

## Enfermedades cardiovasculares en la mujer (IV)

## Arritmias cardiacas en la mujer

Oscar Bernal y Concepción Moro

Unidad de Arritmias. Hospital Ramón y Cajal. Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá. Madrid. España.

El objetivo de esta revisión fue analizar las diferencias electrofisiológicas entre sexos ya descritas, así como la presentación y el tratamiento clínico de las arritmias en las mujeres.

La evidencia, según los datos de los estudios publicados hasta el momento, nos muestra que las mujeres tienen una frecuencia cardiaca media superior, un intervalo QT más largo, una menor duración del complejo QRS, así como un menor voltaje de éste respecto a los varones. Asimismo, en las mujeres son más frecuentes la enfermedad del nódulo sinusal, la taquicardia sinusal inapropiada, la taquicardia supraventricular intranodal, la taquicardia ventricular idiopática del ventrículo derecho, y el síndrome QT largo congénito y adquirido; en cambio, en los varones, la prevalencia de las siguientes arritmias es mayor: bloqueo auriculoventricular, hipersensibilidad del seno carotídeo, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular con vía accesoria, síndrome de Wolff-Parkinson-White, taquicardia ventricular por reentrada, fibrilación ventricular y muerte súbita, así como el síndrome de Brugada.

Con respecto a los dispositivos, se observó que tanto los varones como las mujeres obtienen un beneficio similar con el marcapasos y el desfibrilador, y tampoco hubo diferencias en el porcentaje de buena respuesta a la resincronización entre ambos sexos, con una supervivencia similar; sin embargo, llama la atención la escasa participación femenina en los estudios de investigación de todas las técnicas terapéuticas, tanto la ablación como la resincronización y el desfibrilador automático implantable.

**Palabras clave:** Mujer. Arritmia. Muerte súbita.

## Cardiac Arrhythmias in Women

The aim of this study was to review published data on gender differences in cardiac electrophysiology and in the presentation and clinical treatment of arrhythmias.

The evidence from studies published to date show that women have a higher mean resting heart rate, a longer QT interval, a shorter QRS duration, and a lower QRS voltage than men. Women have a higher prevalence of sick sinus syndrome, inappropriate sinus tachycardia, atrioventricular nodal reentry tachycardia, idiopathic right ventricular tachycardia, and arrhythmic events in the long-QT syndrome. In contrast, men have a higher prevalence of atrioventricular block, carotid sinus syndrome, atrial fibrillation, supraventricular tachycardia due to accessory pathways, Wolff-Parkinson-White syndrome, reentrant ventricular tachycardia, ventricular fibrillation and sudden death, and the Brugada syndrome.

With regard to implantable devices, it has been reported that defibrillators offer similar benefits in men and women. Moreover, there is no gender difference in the percentage who respond well to resynchronization therapy: survival is similar in the two sexes. However, it should be noted that few women have participated in studies of all types of therapy, including catheter ablation, resynchronization therapy, and the use of implantable defibrillators.

**Key words:** Woman. Arrhythmia. Sudden death.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

Correspondencia: Dra. C. Moro.  
Unidad de Arritmias. Hospital Ramón y Cajal.  
Ctra. Colmenar Viejo, km 9.100. 28034 Madrid. España.  
Correo electrónico: [cmoro.hrc@salud.madrid.org](mailto:cmoro.hrc@salud.madrid.org)

## INTRODUCCIÓN

Las diferencias entre sexos en cuanto a la incidencia de varios tipos de arritmias cardiacas son una realidad bien documentada, si bien las causas subyacentes a estas diferencias siguen siendo en muchos casos desconocidas. Se ha propuesto que estas diferencias entre sexos se deben a 2 mecanismos: los efectos hormona-

**TABLA 1. Mecanismos subyacentes a las diferencias electrofisiológicas entre sexos**

Mecanismo	Diferencias
Efectos electrofisiológicos celulares	Presencia de receptores de estrógeno Modulación de los canales de Ca tipo L
Modulación autonómica	Modulación de los canales de K Condicionamiento físico Frecuencia cardíaca Variabilidad de la frecuencia cardíaca Sensibilidad de los barorreceptores Dispersión de la repolarización Expresión del óxido nítrico
Combinaciones de los anteriores	Dispersión de la repolarización Síndrome QT largo

les sobre la expresión o función de los canales iónicos y las diferencias en el tono autonómico, o bien una combinación de ambos mecanismos (tabla 1). Este efecto combinado se traduciría en una mayor actividad simpática y una respuesta barorrefleja menor en los varones de cualquier edad, así como en una actividad parasimpática o vagal más pronunciada en las mujeres.

La mayor parte de los datos experimentales en relación con las diferencias electrofisiológicas entre sexos se basan en estudios con animales de experimentación, con hembras ovariectomizadas tratadas con distintos esteroides gonadales. Los datos de estos estudios señalan que son los esteroides gonadales los que determinan las diferencias, por sus distintos efectos sobre los canales iónicos de la membrana celular.

Estas diferencias entre sexos tienen algunas implicaciones clínicas, sobre todo en lo que atañe a las consideraciones terapéuticas y al tratamiento clínico de las arritmias en las mujeres.

En esta revisión analizamos estas diferencias electrofisiológicas y también las diferencias en cuanto a la presentación y el tratamiento clínico de las arritmias en las mujeres.

## ELECTROCARDIOGRAFÍA Y ELECTROFISIOLOGÍA NORMALES

En diversos estudios electrocardiográficos realizados hasta el momento se han encontrado diferencias entre sexos respecto a la frecuencia cardíaca basal, la variabilidad de la frecuencia cardíaca, el intervalo QT y la duración y el voltaje del complejo QRS.

### Variaciones en la frecuencia cardíaca

Ya en el año 1920, Bazett<sup>1</sup> observó que las mujeres tenían una frecuencia cardíaca media superior a la de los varones. Esta observación fue corroborada en estu-

dios posteriores, como el realizado por Liu et al<sup>2</sup> en una población de 5.116 pacientes. Estos autores encontraron que la frecuencia cardíaca media era entre 3 y 5 lat/min superior en las mujeres. Para evitar las influencias del tono vagal y simpático, Burke et al<sup>3</sup> elaboraron un estudio con doble bloqueo autonómico mediante la administración de propanolol y atropina, y observaron que la longitud del ciclo sinusal era más corta en las mujeres, lo que hablaba a favor de una diferencia independiente del equilibrio neurovegetativo. Esta diferencia varón/mujer en cuanto a la frecuencia del automatismo sinusal es independiente de la edad<sup>3</sup>.

### Variabilidad de la frecuencia cardíaca

Varios estudios realizados con registros electrocardiográficos ambulatorios en 24 h, con técnica de Holter, mostraron que las mujeres tienen un menor componente de bajas frecuencias y un menor cociente entre las altas y las bajas frecuencias del espectro de la variabilidad del RR<sup>4,5</sup>. Este hallazgo puede explicarse por influencias hormonales y predominio en el tono vagal, como indica el trabajo del grupo de Huikuri et al<sup>6</sup>. En esta investigación, realizada en mujeres posmenopáusicas en las que se administraba tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos, se observó que dicha terapia aumentaba la respuesta a los barorreflejos y la potencia en los dominios de baja y alta frecuencia de la variabilidad del RR, lo que indicaba una influencia hormonal sobre la modulación autonómica cardíaca. Las diferencias entre ambos sexos en cuanto a la variabilidad del RR tienden a desaparecer con la edad.

### Intervalo QT

Bazett observó que, en el electrocardiograma (ECG), las mujeres presentaban un intervalo QT más largo que los varones, pese a tener frecuencias cardíacas superiores<sup>1</sup>. Las mujeres muestran una duración del intervalo QT de 10 a 20 ms superior que el de los varones en condiciones basales. En especial, esta duración superior se hace más patente en el período perimenstrual, en el que también se ha descrito una exagerada reacción a los fármacos<sup>4</sup>.

También Bazett<sup>1</sup> describió que esta diferencia en la duración del intervalo QT se mantiene tras corregir dicho intervalo para la frecuencia cardíaca, dato que igualmente confirmaron otros autores, como Stramba et al<sup>7</sup> y Merri et al<sup>8</sup>. Las diferencias en la duración del QT están mediadas por el efecto de las hormonas femeninas sobre la expresión y el funcionamiento de los canales de Ca y K, y es posible que también sobre la corriente rápida y persistente de Na y sobre el intercambiador Na/Ca<sup>5</sup>.

El límite superior del intervalo QTc en varones es de 450 ms, mientras que en las mujeres se asume un valor normal del intervalo QTc hasta los 470 ms<sup>9</sup>.

## Voltaje y duración del complejo QRS

Se ha descrito una menor duración del complejo QRS, así como un menor voltaje de éste en las mujeres. Estas diferencias, que podrían ser atribuidas inicialmente a un corazón de menor tamaño en el cuerpo femenino, se mantienen incluso tras corregir dichos valores para la masa cardíaca y el peso corporal<sup>10</sup>. Asimismo, estas diferencias se mantienen en circunstancias patológicas, como en la hipertrofia ventricular. El desconocimiento de estas diferencias entre sexos en la interpretación del ECG afecta de forma adversa la validez de los criterios diagnósticos en el ECG de las mujeres. Asimismo, no admitir estas diferencias en cuanto a la duración y el voltaje del QRS lleva a que los criterios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular sean más específicos, pero menos sensibles en mujeres<sup>10</sup>.

También se ha descrito una menor duración en mujeres de la onda P y de la duración del intervalo PR<sup>5</sup>.

## Cambios en la repolarización y su significación clínica

No solamente es distinta la duración de la repolarización en las mujeres. Los denominados cambios inespecíficos de la repolarización en el trazado electrocardiográfico de 12 derivaciones son mucho más frecuentes en mujeres. Una investigación reciente, llevada a cabo a partir de los parámetros electrocardiográficos obtenidos de 38.000 mujeres posmenopáusicas, derivada del estudio Women Health Initiative<sup>11</sup>, demuestra que dichos cambios en la repolarización son frecuentes y pueden ser un predictor de riesgo cardiovascular en la población femenina en esa etapa vital. Los autores encuentran que el ángulo QRS/T excesivamente abierto, la duración prolongada del complejo QRS, el intervalo QT corregido prolongado y la variabilidad reducida de la frecuencia cardíaca son parámetros eléctricos que pueden ser predictores de mortalidad cardiovascular en la mujer posmenopáusica<sup>11</sup>.

De lo expuesto previamente se resume que la frecuencia sinusal media o cadencia del automatismo sinusal en las mujeres es superior, que la variabilidad de la frecuencia cardíaca en el campo de la frecuencia tiene menos componentes de baja frecuencia, dato estrictamente relacionado con el predominio del sistema nervioso parasimpático. El otro dato electrofisiológico diferenciador es la duración del intervalo QT y QTc, que traduce la duración del período refractario ventricular, también superior en las mujeres.

La distinta fisiología causal de estas diferencias es desconocida, pero puede estar relacionada con una relación QT-RR alterada por una distinta morfología de la onda T, las influencias hormonales sobre los canales iónicos de la membrana, el tono autonómico o una combinación de estos factores. Otra característica im-

portante es que la mayor parte de estas diferencias en la electrofisiología cardíaca aparecen después de la pubertad<sup>5,9</sup>. Por ejemplo, en los varones, durante la adolescencia, etapa en la que se produce un aumento de las hormonas masculinas (andrógenos), se observa una disminución del intervalo QT, lo que podría significar un efecto directo hormonal sobre la fisiología de los canales de la membrana que intervienen en la repolarización cardíaca<sup>12</sup>.

Las mujeres presentan una mayor frecuencia cardíaca intrínseca. Este dato ha sido comprobado con o sin bloqueo autonómico, lo que marca un ciclo sinusal más corto y una variabilidad menor de la frecuencia cardíaca durante el día. Puede atribuirse, por tanto, a un efecto directo de las hormonas femeninas sobre la fisiología cardíaca, ya que la diferencia comienza a manifestarse en la adolescencia<sup>9</sup>, al igual que ocurre con la duración del intervalo QT y QTc, que se acorta en el varón a partir de esa edad<sup>12</sup>.

## DATOS DIFERENCIALES DE LAS ARRITMIAS EN LA MUJER

### Taquicardias supraventriculares y síndrome de Wolff-Parkinson-White

La taquicardia sinusal inapropiada es una arritmia casi exclusivamente femenina que presentan mujeres de edad media y de alguna manera conectadas a profesión sanitaria. Se desconoce la causa de esta exacerbación permanente del automatismo sinusal<sup>12</sup>.

Respecto de las taquicardias paroxísticas supraventriculares, en algunos estudios epidemiológicos se evaluó la incidencia de esta arritmia en relación con el sexo y la edad. Así, Rodríguez et al<sup>13</sup>, en una valoración retrospectiva de 623 pacientes que fueron remitidos para estudio electrofisiológico, encontraron un predominio de las taquicardias supraventriculares por reentrada intranodal común con una prevalencia mayor en las mujeres, con una relación 2:1 respecto del varón.

Sin embargo, si la taquicardia supraventricular mostraba un mecanismo de reentrada auriculoventricular (AV) que utilizaba una vía accesoria en su circuito, esta relación se invertía, es decir, era 2:1 en los varones respecto a las mujeres<sup>13</sup>. En este mismo estudio, el 50% de los pacientes presentaba el primer episodio de taquicardia entre los 20 y los 30 años de edad y cerca del 80% antes de los 40 años, cualquiera que fuera el sustrato estudiado. Todos estos datos son concordantes con los descritos en el estudio de Framingham<sup>14</sup>. Otro estudio reciente señala que hay diferencias electrofisiológicas entre sexos en la doble vía nodal, y que son más cortos los períodos refractarios de la vía lenta y más corta la longitud de ciclo del bloqueo AV y de la taquicardia en las mujeres<sup>15</sup>.

La incidencia del síndrome de Wolff-Parkinson-White es de 1/3.000 en la población general y es más

frecuente en varones, con una proporción 2:1, al igual que ocurre con las taquicardias por reentrada AV por vía accesoria<sup>13</sup>.

También hay que reseñar que la incidencia de muerte súbita en el síndrome de Wolff-Parkinson-White es escasa y que es un problema clínico ligado preferentemente al sexo masculino y a una edad < 30 años. También es más frecuente en varones la fibrilación auricular asociada con este síndrome<sup>16,17</sup>.

En estudios patológicos llevados a cabo en la población < 35 años o en jóvenes atletas se ha encontrado una vía accesoria en el 10-30% de los casos, con un evidente predominio masculino<sup>18</sup>.

Maurer et al<sup>19</sup>, en una población de voluntarios sanos, investigaron la prevalencia de las taquicardias supraventriculares inducidas por el ejercicio y, aunque no se apreció una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia entre varones y mujeres (el 6,0 frente al 6,3%), la prevalencia se incrementó con la edad en los varones, lo que no sucedió en las mujeres. Ello nos indica que, en la historia natural de las taquicardias paroxísticas supraventriculares, es frecuente la aparición de los primeros episodios en edades tempranas de la vida y que se suele producir una disminución en su incidencia en edades más avanzadas, fundamentalmente en la mujer.

El grupo de Rosano et al<sup>20</sup> realizó un estudio en mujeres premenopáusicas y demostró que en el intervalo del ciclo menstrual en el que las concentraciones de progesterona aumentan (fase lútea), la incidencia de taquicardias supraventriculares es mayor. Aunque no se conocen con exactitud los efectos electrofisiológicos de la progesterona, es posible que tenga un efecto proarrítmico facilitador, si se tiene en cuenta estas observaciones. Este mismo efecto proarrítmico se ha descrito en mujeres durante el embarazo<sup>17,19,20</sup>.

Con respecto al tratamiento mediante ablación por catéter y radiofrecuencia en las taquicardias de reentrada intranodal, no se han descrito diferencias en cuanto a los resultados y/o las complicaciones<sup>4,14,17</sup>.

Con las técnicas de ablación se constata una tasa de éxito > 95% en ambos sexos. En las taquicardias de reentrada AV, por vía accesoria, tampoco hay diferencias en los resultados terapéuticos, y la tasa de éxito con la ablación por catéter es > 90% en varones y mujeres. Las tasas de recurrencias y de complicaciones de los procedimientos de ablación tampoco indican diferencias entre sexos. Sin embargo, se ha descrito una menor proporción de mujeres que se benefician de este procedimiento y que, cuando se prescribe la ablación, han presentado una historia más larga de taquicardias y han probado un mayor número de fármacos antiarrítmicos<sup>21</sup>.

En resumen, la taquicardia sinusal inapropiada es una arritmia casi exclusivamente femenina. Las taquicardias paroxísticas supraventriculares por reentrada intranodal son más prevalentes en mujeres, el primer

episodio aparece antes de los 40 años en la tercera parte de los casos y la incidencia disminuye con la edad. En los varones son más frecuentes las vías accesorias, y también lo son las complicaciones más graves de éstas. Se desconocen las causas de estas distintas prevalencias.

## Fibrilación auricular

La fibrilación auricular es la arritmia supraventricular más frecuente y afecta al 0,4% de la población; esta incidencia se incrementa con la edad y está asociada con un aumento no sólo de la morbilidad y el ictus, sino también de la mortalidad global<sup>22-25</sup>.

En el estudio de Framingham<sup>23</sup> se demostró que esta arritmia es 1,5 veces más frecuente en el varón que en la mujer; sin embargo, tiene una gran prevalencia en ambos sexos y su incidencia tiende a igualarse por encima de los 70 años. Feinberg et al<sup>24</sup> encontraron, sin embargo, un número absoluto de casos de fibrilación auricular igual entre ambos sexos, probablemente por la mayor vida media de las mujeres.

Las personas del sexo femenino tienden a presentar episodios de fibrilación auricular de mayor duración, con una respuesta ventricular más rápida y una mayor incidencia de complicaciones cardioembólicas. Sin embargo, a este respecto, otros estudios<sup>22-26</sup> no encontraron diferencias estadísticamente significativas. En el varón, la fibrilación auricular se asocia 5,4 veces más a cardiopatía isquémica, mientras que en la mujer la cardiopatía valvular y la insuficiencia cardíaca son las cardiopatías predominantemente asociadas. Después de cirugía cardiovascular, la incidencia de fibrilación auricular es mayor también en varones. Cuando la fibrilación auricular ocurre en mujeres, el tiempo de supervivencia es menor y, por tanto, el riesgo de muerte es mayor que en los varones. En el estudio de Framingham, la cohorte con fibrilación auricular presentó una *odds ratio* (OR) de mortalidad de 1,5 en varones, que fue de 1,9 en mujeres tras un ajuste multivariable<sup>23</sup>. Algunos estudios han demostrado una mayor severidad del ictus embólico en la mujer, por lo que en la actualidad se considera que el sexo femenino es un factor clínico más de riesgo tromboembólico<sup>25</sup>.

Con respecto al tratamiento, no se encontraron diferencias significativas entre ambos sexos respecto al control de la frecuencia cardíaca, la prevención de complicaciones tromboembólicas, la cardioversión y el mantenimiento del ritmo sinusal; sin embargo, en las mujeres se debería administrar con precaución los fármacos antiarrítmicos, debido a que tienen un intervalo QT más prolongado y, por tanto, un mayor riesgo de proarritmia<sup>26</sup>.

La digoxina, fármaco empleado habitualmente para controlar la frecuencia ventricular en la fibrilación auricular permanente, parece aumentar la mortalidad en

las mujeres<sup>27</sup>. Sin embargo, este dato puede estar relacionado con las concentraciones séricas alcanzadas por el fármaco, de manera que los valores normales de digoxinemia no serían dañinos en mujeres, pero sí las concentraciones > 1,2 ng/ml<sup>27</sup>.

La técnica de ablación por catéter en la fibrilación auricular se está abriendo camino actualmente entre las opciones terapéuticas de esta arritmia. En la tabla 2 se muestra a la población femenina incluida en algunos de los estudios pioneros con esta técnica y, ciertamente, la participación femenina es muy escasa y debería incrementarse, como en todas las investigaciones clínicas, para conocer si hay alguna diferencia entre sexos en los resultados y las complicaciones<sup>28,30</sup>.

### Arritmias ventriculares y muerte súbita

También en el estudio de Framingham<sup>32</sup> se describieron las diferencias relacionadas con el sexo, respecto a la taquicardia ventricular y a la muerte súbita. Después de un período de seguimiento de 26 años, la incidencia de muerte súbita aumentó con la edad en toda la población, con un predominio en los varones en todos los grupos de edad y una diferencia de aproximadamente 3:1 respecto a las mujeres. Esta diferencia fue explicada por la epidemiología de la cardiopatía isquémica (en las mujeres se presenta de 10 a 20 años más tarde). Sin embargo, la cardiopatía de base más frecuente en ambos sexos fue la cardiopatía isquémica. La muerte súbita aparece en el 40% de los varones con enfermedad coronaria y en el 34% de las mujeres; su incidencia es baja en ambos sexos antes de los 45 años de edad y se incrementa al doble por cada década transcurrida, y comienza 20 años más tarde en la mujer. Como ya se ha mencionado, aunque la enfermedad coronaria es la causa etiológica más común, en la mujer, la muerte súbita sin antecedentes de esta enfermedad es más frecuente, especialmente antes de los 65 años, intervalo de edad en el cual el 90% de los casos de muerte súbita acontecen sin que haya antecedentes clínicos de enfermedad coronaria<sup>32</sup>.

La historia previa de infarto de miocardio aumenta 4 veces el riesgo de muerte súbita en el varón y 3 veces en la mujer, y a los 10 años del infarto el riesgo de muerte súbita es del 5,3% entre las mujeres y del 11,9% entre los varones. La disfunción ventricular izquierda en presencia de enfermedad coronaria incrementa significativamente el riesgo de muerte súbita, tanto en varones como en mujeres, y se constituye en el predictor de muerte más importante, ya sea global o súbita. La presencia de enfermedad coronaria aislada, independiente de la fracción de eyección, predice una mayor mortalidad en mujeres, y la presencia de una discinesia la incrementa 5 veces más. La lesión anatómica arterial más común en las fumadoras jóvenes es la erosión de la placa, causante del infarto agudo de miocardio y/o muerte súbita. En

**TABLA 2. Participación femenina en estudios pioneros con ablación de la fibrilación auricular**

Tipo de FA /autor y referencia bibliográfica	Año publicación	Pacientes	Varones/ mujeres
Paroxística/Haissaguerre et al <sup>28</sup>	1998	45	35/10
Paroxística/Hocini et al <sup>29</sup>	2005	90	71/19
Crónica/Haissaguerre et al <sup>30</sup>	2005	60	57/3
Crónica/Oral et al <sup>31</sup>	2006	146	129/17

FA: fibrilación auricular.

cambio, la lesión anatómica en mujeres > 60 años (posmenopáusicas) recuerda las lesiones frecuentemente encontradas en el varón, como la rotura de placa, causa de trombosis coronaria y sus eventos clínicos asociados: angina inestable, infarto agudo de miocardio o muerte súbita<sup>32</sup>.

Un análisis reciente de la supervivencia en el estudio VALIANT, realizado en 14.703 sujetos tras un infarto de miocardio con insuficiencia cardiaca y disfunción ventricular izquierda, documentó 1.067 muertes súbitas durante el seguimiento; el 67% de estas muertes ocurrieron en varones y el 33%, en mujeres<sup>33</sup>.

Otro estudio epidemiológico reciente sobre la muerte súbita realizado en Estados Unidos señala que los varones tienen un riesgo de muerte súbita ajustado por edad un 50% más elevado que las mujeres<sup>34</sup>. La razón de estas diferencias genéricas sería la disparidad en la incidencia de cardiopatía isquémica.

Albert et al<sup>35</sup>, en un estudio retrospectivo de supervivientes a un paro cardiaco referidos para estudio electrofisiológico, encontraron cardiopatía isquémica como sustrato anatómico en el 80% de los varones y sólo en el 45% de las mujeres.

En otro estudio<sup>36</sup> se identificaron como predictores de muerte súbita a largo plazo en la mujer la presión arterial sistólica, el tabaquismo, el bloqueo intraventricular, los cambios en el ST-T, la historia familiar de infarto de miocardio en < 60 años, un índice de masa corporal > 30 y la diabetes.

Datos del estudio de Framingham<sup>32</sup> y de los trabajos de Moss et al<sup>37</sup> y de Dittrich et al<sup>38</sup> indican que las extrasístoles ventriculares incrementan el riesgo en varones, pero no en mujeres. También se demostró que en el varón hay una correlación entre la densidad de las extrasístoles ventriculares postinfarto y los episodios arrítmicos fatales, relación que no se observó en las mujeres.

Hay diferencias de sexo, en cuanto a la inducibilidad de arritmias ventriculares con estimulación eléctrica programada<sup>39,40</sup>, durante los estudios electrofisiológicos, y es más fácil inducir arritmias ventriculares en el varón con una cicatriz postinfarto (95%) que en la mujer (72%); esta cifra es tan sólo del 19% si la mujer no tiene enfermedad coronaria.

**TABLA 3. Participación femenina en estudios aleatorizados de prevención primaria de muerte súbita con desfibrilador automático implantable**

Estudio y referencia bibliográfica	Año publicación	Pacientes (n)	Mujeres (%)
MADIT <sup>41</sup>	1996	196	14
MADIT II <sup>42</sup>	2002	1.232	16
CABG Patch <sup>43</sup>	1997	704	10
COMPANION <sup>44</sup>	2004	1.520	32
DEFINITE <sup>45</sup>	2004	458	29
DINAMIT <sup>46</sup>	2004	674	24
SCD HeFT <sup>47</sup>	2004	2.521	23,5

**TABLA 4. Participación femenina en estudios aleatorizados de prevención secundaria de muerte súbita con desfibrilador automático implantable**

Estudio y referencia bibliográfica	Año publicación	Pacientes (n)	Mujeres (%)
AVID <sup>48</sup>	1997	1.016	20
CASH <sup>49</sup>	2000	288	20
CIDS <sup>50</sup>	2000	659	15,5

### Desfibrilador automático implantable

En cuanto al tratamiento de las arritmias ventriculares malignas y a la prevención de muerte súbita mediante desfibriladores automáticos implantables, cabe destacar la disparidad en cuanto al número de implantes de estos dispositivos en mujeres respecto al de varones. En ninguno de los estudios de investigación controlados y aleatorizados llevados a cabo en prevención primaria o secundaria de muerte súbita, la participación femenina ha superado el 32% (tablas 3 y 4)<sup>41,50</sup>. Las razones que pueden explicar esta disparidad son: la menor incidencia de muerte súbita en mujeres, la menor tasa de inducibilidad con estimulación eléctrica programada, la aparición de cardiopatía isquémica en edades superiores en la mujer que, a su vez, puede ser un motivo descalificador para el implante de un dispositivo de estas características, así como la menor tasa de inclusión de mujeres, un fenómeno global en toda la investigación clínica.

En un estudio clínico se ha comprobado que las mujeres que tienen implantado un desfibrilador automático son más jóvenes, tienen mejor función del ventrículo izquierdo, requieren asistencia más por fibrilación que por taquicardia ventricular y tienen menos cardiopatías estructurales, experimentando un menor número de eventos arrítmicos que los varones<sup>51</sup>. Esta última diferencia podría explicarse por una menor susceptibilidad a las arritmias ventriculares como respuesta a la isquemia o al estrés. En estudios controlados, sin embargo, se ha demostrado un beneficio similar del desfibrilador en varones y mujeres<sup>41,50</sup>. Zareba et al<sup>52</sup>, en un

subestudio del MADIT II, realizaron un seguimiento clínico en pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio que presentaban disfunción ventricular sistólica severa y a los que se les había implantado un desfibrilador automático. De los 1.232 pacientes incluidos en el MADIT II, 192 (16%) eran mujeres y 1.040 (84%), varones (tabla 3). Al comparar las diferencias en esta población respecto al sexo se encontró que las mujeres presentaban, en un mayor porcentaje, clase funcional de la NYHA  $\geq$  II (el 70 frente al 63%;  $p = 0,067$ ), hipertensión (el 60 frente al 52%;  $p = 0,047$ ), diabetes (el 42 frente al 34%;  $p = 0,027$ ), bloqueo de rama izquierda (el 25 frente al 17%;  $p = 0,011$ ) y, menos frecuentemente, antecedente de revascularización quirúrgica (el 42 frente al 60%;  $p < 0,001$ ). En un período de seguimiento de 2 años no hubo diferencias significativas en la mortalidad en los pacientes aleatorizados para recibir tratamiento convencional entre varones y mujeres (el 20 y el 30%, respectivamente;  $p = 0,19$ ). En el grupo asignado al desfibrilador tampoco se encontraron diferencias significativas en la mortalidad global entre ambos sexos (mujeres 16%, varones 16%;  $p = \text{NS}$ ), en la prevalencia de hospitalización por insuficiencia cardíaca (mujeres 34%, varones 24%;  $p = \text{NS}$ ), ni en la hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte (mujeres 41%, varones 31%;  $p = \text{NS}$ ). El riesgo de descarga apropiada para TV/FV fue menor en las mujeres (OR = 0,60; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,37-0,98;  $p = 0,039$ ). Por tanto, en el MADIT II, las mujeres tuvieron una mortalidad y una efectividad de la terapia del desfibrilador automático implantable semejantes a los varones; sin embargo, se encontró un riesgo más bajo en las mujeres de tener episodios de taquicardia ventricular<sup>52</sup>.

### Otras arritmias ventriculares

La taquicardia ventricular idiopática del ventrículo derecho presenta dos fenotipos diferentes. Uno con episodios repetitivos, no sostenidos de taquicardia ventricular monomorfa, y otro con taquicardia sostenida, paroxística, relacionada con el ejercicio. En ambos, la morfología del QRS es el bloqueo de la rama izquierda con eje inferior y la arritmia es sensible a la adenosina. El mecanismo se supone que es la actividad desencadenada por posdespolarizaciones tardías, mediadas por AMP cíclico. Se ha descrito una mayor prevalencia de mujeres<sup>53,54</sup>.

En la taquicardia idiopática de ventrículo izquierdo, o taquicardia fascicular, hay una mayor prevalencia en varones<sup>53,54</sup>.

La displasia arritmogénica del ventrículo derecho es una miocardiopatía caracterizada por la sustitución del músculo por tejido fibroso o fibroadiposo. Ocurre preferentemente en jóvenes adultos, con una relación varón/mujer de 2,7/1. La prevalencia estimada es del

0,02-0,1% en la población general. Se asume que la displasia es causa de muerte súbita en jóvenes deportistas en un 5% de las necropsias realizadas en Estados Unidos, y este porcentaje llega al 25% en las autopsias del norte de Italia. Se reconoce una incidencia familiar en el 50% de los casos y se han identificado varios genes causantes<sup>55,56</sup>.

### Síndrome de QT largo congénito y adquirido

La alta incidencia de eventos arrítmicos en mujeres, especialmente la taquicardia ventricular en *torsade de pointes*, se ha descrito en relación con los síndromes del QT largo, tanto congénitos como adquiridos<sup>57-62</sup>.

Los resultados del registro internacional del síndrome del QT largo congénito y de los estudios con fármacos antiarrítmicos en la producción de efectos proarrítmogénicos han proporcionado una cierta información sobre los posibles mecanismos. En el registro del síndrome QT largo congénito, el 58% de los miembros afectados eran mujeres<sup>59</sup>. Los varones eran más propensos a experimentar síncope y muerte súbita de etiología desconocida hasta la pubertad; después de esta edad, la predisposición fue mayor en las mujeres<sup>59</sup>. Asimismo, las mujeres con síndrome de QT largo congénito tienen un riesgo aumentado de acontecimientos cardíacos durante el período del posparto; sin embargo, estos eventos se podían prevenir con bloqueadores beta<sup>57,60,61</sup>.

El síndrome de Jervell-Lange-Nielsen, una variante del síndrome del QT largo congénito asociado a sordera, es una variante severa del QT largo producida por mutación de los genes que codifican las proteínas del canal de la corriente I<sub>ks</sub>. En estos pacientes, el sexo masculino está ligado a un mayor riesgo de eventos arrítmicos graves<sup>62</sup>.

Makkar et al<sup>63</sup>, tras revisar los casos de 332 pacientes que tuvieron *torsade de pointes* inducidos por fármacos, encontraron que el 70% eran mujeres; este predominio fue independiente de la función ventricular izquierda, las alteraciones electrolíticas y el intervalo QT basal.

El estudio SWORD con sotalol finalizó precozmente debido a la mortalidad creciente con el fármaco respecto al placebo. Se demostró un aumento de 4,7 veces en el riesgo de proarritmia y muerte súbita en mujeres, dato que fue corroborado en varios estudios posteriores también con el uso de sotalol en diversas poblaciones de pacientes<sup>64-66</sup>.

En la tabla 5 se muestran las diferencias, según el sexo, en la incidencia de *torsade de pointes* inducida por algunos fármacos según distintos estudios<sup>63-69</sup>.

### Síndrome de Brugada

La muerte súbita en pacientes con síndrome de Brugada generalmente ocurre durante el sueño, sobre todo

**TABLA 5. Diferencias entre sexos en la incidencia de torsades de pointes por fármacos**

Autor, año y referencia bibliográfica	Fármaco	Mujer/varón (%)
Makkar et al, 1993 <sup>63</sup>	Varios	70/30
Lehmann et al, 1996 <sup>64</sup>	Sotalol	68/32
Woosley et al, 1993 <sup>67</sup>	Terfenadina	60/40
Drici et al, 1998 <sup>68</sup>	Eritromicina	70/30
Renoehl et al, 1996 <sup>69</sup>	Probucof	94/6

en horas de la madrugada<sup>70</sup>. La edad en que ocurre la muerte súbita en este síndrome suele ser entre la tercera y la cuarta décadas de la vida; sin embargo, se han descrito casos en niños de 1 año de edad, y también en pacientes de 77 años.

Hay una mayor prevalencia en varones, y esta prevalencia es muy marcada en determinadas áreas geográficas, como el sudeste de Asia, donde la relación es de 8:1 a favor de los varones<sup>70</sup>.

### ARRITMIAS Y EMBARAZO

Algunos datos de la bibliografía señalan que tanto la incidencia de arritmias supraventriculares<sup>71</sup> como las ventriculares<sup>72,73</sup> se incrementan durante el embarazo. Sin embargo, la evidencia sobre este dato es escasa y basada en la descripción de casos clínicos. Igualmente, resultan inciertos los mecanismos causantes de este incremento. Se barajan como causas de proarritmogenia el cambio en el tono autonómico, las variaciones hemodinámicas y/o los efectos hormonales que conlleva el embarazo.

Dado que la presentación clínica de las arritmias supraventriculares y ventriculares idiopáticas es frecuente en la edad fértil de la mujer, cabe la posibilidad de que no haya una relación causal entre embarazo y arritmias, sino una simple coincidencia temporal.

Es cierto que el tratamiento de los trastornos del ritmo durante el embarazo puede resultar complicado, por el riesgo añadido de daño fetal. Se debe evitar los tratamientos prolongados y continuos con fármacos antiarrítmicos, al menos en los primeros 3 meses del embarazo. Los bloqueadores beta son la opción más segura en esta época vital de la mujer, en dosis bajas. Sin embargo, se han descrito casos de nacimientos con bajo peso, hipoglucemia, distrés respiratorio y bradicardia, incluso con dosis moderadamente bajas de bloqueadores beta.

La digoxina, la quinidina y el sotalol son fármacos también seguros y han sido ampliamente utilizados. La amiodarona debe ser evitada porque se asocia con hipoglucemia y abortos espontáneos<sup>4,17</sup>.

Las taquicardias supraventriculares pueden ser tratadas de forma aguda con adenosina intravenosa, mientras que el verapamilo está contraindicado.

**TABLA 6. Diferencias en la incidencia de bradiarritmias y taquiarritmias según el sexo**

	Predominancia varones	Predominancia mujeres
Bradiarritmia	Bloqueo AV. Hipersensibilidad del seno carotídeo	ENS
Taquiarritmia supraventricular	Extrasístole auricular. FA. TSV con vía accesoria WPW	TSI. TIN
Taquiarritmia ventricular	Extrasístole ventricular. TV por reentrada. FV. Muerte súbita. Síndrome de Brugada	TV idiopática de VD. SQTL congénito. SQTL adquirido

ENS: enfermedad del nódulo sinusal; FA: fibrilación auricular; SQTL: síndrome del QT largo; TIN: taquicardia intranodal; TSI: taquicardia sinusal inapropiada; TSV: taquicardia supraventricular; TV: taquicardia ventricular; WPW: Wolff-Parkinson-White.

Los estudios electrofisiológicos, la ablación por catéter y los implantes de dispositivos deben ser aplazados por el riesgo de exposición a los rayos X, que puede condicionar la aparición de malformaciones fetales.

### BRADIARRITMIAS Y RESINCRONIZACIÓN CARDIACA

La enfermedad del seno es más frecuente en mujeres y el bloqueo AV y la hipersensibilidad del seno carotídeo son más habituales en varones. Se han descrito variaciones electrofisiológicas en la función sinusal, con tiempos de recuperación más largos en el varón, y variaciones en la conducción AV, con una longitud de ciclo para el bloqueo AV más largo en varones que en mujeres<sup>74</sup> (tabla 6).

También la longitud de ciclo para el bloqueo AV es más largo y hay mayor incidencia de conducción retrógrada AV inexistente (el 23% en el varón frente al 11% en la mujer)<sup>74</sup>.

No hay diferencias de sexo en cuanto a las necesidades y el uso de la terapia de marcapasos. Sin embargo, en cuanto a resultados, sí se han descrito algunas variaciones. Así, en un estudio con 6.505 pacientes que tenían implantado un dispositivo de estimulación cardíaca se realizó un seguimiento de 30 años; el parámetro de valoración primario de este estudio fue la mortalidad por cualquier causa<sup>75</sup>. La media de supervivencia fue de 101,9 meses (8,5 años), con el 44,8% de los pacientes vivos a los 10 años y el 21,4% a los 20 años. En todos los subgrupos las mujeres tuvieron una supervivencia significativamente mayor que los varones (118 frente a 91,7 meses;  $p < 0,0001$ ). Al analizar la supervivencia a los 5 años (varones 61%, mujeres 70%), a los 10 años (varones 40%, mujeres 49%), a los 15 años (varones 26%, mujeres 34%) y a los 20 años (varones 16%, mujeres 25%), el porcentaje de supervivencia fue mayor en las mujeres en todos estos grupos etarios. Asimismo, las mujeres con enfermedad del nodo sinusal tuvieron una mayor supervivencia (145 frente a 115 meses;  $p = 0,02$ ). También se observó una mayor supervivencia en las mujeres con bloqueo AV completo respecto a los varones (106 frente a 83 meses;  $p < 0,0001$ ), con datos similares en los pa-

cientes con fibrilación auricular (mujeres 93 meses, varones 70 meses;  $p < 0,01$ )<sup>75</sup>.

Bleeker et al han analizado recientemente las posibles diferencias en la respuesta a la terapia de resincronización cardíaca entre los varones y las mujeres<sup>76</sup>. Incluyeron en el estudio a 137 varones y 36 mujeres. No había diferencias significativas en las características clínicas basales, salvo que las mujeres tenían un porcentaje mayor de miocardiopatía no isquémica que los varones (mujeres 67%, varones 38%;  $p < 0,005$ ). No hubo diferencias en la mejoría de la clase funcional de la NYHA (mujeres  $0,9 \pm 0,6$ , varones  $1 \pm 0,7$ ;  $p = \text{NS}$ ) ni en el incremento de la fracción de eyección (mujeres  $8 \pm 8\%$ , varones  $7 \pm 9\%$ ;  $p = \text{NS}$ ). Con respecto al porcentaje de buena respuesta a la resincronización, no hubo diferencias entre ambos sexos (mujeres 76%, varones 80%;  $p = \text{NS}$ ), y la supervivencia a los 2 años de seguimiento fue similar (mujeres 84%, varones 80%;  $p = \text{NS}$ ). De nuevo sorprende la escasa participación femenina en investigaciones clínicas, con una nueva terapia en este caso para la insuficiencia cardíaca.

### BIBLIOGRAFÍA

- Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart*. 1920;7:353-70.
- Liu K, Ballew C, Jacobs DR Jr, Sidney S, Savage PJ, Dyer A, et al. Ethnic differences in blood pressure, pulse rate, and related characteristics in young adults. The CARDIA study. *Hypertension*. 1989;14:218-26.
- Burke JH, Goldberger JJ, Ehlert FA, Kruse JT, Parker MA, Kadish AH. Gender differences in heart rate before and after autonomic blockade: evidence against an intrinsic gender effect. *Am J Med*. 1996;100:537-43.
- Villareal RP, Woodroof AL, Massumi A. Gender and cardiac arrhythmias. *Tex Heart Inst J*. 2001; 28:265-275.
- James AF, Choosy SC, Hancox JC. Recent advances in understanding sex differences in cardiac repolarization. *Prog Biophys Mol Biol*. 2005. Disponible en: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)
- Huikuri HV, Pikkujamsa SM, Airaksinen KE, Ikaheimo MJ, Rantala AO, Kauma H, et al. Sex-related differences in autonomic modulation of heart rate in middle-aged subjects. *Circulation*. 1996;94:122-5.
- Stramba-Badiale M, Locati EH, Martinelli A, Courville J, Schwartz PJ. Gender and the relationship between ventricular repolarization and cardiac cycle length during 24-h Holter recordings. *Eur Heart J*. 1997;18:1000-6.



8. Merri M, Benhorin J, Alberti M, Locati E, Moss AJ. Electrocardiographic quantitation of ventricular repolarization. *Circulation*. 1989;80:1301-8.
9. Rautaharju PM, Zhou SH, Wong S, Calhoun HP, Berenson GS, Prineas R, et al. Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. *Can J Cardiol*. 1992;8:690-5.
10. Okin PM, Roman MJ, Devereux RB, Kligfield P. Gender differences and the electrocardiogram in left ventricular hypertrophy. *Hypertension*. 1995;25:242-9.
11. Rautaharju P, Kooperberg C, Larson J, Lacroix A. Electrocardiographic abnormalities that predict coronary heart disease events and mortality in postmenopausal women. *Circulation*. 2006;113:473-80.
12. Krahn AD, Yee R, Klein GJ, Morillo C. Inappropriate sinus tachycardia: evaluation and therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1995;6:1124-8.
13. Rodriguez LM, De Chillou C, Schlapfer J, Metzger J, Baiyan X, Van den Dool A, et al. Age at onset and gender of patients with different types of supraventricular tachycardias. *Am J Cardiol*. 1992;70:1213-5.
14. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271:840-4.
15. Liuba I, Jonsson A, Safstrom K, Waldfridsson H. Gender related differences in patients with atrioventricular nodal reentry tachycardia. *Am J Cardiol*. 2006;97:384-8.
16. Pappone C, Vincenzo S. Catheter ablation should be performed in asymptomatic patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation*. 2005;112:2207-15.
17. Wolbrette D, Hemantkumar P. Arrhythmias and women. *Curr Opin Cardiol*. 1999;14:36-48.
18. Puranik R, Chow CK, Duflo JA, Kilborn MJ, McGuire MA. Sudden death in the young. *Heart Rhythm*. 2005;2:1277-82.
19. Maurer MS, Shefrin ED, Fley TC. Prevalence and prognostic significance of exercise-induced supraventricular tachycardia in apparently healthy volunteers. *Am J Cardiol*. 1995;75:788-92.
20. Rosano GM, Panina G. Oestrogens and the heart. *Therapie*. 1999;54:381-5.
21. Dagues N, Clague JR, Breithardt G, Borggreffe M. Significant gender-related differences in radiofrequency catheter ablation therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1103-7.
22. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. National implications for rhythm management and stroke prevention: the AntiCoagulation and Risks Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370-5.
23. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham heart study. *Circulation*. 1998;98:946-52.
24. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmol R, Hart RG. Prevalence, age distribution and gender of patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 1995;155:469-73.
25. Fang MC, Singer DE, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral emboli: in atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk factors in Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*. 2005;112:1687-91.
26. Rienstra M, Van Veldhuisen DJ, Hagens VE, Ranchor AV, Veeger NJ, Crijns HJ, et al. Gender related differences in rhythm control treatment in persistent fibrillation: data of the Rate Control versus Electrical Cardioversion. *J Am Coll Cardiol*. 2005;4:1298-306.
27. Adams KF, Patterson JH, Gattis WA, O'Connor CM, Lee CR, Schwartz TA, et al. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial: a retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:497-504.
28. Haissaguerre M, Jais P, Sha DC, Takahasi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659-66.
29. Hocini M, Jais P, Sanders P, Takahasi A, Rotter M, Rostock Th, et al. Techniques, evaluation and consequences of linear block at the left atrial roof in paroxysmal atrial fibrillation. A prospective and randomized study. *Circulation*. 2005;112:3688-96.
30. Haissaguerre M, Sanders, Hocini M, Takahasi A, Rotter M, Sacher F, et al. Catheter ablation of long lasting persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:1125-37.
31. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F, et al. Circumferential pulmonary vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2006;354:934-41.
32. Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J*. 1998;136:205-12.
33. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JV, Finn PV, Velazquez E, Ertl G, et al, for the VALIANT trial investigators. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure or both. *N Engl J Med*. 2005;352:2581-8.
34. Zheng Z, Croft JB, Giles WH, Mensha GA. Sudden cardiac death in the United states 1989 to 1998. *Circulation*. 2001;104:2158-63.
35. Albert CM, McGovern BA, Newell JB, Ruskin JN. Sex differences in cardiac arrest survivors. *Circulation*. 1996;93:1170-6.
36. Cupples LA, Gagnon DR, Kannel WB. Long- and short-term risk of sudden coronary death. *Circulation*. 1992;85:1111-8.
37. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Tzivoni D, Locati EH, MacCluer J, et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation*. 1991;84:1136-44.
38. Dittrich H, Gilpin E, Nicod P, Cali G, Henning H, Ross J Jr. Acute myocardial infarction in women: influence of gender on mortality and prognostic variables. *Am J Cardiol*. 1988;62:1-7.
39. Freedman RA, Swerdlow CD, Soderholm-Difatte V, Mason JW. Clinical predictors of arrhythmia inducibility in survivors of cardiac arrest: importance of gender and prior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12:973-8.
40. Vaitkus PT, Kindwall KE, Miller JM, Marchlinski FE, Buxton AE, Josephson ME. Influence of gender on inducibility of ventricular arrhythmias in survivors of cardiac arrest with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1991;67:537-9.
41. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary heart disease at high risk of ventricular arrhythmia. *N Engl J Med*. 1996;335:1933-40.
42. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber D, Cannom DS, et al. The multicenter automatic defibrillator implantation trial II investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346:877-83.
43. Bigger JT. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk of ventricular arrhythmias after coronary artery graft surgery. CABG Patch trial investigators. *N Engl J Med*. 1997;337:1569-75.
44. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in advanced chronic heart failure COMPANION investigators. Cardiac resynchronization therapy with or without implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350:2140-50.
45. Kadish A, Dyer A, Daubert J, Quigg R, Estes NA, Anderson K, et al. Defibrillators in non-ischemic cardiomyopathy treatment evaluation( DEFINITE) investigators. Prophylactic implantation in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004;350:2151-8.
46. Hohnloser SH, Kuck H, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al, the DINAMIT investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351:2481-8.
47. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. The sudden cardiac death in heart failure trial (SCD HeFT) investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:225-37.

48. The antiarrhythmics versus implantable defibrillator (AVID) investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*. 1997;337:1576-83.
49. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest. *Circulation*. 2000; 102:748-54.
50. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. The Canadian Implantable defibrillator study (CIDS): a randomised trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*. 2000;101:1297-302.
51. Lampert R, McPherson CA, Clancy JF, Caulin-Glaser TL, Rosenfeld LE, Bastford WP. Gender differences in ventricular arrhythmia recurrence in patients with coronary artery disease and implantable cardioverter defibrillator. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43: 2239-99.
52. Zareba W, Moss AJ, Hall J, Wilber DJ, Ruskin JN, McNitt S, et al, for the MADIT-II investigators. Clinical course and implantable cardioverter defibrillator therapy in postinfarction women with severe left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:1265-70.
53. Nakagawa M, Takahashi N, Nobe S, Ichinose M, Ooie T, Yufu F, et al. Gender differences in various types of idiopathic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13:633-8.
54. Lamberti F. Gender differences in idiopathic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13:639-40.
55. Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. 2006;21:55-63.
56. Kies P, Boersma M, Bax J, Schalij M, Van der Wall E. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia cardiomyopathy: screening, diagnosis and treatment. *Heart Rhythm*. 2006;3:225-34.
57. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Tzivoni D, Locati EH, MacCluer J, et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation*. 1991;84:1136-44.
58. Ebert SN, Liu XK, Woosley RL. Female gender as a risk factor for drug-induced cardiac arrhythmias: evaluation of clinical and experimental evidence. *J Women's Health*. 1998;7:547-57.
59. Locati EH, Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Lehmann MH, et al. Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome: findings from the International LQTS Registry. *Circulation*. 1998; 97:2237-44.
60. Lehmann MH, Timothy KW, Frankovich D, Fromm BS, Keating M, Locati EH, et al. Age-gender influence on the rate-corrected QT interval and the QT-heart rate relation in families with genotypically characterized long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:93-9.
61. Rashba EJ, Zareba W, Moss AJ, Hall WJ, Robinson J, Locati EH, et al. Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. *LQTS Investigators. Circulation*. 1998;97:451-6.
62. Schwartz PJ, Spazzolini C, Crotti L, Bathen J, Amilie JP, Timothy K, et al. The Jervell and Lange-Nielsen Syndrome. *Circulation*. 2006;113:783-90.
63. Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, Meissner MD, Lehmann MH. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA*. 1993; 270:2590-7.
64. Lehmann MH, Hardy S, Archibald D, Quart B, MacNeil DJ. Sex difference in risk of torsade de pointes with d,l-sotalol. *Circulation*. 1996;94:2535-41.
65. Pratt CM, Camm AJ, Cooper W, Friedman PL, MacNeil DJ, Moulton KM, et al. Mortality in the Survival With ORal D-sotalol (SWORD) trial: why did patients die? *Am J Cardiol*, 1998;81: 869-76.
66. Kuhlkamp V, Mermi J, Mewis C, Seipel L. Efficacy and proarrhythmia with the use of d,l-sotalol for sustained ventricular tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1997;29:373-81.
67. Woosley RL, Chen Y, Freiman JP, Gillis RA. Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine. *JAMA*. 1993;269:1532-6.
68. Drici MD, Knollman BC, Wang WX, Woosley RL. Cardiac actions of erythromycin: influence of female sex. *JAMA*. 1998;280: 174-6.
69. Reinhoel J, Frankovich D, Machado C, Kawasaki R, Baga JJ, Pires LA, et al. Probuocol associated tachyarrhythmic events and QT prolongation: importance of gender. *Am Heart J*. 1996;131:1184-91.
70. Sarkozy A, Brugada P. Sudden cardiac death and inherited arrhythmia syndromes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:S8-20.
71. Tawan M, Levine J, Mendelson M, Goldberger J, Dyer A, Kadish A. Effect of pregnancy on paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 1993;72:838-40.
72. Wilderhorn J, Wilderhorn A, Rahimtoola S, Elkayam U. WPW syndrome during pregnancy: increased incidence of supraventricular arrhythmias. *Am Heart J*. 1992;123:769-98.
73. Brodsky M, Doria R, Allen B, Sato D, Thomas G, Sada M. New onset ventricular tachycardia during pregnancy. *Am Heart J*. 1992;123:933-41.
74. Liu S, Yuan S, Kongstad O, Olsson SB. Gender differences in the electrophysiological characteristics of atrioventricular conduction system and their clinical implications. *Scand Cardiovasc J*. 2001; 35:313-7.
75. Brunner M, Olschewski M, Geibel A, Bode C, Zehender M. Long term survival after pacemaker implantation. *Eur Heart J*. 2004;25: 88-95.
76. Bleeker GB, Schalij MJ, Boersma E, Steendijk P, Van der Wall EE, Bax JJ. Does a gender difference in response to cardiac resynchronization therapy exist? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28:1272-5.