

Almanac 2013: las Revistas de las Sociedades Nacionales presentan investigaciones seleccionadas que han determinado recientes avances en la cardiología clínica

## Arritmias cardíacas y estimulación

Reseña editorial de algunos estudios de investigación que han determinado los avances recientes en la cardiología clínica

**Reginald Liew<sup>1,2</sup>**

Este artículo fue publicado en Heart 2013;99(19):1398-407. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304592, y es reproducido y traducido con autorización

### Resumen

En los últimos años se han hecho importantes avances en el campo de la electrofisiología cardíaca clínica y la estimulación cardíaca. Tanto los investigadores como los médicos comprenden mejor ahora los mecanismos fisiopatológicos que constituyen la base de la fibrilación auricular (FA), que ha trascendido en una mejora de los métodos de detección, la estratificación del riesgo y los tratamientos. Asimismo, la introducción de nuevos anticoagulantes orales ha muñido a los médicos de distintas opciones alternativas para el manejo de pacientes con FA con riesgo moderado o alto de tromboembolia, y han ido apareciendo otros datos sobre el uso de la ablación con catéter para el tratamiento de la FA sintomática. Otra área de investigación intensa en el campo de las arritmias y la estimulación cardíaca es en el uso de la terapia de resincronización cardíaca (TRC) para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca. Tras la publicación de ensayos controlados aleatorizados seños que informaron la ventaja que confiere la TRC en términos de supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca severa y en mejora de los síntomas, se han realizado muchos estudios posteriores para perfeccionar la selección de pacientes candidatos a TRC y para determinar las características clínicas asociadas con una respuesta favorable. El campo de la muerte súbita cardíaca y los desfibriladores automáticos implantables también continúa siendo investigado activamente, y van surgiendo datos epidemiológicos y clínicos nuevos e importantes en la mejora de los métodos de selección y manejo de los pacientes, y la estratificación del riesgo. Esta revisión abarca los principales avances recientes en estas áreas relacionados con las arritmias cardíacas y la estimulación cardíaca.

### Fibrilación auricular. Epidemiología de la fibrilación auricular

Una serie de estudios epidemiológicos a gran escala que utilizan las bases de datos de los registros y los datos de una cohorte prospectiva destacan asociaciones novedosas entre la FA y otros factores de riesgo no tradicionales para FA. Estos incluyen un mayor riesgo de FA incidental en pacientes con niveles elevados de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y un mal control de la glicemia<sup>(1)</sup>, enfermedad celíaca<sup>(2)</sup>, artritis reumatoidea<sup>(3)</sup> y psoriasis<sup>(4)</sup>, uso de me-

dicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), no aspirina<sup>(5)</sup>, y una mayor altura<sup>(6)</sup>. Otra asociación interesante es el hallazgo de un subestudio de 260 pacientes con FA crónica del ensayo SAFETY (Standard versus Atrial Fibrillation Specific Management Study) que señala que el deterioro cognitivo leve es altamente prevalente entre los pacientes de más edad, de alto riesgo, hospitalizados con FA<sup>(7)</sup>. En otro subestudio del Estudio de Salud Cardiovascular, los investigadores encontraron que las concentraciones circulantes de ácidos gra-

1. Escuela de Graduados, Facultad de Medicina de Duke-NUS, Singapur, 2. Gleneagles Hospital, Singapur.

Correspondencia: Dr. Reginald Liew, Gleneagles Hospital, 6A Napier Road, Singapore 258500, Singapore. Correo electrónico: reginald.liew@duke-nus.edu.sg

Recibido el 5 de julio de 2013.

Revisado el 16 de julio de 2013.

Aceptado el 18 de julio de 2013.

sos poliinsaturados n-3 (PUFA) de cadena larga superiores a la basal se asociaban también a un menor riesgo de incidentes de FA<sup>(8)</sup>.

Otros estudios epidemiológicos recientes interesantes sobre la FA incluyen la asociación de la FA incidental con un aumento del riesgo de desarrollar una nefropatía terminal en pacientes con enfermedad renal crónica<sup>(9)</sup>, y un estudio en la comunidad, que incluyó a 3.220 pacientes, mostró que la FA de reciente instalación en pacientes sin antecedentes de FA antes de un infarto de miocardio aumentaba la mortalidad en pacientes con infarto de miocardio<sup>(10)</sup>. En un gran estudio de un registro sueco de 100.802 pacientes con FA, Friberg y colaboradores<sup>(11)</sup> encontraron que los accidentes cerebrales isquémicos eran más comunes en las mujeres que en los hombres, apoyando el concepto de que el sexo femenino debería considerarse como un factor a tener en cuenta al decidir el tratamiento anticoagulante. Asimismo, entre los pacientes de más edad ingresados con FA de reciente diagnóstico, el riesgo de accidente cerebrovascular parece ser mayor en las mujeres que en los hombres, independientemente del uso de la warfarina<sup>(12)</sup>, y entre las mujeres sanas la FA de reciente instalación resultó estar asociada independientemente con la mortalidad por todas las causas, cardiovasculares y no cardiovasculares<sup>(13)</sup>.

### Manejo médico de la fibrilación auricular

Los datos del estudio RealiseAF, una encuesta internacional, observacional, transversal de pacientes que hubieran presentado una FA en el año anterior, sugirió que los pacientes en los que la FA estaba “controlada” (definida como un ritmo sinusal o FA con una frecuencia cardíaca de reposo ≤80 latidos/min) tuvieron una mejor calidad de vida y menos síntomas que aquellos en los que la FA no estaba controlada<sup>(14)</sup>. Sin embargo, inclusive los pacientes con una FA controlada presentaron síntomas frecuentes, deterioro funcional, calidad de vida alterada y eventos cardiovasculares, de ahí la importancia de los esfuerzos continuos para desarrollar mejores y más novedosos tratamientos para la FA. El registro RECORDAF (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation) consistió en una encuesta observacional prospectiva, realizada a nivel mundial sobre el manejo de FA en una cohorte no seleccionada de la comunidad en un período de 12 meses<sup>(15)</sup>. Los investigadores encontraron que en 5171 pacientes cuyos datos estaban disponibles, se alcanzó el éxito terapéutico (según el control de FA) en 54% globalmente (control de ritmo 60% vs control de frecuencia cardíaca 47%). La elección de la estrategia de control de la

frecuencia o control del ritmo no afectó los resultados clínicos (determinados fundamentalmente por las internaciones por arritmia y otras causas cardiovasculares), si bien la elección del control del ritmo redujo la probabilidad de progresión de la FA.

El ensayo RACE (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation) II constituyó la primera valoración formal de metas de control de frecuencia alternativas en la FA y demostró por primera vez que una estrategia de “control de la frecuencia más permisiva” (apuntar a una frecuencia cardíaca en reposo <110 latidos/min) fue no inferior a una estrategia de “control estricto de la frecuencia” (frecuencia cardíaca de reposo meta <80 latidos/min y frecuencia cardíaca durante el ejercicio moderado <110 latidos/min)<sup>(16)</sup>. Dos subestudios ulteriores del ensayo RACE II mostraron que el grado de rigor con el control de la frecuencia no afectó la calidad de vida en pacientes con FA<sup>(17)</sup> permanente, y que el ser menos estricto con el control de la frecuencia no tuvo un efecto adverso sobre la remodelación auricular y ventricular comparado con el control estricto (aunque el sexo femenino se asoció de manera independiente con una remodelación cardíaca adversa importante)<sup>(18)</sup>. En otro subestudio que analizó los resultados cardiovasculares en sujetos del ensayo AFFIRM original (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management), los investigadores encontraron que el resultado compuesto de la mortalidad o las internaciones por razones cardiovasculares fue mejor en las estrategias de control de la frecuencia cardíaca comparado con aquellas dirigidas a controlar el ritmo (usando amiodarona o sotalol)<sup>(19)</sup>. La muerte no cardiovascular y la estadía en unidades de cuidados intensivos fueron más frecuentes en pacientes que recibían amiodarona, y el tiempo hasta la internación por razones cardiovasculares fue más breve. En un ensayo abierto prospectivo, aleatorizado, de cardioversión farmacológica en pacientes con FA persistente, Yamase y colaboradores compararon amiodarona con bepridil en 40 sujetos consecutivos<sup>(20)</sup>. Los investigadores encontraron que el bepridil fue superior a la amiodarona en la conversión a ritmo sinusal (85 vs 35%; p<0,05) y en el mantenimiento del ritmo sinusal (75% vs 50%) luego de un seguimiento medio de 14,7 meses.

El tema de si los PUFA tienen efectos beneficiosos sobre la FA sigue siendo un tema de actualidad. Un metaanálisis que incluyó diez ensayos controlados aleatorizados con 1.955 pacientes, halló que la suplementación con PUFA no tenía un efecto de importancia en la prevención de la FA<sup>(21)</sup>. En el ensayo FORWARD (Randomised Trial to Assess Efficacy of PUFA for the Maintenance of Sinus Rhythm in

Persistent Atrial Fibrillation) se asignaron al azar 586 participantes ambulatorios con FA paroxística sintomática confirmada que necesitaron cardioversión o que tuvieron por lo menos dos episodios de FA en los seis meses previos a recibir placebo o PUFA (1g/día) durante 12 meses<sup>(22)</sup>. Los investigadores encontraron que la suplementación con PUFA no reducía la recurrencia de la FA ni tenían efectos beneficiosos sobre las otras variables preespecificadas (mortalidad por todas las causas, accidente cerebrovascular no fatal, infarto agudo de miocardio no fatal, embolia sistémica o insuficiencia cardíaca). En un gran ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, con 1.516 pacientes tratados en 28 centros, se vio que si bien la suplementación perioperatoria con PUFA era bien tolerada, no se pudo demostrar que redujera el riesgo de FA posoperatoria<sup>(23)</sup>. Por el contrario, otro ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con 199 pacientes que recibieron ya sea PUFA (2 g/día) o placebo durante cuatro semanas antes de una cardioversión con corriente directa (DC) encontró que los pacientes que recibieron PUFA eran más propensos a estar en ritmo sinusal en el control al año, comparado con los pacientes control<sup>(24)</sup>.

### Seguimiento y valoración de la fibrilación auricular

La detección de la FA paroxística puede ser difícil con los métodos y tecnologías actuales, por lo que se están haciendo esfuerzos para mejorar los métodos para su detección y diagnóstico. La asociación entre la FA subclínica y el accidente cerebrovascular criptogénico ha ido ganando preeminencia al hacerse un seguimiento más cuidadoso de los pacientes usando métodos cruentos y no cruentos. En un buen estudio que incluyó a 2.580 pacientes de 65 años de edad o mayores con un marcapasos o desfibrilador implantados recientemente, y sin antecedentes de FA, los investigadores detectaron taquiarritmias auriculares subclínicas en 261 pacientes (10,1%)<sup>(25)</sup>. A lo largo de un seguimiento medio de 2,5 años, se vio que los pacientes con taquiarritmias auriculares subclínicas tenían un mayor riesgo de presentar FA clínica y accidente cerebrovascular isquémico o un embolismo sistémico (HR 2,49, IC 95% 1,28 a 4,85; p=0,007). En aquellos pacientes que no tienen marcapasos o desfibriladores y que se presentan con un accidente cerebrovascular criptogénico, tal vez valga la pena considerar un seguimiento electrocardiográfico ambulatorio prolongado usando dispositivos externos o implantables para ayudar a confirmar el diagnóstico de FA subclínica<sup>(26,27)</sup>. En un análisis de 100 pacientes estudiados

en busca de FA, los investigadores compararon la efectividad de utilizar la monitorización electrocardiográfica durante siete días con Holter continuo para la detección de FA<sup>(28)</sup>. Se registró arritmia en 42 sujetos (42%) a quienes se les realizó registros de electrocardiograma (ECG) continuo contra 37 sujetos (32%) a quienes se les realizó un monitoreo "gatillado", (registro iniciado por el paciente) (p=0,56). La sensibilidad del monitoreo ECG "gatillado" resultó más baja que la del monitoreo con ECG continuo, fundamentalmente debido a una menor duración del monitoreo efectivo, si bien el análisis cualitativo del ECG "gatillado" llevó menos tiempo que el análisis del ECG continuo. En otro estudio de mayor tamaño, en el que se estudiaron 647 pacientes con dispositivos de monitoreo continuo implantables, se encontró que el control intermitente del ritmo era significativamente inferior al monitoreo continuo para la detección de la FA; el estudio no logró identificar la recurrencia de FA en una gran proporción de los pacientes en riesgo<sup>(29)</sup>. En un interesante estudio destinado a investigar el uso de los valores del péptido natriurético pro tipo B N-terminal (NT-proBNP) para estimar la fecha de comienzo de la FA y la seguridad de la cardioversión, los investigadores estudiaron 86 pacientes que consultaron con una FA que se presumía era de reciente instalación, separándolos en dos grupos (43 en cada uno), con base en las concentraciones de NT- proBNP por arriba y por debajo del valor de corte, y sometieron a todos los sujetos a ecocardiografía transesofágica<sup>(30)</sup>. Se determinó así que las concentraciones de NT-proBNP inferiores al valor de corte fueron el predictor más poderoso de la presencia de trombos, sugiriendo que un aumento a corto plazo de NT-proBNP después del inicio de una FA podría servir para valorar lo reciente de la instalación del episodio de FA, en caso de ignorarse la oportunidad de inicio, por lo que ese dato podría servir para determinar la seguridad de la cardioversión.

### Ablación con catéter de fibrilación auricular

Si bien los medicamentos antiarrítmicos (AAD) y la ablación con catéter son las principales opciones de tratamiento disponibles para mantener el ritmo sinusal en pacientes con FA sintomáticos, muchos clínicos y pacientes siguen optando por una estrategia inicial conservadora y consideran la ablación con catéter recién después de fracasar con uno o más AAD. La efectividad de la ablación de la FA con catéter como tratamiento inicial de una FA paroxística fue analizada en un pequeño estudio aleatorizado

en el que se asignaron 294 pacientes (sin antecedentes de uso de AAD) aleatoriamente a una estrategia de inicio con ablación con catéter con radiofrecuencia o tratamiento con un AAD clase 1c o III<sup>(31)</sup>. Los investigadores no hallaron ninguna diferencia significativa entre los grupos de ablación y de terapia farmacológica en la carga acumulada de FA (percentil 90 de carga arrítmica, 13% y 19%, respectivamente;  $p=0,10$ ) en los primeros 18 meses. No obstante ello, a los 24 meses la carga de la FA fue significativamente menor en el grupo sometido a ablación comparado con el grupo de tratamiento medicamentoso (9% vs 18%;  $p=0,007$ ) y hubo más pacientes en el grupo de ablación libres de FA sintomática (93% vs 84%;  $p=0,01$ ). En el grupo de terapia medicamentosa, 54 pacientes (36%) fueron sometidos ulteriormente a ablación.

En otro estudio pequeño aleatorizado de ablación de FA en pacientes con FA persistente, insuficiencia cardíaca avanzada y disfunción sistólica severa del ventrículo izquierdo (VI), MacDonald y colaboradores<sup>(32)</sup> constataron que la ablación con catéter logró restaurar el ritmo sinusal en 50% de los pacientes, si bien el procedimiento estuvo asociado con una importante tasa de complicaciones (15%). Además, la ablación con catéter no mejoró la fracción de eyección del VI (FEVI) (medido usando la resonancia magnética cardiovascular [RMN]) u otros resultados secundarios, cuestionando la relación riesgo/beneficio de realizar la ablación de la FA en pacientes con FA persistente y disfunción del VI. El estudio de un registro internacional multicéntrico de 1.273 pacientes sometidos a ablación de FA sugiere que el mantenimiento del ritmo sinusal mediante la ablación con catéter se asocia a un menor riesgo de accidente cerebrovascular y muerte comparado con un grupo de control consistente en pacientes con FA que recibieron tratamiento médico en la Encuesta Euro Heart<sup>(33)</sup>.

En los últimos tiempos se han comunicado varios estudios que ilustran mejor los factores asociados con el éxito o el fracaso de la ablación de FA. Miyazaki y colaboradores<sup>(34)</sup> destacaron la importancia del aislamiento de las venas pulmonares (VP) comunicando resultados clínicos a largo plazo de 83,6% (480 de 574 pacientes) con un seguimiento de  $27 \pm 14$  meses, usando un abordaje de aislamiento extenso de las VP en pacientes con FA paroxística y persistente<sup>(34)</sup>. Las recidivas tardías (definidas como las que suceden 6 a 12 meses luego del procedimiento inicial de ablación de FA) se asociaron con la reconexión de VP en todos los pacientes, en tanto que las recurrencias muy tardías ( $>12$  meses después del procedimiento) se asociaron con focos desencadenantes fuera de las VP en 85,7% de los ca-

sos. Se ha cuestionado si se mejora el beneficio de realizar otras líneas de ablación después de aislar las VP para optimizar los resultados luego de la ablación de FA; en un estudio prospectivo, aleatorizado, de 156 pacientes con FA paroxística, estos fueron asignados a aislamiento de las VP solamente, o aislamiento de las VP y una línea en techo de aurícula izquierda, o aislamiento de las VP, línea en el techo y otra línea posteroinferior<sup>(35)</sup>. Los investigadores no encontraron mejoras en el resultado inicial de los pacientes a quienes se les practicaron las líneas adicionales, mientras que no es de sorprender que el agregado de las ablaciones lineales prolongara significativamente los tiempos de los procedimientos. Varios investigadores encontraron muchos factores predictivos o relacionados a un resultado adverso luego de la ablación de la FA, además de factores bien establecidos, como el tipo de FA (paroxística o persistente), el tamaño de la aurícula izquierda, y la presencia de disfunción del VI. Entre estos factores novedosos se incluyen factores cardíacos, como el intervalo electromecánico auricular determinado por doppler pulsado<sup>(36)</sup> y la fibrosis de la aurícula izquierda valorada midiendo por ecocardiografía la dispersión de la señal ultrasónica en el miocardio (“backscatter”)<sup>(37)</sup> la grasa pericárdica<sup>(38)</sup>, los biomarcadores plasmáticos (tales como los valores plasmáticos del péptido natriurético tipo B<sup>(39)</sup>), la disfunción renal<sup>(40)</sup>, y el síndrome metabólico<sup>(41)</sup>. Es interesante destacar que en un estudio de 89 pacientes consecutivos con un seguimiento promedio de  $21 \pm 8$  meses<sup>(42)</sup> no se encontró que la presencia de los potenciales disociados de las VP (usados a menudo como un marcador de un aislamiento exitoso de la VP), predijera la recurrencia de la FA. En un pequeño estudio controlado aleatorizado, con 161 pacientes, se vio que tras el aislamiento de las VP, un ciclo de tres meses de colchicina (0,5 mg dos veces al día) disminuía la recurrencia temprana de la FA, probablemente debido a una reducción en los mediadores inflamatorios, entre los que se incluyen la interleuquina 6 (IL-6) y la proteína C reactiva (CRP)<sup>(43)</sup>. La colchicina (comenzando con 1,0 mg dos veces por día y siguiendo con una dosis de mantenimiento de 0,5 mg dos veces al día durante un mes) también mostró reducir la incidencia de FA posoperatoria y abbreviar la estadía intrahospitalaria en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego de 336 pacientes<sup>(44)</sup>. En un interesante estudio aleatorizado de pequeño tamaño que analiza el aislamiento de las VP con y sin denervación concomitante de la arteria renal en 27 pacientes con FA refractaria sintomática e hipertensión resistente, Pokushalov y colaboradores mostraron que la denervación de la arteria renal reducía la presión

arterial sistólica y diastólica y que reducía la recurrencia de FA durante un año de seguimiento<sup>(45)</sup>.

Otra área de investigación en el campo de la ablación de la FA aborda los factores asociados con un aumento de las complicaciones del procedimiento. Usando información de la Base de Datos de los Pacientes Internados del estado de California, Shah y colaboradores encontraron que entre 4.156 pacientes sometidos a un procedimiento inicial de ablación de la FA, 5% tuvo complicaciones periprocedimiento (en general vasculares) y 9% fueron readmitidos dentro de los 30 días<sup>(46)</sup>. Los factores que aumentan el riesgo de complicaciones y/o el reingreso a los 30 días luego de la ablación de la FA fueron edad avanzada, sexo femenino, antecedentes de hospitalizaciones por FA, y la experiencia reciente de los procedimientos en el hospital. En otro estudio retrospectivo de 565 pacientes, tanto la puntuación CHADS<sub>2</sub> como CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub> resultaron ser predictores útiles de eventos adversos luego de la ablación de FA<sup>(47)</sup>.

El primer ensayo clínico aleatorizado que comparó la eficacia y la seguridad de la ablación de la FA con catéter con la ablación quirúrgica involucró a 124 pacientes con FA refractaria a los medicamentos<sup>(48)</sup>. Los investigadores encontraron que el punto final primario (ausencia de arritmia de la aurícula izquierda >30 sin AAD tras 12 meses) fue 36,5% para el grupo de ablación con catéter y 65,6% para el grupo quirúrgico ( $p=0,0022$ ), pero los pacientes en el grupo quirúrgico presentaron efectos adversos significativamente mayores (fundamentalmente a causa de complicaciones de los procedimientos) comparado con el grupo sometido a ablación con catéter. Pison y colaboradores describen tasas de éxito al año relativamente elevadas (93% para la FA paroxística y 90% para la FA persistente) con un abordaje combinado endocárdico transvenoso y epicárdico toracoscópico para un único procedimiento de ablación de la FA en una pequeña cohorte de 26 pacientes con FA<sup>(49)</sup>.

### Estrategias para disminuir el tromboembolismo

El uso de nuevos anticoagulantes orales para disminuir el riesgo de accidentes cerebrovasculares y tromboembolismo sistémico en pacientes con FA ha ido ganando popularidad y aceptación en el curso de los últimos años, luego de que se publicara una serie de ensayos clínicos señeros multicéntricos, aleatorizados, que comparaban su eficacia con la de los antagonistas convencionales de la vitamina K<sup>(50-53)</sup>. Un metaanálisis de 12 estudios que totalizaban 54.875 pacientes mostró una importante reducción

de la hemorragia intracraneana con estos nuevos anticoagulantes comparados con los antagonistas de la vitamina K, y una tendencia a una reducción del sangrado mayor<sup>(54)</sup>. Estos nuevos anticoagulantes orales también pueden tener un rol en los pacientes sometidos a cardioversión eléctrica. Un subestudio de los pacientes con FA sometidos a cardioversión en el ensayo RE-LY (Randomised Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) mostró que dabigatrán (a dosis de 110 y 150 mg dos veces por día) es una alternativa razonable a la warfarina, con bajas frecuencias de accidente cerebrovascular y sangrado mayor dentro de los 30 días de la cardioversión<sup>(55)</sup>.

Estos nuevos anticoagulantes orales también pueden tener un importante papel en la anticoagulación periprocedimiento de los pacientes sometidos a ablación por radiofrecuencia por FA. Hay varios estudios observacionales y registros que sugieren que dabigatrán es tan seguro como la warfarina en pacientes sometidos a ablación de FA<sup>(56-58)</sup>, si bien un estudio sugirió un aumento del riesgo de sangrado y complicaciones tromboembólicas con dabigatrán comparado con warfarina<sup>(59)</sup>. Se necesita un ensayo prospectivo controlado, aleatorizado, que aborde el tema de forma definitiva para definir si se puede utilizar estos nuevos anticoagulantes orales en vez de la warfarina para la anticoagulación periprocedimiento en pacientes sometidos a ablación de FA. Una evaluación económica de estos nuevos anticoagulantes orales sugiere que pueden ser efectivos en cuanto a los costos como tratamiento de primera línea para la prevención de accidentes cerebrovasculares y embolia sistémica<sup>(60)</sup>, especialmente en pacientes con mayor riesgo de hemorragia o accidente cerebrovascular, a no ser que el control del Índice Internacional Normalizado (INR) con warfarina sea excelente<sup>(61)</sup>.

Otra estrategia empleada para disminuir el número de eventos tromboembólicos en pacientes con FA, que está ganando popularidad, consiste en el uso de dispositivos de oclusión mecánica de la orejuela auricular izquierda (LAA). En una revisión sistemática de 14 estudios, la implantación de dispositivos de oclusión de la LAA en pacientes con FA logró su objetivo en 93% de los casos, con tasas de mortalidad periprocedimientos y tasas de accidentes cerebrovasculares de 1,1% y 0,6%, respectivamente; la incidencia general de accidentes cerebrovasculares en todos los estudios fue de 1,4% por año<sup>(62)</sup>. Un subestudio del ensayo PROTECT FA (Percutaneous Closure of the LAA versus Warfarin Therapy for Prevention of Stroke in Patients with FA) comunicó que 32% de los pacientes implantados tenían algún grado de flujo alrededor del dispositivo.

sitivo a los 12 meses en la ecocardiografía transesofágica, aunque esto no pareció estar asociado con un mayor riesgo de tromboembolismo comparado con los pacientes que no presentaban flujo alrededor del dispositivo que interrumpieron la warfarina<sup>(63)</sup>. Se realizó una revisión sistemática para determinar qué subgrupos de pacientes se beneficiarían de los dispositivos de cierre de la LAA, analizando la ubicación de los trombos en la aurícula en pacientes con FA en un total de 34 estudios<sup>(64)</sup>. Los investigadores concluyeron que los pacientes con FA no valvular pueden beneficiarse más de los dispositivos de cierre de LAA, 56% de los pacientes con FA valvular tenían trombos auriculares localizados fuera de la LAA, 22% en cohortes mixtas y 11% en pacientes con FA no valvular.

### Terapia de resincronización cardíaca y estimulación cardíaca

La investigación reciente en el área de la TRC ha analizado los efectos a largo plazo de la estimulación biventricular sobre la función del VI y del ventrículo derecho (VD) y cuáles subgrupos de pacientes pueden beneficiarse más de este modo de estimulación. Una respuesta funcional favorable del VD a la TRC parece estar asociada a una mejor supervivencia en los pacientes con estos dispositivos; en un estudio de 848 sujetos sometidos a TRC se comprobó que la función del VD era un predictor independiente tras el implante<sup>(65)</sup>. Luego del estudio clásico MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy), que demostró que la TRC combinada con un desfibrilador implantable (ICD, CRT-D, por su sigla en inglés) disminuía el riesgo de eventos de insuficiencia cardíaca en pacientes relativamente asintomáticos con una baja fracción de eyección y complejos QRS anchos<sup>(66)</sup>, hay una serie de análisis ulteriores que agregan información de interés. Esto incluye información sobre los beneficios de TRC para reducir el riesgo de eventos recurrentes de insuficiencia cardíaca<sup>(67)</sup> y arritmias auriculares<sup>(68)</sup>, identificación de otros factores adicionales que están asociados con una mejor respuesta a la TRC<sup>(69,70)</sup> y con una superrespuesta (definida por los pacientes en el cuartil superior de la variación de la FEVI)<sup>(71)</sup>, los factores asociados con la mayor mejora en la calidad de vida<sup>(72)</sup>, e información sobre el posicionamiento óptimo del electrodo del VI<sup>(73,74)</sup>.

En un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado, para ver si la disincronía ventricular en la ecocardiografía predecía la respuesta a TRC, Diab y colaboradores encontraron que la presencia de la disincronía ecocardiográfica identificaba a los pacientes

que mejorarían más con la TRC, si bien los pacientes sin disincronía también mostraron más beneficios y menos deterioro con TRC que sin esa terapia. Los autores concluyen que a este último grupo de pacientes no se les debería negar la TRC<sup>(75)</sup>. La TRC pareció producir un cierto beneficio a los pacientes con insuficiencia cardíaca y una duración normal del QRS; los pacientes presentan mejora de los síntomas, capacidad para el ejercicio y calidad de vida, si bien no hubo ninguna diferencia en la mortalidad total o cardiovascular en los pacientes sometidos a TRC comparado con los que recibieron manejo farmacológico óptimo<sup>(76)</sup>. Entre los pacientes con insuficiencia cardíaca y QRS ancho a quienes se les colocó un dispositivo de TRC, los que presentaban morfología de bloqueo de rama izquierda (LBBB) eran los que más se beneficiaban (menor riesgo de arritmias ventriculares y muerte y mejores parámetros ecocardiográficos) comparado con los pacientes que tenían un patrón del QRS no LBBB (o sea, un bloqueo de rama derecha [RBBB], o trastornos de la conducción intraventricular)<sup>(77)</sup>.

El tema de si la TRC en los pacientes sometidos a la ablación de la unión auriculoventricular (AV) por una FA permanente fue superior a la estimulación convencional del VD para reducir los eventos de insuficiencia cardíaca fue analizado en un estudio multicéntrico prospectivo, aleatorizado, que comprendió 186 pacientes<sup>(78)</sup>. En una mediana de seguimiento de 20 meses (IQR 11-24 meses) fueron menos los pacientes del grupo TRC (11%) que presentaron el punto final primario (muerte por insuficiencia cardíaca, hospitalización debida a insuficiencia cardíaca o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca) comparado con los pacientes del grupo estimulado del VD (26%; grupo TRC vs VD: razón sub-hazard (SHR) 0,37, IC 95% 0,18 a 0,73; p=0,005). La mortalidad total fue similar en ambos grupos. En un análisis de seguimiento de los predictores de mejora clínica después de la estrategia de “ablacionar y estimular”, fueron más los pacientes del grupo TRC que respondieron al tratamiento (83% vs 63% en el grupo del VD)<sup>(79)</sup>. El modo TRC y la TRC optimizada fueron los únicos factores independientes de protección contra la falta de respuesta (HR=0,24, IC 95% 0,10 a 0,58, p=0,001 y HR=0,22, IC 95% 0,07 a 0,77, p=0,018, respectivamente). En el ensayo PACE (Pacing to Avoid Cardiac Enlargement) la estimulación del VD en pacientes con bradicardia y preservación de la FEVI se asoció con una remodelación adversa del VI y deterioro de la función sistólica en el segundo año, lo que fue evitado por la estimulación biventricular<sup>(80)</sup>.

## Bloqueo cardíaco y marcapasos

En un estudio retrospectivo de cohorte en el que se incluyeron 299 pacientes se examinó la supervivencia a largo plazo de los pacientes de edad más avanzada (edad promedio de  $75 \pm 9$  años) con un bloqueo AV de segundo grado de Mobitz I<sup>(81)</sup>. Los investigadores encontraron que a 141 pacientes (47%) se les había colocado un dispositivo cardíaco electrónico implantable (CIED) durante el período de seguimiento; 17 de ellos eran ICD. Los pacientes con CIED tuvieron mayor comorbilidad cardíaca que los que no tenían CIED, aunque el implante de los CIED se acompañó de 46% de reducción de la mortalidad (HR 0,54, IC 95% 0,35 a 0,82; p=0,004). En otro estudio observacional del impacto del sitio de estimulación ventricular sobre la función del VI en niños con bloqueo AV, van Geldrop y colaboradores encontraron que el acortamiento fraccional del VI fue significativamente más elevado con la estimulación del VI que con la del VD<sup>(82)</sup>.

Otra investigación sobre el tema de si la estimulación cardíaca es beneficiosa para los pacientes con síncope neurocardiogénico sugiere que la estimulación bicameral puede servirle a los pacientes con formas severas de asistolia. En el ensayo multicéntrico aleatorizado ISSUE-3 (Third International Study on Syncope of Uncertain Aetiology), los pacientes con síncope debido a asistolia documentada con un aparato de registro en circuito (“loop”) implantable fueron asignados aleatoriamente a estimulación bicameral con respuesta de caída de la frecuencia cardíaca (“rate drop response”) o solo sensado<sup>(83)</sup>. Los sujetos asignados a estimulación bicameral tuvieron menos episodios de síncopes durante el seguimiento (32% de reducción absoluta y 57% de reducción relativa de los síncopes). Se ha demostrado que una prueba positiva con adenosina 5-trifosfato (ATP) intravenosa se correlaciona con un subgrupo de pacientes con síncope neuromediado<sup>(84)</sup>. Un ensayo multicéntrico aleatorizado realizado para evaluar el potencial beneficio de la prueba de ATP en los pacientes añosos (promedio de edad  $75,9 \pm 7,7$  años) con síncope de origen desconocido comunicó que la estimulación activa bicameral en quienes tienen una prueba de ATP positiva reducía el riesgo de recurrencia de síncope 75% (IC 95% 44% a 88%)<sup>(85)</sup>. Los resultados a largo plazo en una forma diferente de bloqueo AV, el bloqueo AV paroxístico, que no se puede explicar por los mecanismos conocidos actualmente, sugieren que estos pacientes tienen una historia de larga data de síncopes recurrentes y se pueden beneficiar de la estimulación cardíaca, si bien en una serie pequeña de 18 pacientes (con un seguimiento de hasta 14 años), ningún paciente evolucionó a un bloqueo AV permanen-

te<sup>(86)</sup>. En un registro nacional danés en el que se registraron 37.017 pacientes con síncope y 185.085 individuos de control apareados para edad y sexo, se estudió el pronóstico de los individuos sanos ingresados con su primer episodio de síncope<sup>(87)</sup>. Los pacientes que ingresaron por síncope tuvieron un aumento de la mortalidad por todas las causas, así como un aumento de la internación cardiovascular, del síncope recurrente y las tasas de eventos de accidente cerebrovascular, y eran más propensos a que se les colocara un marcapasos o un ICD posteriormente.

## Infección vinculada al CIED

La infección por CIED es reconocida como una importante causa de morbilidad, mortalidad, y aumento de los costos de atención. Las características clínicas, los resultados y las implicancias en la atención sanitaria de las infecciones y endocarditis vinculadas al CIED se analizaron en un estudio de cohorte prospectiva usando datos del Estudio de Cohorte Prospectivo de Colaboración Internacional sobre Endocarditis (International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study: ICE-PCE) en el que participaron 61 centros en 28 países<sup>(88)</sup>. Se diagnosticó infección vinculada al CIED en 177 de 2.760 pacientes (6,4%). Las tasas de mortalidad en el hospital y al año fueron 14,7% (IC 95% 9,8% a 20,8%) y 23,2% (IC 95% 17,2% a 30,1%), respectivamente. La tasa de infecciones valvulares concomitantes fue elevada (presentes en 66 pacientes, 37,3%, IC 95% 30,2% a 44,9%) y la remoción precoz del dispositivo se asoció con una mejora de la supervivencia al año. En un intento por valorar los resultados a largo plazo y los predictores de mortalidad en pacientes tratados siguiendo las actuales recomendaciones para las infecciones por CIED, Deharo y colaboradores realizaron un estudio de cohorte de dos grupos apareados de 197 casos de infección por CIED<sup>(89)</sup>. Las tasas de mortalidad a largo plazo fueron similares entre los casos y los controles apareados (14,3% vs 11,0% al año y 35,4% vs 27,0% a los 5 años, respectivamente; en ambos p=NS). Los predictores independientes de la mortalidad a largo plazo fueron la edad avanzada, TRC, trombocitopenia, e insuficiencia renal. En otro estudio que examinaba si la oportunidad en que se había hecho el procedimiento CIED más reciente incidía en la presentación clínica y el resultado de la endocarditis asociada al electrodo (LAE), los investigadores encontraron que la LAE temprana se presentaba con signos y síntomas de infección local del bolsillo, mientras que había una fuente lejana de bacteriemia en 38% de las LAE tardías pero solo 8% de las

LAE tempranas<sup>(90)</sup>. La mortalidad intrahospitalaria fue baja (temprana 7%; tardía 6%).

## Arritmias ventriculares y muerte súbita cardíaca

### Epidemiología de la muerte súbita cardíaca

La muerte súbita es un riesgo frecuente y bien reconocido en los pacientes que han tenido un infarto de miocardio recientemente. En un estudio en el que se analizaban datos de 1.067 pacientes del ensayo VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial) que presentaron muerte súbita, los investigadores encontraron que una alta proporción de las muertes tuvieron lugar en el domicilio, aun cuando al principio los eventos en el hospital fueron más comunes<sup>(91)</sup>. Los pacientes que estaban durmiendo tenían más probabilidades de tener eventos no presenciados por nadie. Si bien la muerte súbita cardíaca (SCD) y las coronariopatías (CAD) tienen muchos factores de riesgo en común, ciertos parámetros clínicos y electrocardiográficos pueden ser de utilidad para ayudar a distinguir los dos riesgos. Por ejemplo, en un estudio de 18.497 participantes del ensayo ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) y el Estudio de Salud Cardiovascular, Soliman y colaboradores encontraron que después de ajustar para los factores de riesgo comunes de CAD, la hipertensión, el aumento de la frecuencia cardíaca, la prolongación de QTc, y las ondas T anormalmente invertidas resultaron ser mejores predictores del alto riesgo de SCD<sup>(92)</sup>. En comparación, se encontró que el nivel de elevación del segmento ST (medida en el punto J y 60 milisegundos después del punto J) era más predictiva de CAD de alto riesgo.

También se investigó la SCD en otros subgrupos. En una encuesta prospectiva a nivel nacional en la que se estudió la muerte súbita relacionada con los deportes en Francia desde 2005 a 2010, en sujetos de 10 a 75 años de edad, los investigadores encontraron que la carga general de muerte súbita fue de 4,6 por millón habitantes por año, presentándose 6% de los casos en atletas jóvenes competitivos y más de 90% de los casos en individuos que estaban realizando deportes recreativos<sup>(93)</sup>. La reanimación cardiopulmonar (RCP) hecha por quienes rodeaban al paciente y el uso de la desfibrilación cardíaca al inicio fueron los predictores independientes más potentes para la supervivencia hasta el alta del hospital, si bien la RCP hecha por quienes rodeaban al paciente fue realizada solo en un tercio de los casos. En un estudio de autopsia retrospectiva de 902 adultos jóvenes (promedio de edad  $38 \pm 11$  años) que habían sufrido muerte súbita no traumática, la cau-

sa de la muerte súbita fue atribuida a una afección cardíaca en 715 (79,3%) e inexplicada en 187 (20,7%)<sup>(94)</sup>. En otro estudio nacional sobre la incidencia de SCD en personas de entre 1 y 35 años, 7% de todas las muertes se atribuyeron a SCD<sup>(95)</sup>. La incidencia de SCD en los jóvenes, estimada en 2,8% por 100.000 años/personas, fue más alta que lo informado previamente. Los factores de riesgo para SCD en las mujeres posmenopáusicas pueden incluir parámetros más novedosos, tales como un pulso más elevado, una mayor relación cintura/cadera, hiperleucocitosis, y etnia (los afroamericanos presentan un mayor riesgo) además de los factores de riesgo tradicionales<sup>(96)</sup>.

Se ha realizado una investigación intensa en una serie de situaciones en el síndrome de repolarización precoz (ERS) desde que los estudios iniciales mostraron su conexión con la fibrilación ventricular idiopática y la muerte súbita<sup>(97,98)</sup>. Estos incluyen estudios sobre ERS en quienes sobreviven a paros cardíacos y que presentan fracción de eyeción conservada<sup>(99)</sup>, en familias con el síndrome de muerte súbita por arritmia<sup>(100)</sup> y en otras familias con un patrón de repolarización precoz en el ECG<sup>(101)</sup>, y en poblaciones asiáticas<sup>(102)</sup>. No obstante ello, todavía no hay acuerdo sobre la importancia clínica exacta de estos hallazgos en el ECG y sus posibles implicancias<sup>(103,104)</sup>.

Temas como la genética de las afecciones cardíacas hereditarias y la forma en que los genotipos específicos pueden determinar manifestaciones clínicas de enfermedad, afectar el riesgo de SCD u orientar el manejo siguen concitando un intenso interés<sup>(105-108)</sup>. Los resultados del estudio DARE (Drug-induced Arrhythmia Risk Evaluation), en el que se evaluaron 167 polimorfismos de nucleótidos únicos (SNIP) abarcando el gen NOS1AP en 58 pacientes caucásicos que tuvieron una prolongación de QT inducida por medicamentos y 87 controles caucásicos, demostraron que las variaciones comunes del gen NOS1AP se asociaron con un importante aumento del síndrome de QT largo medicamentoso<sup>(109)</sup>. Esto puede tener implicancias clínicas para las pruebas farmacogenómicas futuras en pacientes que corren el riesgo de presentar un síndrome de QT largo inducido por medicamentos y llevar a indicaciones médicas más seguras. En otro estudio que valoraba si los bloqueadores del canal de hERG (gen humano à go-go relacionado con el éter) no cardiovascular se asociaron con un mayor riesgo de SCD en la población general, los investigadores compararon 1.424 casos de SCD con 14.443 controles<sup>(110)</sup>. El uso de los bloqueadores de los canales de hERG mostró estar asociado con un aumento del riesgo de SCD, y los medicamentos con gran capacidad de

inhibir el canal de hERG tuvieron un mayor riesgo de SCD que aquellos que tenían una baja capacidad de inhibición de los canales de hERG.

### Cardiodesfibriladores implantables

En un estudio de cohorte retrospectiva de 900 pacientes con cardiopatía isquémica a quienes se les colocó un ICD para la prevención primaria, se valoraron los parámetros clínicos asociados con muerte antes de que recibieran una terapia apropiada del ICD<sup>(111)</sup>. Los investigadores hallaron que la clase funcional  $\geq$  III de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA), edad avanzada, diabetes mellitus, FEVI  $\leq 25\%$ , y antecedentes de tabaquismo fueron importantes predictores independientes de muerte sin una terapia apropiada del ICD, y sugirieron que esta información podría propender a una estimación del riesgo más adaptada a cada paciente. Se elaboró una nueva puntuación de riesgo para predecir las complicaciones agudas de los procedimientos o la muerte tras implantar un ICD usando diez variables fácilmente disponibles de 268.701 implantes de ICD para aportar información que resulte útil a los médicos como orientación al seleccionar los pacientes y para determinar la intensidad de la atención que necesitan después de los implantes<sup>(112)</sup>. Se aplicó una puntuación de riesgo que busca predecir el beneficio a largo plazo (ocho años) del implante de ICD como prevención primaria a 11.981 pacientes del ensayo MADIT-II<sup>(113)</sup>. Los investigadores encontraron que los pacientes con riesgo bajo e intermedio (0 o 1-2 factores de riesgo, respectivamente) se beneficiaron más del implante de ICD, comparado con los pacientes con alto riesgo ( $\geq 3$  factores de riesgo) que tuvieron múltiples comorbilidades, en las que no hubo una diferencia significativa en ocho años de supervivencia entre quienes recibieron y no recibieron ICD.

Se desarrolló otra puntuación de riesgo para predecir la mortalidad en los beneficiarios de Medicare que recibían un implante de ICD para prevención primaria de una cohorte de 17.991 pacientes, y se la validó en una cohorte de 27.893 pacientes<sup>(114)</sup>. En el curso de una mediana de seguimiento de cuatro años, fallecieron 6.741 (37,5%) pacientes en la cohorte de desarrollo y 8.595 (30,8%) pacientes en la cohorte de validación. Se identificaron siete predictores de mortalidad clínicamente pertinentes y se los utilizó para desarrollar un modelo para determinar aquellos pacientes que tienen un mayor riesgo de muerte después del implante de ICD. Por ende, es posible que en un futuro se refine la selección de quienes reciban un ICD para prevención primaria y que se personalice más el perfil del riesgo/bene-

ficio de cada paciente individualmente usando ese tipo de modelos, en vez de basarse predominantemente en la FEVI, como recomiendan las actuales pautas.

Otros estudios, como RMC para identificar y caracterizar la cicatriz miocárdica, pueden ser un aporte útil para la futura estratificación de riesgo de los pacientes para el implante de ICD como prevención primaria. Se realizó un estudio con 55 pacientes con miocardiopatía isquémica que recibieron ICD para prevención primaria y que habían sido sometidos a RMC con intensificación tardía con gadolinio antes del implante del ICD para predecir arritmias ventriculares<sup>(115)</sup>. Se encontró que las características del tejido cicatricial derivado de la RMC eran predictivas de la aparición de arritmias ventriculares, apoyando el uso potencial de esta modalidad imagenológica para ayudar a refinar la estratificación del riesgo de los pacientes y mejorar la selección de pacientes para implante de ICD. Este hallazgo fue a su vez respaldado por un estudio prospectivo de 137 pacientes evaluados con RMC antes del implante del ICD para prevención primaria<sup>(116)</sup>. La cicatrización miocárdica en la RMC resultó ser un predictor independiente de resultados adversos. Los pacientes con importante cicatrización ( $> 5\%$  del VI) con FEVI  $> 30\%$  tuvieron un riesgo similar al de los sujetos con FEVI  $\leq 30\%$ , en tanto que los pacientes con FEVI  $\leq 30\%$ , sin cicatrización o con cicatriz mínima, presentaron un bajo riesgo, similar al de los sujetos con FEVI  $> 30\%$ .

También se ha estudiado el uso de los parámetros intracardíacos de ICD para valorar el riesgo. En un estudio multicéntrico, prospectivo, con 63 pacientes con ICD, la variabilidad de alternancia y no alternancia de la onda T (TWA/V) resultó ser significativamente mayor antes de los episodios de taquicardia ventricular/fibrilación ventricular (TV/FV) que durante el ritmo de base<sup>(117)</sup>. Los investigadores han sugerido que las mediciones continuas de TWA/V de los electrocardiogramas de ICD intracardíacos pueden constituir un parámetro útil para detectar una VT/VF inminente y permitir que el dispositivo inicie las terapias de estimulación para evitar que aparezcan las arritmias ventriculares. Por el contrario, un análisis temprano de un estudio prospectivo realizado en un único centro sobre el uso de los ICD, basaba el monitoreo de la isquemia en la atención clínica y en el manejo del paciente y concluyó que este parámetro no era clínicamente útil y que de hecho aumentaba la cantidad de consultas ambulatorias no programadas en los pacientes con esta característica en su ICD comparado con los pacientes con ICD sin esta capacidad<sup>(118)</sup>.

Los informes sobre las complicaciones y los as-

pectos negativos de los ICD incluyen problemas asociados con las derivaciones Sprint Fidelis del ICD<sup>(119-121)</sup> y el posible impacto psicológico y la ansiedad fóbica entre quienes recibían un ICD<sup>(122)</sup>. En un estudio de 3.253 pacientes de 117 centros italianos que fueron sometidos a implantes *de novo* de un dispositivo CRT-D, los investigadores encontraron que los eventos relacionados con el dispositivo eran más frecuentes en los pacientes a quienes se les había colocado dispositivos CRT-D comparado con los que recibieron solo ICD (una o dos cámaras), si bien estos eventos no se acompañaron de un peor desenlace clínico<sup>(123)</sup>. Un estudio de cohorte retrospectivo, realizado en un único centro, con 334 pacientes con miocardiopatía hipertrófica con ICD comunicó que este grupo de pacientes tenía una mortalidad cardiovascular significativa y que fueron expuestos a descargas indebidas frecuentes y complicaciones de los implantes<sup>(125)</sup>. Se observaron eventos adversos relacionados con ICD (descargas indebidas frecuentes y/o complicaciones de los implantes) en 101 pacientes (30%; 8,6% por año), y los pacientes con CRT-D eran más propensos a presentar complicaciones del implante que aquellos con ICD monocámerales, y tuvieron una tasa de mortalidad a los cinco años más elevada.

Entre las estrategias para reducir las complicaciones de los ICD y las descargas indebidas se incluye el uso de algoritmos diagnósticos especiales de ICD para identificar los posibles problemas de los electrodos de forma precoz<sup>(126)</sup>, y los cambios en la programación de ICD, prolongando el tiempo de detección para las taquiarritmias de ≥200 latidos/min o más, tal como se demuestra en el ensayo MADIT-RIT (MADIT-Reduction in Inappropriate Therapy)<sup>(127)</sup>. También se ha adquirido una mayor experiencia clínica en el uso de ICD subcutáneos<sup>(128,129)</sup>, lo que tendría un gran potencial para reducir algunos tipos de complicaciones relacionadas con los ICD, si bien primero es preciso pasar por una curva de aprendizaje inicial. La información del mundo real de los implantes de ICD y de su uso muestra que los pacientes tratados por operadores que tienen muy bajo volumen (médicos que implantaron ≤1 ICD por año) tenían más probabilidades de morir o de presentar complicaciones cardíacas comparado con los operadores que realizaron frecuentemente el implante de ICD<sup>(130)</sup>. Otra estrategia para reducir las complicaciones de los ICD es mejorar el proceso de selección de aquellos pacientes que realmente se beneficiarían con estos dispositivos. En un estudio observacional de resultados de sujetos consecutivos derivados a una clínica regional de cardiopatías hereditarias a raíz de la muerte súbita inesperada de un pariente, se constató que el número de

ICD colocados como resultado de la valoración de un especialista resultó muy pequeño (2%)<sup>(131)</sup>.

### Paro cardíaco fuera del hospital

La supervivencia luego de un paro cardíaco extrahospitalario (OHCA) parece haber aumentado desde hace ya varios años, probablemente como resultado de una mejor atención prehospitalaria (reconocimiento temprano, RCP más eficaz, más rápida respuesta de los servicios de emergencia) y avances en el manejo hospitalario de los pacientes luego de OHCA<sup>(132,133)</sup>. Los datos que surgen del registro de paros cardíacos del Servicio de Ambulancias de Londres, desde 2007 a 2012, mostraron una mejora de la supervivencia de OHCA en el curso del período de estudio de cinco años<sup>(134)</sup>. En un estudio observacional del registro sueco de 7.187 pacientes con OHCA en un período de 18 años, se encontró que la RCP realizada por alguien que estuviera cerca del paciente aumentó de 46% a 73% (IC 95% para OR 1.060 a 10.081 por año), un aumento de la supervivencia temprana que pasó de 28% a 45% (IC 95% 1.044 a 1.065), y un aumento de la supervivencia a un mes que pasó de 12% a 23% (IC 95% 1.058 a 1.086)<sup>(135)</sup>. Entre los fuertes predictores de la supervivencia temprana y tardía se encuentran un intervalo breve desde el colapso hasta la desfibrilación, RCP realizada por alguien que estuviera cerca del paciente, el sexo femenino, y el lugar donde ocurrió el colapso. Un estudio de cohorte prospectivo, de gran tamaño, de OHCA en adultos norteamericanos, que incluyó a 12.930 sujetos (2.042 de los cuales ocurrieron en un lugar público y 9.564 en el hogar) también encontró que la tasa de supervivencia hasta el alta hospitalaria fue mejor para los paros que ocurrieron en lugares públicos, en los que la gente que rodeaba al paciente aplicó un desfibrilador externo automático (DEA), comparado con aquellos que tuvieron lugar en el domicilio del paciente (34% vs 12%, respectivamente; OR ajustado 2,49, IC 95% 1,03 a 5,99; p=0,04)<sup>(136)</sup>. Se analizaron las características de los hospitales que se asociaban con mejores resultados en los pacientes luego de OHCA, según la información derivada del Registro de Paros Cardíacos de las Ambulancias de Victoria, de 9.971 pacientes en un período de ocho años<sup>(137)</sup>. El resultado luego de un OHCA resultó mejorar significativamente en los hospitales con servicios de intervenciones cardíacas las 24 horas (OR 1,40, IC 95% 1,12 a 1,74; p=0,003) y la hora de recepción de los pacientes entre 08.00 y 17.00 h (OR 1,34, IC 95% 1,10 a 1,64; p=0,004). El OHCA en niños fue valorado en un estudio prospectivo, basado en la población, de las víctimas menores de 21 años de edad<sup>(138)</sup>. La inci-

dencia de OHCA pediátrica fue de 9,0 cada 100.000 niños/años (IC 95% 7,8 a 10,3), en tanto que la incidencia de OHCA pediátrica por causas cardíacas fue de 3,2 (IC 95% 2,5 a 3,9). Los autores concluyeron que OHCA representa una importante proporción de la mortalidad pediátrica, si bien la gran mayoría de los supervivientes de OHCA tienen un resultado neurológicamente intacto.

Los estudios sobre la secuencia óptima de las medidas de RCP a usar en los pacientes con OHCA arrojan resultados variables. En un metaanálisis de cuatro ensayos clínicos controlados aleatorizados que registraron a 1.503 sujetos con OHCA, no se encontraron diferencias significativas entre comenzar con compresión torácica versus comenzar con la desfibrilación en cuanto a la tasa de retorno de circulación espontánea, supervivencia hasta el alta hospitalaria o desenlaces neurológicos favorables, si bien los análisis de subgrupos sugerían que comenzar por la compresión del pecho podría ser beneficioso para los paros cardíacos con un tiempo de respuesta prolongado<sup>(139)</sup>. En un estudio observacional más reciente, de alcance nacional y basado en la población, se estudiaron los pacientes con OHCA en Japón que tuvieron un paro presenciado por alguien y recibieron descargas con DEA de acceso público, la estrategia de hacer RCP solo con compresión se asoció con una tasa significativamente más alta de supervivencia al mes, y resultados neurológicos más favorables comparado con las medidas de RCP convencionales (compresión torácica y respiración de rescate)<sup>(140)</sup>; sin embargo, para los niños y jóvenes que tienen OHCA por causas no cardíacas, y en los individuos en quienes se demoró el comienzo de la RCP, otros estudios han sugerido que la RCP convencional da mejores resultados que la RCP que solo utiliza compresión torácica<sup>(141,142)</sup>.

### Conclusiones

En los últimos años se han hecho importantes avances en nuestra comprensión de la electrofisiología cardíaca básica y clínica, la que ha avanzado y mejorado el manejo de los pacientes con trastornos del ritmo cardíaco. Múltiples estudios han demostrado una asociación entre la FA y diversas patologías sistémicas y factores de riesgo novedosos. Estos estudios resaltan la importancia y la complejidad de esta arritmia y fortalecen el concepto que sostiene que la FA es una afección sistémica. Si bien muchas de estas asociaciones no han demostrado tener un papel causal, aun así pueden resultar útiles clínicamente en puntuaciones de estratificación de riesgo futuras para el diagnóstico o el tratamiento de la FA. Toda-vía es preciso investigar más para poder compren-

der mejor los mecanismos de base responsables del desarrollo y progresión de la FA y qué subgrupos de pacientes se beneficiarán más de cada tratamiento en particular o las diferentes opciones de anticoagulación.

El campo de la TRC y la estimulación cardíaca también ha hecho rápidos avances en los últimos años, en los que ha habido un gran interés por los parámetros clínicos óptimos para la selección de los pacientes, predicción de la respuesta, y remodelación adversa. Asimismo, a medida que comprendemos mejor el sustrato responsable de las arritmias ventriculares y que mejoran las SCD, la selección de los candidatos adecuados para la terapia con ICD se va refinando cada vez más. La investigación sobre las complicaciones asociadas con los dispositivos cardíacos implantables, como la infección del dispositivo y las descargas inapropiadas de los ICD, siguen siendo importantes a medida que las indicaciones de implante de dispositivos siguen ampliándose y que son cada vez más los pacientes con dispositivos que se someten a procedimientos de reemplazo.

Conflicto de intereses: ninguno.

### Bibliografía

1. Huxley RR, Alonso A, Lopez FL, et al. Type 2 diabetes, glucose homeostasis and incident atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. Heart 2012;98:133-8.
2. Emilsson L, Smith JG, West J, et al. Increased risk of atrial fibrillation in patients with coeliac disease: a nationwide cohort study. Eur Heart J 2011;32:2430-7.
3. Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, et al. Risk of atrial fibrillation and stroke in rheumatoid arthritis: Danish nationwide cohort study. BMJ 2012;344:e1257.
4. Ahlehoff O, Gislason GH, Jorgensen CH, et al. Psoriasis and risk of atrial fibrillation and ischaemic stroke: a Danish Nationwide Cohort Study. Eur Heart J 2012;33:2054-64.
5. Schmidt M, Christiansen CF, Mehnert F, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population based case-control study. BMJ 2011;343:d3450.
6. Rosenberg MA, Patton KK, Sotoodehnia N, et al. The impact of height on the risk of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. Eur Heart J 2012;33:2709-17.
7. Ball J, Carrington MJ, Stewart S. Mild cognitive impairment in high-risk patients with chronic atrial

- fibrillation: a forgotten component of clinical management? *Heart* 2013;99:542-7.
8. **Wu JHY, Lemaitre RN, King IB, et al.** Association of plasma phospholipid long-chain omega-3 fatty acids with incident atrial fibrillation in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2012;125:1084-93.
  9. **Bansal N, Fan D, Hsu Cy, et al.** Incident atrial fibrillation and risk of end-stage renal disease in adults with chronic kidney disease. *Circulation* 2013;127:569-74.
  10. **Jabre P, Jouven X, Adnet Fdr, et al.** Atrial fibrillation and death after myocardial infarction: a community study. *Circulation* 2011;123:2094-100.
  11. **Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, et al.** Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ* 2012;344:e3522.
  12. **Avgil TM, Jackevicius CA, Rahme E, et al.** Sex differences in stroke risk among older patients with recently diagnosed atrial fibrillation. *JAMA* 2012;307:1952-8.
  13. **Conen D, Chae CU, Glynn RJ, et al.** Risk of death and cardiovascular events in initially healthy women with new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2011;305:2080-7.
  14. **Steg PG, Alam S, Chiang CE, et al.** Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross-sectional international registry. *Heart* 2012;98:195-201.
  15. **Camm AJ, Breithardt G+, Crijns H, et al.** Real-life observations of clinical outcomes with rhythm- and rate-control therapies for atrial fibrillation: RECORDAF (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2011;58:493-501.
  16. **Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al.** Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363-73.
  17. **Groenveld HF, Crijns HJGM, Van den Berg MP, et al.** The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1795-803.
  18. **Smit MD, Crijns HJGM, Tijssen JGP, et al.** Effect of lenient versus strict rate control on cardiac remodeling in patients with atrial fibrillation: data of the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:942-9.
  19. **Saksena S, Slee A, Waldo AL, et al.** Cardiovascular outcomes in the AFFIRM trial (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management): an assessment of individual antiarrhythmic drug therapies compared with rate control with propensity score-matched analyses. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1975-85.
  20. **Yamase M, Nakazato Y, Daida H.** Effectiveness of amiodarone versus bepridil in achieving conversion to sinus rhythm in patients with persistent atrial fibrillation: a randomised trial. *Heart* 2012;98:1067-71.
  21. **Liu T, Korantzopoulos P, Shehata M, et al.** Prevention of atrial fibrillation with omega-3 fatty acids: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Heart* 2011;97:1034-40.
  22. **Macchia A, Grancelli H, Varini S, et al.** Omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: results of the FORWARD (Randomized Trial to Assess Efficacy of PUFA for the Maintenance of Sinus Rhythm in Persistent Atrial Fibrillation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:463-8.
  23. **Mozaffarian D, Marchioli R, Macchia A, et al.** Fish oil and postoperative atrial fibrillation: the Omega-3 Fatty Acids for Prevention of Post-operative Atrial Fibrillation (OPERA) randomized trial. *JAMA* 2012;308:2001-11.
  24. **Nodari S, Triggiani M, Campia U, et al.** n-3 Polyunsaturated fatty acids in the prevention of atrial fibrillation recurrences after electrical cardioversion: a prospective, randomized study. *Circulation* 2011;124:1100-6.
  25. **Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al.** Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012;366:120-9.
  26. **Ritter MA, Kochhauser S, Duning T, et al.** Occult atrial fibrillation in cryptogenic stroke: detection by 7-day electrocardiogram versus implantable cardiac monitors. *Stroke* 2013;44:1449-52.
  27. **Mittal S, Movsowitz C, Steinberg JS.** Ambulatory external electrocardiographic monitoring: focus on atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1741-9.
  28. **Roten L, Schilling M, Haberlin A, et al.** Is 7-day event triggered ECG recording equivalent to 7-day Holter ECG recording for atrial fibrillation screening? *Heart* 2012;98:645-9.
  29. **Charitos EI, Stierle U, Ziegler PD, et al.** A comprehensive evaluation of rhythm monitoring strategies for the detection of atrial fibrillation recurrence: insights from 647 continuously monitored patients and implications for monitoring after therapeutic interventions. *Circulation* 2012;126:806-14.
  30. **Deftereos S, Giannopoulos G, Kossyvakis C, et al.** Estimation of atrial fibrillation recency of onset and safety of cardioversion using NTproBNP levels

- in patients with unknown time of onset. Heart 2011;97:914-17.
31. **Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, et al.** Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. N Engl J Med 2012; 367:1587-95.
  32. **MacDonald MR, Connolly DT, Hawkins NM, et al.** Radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation in patients with advanced heart failure and severe left ventricular systolic dysfunction: a randomised controlled trial. Heart 2011;97:740-7.
  33. **Hunter RJ, McCready J, Diab I, et al.** Maintenance of sinus rhythm with an ablation strategy in patients with atrial fibrillation is associated with a lower risk of stroke and death. Heart 2012;98:48-53.
  34. **Miyazaki S, Kuwahara T, Kobori A, et al.** Long-term clinical outcome of extensive pulmonary vein isolation-based catheter ablation therapy in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. Heart 2011;97:668-73.
  35. **Mun HS, Joung B, Shim J, et al.** Does additional linear ablation after circumferential pulmonary vein isolation improve clinical outcome in patients with paroxysmal atrial fibrillation? Prospective randomised study. Heart 2012;98:480-4.
  36. **Chao TF, Sung SH, Wang KL, et al.** Associations between the atrial electromechanical interval, atrial remodelling and outcome of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation. Heart 2011;97:225-30.
  37. **den Uijl DW, Delgado V, Bertini M, et al.** Impact of left atrial fibrosis and left atrial size on the outcome of catheter ablation for atrial fibrillation. Heart 2011;97:1847-51.
  38. **Wong CX, Abed HS, Molaei P, et al.** Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome. J Am Coll Cardiol 2011;57: 1745-51.
  39. **Hussein AA, Saliba WI, Martin DO, et al.** Plasma B-type natriuretic peptide levels and recurrent arrhythmia after successful ablation of lone atrial fibrillation. Circulation 2011;123:2077-82.
  40. **Tokuda M, Yamane T, Matsuo S, et al.** Relationship between renal function and the risk of recurrent atrial fibrillation following catheter ablation. Heart 2011;97:137-42.
  41. **Mohanty S, Mohanty P, Di Biase L, et al.** Impact of metabolic syndrome on procedural outcomes in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. J Am Coll Cardiol 2012;59:1295-301.
  42. **Lee G, Kalman JM, Vohra JK, et al.** Dissociated pulmonary vein potentials following antral pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: impact on long-term outcome. Heart 2011;97:579-84.
  43. **Deftereos S, Giannopoulos G, Kossyvakis C, et al.** Colchicine for prevention of early atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: a randomized controlled study. J Am Coll Cardiol 2012;60:1790-6.
  44. **Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, et al.** Colchicine reduces postoperative atrial fibrillation: results of the Colchicine for the Prevention of the Postpericardiectomy Syndrome (COPPS) atrial fibrillation sub-study. Circulation 2011;124:2290-5.
  45. **Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, et al.** A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. J Am Coll Cardiol 2012;60:1163-70.
  46. **Shah RU, Freeman JV, Shilane D, et al.** Procedural complications, rehospitalizations, and repeat procedures after catheter ablation for atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2012;59:143-9.
  47. **Chao TF, LIN YJ, TSAO HM, et al.** CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores in the prediction of clinical outcomes in patients with atrial fibrillation after catheter ablation. J Am Coll Cardiol 2011;58:2380-5.
  48. **Boersma LVA, Castella M, van Boven W, et al.** Atrial Fibrillation Catheter Ablation Versus Surgical Ablation Treatment (FAST): a 2-center randomized clinical trial. Circulation 2012;125:23-30.
  49. **Pison L, La Meir M, van Opstal J, et al.** Hybrid thoracoscopic surgical and transvenous catheter ablation of atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2012;60:54-61.
  50. **Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, et al.** Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2012;380: 1749-58.
  51. **Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.** Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883-91.
  52. **Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al.** Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981-92.
  53. **Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.** Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-51.
  54. **Dentali F, Riva N, Crowther M, et al.** Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. Circulation 2012;126:2381-91.
  55. **Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al.** Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. Circulation 2011;123:131-6.

56. **Maddox W, Kay GN, Yamada T, et al.** Dabigatran versus warfarin therapy for uninterrupted oral anti-coagulation during atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:861-5.
57. **Bassiouny M, Saliba W, Rickard J, et al.** Use of dabigatran for periprocedural anticoagulation in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013;6:460-6.
58. **Kim JS, She F, Jongnarangsin K, et al.** Dabigatran vs warfarin for radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2013;10:483-9.
59. **Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L, et al.** Feasibility and safety of dabigatran versus warfarin for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter prospective registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1168-74.
60. **Kansal AR, Sorensen SV, Gani R, et al.** Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in UK patients with atrial fibrillation. *Heart* 2012;98:573-8.
61. **Shah SV, Gage BF.** Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation* 2011;123:2562-70.
62. **Munkholm-Larsen S, Cao C, Yan TD, et al.** Percutaneous atrial appendage occlusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Heart* 2012;98:900-7.
63. **Viles-Gonzalez JF, Kar S, Douglas P, et al.** The clinical impact of incomplete left atrial appendage closure with the watchman device in patients with atrial fibrillation: a PROTECT AF (Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage Versus Warfarin Therapy for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation) substudy. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:923-9.
64. **Mahajan R, Brooks AG, Sullivan T, et al.** Importance of the underlying substrate in determining thrombus location in atrial fibrillation: implications for left atrial appendage closure. *Heart* 2012;98:1120-6.
65. **Leong DP, Hoke U, Delgado V, et al.** Right ventricular function and survival following cardiac resynchronization therapy. *Heart* 2013;99:722-8.
66. **Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al.** Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329-38.
67. **Goldenberg I, Hall WJ, Beck CA, et al.** Reduction of the risk of recurring heart failure events with cardiac resynchronization therapy: MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2011;58:729-37.
68. **Brenyo A, Link MS, Barsheshet A, et al.** Cardiac resynchronization therapy reduces left atrial volume and the risk of atrial tachyarrhythmias in MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1682-9.
69. **Goldenberg I, Moss AJ, Hall WJ, et al.** Predictors of response to cardiac resynchronization therapy in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation* 2011;124:1527-36.
70. **Pouleur AC, Knappe D, Shah AM, et al.** Relationship between improvement in left ventricular dyssynchrony and contractile function and clinical outcome with cardiac resynchronization therapy: the MADIT-CRT trial. *Eur Heart J* 2011;32:1720-9.
71. **Hsu JC, Solomon SD, Bourgoun M, et al.** Predictors of super-response to cardiac resynchronization therapy and associated improvement in clinical outcome: the MADIT-CRT (multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2366-73.
72. **Veazie PJ, Noyes K, Li Q, et al.** Cardiac resynchronization and quality of life in patients with minimally symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1940-4.
73. **Singh JP, Klein HU, Huang DT, et al.** Left ventricular lead position and clinical outcome in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation* 2011;123:1159-66.
74. **Kutyifa V, Zareba W, McNitt S, et al.** Left ventricular lead location and the risk of ventricular arrhythmias in the MADIT-CRT trial. *Eur Heart J* 2013;34:184-90.
75. **Diab IG, Hunter RJ, Kamdar R, et al.** Does ventricular dyssynchrony on echocardiography predict response to cardiac resynchronization therapy? A randomised controlled study. *Heart* 2011;97:1410-16.
76. **Foley PWX, Patel K, Irwin N, et al.** Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and a normal QRS duration: the RESPOND study. *Heart* 2011;97:1041-7.
77. **Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, et al.** Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation* 2011;123:1061-72.
78. **Brignole M, Botto G, Mont L, et al.** Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J* 2011;32:2420-9.

79. **Brignole M, Botto GL, Mont L, et al.** Predictors of clinical efficacy of ablate and pace therapy in patients with permanent atrial fibrillation. *Heart* 2012;98:297-302.
80. **Chan JY-S, Fang F, Zhang Q, et al.** Biventricular pacing is superior to right ventricular pacing in bradycardia patients with preserved systolic function: 2-year results of the PACE trial. *Eur Heart J* 2011;32:2533-40.
81. **Coumbe AG, Naksuk N, Newell MC, et al.** Long-term follow-up of older patients with Mobitz type I second degree atrioventricular block. *Heart* 2013;99:334-8.
82. **van Geldorp IE, Delhaas T, Gebauer RA, et al.** Impact of the permanent ventricular pacing site on left ventricular function in children: a retrospective multicentre survey. *Heart* 2011;97:2051-5.
83. **Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al.** Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation* 2012;125: 2566-71.
84. **Deharo JC, Mechulan A, Giorgi R, et al.** Adenosine plasma level and A2A adenosine receptor expression: correlation with laboratory tests in patients with neurally mediated syncope. *Heart* 2012;98:855-9.
85. **Flammang D, Church TR, De Roy L, et al.** Treatment of unexplained syncope: a multicenter, randomized trial of cardiac pacing guided by adenosine 5'-triphosphate testing. *Circulation* 2012;125:31-6.
86. **Brignole M, Deharo JC, De Roy L, et al.** Syncope due to idiopathic paroxysmal atrioventricular block: long-term follow-up of a distinct form of atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:167-73.
87. **Ruwald MH, Hansen ML, Lamberts M, et al.** Prognosis among healthy individuals discharged with a primary diagnosis of syncope. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:325-32.
88. **Athan E, Chu VH, Tattevin P, et al.** Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis involving implantable cardiac devices. *JAMA* 2012;307:1727-35.
89. **Deharo JC, Quatre A, Mancini J, et al.** Long-term outcomes following infection of cardiac implantable electronic devices: a prospective matched cohort study. *Heart* 2012;98:724-31.
90. **Greenspon AJ, Prutkin JM, Sohail MR, et al.** Timing of the most recent device procedure influences the clinical outcome of lead-associated endocarditis: results of the MEDIC (Multicenter Electrophysiologic Device Infection Cohort). *J Am Coll Cardiol* 2012;59:681-7.
91. **Ye S, Grunnert M, Thune JJ, et al.** Circumstan- ces and outcomes of sudden unexpected death in patients with high-risk myocardial infarction: implications for prevention. *Circulation* 2011;123:2674-80.
92. **Soliman EZ, Prineas RJ, Case LD, et al.** Electrocardiographic and clinical predictors separating atherosclerotic sudden cardiac death from incident coronary heart disease. *Heart* 2011;97:1597-601.
93. **Marijon E, Taffet M, Celermajer DS, et al.** Sports-related sudden death in the general population. *Circulation* 2011;124:672-81.
94. **Eckart RE, Shry EA, Burke AP, et al.** Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1254-61.
95. **Winkel BG, Holst AG, Theilade J, et al.** Nationwide study of sudden cardiac death in persons aged 1-35 years. *Eur Heart J* 2011;32:983-90.
96. **Bertoia ML, Allison MA, Manson JE, et al.** Risk factors for sudden cardiac death in post-menopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2674-82.
97. **Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, et al.** Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008;358:2016-23.
98. **Tikkanen JT, Anttonen O, Junnila MJ, et al.** Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med* 2009; 361:2529-37.
99. **Derval N, Simpson CS, Birnie DH, et al.** Prevalence and characteristics of early repolarization in the CASPER registry: cardiac arrest survivors with preserved ejection fraction registry. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:722-8.
100. **Nunn LM, Bhar-Amato J, Lowe MD, et al.** Prevalence of J-point elevation in sudden arrhythmic death syndrome families. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:286-90.
101. **Gourraud JB, Le Scouarnec S, Sacher F, et al.** Identification of large families in early repolarization syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:164-72.
102. **Haruta D, Matsuo K, Tsuneto A, et al.** Incidence and prognostic value of early repolarization pattern in the 12-lead electrocardiogram. *Circulation* 2011;123:2931-7.
103. **Bastiaenen R, Behr ER.** Early repolarisation: controversies and clinical implications. *Heart* 2012;98:841-7.
104. **Junnila MJ, Sager SJ, Tikkanen JT, et al.** Clinical significance of variants of J-points and J-waves: early repolarization patterns and risk. *Eur Heart J* 2012;33:2639-43.
105. **Bastiaenen R, Behr ER.** Sudden death and ion channel disease: pathophysiology and implications for management. *Heart* 2011;97:1365-72.

106. **Nunn LM, Lambiase PD.** Genetics and cardiovascular disease—causes and prevention of unexpected sudden adult death: the role of the SADS clinic. *Heart* 2011;97:1122-7.
107. **Corrado D, Basso C, Pilichou K, et al.** Molecular biology and clinical management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart* 2011;97:530-9.
108. **Napolitano C, Bloise R, Monteforte N, et al.** Sudden cardiac death and genetic ion channelopathies: long QT, Brugada, short QT, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, and idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation* 2012;125:2027-34.
109. **Jamshidi Y, Nolte IM, Dalageorgou C, et al.** Common variation in the NOS1AP gene is associated with drug-induced QT prolongation and ventricular arrhythmia. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:841-50.
110. **van Noord C, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, et al.** Non-cardiovascular drugs that inhibit hERG-encoded potassium channels and risk of sudden cardiac death. *Heart* 2011;97:215-20.
111. **van Rees JB, Borleffs CJW, van Welsema GH, et al.** Clinical prediction model for death prior to appropriate therapy in primary prevention implantable cardioverter defibrillator patients with ischaemic heart disease: the FADES risk score. *Heart* 2012;98:872-7.
112. **Haines DE, Wang Y, Curtis J.** Implantable cardioverter-defibrillator registry risk score models for acute procedural complications or death after implantable cardioverter-defibrillator implantation. *Circulation* 2011;123:2069-76.
113. **Barsheshet A, Moss AJ, Huang DT, et al.** Applicability of a risk score for prediction of the long-term (8-year) benefit of the implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2075-9.
114. **Bilchick KC, Stukenborg GJ, Kamath S, et al.** Prediction of mortality in clinical practice for Medicare patients undergoing defibrillator implantation for primary prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1647-55.
115. **de Haan S, Meijers TA, Knaapen P, et al.** Scar size and characteristics assessed by CMR predict ventricular arrhythmias in ischaemic cardiomyopathy: comparison of previously validated models. *Heart* 2011;97:1951-6.
116. **Klem I, Weinsaft JW, Bahnsen TD, et al.** Assessment of myocardial scarring improves risk stratification in patients evaluated for cardiac defibrillator implantation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:408-20.
117. **Swerdlow C, Chow T, Das M, et al.** Intracardiac electrogram T-wave alternans/variability increases before spontaneous ventricular tachyarrhythmias in implantable cardioverter-defibrillator patients: a prospective, multi-center study. *Circulation* 2011;123: 1052-60.
118. **Forleo GB, Tesauro M, Panattoni G, et al.** Impact of continuous intracardiac ST-segment monitoring on mid-term outcomes of ICD-implanted patients with coronary artery disease. Early results of a prospective comparison with conventional ICD outcomes. *Heart* 2012;98:402-7.
119. **Hauser RG, Maisel WH, Friedman PA, et al.** Longevity of Sprint Fidelis implantable cardioverter-defibrillator leads and risk factors for failure: implications for patient management. *Circulation* 2011;123:358-63.
120. **Birnie DH, Parkash R, Exner DV, et al.** Clinical predictors of Fidelis lead failure: report from the Canadian Heart Rhythm Society Device Committee. *Circulation* 2012;125:1217-25.
121. **Parkash R, Thibault B, Sterns L, et al.** Sprint Fidelis lead fractures in patients with cardiac resynchronization therapy devices: insight from the Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure (RAFT) study. *Circulation* 2012;126:2928-34.
122. **Cho EYN, von Känel R, Marten-Mittag B, et al.** Determinants and trajectory of phobic anxiety in patients living with an implantable cardioverter defibrillator. *Heart* 2012;98:806-12.
123. **Landolina M, Gasparini M, Lunati M, et al.** Long-term complications related to biventricular defibrillator implantation: rate of surgical revisions and impact on survival: insights from the Italian Clinical Service Database. *Circulation* 2011;123:2526-35.
124. **Dewland TA, Pellegrini CN, Wang Y, et al.** Dual-chamber implantable cardioverter-defibrillator selection is associated with increased complication rates and mortality among patients enrolled in the NCDR implantable cardioverter-defibrillator registry. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1007-13.
125. **O'Mahony C, Lambiase PD, Quarta G, et al.** The long-term survival and the risks and benefits of implantable cardioverter defibrillators in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2012;98:116-25.
126. **Swerdlow CD, Sachanandani H, Gunderson BD, et al.** Preventing overdiagnosis of implantable cardioverter-defibrillator lead fractures using device diagnostics. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2330-9.
127. **Moss AJ, Schuger C, Beck CA, et al.** Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med* 2012;367:2275-83.
128. **Olde Nordkamp LRA, Dabiri Abkenari L, Boersma LVA, et al.** The entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator: initial clinical

- experience in a large Dutch cohort. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1933-9.
129. **Jarman JWE, Lascelles K, Wong T, et al.** Clinical experience of entirely subcutaneous implantable cardioverter defibrillators in children and adults: cause for caution. *Eur Heart J* 2012;33:1351-9.
130. **Lyman S, Sedrakyan A, Do H, et al.** Infrequent physician use of implantable cardioverter-defibrillators risks patient safety. *Heart* 2011;97:1655-60.
131. **Caldwell J, Moreton N, Khan N, et al.** The clinical management of relatives of young sudden unexplained death victims; implantable defibrillators are rarely indicated. *Heart* 2012;98:631-6.
132. **Perkins GD, Brace SJ, Smythe M, et al.** Out-of-hospital cardiac arrest: recent advances in resuscitation and effects on outcome. *Heart* 2012;98:529-35.
133. **Nolan JP, Lyon RM, Sasson C, et al.** Advances in the hospital management of patients following an out of hospital cardiac arrest. *Heart* 2012;98:1201-6.
134. **Fothergill RT, Watson LR, Chamberlain D, et al.** Increases in survival from out-of-hospital cardiac arrest: a five year study. *Resuscitation* 2013; 84: 1089-92.
135. **Adielsson A, Hollenberg J, Karlsson T, et al.** Increase in survival and bystander CPR in out-of-hospital shockable arrhythmia: bystander CPR and female gender are predictors of improved outcome. Experiences from Sweden in an 18-year perspective. *Heart* 2011;97:1391-6.
136. **Weisfeldt ML, Everson-Stewart S, Sitlani C, et al.** Ventricular tachyarrhythmias after cardiac arrest in public versus at home. *N Engl J Med* 2011;364:313-21.
137. **Stub D, Smith K, Bray JE, et al.** Hospital characteristics are associated with patient outcomes following out-of-hospital cardiac arrest. *Heart* 2011;97: 1489-94.
138. **Bardai A, Berdowski J, van der Werf C, et al.** Incidence, causes, and outcomes of out-of-hospital cardiac arrest in children: a comprehensive, prospective, population-based study in the Netherlands. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1822-8.
139. **Meier P, Baker P, Jost D, et al.** Chest compressions before defibrillation for out-of-hospital cardiac arrest: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *BMC Med* 2010;8:52.
140. **Iwami T, Kitamura T, Kawamura T, et al.** Chest compression-only cardiopulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest with public-access defibrillation: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012;126:2844-51.
141. **Kitamura T, Iwami T, Kawamura T, et al.** Conventional and chest-compression-only cardiopulmonary resuscitation by bystanders for children who have out-of-hospital cardiac arrests: a prospective, nationwide, population-based cohort study. *Lancet* 2010;375:1347-54.
142. **Ogawa T, Akahane M, Koike S, et al.** Outcomes of chest compression only CPR versus conventional CPR conducted by lay people in patients with out of hospital cardiopulmonary arrest witnessed by bystanders: nationwide population based observational study. *BMJ* 2011;342:c7106.