

# Directrices Brasileñas de Dispositivos Cardíacos Electrónicos Implantables (DCEI) - Parte III

Sociedad Brasileña de Arritmias Cardíacas - Sobrac/SBC y  
Departamento de Estimulación Cardíaca Artificial - **Deca/SBCCV**(\*)

**Editor:**

Martino Martinelli Filho (SP)

**Coeditor:**

Leandro Ioschpe Zimmerman (RS)

**Coordinadores Generales:**

Adalberto Menezes Lorga (SP)

José Tarcisio Medeiros de Vasconcelos (SP)

**Relatores:**

Adalberto Lorga Filho (SP)

Alexsandro Alves Fagundes (BA)

Álvaro Roberto Costa Barros (RN)

Ângelo Amato Vincenzo De Paola (SP)

Anísio Pedrosa (SP)

César José Grupi (SP)

Denise Tessariol Hachul (SP)

Eduardo Argentino Sosa (SP)

Fábio Sandoli de Brito (SP)

Fernando Antônio Lucchese (RS)

Guilherme Fenelon (SP)

Hélio Lima de Brito Júnior (MG)

Henrique César de Almeida Maia (DF)

Jacob Atié (RJ)

José Carlos de Andrade (SP)

José Carlos Moura Jorge (PR)

Júlio César de Oliveira (MS)

Luiz Antonio Castilho Teno (SP)

Luiz Pereira de Magalhães (BA)

Mauricio Ibrahim Scanavacca (SP)

Paulo de Tarso Jorge Medeiros (SP)

Reynaldo de Castro Miranda (MG)

Ricardo Alkmim Teixeira (MG)

Ricardo Ryoshim Kuniyoshi (ES)

Roberto Costa (SP)

Sérgio Freitas de Siqueira (SP)

Silas dos Santos Galvão Filho (SP)

Silvana A. D. Nishioka (SP)

**Consejo Nacional de Directrices:**

Anis Rassi Jr (GO) - Coordinador

Antonio Carlos de Camargo Carvalho (SP)

Carisi Anne Polanczyk (RS)

Jadelson Pinheiro Andrade (BA)

José Antonio Marin-Neto (SP)

Júlio César Vieira Braga (BA)

Mário Sérgio Coutinho (SC)

Max Grinberg (SP)

Renato Abdala Karam Kalil (RS)

Roberto Bassan (RJ)

(\*) Artículo elaborado por la Sociedad Brasileña de Arritmias Cardíacas - Sobrac/SBC y Departamento de Estimulación Cardíaca Artificial - **Deca/SBCCV**.

Las siglas entre paréntesis se refieren a los Estados de la Federación brasileña: SP (São Paulo), RS (Rio Grande do Sul), BA (Bahia), RN (Rio Grande do Norte), MG (Minas Gerais), DF (Distrito Federal), RJ (Rio de Janeiro), PR (Paraná), MS (Mato Grosso do Sul), ES (Espírito Santo), SC (Santa Catarina) y GO (Goiás).

Dirección para correspondencia: Martino Martinelli Filho - Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas. Rua Estevão Baião, 750, CEP: 04624-002 - São Paulo - SP. Brasil. [martino@incor.usp.br](mailto:martino@incor.usp.br)

Sociedad Brasileña de Arritmias Cardíacas - Sobrac/SBC y Departamento de Estimulación Cardíaca Artificial - *Deca*/SBCCV. Directrices brasileñas de Dispositivos Cardíacos Electrónicos Implantables (DCEI) - Parte III. Relampa 2008; 21(3): 204-217.

**RESUMEN:** Todavía hay pocos conocimientos relativos al uso de la estimulación cardíaca en situaciones especiales (insuficiencia cardíaca, arritmias malignas), debido a su difusión reciente en la estimulación multisitio en miocardiopatías dilatadas y la prevención de la muerte súbita por taquiarritmias. La proposición de directrices para su utilización es de fundamental importancia una vez que se acumulan en la literatura evidencias de sus impactos positivos en la sobrevida y la calidad de vida de pacientes con cuadros clínicos graves. La estimulación con cardioversor-desfibrilador implantable (CDI) y resincronizador cardíaco (RC) requiere del experto mayor conocimiento del paciente, lo que involucra detalles de su historia clínica y sus exámenes complementarios. El uso de dispositivos implantables sofisticados comprende costos financieros que repercuten en el sistema de salud. Su indicación precisa y el ajuste adecuado de sus parámetros en el post operatorio permiten distinguir a los profesionales competentes en los días actuales, en los que impera la medicina generalista.

**DESCRIPTORES:** cardioversor-desfibrilador implantable, resincronizador cardíaco, muerte súbita, taquiarritmias, insuficiencia cardíaca.

#### Abreviaturas

AD	= Atrio derecho	IEM	= Interferencias electromagnéticas
BAV	= Bloqueo atrioventricular	IVV	= Intervalo interventricular
BAVT	= Bloqueo atrioventricular total	LECE	= Laboratorio de Evaluación Clínica Electrónica
BIV	= Bloqueo intraventricular	MAVD	= Miocardiopatía arritmogénica ventricular derecha
BRA	= Bloqueadores de los receptores de la angiotensina II	MCH	= Miocardiopatía hipertrófica
BRI	= Bloqueo de rama izquierda	MCHO	= Miocardiopatía hipertrófica obstructiva
CDI	= Cardioversor desfibrilador implantable	MP	= Marcapasos
CF	= Clase funcional	MSC	= Muerte súbita cardíaca
DCEI	= Dispositivos cardíacos electrónicos implantables	NE	= Nivel de evidencia
DNS	= Disfunción del nodo sinusal	NYHA	= New York Heart Association
ECA	= Estimulación cardíaca artificial	QoL	= Calidad de vida
ECG	= Electrocardiograma	RC	= Resincronizador cardíaco
EEF	= Estudio electrofisiológico	RF	= Radiofrecuencia
EV	= Extrasistolia ventricular	RNM	= Resonancia nuclear magnética
FA	= Fibrilación atrial	SB	= Síndrome de Brugada
FC	= Frecuencia cardíaca	SNM	= Síndrome neuromediado
FEVI	= Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	SQTLc	= Síndrome de QT largo congénito
FV	= Fibrilación ventricular	SSC	= Síndrome del seno carotideo
HV	= Intervalo básico electrofisiológico	SVF	= Sensor de variación de frecuencia
IAM	= Infarto agudo del miocardio	TDI	= Doppler de tejido
IAV	= Intervalo atrioventricular	TRC	= Terapia de resincronización cardíaca
IC	= Insuficiencia cardíaca	TV	= Taquicardia ventricular
ICC	= Insuficiencia cardíaca congestiva	TVNS	= Taquicardia ventricular no sostenida
ICO	= Insuficiencia coronaria obstructiva	TVPC	= Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica
IECA	= Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	TVS	= Taquicardia ventricular sostenida
		VA	= Ventrículo atrial
		VD	= Ventrículo derecho
		VE	= Ventrículo izquierdo

## Acrónimos

AMIOVIRT	= Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia.	DEFINITE	= Defibrillators In Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation.
AVID	= Antiarrhythmic versus Implantable Defibrillator Trial.	HOBIPACE	= Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation.
CARE-HF	= Cardiac Resynchronization - Heart Failure Study.	InSync	= Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure the multicenter InSync clinical study.
CASCADE	= Cardiac Arrest in Seattle: Conventional Versus Amiodarone Drug Evaluation.	MADIT II	= Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II.
CASH	= Cardiac Arrest Study of Hamburg.	MAVERIC	= Midlands Trial of Empirical Amiodarone Versus Electrophysiology-guided Intervention and Implantable Cardioverter-defibrillators.
CIDS	= Canadian Implantable Defibrillator Study.	MIRACLE	= Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation.
COMBAT	= Conventional versus multisite pacing for bradyarrhythmia therapy.	MUSTT	= Multicenter Unsustained Tachycardia Trial.
COMPANION	= Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure Trial.	MUSTIC	= Multisite Stimulation in Cardiomyopathies Study.
CONTAK-CD	= Biventricular pacing in patients with congestive heart failure: two prospective randomised trials - VIGOR CHF Trial and VENTAK CHF. The CONTAK-CD trial evolved from a study called VENTAK-CHF (not an acronym but the name of the device).	PATH-CH	= Pacing Therapies in Congestive Heart Failure Study.
DINAMIT	= Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial.	POST	= Prevention of Syncope Trial.
		SAFE PACE	= Syncope and Falls in the Elderly - Pacing and Carotid Sinus Evaluation
		SCD-HeFT	= Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial.
		SYNPACE	= Vasovagal Syncope and Pacing Trial.
		VPS II	= Vasovagal Pacemaker Study II.

### A. CARDIOVERSOR DESFIBRILADOR IMPLANTABLE (CDI)

#### a) Prevención Primaria de la Muerte Súbita Cardíaca (MSC) en pacientes con cardiopatía estructural

La MSC es responsable de un 50% de la mortalidad de pacientes con cardiopatía isquémica o no isquémica y grave disfunción sistólica de VI<sup>10</sup>. Considerando que un 95% de las muertes súbitas son arritmogénicas (TV/FV)<sup>11</sup>, varios estudios han sido conducidos los últimos 10 años a fin de poner a prueba la efectividad del CDI en la prevención primaria de esos eventos fatales. En ese sentido, entre otros, el estudio MADIT II<sup>12</sup> evaluó a pacientes con cardiopatía isquémica, cualquier clase funcional (CF), IAM previo y FEVI  $\leq$  30%. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir CDI o tratamiento clínico convencional. Tras 20 meses de seguimiento medio, el CDI proporcionó reducción del

riesgo de mortalidad del 31%, claramente asociada a la reducción de la mortalidad arrítmica<sup>13</sup>.

Esos beneficios del CDI fueron corroborados por el estudio SCD-HeFT<sup>14</sup>, que incluyó no sólo a isquémicos sino también a pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática. Se estudiaron 2521 pacientes con FEVI  $\leq$  35% y CF II ó III randomizados para terapia con CDI, amiodarona o placebo. Tras seguimiento medio de 45 meses, se observó reducción de riesgo de la mortalidad del 23% proporcionada por el CDI (P= 0,007); no se demostraron beneficios de la terapia con amiodarona. Los resultados no variaron de acuerdo al tipo de cardiopatía.

En el estudio DINAMIT<sup>15</sup>, el que evaluó el impacto sobre mortalidad total del implante de CDI entre 6 y 40 días después de la ocurrencia de infarto del miocardio, en pacientes con FEVI  $\leq$  35% y baja variabilidad RR evaluada en monitoreo de 24 horas por el sistema Holter, se observó reducción signifi-

cativa en la mortalidad arrítmica, que, sin embargo, no causó repercusión significativa en la mortalidad total ( $P=0,66$ ).

El papel del CDI en el subgrupo de pacientes con  $FEVI \leq 40\%$  fue evaluado por el estudio MUSTT<sup>116</sup>. En este ensayo, el implante de CDI formó parte de la estrategia terapéutica aplicada a sobrevivientes de IAM con taquicardia ventricular no sostenida (TVNS) y taquicardia ventricular sostenida (TVS) inducida al EEF. Los beneficios del implante del CDI fueron evidentes, porque hubo reducción de mortalidad arrítmica y total.

Sumariamente, los hallazgos de esos estudios validaron la indicación de CDI en la profilaxis primaria de la MSC, en pacientes con grave disfunción de VI y IAM no reciente.

Al contrario de lo que se observó en la cardiopatía isquémica, los resultados obtenidos con el implante de CDI en pacientes con cardiopatía no isquémica no son consistentes. Si en el SCD-HeFT<sup>114</sup> los beneficios del CDI fueron observados en el subgrupo pre especificado de no isquémicos, en los estudios DEFINITE<sup>117</sup> y AMIOVIRT<sup>118</sup> el CDI no proporcionó reducción de mortalidad significativa. Estos últimos, sin embargo, son criticables por la reducida casuística y menor tiempo de seguimiento.

Pacientes seleccionados para la Terapia de Resincronización Cardíaca (TRC) son beneficiados por la asociación del CDI. El estudio COMPANION<sup>119</sup> evaluó a 1520 pacientes con cardiopatía isquémica o no isquémica, en CF III ó IV, QRS superior a 120ms y  $FEVI \leq 35\%$ . Los pacientes fueron randomizados para: 1- tratamiento farmacológico óptimo aislado, 2- tratamiento farmacológico óptimo combinado con TRC, ó 3 - TRC asociada al CDI bajo tratamiento farmacológico óptimo. Esta última terapéutica implicó la reducción de riesgo de mortalidad del 36%, en relación al grupo bajo tratamiento farmacológico óptimo aislado. Por otra parte, en el grupo sometido al tratamiento farmacológico óptimo sólo asociado a la TRC, aunque haya sido observada reducción de mortalidad del 24%, no hubo significación estadística.

*Recomendaciones para Implante de CDI en la Prevención Primaria de MSC en pacientes con cardiopatía estructural*

#### *Clase I*

Sobrevivientes de IAM desde hace por lo menos 40 días o con cardiopatía isquémica crónica, bajo tratamiento farmacológico óptimo, sin isquemia miocárdica pasible de tratamiento por revascularización quirúrgica o percutánea y expectativa de vida de por lo menos 1 año con:

1.  $FEVI \leq 35\%$  y CF II-III, o  $FEVI \leq 30\%$  y CF I, II ó III (*NE A*);

2.  $FEVI \leq 40\%$ , TVNS espontánea y TVS inducible al EEF (*NE B*).

#### *Clase IIa*

1. Pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica, CF II-III, con  $FEVI \leq 35\%$  y expectativa de vida de por lo menos 1 año (*NE A*);
2. Pacientes con cardiopatía isquémica o no isquémica, CF III-IV,  $FEVI \leq 35\%$ ,  $QRS \geq 120ms$ , a quienes haya sido indicada TRC y expectativa de vida de por lo menos 1 año (*NE B*);

#### *Clase III*

1. Pacientes con cardiopatía pasible de corrección quirúrgica o percutánea (*NE B*);
2. Pacientes con cardiopatía isquémica y  $FEVI \geq 35\%$  (*NE B*).

### **b) Prevención secundaria de la MSC en pacientes con cardiopatía estructural**

Sobrevivientes de paro cardíaco por TV/FV presentan alto riesgo de recurrencia de taquiarritmias fatales. Se estima que ese riesgo sea especialmente más elevado (cerca del 10%) en los primeros 6-12 meses tras el evento<sup>120,121</sup>. De esa forma, es fundamental que se introduzcan estrategias de prevención secundaria de la MSC en las que se incluye el tratamiento de la cardiopatía estructural, uso de drogas antiarrítmicas y de CDI.

Con respecto a la cardiopatía estructural, fármacos como bloqueador beta, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, bloqueador del receptor de la angiotensina y estatina, empleados en el tratamiento de la IC y cardiopatía isquémica, ya demostraron reducción de MSC, por medio de ensayos clínicos randomizados<sup>122</sup>.

El uso de drogas antiarrítmicas fue, durante muchos años, la principal estrategia de prevención secundaria de la MSC, aunque fundamentado en pocos estudios y con elevada recurrencia de eventos. Hasta el inicio de los años 90, se aceptaba que antiarrítmicos de la Clase I (quinidina, flecainida, encainida, etc.) reducían las extrasístoles ventriculares y la mortalidad. Con la demostración subsecuente de los efectos deletéreos de esas drogas en pacientes pos IAM y con IC, la amiodarona pasó a ser la droga de elección para dichos pacientes. El estudio CASCADE involucró a 228 pacientes reanimados de MSC que fueron randomizados para tratamiento empírico con amiodarona o drogas de la clase I orientadas por EEF o Holter 24h<sup>123</sup>. En seguimiento de 6 años, la sobrevida libre de eventos (muerte cardíaca o TV) fue del 41% en el grupo amiodarona versus 20% en el grupo de la terapia convencional. Sin embargo, la falta de grupo placebo no permite concluir si los resultados fueron consecuencia de beneficio del uso de la amiodarona o de los riesgos asociados a las otras drogas antiarrítmicas.

Sin embargo, la introducción del CDI, fue considerada el principal avance para la prevención secundaria de la MSC. Sus beneficios, en la última década, han sido evaluados en una serie de ensayos clínicos randomizados.

El estudio AVID comparó el uso de terapia antiarrítmica (amiodarona o sotalol) versus CDI en 1.016 pacientes reanimados de MSC por TV/FV, con TV asociada al síncope o inestabilidad hemodinámica y FEVI  $\leq$  40%<sup>124</sup>. La sobrevida fue significativamente mayor en el grupo CDI en 1 año (89,3% versus 82,3%), 2 años (81,6% versus 74,7%) y 3 años (75,4% y 64,1%;  $P < 0,02$ ). La principal crítica a ese estudio se refiere al mayor número de pacientes en uso de bloqueador beta en el grupo CDI en relación al grupo terapia antiarrítmica. En análisis posterior de los resultados del estudio, se observó que el beneficio de la utilización del CDI ocurrió especialmente en los pacientes con FE más baja<sup>125</sup>. En los pacientes con FEVI  $\geq$  35%, no hubo diferencia de sobrevida estadísticamente significativa. En los pacientes con FEVI entre 20 y 34%, la sobrevida en 1 año fue del 89,6% versus el 79,8% y en 2 años del 82,5% versus el 71,8% ( $P < 0,05$ ). En los pacientes con FEVI  $<$  20%, la sobrevida en 1 año fue del 82,4% versus el 73% y, en 2 años, el 71,6% versus el 63,8%. En ese grupo, sin embargo, no ocurrió diferencia significativa.

El estudio CIDS evaluó el uso de amiodarona versus CDI en 659 pacientes con FV documentada, MSC recuperada, TV asociada al síncope, TV  $>$  150 bpm/min con pre síncope o angina y FEVI  $<$  35% o síncope asociado a la TV inducible o con episodio de TV espontánea documentada<sup>126</sup>. La mortalidad total tras seguimiento medio de 4 años fue del 27% en el grupo CDI y del 33% en el grupo amiodarona, siendo que esta diferencia no fue significativa. En análisis subsecuente, se demostró que, en pacientes con dos de los siguientes criterios: FEVI  $\leq$  35%, CF III ó IV y edad  $\geq$  70 años, el implante del CDI era superior<sup>127</sup>. Tras acompañamiento medio de 5,6 $\pm$ 2,6 años, la mortalidad fue del 47% en el grupo amiodarona comparada al 27% en el grupo CDI ( $P = 0,002$ )<sup>128</sup>.

El estudio CASH incorporó a 349 pacientes reanimados de MSC que fueron randomizados para tratamiento con propafenona, amiodarona, metoprolol o implante de CDI<sup>129</sup>. El tratamiento con propafenona fue suspendido después que un análisis interino verificó un aumento de mortalidad en comparación con los pacientes con CDI. Tras seguimiento medio de 2 años, la mortalidad total fue del 12,1% en el grupo CDI versus el 19,6% en los grupos amiodarona y metoprolol combinados, siendo que la diferencia igualmente no fue significativa.

El meta-análisis que evaluó conjuntamente los resultados de esos 3 estudios demostró el 50% de reducción relativa en la mortalidad arrítmica ( $P < 0,0001$ ) y el 28% en la mortalidad total entre los pacientes

con CDI en comparación con los que recibieron tratamiento antiarrítmico, con NNT = 29 ( $P < 0,00006$ )<sup>130</sup>. El beneficio fue mayor en pacientes con FEVI  $\leq$  35% y, considerando seguimiento de 6 años, pacientes con CDI tuvieron aumento de sobrevida de 4,4 meses.

El estudio MAVERIC comparó terapia guiada por EEF (antiarrítmicos, CDI) versus amiodarona empírica en pacientes con TV sostenida (TVS) o MS recuperada<sup>131</sup>. Los resultados demostraron reducción de mortalidad en el grupo de pacientes bajo uso de CDI. La realización de EEF no demostró ventaja.

Los resultados de esos estudios permiten afirmar que el CDI es el tratamiento más eficaz para la prevención secundaria de MSC. Sin embargo, la utilización de ese importante avance tecnológico está asociada a un incremento de costos económicos que no puede ser desconsiderado.

Estudios de costo-efectividad trataron de evaluar el costo de esa intervención en relación a sus beneficios. En el análisis del estudio AVID, el implante del CDI tuvo un costo de US\$ 66.677 por año de vida salvado<sup>132</sup>. En el estudio CIDS, el análisis de costo efectividad se llevó a cabo tomándose en cuenta la presencia de 3 factores pronósticos: FEVI  $\leq$  35%, edad  $>$  70 años y NYHA III<sup>133</sup>. El costo por año de vida salvada en el grupo de pacientes que presentaba 2 o más de esos factores fue de US\$ 65.195. Por lo tanto, en los pacientes que presentaban menos de 2 de esos factores, el costo fue de US\$ 916.659. No hay estudios brasileños evaluando costo-efectividad de la terapia con CDI.

*Recomendaciones para Implante de CDI en la Prevención Secundaria de MSC en pacientes con cardiopatía estructural*

#### *Clase I*

1. Paro cardíaco por TV/FV de causa no reversible, con FE  $\leq$  35% y expectativa de vida de por lo menos 1 año (*NE A*);
2. TVS espontánea con comprometimiento hemodinámico o síncope, de causa no reversible con FE  $\leq$  35% y expectativa de vida de por lo menos 1 año (*NE A*).

#### *Clase IIa*

1. Sobrevivientes de Paro cardíaco, por TV/FV de causa no reversible, con FE  $\geq$  35% y expectativa de vida de por lo menos 1 año (*NE B*);
2. Pacientes con TVS espontánea, de causa no reversible, con FE  $\geq$  35%, refractaria a otras terapéuticas y expectativa de vida de por lo menos 1 año (*NE B*);
3. Pacientes con síncope de origen indeterminado con inducción de TVS hemodinámicamente inestable y expectativa de vida de por lo menos 1 año (*NE B*).



### Clase III

1. TV incesante (NE C)

## c) Implante de CDI en Situaciones Especiales

### 1) TAQUICARDIA VENTRICULAR POLIMÓRFICA CATECOLAMINÉRGICA (TVPC)

La TVPC es un síndrome clínico transmitido bajo forma autosómica dominante o autosómica recesiva, caracterizada por la ocurrencia de TV polimórfica inducida por circunstancias que aumentan los niveles plasmáticos de catecolaminas, tales como los esfuerzos o emociones, en la presencia de intervalo QT normal<sup>134-137</sup>. La MSC es un desenlace final frecuente en individuos no tratados, siendo considerados de alto riesgo los sobrevivientes de paro cardíaco por TV/FV, o pacientes que evolucionan con TV o síncope pese al uso de bloqueador beta en dosis máxima tolerada, condiciones en que el implante de CDI es recomendable<sup>134-138</sup>. Es importante destacar que el implante de CDI no dispensa el uso continuo de bloqueador beta. Este puede evitar terapias de choque repetitivas por TV recurrente que tienden a perpetuarse por hiperactividad adrenérgica causada por la incomodidad del propio choque.

#### Recomendaciones para Implante de CDI en pacientes con TVPC

##### Clase I

1. Pacientes con TVPC, sobrevivientes de paro cardíaco, con expectativa de vida de por lo menos 1 año (NE C);

##### Clase IIa

1. Pacientes con TVPC que evolucionan con síncope o TVS, a pesar del uso de bloqueador beta en dosis máxima tolerada y expectativa de vida de por lo menos 1 año (NE C);
2. Pacientes con TVPC que presenten contraindicación al uso de bloqueador beta y expectativa de vida de por lo menos 1 año (NE C);

##### Clase III

1. Pacientes con TVPC asintomática que presenten buena respuesta al tratamiento con bloqueador beta (NE C).

### 2) SÍNDROME DE QT LARGO CONGÉNITO

El síndrome de QT largo congénito (SQTLC) es una enfermedad hereditaria, caracterizada por repolarización ventricular prolongada, consecuente de anomalías en los canales iónicos de los miocitos cardíacos, que provocan TV polimórfica. Las manifestaciones clínicas más comunes son palpitaciones, síncope y MSC, desencadenados por situaciones de estrés emocional o físico, o incluso en la ausencia de factores desencadenantes<sup>139</sup>. Dos formas de heren-

cia se observan: autosómica dominante, el llamado síndrome de Romano-Ward<sup>140,141</sup>, y autosómica recesiva, denominada síndrome de Jervell y Lange-Nielsen, asociada a sordez neural congénita<sup>142</sup>. Hasta la presente fecha, mutaciones en 8 genes han sido identificadas, resultando en diversos subtipos del síndrome, las llamadas LQT1, LQT2, LQT3, LQT4, LQT5, LQT6, LQT7, LQT8, JLN1 y JLN2<sup>143-149</sup>.

La mayor preocupación generada por el diagnóstico del SQTLC es el alto riesgo de MSC. Sobrevivientes de paro cardíaco tienen un riesgo 13 veces mayor de experimentar un nuevo episodio fatal, cuando comparados a los pacientes con enfermedad que nunca han sido víctimas de un evento de ese tipo<sup>150</sup>. Otros factores de riesgo para ocurrencia de eventos fatales o potencialmente fatales incluyen intervalo QTc mayor que 500ms, el diagnóstico del síndrome de Jervell y Lange-Nielsen, el diagnóstico de LQT1 y LQT2 en la presencia de intervalo QTc mayor que 500ms y LQT3 independientemente de la duración del intervalo QT<sup>151</sup>. De modo análogo a lo que se recomienda en la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, el implante de un CDI no presupone la interrupción de uso de los bloqueadores beta, fármacos fundamentales en el tratamiento del síndrome. Un dato que siempre se debe tener en cuenta, sin embargo, es que el tipo de sensibilidad a dichos fármacos está íntimamente relacionado a la forma genética de la enfermedad. En los tipos LQT2 y LQT3, el grado de protección brindado por los bloqueadores beta es incompleto, diferentemente de lo que ocurre en el tipo LQT1, en el que esas drogas son extremadamente efectivas.

#### Recomendaciones para Implante de CDI en pacientes con SQTLC

##### Clase I

1. Pacientes con SQTLC, sobrevivientes de paro cardíaco y expectativa de vida de por lo menos 1 año (NE A).

##### Clase IIa

1. Pacientes con SQTLC que evolucionan con síncope o TVS, a pesar del uso de bloqueador beta en dosis máxima tolerada y expectativa de vida de por lo menos 1 año. (NE B);
2. Pacientes con SQTLC que presenten contraindicación al uso de bloqueador beta y expectativa de vida de por lo menos 1 año (NE C).

##### Clase IIb

1. Pacientes con SQTLC del tipo LQT2 o LQT3 y expectativa de vida de por lo menos 1 año (NE C).

##### Clase III

1. Pacientes asintomáticos sin diagnóstico específico por análisis genético (NE C)

### 3) SÍNDROME DE BRUGADA (SB)

Se trata de un síndrome caracterizado por patrón de bloqueo de rama derecha con elevación del segmento ST en silla de montar o cóncavo en las derivaciones electrocardiográficas precordiales derechas (V1-V3) y una predisposición para arritmias ventriculares y MSC<sup>152</sup>. El patrón del ECG, en algunos casos, sólo es visible tras la administración de drogas bloqueadoras de los canales de sodio (usualmente Procainamida, Flecainamida o Ajmalina)<sup>153</sup>. La enfermedad, que tiene un patrón de transmisión hereditaria autosómica dominante, afecta predominantemente a hombres (90%), es causada por mutación del gene SCN5A<sup>154</sup>, que codifica los canales de sodio y se manifiesta especialmente en la tercera y cuarta décadas de vida por medio de síncope y MSC. Los eventos clínicos también pueden ocurrir en neonatos o niños y la fiebre es un importante factor de predisposición<sup>155-158</sup>. La quinidina y la hidroquinidina han presentado resultados satisfactorios en el tratamiento farmacológico del SB<sup>159,160</sup>. Pese a los resultados animadores con farmacoterapia, no existen evidencias suficientes para recomendarla aisladamente.

El Implante de CDI permanece siendo el único tratamiento efectivo establecido para SB. Sin embargo, en esos pacientes, antiarrítmicos y ablación por catéter pueden tener un rol coadyuvante importante, en la presencia de choques apropiados recurrentes<sup>161</sup>.

*Recomendaciones para Implante de CDI en pacientes con SB*

#### *Clase I*

1. Pacientes con SB, sobrevivientes de paro cardíaco y expectativa de vida de por lo menos 1 año. (NE C)

#### *Clase IIa*

1. Pacientes con SB y alteraciones electrocardiográficas espontáneas, síncope y expectativa de vida de por lo menos 1 año (NE C).
2. Pacientes con SB y documentación de TVS espontánea que no provocó paro cardíaco y expectativa de vida de por lo menos 1 año (NE C).

#### *Clase IIb*

1. Pacientes con SB y alteraciones electrocardiográficas inducidas por fármacos, síncope de origen indeterminado y expectativa de vida de por lo menos 1 año (NE C).

#### *Clase III*

1. Pacientes con SB asintomáticos y sin factores de riesgo documentados (N C).

### 4) MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA (MCH)

Es una enfermedad determinada genéticamente, caracterizada por la presencia en grados variables de hipertrofia ventricular izquierda asimétrica pudiendo llevar a la IC diastólica, obstrucción de la vía de salida del VI, arritmias auriculares y ventriculares y MSC. La mayoría de los pacientes es asintomática y la MSC no raramente es la primera manifestación de la enfermedad<sup>162-166</sup>. La presencia de hipertrofia ventricular izquierda asimétrica o hipertrofia que no puede ser adecuadamente explicada por la presencia o grado de hipertensión arterial sistémica debe alertar al cardiólogo del diagnóstico de esa enfermedad, especialmente cuando hay historia familiar de MSC. Los primeros estudios que tuvieron por fin evaluar la historia natural de la enfermedad señalaron una elevada incidencia de MSC, alcanzando algo en torno al 6% al año<sup>167</sup>. Esos resultados de hecho sobrestimaron la importancia del problema, visto que se obtuvieron de estudios conducidos en poblaciones específicas de pacientes, reclutados de centros de asistencia terciaria. Estudios basados en la comunidad señalan, en realidad, una incidencia de MSC más modesta, en torno al 1% al año<sup>168,169</sup>.

Uno de los mayores problemas en la MCH es la identificación de individuos de riesgo elevado para MSC, condición en la que el implante de CDI es recomendable. En 2003, un consenso de especialistas definió, en base a un minucioso relevamiento de datos publicados en la literatura sobre el tema, una serie de factores de riesgo, que fueron agrupados en dos categorías de acuerdo a su importancia<sup>170</sup> (tabla 1). La presencia de uno o más "factores de riesgo mayor" identifica alto riesgo para MSC. La categoría de "factores de riesgo posibles en pacientes individualizados", contiene los elementos coadyuvantes para la toma de decisiones terapéutica.

En julio de 2007, fueron publicados los hallazgos de un registro multicéntrico de 506 pacientes con MCH sometidos a implante de CDI. Se valoró la importancia de los siguientes factores de riesgo para la ocurrencia de terapias apropiadas<sup>171</sup>:

- a) PC previa TV/FV (prevención secundaria);
- b) Los 4 factores de riesgo para prevención primaria fueron:
  - historia de MSC prematura en 1 ó más parientes de 1<sup>er</sup> grado o con edad arriba de 50 años;
  - Hipertrofia ventricular expresiva (espesor de pared máximo >30 mm);
  - por lo menos 1 episodio de TVNS con FC >120 bpm, al Holter 24 h,
  - síncope inexplicado, alejado origen neurocardiogénico.

Se observó incidencia anual del 10,6% de intervenciones apropiadas del CDI para prevención se-

cundaria (probabilidad acumulativa en 5 años del 39%) y el 3,6% para prevención primaria (probabilidad acumulativa en 5 años del 17%). La probabilidad de terapias apropiadas para prevención primaria fue similar en los pacientes con 1, 2, 3 ó más factores de riesgo, por lo que se concluye que la presencia de un solo marcador puede justificar el implante de CDI.

Marcadores de riesgo basados en el análisis genético y los resultados de la estimulación ventricular programada, al EEF, no se incluyen entre los factores de riesgo mayor. A pesar de que el genotipaje es una importante y promisoría herramienta diagnóstica<sup>172-174</sup>, los conocimientos acumulados hasta la fecha todavía no son suficientes para permitir su inclusión rutinera en la estratificación de riesgo de la MCH. Además, los resultados contradictorios obtenidos por estudios que evaluaron el papel del EEF en la estratificación de riesgo para MSC no brindan confiabilidad al examen<sup>175-177</sup>.

*Recomendaciones para Implante de CDI en pacientes con MCH*

*Clase I*

1. Pacientes con MCH que hayan presentado TV/FV sostenida de causa no reversible y expectativa de vida de por lo menos 1 año (NE B).

*Clase IIa*

1. Pacientes con MCH que presenten 1 ó más factores de riesgo mayores para MSC (tabla 1) y expectativa de vida de por lo menos 1 año (NE C)

*Clase III*

1. Pacientes con MCH sin factores de riesgo (NE C)

**5) MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA DE VENTRÍCULO DERECHO (MAVD)**

La MAVD es una enfermedad caracterizada, desde el punto de vista anatomopatológico, por reemplazo

fibroadiposo del miocardio ventricular derecho, pudiendo también afectar el ventricular izquierdo. Las manifestaciones clínicas más comunes son: arritmia ventricular, IC derecha y MSC<sup>178</sup>. Típicamente la MAVD acomete a adultos jóvenes, particularmente del sexo masculino. Los eventos arrítmicos más frecuentes son EV, TVNS y TVS que presentan patrón electrocardiográfico de BRI. La MSC puede ser la primera manifestación de la enfermedad y suele estar relacionada al estrés físico o emocional<sup>179</sup>. En un estudio italiano, la MAVD fue responsable del 25% de las MSC en atletas<sup>180</sup>. El grado de acometimiento ventricular es variable, por lo que su diagnóstico es a menudo desafiador. Por eso, se creó en 1994 una fuerza tarea que planteó criterios de estratificación y puntuación de riesgo para MSC<sup>181</sup>. Aunque considerados limitados, se reconocen como factores de riesgo: dilatación ventricular derecha, anomalías de repolarización en las derivaciones precordiales, participación de VI, historia familiar de MSC en 1 ó más miembros de la familia, síncope de origen indeterminado e identificación específica en el genotipaje<sup>182-186</sup>.

*Recomendaciones para Implante de CDI en pacientes con MAVD*

*Clase I*

1. Pacientes con MAVD que hayan presentado TV/FV sostenida de causa no reversible y con expectativa de vida de por lo menos 1 año (NE B).

*Clase IIa*

1. Pacientes con MAVD con enfermedad extensa, incluyendo la participación del VI, asociada a la historia familiar de MSC en 1 ó más miembros, o síncope de origen no determinado y con expectativa de vida de por lo menos 1 año (NE C)

*Clase III*

1. Pacientes con MAVD asintomáticos, sin factores de riesgo (NE C)

**B. RESINCRONIZADOR CARDÍACO (RC)**

El tratamiento actual del Síndrome de la IC está dirigido a la interferencia sobre los mecanismos neurohormonales que perpetúan y agravan, a lo largo del tiempo, ese síndrome. Además de cuidados relacionados a los hábitos de vida, especialmente dietéticos, varios medicamentos tienen la propiedad de interferir favorablemente en el curso natural de la enfermedad y aumentar la longevidad de sus portadores. Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), bloqueadores de los receptores de la angiotensina (BRA), bloqueadores de la aldosterona y  $\beta$ -bloqueadores han proporcionado nuevas perspectivas de vida a esos pacientes<sup>187</sup>.

**TABLA 1**

**FACTORES DE RIESGO PARA MSC EN PACIENTES CON MCH**

Factores de Riesgo Mayor	Factores de Riesgo Posibles en Pacientes Individualizados
Prevención Secundaria	
• Paro cardíaco (TV o FV)	
Prevención Primaria	FA
• TVS espontánea	Obstrucción de vía de salida
• Historia familiar de MS en jóvenes	Mutación de alto riesgo
• Síncope inexplicado	
• Espesor de pared $\geq$ 30mm	
• TV no sostenida	



Además de ello, casos refractarios a la terapéutica clínica pueden beneficiarse de procedimientos intervencionales no farmacológicos. En ese sentido, el trasplante cardíaco ortotópico está considerado el patrón oro de tratamiento. Sin embargo, todavía hoy, beneficia a un pequeño número de individuos, por su dependencia de donadores compatibles.

Otros procedimientos, tales como cardiomioplastia y ventriculectomía, no demostraron eficacia sostenida, en largo plazo; no modificaron o incluso empeoraron las tasas de mortalidad.

Por otra parte, en algunos pacientes, el abordaje quirúrgico, por medio de revascularización miocárdica e intercambio o plastia de la valva mitral, puede corregir problemas anatomofuncionales y proporcionar aumento de sobrevida.

Además de esas alternativas para una población específica, la ECA surgió como tratamiento útil en la mejora de la calidad de vida y reducción de la mortalidad.

La ECA fue introducida como alternativa terapéutica de la IC, a partir de la publicación de estudios con portadores de marcapasos sometidos a la optimización de intervalo AV, al accionamiento de los sensores de respuesta de frecuencia y a la estimulación en puntos específicos del ventrículo derecho, especialmente en el septo interventricular (Hochleitner 1990, Bakker 1994). Para pacientes con disfunción ventricular grave, estadios de IC avanzados, refractarios al tratamiento medicamentoso convencional, recién ha sido introducida la Terapia de Resincronización Cardíaca (TRC).

La TRC es una modalidad de la ECA que tiene el propósito de corregir disfunciones electromecánicas en pacientes con IC avanzada, por medio del implante de DCEI: resincronizador cardíaco (RC) asociado o no al CDI<sup>188</sup>. Esa alternativa terapéutica surgió a partir de la observación de que la presencia de BRI podría facilitar el disincronismo intra e interventricular y el consecuente comprometimiento funcional del miocardio<sup>189</sup>.

El Doppler de Tejido (TDI) está considerado actualmente como el método de imagen más adecuado para documentar no sólo la presencia del disincronismo ventricular sino también los sitios de mayor retardo contráctil<sup>190,191</sup>. Recientemente, se han agregado con mucho éxito otros modelos de esa evaluación, a través de la RNM.

El BRI provoca retardo en la activación del VI respecto al derecho y, consecuentemente, apertura y cierre tardíos de la valva aórtica con respecto a la mitral. El movimiento septal anormal consecuente a la disincronía interventricular, observado en la mayoría de los casos de BRI, resulta en: gradiente de presión anormal entre los ventrículos, aumento del diámetro

ventricular y reducción de la FEVI. Sin embargo, se estima que aun en pacientes sin BRI e IC, la prevalencia de disincronía intraventricular sea elevada (27 a 53%)<sup>192,193</sup>.

La TRC fue introducida con la propuesta de recuperar esas disfunciones electromecánicas, por medio de la ECA. Se trata de procedimiento invasivo que consiste en el implante de un cable-electrodo en la pared lateral del VI, adicional a la técnica convencional utilizada para marcapasos atrioventricular (AD+VD). La TRC es, por lo tanto, la estimulación atrioventricular que representa una alternativa terapéutica a los pacientes con IC avanzada. Su base fisiopatológica es el remodelamiento reverso del VI y sus directas implicaciones, tales como la reducción de la insuficiencia mitral, mejora del control autonómico cardiovascular y periférico, así como de los factores neuro-humorales.

Los primeros ensayos clínicos respecto de la TRC consistieron en análisis observacional de variables clínicas, en pequeña escala, en corto plazo de seguimiento<sup>194-196</sup>. A continuación, surgieron ensayos randomizados, en mayor escala, que incluyeron el análisis de variables funcionales, pero todavía en corto plazo de seguimiento. Los hallazgos globales de esos estudios demostraron que la TRC proporciona reducción significativa de la CF, mejora de la calidad de vida (QoL), así como incremento de la distancia recorrida en 6 min y del VO<sub>2</sub> pico.

En seguida, se publicaron estudios clínicos randomizados, de larga escala, COMPANION<sup>119</sup> y CARE-HF<sup>197</sup>, cuyos desenlaces fueron mortalidad total y tasa de hospitalización. Los hallazgos de esos estudios demostraron el aumento de sobrevida proporcionado por la TRC; el COMPANION<sup>119</sup> demostró incluso los beneficios del CDI como terapia coadyuvante.

La tabla 2 incluye las características de los principales estudios sobre TRC y sus hallazgos relevados.

Un meta-análisis reciente, publicado en fines de 2006, rigurosamente evaluó los hallazgos de los principales estudios relacionados a la TRC desde 2003<sup>202</sup>. Se incluyeron 8 grandes ensayos con 3380 pacientes; en seguimiento medio de 29,4 meses fueron observados 524 óbitos<sup>120,197,198,200,201,203-205</sup>. Sólo los 2 mayores estudios (COMPANION<sup>119</sup> y CARE-HF<sup>197</sup>) seleccionaron cerca de 2400 pacientes en varios centros (128 en los Estados Unidos y 82 en Europa). Los hallazgos del meta-análisis revelaron que la TRC brindó reducción distintiva de la mortalidad (OR:0.72, 95% e IC 0.59 a 0.88), así como de la tasa de hospitalizaciones por IC, (OR: 0.55, 95%, IC 0.44 a 0.68). Todos demostraron mejora significativa de la calidad de vida (3 a 6 meses), a pesar de la heterogeneidad de los criterios de tiempo de evaluación. El NNT fue estimado en 11, o sea, es necesario implantar 11 dispositivos para salvar 1 vida en 2,5

años. Sin embargo, si extrapolamos para el período medio de longevidad del RC (6 años), será necesario implantar 5 dispositivos para evitar 1 óbito.

Publicaciones recientes demostraron también que la TRC puede ser útil para pacientes con IC CF III ó IV y BAV avanzado con indicación de ECA<sup>206,207</sup>.

Para usuarios crónicos de marcapasos convencional que evolucionen con IC avanzada a TRC parece ser igualmente benéfica<sup>208,209</sup>.

Con casuística específica de portadores de FA, algunos ensayos clínicos también demostraron la ventaja de la TRC<sup>210</sup>.

La discusión actual respecto de la TRC se refiere a la asociación con CDI, fundamentada en la alta prevalencia de TV/FV observada en esa población. De hecho, los estudios SCD-HeFT<sup>114</sup> y DEFINITE<sup>117</sup> demostraron aumento de supervivencia proporcionada por el CDI, en pacientes con perfil clínico semejante a los candidatos a la TRC.

El primer estudio a evaluar esa temática específica fue el CONTAK-CD<sup>130</sup> multicéntrico, randomizado, doble-cego con 581 pacientes, entre los cuales el 67% estaban en CF ICC III ó IV. En seguimiento medio de 4,5 años, ocurrió reducción del 23% de la mortalidad comparada al grupo control (TRC desactivada). Sin embargo, los hallazgos del estudio COMPANION<sup>120</sup> constituyen la mayor evidencia de prevención primaria de MSC en la TRC: por efecto del CDI se demostró evidente reducción adicional de la mortalidad total.

El tema polémico sobre la asociación de RC al CDI involucra el costo-efectividad del procedimiento y la política de salud pública regional. Considera-

mos, por lo tanto, que será necesario aguardar los resultados de nuevos estudios, preferentemente con casuística estratificada para el riesgo de MSC, para la decisión de inclusión de esa modalidad terapéutica en nuestras directrices.

#### Recomendaciones para implante de Resincronizador Cardíaco

##### Clase I

1. Pacientes con FE  $\leq$  35%, ritmo sinusal, IC con CF III ó IV, a pesar de tratamiento farmacológico optimizado y con QRS > 150ms (NE A)
2. Pacientes con FE  $\leq$  35%, ritmo sinusal, IC con CF III ó IV, a pesar de tratamiento farmacológico optimizado, con QRS de 120 a 150ms y comprobación de disincronismo por método de imagen - (NE A).

##### Clase IIa

1. Pacientes con IC en CF III ó IV, bajo tratamiento medicamentoso optimizado, con FE  $\leq$  35%, dependientes de marcapasos convencional, cuando la duración del QRS sea superior a 150ms o cuando haya disincronismo documentado por método de imagen (NE B).
2. Pacientes con FE  $\leq$  35%, con FA permanente, IC con CF III ó IV, a pesar de tratamiento farmacológico optimizado y con QRS > 150ms (NE C).
3. Pacientes con FE  $\leq$  35%, FA permanente, IC con CF III ó IV a pesar de tratamiento farmacológico optimizado y con QRS de 120 a 150ms con comprobación de disincronismo por método de imagen (NE C).

**TABLA 2**  
CARACTERÍSTICAS DE LOS PRINCIPALES ENSAYOS CLÍNICOS SOBRE TRC

ESTUDIO	CRITERIOS	GRUPOS	DESENLACES	N
<b>MIRACLE</b> <sup>198</sup>	CF III/IV DdVI >55m FE <35% QRS $\geq$ 130	Randomizado Biventricular x no	QoL, CF, test 6 min	532
<b>PATH-CH</b> <sup>194</sup>	CF II - IV QRS $\geq$ 120	Biventricular x no, con crossover-crónico P pulso - biventricular x no- test agudo	P. pulso aórtico-agudo QoL, CF, test 6 min- crónico	27
<b>MUSTIC</b> <sup>199</sup>	CF III QRS $\geq$ 150 FE < 35% DdVI > 60 Test 6 min < 450 m	Biventricular x no, con crossover-crónico	QoL, CF, test 6 min Hospitalizaciones VO2 max	67
<b>InSync III</b> <sup>200</sup>	CF III/IV QRS $\geq$ 130 FE < 35% DdVI > 60	Biventricular con intervalo VV óptimo x no, con crossover	QoL, CF, test 6 min	264
<b>Contak-CD</b> <sup>201</sup>	CF III/IV QRS $\geq$ 130 FE < 35% DdVI > 60	Biventricular con intervalo VV óptimo x no con crossover	QoL, CF, test 6 min	581
<b>COMPANION</b> <sup>119</sup>	CF III/IV QRS $\geq$ 130 FE < 35% DdVI > 60	Tratamiento medicamentoso óptimo (TMO) x TMO + biventricular x TMO + biventricular + CDI	Mortalidad combinada con hospitalización por IC descompensada o utilización de droga vasoactiva	1520
<b>CARE-HF</b> <sup>197</sup>	CF III/IV QRS $\geq$ 150 o > 120 con Eco FE $\leq$ 35% DdVI $\geq$ 60	Biventricular x no, con crossover-crónico	Mortalidad, QoL, variables Eco, evaluación neurohumoral	813

### Clase IIb

1. Pacientes con FE  $\leq$  35%, ritmo sinusal, IC con CF III ó IV a pesar de tratamiento farmacológico optimizado y con QRS  $<$  120ms con comprobación de disincronismo por método de imagen (NE C).
2. Pacientes con indicación de marcapasos cuando la estimulación ventricular es imprescindible, FE  $\leq$  35% e IC CF III ó IV (NE C).

### Clase III

1. Pacientes con miocardiopatía dilatada e IC bajo tratamiento farmacológico no optimizado o con buena respuesta terapéutica, independientemente de la presencia de disturbio de conducción (NE A).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 110 Manolio TA, Furberg CD: Epidemiology of sudden cardiac death. In: Akhtar M, Myerburg RJ, Ruskin JN, eds. Sudden Cardiac Death: Prevalence, Mechanisms, and Approaches to Diagnosis and Management. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1994: 3-20.
- 111 Hallstrom AP, Eisenberg MS, Berner L. The persistence of ventricular fibrillation and its implication for evaluating EMS. Emerg Health Serv Q 1983; 1: 41-47.
- 112 Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2002; 346:877-883.
- 113 Greenberg H, Case RB, Moss AJ, et al. Analysis of mortality events in the multicenter automatic defibrillator implantation trial. J Am Coll Cardiol 2004; 43:1459-1465.
- 114 Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 2005; 352:225-237.
- 115 Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. N Engl J Méd 2004; 351: 2481-2488.
- 116 Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 1999; 341: 1882-1890.
- 117 Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. N Engl J Méd 2004; 350:2151-2158.
- 118 Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia - AMIOVIRT. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1707-1712.
- 119 Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-Resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med 2004; 350:2140-2150.
- 120 Myerburg RJ, Kessler KM, Estes D, et al. Long-term survival after prehospital cardiac arrest: analysis of outcome during an 8 year study. Circulation 1984;70:70:538-46.
- 121 Furukawa T, Rozanski JJ, Nogami A, Morae K, Gosselin AJ, Lister JW. Time-dependent risk of and predictors for cardiac arrest with chronic coronary artery disease. Circulation 1989;80:599-608.
- 122 Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2001;16:1374-450.
- 123 The CASCADE Investigators: Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest (The CASCADE Study). Am J Cardiol 1993;72:280-86.
- 124 The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillator (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. N Engl J Med 1997;337:1576-83.
- 125 Domanski MJ, Sanjeev S, Epstein AE, et al. Relative effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator and antiarrhythmic drugs in patients with varying degrees of left ventricular dysfunction who have survived malignant ventricular arrhythmias. J Am Coll Cardiol 1999;34:1090-5.
- 126 Connolly SJ, Gent M, Roberts RS et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. Circulation 2000;101:1297-32.
- 127 Sheldon R, Connolly S, Krahn A, et al. Identification of patients most likely to benefit from implantable cardioverter defibrillator therapy: the Canadian Implantable Defibrillator Study. Circulation 2000; 101:1638-40.
- 128 Bokhari F, Newman D, Greene M, et al. Long-term comparison of the implantable cardioverter defibrillator versus amiodarone. Circulation 2004;110:112-116.
- 129 Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel P. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg. Circulation 2000;102:748-54.
- 130 Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. Eur Heart J 2000;21: 2071-78.
- 131 Lau EW, Griffith MJ, Pathmanathan RK, et al. The Midlands Trial of Empirical Amiodarone versus Electrophysiology-guided Interventions and Implantable Cardioverter-defibrillators (MAVERIC): a multicenter prospective randomised clinical trial on the secondary prevention of sudden cardiac death. Europace 2004; 6:257-266.
- 132 Larsen G, Hallstrom A, McNulty J, et al. Cost-effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator versus antiarrhythmic drugs in survivors of serious

- ventricular tachyarrhythmias. Results of the Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) economic analysis substudy. *Circulation* 2002;105:2049-57.
- 133 Klein G, Robin SR, Gent M, et al. Effect of clinical risk stratification on cost-effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator: the Canadian Implantable Defibrillator Study. *Circulation* 2001;104:1622-26.
- 134 Leenhardt A, Lucet V, Denjoy, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995; 91: 1512-1519
- 135 Priori SG, Napolitano C, Tiso N, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001; 103: 196-200
- 136 Laitinen PJ, Brown KM, Piippo K, et al. Mutations of the cardiac ryanodine receptor gene (RyR2) gene in the familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001; 103: 485-490
- 137 Lahat H, Pras E, Olender T, et al. A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1378-1384
- 138 Priori SG, Napolitano C, Memmi M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2002, 106: 69-74
- 139 Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C. The long QT syndrome. In: Zipes DJ, Jalife J, editors. *From Cell to Bedside*. 2000: 597-615.
- 140 Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Rare cardiac arrhythmias of the pediatric age. Syncopal attacks due to paroxysmal ventricular fibrillation. *Clin Pediatr (Bologna)* 1963; 45: 656-683.
- 141 Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. *J Isr Med Assoc* 1964; 54: 103-106.
- 142 Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval and sudden death. *Am Heart J* 1957; 54: 59-68
- 143 Wang Q, Curran ME, Splawski I, et al. Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet* 1996; 12: 17-23
- 144 Curran ME, Splawski I, Timothy KW, et al. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 795-803
- 145 Wang Q, Shen J, Splawski I, et al. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 805-811
- 146 Abbot GW, Sesti F, Splawski I, et al. MiRP1 forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell* 1999; 97: 175-187
- 147 Splawski I, Tristani-Firouzi M, Lehmann MH, et al. Mutations in the hminK gene cause QT syndrome and suppress IKs function. *Nat Genet* 1997; 17: 338-340
- 148 Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, et al. Ca(V) 1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell* 2004; 119: 19-31
- 149 Mohler PJ, Schott JJ, Gramolini AO, et al. Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature* 2003; 421: 634-639
- 150 Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000; 101: 616-623
- 151 Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1866-1874
- 152 Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1391-1396
- 153 Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, et al. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation* 2000; 101: 510-515
- 154 Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 392: 293-296
- 155 Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, et al. Long term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation* 2002; 105: 73-78.
- 156 Dumaine R, Towbin JA, Brugada P, et al. Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. *Circ Res* 1999; 85: 803-809
- 157 Mok NS, Priori SG, Napolitano C, et al. A newly characterized SCN5A mutation underlying Brugada syndrome unmasked by hyperthermia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 407-411
- 158 Ortega-Carnicer J, Benezet J, Ceres F. Fever-induced ST-segment elevation and T-wave alternans in a patient with Brugada syndrome. *Resuscitation* 2003; 57: 315-317
- 159 Belhassen B, Glick A, Viskin S. Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation* 2004; 110: 1731-173.
- 160 Hermida JS, Denjoy I, Clerc J, et al. Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1853-1860
- 161 Mizusawa Y, Sakurada H, Nishizaki M, Hiraoka M. Effects of low-dose quinidine on ventricular tachyarrhythmias in patients with Brugada Syndrome: Low-dose Quinidine therapy as an Adjunctive treatment. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47 : 359-364
- 162 Maron BJ, Roberts WC, Epstein SE. Sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: a profile of 78 patients. *Circulation* 1982; 65: 1388-1394.
- 163 Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO III, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. Interrelations of clinical manifestations,



- pathophysiology, and therapy (1). *N Engl J Med* 1987; 316: 780-789.
- 164 Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO III, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. Interrelations of clinical manifestations, pathophysiology, and therapy (2). *N Engl J Med* 1987; 316: 844-852.
- 165 Spirito P, Bellone P. Natural history of hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994; 72: S10-S12.
- 166 Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, et al. *Circulation* 1995; 92: 1680-1692
- 167 McKenna W. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: Identification of the "high risk" patient. In Brugada P, Wellens HJJ: *Cardiac Arrhythmias: Where to go from here?* Mount Kisco, NY, Futura Pub Co, Inc, 1987.
- 168 Cannan CR, Reeder GS, Bailey KR, et al. Natural history of hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study, 1976 through 1990. *Circulation* 1995; 92: 2488-2495.
- 169 Kyriakidis M, Triposkiadis F, Anastasakis A, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in Greece: clinical course and outcome. *Chest* 1998; 114: 1091-1096.
- 170 Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology / European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1687-1713.
- 171 Maron BJ, Spirito P, Shen WK, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA* 2007; 298: 405-412.
- 172 Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L, et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Méd* 1995; 332: 1058-1064.
- 173 Redwood CS, Moolman-Smook JC, Watkins H. Properties of mutant contractile proteins that cause hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 1999; 44: 20-36.
- 174 Roberts R, Sigwart U. New concepts in hypertrophic cardiomyopathies, part I. *Circulation* 2001; 104: 2113-2116.
- 175 Fananapazir L, Tracy CM, Leon MB, et al. Electrophysiologic abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy. A consecutive analysis in 155 patients. *Circulation* 1989;80: 1259-1268.
- 176 Fananapazir L, Chang AC, Epstein SE, et al. Prognostic determinants in hypertrophic cardiomyopathy. Prospective evaluation of a therapeutic strategy based on clinical, Holter, hemodynamic, and electrophysiological findings. *Circulation* 1992; 86: 730-740.
- 177 Behr ER, Elliot P, McKenna WJ. Role of invasive EP testing in the evaluation and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Rev* 2002; 6: 482-486.
- 178 Marcus FI, Fontaine G. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: a review. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995; 18: 1298-1314.
- 179 Corrado D, Basso C, Thiene G, et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1512-1520.
- 180 Furlanello F, Bertoldi A, Dallago M, et al. Cardiac arrest and sudden death in competitive athletes with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 331-335
- 181 McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J* 1994; 71: 215-218
- 182 Peters S, Peters H, Thierfelder L. Risk stratification of sudden cardiac death and malignant ventricular arrhythmias in right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1999; 71: 243-250
- 183 Peters S. Left ventricular impairment in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: what we can learn from angiography. *Cardiology* 1995; 86: 473-476
- 184 Peters S, Reil GH. Risk factors of cardiac arrest in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Eur Heart J* 1995; 16: 77-80
- 185 Baucé B, Nava A, Rampazzo A, et al. Familial effort polymorphic ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy map to chromosome 1q42-43. *Am J Cardiol* 2000; 85: 573-579.
- 186 Marcus F, Towbin JA, Zareba W, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C): a multidisciplinary study: design, and protocol. *Circulation* 2003; 107: 2975-2978.
- 187 Jessup M, Brozena S, Review Article - Heart Failure. *N Engl J Med* 2003;348:2007-18.
- 188 Bristow MR, Saxon LA, Botteron G, et al., for the COMPANION investigators. Cardiac resynchronization Therapy (CRT) reduces hospitalizations, and CRT + implantable defibrillator (CRT+D), reduces mortality in chronic heart failure: Results of the COMPANION trial. Retrieved August 29, 2003.
- 189 Bramlet DA, Morris KG, et al. Effect of rate-dependent left bundle branch block on global and regional left ventricular function. *Circulation* 1983; 67:1059-65.
- 190 Yu CM, Lin H, Zhang Q, et al. High Prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart* 2003; 89:54-60.
- 191 Bax JJ, Molhoek SG, et al. Usefulness of myocardial tissue Doppler echocardiography to evaluate left ventricular asynchrony before and after biventricular pacing in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003; 91: 94-7.

- 192 Shamin W, Francis DP, Coats AJS. Intraventricular conduction delay: a predictor of mortality in chronic heart failure? *Eur Heart J* 1989; 19:47.
- 193 Gottipaty VK, Krelis SP, et al. For the VEST investigators. The resting electrocardiogram provides a sensitive and inexpensive marker of prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:145<sup>a</sup>.
- 194 Auricchio A, Stelbrink C, et al. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study: rationale, design and end-points of a prospective randomized multicenter study. *Am J Cardiol* 1999; 83:130-5D.
- 195 Thompson C, Tsiperfal A. Why does the QRS morphology of paced beat change in patients with biventricular cardiac pacing systems? *Prog Cardiovasc Nurs* 2002; 17:101-103.
- 196 Alonso C, Leclercq C, Victor F, et al. Electrocardiographic predictive factors of long term clinical improvement with multi-site biventricular pacing in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 84:1417-21.
- 197 Cleland JGF, Daubert JC, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Méd* 2005; 352(15): 1539-49.
- 198 Abraham WT, Fisher WG, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346:1845-53.
- 199 Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISITE STimulation In Cardiomyopathies (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:111-8.
- 200 Gras D, Leclercq C, et al. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure the multicenter InSync clinical study. *Eur Heart J Failure* 2002; 4:311-20.
- 201 Thackray S, Coletta A, et al. Clinical trial update: Highlights of the Scientific Sessions of Heart Failure 2001, a meeting of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. CONTAK-CD, CHRISTMAS, OPTIME-CHF. *Eur Heart J Failure* 2001; 3:491-4.
- 202 Freemantle N, Tharmanathan P, et al. Cardiac resynchronization for patients with heart failure due to a left ventricular systolic dysfunction - a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Failure* 2006; 8:433-40.
- 203 Leclercq C, Walker S, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J Failure* 2002; 23: 1780-7.
- 204 Leclercq C, Cazeau S, et al. Upgrading from right ventricular pacing to biventricular pacing in previously paced patients with advanced heart failure: a randomized controlled study (The RD-CHF trial) - abstract. European Society of Cardiology Congress. Vienna. Austria 3 september 2003.
- 205 Higgins SL, Hummel JD, 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.
- 206 Martinelli M, Costa R, Siqueira SF, Ramires JA. COMBAT-conventional versus multisite pacing for bradyarrhythmia therapy: rationale of a prospective randomized multicenter study. *The European Journal of Heart Failure* 7 (2005) 219-224.
- 207 Kindermann M, Hennen B, Jung J, Geisel J, Böhm M, Föhl G. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol*. 2006 May 16;47(10):1946-8.
- 208 Valls-Bertault V, Fatemi M, Gilard M, Pennec PY, Etienne Y, Blanc JJ. Assessment of upgrading to biventricular pacing in patients with right ventricular pacing and congestive heart failure after atrioventricular junctional ablation for chronic atrial fibrillation. *Europace* (2004) 6, 438 e 443
- 209 Horwich T, Foster E, Marco T, Tseng Z, Saxon L. Effects of Resynchronization Therapy on Cardiac Function in Pacemaker Patients "Upgraded" to Biventricular Devices. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 1284-1289.
- 210 Leon RA, Greenberg JM, Kanuru N, Baker CM, Mera FV, Andrew L, Smith AL, Langberg JJ, DeLurgio DB, MD. Cardiac Resynchronization in Patients With Congestive Heart Failure and Chronic Atrial Fibrillation Effect of Upgrading to Biventricular Pacing After Chronic Right Ventricular Pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1258-63.