Arritmias y electrofisiología cardíaca: temas de actualidad en 2004

José L. Merino

Unidad de Arritmias y Electrofisiología Cardíaca. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Las arritmias y la electrofisiología cardíacas representan una de las disciplinas de la cardiología de más rápido desarrollo, con avances que se producen tanto en los aspectos del tratamiento farmacológico como en los técnicos, de tan rápida evolución.

Durante el último año, se han seguido publicando datos de los estudios AFFIRM y RACE, sobre el manejo de la fibrilación auricular (FA) con control de la frecuencia cardíaca o del ritmo cardíaco. También se están desarrollando estudios con antiarrítmicos, como la azimilida o la drodenarona. Al mismo tiempo, se han publicado los resultados del estudio SPORTIF III, que muestran una reducción equivalente de riesgo embólico con un menor riesgo hemorrágico del ximelagatran frente a los anticoagulantes orales clásicos en la FA no valvular. La investigación en la ablación de la FA sigue estando muy activa y se han publicado importantes referencias que depuran la técnica y aportan información sobre los mecanismos de esta arritmia. También se mantiene un gran interés en facilitar los procedimientos de ablación, con la aparición de nuevos sistemas de navegación intracardíaca no fluoroscópica o de navegación magnética remota. Por último, la prevención primaria de la muerte súbita con desfibriladores implantables en pacientes con disfunción ventricular sin arritmias ventriculares sostenidas espontáneas sigue siendo el campo de mayor interés actual con estos dispositivos, como muestra la publicación y presentación de los resultados de los estudios COMPANION, DEFINITE, SCD-HeFT y DINAMIT.

Palabras clave: *Arritmias. Desfibrilador automático implantable. Electrocardiografía. Electrofisiología. Fármacos antiarrítmicos.*

Arrhythmias and Cardiac Electrophysiology: Topics of Interest in 2004

Arrhythmias and cardiac electrophysiology are some of the fastest developing fields in cardiology. New data from the AFFIRM and RACE trials, which compared atrial fibrillation management with rate control or rhythm control strategies, have been published during the last year. New antiarrhythmic drugs, such as azimilide or drodenarone are being evaluated also in other trials. At the same time, the results of the SPORTIF III trial have been published and showed similar tromboembolic risk reduction and less haemorrhagic risk with ximelagatran than with classical anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Research in the field of atrial fibrillation ablation remains highly active and several important contributions improving the technique or the knowledge about the mechanism of this arrhythmia have been published during the last year. There is continuous interest on new tools for ablation, such as new non-fluoroscopic navigation systems or remote magnetic navigation. Finally, sudden death primary prevention by defibrillator implantation in patients with ventricular dysfunction and non sustained spontaneous ventricular arrhythmias is at present the field with greatest interest about these devices. This has been shown by the publication and presentation of the results of the COMPANION, DEFINITE, SCD-HeFT, and DINAMIT trials.

Key words: *Arrhythmias. Defibrillator. Electrocardiography. Electrophysiology. Antiarrhythmic drugs.*

Las arritmias y la electrofisiología cardíacas representan una de las disciplinas de la cardiología de más rápido desarrollo, hasta el punto que es fácil quedar desfasado de la práctica habitual con tan sólo permanecer alejado durante un año de los avances que se producen en este campo. Esto, probablemente, es consecuencia de que esta disciplina constituye más un área de conocimiento, que incluye tanto enfermedades

Correspondencia: Dr. J.L. Merino.
Unidad de Arritmias y Electrofisiología Cardíaca.
Hospital Universitario La Paz.
Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.
Correo electrónico: jlmerino@secardiologia.es

ABREVIATURAS

DAI: desfibrilador automático implantable.
FA: fibrilación auricular.

con especial incidencia arrítmica como técnicas diagnósticas y terapéuticas especiales, que un conocimiento profundo de una enfermedad o de una técnica diagnóstica y terapéutica específica. Por consiguiente, los avances que se producen en esta disciplina recogen aspectos, tanto del tratamiento farmacológico como técnicos, de tan rápido desarrollo. Por todo ello, la idea de publicar una revisión de los avances producidos en el último año y de los temas de actualidad en las arritmias y la electrofisiología cardíacas tiene pleno sentido y los editores de la Revista deben ser felicitados por ella.

Durante el último año los mayores avances y los temas de mayor actualidad en las arritmias cardíacas en general han seguido la tendencia de los últimos años; la investigación se ha centrado fundamentalmente en los campos de la fibrilación auricular (FA) y de la prevención de la muerte súbita. Los principales avances se recogen a continuación, agrupados en diversos apartados.

FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

En 2004 se han seguido publicando subestudios importantes de los ensayos AFFIRM y RACE[1,2]. Uno de ellos ha observado que la permanencia en ritmo sinusal, así como el uso de warfarina, se asoció en el estudio AFFIRM a una menor mortalidad[3]. Por el contrario, el uso de fármacos antiarrítmicos se asoció a mayor mortalidad, aunque cuando no se incluyó en el modelo de análisis multivariante la permanencia o no en ritmo sinusal, esta asociación perdió la significación, probablemente como expresión de que estos fármacos tienen efectos perniciosos que se ven compensados por los beneficios del ritmo sinusal. Otros subestudios no encontraron diferencias en la mortalidad cardíaca, tanto arrítmica como no arrítmica[4], o vascular entre la estrategia de control de la frecuencia y la de control del ritmo, pero esta última presentó una mayor mortalidad no cardiovascular, especialmente pulmonar y por cáncer[5]. Por último, uno de los subestudios del ensayo RACE demostró que la estrategia de control de la frecuencia tiene una mejor relación coste-eficacia que la de control del ritmo, y el coste depende más de la cardiopatía subyacente del paciente que de su ritmo cardíaco[6].

Aparte de estos subestudios, no han sido muchas las novedades en el campo de los fármacos antiarrítmicos. Una excepción sería la publicación del estudio Azimilide post Infarct surVival Evaluation (ALIVE), que incluyó a 3.717 pacientes postinfarto de miocardio con disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección entre el 15 y el 35%)[7]. Los pacientes fueron aleatorizados a placebo o a 100 mg de azimilida. En el seguimiento, no se observaron diferencias en la mortalidad global, cardíaca o arrítmica y los pacientes en tratamiento con azimilida desarrollaron menos frecuentemente FA[8], aunque presentaron una mayor incidencia de *torsade de pointes* y de neutropenia que el grupo placebo. Es probable que en los próximos meses se hagan públicos los resultados de otros estudios sobre azimilida en el tratamiento de la FA y de las arritmias ventriculares.

Aparte de la azimilida, actualmente también se está trabajando en el desarrollo de nuevas alternativas farmacológicas antiarrítmicas, como la dronedarona, que es un derivado sin yodo de la amiodarona y que parece tener las mismas propiedades electrofisiológicas de ésta, pero sin sus efectos tiroideos. Hay diversos estudios sobre este fármaco en desarrollo, como el estudio Dronedarone Atrial Fibrillation Study After Electrical Cardioversion (DAFNE) y el estudio Antiarrhythmic Trial with Dronedarone in Moderate-to-Severe Congestive Heart Failure Evaluating Morbidity Decrease (ANDROMEDA), aunque este último se ha suspendido antes de su terminación por un potencial incremento del riesgo en el grupo del fármaco[9].

ANTICOAGULACIÓN EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR

La prevención de las complicaciones tromboembólicas de la FA es uno de los temas que más interés y controversia han generado desde la publicación de los grandes estudios multicéntricos de finales de la década de los ochenta[10-13]. Con estos estudios quedó demostrada la reducción del riesgo embólico con tratamiento anticoagulante, riesgo que no es despreciable en pacientes con FA que presentan factores de riesgo. Sin embargo, y aunque sobre el papel las indicaciones para el tratamiento anticoagulante en la FA son claras[14,15], en la práctica la decisión de su prescripción es a menudo compleja. Así, a las variables clínicas asociadas con el riesgo embólico y que apoyan el tratamiento anticoagulante, se imbrican otras que lo desaconsejan, como las circunstancias laborales u ocupacionales del paciente que impliquen un riesgo de traumatismos y de hemorragia, dificultades para realizar controles regulares de coagulación u otras. Esto lleva, frecuentemente, a la «negociación», a veces enconada, con el paciente respecto de la instauración del tratamiento anticoagulante y a su infrautilización, de forma que se estima que actualmente no llegan a la mitad los pacientes susceptibles de este tratamiento que finalmente lo reciben.

En un intento de facilitar y mejorar el control de la anticoagulación, en los últimos años hemos asistido a

la aparición de medidores personales del INR que permiten controlar este índice mediante la obtención de una muestra sanguínea por punción capilar en el propio domicilio del paciente[16]. La validación de los valores que ofrecen estos sistemas ha quedado demostrada en diversos ensayos internacionales. Al mismo tiempo, algunos trabajos han demostrado que el control por el propio paciente permite mantener unos niveles más estables de INR[17]. También se ha demostrado una mejor calidad de vida de los pacientes con estos sistemas, especialmente en las variables relacionadas con su movilidad y posibilidad de hacer viajes. Hasta el momento, no se han realizado estudios dirigidos a demostrar una menor tasa de complicaciones embólicas o hemorrágicas en pacientes con FA. Sin embargo, es presumible que un mejor control de la anticoagulación las lleve aparejadas, especialmente teniendo en cuenta que los pacientes en tratamiento anticoagulante oral presentan controles inadecuados de sus valores aproximadamente en el 30-40% del tiempo de evolución[18]. A pesar de todas estas consideraciones y de que estos sistemas son de fácil manejo y relativamente baratos, su uso en nuestro país es muy escaso, probablemente por no constar entre las prestaciones financiadas por el sistema sanitario público, algo que no deja de sorprender, dado que los televisores de gama alta tampoco lo están y probablemente son más populares que los medidores personales de INR entre los pacientes que siguen tratamiento anticoagulante.

Los inconvenientes de los anticoagulantes orales por antagonismo de la vitamina K han llevado a la búsqueda de fármacos que permitan anticoagular al paciente en un rango amplio y relativamente estable, que minimicen las complicaciones hemorrágicas y embólicas y, al mismo tiempo, no estén sometidos a interferencias externas, de forma que no sean necesarios controles tan frecuentes. Un fármaco de estas características es el ximelagatran, que se ha ensayado con resultados positivos para la profilaxis de la trombosis venosa profunda y que no había sido estudiado para la prevención tromboembólica en la FA hasta la publicación del estudio SPORTIF III[19,20]. Este estudio incluyó a 3.410 pacientes con FA no valvular y al menos un factor de riesgo cardioembólico, aleatorizados a warfarina para mantener un INR entre 2 y 3 o a una dosis fija de 36 mg 2 veces al día de ximelagatran. El objetivo primario del estudio fue la incidencia de accidentes cerebrovasculares y embolias sistémicas. Tras un seguimiento medio de 17,4 ± 4,1 meses, 56 y 40 pacientes en tratamiento con warfarina y ximelagatran, respectivamente, presentaron eventos embólicos o cerebrovasculares, sin que estas diferencias fueran significativas ($p = 0,10$). Por el contrario, hubo una reducción significativa ($p < 0,01$) del 14% de complicaciones hemorrágicas en los pacientes tratados con ximelagatran frente a los tratados con warfarina. Sin embargo, la incidencia de hemorragias mayores o de mortalidad entre ambos grupos no fue significativamente diferente. El otro gran estudio con ximelagatran en la FA es el estudio SPORTIF V[21], de diseño similar al SPORTIF III aunque, a diferencia de éste, con un diseño doble ciego y realizado fundamentalmente en Estados Unidos. Sus resultados se han presentado en el último congreso de la American Heart Association, aunque todavía no han sido publicados. Se ha hecho un análisis combinado de los resultados de ambos estudios, en el que el ximelagatran sigue siendo superior al tratamiento con warfarina con un buen control de INR (81-83% de pacientes con INR entre 1,8 y 3,2 durante todo el seguimiento) en términos de complicaciones tromboembólicas y en el que se ha observado una reducción significativa del 26% en el número de hemorragias mayores. Por contra, en un 6,1% de los pacientes se produjo un aumento transitorio y sin repercusiones clínicas de las transaminasas entre los meses 2 y 6 del tratamiento con ximelagatran, que aconsejan su monitorización durante los primeros meses de seguimiento.

Los resultados de los estudios SPORTIF son muy alentadores y seguro cambiarán la práctica clínica habitual para hacer del ximelagatran el anticoagulante de elección en el tratamiento de la FA no valvular. Entre sus ventajas frente a los anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K destacan su amplio margen terapéutico, que permite la misma dosis para la mayoría de los pacientes, el que no sean necesarios los controles frecuentes de la coagulación, su menor riesgo hemorrágico y su escasa interacción medicamentosa y alimentaria. Por contra, existe el riesgo de que este manejo más simple de la anticoagulación lleve a una indicación excesiva de estos fármacos, una situación opuesta a la actual con warfarina y acenocumarol, cuyo complejo manejo lleva a que tengan un uso menos extendido del que se debiera, como se ha comentado anteriormente. Se espera la comercialización del ximelagatran para principios de 2005. Inicialmente, será exclusivamente para la prevención de la trombosis venosa profunda, y se estima que se extenderá a la prevención de las complicaciones tromboembólicas de la FA un año más tarde.

Por último, es importante reseñar que actualmente se están desarrollando otros estudios multicéntricos con otros agentes para la prevención tromboembólica de la FA[22]. Entre ellos destacan el estudio AMADEUS, que compara inyecciones subcutáneas semanales de idraparinux frente a la anticoagulación oral convencional con antagonistas de la vitamina K, o el estudio ACTIVE, que compara el clopidogrel combinado con aspirina frente a la anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K (ACTIVE W) o frente a aspirina sola en pacientes no subsidiarios de anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K (ACTIVE A).

ABLACIÓN CON CATÉTER DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

La ablación de la FA, tanto en su forma paroxística como en la persistente, ha seguido siendo uno de los campos de mayor actividad en la investigación en la electrofisiología cardíaca. La polémica, que ya empieza a ser clásica, sobre el mejor abordaje para ello —el de desconexión eléctrica de las venas pulmonares mediante aplicación ostial de radiofrecuencia (fig. 1) del grupo pionero de Burdeos del Haissaguerre et al[23], o el de desconexión mediante ablación circunferencial en la aurícula izquierda (fig. 2) del grupo de Milán de Pappone et al[24,25]— ha sido evaluada por diversos autores que han comparado ambos métodos. Así, algunos autores han encontrado una mayor eficacia (el 88 frente al 67% de los pacientes con FA paroxística asintomáticos en el seguimiento) del procedimiento de ablación circunferencial frente al ostial[26]. Estos resultados han sido posteriormente refrendados por otros grupos investigadores[27]. Al mismo tiempo, la ablación circunferencial presenta la ventaja, frente a la ablación ostial, de un menor riesgo de estenosis de la venas pulmonares pero, al requerir la creación de lesiones extensas en la aurícula izquierda, presenta otros riesgos, como el de la fístula auricular esofágica, recientemente descrita y a menudo letal[28,29]. Por otro lado, recientemente se ha descrito otra alternativa, como es la localización de áreas con electrogramas complejos fraccionados, tanto en la aurícula izquierda como en la derecha, que podrían actuar como puntos críticos de circuitos de reentrada y cuya ablación, según sus autores, presenta una eficacia muy elevada en la terminación de la FA (el 95%) y en la preservación del ritmo sinusal, tanto en la FA paroxística como en la crónica[30]. Sin embargo, estos resultados todavía no han sido validados por otros investigadores.

A pesar de todo, el problema de los procedimientos actuales de ablación de la FA es que básicamente son empíricos y se dirigen fundamentalmente a aislar/dañar el área de las venas pulmonares y auricular izquierda posterior, pero sin que sepamos el mecanismo último que sustenta a esta arritmia. De esta forma, se producen paradojas como las encontradas en algunas series en las que el 95% de los pacientes han permanecido asintomáticos tras el procedimiento, a pesar de demostrarse posteriormente la recurrencia de la conducción venoauricular en cerca del 80% de las venas desconectadas[31]. Por otro lado, y teniendo en cuenta que cada vez parece más claro que la FA es una arritmia que depende fundamentalmente de la aurícula izquierda, no debe sorprender que se haya encontrado una mayor eficacia del procedimiento de desconexión de venas pulmonares circunferencial frente al ostial, dado que en el primero se ablaciona al menos un tercio de la masa muscular auricular izquierda, por lo que, sea cual sea el mecanismo de sostenimiento de la FA, seguro se ve afectado en muchos pacientes. El futuro, sin embargo, debería ir dirigido hacia formas más elegantes y, sobre todo, menos radicales y más seguras de ablación de la FA. Esto, como en otros momentos históricos de la electrofisiología, pasa por establecer el mecanismo de esta arritmia. Así, se ha descrito la posibilidad de inducir arritmias de reentrada en las venas pulmonares una vez desconectadas eléctricamente del resto del miocardio auricular[31,32].

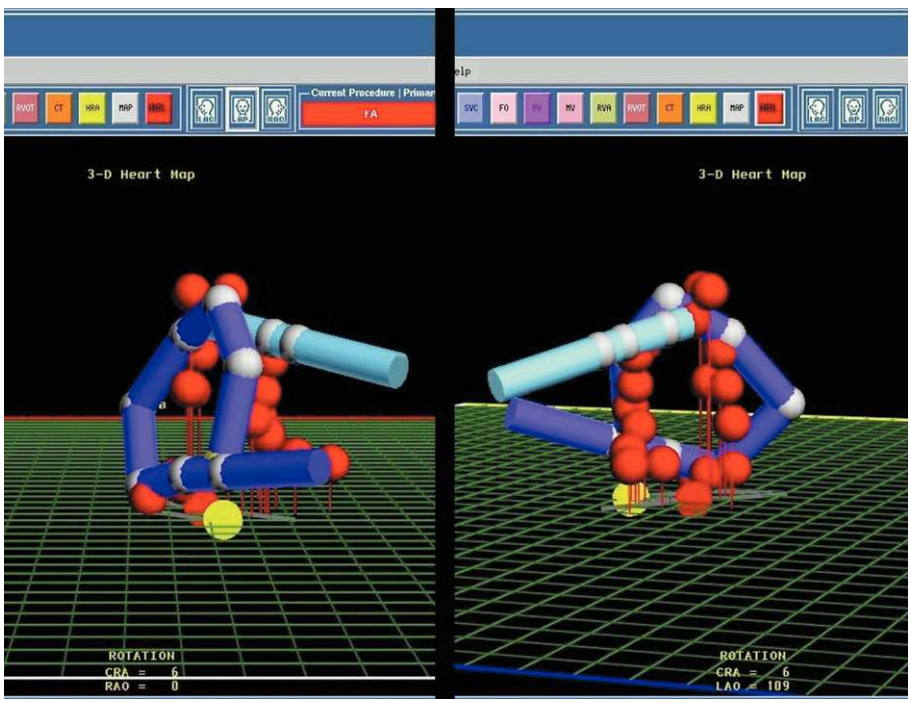

Fig. 1. Desconexión eléctrica de la vena pulmonar superior derecha guiada mediante el sistema de navegación no fluoroscópica LocaLisa. Se muestran en 2 proyecciones, posteroanterior (izquierda) y oblicua anterior izquierda forzada (derecha), la disposición y la relación de un catéter decapolar circular (azul oscuro) en el interior de la vena pulmonar y del catéter de ablación (azul claro) en su ostio. Los puntos rojos señalan posiciones previas del catéter de ablación donde se aplicó radiofrecuencia.

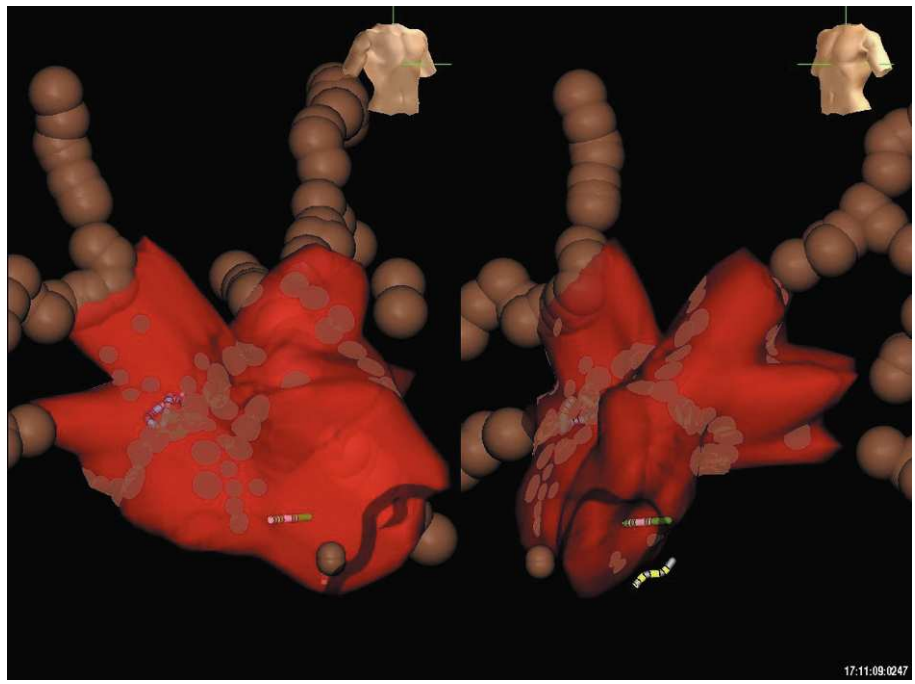

Fig. 2. Desconexión eléctrica de las venas pulmonares mediante un abordaje circunferencial en la aurícula izquierda guiado mediante el sistema de navegación no fluoroscópica NavX. Se muestran en 2 proyecciones, oblicua anterior derecha (izquierda) y oblicua anterior izquierda (derecha), la reconstrucción anatómica de la aurícula izquierda y de las venas pulmonares y la disposición y relación de un catéter decapolar circular (azul) en el interior de la vena pulmonar inferior derecha, del catéter de ablación (verde) en la aurícula izquierda y de un catéter tetrapolar situado en el interior del seno coronario (amarillo). Las esferas representan segmentos de las venas pulmonares sin registro de actividad eléctrica y los círculos, posiciones previas del catéter de ablación donde se aplicó radiofrecuencia, correspondiendo los de menor diámetro a aplicaciones con un catéter de electrodo distal de 4 mm y las de mayor diámetro, a aplicaciones con uno de electrodo distal de 8 mm.

Aunque los datos presentados por estos autores no son totalmente convincentes de este mecanismo, que tampoco se ha descrito clínicamente, este trabajo y otras evidencias a favor de fenómenos de reentrada en el interior o alrededor de las venas cardíacas hacen atractiva la hipótesis de la existencia de uno o más de estos circuitos coexistentes o alternantes y con una frecuencia muy elevada como mecanismo último de la FA[33]. Por otro lado, recientemente se ha descrito la aparición de focos arritmogénicos pulmonares después del intento de desconexión de las venas pulmonares, lo que apoyaría también la participación de estas estructuras en el mantenimiento de la FA en pacientes no diagnosticados previamente de FA focal[34]. Estos focos tendrían, según estos autores, un mecanismo por actividad focal desencadenada o automática. Además, se ha descrito la persistencia de la FA en el interior de una vena desconectada del resto del miocardio auricular que permanece en ritmo sinusal[35]. En principio, estas investigaciones sugerirían que en el mecanismo de mantenimiento de la FA desempeñarían un papel fundamental las venas cardíacas y, así, más recientemente se ha descrito que la frecuencia intracavitaria de la FA, medida en el seno coronario, va aumentando según se van desconectando las venas hasta la terminación de la arritmia en algunos pacientes, como si existieran diversos *«drivers»* de FA con distinta frecuencia, que sería muy elevada e incapaz de conducirse homogéneamente al resto del miocardio auricular[36]. Por otro lado, para otros autores la FA sería más la expresión de microrreentradas de la pared posterior auricular izquierda, que no podrían sostenerse tras eliminar las inervaciones autonómicas con la radiofrecuencia[37].

Como resumen, podríamos decir que el futuro de la ablación de la FA es prometedor y apasionante, y que, hasta el esclarecimiento del mecanismo último de esta arritmia y la mejor definición del procedimiento, se debe considerarlo una técnica paliativa, dirigida a la reducción de síntomas, dado que no existen datos controlados de que mejore el pronóstico y que no está exenta de complicaciones potencialmente graves. Por todo ello, se la debe reservar para los pacientes con mala calidad de vida por frecuentes recurrencias o por mala tolerancia de los episodios, a pesar del ensayo de diversos regímenes farmacológicos. La excepción a esta regla serían los pacientes con la denominada FA focal, con un comportamiento clínico más semejante al de una taquicardia auricular, con frecuentes extrasístoles monomórficas y rachas de taquicardia, y en los que la ablación se puede realizar con una elevada eficacia y un bajo riesgo de complicaciones, similares a los de la ablación de otros sustratos arrítmicos de taquicardia supraventricular.

TRATAMIENTO DEL PACIENTE ASINTOMÁTICO CON PREEXCITACIÓN VENTRICULAR

La ablación con catéter de la vía accesoria en pacientes asintomáticos con preexcitación ventricular ha estado sujeta a debate desde los inicios de esta técnica. Las guías clínicas actuales no la recomiendan, salvo en atletas de alta competición o en sujetos con profesiones de riesgo[38]. Sin embargo, más recientemente se ha publicado que la ablación profiláctica de la vía accesoria en pacientes asintomáticos de «alto riesgo», defini-

dos como la inducción de arritmias supraventriculares en el estudio electrofisiológico, reduciría la incidencia de eventos arrítmicos en el seguimiento frente a un grupo control aleatorizado a seguimiento clínico, en el que se produjo una muerte súbita. Posteriormente, los mismos autores han publicado un estudio de similar diseño en niños y en el cual 2 de los 27 niños de un grupo control presentaron FA en el seguimiento, frente a ninguno del grupo sometido a ablación con catéter[39]. Sin embargo, la recomendación de los autores de que la ablación es una opción válida en este tipo de pacientes ha sido cuestionada por diversos motivos, entre los cuales destacan las complicaciones del propio procedimiento, que pueden ser infrecuentes en centros seleccionados pero no tanto en otros[40,41]. Por otro lado, la inducción de arritmias supraventriculares no siempre merece la consideración de «alto riesgo», dado que las taquicardias por reentrada auriculoventricular ortodrómica comportan muy poco riesgo, y un predictor más adecuado de riesgo, como es el período refractario anterógrado de la vía accesoria, no se tuvo en consideración[42,43].

NAVEGACIÓN INTRACARDÍACA NO FLUOROSCÓPICA Y MAGNÉTICA REMOTA

Los procedimientos de ablación con catéter han evolucionado en los últimos años a la creación de líneas de bloqueo y al aislamiento eléctrico de estructuras, lo que implica la necesidad de un control preciso de la ubicación del catéter y de las peculiaridades anatómicas de cada paciente. De esta forma, el uso de los sistemas de navegación intracardíaca no fluoroscópica está cada vez más extendido. Estos sistemas se basan en la generación de un campo de energía tridimensional (eléctrico, electromagnético, ultrasónico, etc.) de forma que la posición del catéter explorador se determina mediante un sensor/emisor de este campo situado en su extremo distal y que permite, dependiendo de la variación de la señal que recoja, estimar la distancia física que lo separa en cada eje de unas referencias estáticas. La información recogida se digitaliza, procesa y representa en un modelo espacial digital, de forma que se observa en la pantalla del ordenador la representación espacial del electrodo explorador, cuyo desplazamiento se puede controlar en las 3 dimensiones del espacio (navegación 3-D no fluoroscópica). El marcado de puntos en este modelo tridimensional y su posterior unión por la aplicación informática llevan a la reconstrucción de la superficie endocárdica de las cavidades cardíacas. Algunos de estos sistemas disponen además de una unidad de registro de señales eléctricas intracavitarias, es decir, actúan como un polígrafo simplificado de electrofisiología, lo que permite recoger las características eléctricas (amplitud y tiempo de activación de los electrogramas endocárdicos), junto a la posición espacial de cada punto explorado. Esto introduce la posibilidad de representar mapas de activación eléctrica y de secuencia de despolarización, así como de voltaje de la señal en la representación anatómica de la cavidad. De esta forma, se facilita el diagnóstico de circuitos complejos de reentrada, así como la localización de áreas de cicatriz o inertes eléctricamente y que pueden actuar como barreras de la conducción eléctrica. Los primeros sistemas, el sistema Carto (Cordis-Webster)[44-47] y el sistema Ensite *«non-contact mapping»* (Endocardial Solutions)[48-50], permiten todas las funciones mencionadas anteriormente, aunque presentan diversas limitaciones, entre las que destacan su elevado coste y complejidad y el requerimiento de catéteres especiales. Posteriormente, apareció el sistema LocaLisa (Medtronic)[51-55], que consiste en un sistema simplificado y barato que, al basarse en la detección de los cambios de voltaje en un sistema de corrientes eléctricas de diferente frecuencia, permite utilizar prácticamente cualquier catéter explorador, pero que, por contra, sólo ofrece navegación no fluoroscópica y marcado de puntos, sin que disponga de reconstrucción anatómica ni de mapas de activación o de voltaje (fig. 1). Más reciente es el sistema RPM (Boston Scientific), basado en ultrasonidos y que permite realizar como los primeros sistemas todas las funciones mencionadas anteriormente, pero que también requiere catéteres exploradores especiales con transductores ultrasónicos, lo que complica y encarece los procedimientos. Finalmente, el más reciente es el sistema NavX (Endocardial Solutions)[56-59], integrado en la plataforma ENSITE y que como el sistema LocaLisa se basa en un sistema de corrientes eléctricas de diferente frecuencia, lo que permite la utilización de cualquier catéter y la visualización simultánea de varios de ellos, lo que simplifica y no encarece tanto los procedimientos. Este sistema, por el momento, únicamente permite la navegación no fluoroscópica y la reconstrucción anatómica de las cámaras cardíacas (fig. 2), aunque acaba de salir una nueva versión de software para la obtención de mapas de activación y de voltaje.

Otro avance significativo en el campo de la electrofisiología intervencionista es la navegación magnética remota del catéter explorador[60,61]. Este sistema (Niobe, Stererotaxis Inc.) permite desplazar el catéter de ablación sin la intervención directa del operador, que se sitúa en una consola en el puesto de control de la sala de radioscopia. El sistema utiliza catéteres especiales con un núcleo magnético en su extremo distal, núcleo que se desplaza al estar sometido a un campo magnético generado por 2 grandes imanes situados a ambos lados del tórax del paciente y que, al rotar y cambiar de orientación, modifican el campo magnético, lo que en último término causa el desplazamiento del catéter hasta otra posición de equilibrio. La progresión y la retirada del catéter se realiza gracias a un mecanismo de empuje-tracción situado en la piel del paciente y que

TABLA 1. **Estudios multicéntricos de prevención primaria de la muerte súbita con el desfibrilador automático implantable publicados o presentados durante 2004**

Estudio	n	Criterios de inclusión	FEVI (%)	Aleatorización	Disminución de la mortalidad global	p
COMPANION	1.520	ICC, GF II y III	20-22%	Control		
		QRS ≤ 120 ms		MP, TRC	No	0,056
				DAI, TRC	Sí	0,003
DEFINITE	458	FEVI ≤ 35%	21%	Control		
		EV o TVNS		DAI	No	0,08
SCD-HeFT	2.521	ICC, GF II y III	25%	Placebo		
		FEVI ≤ 35%		Amiodarona	No	0,52
				DAI	Sí	0,007
DINAMIT	674	Post-IAM y FEVI ≤ 35%	28-29%	Control		
		Disfunción autonómica		DAI	No	0,66

DAI: desfibrilador automático implantable; EV: extrasistolia ventricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GF: grado funcional de la New York Heart Association; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; MP: marcapasos; post-IAM: postinfarto agudo de miocardio; TRC: terapia de resincronización cardíaca; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida.

también se encuentra integrado en el sistema y se controla desde la consola del puesto de control. De esta forma, el operador puede realizar el procedimiento de ablación fuera de la zona de radiación cómodamente sentado. Actualmente, se está trabajando para integrar este sistema y alguno de los navegadores anteriormente mencionados, como el CARTO o el NavX, aunque el primero presenta la limitación de basarse en una referencia electromagnética que puede verse interferida por el campo magnético generado por el sistema Niobe.

DESFIBRILADOR AUTOMÁTICO IMPLANTABLE

La investigación en el campo del desfibrilador automático implantable (DAI) sigue centrada, como se ha comentado previamente, en la indicación profiláctica de estos dispositivos en pacientes que no han presentado clínicamente una arritmia ventricular sostenida (profilaxis primaria). Así, durante 2004 se han publicado los resultados de 3 grandes estudios, el COMPANION, el DEFINITE, y el DINAMIT, y se comunicaron en congresos internacionales los resultados del estudio SCD-HeFT (tabla 1).

El estudio Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) incluyó a 1.520 pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada (grado funcional de la New York Heart Association [NYHA] III y IV), de etiología tanto isquémica como no isquémica, y una duración del complejo QRS de al menos 120 ms[62]. La fracción de eyección ventricular izquierda mediana varió en los diferentes grupos entre el 20 y el 22%. Se aleatorizó a los pacientes a tratamiento médico optimizado aislado o combinado con el implante de un dispositivo de resincronización ventricular. A su vez, en este último grupo se aleatorizó a los pacientes a que el dispositivo además dispusiera o no de terapias de desfibrilación ventricular. El objetivo primario del estudio fue el combinado de muerte u hospitalización por insuficiencia cardíaca. En un seguimiento ligeramente superior al año, el grupo asignado al dispositivo tuvo un menor riesgo de presentar el objetivo primario que el grupo asignado a optimización aislada del tratamiento médico. Al mismo tiempo, se observó una menor mortalidad en los pacientes asignados al dispositivo frente a los que no lo recibieron, aunque las diferencias sólo alcanzaron significación estadística en aquellos cuyo dispositivo tenía posibilidad de desfibrilación. De cualquier forma, es importante mencionar que, aunque las diferencias en la mortalidad no fueron estadísticamente significativas entre el grupo que recibió un dispositivo de resincronización ventricular sin capacidad de desfibrilación y el grupo que no recibió dispositivo, éstas rozaron la significación (p = 0,056). Este estudio refuerza los resultados de mejoría funcional y disminución de hospitalizaciones de los estudios previos sobre la resincronización ventricular[63-66], así como los de prolongación de supervivencia con el DAI en pacientes con disfunción ventricular sin arritmias ventriculares sostenidas espontáneas[67,68], con la peculiaridad de que la prolongación de la supervivencia también se demostró en pacientes con miocardiopatía no isquémica, a diferencia de lo encontrado en estudios previos de un menor número de pacientes con esta enfermedad[69,70].

El estudio DEFINITE incluyó a 458 pacientes con miocardiopatía no isquémica, fracción de eyección ventricular izquierda inferior al 36% y frecuentes extrasístoles ventriculares o rachas de taquicardia ventricular no sostenida. Se aleatorizó a los pacientes a optimización del tratamiento médico con o sin el implante profiláctico de un DAI. En el seguimiento se observó una menor incidencia de muerte súbita en el grupo del

DAI que en el grupo control. Por el contrario, no se observaron diferencias significativas en términos de mortalidad global entre ambos grupos, aunque existió una tendencia, que rozó la significación (p = 0,08), a una menor mortalidad total en el grupo del DAI. Los resultados de este estudio se suman, por tanto, a los encontrados en otros estudios previos similares, como los del estudio AMIOVIRT, que fue suspendido tempranamente por no encontrarse diferencias en la mortalidad global entre el grupo control en tratamiento con amiodarona y el grupo del DAI en un análisis intermedio, y por ser muy bajas las probabilidades de haberlas encontrado en caso de haberse continuado con el estudio. Estos resultados irían en contra de los encontrados en el estudio COMPANION y, en consonancia, contra el hallazgo clásico de que la densidad de extrasistolia y las taquicardias ventriculares no sostenidas se correlacionan mejor con la mortalidad global que con la súbita en la miocardiopatía dilatada idiopática, y que se comportarían más como un epifenómeno marcador de un fracaso hemodinámico terminal con elevación del tono adrenérgico que con un sustrato arritmogénico primario independiente de la situación hemodinámica[71].

El estudio SCD-HeFT[72,73] incluyó a 2.521 pacientes con insuficiencia cardíaca en grado funcional II o III de la NYHA y una fracción de eyección ventricular izquierda igual o inferior al 35% (media, 25%), tanto de etiología isquémica (52%) como no isquémica (48%). Se aleatorizó a los pacientes en 3 grupos, que recibieron un DAI, 200-400 mg de amiodarona o placebo. El 15% de los pacientes presentaba FA; el 30%, diabetes mellitus, y el 41%, un complejo QRS mayor o igual que 120 ms. En el seguimiento (mediana de 45,5 meses) hubo una mortalidad del 36,1% (7,2% anual) en el grupo placebo, sin que se apreciaran diferencias significativas con el grupo de amiodarona. El análisis de subgrupos tampoco encontró diferencias entre los 2 tratamientos. Por el contrario, el grupo del DAI presentó un 23% menos de mortalidad, que alcanzó diferencias estadísticamente significativas (p < 0,01). Las curvas de supervivencia empezaron a divergir a los 18 meses. Curiosamente, el análisis por subgrupos mostró que el beneficio se acumulaba en los pacientes en grado funcional II, que presentaban casi un 50% menos de riesgo de muerte con el DAI que con placebo, y en menor medida, en aquellos con fracción de eyección ventricular izquierda igual o inferior al 30%, lo que podría interpretarse como que en los pacientes con disfunción ventricular izquierda severa y con insuficiencia cardíaca avanzada el beneficio añadido de un desfibrilador es prácticamente nulo. No hubo diferencias en la comparación de miocardiopatía isquémica y no isquémica; cuando se analizaron por separado en ambos se observó una tendencia no significativa hacia un beneficio del DAI. Otros análisis de subgrupos mostraron ausencia de beneficio del DAI en las mujeres y en los pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda superior al 30%. El beneficio pareció concentrarse en los pacientes varones, con fracción de eyección ventricular izquierda inferior al 30%, de edad inferior a 65 años, con duración del complejo QRS igual o superior a 120 ms, en tratamiento con bloqueadores beta o que eran diabéticos.

Otro de los estudios recientemente publicados fue el estudio DINAMIT[74,75], que estudió a pacientes en la fase temprana postinfarto (del 6.º al 40.º día) y con un perfil de alto riesgo, por presentar una fracción de eyección igual o inferior al 35% y un deterioro de la función autonómica cardíaca, manifestada por la pobre variabilidad de la frecuencia cardíaca o por que su frecuencia cardíaca basal se encontraba elevada (frecuencia cardíaca media horaria superior a 80 latidos por minuto). Se excluyó a los pacientes con arritmias ventriculares sostenidas o que tras el infarto habían sido sometidos a cirugía de revascularización coronaria o a intervencionismo coronario en 3 vasos. Se incluyó finalmente a 674 pacientes, que fueron aleatorizados a DAI o a optimización del tratamiento médico. En el seguimiento se observó un menor riesgo de muerte arrítmica (el 1,5 frente al 3,5%; p < 0,01), pero un mayor riesgo de muerte no arrítmica en los pacientes que recibieron un DAI, lo que condujo a la ausencia de diferencias con el grupo control en términos de mortalidad global (el 6,9 frente al 7,5%; p = 0,66) en el seguimiento. Los investigadores del estudio explicaron estos resultados sugiriendo que es posible que el DAI cambie el modo de muerte de esta población de arrítmica a no arrítmica y que es posible que la isquemia tenga un papel fundamental.

A la luz de los resultados de estos estudios, es evidente que en los próximos años asistiremos a un gran incremento del número de dispositivos que se implantarán en nuestro país. Esto podría justificar que estos dispositivos, con una indicación de profilaxis primaria por parámetros clínicos, puedan implantarse en centros cualificados para el implante de marcapasos, a pesar de no disponer de unidad de arritmias y que queden programados con unos parámetros estándar o ajustados de acuerdo con un número limitado de variables clínicas. Sin embargo, siempre que el paciente presente arritmias ventriculares sostenidas espontáneas, sea o no portador de un dispositivo, debería ser tratado por una unidad de arritmias con laboratorio de electrofisiología. El tratamiento de estos pacientes es, a menudo, complejo y requiere conocimientos y experiencia en la estimulación programada y la desfibrilación ventricular, así como en lo que se puede esperar de otros tratamientos, como la ablación con catéter, que se deberían ofrecer al paciente, sin sesgar su tratamiento a determinadas formas de terapia.

Por otro lado, es probable que el aumento del número de implantes de DAI lleve a una reducción de su coste que facilite la aplicación de las conclusiones de

los grandes estudios a la práctica clínica. Hay que tener en cuenta que la reducción del coste de este tratamiento depende más de este factor que de la implantación de dispositivos más sencillos, con menos terapias o con menos capacidades de registro y almacenamiento de episodios arrítmicos, como se ha sugerido en algunos comentarios editoriales[76]. En este sentido, la complejidad del DAI deriva de mejoras de software y de hardware que representan un coste muy pequeño comparado con el gran coste que supone su investigación y desarrollo, la financiación de grandes estudios multicéntricos, su distribución y promoción comercial y su soporte técnico posventa. Por lo tanto, la reducción del coste del DAI no pasa tanto por implantar dispositivos de segunda categoría en la prevención primara de la muerte súbita, sino por el aumento del número de implantes que divida los costes mencionados anteriormente entre un mayor número de unidades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2002;347: 1825-33.
2. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. N Engl J Med. 2002;347:1834-40.
3. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. Circulation. 2004;109: 1509-13.
4. Kaufman ES, Zimmermann PA, Wang T, Dennish GW III, Barrell PD, Chandler ML, et al. Risk of proarrhythmic events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: a multivariate analysis. J Am Coll Cardiol. 2004;44:1276-82.
5. Steinberg JS, Sadaniantz A, Kron J, Krahn A, Denny DM, Daubert J, et al. Analysis of cause-Specific Mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. Circulation. 2004;109:1973-80.
6. Hagens VE, Vermeulen KM, TenVergert EM, van Veldhuisen DJ, Bosker HA, Kamp O, et al. Rate control is more cost-effective than rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation - results from the RAte Control versus Electrical cardioversion (RACE) study. Eur Heart J. 2004;25:1542-9.
7. Camm AJ, Pratt CM, Schwartz PJ, Al Khalidi HR, Spyt MJ, Holroyde MJ, et al. Mortality in patients after a recent myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial of azimilide using heart rate variability for risk stratification. Circulation. 2004;109: 990-6.
8. Pratt CM, Singh SN, Al Khalidi HR, Brum JM, Holroyde MJ, Marcello SR, et al. The efficacy of azimilide in the treatment of atrial fibrillation in the presence of left ventricular systolic dysfunction: results from the Azimilide Postinfarct Survival Evaluation (ALIVE) trial. J Am Coll Cardiol. 2004;43:1211-6.
9. Doggrell SA, Hancox JC. Dronedarone: an amiodarone analogue. Expert Opin Investig Drugs. 2004;13:415-26.
10. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. Lancet. 1989;1: 175-9.
11. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. N Engl J Med. 1990;323:1505-11.
12. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. J Am Coll Cardiol. 1991;18:349-55.
13. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. N Engl J Med. 1992;327:1406-12.
14. Martin A, Merino JL, Del Arco C, Martinez AJ, Laguna P, Arribas F, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de la fibrilación auricular en los servicios de urgencias hospitalarios. Rev Esp Cardiol. 2003;56:801-16.
15. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Eur Heart J. 2001; 22:1852-923.
16. Hambleton J. Home monitoring of anticoagulation. J Thromb Thrombolysis. 2003;16:39-42.
17. Cromheecke ME, Levi M, Colly LP, De Mol BJ, Prins MH, Hutten BA, et al. Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomised cross-over comparison. Lancet. 2000;356:97-102.
18. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. J Am Coll Cardiol. 2003;41:1633-52.
19. Olsson SB. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. Lancet. 2003;362:1691-8.
20. Petersen P, Grind M, Adler J. Ximelagatran versus warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. SPORTIF II: a dose-guiding, tolerability, and safety study. J Am Coll Cardiol. 2003;41:1445-51.
21. Halperin JL. Ximelagatran compared with warfarin for prevention of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Rationale, objectives, and design of a pair of clinical studies and baseline patient characteristics (SPORTIF III and V). Am Heart J. 2003;146:431-8.
22. Donnan GA, Dewey HM, Chambers BR. Warfarin for atrial fibrillation: the end of an era? Lancet Neurol. 2004;3:305-8.
23. Shah DC, Haissaguerre M, Jais P, Hocini M, Yamane T, Deisenhofer I, et al. Curative catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation in 200 patients: strategy for presentations ranging from sustained atrial fibrillation to no arrhythmias. Pacing Clin Electrophysiol. 2001;24:1541-58.
24. Pappone C, Oreto G, Rosanio S, Vicedomini G, Tocchi M, Gugliotta F, et al. Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. Circulation. 2001;104:2539-44.
25. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. Circulation. 2000;102:2619-28.

26. Oral H, Scharf C, Chugh A, Hall B, Cheung P, Good E, et al. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. Circulation. 2003;108:2355-60.
27. Mansour M, Ruskin J, Keane D. Efficacy and safety of segmental ostial versus circumferential extra-ostial pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2004;15:532-7.
28. Pappone C, Oral H, Santinelli V, Vicedomini G, Lang CC, Manguso F, et al. Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. Circulation. 2004;109:2724-6.
29. Scanavacca MI, D'Avila A, Parga J, Sosa E. Left atrial-esophageal fistula following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2004;15:960-2.
30. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. J Am Coll Cardiol. 2004;43:2044-53.
31. Cappato R, Negroni S, Pecora D, Bentivegna S, Lupo PP, Carolei A, et al. Prospective assessment of late conduction recurrence across radiofrequency lesions producing electrical disconnection at the pulmonary vein ostium in patients with atrial fibrillation. Circulation. 2003;108:1599-604.
32. Takahashi Y, Iesaka Y, Takahashi A, Goya M, Kobayashi K, Fujiwara H, et al. Reentrant tachycardia in pulmonary veins of patients with paroxysmal atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2003;14:927-32.
33. Merino JL, Peinado R, Abello M, Gnoatto M, Vasserot M, Sobrino JA. Superior vena cava flutter: electrophysiology and ablation. J Cardiovasc Electrophysiol. En prensa.
34. Gerstenfeld EP, Callans DJ, Dixit S, Russo AM, Nayak H, Lin D, et al. Mechanisms of organized left atrial tachycardias occurring after pulmonary vein isolation. Circulation. 2004;110: 1351-7.
35. Ooie T, Tsuchiya T, Ashikaga K, Takahashi N. Electrical connection between the right atrium and the superior vena cava, and the extent of myocardial sleeve in a patient with atrial fibrillation originating from the superior vena cava. J Cardiovasc Electrophysiol. 2002;13:482-5.
36. Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M, Hsu LF, Shah DC, Scavee C, et al. Changes in atrial fibrillation cycle length and inducibility during catheter ablation and their relation to outcome. Circulation. 2004;109:3007-13.
37. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Vicedomini G, Gugliotta F, Augello G, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. Circulation. 2004;109:327-34.
38. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias-executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias). Circulation. 2003;108:1871-909.
39. Pappone C, Manguso F, Santinelli R, Vicedomini G, Sala S, Paglino G, et al. Radiofrequency ablation in children with asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome. N Engl J Med. 2004;351: 1197-205.
40. Álvarez LM, Rodríguez FE. Registro Español de Ablación con Catéter. II Informe Oficial de la Sección de Electrofisiología y Arritmias de la Sociedad Española de Cardiología (2002). Rev Esp Cardiol. 2003;56:1093-104.
41. Álvarez M, Merino JL. Registro Español de Ablación con Catéter. I Informe Oficial de la Sección de Electrofisiología y Arritmias de la Sociedad Española de Cardiología (Año 2001). Rev Esp Cardiol. 2002;55:1273-85.
42. Wellens HJ. Catheter ablation for cardiac arrhythmias. N Engl J Med. 2004;351:1172-4.
43. Almendral GJ, González TE, Atienza FF, Vigil ED, Arenal MA. Tratamiento de los pacientes con preexcitación ventricular. Rev Esp Cardiol. 2004;57:859-68.
44. Shpun S, Gepstein L, Hayam G, Ben Haim SA. Guidance of radiofrequency endocardial ablation with real-time three-dimensional magnetic navigation system. Circulation. 1997;96:2016-21.
45. Smeets JL, Ben Haim SA, Rodríguez LM, Timmermans C, Wellens HJ. New method for nonfluoroscopic endocardial mapping in humans: accuracy assessment and first clinical results. Circulation. 1998;97:2426-32.
46. Gepstein L, Hayam G, Ben Haim SA. A novel method for nonfluoroscopic catheter-based electroanatomical mapping of the heart. In vitro and in vivo accuracy results. Circulation. 1997;95:1611-22.
47. Gonzalez-Torrecilla E, Arenal A, Quiles J, Atienza F, Jiménez-Candil J, Del Castillo S, et al. La cartografía electroanatómica no fluoroscópica (sistema CARTO) en la ablación de las taquicardias auriculares. Rev Esp Cardiol. 2004;57:37-44.
48. Peters NS, Jackman WM, Schilling RJ, Beatty G, Davies DW. Images in cardiovascular medicine. Human left ventricular endocardial activation mapping using a novel noncontact catheter. Circulation. 1997;95:1658-60.
49. Schilling RJ, Peters NS, Davies DW. Simultaneous endocardial mapping in the human left ventricle using a noncontact catheter: comparison of contact and reconstructed electrograms during sinus rhythm. Circulation. 1998;98:887-98.
50. Schilling RJ, Peters NS, Davies DW. Feasibility of a noncontact catheter for endocardial mapping of human ventricular tachycardia. Circulation. 1999;99:2543-52.
51. Abello M, Merino JL, Peinado R, Gnoatto M, Arias MA, González VM, et al. Ablación de taquicardias ventriculares guiada mediante sistema LocaLisa en pacientes con cardiopatía estructural. Rev Esp Cardiol. 2004;57:737-44.
52. Kammeraad J, Ten Cate FU, Simmers T, Emmel M, Wittkampf FH, Sreeram N. Radiofrequency catheter ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia in children aided by the LocaLisa mapping system. Europace. 2004;6:209-14.
53. Simmers TA, Tukkie R. How to perform pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation: use of the LocaLisa catheter navigation system. Europace. 2004;6:92-6.
54. Wittkampf FH, Wever EF, Vos K, Geleijns J, Schalij MJ, Van der TJ, et al. Reduction of radiation exposure in the cardiac electrophysiology laboratory. Pacing Clin Electrophysiol. 2000;23: 1638-44.
55. Wittkampf FH, Wever EF, Derksen R, Wilde AA, Ramanna H, Hauer RN, et al. LocaLisa: new technique for real-time 3-dimensional localization of regular intracardiac electrodes. Circulation. 1999;99:1312-7.
56. Sra J, Hauck J, Krum D, Schweitzer J. Three-dimensional right atrial geometry construction and catheter tracking using cutaneous patches. J Cardiovasc Electrophysiol. 2003;14:897.
57. Verma A, Marrouche N, Natale A. Novel Method to integrate three-dimensional computed tomographic images of the Left atrium with real-time electroanatomic mapping. J Cardiovasc Electrophysiol. 2004;15:968.
58. Morady F. Catheter ablation of supraventricular arrhythmias: state of the art. J Cardiovasc Electrophysiol. 2004;15:124-39.
59. Gnoatto M, Merino JL, Abello M. Reconstrucción anatómica digital (NavX) como guía de ablación. Rev Esp Cardiol. 2004;57:1233.
60. Ernst S, Ouyang F, Linder C, Hertting K, Stahl F, Chun J, et al. Initial experience with remote catheter ablation using a novel magnetic navigation system: magnetic remote catheter ablation. Circulation. 2004;109:1472-5.
61. Ernst S, Ouyang F, Linder C, Hertting K, Stahl F, Chun J, et al. Modulation of the slow pathway in the presence of a persistent left superior caval vein using the novel magnetic navigation system Niobe. Europace. 2004;6:10-4.
62. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med. 2004;350:2140-50.

63. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2003;289:730-40.
64. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. JAMA. 2003;289:2685-94.
65. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med. 2002;346:1845-53.
66. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. N Engl J Med. 2001;344:873-80.
67. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. N Engl J Med. 1999;341:1882-90.
68. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. N Engl J Med. 1996;335:1933-40.
69. Bansch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). Circulation. 2002;105:1453-8.
70. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia-AMIOVIRT. J Am Coll Cardiol. 2003;41:1707-12.
71. Merino JL. Mechanisms underlying ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy: implications for management. Am J Cardiovasc Drugs. 2001;1:105-18.
72. Grimm W. Clinical trials of prophylactic implantable defibrillator therapy in patients with nonischemic cardiomyopathy: what have we learned and what can we expect from future trials? Card Electrophysiol Rev. 2003;7:463-7.
73. Cannom DS. Other primary prevention trials-what is clinically and economically necessary? J Interv Card Electrophysiol. 2000; 4 Suppl 1:109-15.
74. Gronefeld G, Connolly SJ, Hohnloser SH. The Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial (DINAMIT): rationale, design and specific aims. Card Electrophysiol Rev. 2003;7:447-51.
75. Hohnoloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2004;351: 2481-8.
76. Zipes DP. Implantable cardioverter-defibrillator: A Volkswagen or a Rolls Royce: how much will we pay to save a life? Circulation. 2001;103:1372-4.