

Artículo especial

Novedades en alteraciones del ritmo cardiaco: electrofisiología cardiaca, arritmias y estimulación cardiaca

Angel Moya^{a,*}, María José Sancho-Tello^b, Angel Arenal^c, María Luisa Fidalgo^d, Ramon Brugada^e, José Martínez Ferrer^f, José Luis Merino^g, Francisco Ruíz Mateas^h y Josep Lluís Montⁱ

^a Unidad de Arritmias, Servicio de Cardiología, Universidad Autónoma de Barcelona, Hospital General Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^b Unidad de Arritmias, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^c Unidad de Arritmias, Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^d Unidad de Arritmias, Servicio de Cardiología, Hospital de León, León, España

^e Centre de Genètica Cardiovascular IDIBGI y Facultad de Medicina, Universidad de Girona, Girona, España

^f Unidad de Arritmias, Servicio de Cardiología, Hospital General de Araba, Vitoria, Álava, España

^g Unidad de Electrofisiología Cardiaca Robotizada, Servicio de Cardiología, Hospital La Paz, Madrid, España

^h Unidad de Estimulación Cardiaca, Servicio de Cardiología, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

ⁱ Unidad de Arritmias, Servicio de Cardiología, Hospital Clínic, Barcelona, España

Historia del artículo:

On-line el 30 de noviembre de 2012

Palabras clave:

Fibrilación auricular

Taquicardia ventricular

Síncope

Navegación a distancia

Marcapasos

Resincronización cardiaca

Monitorización domiciliaria

Genética

Keywords:

Atrial fibrillation

Ventricular tachycardia

Syncope

Remote navigation

Pacemaker

Cardiac resynchronization

Home monitoring

Genetics

RESUMEN

En este artículo se revisan los trabajos más relevantes en el campo de las arritmias publicados en 2012, incluyendo aritmología clínica, técnicas de ablación, estimulación cardiaca y genética de la muerte súbita.

© 2012 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Innovations in Heart Rhythm Disturbances: Cardiac Electrophysiology, Arrhythmias, and Cardiac Pacing

ABSTRACT

This article reviews the most relevant articles published in 2012 in the field of arrhythmias, on subjects that include clinical arrhythmology, ablation, cardiac pacing, and the genetics of sudden cardiac death.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2012 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Abreviaturas

FA: fibrilación auricular

IC: insuficiencia cardiaca

TRC: terapia de resincronización cardiaca

TV: taquicardia ventricular

INTRODUCCIÓN

El área de conocimiento de las arritmias incluye tanto aspectos clínicos de pacientes con alteraciones del ritmo como aspectos más

específicos referidos al tratamiento farmacológico o no farmacológico de las arritmias, ya sea la ablación o la estimulación cardiaca, que actualmente implica el tratamiento tanto de las bradiarritmias como de las taquiarritmias o el manejo de pacientes con insuficiencia cardiaca (IC).

En este artículo se revisan las novedades aparecidas en la literatura relacionadas con la ablación de la fibrilación auricular (FA) o las taquicardias ventriculares (TV), síncope o estimulación cardiaca, así como en el campo de la genética de la muerte súbita.

ABLACIÓN DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

Resultados y complicaciones

Los resultados y las complicaciones de la ablación de la FA siguen siendo un tema discutido¹. En un estudio reciente, Calvo et al² analizaron la mejora evolutiva en los resultados y las

* Autor para correspondencia: Unidad de Arritmias, Hospital General Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Pg. Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, España.

Correo electrónico: amoyamitjans@gmail.com (A. Moya).

complicaciones en relación con la optimización del procedimiento y la curva de aprendizaje. El estudio recoge la experiencia de un solo centro e incluye 726 procedimientos consecutivos de ablación. La eficacia general, incluida la realización de varios procedimientos en algunos pacientes, fue del 61% con un seguimiento medio de 8 meses. Al dividir la serie en dos grupos, un primer grupo (A), que incluyó a 419 pacientes a los que se realizó la ablación antes de enero de 2008, y un segundo grupo (B), compuesto por 307 pacientes a los que se realizó la ablación después y se les aplicó un protocolo riguroso de anticoagulación y sedación, se observó una mejora en los resultados y una disminución en las complicaciones mayores, que pasaron del 6,2% en el grupo A al 1,2% en el grupo B. Los predictores de éxito independientes fueron el tipo de FA (paroxística frente a persistente), diámetro auricular anteroposterior < 45 mm y ausencia de hipertensión y apnea obstructiva del sueño. Cabe destacar que el porcentaje de complicaciones y los resultados pueden mejorar de manera importante con una buena curva de aprendizaje, la aplicación de protocolos estrictos y una buena selección de pacientes. Por otro lado, hay que tener en cuenta que la valoración del éxito, medida como tiempo hasta la primera recurrencia documentada, es un objetivo estadístico que no tiene en cuenta la auténtica mejoría clínica del paciente, que probablemente sea superior.

Nuevas tecnologías

Entre las mejoras técnicas que pueden facilitar la práctica de la ablación de FA, destaca la incorporación de la angiografía rotacional (AR). Hadid et al³ analizaron la utilidad de la AR en la visualización de la aurícula izquierda. La técnica se realizó mediante inyección de adenosina para inducir una pausa suficiente para contrastar la aurícula izquierda. Se obtuvieron imágenes analizables en 12 de 15 pacientes, si bien se había excluido previamente a 5 pacientes por diversas causas. Los autores hallaron buena concordancia con las imágenes de resonancia. Por ello, la práctica de AR podría ahorrar el uso de otras técnicas de imagen previas al procedimiento y disminuir costes y tiempo. Sin embargo, la AR se realizó con anestesia general, que no es un procedimiento habitual en todos los medios para la ablación de FA.

Recientemente se ha introducido en el procedimiento de ablación la tecnología que permite medir la fuerza de contacto aplicada al electrodo distal del catéter de ablación. Se conoce experimentalmente la estrecha relación entre la fuerza ejercida contra la pared del corazón y la extensión de la lesión. Sin embargo, los datos clínicos de que disponemos para valorar la utilidad clínica son muy escasos. Recientemente se han publicado los resultados del estudio TOCCATA⁴. El estudio se realizó en 32 pacientes y muestra que recurrieron todos los pacientes en que la fuerza media aplicada fue < 10 g, mientras que cuando la fuerza media fue > 20 g, el 80% de los pacientes estaban libres de recurrencia. Los autores concluyen que hay buena correlación entre el contacto y el resultado de la ablación y, por lo tanto, esta mejora técnica podría mejorar los resultados significativamente.

Estrategias

La ablación quirúrgica utilizando una técnica por toracoscopia mínimamente invasiva puede resultar una opción alternativa a la ablación de FA en pacientes con FA no permanente. El estudio FAST⁵ ha sido el primero en realizar una comparación aleatorizada entre la ablación por catéter y el aislamiento quirúrgico de las venas pulmonares en un grupo de pacientes con recurrencias tras un primer procedimiento o con aurículas dilatadas. Se aleatorizó a 124 pacientes en dos centros. Tras un seguimiento de 12 meses con Holter de 7 días, solamente el 36,5% de los

pacientes tratados con catéter estaban totalmente libres de recurrencia, en comparación con el 65,6% de los pacientes quirúrgicos. Estos presentaron una tasa de complicaciones perioperatorias mayor. El estudio indica que la lesión realizada mediante cirugía es más transmural y permanente y, por lo tanto, más eficaz. Sin embargo, la mayor morbimortalidad y la curva de aprendizaje hacen que por el momento esta técnica se pueda aplicar en muy pocos centros.

La ablación de FA sigue estando limitada por la comprensión del mecanismo subyacente. Mientras la concepción predominante propone la presencia de múltiples ondas circulantes, otros autores defienden formas más focales, en las que se podría realizar la ablación focalmente. En el estudio CONFIRM⁶ se ha analizado la presencia de mecanismos focales mediante un complejo sistema cartográfico, y se ha comparado la eficacia de la ablación guiada por cartografía frente a la ablación convencional. Se incluyeron 107 procedimientos de ablación. Se identificaron rotores o focos en el 97% de los casos. En la mitad de los pacientes, la ablación se guió por el sistema cartográfico. El 82% de los pacientes tratados mediante ablación guiada estaba libres de recurrencia tras un seguimiento medio de 273 días, en comparación con un 45% de los pacientes tratados con ablación convencional. Los autores concluyen que en la FA en humanos frecuentemente hay rotores y mecanismos focales y que la ablación de estos focos puede mejorar la eficacia del procedimiento de ablación.

TAQUICARDIA VENTRICULAR

Durante los últimos meses se ha producido una eclosión de conocimientos en el campo de la ablación de las TV, que presentaremos en tres apartados.

Nuevos procedimientos de ablación de sustrato

Dos estudios recientes se refieren a este aspecto. El primero compara una técnica convencional/sustrato de ablación endocárdica guiada por las TV inducidas frente a un abordaje endoepicárdico mucho más extenso, denominado homogeneización de la cicatriz⁷. En ese estudio se incluyó a 92 pacientes con tormenta eléctrica: 49 se sometieron a la ablación de sustrato limitada y circunscrita a las zonas de la cicatriz relacionadas con las TV inducidas y 43 a la ablación de todas las zonas de endocardio y epicardio con electrogramas anormales. En este segundo grupo se identificaron zonas con electrogramas anormales en el epicardio en el 33% de los pacientes. En ambos grupos, el objetivo final era la supresión de todas las TV inducibles, objetivo que se alcanzó en todos los casos. Con un seguimiento de 25 ± 10 meses, la tasa de recurrencias fue significativamente mayor en el primer grupo (el 47 frente al 19%; p = 0,006). Un paciente en cada grupo murió durante el seguimiento. Este estudio pone de manifiesto: a) la supresión de la inducibilidad no es el objetivo final de la ablación, y b) la eliminación de todo el sustrato endocárdico y epicárdico, aunque no se pruebe su relación con una taquicardia específica, debe ser el objetivo final.

El siguiente estudio se basó en la hipótesis de que la eliminación de los electrogramas anormales relacionados con la cicatriz y caracterizados por la presencia de potenciales tardíos podía ser un objetivo eficaz y útil durante la ablación de sustrato⁸. En este estudio se incluyó a 70 pacientes, el 80% presentaba cardiopatía isquémica y en el 95,7% se encontraron zonas de electrogramas anormales. Durante la ablación, se eliminó o se disoció el 70% de los electrogramas. Cuando se analizaron los predictores de recurrencia de taquicardia o muerte durante un seguimiento de 22 meses en un análisis multivariable, la eliminación de los electrogramas anormales fue el único predictor (p = 0,02), mientras que la no

inducibilidad ($p = 0,11$) y el tipo de cardiopatía ($p = 0,29$) no se identificaron como predictores.

Valoración de los objetivos del procedimiento de ablación

Tal como se ha visto en el apartado anterior, la supresión de la inducibilidad durante la estimulación eléctrica programada es un objetivo final de la ablación sobre el que existen muchas dudas^{7,8}. El artículo que comentamos a continuación aporta datos que explican las limitaciones de los objetivos agudos de la ablación⁹. El estudio evaluó el valor de la estimulación programada no invasiva días después de un procedimiento de ablación. En un grupo de 132 pacientes, se procedió a la estimulación programada con un desfibrilador automático implantable (DAI) al menos 3 días después de un procedimiento de ablación. En el 44% de los pacientes no se indujo ninguna TV, en el 37% sólo se indujeron TV no clínicas y en el 18%, la taquicardia clínica. Los pacientes libres de TV al año eran el 80, el 65 y el 30% respectivamente. En el estudio inmediatamente tras la ablación, se indujo una TV clínica en el 6% de los pacientes, mientras que en el estudio diferido se indujo en un 18%. Estos datos indican que los resultados de la estimulación eléctrica programada diferida tienen implicaciones pronósticas. Además, dicho estudio diferido probablemente sea más sensible en cuanto a la inducibilidad de TV clínicas.

Procedimientos alternativos a la ablación con radiofrecuencia

Crioablación epicárdica

Aunque la ablación percutánea con radiofrecuencia (RF) es segura y eficaz, sigue habiendo taquicardias no abordables con esta técnica, principalmente las taquicardias relacionadas con la miocardiopatía no isquémica. La ablación quirúrgica es una alternativa y el estudio que analizamos a continuación evalúa la utilidad de esta técnica como complemento a la caracterización electrofisiológica y electroanatómica previa¹⁰. En 8 pacientes con estudio electroanatómico previo y ablación con RF ineficaz, se realizó crioablación quirúrgica en los puntos identificados y tratados previamente. Durante un seguimiento medio de 23 ± 6 meses, 6 pacientes tuvieron una reducción significativa de choques por paciente de 6,6 a 0,6 ($p = 0,026$). Los 2 pacientes restantes murieron de IC y de causa no cardíaca. El estudio demuestra que la crioablación epicárdica sobre dianas identificadas previamente es eficaz en la mayoría de los pacientes no respondedores a la ablación con RF.

Ablación intracoronaria con etanol

Otras de las terapias alternativas que se puede ofrecer cuando la ablación convencional endoepicárdica fracasa es la ablación intracoronaria con etanol, particularmente eficaz en los casos en que los circuitos están profundos en la pared ventricular. En el siguiente estudio se describe esta estrategia¹¹. De 274 pacientes consecutivos sometidos a ablación de TV, en 27 se recurrió a la ablación intracoronaria. En 5 pacientes el procedimiento no se completó por anatomía coronaria no favorable. Después de la ablación se suprimió la inducibilidad en el 82% de los pacientes. Aunque se observó recurrencia de TV en el 64% de los pacientes, de los 11 pacientes con tormenta eléctrica como indicación de la ablación, sólo 2 tuvieron recurrencia de la tormenta eléctrica.

NAVEGACIÓN A DISTANCIA

Durante 2012 se ha aprobado para uso clínico una nueva generación de navegadores a distancia. El Amigo™ Remote

System de Catheter Robotics consiste en un brazo robótico que permite manipular a distancia catéteres convencionales de ablación (fig. 1)¹². No aporta *a priori* ninguna ventaja sustancial en la navegabilidad o la estabilidad del catéter frente a la navegación convencional manual, dado que utiliza el mismo catéter y se basa asimismo en empuje mecánico. Sin embargo, la posibilidad de estar alejado del campo estéril del paciente y de que el operador pueda manejar al mismo tiempo otros sistemas, como el navegador electroanatómico, facilita y hace más fluido el procedimiento. El sistema no requiere espacio o infraestructura especial y es sustancialmente más barato que los sistemas de navegación de la primera generación. El otro sistema de segunda generación es el CGCI® de Magnetec. Este sistema se basa en ocho electroimanes que, una vez emplazado el paciente entre ellos, permiten dirigir un catéter de punta magnética mediante cambios muy rápidos del campo magnético al variarse la cantidad de corriente eléctrica que circula por cada electroimán (fig. 2). El sistema se controla a distancia desde una consola con dos joysticks, lo que permite obtener una navegación muy intuitiva y prácticamente sin retrasos, a diferencia de lo que ocurre con otros navegadores a distancia magnéticos, como el sistema Niobe®, que son más lentos. Esta agilidad de respuesta permite un modo de navegación y ablación automática con sólo marcar los puntos objetivo mediante un ratón sobre el modelo tridimensional de la cavidad cardíaca representada en un sistema electroanatómico convencional. Hasta la fecha, se han presentado como comunicaciones a congresos resultados excelentes con este navegador sobre un modelo animal¹³ y preliminares de ablación de sustratos arrítmicos complejos en humanos^{14,15}.

Al mismo tiempo, se ha continuado presentando resultados clínicos y mejoras de los sistemas de navegación a distancia de primera generación. Entre estas mejoras destacan las del navegador Niobe® de Stereotaxis, que ahora incorpora la posibilidad de utilizar un brazo robótico que permite navegar a distancia otro catéter, en concreto uno circular de cartografía de venas pulmonares, además de mantener la navegación magnética del de ablación¹⁶. Esto es especialmente importante para procedimientos como el de desconexión eléctrica de venas pulmonares para ablación de la FA que requieren ir desplazando el catéter circular de vena en vena según se va desconectando cada una de ellas.

En cuanto a resultados clínicos, se han publicado resultados sobre el uso de navegadores a distancia para la ablación de sustratos arrítmicos complejos. Así, se ha descrito la utilización de navegadores magnéticos para la ablación en pacientes con cardiopatías congénitas complejas, con buenos resultados y ventajas sobre la navegación manual convencional en estas



Figura 1. Brazo robótico sobre el que se sustenta el catéter de ablación en el Amigo™ Remote Catheter System. El mango del catéter se aplica sobre dicho brazo, introduciéndose la parte distal del catéter a través del introductor femoral. Los movimientos se transmiten al catéter a través del brazo robótico, desde una consola a distancia mediante un joystick.



Figura 2. Imagen de los 8 electroimanes correspondientes al sistema CGCI® de Magnetec, entre los cuales se coloca la camilla con el paciente.

situaciones anatómicas complejas¹⁷. También se ha presentado un registro mundial de la experiencia con el navegador robótico Sensei® de Hansen Medical para la ablación de FA, que ha mostrado que se requiere un curva de aprendizaje de 50 casos para reducir el porcentaje de complicaciones en la ablación de FA comparado con la ablación convencional¹⁸.

Finalmente, se ha publicado una eficacia significativamente superior para la ablación de TV con la navegación magnética a distancia, especialmente en pacientes sin cardiopatía estructural¹⁹.

SÍNCOPE

Lo más relevante en cuanto al síncope en 2012 se refiere a aspectos terapéuticos, tanto en la confirmación de la ausencia de efectividad del tratamiento farmacológico como en el papel de la estimulación cardíaca permanente en algunas formas de síncope neuromediado.

Tratamiento farmacológico

Ha habido dos artículos que abundan en la ineficacia de los tratamientos farmacológicos en pacientes con síncope neuromediado. Durante los últimos años, con base en estudios controlados realizados en pocos pacientes, se había propuesto que la midodrina podría ser el único fármaco útil en el tratamiento de pacientes con síncope neuromediado recurrente. Teniendo en cuenta que en la mayoría de las publicaciones que han estudiado la efectividad de la midodrina el fármaco se ha evaluado como primera opción terapéutica frente a medidas convencionales, y dado que actualmente parece claro que el tratamiento no farmacológico (como maniobras de contrapresión) es el de primera elección y además efectivo en más del 50% de los pacientes, Romme et al²⁰ han realizado un estudio controlado y cruzado de midodrina frente a placebo en pacientes con síncope vasovagal recurrente en los que ya hubieran fallado las medidas de tratamiento no farmacológico. En este grupo de pacientes, no han hallado ningún efecto beneficioso de la midodrina frente a placebo. Este mismo grupo ha realizado un metaanálisis de 46 estudios aleatorizados en el que se estudia la efectividad de distintos fármacos en síncope vasovagal (40 estudios) o síncope por síndrome del seno carotídeo (6 estudios), y concluyen que actualmente no hay datos que permitan recomendar ningún tratamiento farmacológico para el síncope vasovagal o el secundario al síndrome del seno carotídeo²¹.

Estimulación cardíaca en el síncope neuromediado

A inicios de 2012 se publicaron dos estudios que contribuyen a aclarar el papel de la estimulación cardíaca en pacientes con

síncopes neuromediados y asistolias. En el primero de ellos²² se estudió a 80 pacientes con síncope inexplicados; en los que, tras la administración endovenosa de 20 mg de ATP (adenosintrifosfato), se observó asistolia > 10 s. A estos pacientes se les implantó un marcapasos de doble cámara (marca y modelo a elegir por el investigador) y se los aleatorizó a una programación DDD a 70 lpm (modo activo) frente AAI a 30 lpm (modo pasivo o placebo). En un seguimiento de 5 años, la tasa de recurrencias fue del 21% en los pacientes que tenían el marcapasos en modo activo frente al 66% en los que lo tenían en modo AAI. Por otra parte, el estudio ISSUE-3²³ incluyó a pacientes > 40 años de edad con síncope neuromediado recurrente, en los que se había documentado mediante registrador de eventos implantable una pausa > 3 s durante un episodio sincopal espontáneo o > 6 s independientemente de la presencia de síntomas. A estos pacientes, se les implantó un marcapasos con algoritmo *rate drop response* y, tras el implante, se los aleatorizó a modo DDD o ausencia de estimulación. En un seguimiento de 2 años, la tasa de recurrencia fue del 57% en el grupo de pacientes sin estimulación frente al 25% en los pacientes con estimulación en modo activo.

Estos datos apuntan a que pacientes seleccionados, con síncope de causa desconocida o neuromediada en los que se documente una asistolia, ya sea durante un episodio sincopal espontáneo o mediante el test de ATP, pueden beneficiarse de la implantación de un marcapasos. De todas maneras, esta terapéutica debe reservarse como última alternativa para pacientes muy sintomáticos y se debe evitarla en pacientes jóvenes.

Síncope en pacientes con bloqueo de rama

La actitud ante pacientes con episodios sincopales, bloqueo de rama y ausencia de cardiopatía estructural sigue sin estar totalmente aclarada. Mientras que algunos autores proponen la implantación de marcapasos en la mayoría de estos pacientes, otros proponen una estrategia escalonada, consistente en realizar primero un estudio electrofisiológico y, si este es normal, implantar después un registrador de eventos. Azocar et al²⁴ han publicado un artículo en que usan esta estrategia en un grupo de 85 pacientes con síncope y bloqueo de rama, y hallan que el estudio electrofisiológico fue diagnóstico en 36 (42%). De los 38 pacientes a los que se implantó un registrador de eventos, hubo un hallazgo diagnóstico en 13 (34%). En general, el diagnóstico más frecuente fue bloqueo paroxístico, hallado en 37 pacientes (43%), seguido de la TV, en 6 (7%). Durante el seguimiento hubo 2 muertes (2,3%), ninguna de ellas de causa cardíaca. Estos hallazgos son similares a los publicados por Moya et al²⁵ y confirman que esta es una estrategia segura que permite establecer el diagnóstico en un porcentaje relativamente elevado de pacientes.

ESTIMULACIÓN CARDIACA

Marcapasos

Durante 2012 se han publicado 895 artículos con el término *cardiac pacing* como palabra clave. Resumimos a continuación los más relevantes, distribuidos por temas.

Marcapasos en el implante percutáneo de válvula aórtica

En 2012 se han publicado dos artículos de especial relevancia en relación con la menor necesidad de implante de marcapasos tras implante transcáteter de válvula aórtica. El primero²⁶ aplica una estrategia conservadora en pacientes que presentan bloqueo completo de rama izquierda durante el procedimiento para evitar

la estimulación cardiaca, sin encontrar diferencias de mortalidad al año entre los pacientes con bloqueo de rama izquierda a los que no se implantó marcapasos y aquellos sin bloqueo de rama izquierda.

El segundo artículo²⁷ analiza los factores que predicen y afectan a la necesidad de implante de marcapasos después de implante transcáteter de válvula aórtica con la prótesis CoreValve, utilizando un nuevo sistema de liberación que teóricamente origina menor trauma en el tracto de salida del ventrículo izquierdo (VI), con lo que habría menos probabilidad de alteraciones de la conducción auriculoventricular.

Estimulación selectiva de ventrículo derecho

Se ha publicado un metaanálisis que realiza una revisión sistemática de los estudios aleatorizados que comparan los beneficios de la estimulación no apexiana con respecto a la apexiana²⁸; concluye que, si bien los pacientes con estimulación no apexiana tenían una fracción de eyección del ventrículo izquierdo mayor que los pacientes con estimulación apexiana, no había diferencias en la capacidad de ejercicio, la clase funcional, la calidad de vida ni la supervivencia.

También es destacable un artículo de revisión de Hillock y Mond²⁹ en el que se analizan todos los aspectos de la estimulación del septo del ventrículo derecho (VD).

Estimulación cardiaca y fibrilación auricular

El estudio EPASS³⁰ tuvo como objetivo principal analizar la prevención de FA en pacientes con enfermedad del nodo sinusal estimulados desde la orejuela derecha o desde el septo interauricular bajo. Concluye que, en el subgrupo de pacientes con enfermedad del nodo sinusal y retraso de la conducción intraauricular, la estimulación desde el septo interauricular bajo es superior para prevenir la progresión a FA.

El estudio multicéntrico ASSERT³¹ ha analizado la presencia de FA subclínica y el riesgo embólico en 2.580 pacientes portadores de marcapasos o DAI sin antecedentes conocidos de FA. Se detectó FA asintomática en un 10% de los pacientes a los 3 meses de seguimiento, tasa que se elevó hasta un 24% a los 2,5 años de seguimiento. Los pacientes en los que se detectaron arritmias auriculares subclínicas tuvieron mayor incidencia de FA clínica y de ictus o embolia periférica en un seguimiento medio de 2,5 años.

Tabla 1
Estudios referidos en el metaanálisis de Wells et al³⁵

Estudio	Intervención/control (n)	Diseño	Tipo de tratamiento Intervención/control	Seguimiento (meses)	FEVI (%)	QRS (ms)	Clase funcional NYHA (% de pacientes)
Lozano et al	109/113	Cruzado	TRC-DAI/DAI	3	22 ± 0,007	ND	I/II: 35; III/IV: 65
MUSTIC	29/29	Cruzado	TRC/TMO	6	ND	176 ± 19	I/II: 100
MIRACLE	28/225	Paralelo	TRC/TMO	6	21,7 ± 6,3	166 ± 20	III/IV: 100
MIRACLE ICD	187/182	Paralelo	TRC-DAI/DAI	6	24 ± 6,2	163 ± 22	III/IV: 100
MIRACLE ICD II	85/101	Paralelo	TRC-DAI/DAI	6	24,5 ± 6,7	165 ± 24	I/II: 100
COMPANION	595/617/308	Paralelo	TRC-DAI/TRC/TMO	15-16,5	22	160	III/IV: 100
RHTM-ICD	119/59	Paralelo	TRC-DAI/DAI	12	24,8 ± 7,7	168	I/II: 8; III/IV: 92
CARE-HF	409/404	Paralelo	TRC/TMO	29,4	25	160	III/IV: 100
VECTOR	409/404	Paralelo	TRC/TMO	20	ND	ND	I/II: 29; III/IV: 71
REVERSE	419/191	Paralelo	TRC-DAI/DAI	12	27 ± 7	153 ± 12	I/II: 100
MADIT-CRT	1.089/731	Paralelo	TRC-DAI/DAI	29	24 ± 5	65% > 150	I/II: 100

DAI: desfibrilador automático implantable; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ND: no documentado; NYHA: *New York Heart Association*; TMO: tratamiento médico óptimo; TRC: terapia de resincronización cardiaca. Salvo otra indicación, los datos expresan media ± desviación estándar.

Brignole et al³² han realizado un estudio aleatorizado en el que se analizó la respuesta clínica a la ablación de la conducción auriculoventricular e implantación de marcapasos en pacientes con FA rápida, sintomática y refractaria a medicamentos, comparando la estimulación en VD frente a la terapia de resincronización cardiaca (TRC). Se definió como variable de resultado principal la combinación de muerte, hospitalización por IC y empeoramiento de esta. La tasa de respondedores, definida como ausencia de estos tres eventos, fue del 63% en el grupo de estimulación de VD frente a un 83% en el grupo con TRC³², a costa de una disminución en la hospitalización por IC y el empeoramiento de esta, sin que se observaran diferencias en la mortalidad. El modo de estimulación TRC y la optimización de TRC con ecocardiograma fueron los únicos indicadores de beneficio clínico³³.

Terapia de resincronización cardiaca

Selección de candidatos

Cada vez es mayor la utilización de los sistemas de TRC para el tratamiento de la IC³⁴. Tres metaanálisis han evaluado la respuesta de distintos grupos de pacientes a la TRC. Wells et al³⁵ analizaron 12 estudios aleatorizados (tabla 1) en los que se estudió la utilidad de agregar TRC al tratamiento farmacológico óptimo o al DAI. Concluyeron que, en pacientes con IC, el implante de un dispositivo de TRC combinado con tratamiento óptimo o DAI reduce la mortalidad y que este beneficio es particularmente evidente en pacientes con síntomas moderados (clase funcional II de la *New York Heart Association*).

Los resultados del metaanálisis realizado por Al-Majed et al³⁶ abundan en el hallazgo de que la TRC es beneficiosa en pacientes con disfunción ventricular y QRS ancho, independientemente de la intensidad de los síntomas.

En el tercer metaanálisis, Sipahi et al³⁷ analizaron cinco estudios (tabla 2) con la finalidad de determinar la importancia de la anchura del QRS como predictor de la utilidad de la TRC y concluyeron que la resincronización reducía la incidencia de eventos clínicos adversos en pacientes con IC y QRS ≥ 150 ms.

Basándose en estos estudios, la *Heart Failure Society of America* ha elaborado una actualización de las guías³⁸, cuya conclusión final se resume en que la evidencia científica actual sustenta la utilidad de la TRC en pacientes con disfunción ventricular izquierda con síntomas desde leves a graves. Esta evidencia se hace «convinciente» en pacientes con QRS ≥ 150 ms si no tienen bloqueo de rama derecha.

Tabla 2Estudios referidos en el metaanálisis de Sipahi et al³⁷

Estudios	Intervención/control (n)	Tipo de tratamiento intervención/control	Seguimiento (meses)	FEVI (%)	QRS (ms), n	NYHA
COMPANION	617/308	TRC/TMO	16,2	< 35	120-147, 324; 147-168, 314; > 168, 287	III/IV
CARE-HF	409/404	TRC/TMO	29	< 35	120-159, 290; > 159, 505	III-IV
REVERSE	419/191	TRC-DAI/DAI	12	< 40	120-151, 303; > 151, 307	I-II
MADIT-CRT	1.089/731	TRC-DAI/DAI	29	< 30	130-149, 645; > 149, 1.175	I/III
RAFT	895/904	TRC-DAI/DAI	40	< 30	120-149, 627; > 149, 1.036	II-III

DAI: desfibrilador automático implantable; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; NYHA: *New York Heart Association*; TMO: tratamiento médico óptimo; TRC: terapia de resincronización cardíaca.

Estimulación sólo del ventrículo izquierdo

Thibault et al³⁹ publican un estudio multicéntrico, a doble ciego y cruzado en el que comparan los efectos de la estimulación sólo de VI frente a la biventricular en cuanto a tolerancia al ejercicio y remodelado del VI. El estudio incluyó a 211 pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 35\%$, QRS ≥ 120 ms y síntomas de IC. Los resultados concluyen que la estimulación sólo de VI no es mejor que la estimulación biventricular; sin embargo, los pacientes no respondedores a la estimulación biventricular podrían responder a la estimulación del VI, de forma que para los pacientes no respondedores a la estimulación biventricular se podría valorar la respuesta a la estimulación sólo de VI.

Seguimiento a distancia en estimulación cardíaca

Los sistemas de monitorización domiciliar (MD) dirigidos a pacientes portadores de dispositivos de estimulación cardíaca están experimentando una serie de cambios estructurales que los convierten en punto de atención para los profesionales de la arritmología. No obstante, la implantación de esta estrategia asistencial sigue teniendo una aceptación muy variable en España, por lo que nos parece de interés incluir las novedades en este campo con el ánimo de impulsar su uso en todas las unidades especializadas.

Contamos actualmente con un número creciente de estudios que han mostrado que la MD es fiable y segura y que está bien aceptada por los pacientes y los profesionales^{40,41}. Asimismo, el estudio ALTITUDE⁴², un estudio no aleatorizado en el que se incluyó a 194.006 pacientes con un seguimiento de 5 años, observó una mejora en la supervivencia de los pacientes sometidos a MD frente al seguimiento presencial convencional.

En 2012 se han publicado varios estudios aleatorizados que muestran que el uso de los sistemas de MD reduce visitas a los servicios de urgencias⁴³, las visitas presenciales en las unidades de seguimiento de dispositivos⁴³⁻⁴⁵ y el tiempo transcurrido entre la aparición de eventos clínicos y su solución⁴⁴. Asimismo se ha publicado al respecto un documento de consenso⁴⁶ en el que se resume el estado actual de esta tecnología, hacia dónde se dirige y qué aspectos quedan por responder.

Por último, destacamos que la implementación de la MD llega acompañada del desarrollo de un grupo de herramientas electrónicas que facilitan la compilación y homogeneización de la información de las revisiones presenciales y a distancia de manera automática, independientemente del fabricante, lo que facilita su uso para controles de calidad e investigación clínica y su inclusión automática en la historia clínica electrónica. Actualmente hay algunas iniciativas de ámbito nacional para constituir bancos de datos multicéntricos que han superado todas las expectativas en inclusión de pacientes y propuestas de estudios clínicos.

Interferencias electromagnéticas y resonancia magnética

En 2012 se ha publicado, en dos artículos consecutivos^{47,48}, una revisión pormenorizada y actualizada acerca de las interferencias electromagnéticas en los dispositivos de estimulación y desfibrilación dentro y fuera del ambiente médico.

Nazarian et al⁴⁹, con un estudio prospectivo de excelente diseño, concluyen que, con las precauciones adecuadas, los pacientes con marcapasos y DAI pueden realizarse una resonancia magnética con muy bajo riesgo.

Actualmente ya hay disponibles y aprobados para su uso clínico marcapasos compatibles para resonancia magnética. Destacarse, sin embargo, que el uso de estos dispositivos sigue estando sometido a la necesidad de ajuste y controles antes, durante y después de la realización de la resonancia, por lo que es importante conocer en qué condiciones se debe usarlos⁵⁰.

GENÉTICA DE LA MUERTE SÚBITA

El dato más relevante en 2012 es la confirmación de la titina como gen asociado a miocardiopatías, tanto dilatada⁵¹ como hipertrófica⁵¹ o arritmogénica de VD⁵². *TTN*, el gen que codifica la titina, está poco estudiado debido al tamaño de su parte codificante (es la mayor proteína humana). Su asociación con la miocardiopatía dilatada se describió en 2002⁵³. Sin embargo, no se han realizado estudios de prevalencia de mutaciones de este gen en las miocardiopatías.

En 2011 se analizó a 27 familias con displasia arritmogénica de VD y se encontraron mutaciones en *TTN* en 7 familias, con segregación clara de la mutación entre los afectados de alguna familia⁵². Ese estudio confirmó la asociación entre las proteínas sarcoméricas y la displasia, lo que crea un nuevo solapamiento en el genotipo y el fenotipo de las miocardiopatías. Gracias al desarrollo de tecnología de ultrasecuenciación, en un estudio reciente⁵¹ se analizó a 312 pacientes con miocardiopatía dilatada y 231 con hipertrófica. Se identificó una prevalencia de mutaciones causantes de *TTN* truncado en el 25% de los pacientes con miocardiopatía dilatada y en el 18% de los pacientes con una forma esporádica de la enfermedad. La prevalencia de mutaciones en la miocardiopatía hipertrófica fue de un 1%.

Esos dos estudios confirman la asociación de la mayor proteína humana con las miocardiopatías. Los estudios genéticos empiezan a incorporar la tecnología de ultrasecuenciación, tecnología muy potente que permite el análisis de centenares de genes a la vez. Esta tecnología permitirá avanzar rápidamente en la investigación y el diagnóstico genético. Pero la cantidad de datos obtenidos sin duda añade complejidad a los estudios genéticos y ahonda en la necesidad de incorporar estudios genéticos de calidad con una valoración clínica altamente especializada.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Díaz-Infante E, Macías Gallego A, Ferrero de Loma-Osorio A. Registro Español de Ablación con Catéter. XI Informe Oficial de la Sección de Electrofisiología y Arritmias de la Sociedad Española de Cardiología (2011). *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:928-36.
- Calvo N, Nadal M, Berrueto A, Andreu D, Arbelo A, Tolosana JM, et al. Evolución de la mejora en los resultados y las complicaciones de la ablación por catéter de la fibrilación auricular: aprendizaje, técnicas y metodología. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:131-8.
- Hadid C, Almendral J, Ortíz M, Perez-David E, Robles P, Castellanos E. Valor de la angiografía rotacional radiológica intraprocedimiento en la ablación de fibrilación auricular. Comparación con otras técnicas de imagen. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:574-5.
- Reddy V, Shah D, Kautzner J, Schmidt B, Saoudi N, Herrera C, et al. The relationship between contact force and clinical outcome during radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in the TOCCATA study. *Heart Rhythm.* 2012;9:1789-95.
- Boersma L, Castella, Van Boven W, Berrueto A, Yilmaz A, Nadal M, et al. Atrial fibrillation catheter ablation versus surgical ablation treatment (FAST): A 2-Center Randomized Clinical Trial. *Circulation.* 2012;125:23-30.
- Narayan S, Krummen D, Shivkumar K, Clopton P, Rappel W, Milyaler J. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:628-36.
- Di Biase L, Santangeli P, Burkhardt DJ, Bai R, Mohanty P, Carbucicchio C, et al. Endo-epicardial homogenization of the scar versus limited substrate ablation for the treatment of electrical storms in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:132-41.
- Jais P, Maury P, Khairy P, Sacher F, Nault I, Komatsu Y, et al. Elimination of local abnormal ventricular activities: a new end point for substrate modification in patients with scar-related ventricular tachycardias. *Circulation.* 2012;125:2184-96.
- Frankel DS, Mountantonakis SE, Zado ES, Anter E, Bala R, Cooper JM, et al. Noninvasive programmed ventricular stimulation early after ventricular tachycardia ablation to predict risk of late recurrence. *J Am Coll Cardiol.* 2012;24:1529-35.
- Anter E, Hutchinson MD, Deo R, Haqqani HM, Callans DJ, Gerstenfeld EP, et al. Surgical ablation of refractory ventricular tachycardia in patients with nonischemic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4:494-500.
- Tokuda M, Sobieszczak P, Eisenhauer AC, Kojodjojo P, Inada K, Koplan BA, et al. Transcatheter ethanol ablation for recurrent ventricular tachycardia after failed catheter ablation: an update. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4:889-96.
- Nguyen BL, Merino JL, Gang ES. Remote navigation for ablation procedures—A new step forward in the treatment of cardiac arrhythmias. *Eur Cardiol.* 2010;6:50-6.
- Gang ES, Nguyen BL, Shachar Y, Farkas L, Farkas L, Marx B, et al. Dynamically shaped magnetic fields: initial animal validation of a new remote electrophysiology catheter guidance and control system. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4:770-7.
- Merino JL, Shachar Y, Reddy V, Estrada A, Doyni S, Castrejon S, et al. Fast reacting electromagnets for remote navigation of the mapping catheter: first results in humans. *Europace.* 2011;13 Suppl 3). <http://dx.doi.org/10.1093/europace/eur217>.
- Estrada A, Merino JL, Castrejón-Castrejon S, Doyni D, Figueroa J, Filgueiras-Rama D, et al. Ablación de flutter auricular izquierdo mediante navegación remota. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65 Supl 3:375.
- Nölker G, Gutleben KJ, Muntean B, Vogt J, Horstkotte D, Dabiri Abkenari L, et al. Novel robotic catheter manipulation system integrated with remote magnetic navigation for fully remote ablation of atrial tachyarrhythmias: a two-centre evaluation. *Europace.* 2012. <http://dx.doi.org/10.1093/europace/eus169>.
- Akca F, Bauernfeind T, Witsenburg M, Dabiri Abkenari L, Cuyper JA, Roos-Hesselink JW, et al. Acute and long-term outcomes of catheter ablation using remote magnetic navigation in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2012;110:409-14.
- Bai R, Di BL, Valderrabano M, Lorgat F, Mlcochova H, Tilz R, et al. Worldwide experience with the robotic navigation system in catheter ablation of atrial fibrillation: methodology, efficacy and safety. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23:820-6.
- Szili-Torok T, Schwagten B, Akca F, Bauernfeind T, Abkenari LD, Haitsma D, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardias using remote magnetic navigation: a consecutive case-control study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23:948-54.
- Romme JJ, Van Dijk N, Go-Schön IK, Reitsma JB, Wieling W. Effectiveness of midodrine treatment in patients with recurrent vasovagal syncope not responding to non-pharmacological treatment (STAND-trial). *Europace.* 2011;13:1639-47.
- Romme JJ, Reitsma JB, Black CN, Colman N, Scholten RJ, Wieling W, et al. Drugs and pacemakers for vasovagal, carotid sinus and situational syncope. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;10:CD004194.
- Flammang D, Church TR, De Roy L, Blanc JJ, Leroy J, Mairesse GH, et al. Treatment of unexplained syncope: a multicenter, randomized trial of cardiac pacing guided by adenosine 5'-triphosphate testing. *Circulation.* 2012;125:31-6.
- Brignole M, Menozzi C, Moya A, Andresen D, Blanc JJ, Krahn AD, 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.
- Azocar D, Ruíz-Granell R, Ferrero A, Martínez-Brotóns A, Izquierdo M, Domínguez E, et al. Síncope y bloqueo de rama. Rendimiento del uso escalonado del estudio electrofisiológico y de la monitorización electrocardiográfica prolongada. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:213-9.
- Moya A, García-Civera R, Croci F, Menozzi C, Brugada J, Ammirati F, et al. Bradycardia detection in Bundle Branch Block (B4) study. Diagnosis, management, and outcomes of patients with syncope and bundle branch block. *Eur Heart J.* 2011;32:1535-41.
- De Carlo M, Giannini C, Bedogni F, Klugmann S, Brambilla N, De Marco F, et al. Safety of conservative strategy of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic CoreValve implantation. *Am Heart J.* 2012;163:492-9.
- Muñoz-García AJ, Hernández-García JM, Jiménez-Navarro MF, Alonso-Briales JH, Domínguez-Franco AJ, Fernández-Pastor J, et al. Factors predicting and having an impact on the need for a permanent pacemaker after CoreValve prosthesis implantation using the new Accutrak delivery catheter system. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5:533-9.
- Shimony A, Eisenberg MJ, Filion KB, Amit G. Beneficial effects of right ventricular non-apical vs. apical pacing: a systematic review and meta analysis of randomized-controlled trials. *Europace.* 2012;14:81-91.
- Hillock RJ, Mond HG. Pacing the right ventricular outflow tract septum: time to embrace the future. *Europace.* 2012;14:28-35.
- Verlato R, Botto GL, Massa R, Amellone C, Perucca A, Bongiorno MG, et al. Efficacy of low interatrial septum and right atrial appendage pacing for prevention of permanent atrial fibrillation in patients with sinus node disease: results from the electrophysiology guided pacing site selection (EPASS) study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4:844-50.
- Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al; ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med.* 2012;366:120-9.
- Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D, 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.
- Brignole M, Botto GL, Mont L, Oddone D, Iacopino S, De Marchi G, et al. Predictors of clinical efficacy of 'Ablate and Pace' therapy in patients with permanent atrial fibrillation. *Heart.* 2012;98:297-302.
- Coma Samartín R, Sancho-Tello de Carranza MJ, Ruiz Mateas F, Leal del Ojo J, Fidalgo Andres ML. Registro Español de Marcapasos. VIII Informe Oficial de la Sección de Estimulación Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología (2010). *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:1154-67.
- Wells G, Parkash R, Healey JS, Talajic M, Arnold JM, Sullivan S, et al. Cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ.* 2011;183:421-9.
- Al-Majed N, McAlister F, Bakal J, Ezekowitz J. Meta-analysis: cardiac resynchronization therapy for patients with less symptomatic heart failure. *Ann Intern Med.* 2011;154:401-12.
- Sipahi I, Carrigan T, Rowland D, Stambler B, Fang J. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy. *Arch Intern Med.* 2011;171:1454-62.
- Stevenson W, Hernandez A, Carson P, Fang J, Katz S, Spertus J, et al. Indications for cardiac resynchronization therapy: 2011 update from the Heart Failure Society of America Guideline Committee. *J Card Fail.* 2012;18:94-106.
- Thibault B, Ducharme A, Harel F, White M, O'Meara E, Guertin MC, et al. Left ventricular versus simultaneous biventricular pacing in patients with heart failure and QRS complex >120 ms. *Circulation.* 2011;124:2874-81.
- Osca J, Sancho Tello MJ, Navarro J, Cano O, Raso R, Castro JE, et al. Fiabilidad técnica y seguridad clínica de un sistema de monitorización remota de dispositivos cardíacos antiarrítmicos. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:886-95.
- Ritter O, Bauer WR. Use of "IEGM Online" in ICD patients—Early detection of inappropriate classified ventricular tachycardia via home monitoring. *Clin Res Cardiol.* 2006;95:368-74.
- Saxon LA, Hayes DL, Gilliam FR, Heidenreich PA, Day J, Seth M, et al. Long-term outcome after ICD and CRT implantation and influence of remote device follow-up. The ALTITUDE Survival Study. *Circulation.* 2010;122:2359-67.
- Landolina M, Perego GB, Lunati M, Curnis A, Guenzati G, Vicentini A, et al. Remote monitoring reduces healthcare use and improves quality of care in heart failure patients with implantable defibrillators: the evolution of management strategies of heart failure patients with implantable defibrillators (EVOLVO) study. *Circulation.* 2012;125:2985-92.
- Mabo P, Victor F, Bazin P, Ahres S, Babuty D, Da Costa A, et al. A randomized trial of long-term remote monitoring of pacemaker recipients (The COMPAS trial). *Eur Heart J.* 2012;33:1105-11.
- Crossley GH, Boyle A, Vitense H, Chang Y, Mead RH. The CONNECT (Clinical Evaluation of Remote Notification to Reduce Time to Clinical Decision) trial. The value of wireless remote monitoring with automatic clinician alerts. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1181-9.

46. Dubner S, Auricchio A, Steinberg JS, Vardas P, Stone P, Brugada J, et al. ISHNE/EHRA expert consensus on remote monitoring of cardiovascular implantable devices (CEIDs). *Europace*. 2012;14:278–93.
47. Misiri J, Kusumoto F, Goldschlager N. Electromagnetic interference and implanted cardiac devices: the nonmedical environment (part I). *Clin Cardiol*. 2012;35:276–80.
48. Misiri J, Kusumoto F, Goldschlager N. Electromagnetic interference and implanted cardiac devices: the medical environment (part II). *Clin Cardiol*. 2012;35:321–8.
49. Nazarian S, Hansford R, Roguin A, Goldsher D, Zviman MM, Lardo AC, et al. A prospective evaluation of a protocol for magnetic resonance imaging of patients with implanted cardiac devices. *Ann Intern Med*. 2011;155:415–24.
50. Shinbane JS, Colletti PM, Shellock FG. Magnetic resonance imaging in patients with cardiac pacemakers: era of “MR Conditional” designs. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13:63–76.
51. Herman DS, Lam L, Taylor MR, Wang L, Teekakirikul P, Christodoulou D, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2012;366:619–28.
52. Taylor M, Graw S, Sinagra G, Barnes C, Slavov D, Brun F, et al. Genetic variation in titin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy-overlap syndromes. *Circulation*. 2011;124:876–85.
53. Gerull B, Gramlich M, Atherton J, McNabb M, Trombitás K, Sasse-Klaassen S, et al. Mutations of TTN, encoding the giant muscle filament titin, cause familial dilated cardiomyopathy. *Nat Genet*. 2002;30:201–4.