del corazón, siendo utilizados más frecuentemente los dispositivos de estimulación en el ventrículo derecho. Posteriormente en los años 80, el foco de atención en el desarrollo tecnológico del marcapasos se centró en el mantenimiento de la sincronía auriculoventricular (AV), denominada «estimulación fisiológica» del corazón, dando lugar a la aparición de marcapasos de doble cámara (DDD, DDDR) (tabla 1). Estos dispositivos preservan la estimulación secuencial AV y, en consecuencia, se aproximan mejor a la función fisiológica normal. Sin embargo, son más complejos de implantar, poseen un mayor número de complicaciones, y son más caros. Además, a esto se añade la falta de una clara evidencia de las ventajas de estos aparatos más complejos. Por este motivo, aunque los marcapasos «fisiológicos» poseen ventajas teóricas, el modo óptimo de selección del marcapasos continúa siendo motivo de debate. Esta es la discusión en la que se va a centrar esta revisión, dejando a un lado la terapia de resincronización cardíaca (estimulación de una tercera cámara cardíaca con la colocación de una tercera sonda en el seno coronario) como una alternativa específica en el subgrupo de pacientes con insuficiencia cardíaca y trastornos de la conducción intraventricular, refractarios al tratamiento médico óptimo.

Connolly et al<sup>1</sup> describieron en 1996 el dilema del uso de la estimulación bicameral (DDD) o ventricular (VVI) en los siguientes términos: «Hay razones para pensar que los marcapasos de doble cámara mejoran la tolerancia a la estimulación cardíaca y reducen la morbilidad y la mortalidad» y concluyen «si estas expectativas teóricas y observaciones fisiológicas están efectivamente asociadas con un beneficio clínico importante requieren una evaluación prospectiva y cuidadosa». De hecho, a pesar del entusiasmo en Estados Unidos y otros países más desarrollados por la implantación de marcapasos bicamerales, el marcapasos ventricular es el más utilizado en el mundo. Probablemente, esta situación es reflejo de razones económicas y la falta de experiencia en la implantación de electrodos auriculares y generadores basados en el sentido auricular. Concretamente en España, según el registro MAMI del año 2003 de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y de Unidades Coronarias<sup>2</sup>, los marcapasos DDD/DDDR constituyeron

**TABLA 1. Glosario de términos de electro-estimulación**

AAI	Estimulación auricular con inhibición. Marcapasos unicameral con una única sonda colocada en aurícula
VVI	Estimulación ventricular con inhibición. Marcapasos unicameral con una única sonda colocada en ventrículo
DDD	Estimulación e inhibición doble. Marcapasos bicameral con dos sondas colocadas en aurícula y ventrículo
VDD	Estimulación e inhibición doble. Marcapasos bicameral con una sola sonda colocada en ventrículo
Modulación de frecuencia	La frecuencia de estimulación se modifica con las necesidades fisiológicas y está modulada por un sensor que detecta el ejercicio o las necesidades metabólicas. Se especifica por el sufijo «R» (p. ej. VVIR o DDDR)
Estimulación fisiológica	Estimulación basada en la actividad auricular y que preserva la sincronía auriculoventricular

el 24% de los implantes frente a un 50% de VVI/VVIR, 24% VDD/VDDR y 2% AAI/AAIR, observándose de manera notable un incremento progresivo de la implantación de marcapasos «fisiológicos» durante los últimos años.

La cantidad de factores de confusión no controlados que existen en los estudios observacionales epidemiológicos, incluso en aquellos bien diseñados, ha motivado el desarrollo de estudios aleatorizados a gran escala que nos puedan proporcionar más información acerca de la superioridad de un tipo de estimulación cardíaca sobre otra. En este sentido, actualmente se están publicando los primeros resultados de estudios multicéntricos con un amplio número de pacientes y revisiones exhaustivas acerca de la idoneidad del modo de selección de marcapasos.

Los diferentes modos de selección de marcapasos pueden compararse con respecto a la capacidad de ejercicio, la calidad de vida, distintos eventos clínicos como insuficiencia cardíaca o presencia de fibrilación auricular, la mortalidad y los costes económicos. A continuación se comentan los datos aportados al respecto por estos estudios recientes y sus implicaciones en la práctica clínica habitual.

## SINCRONÍA AURICULOVENTRICULAR Y BENEFICIO CLÍNICO

Múltiples estudios han demostrado la superioridad hemodinámica de la estimulación secuencial AV sobre la estimulación ventricular documentándose un incremento del gasto cardíaco con los marcapasos que preservan la sincronía AV. Sin embargo, hasta la fecha, diferentes estudios han fracasado en demostrar qué grupo de pacientes logrará un mayor beneficio del mantenimiento de la sincronía AV.

El hallazgo de esta mejoría en el gasto cardíaco podría conducirnos a extrapolar los resultados he-

modinámicos a un contexto clínico y concluir que los marcapasos fisiológicos podrían reducir la mortalidad, el riesgo de fallo cardíaco y mejorarían la calidad de vida. Sin embargo, algunas de estas conclusiones lógicas no han sido demostradas en estudios clínicos recientes.

Como ya hemos mencionado, el marcapasos bicameral es el más comúnmente utilizado en Estados Unidos. Diversos estudios epidemiológicos, alguno de los cuales revisó más de 36.000 implantes, mostraron una mortalidad más baja con marcapasos bicamerales comparados con los unicamerales ventriculares<sup>3,4</sup>. Este hallazgo parecía sugerir que demostrar una mejoría en la mortalidad de forma prospectiva era sólo una formalidad y argumentaba la decisión de la implantación mayoritaria de los marcapasos más complejos. Sin embargo, los expertos pidieron precaución en la interpretación de estos datos y animaron a esperar los resultados de los grandes estudios aleatorizados.

Andersen et al<sup>5</sup> publicaron en 1994 los resultados del primer estudio aleatorio que comparaba la estimulación AAI y VVI. Se incluyeron 225 pacientes con disfunción del nodo sinusal (SSS) con conducción AV y QRS normal. En una primera publicación con un seguimiento de 3,3 años no se encontraron diferencias en la supervivencia ni en la incidencia de fibrilación auricular. En un seguimiento más prolongado se encontró que la mortalidad de causa cardiovascular tuvo lugar en 19 pacientes del grupo de marcapasos auricular y en 39 pacientes del grupo con marcapasos ventricular ( $p = 0,0065$ ). Por otro lado, se mostraron ventajas adicionales a largo plazo de los marcapasos auriculares con respecto al fallo cardíaco, hallándose que la clase funcional fue significativamente más baja comparada con el grupo de marcapasos ventricular. Asimismo, la proporción de pacientes que no presentaron fibrilación auricular crónica fue significativamente más alto en el grupo de marcapasos auricular.

Los marcapasos auriculares utilizados en este estudio fueron AAI, los cuales conservan la sincronía AV, pero son implantados en un porcentaje pequeño de pacientes en la práctica clínica habitual por el riesgo de aparición de bloqueo AV en la evolución. Por esta razón, la controversia existente acerca del modo de estimulación del marcapasos se centra fundamentalmente en la selección de un marcapasos bicameral frente a un marcapasos unicameral ventricular. En consecuencia, la mayoría de los estudios que están siendo publicados en los últimos años comparan estas dos formas de estimulación cardíaca permanente.

Los dos estudios más importantes sobre estimulación ventricular, *The Canadian Trial of Physiologic Pacing* (CTOPP)<sup>6</sup> y *The Mode Selection Trial in Sinus Node Dysfunction* (MOST)<sup>7</sup>, no han reproducido los resultados de Andersen et al<sup>5</sup>. En ninguno de los dos grandes estudios se encontraron diferencias en la supervivencia en los pacientes con marcapasos auriculares y ventriculares.

En el estudio CTOPP<sup>6</sup>, publicado en el año 2000, se incluyeron 2.568 pacientes con bradicardia sintomática que requirieron marcapasos permanente y que fueron asignados de manera aleatoria a marcapasos con sensado/estimulación auricular, de los que el 95% eran DDD o DDDR, o a ventricular (VVI, VVIR). Se realizó un seguimiento de tres años. El objetivo primario combinado de accidente vascular cerebral (AVC) y muerte de origen cardiovascular no fue significativamente diferente entre las dos modalidades, con un porcentaje anual de muerte o accidente vascular cerebral de 4,9% en el grupo de marcapasos auricular y 5,5% en los ventriculares ( $p = 0,33$ ). Por otra parte, el porcentaje anual de fibrilación auricular fue más bajo en el grupo de marcapasos con sensado auricular (5,3%) frente al grupo con marcapasos ventricular (6,6%) ( $p = 0,05$ ), lo que supone una disminución de riesgo absoluto del 3,9% y de riesgo relativo del 19%.

El estudio MOST<sup>7</sup>, que se publicó en el año 2002 e incluía 2.010 pacientes con disfunción del nodo sinusal, comparó el marcapasos ventricular con frecuencia cardíaca autorregulable (VVIR) con el marcapasos de doble cámara (DDDR). El objetivo primario fue la combinación de AVC no fatal o muerte de cualquier causa. Después de una media de seguimiento de 33 meses no se encontraron diferencias en el objetivo primario en la mortalidad de cualquier causa ni en la mortalidad de origen cardiovascular entre los dos grupos de tratamiento. Sin embargo, hubo un menor número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en el grupo de marcapasos bicameral (10,3%) comparado con el grupo de marcapasos ventricular (12,3%,  $p = 0,021$ ) y un riesgo un 21% más bajo de desarrollar fibrilación auricular ( $p = 0,008$ ).

La revisión realizada por la Cochrane en 2005<sup>8</sup> sobre el marcapasos bicameral frente al unicameral para el SSS y el bloqueo AV, analizó los ensayos clínicos controlados existentes en la actualidad. Se encontró que para todas las causas de mortalidad, AVC e insuficiencia cardíaca había una tendencia hacia un beneficio del marcapasos bicameral (mortalidad: OR 0,94, IC 95% 0,80-1,12; accidente cerebrovascular: OR 0,75, IC 95% 0,54-1,04; insuficiencia cardíaca: OR 0,80, IC 95% 0,64-1,00) aunque ninguna de estas diferencias alcanzó significación estadística. Una de las razones que proponen Lamas et al en su revisión<sup>9</sup> para explicar la ausencia de beneficio clínico de los marcapasos fisiológicos es la persistencia de la asincronía ventricular. Actualmente, la secuencia de activación ventricular está siendo considerada de similar importancia a la sincronía AV, sugiriéndose que son dos componentes independientes y aditivos a la hora de contribuir a la mejora hemodinámica de la estimulación cardíaca permanente. La asincronía ventricular se origina debido a que el marcapasos situado en el ventrículo derecho da lugar a una contracción asincrónica que se asemeja a los efectos de un bloqueo de rama izquierda espontáneo, el cual produce disminución de la fracción de eyección septal y global, según se ha constatado mediante técnicas invasivas y no invasivas. Estudios realizados en pacientes portadores de marcapasos han encontrado hallazgos similares durante la estimulación ventricu-

lar<sup>10</sup>. Por esta razón, el porcentaje de estimulación ventricular constituye un aspecto importante en la valoración de los estudios que comparan modos de estimulación. Aquellos pacientes que presentan estimulación ventricular muy ocasionalmente debido a pausas sinusales, probablemente tengan una evolución similar con marcapasos ventricular comparado con marcapasos de doble cámara, con independencia de los beneficios fisiológicos potenciales de estos últimos. En la actualidad, diversos grupos están investigando el grado de importancia de la sincronía ventricular en el hallazgo de beneficio clínico de los pacientes portadores de marcapasos.

La existencia de asincronía ventricular podría explicar entonces las discrepancias en los resultados entre los estudios de Andersen<sup>5</sup> y los grandes estudios aleatorios MOST y CTOPP<sup>6,7</sup>. En el grupo de marcapasos fisiológico de Andersen el dispositivo utilizado era AAI, por lo que sólo podía estimularse la aurícula, sin embargo, en los otros dos estudios el «marcapasos fisiológico» utilizado fue un dispositivo bicameral, el cual estimula el ventrículo dependiendo de la conducción AV espontánea y del retraso AV programado.

## SÍNDROME DEL MARCAPASOS

El síndrome del marcapasos o «intolerancia a la estimulación ventricular» consiste en una constelación de síntomas y signos tales como síncope, disnea, dolor torácico, palpitaciones, edemas o letargia, secundarios a la pérdida de la sincronía AV. Se conoce actualmente que el síndrome del marcapasos constituye una compleja interacción de cambios neurohumorales, autonómicos y vasculares que conducen finalmente a consecuencias hemodinámicas sintomáticas.

La incidencia del síndrome de marcapasos en pacientes portadores de marcapasos en modo VVI(R) presenta grandes variaciones en la bibliografía, con cifras que oscilan del 7% al 10% hasta el 83%<sup>5,6,7,11</sup>. Esta variación se debe a que no existe una definición universal para el síndrome del marcapasos y a que este tipo de síntomas se presentan con frecuencia en los pacientes con patología cardíaca, sean portadores o no de marcapasos.

Los estudios clínicos realizados en Estados Unidos y los estudios europeos o canadienses han mostrado resultados dispares acerca de la incidencia y manifestaciones clínicas del síndrome del marcapasos. En el estudio MOST<sup>7</sup> el síndrome del marcapasos constituyó la razón principal de «cruzamiento», es decir, cambio de estimulación VVI a DDD, de los 996 pacientes con estimulación ventricular (48,9%). Sin embargo, el estudio de Andersen<sup>5</sup> y CTOPP<sup>6</sup> muestran conclusiones opuestas en la incidencia y consecuencias del síndrome del marcapasos. En estos dos estudios se aleatorizó el dispositivo implantado (*hardware randomization*) no el programa (*software randomization*) como en el estudio anterior, lo que conllevó la necesidad de reemplazo quirúrgico para cambiar el modo de estimulación. El porcentaje de

cruzamiento fue más bajo: 5% en CTOPP y un 1,8% en el trabajo de Andersen, lo que probablemente refleja que la decisión de cambiar de un modo unicameral a uno bicameral puede estar influida por la dificultad para lograr el cambio de estimulación.

La revisión Cochrane<sup>8</sup> mostró que la incidencia del síndrome de marcapasos en estudios paralelos (los pacientes son asignados al azar para recibir un sistema de estimulación unicameral o uno bicameral; estudios de largo período de seguimiento) fue mayor para los pacientes que recibieron el modo de marcapasos ventricular que para aquellos que recibieron el bicameral. La *odds ratio* de Peto combinada para los síntomas del síndrome del marcapasos, en función de tres estudios fue OR 0,11 (IC 95%: 0,08 a 0,14). El análisis de estudios cruzados (*crossover*; todos los pacientes tienen implantado un sistema de estimulación bicameral que posteriormente se programa a uno de los dos modos de estimulación: ventricular unicameral o bicameral. Estudios con corto período de seguimiento) agrupó los datos de 9 estudios y también encontró una reducción estadísticamente significativa en el número total de síntomas del síndrome de marcapasos con el marcapasos bicameral en comparación con el ventricular unicameral (diferencia de medias estandarizada: -0,74; IC del 95%: -0,95 a -0,52).

## DATOS DE CALIDAD DE VIDA

Si no hay beneficios claros en mortalidad de la estimulación bicameral, aunque sí una tendencia a reducir la incidencia de fibrilación auricular y síndrome de marcapasos, entonces ¿tiene esto repercusión en calidad de vida? El estudio MOST<sup>7</sup> informó de una mejoría pequeña pero estadísticamente significativa en 6 de 8 subpuntuaciones del SF-36<sup>12</sup> durante un período de 4 años con el marcapasos bicameral. El ensayo PASE<sup>11</sup> no encontró diferencias significativas para ninguna de las subescalas SF-36 en el grupo con bloqueo AV, mientras que en el grupo con SSS hubo diferencias significativas a favor del marcapasos bicameral a los tres meses en las puntuaciones para el rol físico, la función social y las subescalas del rol emocional. Diversos estudios cruzados (*crossover*)<sup>13,14</sup> han investigado la calidad de vida y no han encontrado diferencias en este aspecto entre el modo ventricular unicameral y el bicameral. Ningún estudio encontró una mejoría estadísticamente significativa en la calidad de vida para los pacientes con marcapasos ventricular unicameral independiente del instrumento de evaluación usado, aunque la amplia gama de mediciones utilizada hace difícil agrupar el resultado de calidad de vida de todos los estudios.

## COSTES

Es cada vez más evidente que la relación entre profesionales sanitarios y pacientes se ha transformado en un triángulo en el que la sociedad está siempre presente. No hay que olvidar que los médicos asignamos el 70% de los recursos sanitarios con

nuestras decisiones, tanto diagnósticas como terapéuticas, realizadas en condiciones de incertidumbre. Por este motivo, la evolución de la práctica de la Medicina incluye, más que nunca, además del fundamento en la evidencia disponible y la orientación hacia las utilidades del usuario, la interiorización del concepto de coste de oportunidad. A este respecto, el coste del marcapasos se incrementa a medida que aumenta su grado de complejidad y sofisticación. El coste de un marcapasos bicameral excede al de un marcapasos unicameral en al menos 1.500 euros (coste del generador y del segundo electrodo). Los gastos de la implantación y las complicaciones de estos dispositivos también son mayores en comparación a los marcapasos de cámara única. Con el objetivo de profundizar en estas cuestiones se están llevando a cabo varios estudios que incluyen un análisis económico para llegar a estimar el coste-beneficio de la implantación de dispositivos más complejos y poder integrar estos datos en la información disponible para la toma de decisiones.

### CONCLUSIONES: IMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Los autores que realizaron la revisión Cochrane<sup>8</sup> concluyen que, sobre la base de 5 ensayos controlados de asignación al azar, paralelos, y de 26 cruzados (*crossover*), se observa un beneficio clínico con el marcapasos bicameral, en comparación con el ventricular unicameral. En concreto, el análisis combinado demostró una reducción significativa en la fibrilación auricular y del síndrome del marcapasos con el marcapasos bicameral. Sin embargo, añaden que se necesitan pruebas clínicas adicionales, sobre todo con respecto al efecto del marcapasos bicameral y el ventricular unicameral sobre la calidad de vida, los resultados adversos a largo plazo y la mortalidad con relación al paciente y el efecto sobre los pacientes con bloqueo AV y SSS respectivamente u otras indicaciones relevantes.

Lamas y Ellenbogen<sup>9</sup>, en su revisión acerca de la evidencia del modo de estimulación de marcapasos, defienden que los beneficios clínicos y fisiológicos de cada tipo de marcapasos deberían ser evaluados antes de tomar la decisión del modo de selección del dispositivo implantado y resaltan la importancia de separar los distintos resultados basándose en la uniformidad de los hallazgos en los diferentes estudios. De esta manera los clasifican en:

1) Hallazgos de beneficio, uniformes en los estudios: marcapasos fisiológicos reducen el riesgo de desarrollar fibrilación auricular.

2) Hallazgos de beneficio pero no uniformes en los diferentes estudios: marcapasos fisiológicos reducen el riesgo alto de síndrome de marcapasos y reducen el riesgo de fallo cardíaco (MOST)<sup>7</sup>.

3) Hallazgos de ningún beneficio, uniformes en todos los estudios: marcapasos fisiológicos no mejoran la supervivencia y no reducen el riesgo de AVC.

En nuestra práctica clínica, en el momento de decidir la selección del modo de estimulación del mar-

capasos deberemos conjugar estos resultados con la alteración específica del ritmo y las características del paciente en edad, enfermedades asociadas y expectativa de vida, entre otras. En la medida que los análisis coste-efectividad estén disponibles habría que aspirar a que este análisis fuera lo más explícito posible.

### Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses

### BIBLIOGRAFÍA

1. Connolly SJ, Kerr C, Gent M, Yusuf S. Dual-chamber versus ventricular pacing: critical appraisal of current data. *Circulation*. 1996;94:578-83.
2. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y de Unidades Coronarias (SEMICYUC) [página principal en Internet]. Registro MAMI 2003. Disponible en: <http://www.semicyuc.org/sp/index-grupos-trabajo.htm>.
3. Hesselton AB, Parsonnet V, Bernstein AD, Bonavita GJ. Deleterious effects of long-term single-chamber ventricular pacing in patients with sick sinus syndrome: the hidden benefits of dual-chamber pacing. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:1542-9.
4. Lamas GA, Pashos CL, Normand SL, McNeil B. Permanent pacemaker selection and subsequent survival in elderly Medicare pacemaker recipients. *Circulation*. 1995;91:1063-9.
5. Andersen HR, Thuesen L, Bagger JP, Vesterlund T, Thompson PE. Prospective randomised trial of atrial versus ventricular pacing in sick-sinus syndrome. *Lancet*. 1994;344:1523-8.
6. 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;342:385-91.
7. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, Silverman R, Leon A, Yee R, et al. Mode Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med*. 2002;346:1854-62.
8. Dretzke J, Toff WD, Lip GY, Raftery J, Fry-Smith A, Taylor R. Marcapasos bicamerales versus de una sola cámara para el síndrome sinusal y el bloqueo auriculoventricular (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005. Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com/clubplus/clubplus.asp/>. (Traducida de: The Cochrane Library, 2005 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
9. Lamas GA, Ellenbogen KA. Evidence base for pacemaker mode selection. *Circulation*. 2004;109:443-51.
10. Rosenqvist M, Isaaq K, Botvinick EH, Dae MW, Cockrell J, Abbott JA, et al. Relative importance of activation sequence compared to atrioventricular synchrony in left ventricular function. *Am J Cardiol*. 1991;67:148-56.
11. 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.
12. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36 health survey: manual and interpretation guide. Boston: Health Institute, New England Medical Center; 1993.
13. Höjjer CJ, Brand J, Willenheimer R, Juul-Møller S, Bostrom PA. Improved cardiac function and quality of life following upgrade to dual chamber pacing after long-term ventricular stimulation. *Eur Heart J*. 2002;23:490-7.
14. Lau CP, Tai YT, Leung WH, Wong CK, Lee P, Chung FL. Rate-adaptative pacing in sick sinus syndrome: effects of pacing modes and intrinsic conduction on physiological responses, arrhythmias, symptomatology and quality of life. *Eur Heart J*. 1994;15:1445-55.