

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Incidencia de eventos arrítmicos y mortalidad en la población
portadora de un desfibrilador automático implantable en
España**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Sem Briongos Figuero

Director

Roberto Muñoz Aguilera

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Incidencia de eventos arrítmicos y mortalidad en la población
portadora de un Desfibrilador Automático Implantable en España.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Sem Briongos Figuero

DIRECTOR

Roberto Muñoz Aguilera

A mi familia actual y la que está por llegar.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Socorro y Andrés, por ser ejemplo de constancia y trabajo. A ellos les debo lo que soy. Mis padres me enseñaron que el esfuerzo siempre tiene su merecida recompensa.

A mi hermana Laisa, por ser siempre mi referente en todo. Eres un ejemplo de como hay que ser buena persona para llegar a ser buen médico.

A mi esposa Marta, gracias por estar ahí siempre, por apoyarme, por comprenderme y por creer en mí.

A mi director de tesis y jefe de servicio en el Hospital Infanta Leonor, Roberto Muñoz-Aguilera, por apoyar todos mis proyectos y servir de guía en los momentos de duda.

A todo el equipo de SCOOP-UMBRELLA España, sin su trabajo y esfuerzo esta tesis no habría sido posible.

A todo el personal de Medtronic Ibérica que me apoyó desde los inicios, particularmente a Alba García, Esther Sastre y Cristina Álvarez.

Un especial y merecido agradecimiento a Laia Cerdá y María Martín, por su enorme esfuerzo. Ellas son parte fundamental de este trabajo. Gracias por ayudarme en todo momento, saber marcar los tiempos y solucionar todas mis peticiones.

Esta tesis doctoral corresponde a la modalidad de compendio de publicaciones, incluyendo los siguientes tres trabajos:

- **“Survival and arrhythmic risk among ischemic and non-ischemic heart failure patients with prophylactic implantable cardioverter defibrillator only therapy: a propensity score-matched analysis”**. Sem Briongos Figuero, Alvaro Estévez, M. Luisa Pérez, José B. Martínez-Ferrer, Enrique García, Xavier Viñolas, Ángel Arenal, Javier Alzueta, Nuria Basterra, Aníbal Rodríguez, Ignacio Lozano, Roberto Muñoz-Aguilera. *International Journal of Cardiology*. 2019 Jan 1; 274:163-169. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.003.
- **“Single brand dual-chamber discriminators to prevent inappropriate shocks in patients implanted with prophylactic implantable cardioverter defibrillators: a propensity weighted comparison of single- and dual-chamber devices”**. Sem Briongos-Figuero, Ana Sánchez, M. Luisa Pérez, José B. Martínez-Ferrer, Enrique García, Xavier Viñolas, Ángel Arenal, Javier Alzueta, Nuria Basterra, Aníbal Rodríguez, Ignacio Lozano, Roberto Muñoz-Aguilera. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2019 Apr;54(3):267-275. doi: 10.1007/s10840-018-0494-0.
- **Long-Term Outcomes Among a Nationwide Cohort of Patients Using an Implantable Cardioverter-Defibrillator: UMBRELLA Study Final Results.**

Sem Briongos-Figuero, Arcadio García-Alberola, Jerónimo Rubio, José María Segura, Ánibal Rodríguez, Rafael Peinado, Javier Alzueta, José Bautista Martínez-Ferrer, Xavier Viñolas, Joaquín Fernández de la Concha, Ignasi Anguera, María Martín, Laia Cerdá, Luisa Pérez; UMBRELLA Investigators *.

Journal of the American Heart Association. 2021 Jan 5;10(1):e018108. doi: 10.1161/JAHA.120.018108. Epub 2020 Dec 25

INDICE

AGRADECIMIENTOS.....	5
RESUMEN.....	12
ABSTRACT.....	16
ABREVIATURAS.....	20
INTRODUCCIÓN.....	23
1. DESFIBRILACIÓN CARDIOVERSIÓN.....	24
1.1. Concepto	24
1.2. Historia.....	24
1.3. Componentes de un DAI.....	26
2. INDICACIONES DEL DAI.....	28
2.1. PREVENCIÓN PRIMARIA.....	28
2.1.1. Miocardiopatía de etiología isquémica.....	28
2.1.1.1. MADIT II.....	28
2.1.1.2. SCD-HeFT.....	29
2.1.1.3. MUSTT.....	30
2.1.2. Otros escenarios en cardiopatía isquémica.....	31
2.1.3. Miocardiopatía de etiología no isquémica.....	32
2.1.3.1. DEFINITE.....	32
2.1.3.2. DANISH.....	33
2.1.4. Resultados globales y recomendaciones de las guías.....	34
2.1.5. Otras entidades de alto riesgo.....	36
2.1.6. Otras cohortes de pacientes.....	39

2.2. PREVENCIÓN SECUNDARIA.....	41
3. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE MUERTE SÚBITA.....	43
3.1. PARÁMETROS CLÍNICOS.....	45
3.2. PARÁMETROS ELECTROFISIOLÓGICOS.....	47
3.3. PARÁMETROS DE IMAGEN.....	48
3.4. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN LA POBLACIÓN GENERAL.....	49
4. DISPOSITIVOS: TIPOS, CABLES Y PRUEBAS DURANTE EL PROCEDIMIENTO.....	50
4.1. DAI MONOCAMERAL FRENTE A DAI BICAMERAL.....	51
4.2. TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA.....	52
4.3. DAI SUBCUTÁNEO.....	55
4.4. LOCALIZACIÓN DEL CABLE DE DESFIBRILACIÓN.....	56
4.5. SELECCIÓN DEL TIPO DE CABLE.....	57
4.6. TEST DE DESFIBRILACIÓN.....	57
5. PROGRAMACIÓN DE LOS DISPOSITIVOS.....	58
5.1. TIPOS DE TERAPIA.....	60
5.1.1. Terapia apropiada.....	60
5.1.2. Terapia inapropiada.....	60
5.1.3. Terapia evitable.....	61
5.1.4. Terapia fantasma.....	61
5.2. PROGRAMACIÓN CONVENCIONAL FRENTE A PROGRAMACIÓN RETRASADA: EVIDENCIA CIENTÍFICA.....	61
5.2.1. Ensayos clínicos aleatorizados.....	62
5.2.1.1. MADIT – RIT.....	62

5.2.1.2.	EMPIRIC.....	63
5.2.1.3.	PROVIDE.....	65
5.2.1.4.	ADVANCE III.....	66
5.2.2.	Estudios observacionales.....	67
5.2.2.1.	PREPARE.....	67
5.2.2.2.	RELEVANT.....	69
5.2.3.	Comparación entre programación convencional y retrasada.....	71
5.2.3.1.	Incidencia de descargas.....	72
5.2.3.2.	Síncope.....	72
5.2.3.3.	Mortalidad.....	72
5.3.	RECOMENDACIONES ACTUALES DE PROGRAMACIÓN.....	74
6.	DESCARGAS INAPROPIADAS.....	76
6.1.	CAUSAS DE DESCARGAS INAPROPIADAS.....	77
6.1.1.	Taquiarritmias supraventriculares.....	77
6.1.2.	Sobredetección de onda T.....	78
6.1.3.	Rotura del cable.....	78
6.2.	CONSECUENCIAS DE LAS DESCARGAS INAPROPIADAS.....	79
6.2.1.	Calidad de vida.....	79
6.2.2.	Mortalidad.....	80
6.2.3.	Proarritmia.....	81
6.3.	HERRAMIENTAS PARA REDUCIR LAS DESCARGAS INAPROPIADAS.....	82
6.3.1.	Algoritmos de discriminación.....	82
6.3.1.1.	Inicio súbito.....	82

6.3.1.2. Estabilidad.....	83
6.3.1.3. Morfología.....	83
6.3.1.4. Relación aurículo-ventricular.....	84
6.3.1.5. Límite de TSV.....	84
6.3.2. Algoritmos de discriminación: evidencia científica.....	85
6.3.3. Estrategias basadas en programación retrasada.....	86
6.3.4. Otras estrategias.....	88
6.4. RECOMENDACIONES ACTUALES DE PROGRAMACIÓN.....	88
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	90
ARTÍCULOS.....	92
1. Artículo número 1.....	93
2. Artículo número 2.....	101
3. Artículo número 3.....	112
DISCUSIÓN.....	136
1. EVENTOS ARRÍTMICOS.....	137
2. MORTALIDAD.....	140
3. PROGRAMACIÓN.....	144
4. DESCARGAS INAPROPIADAS.....	146
CONCLUSIONES.....	152
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	155

RESUMEN

Introducción

El desfibrilador automático implantable (DAI) ha demostrado ser una terapia eficaz en la prevención de la muerte súbita cardíaca (MSC). En los últimos 20 años, múltiples ensayos clínicos aleatorizados han demostrado el beneficio que obtienen los pacientes de alto riesgo, tras el implante de un DAI. En los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) deprimida, el DAI ha demostrado una reducción de la mortalidad total de un 20%, gracias principalmente a una reducción relativa del 54% en el riesgo de MSC. Sin embargo, existen poblaciones infrarrepresentadas en los ensayos clínicos diseñados para analizar del beneficio del DAI. Por otro lado, el seguimiento a largo plazo de los ensayos pivotaes ha puesto de manifiesto que el beneficio del DAI se mantiene a largo plazo y que los pacientes que más descargas reciben tienen un peor pronóstico.

Como el DAI no es una terapia exenta de riesgos es esencial entender qué pacientes son implantados con un DAI en España y conocer cuál es el pronóstico a largo plazo. El análisis de la población a la que se el implanta un DAI en España, estratificada en función de la cardiopatía de base y el tipo de indicación, permitirá comparar la incidencia de eventos arrítmicos, de intervenciones del dispositivo y de muerte por todas las causas, y también determinar que subgrupos de pacientes obtienen mayor beneficio tras el implante de un DAI.

Objetivos

El objetivo principal del estudio es analizar la incidencia de arritmias en la población de pacientes implantados con DAI en España, así como su pronóstico arrítmico y de mortalidad en función de diferentes perfiles clínicos.

Existen otros objetivos secundarios como:

- Describir los diferentes perfiles de paciente implantados con un DAI en España y su adherencia a las guías.
- Analizar la incidencia de distintos tipos de arritmias.
- Analizar la programación de los dispositivos y su relación con los eventos arrítmicos.
- Investigar la existencia de parámetros que pudieran ayudar a identificar a pacientes con mayor riesgo de sufrir arritmias ventriculares malignas.

Material y métodos

El estudio UMBRELLA, es un registro nacional multicéntrico, observacional y prospectivo de pacientes implantados con un DAI de la compañía Medtronic (Medtronic, Inc.) y que dispongan del sistema de monitorización remota. Este estudio se registró en www.clinicaltrials.gov (URL NTC01561144) y se ha llevado a cabo en 44 hospitales de 14 comunidades autónomas.

Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes mayores de 18 años, implantados con un DAI Medtronic, ya fueran primoimplantes o recambios, en los que fuera posible el seguimiento mediante el sistema de monitorización remota. Se incluyó todo tipo de dispositivos (DAI monocameral, bicameral o tricameral)

La información relativa al dispositivo se recogió a través del sistema de monitorización remota (CareLink®) y fue enviada automáticamente a la base de datos. La información relacionada con las muertes y salidas del estudio se recogió de manera manual en formularios específicos. El análisis de los eventos arrítmicos recogidos mediante el sistema de monitorización remota se realizó por un comité de expertos que clasificó de manera ciega el tipo de evento y la idoneidad de la terapia administrada por parte del DAI.

Resultados

Un total de 4296 pacientes fueron seguidos entre noviembre de 2005 y noviembre de 2017. Tras 46,6 meses de media, el 31,3% de la población UMBRELLA presentó un episodio de arritmia ventricular sostenida (16067 episodios totales), mientras que el 27,3% sufrió una terapia apropiada. Los pacientes diagnosticados de miocardiopatía isquémica (MCI), miocardiopatía no isquémica (MCNI) y enfermedad valvular mostraron un mayor riesgo de terapias apropiadas del DAI que los pacientes con síndrome de Brugada y miocardiopatía hipertrófica. La mortalidad en el seguimiento fue del 13,4% y presentaron un peor pronóstico los pacientes diagnosticados de MCI, MCNI y enfermedad valvular.

Tan solo el 39,7% de la población tenía habilitada una programación con puntos de corte elevados e intervalos de detección prolongados, mientras que el 52,6% de los pacientes en prevención primaria tenían habilitada una segunda zona de terapia en ventana de TV. Ambos parámetros se asociaron con un menor riesgo de presentar una primera terapia apropiada del DAI, sin que ello supusiera un incremento en la mortalidad.

En el subgrupo de 782 pacientes con IC, portadores de DAI en prevención primaria, la tasa de mortalidad tras 52,2 meses de seguimiento medio fue del 4,2%, mientras que un 17,1% sufrió una primera terapia apropiada del DAI (5,1% al año). Tras realizar un análisis pareado, el riesgo de terapias apropiadas del DAI y de muerte por todas las causas fue similar en los pacientes con MCI y MCNI. En esta muestra de pacientes, los pacientes que sufrieron intervenciones apropiadas del DAI mostraron un peor pronóstico, mientras que la programación con intervalos de detección prolongados se asoció a un menor riesgo de terapias apropiadas. El antecedente de fibrilación auricular y la enfermedad renal crónica fueron predictores independientes de muerte en los pacientes con MCNI.

El riesgo de descargas inapropiadas en el seguimiento de la población UMBRELLA fue bajo (6%), sin diferencias entre los distintos tipos de dispositivos (DAI monocameral, bicameral

o tricameral). Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con IC, portadores de DAI en prevención primaria, el riesgo de descargas inapropiadas fue menor en los portadores de dispositivos bicamerales en comparación con los monocamerales. El discriminador PR lógico fue el único parámetro de programación independientemente relacionado con un menor riesgo de descargas inapropiadas, junto con la programación de un límite de taquicardia supraventricular superior a 200 lpm.

Conclusiones

El riesgo de arritmias ventriculares potencialmente malignas, intervenciones apropiadas del dispositivo y mortalidad es similar en pacientes portadores de DAI por disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, independientemente de la causa que motive el deterioro de la FEVI. Es preciso seleccionar que candidatos a DAI pueden obtener más beneficio y mejorar las estrategias de estratificación del riesgo de MSC en pacientes con canalopatías y cardiopatías hereditarias. La adherencia a las guías de programación del DAI resulta fundamental para evitar terapias del dispositivo y en especial descargas inapropiadas.

ABSTRACT

Introduction

The implantable cardioverter defibrillator (ICD) is a leading therapy in preventing sudden cardiac death (SCD). For the past 20 years, several randomized clinical trials have demonstrated the benefit that high-risk patients obtain after an ICD implantation. The ICD therapy is related to a 20% reduction in all-cause death, mainly driven by a 54% relative reduction in the risk of SCD, among heart failure (HF) patients with reduced left ventricle ejection fraction (LVEF). However, there are populations that were underrepresented in clinical trials. On the other hand, data extracted from the extended follow-up of randomized clinical trials demonstrated that the ICD benefit is maintained after long-term follow-up. Moreover, patients at higher risk of an ICD shock have also worse prognosis.

As the ICD therapy is related to some adverse events it is necessary to understand the characteristics of the Spanish population receiving an ICD and to describe prognosis after long-term follow-up. The analysis of the Spanish population receiving an ICD, stratified according to the underlying heart disease and ICD indication, will be useful to compare the incidence of arrhythmic events, ICD interventions and all-cause death, as well as to describe patients' subgroups that obtain more benefit after an ICD implant.

Objectives

The main objective is to describe the incidence of arrhythmias in the Spanish population undergoing ICD implantation, and to analyse the prognosis according to different clinical profiles after long-term follow-up.

There are other secondary objectives:

- To describe which patients are implanted with an ICD in Spain and the level of guidelines adoption.

- To analyse the incidence of different type of arrhythmic events.
- To analyse how ICD are programmed and the relationship between programming and arrhythmic events after follow-up.
- To search for useful clinical parameters that could help physicians in selecting patients at high risk of malign ventricular arrhythmias.

Methods

UMBRELLA is a multicentre, observational, nationwide study of patients implanted with Medtronic ICDs (Medtronic, Inc.) and prospectively followed through the Medtronic remote device monitoring system (CareLink®). The study was registered at www.clinicaltrials.gov (NCT01561144) and was carried out in 44 hospitals distributed among 14 of the 17 regions in Spain.

Patients were eligible for inclusion in the UMBRELLA study if they were at least 18 years old and implanted with a Medtronic ICD. Additionally, patients were also required to be followed by the remote monitoring system. Single-, dual-, and triple-chamber ICDs were permitted. The protocol allowed the inclusion of patients at the moment of implantation (“de novo” procedure or device replacement).

All device information was automatically stored and collected through the remote monitoring system database. Information on deaths, or study exits were collected when applicable on separate forms. A committee, composed of expert electrophysiologists, analysed all electrograms from the arrhythmic events that occurred in study patients and confirmed the type of arrhythmia and the effectiveness of the delivered therapy.

Results

From November 2005 to November 2017, 4296 patients were followed during a mean time of 46.6 months. A total of 16,067 episodes of sustained ventricular arrhythmia occurred in 31.3% of total population, whereas an appropriate ICD therapy occurred in 27.3% of the UMBRELLA population. Patients with ischaemic cardiomyopathy (ICM), non-ischemic cardiomyopathy (NICM), and valvular heart disease (VHD) exhibited a higher risk of appropriate ICD therapies whereas patients with hypertrophic cardiomyopathy and Brugada syndrome showed a lower risk. All-cause death was 13.4% at follow-up. Patients with ICM, NICM and VHD showed the worst prognoses. Delayed high-rate detection was enabled in 39.7% of patients, and single-zone programming in 52.6% of primary prevention patients. Both parameters correlated with lower risk of first appropriate ICD therapy, with no excess risk of mortality.

In the sample of 782 HF patients undergoing prophylactic ICD-only implant all-cause mortality rate was 4.2%/year after 52.2 months of mean follow-up and 17.1% of patients were delivered a first appropriate ICD therapy (5.1%/year). In propensity-score analysis there were no differences neither in the risk of an appropriate ICD therapy nor all-cause death between ICM and NICM subgroups. In this subgroup of patients, ICD shocks were associated with a higher mortality, but longer detection windows correlated with fewer appropriate therapies. The history of atrial fibrillation (AF) and chronic kidney disease, emerged as specific predictors of death in NICM patients.

In the UMBRELLA population, the rate of inappropriate shocks at follow-up was low (6%) and did not differ among type of device (single-, dual-, triple-chamber ICD). However, in the subgroup of HF patients undergoing prophylactic ICD-only, dual-chamber ICDs were related to lower rates of inappropriate shocks as compared to single-chamber devices. Among ICD settings, PR logic was the only discriminator independently related to a reduced risk of

inappropriate shocks, along with a supraventricular tachycardia limit enabled over 200 beats per minute.

Conclusions

Irrespective of the aetiology, ICD patients with HF-related cardiomyopathies had a similar risk of life-threatening ventricular arrhythmias, appropriate ICD interventions and death. It is essential to select those ICD candidates with the higher potential benefit and to improve SCD risk stratification in patients with channelopathies and inherited cardiomyopathies. Adherence to ICD programming guidelines is necessary to avoid ICD interventions and especially inappropriate shocks.

ABREVIATURAS

ACC: American Collegue of Cardiology

AHA: American Heart Association

AV: arritmia ventricular

AVM: arritmia ventricular maligna

AVS: arritmia ventricular sostenida

BCRIHH: bloqueo complete de rama izquierda el haz de his

CC: cardiopatía congénita

CF: clase funcional

CI: cardiopatía isquémica

DAI: desfibrilación automático implantable

DAI-TRC: desfibrilación automático implantable con terapia de resincronización cardíaca

DAVI: dispositivo asistencia ventricular izquierda

DM: diabetes mellitus

DI: descarga inapropiada

DSVI: disfunción sistólica del ventrículo izquierdo

EAT: estimulación antitaquicardia

ECG: electrocardiograma

EEF: estudio electrofisiológico

EGM: electrograma

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERC: enfermedad renal crónica

ESC: European Society of Cardiology

FA: fibrilación auricular

FC: frecuencia cardíaca

FEVD: fracción de eyección del ventrículo derecho

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FV: fibrilación ventricular

HR: hazard ratio

HRS: Heart Rhythm Association

IAM: infarto agudo de miocardio

IC: insuficiencia cardíaca

IECA: inhibidor del enzima convertidor de angiotensina

ISRAA: inhibidor del sistema renina angiotensina aldosterona

LIA: Lead Integrity Alert

lpm: latidos por minuto

MAVD: miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho

MCD: miocardiopatía dilatada

MCH: miocardiopatía hipertrófica

MCI: miocardiopatía isquémica

ms: milisegundos

MSC: muerte súbita cardíaca

NID: número de intervalos de detección

NYHA: New York Heart Association

OR: odds ratio

PCR: parada cardiorrespiratoria

PET: tomografía por emisión de positrones

PP: prevención primaria

PS: prevención secundaria

RMC: resonancia magnética cardíaca

RSC: resincronizador cardíaco

s: segundos

SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotones

TMO: tratamiento médico óptimo

TRC: terapia de resincronización cardíaca

TS: taquicardia sinusal

TSV: taquicardia supraventricular

TV: taquicardia ventricular

TVMNS: taquicardia ventricular monomorfa no sostenida

TVMS: taquicardia ventricular monomorfa sostenida

TVP: taquicardia ventricular polimorfa

TVR: taquicardia ventricular rápida

VD: ventrículo derecho

VI: Ventrículo izquierdo

INTRODUCCIÓN

1. DESFIBRILACIÓN Y CARDIOVERSIÓN

1.1. CONCEPTO

La desfibrilación y la cardioversión son terapias eléctricas que mediante la aplicación de un choque eléctrico de corriente continua tratan de revertir distintos trastornos del ritmo cardíaco. La principal diferencia entre ambas es que en la cardioversión el choque eléctrico se sincroniza con la actividad eléctrica intrínseca del paciente (QRS) para evitar que la descarga de alta energía se aplique en el periodo vulnerable (periodo refractario relativo) del ciclo cardíaco, lo cual puede inducir un episodio de fibrilación ventricular (FV).

El mecanismo por el que la desfibrilación/cardioversión revierten las arritmias no es bien conocido del todo. La hipótesis más extendida es que la descarga de corriente continua provoca la despolarización simultánea de todas las células miocárdicas, sincronizando la repolarización y volviendo al ritmo sinusal normal del corazón, con la contracción primero de las aurículas y posteriormente de los ventrículos. El éxito de la cardioversión/desfibrilación depende de la cardiopatía subyacente, de la densidad de corriente entregada que alcanza el miocardio, de la impedancia transtorácica, del voltaje utilizado, de la forma de la onda de choque y las posiciones de los electrodos utilizados para administrar ese choque. (1)

1.2. HISTORIA

Fue Claude Beck quien demostró, en el año 1947, que la desfibrilación era una terapia eficaz para tratar la FV al ser administrada directamente sobre el corazón, durante el transcurso de una toracotomía.(2) En 1956, la desfibrilación externa demostró ser factible y eficaz para el tratamiento de la FA mediante choques de corriente alterna, que tenían el inconveniente de

que frecuentemente inducían FV. (3) Posteriormente se observó que la aplicación de choques con corriente continúa, tenía un riesgo menor de FV. No fue hasta el año 1980, cuando se publicó el primer trabajo que describía el uso del desfibrilador automático implantable (DAI) en humanos.(4) En 1988, se introdujo el sistema completo de un DAI, el cual poseía prestaciones que los dispositivos actuales todavía utilizan.

En el comienzo de su utilización en humanos, el DAI se aplicó en pacientes que habían sobrevivido a un episodio de muerte súbita cardíaca (MSC) o habían sobrevivido a taquiarritmias ventriculares potencialmente mortales. (5)(6)(7) En 1996, se publicó el primer ensayo clínico aleatorizado encaminado a determinar la eficacia del DAI en prevención primaria de pacientes con alto riesgo de taquiarritmias ventriculares pero que no habían sufrido ningún evento arrítmico previo.(8) Desde entonces, varios ensayos clínicos han demostrado el beneficio pronóstico del DAI en prevención primaria de pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) deprimida.(9)(10)(11)

Las indicaciones actuales de implante de DAI en prevención primaria de MSC se basan en ensayos clínicos realizados hace 15 o 20 años. De hecho, el ensayo clínico más reciente publicado en el terreno de la prevención primaria en pacientes con IC de etiología no isquémica, aportó resultados controvertidos.(12) Este hallazgo es consistente con el hecho de que las características de los pacientes han cambiado durante las últimas décadas. Hoy en día, el pronóstico de los pacientes con IC es mejor que hace 20 años, con una supervivencia más larga y un menor riesgo de MSC.(13)(14) Existen múltiples razones que explican este hallazgo, entre ellas un mejor tratamiento médico de la IC,(15) el uso extendido de la terapia de resincronización cardíaca (TRC) y la revascularización adecuada en pacientes con cardiopatía isquémica (CI).

1.3. COMPONENTES DE UN DAI

El DAI contemporáneo es un sistema compuesto por un generador, generalmente implantado en región prepectoral/infraclavicular izquierda y un electrodo o cable que posee una o dos bobinas de desfibrilación. En la actualidad, se implanta de manera percutánea mediante punción venosa subclavia, axilar o cefálica y generalmente la punta del cable se posiciona en el ápex del ventrículo derecho (VD).

El generador es más voluminoso que el de un marcapasos convencional ya que en su interior alberga diversos componentes: a) el circuito, encargado de controlar todas las funciones temporales; b) la batería o fuente de alimentación, encargada de proporcionar energía tanto a los circuitos como a los condensadores; c) el transformador, encargado de multiplicar el voltaje de la batería en caso de necesidad de administrar un choque de alta energía; d) los condensadores de alto voltaje, que son encargados de almacenar esa energía de alto voltaje previo al tratamiento de las taquiarritmias; e) la carcasa del dispositivo, que protege el sistema y puede formar parte del circuito de desfibrilación y estimulación; y f) bloque de conexión con el cable de desfibrilación (Figura1). (16)

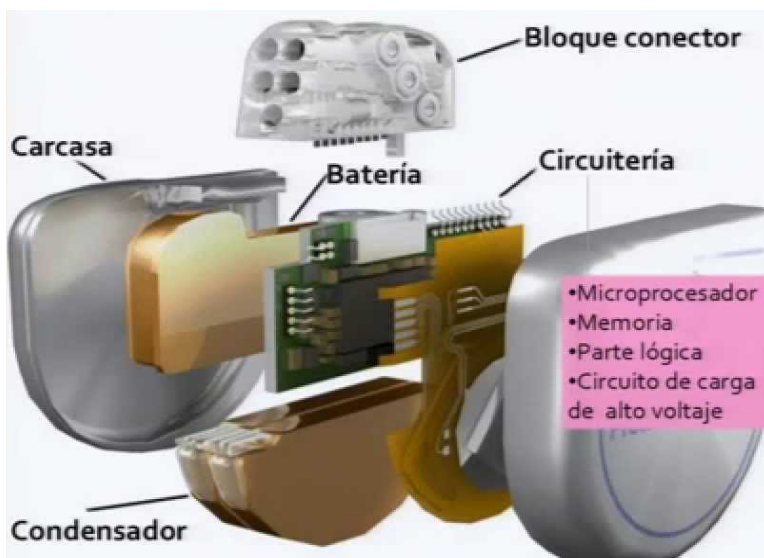


Figura 1. Componentes del generador de un DAI.

El cable de desfibrilación consta de: a) una o dos bobinas de alto voltaje, encargadas de administrar el choque de alta energía en caso necesario; b) de dos polos a nivel distal encargados de las funciones de sensado de la señal eléctrica y de la estimulación antibradicardia y antitaquicardia; d) una hélice retráctil que permite el anclaje del cable en el miocardio ventricular para evitar desplazamientos (fijación activa). La bobina de desfibrilación del VD también se puede utilizar como parte del circuito de sensado de las señales eléctricas en caso de que fuera necesario. Todos los dispositivos DAI endocavitarios tienen las funciones propias de un DAI y además las funciones propias de un marcapasos convencional en caso de que sea necesario proporcionar estimulación antibradicardia (Figura 2). (16)

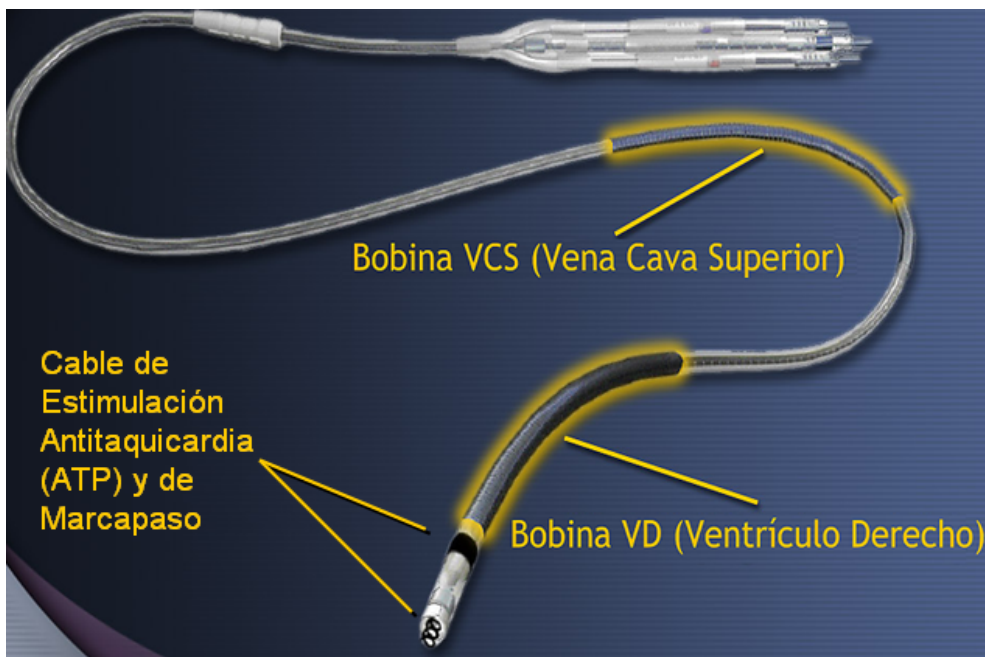


Figura 2. Componentes de los cables de desfibrilación de un DAI.

2. INDICACIONES DEL DAI

2.1. PREVENCIÓN PRIMARIA

2.1.1. MIOCARDIOPATÍA DE ETIOLOGÍA ISQUÉMICA

Está ampliamente demostrado y aceptado que los pacientes con antecedentes de un infarto agudo de miocardio (IAM) tienen un riesgo incrementado de MSC debido a taquiarritmias ventriculares malignas, y que este riesgo es inversamente proporcional a la FEVI del paciente. Por motivos históricos, merece la pena señalar los resultados del estudio MADIT I, realizado en la década de los 90 y que incluyó a 196 pacientes con antecedente de infarto previo, altamente seleccionados por criterios electrofisiológicos, en los que el implante profiláctico de un DAI redujo el riesgo de muerte por todas las causas. (8) Sin embargo, los dos grandes ensayos que han demostrado la eficacia del DAI profiláctico en pacientes con IAM previo y FEVI reducida datan de principios del siglo XX y sus resultados sustentan todavía las recomendaciones actuales de implante de DAI en prevención primaria. A continuación, se detallan los resultados más relevantes de ambos, así como los resultados de otro estudio, cuyos criterios actualmente están en desuso.

2.1.1.1. MADIT II (Multicenter Automatic Defibrillator Trial II)

Este estudio aleatorizó a 1232 pacientes en clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) I-III, con FEVI \leq 30 % que habían sufrido un IAM previo un mes o más antes, a recibir el implante de un DAI o tratamiento médico convencional sin dispositivo. Tras una media de 20 meses de seguimiento, la mortalidad por todas las causas fue del 14,2 % en el grupo de DAI frente al 19,8 % en el grupo control, lo que supuso una reducción del riesgo

relativo de muerte del 31%. Los resultados fueron homogéneos en las distintas poblaciones del estudio en función de la edad, sexo, clase funcional y anchura del QRS. (9) La extensión de este estudio a 8 años de seguimiento confirmó los resultados iniciales. En la cohorte extendida, la mortalidad total fue del 49% en el grupo de pacientes con DAI y del 62% en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento médico convencional. El DAI se asoció con una reducción del riesgo de muerte del 39%. (17) Una de las principales críticas que se realiza a este estudio es que los pacientes presentaban tasas de tratamiento farmacológico que hoy no serían consideradas como óptimas. El porcentaje de pacientes en tratamiento con betabloqueantes no superaba el 70%, mientras que tan solo un 69% estaban bajo tratamiento con inhibidores del receptor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). Estas limitaciones son lógicamente inherentes a la época en la que se realizó el trabajo.

2.1.1.2. SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial)

Este ensayo clínico aleatorizó a 2521 pacientes con miocardiopatía tanto de etiología isquémica (52% de pacientes) como no isquémica (48%) en clase II-III de la NYHA con FEVI \leq 35%, en un sistema 1:1:1, a implante de DAI, terapia convencional para la IC o terapia convencional para la IC más amiodarona. Tras 5 años de seguimiento la reducción absoluta del riesgo de muerte tras el implante de un DAI fue del 7%, resultando en una reducción del riesgo relativo del 23%. (11) Los resultados fueron similares en la población de pacientes con IC de etiología isquémica y no isquémica, aunque hubo una atenuación de los resultados en los pacientes en clase funcional (CF) III de la NYHA en comparación con los pacientes en CF II. Los resultados de extendidos de este trabajo confirmaron la eficacia del DAI profiláctico, con una reducción del riesgo de muerte del 13%, aunque se observó una atenuación de los resultados en los pacientes portadores de DAI más allá del sexto año de

seguimiento. En el estudio extendido, se sugiere además que el beneficio del DAI en los pacientes con IC de etiología no isquémica a largo plazo era menor. (18) A diferencia del estudio MADIT II, en el estudio SCD-HeF el porcentaje de pacientes que estaban tomando inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (ISRR) era del 97%, aunque el porcentaje de pacientes en tratamiento con betabloqueantes fue similar (69%). (11)

Ambos ensayos coinciden en el beneficio del DAI a la hora de evitar eventos súbitos cardíacos, ya que en ambos se demostró que el implante de un DAI redujo la tasa de MSC a menos de la mitad en comparación con la ausencia de DAI.(19)(20)

2.1.1.3. MUSTT (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial)

Se trata de un estudio realizado entre los años 1990 y 1996 y que testó el papel que el estudio electrofisiológico podía tener a la hora de seleccionar a pacientes con cardiopatía isquémica y FEVI no severamente deprimida, pero en riesgo de desarrollar eventos arrítmicos malignos. En este trabajo se realizó un estudio electrofisiológico de inducción de arritmias a pacientes con enfermedad coronaria previa, FEVI < 40% y la presencia de taquicardias ventriculares (TV) no sostenidas en la monitorización. Aquellos en los que el estudio electrofisiológico, indujo un episodio sostenido de TV o FV fueron aleatorizados a implante de DAI y tratamiento antiarrítmico o tratamiento médico convencional de su CI. Se aleatorizaron un total de 704 pacientes y tras 39 meses de seguimiento, el brazo de pacientes aleatorizados a implante de DAI obtuvo una reducción relativa del riesgo de muerte de origen arrítmico o parada cardíaca del 27% ($p=0,04$), y del 7% a 5 años de seguimiento. Además, también se observó una tendencia a la reducción de la mortalidad total (RR 0,8; intervalo de confianza al 95% 0,64-1.01), que se confirmó en el seguimiento a 5 años e incluso tras ajuste por variables de confusión (mortalidad total del 24% en el brazo de pacientes aleatorizados a

implante de DAI frente a 55% en el grupo control, $p < 0,001$). Al igual que en los trabajos previamente mencionados, el número de pacientes en tratamiento con IECAs fue inferior al 75% y las tasas de tratamiento con betabloqueantes fueron incluso menores.(21) Como se puede observar, los resultados de este trabajo son robustos y de hecho, sustentaron recomendaciones de implante de DAI en varias guías de práctica clínica. En la actualidad, la práctica de un estudio electrofisiológico para seleccionar candidatos a implante de DAI ha perdido protagonismo probablemente motivado por las mejoras en el tratamiento médico de la IC.

2.1.2. OTROS ESCENARIOS EN CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

El uso profiláctico de un DAI ha demostrado ser deletéreo en la fase precoz tras un IAM. (22)(23) En el estudio DINAMIT, 332 pacientes con infarto reciente y FEVI $< 35\%$ entre el día 6 y 40 tras un IAM, fueron aleatorizados al implante de un DAI o tratamiento médico convencional. No hubo beneficio global en el pronóstico entre los grupos de estudio e incluso se observó un incremento significativo de la muerte de causa no arrítmica entre los pacientes que habían recibido el DAI, a pesar de que sí se redujo la mortalidad de causa arrítmica.

Otro escenario donde el implante de un DAI no aporta beneficio es en el momento de la cirugía cardíaca. El estudio CABG PATCH aleatorizó a 1055 pacientes con FEVI $< 35\%$ y anomalías en la señal promediada del electrocardiograma (ECG) sometidos a cirugía de revascularización miocárdica, al implante profiláctico de un DAI epicárdico en el momento de la cirugía o tratamiento convencional. Tras 32 meses de seguimiento no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad total. (24)

2.1.3. MIOCARDIOPATÍA DE ETIOLOGÍA NO ISQUÉMICA

La solidez de la evidencia científica que sustenta las recomendaciones de DAI en prevención primaria en el paciente con IC de etiología no isquémica está algo más discutida en la actualidad. Existen controversias acerca del riesgo de desarrollar arritmias ventriculares malignas (AVM) que presentan los pacientes sin cicatriz previa por un IAM y sobre todo de si ese riesgo es equiparable al de pacientes con IC de etiología isquémica. A continuación, se describen los principales ensayos clínicos que han abordado el papel del DAI en prevención primaria de pacientes sin enfermedad coronaria.

2.1.3.1. DEFINITE (Defibrillators in Non-Ischaemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation)

La hipótesis para la realización de este estudio se planteó a raíz de los resultados del estudio SCD-HeFT, en el que casi la mitad de los pacientes tenían IC de etiología no isquémica. Como se ha mencionado anteriormente, la reducción del riesgo relativo de muerte por todas las causas fue del 23% en pacientes portadores de DAI en prevención primaria, sin diferencias significativas en función de la etiología.(11)

El ensayo clínico DEFINITE incluyó 458 pacientes con IC de etiología no isquémica, FEVI $\leq 35\%$ y extrasistolia ventricular o TV no sostenida en holter o en la telemetría. Los pacientes fueron aleatorizados a implante de DAI monocameral más tratamiento médico para la IC o solo tratamiento médico. Al cabo de una media de 29 meses de seguimiento, se produjo una reducción estadísticamente significativa en la tasa de MSC del 20% (17% en el grupo de DAI frente a 14% en el grupo control, $p=0,006$), y hubo una tendencia a una reducción en la tasa de muerte por cualquier causa (HR 0.65; intervalo de confianza al 95%: 0.40-1.06; $P=0.08$).

(25) A diferencia de los otros trabajos mencionados previamente, y lógicamente debido a que se trata de un estudio realizado entre 2002 y 2004, los porcentajes de pacientes bajo tratamiento médico óptimo fueron mayores (86% estaban tomando IECA y 85% betabloqueantes). Un hallazgo interesante y no bien explicado es la interacción significativa que se encontró en función de la clase funcional de la NYHA. Los pacientes en CF II no mostraron beneficio significativo en relación con la mortalidad total y en cambio los pacientes en clase funcional III si mostraron un beneficio pronóstico estadísticamente significativo.

2.1.3.2. DANISH (Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure)

Este es el ensayo clínico más reciente, que ha abordado el papel del DAI en una cohorte contemporánea de pacientes con IC sin enfermedad coronaria. Un total de 1116 pacientes con IC de etiología no isquémica FEVI $\leq 35\%$ tras tratamiento médico óptimo (TMO) fueron aleatorizados a continuar con tratamiento médico para la IC o asociar a dicho tratamiento el implante de un DAI monocameral, bicameral o tricameral en función del perfil de cada paciente. Tras una mediana de seguimiento de 67,6 meses, se obtuvieron unos resultados en la línea del estudio DEFINITE, ya que la mortalidad por todas las causas fue de 4,4 por 100 personas-año en el grupo DAI frente a 5,0 por 100 personas-año en el grupo de control, diferencia que no fue estadísticamente significativa, pero si que se observo una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de MCS.(12) El gran aporte de este ensayo a la toma de decisiones, viene determinado por la interacción observada en los resultados con la edad, lo que sugiere que el beneficio pronóstico del DAI en DANISH se atenuó especialmente entre aquellos pacientes > 68 años.(12) Sin embargo existe una gran diferencia

entre el DANISH y los estudios previos (DEFINITE y SCD-HeFT) realizados en poblaciones de pacientes con IC de etiología no isquémica y es que en el estudio DANISH hasta un 58% de los pacientes de ambos brazos recibieron terapia concomitante con un resincronizador cardíaco. Este hecho y la posibilidad que presentan estos pacientes de mejorar la FEVI, posiblemente explican la ausencia de un beneficio estadísticamente significativo del DAI en la mortalidad por cualquier causa.

2.1.4. RESULTADOS GLOBALES Y RECOMENDACIONES DE LAS GUÍAS

Un metanálisis que engloba los distintos ensayos clínicos aleatorizados realizados de pacientes con CI (excluyendo ensayos en los que el dispositivo se implantó de manera precoz tras el IAM o durante la cirugía cardíaca) demostró que el implante de DAI en prevención primaria se asoció con una reducción estadísticamente significativa del 24 % en el riesgo de muerte por todas las causas en la población de pacientes con CI.(26)

A pesar de las diferencias evidentes en el perfil de pacientes e incluso en el tipo de dispositivo implantado, los datos procedentes de metanálisis realizados agrupando pacientes con IC de etiología no isquémica aleatorizados a implante de DAI frente a tratamiento médico, también apoyan el beneficio del DAI en prevención primaria, ya que el implante profiláctico de un DAI se asoció con un incremento significativo en la supervivencia de pacientes con IC de origen no isquémico. (26):(27):(28)

Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (European Society of Cardiology (ESC)) y de diversas sociedades americanas (American Colleague of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA) / Heart Rhythm Association (HRS)) coinciden en recomendar el implante de un DAI con indicación Ia, en prevención primaria de pacientes con IC de etiología isquémica en clase funcional II-III de la NYHA con FEVI \leq 35 % después de al

menos 3 meses de TMO y al menos 40 días tras el IAM siempre que tengan una supervivencia esperada superior a 1 año.(29)(30) Las directrices de las guías americanas incluyen un criterio adicional de reevaluación, debiendo esperar al menos 90 días tras la última revascularización.(30) Las guías americanas, a diferencia de las europeas, recogen la indicación de implantar un DAI en prevención primaria de pacientes con IAM previo en clase funcional I de la NYHA con FEVI \leq 30% o en pacientes con FEVI \leq 40 % que presenten TV no sostenidas más allá del cuarto día postIAM e inducibilidad de arritmias ventriculares sostenidas en el estudio electrofisiológico.(30)(21) La Tabla 1 muestra una comparación de las recomendaciones de DAI en prevención primaria entre las guías ESC y las guías de EE. UU.

Las recomendaciones actuales tanto de la ESC como americanas recomiendan el uso del DAI en prevención primaria en pacientes con IC de etiología no isquémica con FEVI \leq 35% y NYHA II–III, después de al menos 3 meses de TMO y con una supervivencia esperada superior a 1 año con una indicación sólida (Ib). La discrepancia viene en los pacientes con FEVI \leq 35% y clase funcional I de la NYHA. Las guías americanas recogen la posibilidad de implantar un DAI en este perfil de pacientes, aunque con un nivel de evidencia bajo, mientras que las guías europeas de la ESC ni siquiera recogen esta posibilidad (Tabla 1). (29)(30)

Tabla 1. Comparación entre recomendaciones europeas y americanas de DAI en prevención primaria.

	GUÍAS ESC (29)	GUÍAS AMERICANAS (30)
IC DE ETIOLOGÍA ISQUÉMICA		
<ul style="list-style-type: none"> • FEVI \leq35 %+ Clase II-III NYHA 	Clase I, nivel de evidencia A	Clase I, nivel de evidencia A
<ul style="list-style-type: none"> • FEVI \leq30 % + Clase I NYHA 	No recomendado	Clase I, nivel de evidencia A
<ul style="list-style-type: none"> • FEVI \leq40 % + TVNS + TV inducible en EEF 	No recomendado	Clase I nivel de evidencia: B
<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo postIAM 	> 6 semanas	> 40 días > 3 meses tras revascularización > 4 días si TVNS + TV/FV inducible
IC DE ETIOLOGÍA NO ISQUÉMICA.		
<ul style="list-style-type: none"> • FEVI \leq35 %+ Clase II-III NYHA 	Clase I, nivel de evidencia: B	Clase I, nivel de evidencia: B
<ul style="list-style-type: none"> • FEVI \leq35 % + Clase I NYHA 	No recomendado	Clase IIb, nivel de evidencia: C
<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo en TMO 	> 3 meses	> 3 meses

2.1.5. OTRAS ENTIDADES DE ALTO RIESGO

Existen otras entidades menos frecuentes que la miocardiopatía dilatada de origen isquémico y no isquémico que también presentan un riesgo incrementado de arritmias ventriculares potencialmente mortales y que por lo tanto también se pueden beneficiar del implante profiláctico de una DAI. El problema radica principalmente en que estos pacientes han sido sistemáticamente excluidos de los ensayos clínicos y la evidencia científica que avala el uso del DAI, se sustenta en estudios observacionales, y por lo tanto el peso de las recomendaciones en las guías de práctica clínica es menor.

Existe un subgrupo de pacientes con miocardiopatía dilatada de origen no isquémico causada por una mutación en el gen de la Lamina A/C en los cuales la presencia de dos o más factores

de riesgo de los siguientes: presencia de TV no sostenida, FEVI < 45%, mutación non-missense o sexo masculino, implica la existencia de un riesgo muy elevado de AVM y por lo tanto se debe plantear en ellos el implante de un DAI en prevención primaria.(29)(30)

Otra entidad de alto riesgo es la sarcoidosis cardíaca. Los pacientes afectados de sarcoidosis cardíaca tienen un alto riesgo de AVM y se debe considerar el implante de una DAI incluso en aquellos con FEVI > 35 % que presenten síncope de causa no aclarada, TV sostenida inducible en el estudio electrofisiológico o una indicación de estimulación cardíaca permanente por bloqueo aurículo-ventricular. Las tasas anuales de intervenciones apropiadas del DAI en pacientes con estos factores de riesgo son de hasta el 14.5%. (31)

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es probablemente la cardiopatía mas frecuente tras la IC de etiología isquémica y no isquémica que se asocia con un riesgo incrementado de AVM y muerte súbita. La estratificación del riesgo de muerte súbita en estos pacientes resulta un reto y se basa en la presencia de una serie de factores de riesgo. La manera de estratificar dicho riesgo ha sufrido variaciones en el tiempo. En la actualidad las guías europeas de la ESC (29) recomiendan utilizar el score de riesgo descrito por O'Mahoney en 2014 (32). Este score tiene en cuenta 7 factores: el antecedente familiar de MSC, el grosor del septo, el antecedente de síncope no explicado, la presencia de TV no sostenida en el holter, la edad, el gradiente dinámico en el tracto de salida del ventrículo izquierdo (VI) y el tamaño de la aurícula izquierda. Aquellos pacientes que presentan tasas de riesgo a 5 años superiores al 6%, presentan una indicación IIa de DAI en prevención primaria, mientras que en pacientes con puntuaciones más bajas la recomendación es IIb. (29) Sin embargo, en las guías americanas la recomendación de implante de DAI se basa en la presencia de al menos un factor de riesgo considerado mayor (grosor septal > 30 mm, antecedente familiar de muerte súbita, episodio sincopal sin causa que lo justifique o la presencia de TV no sostenidas en la

monitorización holter). (30)(33) Un reciente estudio observacional sugiere que la estratificación del riesgo de muerte súbita en la MCH guiado por las recomendaciones de las guías americanas es altamente sensible para predecir eventos arrítmicos, pero presenta una peor especificidad. En cambio, el score de riesgo recomendado por las guías europeas de la ESC está asociado con menor sensibilidad pero mayor especificidad.(34) Probablemente un juicio clínico adecuado, que tenga en cuenta estos y otros factores de riesgo de MSC, nos ayude a tomar la decisión correcta.

El implante de un DAI en prevención primaria en el contexto de la miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (MAVD) también supone un desafío, con muchas cuestiones todavía no resueltas. Según las últimas recomendaciones, existe consenso en que los pacientes con síncope de perfil cardiogénico sin causa justificada deben considerarse para implante profiláctico de un DAI, aunque el peso de la recomendación es IIa. En los pacientes que no han experimentado un síncope, se puede considerar el DAI si presentan otros factores de riesgo como el antecedente familiar de MSC especialmente en familiares de primer grado; el grado de dilatación y disfunción del ventrículo derecho (VD) y la afectación del VI. Es necesario tener en cuenta el riesgo de complicaciones durante toda la vida y el impacto del DAI en la calidad de vida y la salud emocional del paciente.(29)(30) Recientemente se ha descrito un score de riesgo basado en 8 factores de riesgo (edad, sexo masculino, síncope en los 6 meses previos, TV no sostenidas, densidad de extrasistolia en 24 h, número de derivaciones con ondas T negativas y fracción de eyección del VD) que ayuda a predecir el riesgo de eventos a 5 años y que puede ser útil como herramienta a la hora de tomar la decisión de implantar un DAI en prevención primaria. (35)

La estratificación del riesgo de MSC en las canalopatías es aún más complicada si cabe. Sin embargo, existe consenso en el implante profiláctico de un DAI en pacientes con síndrome

de QT largo congénito que experimenten un síncope mientras reciben una dosis adecuada de betabloqueantes. (29)(30)

Otra entidad con un riesgo incrementado de AVM es el síndrome de Brugada. Actualmente se recomienda el implante de un DAI en prevención primaria en aquellos pacientes que presentan un ECG tipo 1 espontáneo y antecedentes de síncope de causa no filiada.(29)(30)

Un trabajo reciente ha intentado mejorar la estratificación del riesgo en pacientes con síndrome de Brugada, de acuerdo a la puntuación obtenida en función de 6 factores de riesgo: patrón tipo 1 espontáneo (1 punto), antecedente de síncope (2 puntos), AVM inducidas en el estudio electrofisiológico (2 puntos), antecedente familiar de MSC (1 punto), datos de disfunción sinusal (3 puntos) y el antecedente de una muerte súbita recuperada (4 puntos). Pacientes con 3 o más puntos en esta escala, mostraron un riesgo de muerte a 5 y 10 años cercano al 17%. (36)

2.1.6. OTRAS COHORTES DE PACIENTES

Los pacientes incluidos en los ensayos clínicos aleatorizados, anteriormente descritos y que han testado el papel del DAI profiláctico en distintas cohortes de pacientes con IC tenían una edad media de entre 60 y 65 años. En la actualidad, muchos de los posibles receptores de DAI tienen más de 80 años y suponen un subgrupo de población en los que el beneficio del implante de un DAI, especialmente en prevención primaria, no está demostrado en profundidad. Los resultados del estudio DANISH, indicaron que el beneficio pronóstico del DAI en el grupo de pacientes de mayor edad puede ser menor, y depende en gran medida de las comorbilidades asociadas.(12)(37)(38)(39) En consecuencia, la decisión de implantar un DAI en prevención primaria en este grupo debe basarse en un análisis individualizado, incorporando la presencia de otros factores competitivos de riesgo de muerte, así como las

preferencias del paciente tras haberle explicado detenidamente los pros y los contras tanto del implante como de no proceder con ello.

Otro grupo excluido sistemáticamente de los ensayos lo conforman los pacientes con IC en estadios avanzados, que están en lista de espera para un trasplante. Las guías también recomiendan el implante de un DAI en estos pacientes mientras permanezcan en clase funcional IV ambulatoria de la NYHA. (29)(30)(40)(41) Además, en los últimos años hemos sido testigos de un incremento en el uso de dispositivos de asistencia ventricular izquierda (DAVI) para este perfil de pacientes, aunque es cierto que la mayoría de ellos ya tienen un DAI en el momento del implante de la asistencia. Un metanálisis compuesto por varios estudios observacionales sugiere que el DAI no mejora el pronóstico en pacientes portadores de una asistencia ventricular,(42) posiblemente porque los episodios sostenidos de AVM son mejor tolerados hemodinámicamente en esta población. Recientemente, la AHA publicó un consenso sobre la terapia con dispositivos y el manejo de arritmias en receptores de DAVI, recomendando un enfoque individualizado para continuar y programar la terapia con DAI.(43) En el caso de pacientes con insuficiencia renal grave o en tratamiento renal sustitutivo, la decisión de implantar un DAI transvenoso debe ser sopesada cuidadosamente. Estos pacientes presentan un riesgo incrementado de infecciones relacionadas con el dispositivo, especialmente en aquellos casos que están en diálisis. Además, el pronóstico en esta población suele ser peor independientemente de la estrategia elegida. Sin embargo, un metaanálisis de estudios observacionales sugiere que el implante de una DAI se relaciona con una mayor supervivencia en pacientes con insuficiencia renal,(44) lo cual sustenta la recomendación de terapia con DAI en pacientes con insuficiencia renal siempre que presenten expectativas reales de supervivencia.

En los niños, la decisión es más compleja debido a problemas anatómicos, problemas de acceso venoso, un mayor riesgo de complicaciones, así como las complicaciones derivadas de la presencia de un DAI a largo plazo. En los pacientes con cardiopatías congénitas del adulto, se debe realizar una valoración muy cuidadosa en la que hay que tener en cuenta el acceso venoso y los problemas anatómicos derivados de su cardiopatía. Debe ser un equipo multidisciplinar quien tome la decisión de implantar un DAI en este tipo de pacientes, siempre de manera individualizada e implicando al paciente en la decisión final tras un proceso de información adecuado.

2.2. PREVENCIÓN SECUNDARIA

El papel del DAI en la prevención de eventos arrítmicos malignos en pacientes que ya han presentado un evento de MSC o TV/FV parece más establecido. Los ensayos clínicos aleatorizados que han demostrado el beneficio pronóstico del DAI en prevención secundaria se realizaron hace más de 20 años.

El estudio AVID (A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias) aleatorizó a 1016 pacientes con antecedente de parada cardiorrespiratoria (PCR) por FV, TV sostenida sincopal o TV mal tolerada hemodinámicamente en paciente con FEVI \leq 40 % al implante de un DAI o tratamiento antiarrítmico (con amiodarona o sotalol). Este ensayo fue interrumpido prematuramente por una reducción significativa de la mortalidad total en el brazo de DAI (15,8% frente a 24% en el grupo control, $p < 0,02$). Cabe destacar en este trabajo, que la recurrencia de TV y FV fue del 85% y 69% respectivamente a 3 años de seguimiento, aunque también es justo destacar el bajo porcentaje de pacientes que estaban recibiendo TMO para la IC. (45)

El estudio CASH (The Cardiac Arrest Study Hamburg) es un trabajo realizado en una población más pequeña de 191 pacientes con antecedente de MSC recuperada por AVM. Los pacientes se aleatorizaron a implante de DAI (55% epicárdico) o 4 brazos de tratamiento antiarrítmico, que se simplificaron en dos (amiodarona o metoprolol) por incremento en la mortalidad en los pacientes aleatorizados a flecainida y propafenona. Tras un seguimiento de 2 años, el DAI en comparación con ambos brazos de tratamiento médico redujo el riesgo de MSC, pero no de mortalidad por cualquier causa. Merece la pena destacar también, que no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes aleatorizados a metoprolol frente a amiodarona ni en el objetivo de muerte total ni de MSC. (7)

El último estudio en abordar el papel del DAI en prevención secundaria fue el CIDS (Canadian Implantable Defibrillator Study). Este trabajo publicado en el año 2000 incluyó a 659 pacientes que hubieran presentado una FV documentada, una PCR extrahospitalaria desfibrilada, TV sostenida sincopal, TV con frecuencia cardíaca (FC) > 150 lpm sintomática en paciente con FEVI \leq 35% o síncope con TV espontánea o TV sostenida en el estudio eletrofisiológico. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a implante de DAI (mayoritariamente endovenoso) o tratamiento con amiodarona. En este trabajo el implante de un DAI se asoció con tasas anuales menores de muerte total (8,3% frente a 10,2% en el grupo control) y de causa arrítmica (3% frente a 4,5% en el grupo control) aunque la diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa para ninguna de las dos comparaciones. (5)

Un metanálisis que agrupa los pacientes de estos tres ensayos clínicos demostró que la terapia con DAI en pacientes que sobrevivieron a una PCR o a una TV sostenida mal tolerada hemodinámicamente, se asoció con una reducción relativa de la mortalidad por todas las causas cercana al 28 %, y una reducción del 50 % en el riesgo de MSC, aunque este beneficio

fue estadísticamente significativo únicamente en el grupo de pacientes con FEVI \leq 35%.(6) Por lo tanto, las guías recomiendan el implante de un DAI en prevención secundaria en pacientes recuperados de un parada cardíaca secundaria a TV/FV y en aquellos que han experimentado una TV hemodinámicamente inestable o una TV sostenida estable no debida a causas reversibles.(29)(30) Esta recomendación es aplicable a pacientes con fracción de eyección conservada o reducida e independientemente de la presencia de enfermedad coronaria significativa, incluyendo también esta recomendación a pacientes afectos de diversas miocardiopatías hereditarias, cardiopatías congénitas y canalopatías.

3. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE MUERTE SÚBITA

El riesgo de MSC en pacientes con IC y FEVI reducida ha disminuido significativamente durante las dos últimas décadas, en gran parte debido a la introducción de nuevos tratamientos farmacológicos que han demostrado un impacto significativo en el pronóstico. Un análisis realizado en más de 40.000 pacientes incluidos en 12 ensayos clínicos de pacientes con IC y FEVI reducida, sin terapia DAI asociada, observó una reducción significativa del 44 % en la tasa de MSC a lo largo del tiempo (Figura 3).(13) Es muy llamativo que esta disminución observada fue paralela al incremento en los porcentajes de pacientes bajo TMO para la IC.

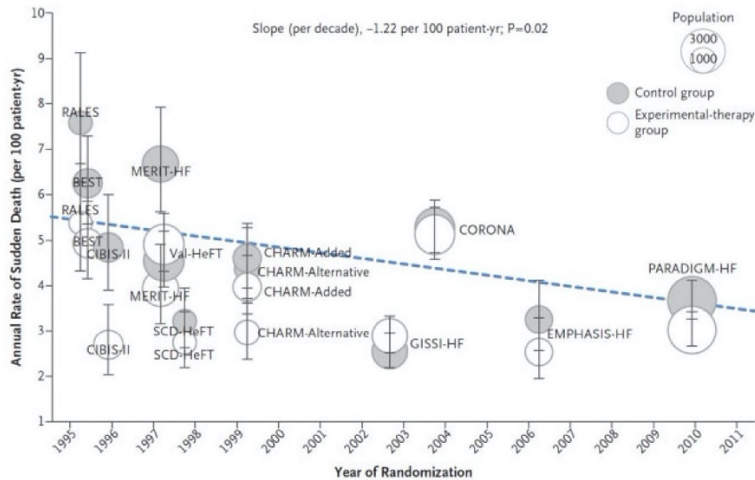


Figura 3. Evolución en las tasas de MSC en los ensayos clínicos de IC con FEVI reducida publicados entre 1995 y 2011. (13)

Los datos de la serie de pacientes de los ensayos MADIT ICD (MADIT-II, MADIT-CRT y MADIT-RIT) apoya esta teoría. En ellos, la incidencia de TV rápida potencialmente letal (FC > 200 lpm) a 3 años en disminuyó del 21% en MADIT-II (realizado en los años 1997-2001)(9) al 14% en MADIT-RIT (realizado en los años 2009-2011),(46) lo que sugiere que la mejoría en las tasas de TMO para la IC puede haber contribuido a la reducción observada en el riesgo de AVM y MSC. Estos hallazgos junto con los del estudio DANISH,(12) siembran la duda de si en la época contemporánea el implante de un DAI en prevención primaria de MSC tendría los mismos beneficios pronósticos, y enfatiza acerca de la necesidad de estudios contemporáneos que aborden esta posibilidad.

Por ello es necesario, incorporar a nuestra práctica herramientas de estratificación del riesgo de MSC que ayuden a tomar la decisión del implante profiláctico de un DAI. Dichas

herramientas se han centrado en parámetros clínicos, electrofisiológicos y de técnicas de imagen.

3.1. PARÁMETROS CLÍNICOS

Los datos de los principales ensayos clínicos de DAI en prevención primaria sugieren que existen diversas características clínicas, simples de determinar en la práctica clínica habitual, que pueden ser útiles para evaluar quién puede obtener menor beneficio del implante de un DAI en prevención primaria. Los primeros datos fueron extraídos de la cohorte de pacientes del estudio MADIT-II. (47) En el análisis realizado sobre esta población, se observó que el beneficio del DAI adoptaba una curva en forma de U (Figura 4) en la que pacientes de muy alto riesgo con comorbilidades, así como los pacientes con insuficiencia renal avanzada apenas obtenían beneficio en la supervivencia tras el implante de un DAI profiláctico, posiblemente debido a un mayor riesgo de muerte de causa no arrítmica. El mayor beneficio pronóstico tras el implante de un DAI se observó en pacientes que tenían al menos uno de los estos cinco factores de riesgo clínico: clase NYHA > 2, edad > 70 años, BUN > 26 mg/dL, anchura del QRS > 0,12 s y fibrilación auricular (FA). Por último, también se observó un beneficio pronóstico atenuado e incluso prácticamente ausente en los pacientes de menor riesgo, que no presentaban ninguno de los cinco factores de riesgo clínicos mencionados anteriormente. Así, la curva en forma de U de la eficacia del DAI derivada de esta cohorte sugiere que los pacientes con perfil de riesgo intermedio son los que más se benefician del implante de un DAI en prevención primaria. (47)

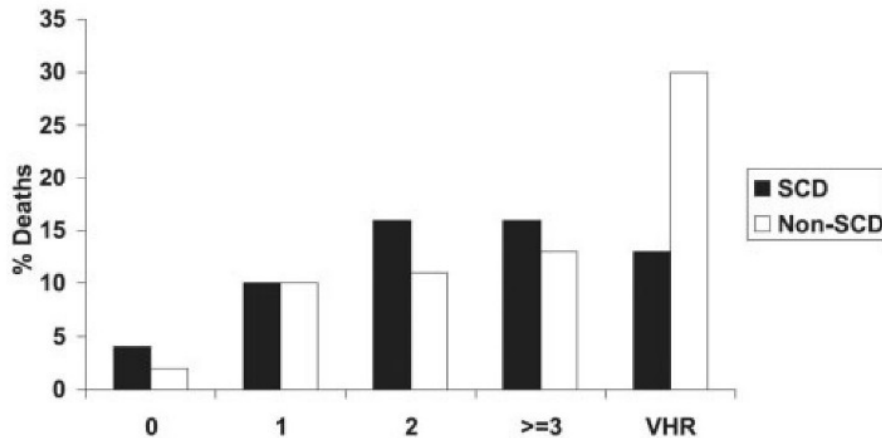


Figura 4. Tasas de MSC y muerte no súbita en el grupo convencional (sin DAI) en función del score de riesgo derivado de la cohorte del estudio MADIT II. (47)

La idea de desarrollar un score de riesgo clínico capaz de seleccionar un grupo de pacientes que obtengan un menor beneficio tras el implante de un DAI, también se aplicó con éxito en una modificación del Seattle Heart Failure Model que había sido previamente validado, en la población del ensayo SCD-HeFT.(48) En este trabajo la población se agrupó en quintiles de acuerdo con su riesgo de mortalidad por todas las causas a 4 años. El implante de un DAI en prevención primaria se asoció con un beneficio en términos de supervivencia en todos los quintiles, excepto en el grupo de mayor riesgo (Figura 5). Un trabajo más reciente aún, realizado en una cohorte de casi 100.000 pacientes con IC confirmó el poder predictor de muerte por cualquier causa del Seattle Heart Failure Model y estudió la aplicación de otro score clínico, el Seattle Proportional Risk Model. Este modelo demostró ser una herramienta útil en la predicción del riesgo de muerte de origen arrítmico, ya que fue capaz de seleccionar un grupo de pacientes de tan bajo riesgo de eventos arrítmicos, que apenas obtenían beneficio tras el implante de un DAI en prevención primaria. Todos estos enfoques clínicos muestran que una evaluación sencilla del riesgo de MSC basada en la determinación de una serie de

comorbilidades permite identificar a aquellos pacientes que obtienen un alto beneficio pronóstico frente a aquellos que muestran un beneficio menor.(49)

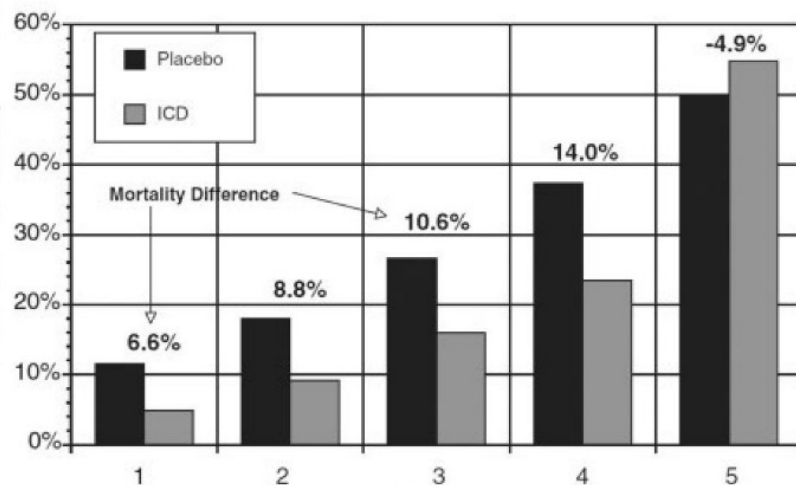


Figura 5. Seattle Heart Failure Model (muerte a 4 años) aplicado en una cohorte de pacientes con IC y FEVI deprimida para predecir el riesgo de MSC. (48)

3.2. PARÁMETROS ELECTROFISIOLÓGICOS

Varios parámetros basados en el ECG, incluida la anchura del QRS, el estudio de la fragmentación del QRS, el ECG de señal promediada, la alternancia en la onda T y las pruebas de función autonómica, han sido estudiados de un modo exhaustivo en el contexto de la predicción de AVM en pacientes con IC. (50)(51)(52) Aunque alguna de estas pruebas ha mostrado cierta utilidad, su valor predictivo positivo es insuficiente para extender su uso como una herramienta única de estratificación del riesgo de MSC. Los trabajos que han testado la utilidad de los estudios electrofisiológicos invasivos en la estratificación del riesgo de AVM han arrojado resultados contradictorios,(53)(54)(55) posiblemente debido a diferencias en la selección de pacientes, pero sobre todo en los distintos protocolos de

estimulación usados así como a los intervalos de tiempo entre el infarto del paciente y la realización del procedimiento.

Parece ser, que el papel de esta prueba invasiva en la predicción del riesgo de AVM puede residir en su uso combinado con parámetros clínicos y datos obtenidos por pruebas de imagen, para individualizar aún más la selección de los candidatos a implante de DAI.

3.3. PARÁMETROS DE IMAGEN

Desde hace varias décadas se ha establecido el vínculo entre una FEVI deprimida y el riesgo de MSC. Además, esta relación presenta un carácter directamente proporcional. Sin embargo, aunque la FEVI es un buen predictor de la mortalidad global, es algo menos precisa para predecir el desarrollo de AVM. (56)

La determinación de la FEVI por ecocardiografía no deja de ser una técnica que presenta limitaciones relacionadas tanto con el paciente, como en el operador como con el aparato. Por este motivo se han desarrollado técnicas de imagen cardíaca más sofisticadas, y que permiten una mejor evaluación de la escara miocárdica y del sustrato arrítmico. El objetivo es conseguir un mayor valor predictivo del desarrollo de AVM y MSC que el obtenido mediante la determinación de la FEVI por ecocardiografía convencional. Estas técnicas incluyen el estudio de la deformación o strain miocárdico, la tomografía computarizada por emisión de fotones (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET). (57)(58)(59)

Otra de las herramientas que ha probado su beneficio en la estratificación del riesgo de MSC es la resonancia magnética cardíaca (RMC). Esta técnica de imagen permite una evaluación exhaustiva de la cicatriz miocárdica, lo cual se ha demostrado eficaz a la hora de estratificar el riesgo de muerte y AVM en la población de pacientes tras un IAM. (60)(61) La principal ventaja de la RMC sobre la SPECT o la PET es que la resolución espacial es mucho mejor y

además, la RMC no depende de la perfusión vascular, por lo que también se puede utilizar para identificar cicatrices en pacientes con miocardiopatía dilatada de origen no isquémico. Además, la RMC no solo proporciona información la distribución de la cicatriz y la masa miocárdica escurada, sino también es capaz de distinguir entre diferentes tipos de cicatrices, lo que proporciona información valiosa a la hora de dirigir la ablación por sustrato en un estudio electrofisiológico. Varios estudios han demostrado que la heterogeneidad tisular en la zona del periinfarto, se asocia con el sustrato proarrítmico y resulta uno de los predictores más fuertes de arritmias ventriculares y terapias apropiadas del DAI.(62) Esto sugiere que la RMC puede utilizarse para mejorar la estratificación del riesgo de MSC en candidatos a DAI con IC de etiología tanto isquémica como no isquémica. No obstante, la mayor parte de los estudios descritos anteriormente evaluaron la relación entre las anomalías del sustrato arrítmico detectadas mediante RMC y el riesgo de intervenciones del DAI, pero ninguno ha estudiado el valor adicional de la RMC a la hora de guiar la indicación de DAI en prevención primaria frente a las indicaciones clásicas.

3.4. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN LA POBLACIÓN GENERAL

La mayoría de los estudios sobre estratificación del riesgo de muerte súbita han puesto el foco en el grupo de pacientes con IC y FEVI deprimida. Desde una perspectiva a gran escala, lo ideal sería una herramienta que ayudara a identificar a aquellas personas de la población general con mayor riesgo de AVM para así generar el mayor impacto posible en la disminución de la incidencia de MSC. Debido a que la principal causa de MSC en la población general es la cardiopatía isquémica aguda la mejor estrategia a seguir sería la de identificar a aquellas personas en riesgo de un evento aterosclerótico agudo. Sin embargo, actualmente no existen métodos precisos disponibles para identificar a las personas con

riesgo de rotura de placa. En este campo se han estudiado determinadas herramientas como la determinación de biomarcadores (pro-BNP), ácidos grasos no esterificados, interleucina-6 y otros anticuerpos circulantes (63)(64)(65)(66). También han tenido su papel nuevas técnicas de imagen que permiten una mejor caracterización de la placa aterosclerótica (67)(68) y el estudio de parámetros electrocardiográficos como el retraso de la conducción intraventricular y la repolarización precoz (69)(70)(71). Sin embargo, ninguna de estas herramientas ha demostrado una utilidad significativa a la hora de proporcionar una mejor estratificación del riesgo de MSC en la población general más allá de la estratificación tradicional del riesgo de enfermedad arterial coronaria. Además, la baja prevalencia en la población general de cada uno de estos parámetros supone una limitación a la hora de extender su utilidad en el cribado a gran escala. Probablemente el futuro vaya encaminado al cribado a gran escala de varios de estos marcadores utilizando grandes bases de datos poblacionales en combinación con técnicas de diagnóstico genético que seleccionen a pacientes con mayor predisposición a eventos arrítmicos.

4. DISPOSITIVOS: TIPOS, CABLES Y PRUEBAS DURANTE EL PROCEDIMIENTO

La evolución tecnológica que ha experimentado el DAI en los últimos años ha hecho que pase de ser un dispositivo rudimentario, capaz únicamente de administrar descargas de alta energía frente a arritmias que superasen un determinado punto de corte de frecuencia cardíaca, a ser dispositivos tremendamente sofisticados que presentan la posibilidad de administrar terapias menos agresivas para abortar los eventos arrítmicos malignos, de discriminar de un modo más preciso el origen de las taquicardias e incluso capaz de combinarse con la terapia de resincronización cardíaca (TRC) para ofrecer una mejoría añadida en el pronóstico. Una

vez que se toma la decisión de proceder con el implante de un DAI, se debe aplicar el cuidado apropiado en la elección del dispositivo, los cables y las pruebas a realizar durante el implante.

4.1. DAI MONOCAMERAL FRENTE A DAI BICAMERAL.

En pacientes que no son candidatos a TRC, se debe tomar la decisión de implantar un dispositivo monocameral o bicameral. El valor añadido de implantar un cable en la aurícula derecha se fundamenta en evitar terapias inapropiadas. El problema es que diversos ensayos clínicos y metanálisis en este campo han arrojado resultados heterogéneos en cuanto al beneficio del DAI bicameral frente a monocameral en relación con las tasas de hospitalización, mortalidad y sobre todo terapias inapropiadas. (72)(73)(74)(75)(76) Este aspecto será abordado de un modo más extenso posteriormente, pero hay que destacar que las guías americanas del año 2008 eliminaron la recomendación de que la elección de un DAI bicameral estuviera basada en el antecedente de taquiarritmias supraventriculares.(77)(78) Por lo tanto, existe acuerdo general en implantar un DAI monocameral salvo en casos con necesidad de estimulación auricular por bradicardia sinusal sintomática o síndrome del seno enfermo. (73)(74)(75) Otros candidatos posibles a dispositivos de bicamerales son aquellos con historia de arritmias auriculares paroxísticas, especialmente FA en los cuales se pueden activar algoritmos que aplican terapias auriculares para disminuir el riesgo de recurrencia de la FA. Otras enfermedades como la MCH, con gradiente obstructivo en el tracto de salida del VI y los pacientes con distrofia miotónica (enfermedad de Becker o Duchenne) también pueden beneficiarse del uso de un DAI bicameral.

Existe a disposición, en el mercado un DAI monocameral que incorpora un electrodo flotante en la aurícula destinado a realizar la detección de la señal auricular (modo VDD-like) y que

puede ser útil en pacientes que tienen o están en riesgo de taquiarritmias auriculares para ayudar así a los algoritmos de discriminación del ritmo cardíaco sin incrementar el riesgo derivado del implante de un cable adicional en la aurícula. (79)

Por lo tanto, la decisión del implante de un DAI bicameral debe adoptarse teniendo en cuenta un completo conocimiento de los datos disponibles, y el equilibrio entre los beneficios de un sistema bicameral y los riesgos potenciales de luxación, mal funcionamiento, mayor gasto total y menor durabilidad de la batería que ello conlleva.

4.2. TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA

Alrededor de un tercio de los pacientes con IC y FEVI reducida tienen además un QRS ensanchado, principalmente en forma de bloqueo completo de rama izquierda del haz de his (BCRIHH), lo cual conlleva en muchos casos a la presencia de asincronía electromecánica, deletérea para la función cardíaca. (80) El retardo en la activación eléctrica del VI y la consiguiente activación precoz del VD da lugar a que la primera región del VI en contraerse sea el septo interventricular. La contracción precoz de la cara septal del VI en la fase de contracción isovolumétrica produce un estiramiento de la pared lateral que todavía no está activada, retardando el aumento de la presión intracavitaria y el cierre de la válvula mitral. La posterior activación y contracción de la pared lateral en sístole tardía o incluso postsistólica genera un estiramiento de la región anteroseptal y todo ello conlleva que la máxima presión intraventricular se alcance en diástole. Esto da lugar a una contracción inefectiva, una reducción de la fracción de eyección y del gasto cardíaco. Además, la contracción adelantada del ventrículo derecho afecta también a la interdependencia ventricular. Esta falta de sincronía interventricular puede producir una inversión del septo hacia el VI en telediástole ventricular izquierda, lo que supone una dificultad al llenado

aumentando más la presión telediastólica del VI. Además, la contracción tardía de la pared lateral del VI implica un desplazamiento del septo hacia el VD durante la fase de llenado pasivo del VD, dificultándolo.(81) La TRC tiene como objetivo corregir todos estos cambios fisiopatológicos y restaurar la sincronía intra e interventricular.

En los pacientes con síntomas de IC, FEVI reducida y QRS ensanchado, debe considerarse el implante de un DAI con terapia de resincronización cardíaca (DAI-TRC). Las recomendaciones para el implante de un DAI-TRC varían entre clase I o II dependiendo de la anchura y morfología del QRS y la clase funcional de la NYHA.(82)(83)(84) Las principales indicaciones de DAI-TRC de la ESC y de las sociedades americanas se resumen en la Tabla 2. En general, existe acuerdo y evidencia científica sólida en que los pacientes con QRS > 150 ms y BCRIHH son los que más beneficio obtienen tras el implante de un resincronizador cardíaco. Dicho beneficio se atenúa en pacientes con duración QRS > 150 ms sin BCRIHH o en aquellos con duración del QRS <150 ms que presenten BCRIHH. Es muy controvertido el papel que juega la TRC en pacientes con QRS duración <150 ms sin BCRIHH.(85) Los pacientes con IC y FEVI reducida que precisen de estimulación antibradicardia y sea esperable altas tasas de estimulación ventricular, se benefician a su vez del implante de un DAI-TRC ya que está ampliamente demostrado los efectos deletéreos que tiene la estimulación crónica desde el ápex del VD sobre la función sistólica ventricular izquierda.(86)

Las recomendaciones difieren para los pacientes en clase II de la NYHA sin BCRIHH. Las recomendaciones europeas de la ESC proporcionan una recomendación de Clase IIb para estos pacientes, mientras que las guías americanas directamente no recomiendan la TRC en pacientes con IC que no presenten un QRS con morfología de BCRIHH (Clase III). Esto puede deberse a los resultados del seguimiento a largo plazo de estudio MADIT-CRT que

sugirió que existía una mayor mortalidad con la TRC en pacientes sin BCRIHH en CF de la NYHA I o II.(87)

Las recomendaciones europeas de la ESC no recomiendan (Clase III) la TRC en pacientes con un QRS entre 120 y 129 ms, basadas en los resultados del ensayo clínico Echo CRT que demostró una mayor mortalidad cardiovascular y total en este perfil de pacientes tras el implante de un resincronizador cardíaco (88) Cabe señalar que, hasta la fecha, los intentos de evaluar la disincronía mecánica (detectada por ecocardiograma u otras modalidades de imagen) no han tenido éxito a la hora de seleccionar candidatos óptimos a TRC con QRS estrecho.(89) Hasta la actualidad, el único criterio válido de asincronía electromecánica es la presencia de un QRS ensanchado y especialmente si presenta una morfología de BCRIHH.(83)

Tabla 2. Comparación entre las directrices europeas y americanas para el implante de un dispositivo con TRC.

	DIRECTRICES ESC	DIRECTRICES AMERICANAS
FEVI \leq35 %+ Clase III-IV NYHA		
QRS < 150 ms + BCRIHH	Clase I, nivel evidencia: B	Clase IIa, nivel evidencia: B
QRS < 150 ms sin BCRIHH	Clase IIb, nivel evidencia: B	Clase IIb, nivel evidencia: B
QRS > 150 ms + BCRIHH	Clase I, nivel evidencia: A	Clase IIa, nivel evidencia: A
QRS > 150 ms sin BCRIHH	Clase IIa, nivel evidencia: B	Clase IIa, nivel evidencia: A
FEVI \leq35 %+ Clase II NYHA		
QRS < 150 ms + BCRIHH	Clase I, nivel evidencia: B	Clase IIa, nivel evidencia: B
QRS < 150 ms sin BCRIHH	Clase IIb, nivel evidencia: B	Clase III, nivel evidencia: B
QRS > 150 ms + BCRIHH	Clase I, nivel evidencia: A	Clase I, nivel evidencia: B
QRS > 150 ms sin BCRIHH	Clase IIa, nivel evidencia: B	Clase IIb, nivel evidencia: B
FEVI \leq35 %+ Clase I NYHA		
QRS > 150 ms + BCRIHH de etiología isquémica	No recomendado	Clase IIb, nivel evidencia: C

4.3. DAI SUBCUTÁNEO

El DAI subcutáneo presenta un diseño novedoso que evita la necesidad de un hardware intravascular e intratorácico y está destinado a evitar las limitaciones de los sistemas transvenosos, principalmente las infecciones asociadas a la presencia de un material extraño en contacto directo con la circulación sistémica. Desde su introducción, el DAI subcutáneo se ha convertido en una alternativa atractiva para los candidatos a DAI, y su uso ha aumentado significativamente,(90) aunque los ensayos clínicos aleatorizados que han estudiado las ventajas de los DAI subcutáneos frente a los dispositivos transvenosos no han demostrado un beneficio sistemático y claro del DAI subcutáneo.(91) Las principales limitaciones del DAI subcutáneo consisten en que son dispositivos incapaces de proporcionar

estimulación antibradicardia, así como terapias de estimulación antitaquicardia (EAT) para la eliminación de TV sin necesidad de choques de alta energía, sin olvidar que no son compatibles con resincronizadores cardíacos. (29)(30) Sin embargo, determinados pacientes pueden beneficiarse del implante de un DAI subcutáneo, las guías de práctica clínica recogen la posibilidad de implantar este tipo de dispositivos con una indicación IIa.(29)(30) Un perfil de candidatos lo constituyen los pacientes más jóvenes en los cuales resulta interesante evitar las complicaciones derivadas de los cables transvenosos a largo plazo.(92)(93) Por lo tanto, pacientes con arritmias hereditarias, como el síndrome de Brugada o la MCH, que generalmente no suelen precisar EAT para finalizar los eventos arrítmicos, son buenos candidatos. El DAI subcutáneo también puede ser una opción atractiva en algunos pacientes con cardiopatías congénitas, aunque más por criterios anatómicos que clínicos.

4.4. LOCALIZACIÓN DEL CABLE DE DESFIBRILACIÓN.

La localización final del cable de desfibrilación también ha sido objeto de estudio, especialmente la comparación entre posiciones apicales y no apicales dentro del VD. Diversos estudios no han observado diferencias significativas a nivel clínico entre ambas posiciones. Un reciente metaanálisis de cuatro ensayos clínicos no encontró diferencias significativas en los tiempos del procedimiento de implante, la tasa de choques apropiados e inapropiados, y la mortalidad total entre posicionar el cable de desfibrilación en posición apical frente a no apical.(94) En los pacientes candidatos a TRC, se debe buscar la mayor distancia física y electromecánica entre el cable del VI y el cable de desfibrilación. Por este motivo el implante del cable del ventrículo derecho en posición no apical se ha asociado con una QRS más estrechos pero esto no se ha traducido en diferencias significativas en eventos duros como la mortalidad total.(95)

4.5. SELECCIÓN DEL TIPO DE CABLE

Existen pocos estudios que hayan comparado el rendimiento de los distintos tipos de cables disponibles en el mercado. La mayoría de los cables disponibles ofrecen un rendimiento sólido con pocas excepciones. En la actualidad parece extendido el uso de cables de desfibrilación con una sola bobina. En teoría los cables con dos bobinas de desfibrilación ofrecen mayores posibilidades éxito en la conversión a ritmo sinusal de una AVM, ya que tienen más vectores posibles de desfibrilación y un umbral de desfibrilación menor que los cables con una sola bobina. Sin embargo, existe una preocupación creciente acerca de la supervivencia del cable a largo plazo y sobre todo los riesgos asociados con la extracción de cables implantados de manera crónica. La extracción de cables de desfibrilación que poseen una segunda bobina de desfibrilación a la altura de la vena cava superior (bibobina), presenta una tasa de complicaciones graves claramente superior.⁽⁹⁶⁾ Además, la reducción en el umbral de desfibrilación con la bobina situada en la vena cava superior es poco significativa y pierde relevancia en los dispositivos de nueva generación, los cuales poseen tiempos de carga mejorados.

4.6. TEST DE DESFIBRILACIÓN

Durante el implante de un DAI se pueden realizar pruebas para determinar el teórico éxito que tendría el dispositivo a la hora de abortar una AVM potencialmente letal que ocurriera en el futuro. Varias pruebas han sido estudiadas en este campo, pero probablemente el test de desfibrilación ha sido la más extendida y aplicada en los laboratorios de electrofisiología. Sin embargo, la realización rutinaria de esta prueba ha perdido protagonismo debido mejoría en la técnica de implante y sobre todo al desarrollo de dispositivos con un tiempo de carga

más rápido. Los resultados de dos ensayos clínicos han apoyado el abandono de estas pruebas: el estudio NORDIC ICD (NO Regular Defibrillation Testing in Cardioverter Defibrillator Implantation) (97) y el estudio SIMPLE (Shockless IMPLand Evaluation) (98) En ambos estudios se aleatorizaron pacientes tras el primoimplante de un DAI a realizar el test de desfibrilación frente a no hacerlo, y si tras realizarlo el umbral era alto se procedía a revisión del sistema recién implantado.

La realización sistemática del test de desfibrilación no demostró un beneficio significativo a largo plazo, en cuanto a la eficacia del primer choque (NORDIC ICD) o el objetivo combinado de choque apropiado fallido o muerte arrítmica (SIMPLE). Estos hallazgos justifican las recomendaciones actuales de no realizar el test de desfibrilación de rutina en pacientes sometidos al primoimplante de un DAI mientras este se realice por vía izquierda y el cable de desfibrilación se implante en el ápex del VD. (99) Existen determinados factores claramente relacionados con un mayor umbral de desfibrilación como el implante por vía venosa derecha o el implante en pacientes bajo tratamiento médico con fármacos antiarrítmicos. Ambos ensayos mencionados anteriormente excluyeron a este perfil de pacientes, así como por supuesto los DAI subcutáneos, que no estaban comercializados en ese momento. El papel actual de la prueba de desfibrilación depende de un juicio y escenario clínico adecuados, y debe reservarse para confirmar la eficacia de la desfibrilación en aquellos pacientes a los que se les practica una revisión del sistema tras haber padecido una descarga fallida del DAI, pacientes que se someten al implante de un DAI subcutáneo o pacientes que se someten a un implante de un DAI endovenoso por el lado derecho, especialmente si se utilizan cables de desfibrilación con una sola bobina.

5. PROGRAMACIÓN DE LOS DISPOSITIVOS

El principal mecanismo por el que el DAI es capaz abortar un episodio de MSC y de esa manera reducir la mortalidad total es mediante la correcta detección y tratamiento de AVM potencialmente letales que se presentan en pacientes de riesgo.(9)(10)(100) Tradicionalmente estos dispositivos eliminaban este tipo de taquiarritmias malignas mediante la administración de descargas de alta energía. El problema radica en que las descargas de alta energía tienen una doble vertiente y poseen efectos deletéreos dando lugar no sólo a un deterioro importante en la calidad de vida de los pacientes,(101) sino a un aumento de la morbilidad e incluso de la mortalidad, (102)(103)(104) especialmente en situaciones en los que las AVM se vuelven incesantes o en fase de tormenta arrítmica.(105)(106) Por este motivo, se han desarrollado algoritmos capaces de administrar EAT consistente en trenes de impulsos que penetraran dentro del circuito de reentrada de la taquicardia y de esa manera pudieran finalizarla sin la necesidad de una descarga de alta energía.

Por otro lado, es bien conocido que muchas de las AVM de los pacientes portadores de DAI a pesar de ser sostenidas, se pueden autolimitar. Por lo tanto, si la programación del DAI está dirigida a la terminación precoz de dicha AVM, la terapia prevista será capaz de terminar con dicha arritmia cuanto antes, sin dar tiempo a que se hubiera acabado de manera espontánea.

Debido a este factor, en los últimos años se ha producido un cambio en la programación de los pacientes portadores de DAI, encaminada no al mero hecho de acabar con la AVM que puede poner en riesgo la vida del paciente, sino a evitar o retrasar la terapia, lo que teóricamente conllevaría reducir el porcentaje de descargas totales. Con este fin se han llevado a cabo en los últimos años diversos estudios encaminados a analizar la incidencia de cualquier tipo de descarga en función de los diversos modos de programación, siempre comparando maneras convencionales, encaminadas a terminar cuanto antes con el episodio

arrítmico con otras basadas en la prolongación de los tiempos de reconocimiento de la AVM antes de aplicar la terapia de modo que el dispositivo permita el fin espontáneo de la taquicardia y solo aplicaría una descarga de alta energía a aquellas taquiarritmias con un perfil electrofisiológico más peligroso como aquellas con longitudes de ciclo cortas.

5.1. TIPOS DE TERAPIA

Se describen distintos tipos de terapia en función de la taquiarritmia que motiva la terapia aplicada por el DAI.

5.1.1. TERAPIA APROPIADA

Cualquier terapia, ya sea EAT o descargas de alta energía administradas a arritmias ventriculares sostenidas (TV o FV) o mal toleradas hemodinámicamente. (99)

5.1.2. TERAPIA INAPROPIADA

Cualquier terapia administrada frente a ritmos distintos de una arritmia ventricular sostenida o mal tolerada hemodinámicamente. Los posibles desencadenantes de este tipo de terapias puede ser ritmos supraventriculares, como la taquicardia sinusal, FA, flutter auricular, TSV reentrantes o taquicardias auriculares. Así mismo también pueden causar terapias inapropiadas la inadecuada interpretación de determinadas señales, como la sobredetección de la onda T, interferencia electromagnética, extrasistolia ventricular frecuente, episodios de TV no sostenidas, miopotenciales, señales producidas por otros dispositivos (neuroestimulador, dispositivos de asistencia ventricular, marcapasos...) o problemas del cable como luxación, defectos del aislamiento, fractura o fallos en la conexión al generador. (99)

5.1.3. TERAPIA EVITABLE

Se define como terapia evitable a aquella terapia administrada sobre arritmias que se espera sean bien toleradas hemodinamicamente. Ejemplos de este tipo de arritmias, son TV autolimitadas, arritmias ventriculares susceptibles de ser terminadas con EAT. Esta definición puede incluso abarcar a muchas terapias apropiadas e inapropiadas. (99)

5.1.4. TERAPIA FANTASMA

Se entiende como terapia fantasma a aquellas situaciones en las que el paciente refiere haber recibido una descarga, pero en realidad la interrogación del dispositivo determina que no ha ocurrido ningún tipo de arritmia ni terapia. (99)

5.2. PROGRAMACIÓN CONVENCIONAL FRENTE A PROGRAMACIÓN RETRASADA: EVIDENCIA CIENTÍFICA

Diversos estudios han abordado la forma de programación óptima encaminada a que el dispositivo aplique la terapia más apropiada para eliminar el episodio de AVM potencialmente letal, sin intervenir sobre otros eventos arrítmicos menos peligrosos sin que ello ponga en riesgo la vida del paciente. Han sido un total de seis trabajos, cuatro de ellos ensayos clínicos aleatorizados y dos estudios observacionales. Las características básicas de cada uno de ellos se resumen en la Tabla 3 y las distintas estrategias de programación testadas en la Tabla 4.

Tabla 3. Principales características de los estudios de programación convencional frente a programación retrasada.

	N	TIPO	INDICACIÓN	EDAD	DAI	DAI-TRC	FEVI
EMPIRIC	900	A	Primaria/ secundaria	65±12	100%	-	32±12 %
PREPARE	1389	O	Primaria	65±11	65%	35%	27±10 %
RELEVANT	324	O	Primaria	64±11	-	100%	25± 5 %
MADIT-RIT	1500	A	Primaria	63±12	49,5 %	50,5 %	26±7%
ADVANCE III	1902	A	Primaria/ secundaria	65±11	59,3 %	40,7 %	30±10%
PROVIDE	1670	A	Primaria	64±13	59,5 %	40,5 %	27±9%

5.2.1. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

5.2.1.1. MADIT – RIT (Multicenter automatic defibrillator implantation trial– reduce inappropriate therapy)(46)

El estudio MADIT-RIT es un ensayo clínico aleatorizado de pacientes tras implante de DAI convencional o DAI-TRC. Se incluyeron 1.500 pacientes que fueron aleatorizados 1:1:1 a los tres grupos de programación, comparando el brazo convencional con cada uno de los otros dos.

1. Convencional, con dos zonas:
 - a. Zona de TV de 170 a 199 lpm con 2,5 s de detección y discriminadores auriculares activados
 - b. Zona de TV rápida a 200 lpm con 1 s de detección.
2. Alta frecuencia, con dos zonas:

- a. Zona FV a 200 lpm con 2,5 s de detección y terapias.
 - b. Monitor de 170 a 199 lpm.
3. Terapia retrasada, con tres zonas:
- a. Zona FV > 250 lpm con 2,5 s de detección antes del choque.
 - b. TV rápida > 200 lpm con 12 s de detección.
 - c. TV de 170 a 199 lpm con 60 s de detección.

En todas las zonas con terapia se programaba EAT antes de administrar el choque. El objetivo primario fue la incidencia de terapias inapropiadas, (tanto con EAT como con choque) y los secundarios fueron muerte por cualquier causa o síncope.

Tras un seguimiento medio de 1,4 años, la incidencia total de descargas inapropiadas se redujo de un modo significativo en los grupos de alta frecuencia y terapia retrasada en comparación con el grupo convencional. La incidencia de cualquier tipo de terapia fue también menor, principalmente a expensas en la reducción de EAT.

La mortalidad fue significativamente mayor en el grupo de terapia convencional que en los otros dos grupos de programación retrasada, viéndose reducida en un 55 % en el grupo de alta frecuencia ($p = 0,01$) y en un 44 % ($p = 0,06$) en el grupo de terapia retrasada. Además, merece la pena destacar otro resultado interesante y es que la incidencia de síncope fue similar en los tres grupos de estudio.

5.2.1.2. EMPIRIC (Comparison of empiric to physician-tailored programming of implantable cardioverter-defibrillators)(107)

Este estudio incluyó 890 pacientes portadores de DAI con indicación tanto en prevención primaria como secundaria, que fueron aleatorizados a dos tipos de programación:

1. Programación empírica, compuesta por 3 zonas:
 - a. Zona de FV a partir de 250 lpm, con intervalo de detección de 18/24 latidos y solo descargas de alta energía.
 - b. Zona de TV rápida vía FV a 200 lpm con intervalo de detección de 18/24 latidos y terapia de EAT más descargas.
 - c. Zona de TV 150 lpm con 16 latidos de intervalo de detección y EAT más descargas.
2. Programación convencional, elegida por el grupo implantador individualizada para cada paciente y acorde a planteamientos convencionales.

Tras un seguimiento medio fue de un año el porcentaje de pacientes con descargas apropiadas por TV/FV fue menor en el grupo de programación empírica que en el convencional (22,3 % frente a 28,7%), aunque no alcanzó significación estadística. El tiempo a la primera terapia (TV/FV) fue mayor en los pacientes con programación empírica, aunque no alcanzó significación estadística (HR = 0,80; intervalo de confianza al 95 % 0,56 a 1,14; p = 0,297). Sin embargo, no hubo diferencias en la incidencia de síncope entre ambos grupos.

La mortalidad en el grupo de programación empírica frente a la convencional fue de 5,3 % y 6,5 % respectivamente, lo cual reafirma la seguridad de la terapia empírica frente a la convencional.

Merece la pena destacar que el número de episodios tratados con EAT fue significativamente mayor en el grupo de terapia empírica frente a la convencional (94,8 % y 87,9 % respectivamente; p < 0,001), y lo cual se tradujo en que un menor número de episodios de TV precisaran descargas de alta energía para su finalización (12,7 % frente a 21,1 %; p <

0,001). La eficacia de la EAT para finalizar episodios de TV con FC < 200 lpm fue del 92% (sin diferencias entre ambos grupos de programación), mientras que para aquellos episodios de TV con FC > 200 lpm, tanto solo fue del 75%. La programación empírica mostró una tendencia a una menor aceleración de las TV, aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

5.2.1.3. PROVIDE (Primary prevention indication to prolong time to first shock)(108)

El estudio PROVIDE es un ensayo multicéntrico, en el que se incluyeron 1670 pacientes con indicación de DAI o DAI-TRC en prevención primaria que fueron aleatorizados 1:1 en dos grupos de programación:

1. Experimental, con 3 zonas de terapia:
 - a. FV a 250 lpm, con 12 latidos de detección y solo descargas.
 - b. TV rápida entre 214 a 250 lpm, con 18 latidos de detección, una secuencia de EAT y descargas.
 - c. TV lenta entre 180 a 214 lpm, con 25 latidos de detección, dos EAT y descargas.

2. Control, con tres zonas:
 - a. Zona de FV con 12 latidos de detección y descargas.
 - b. TV rápida entre 181 y 214 lpm, con 12 latidos de detección, dos secuencias de EAT y descargas.
 - c. Zona monitor para TV lenta entre 150 y 181 lpm.

Tras un seguimiento medio de 515 ± 242 días, un total de 202 pacientes recibieron una descarga por cualquier causa (82 en grupo experimental y 120 en el control). La media de tiempo hasta el primer choque fue significativamente mayor en el grupo experimental frente al control (13,1 frente a 7,8 meses, respectivamente; $p < 0,005$). Tras ajuste por edad, sexo y tipo de cardiopatía se obtuvo una reducción significativa de las descargas totales del 41% a favor del grupo experimental. Aunque no hubo diferencias en el tiempo a la primera descarga apropiada, sí fue significativamente más largo para las descargas inapropiadas en el grupo experimental. La reducción de terapias totales administradas entre el grupo experimental y el grupo control fue especialmente significativa en relación con las EAT, siendo del 30,9% y del 11,9% ($p < 0,001$) respectivamente.

Al igual que en los trabajos previamente mencionados, no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de síncope entre grupos (0,012 eventos / paciente en el grupo experimental y 0,017 eventos / paciente en el grupo control; $p = 0,49$), y, además la mortalidad en el grupo experimental fue significativamente menor que en el grupo control (21% frente a 26,8% respectivamente; HR 0,7, intervalo de confianza al 95%: 0,50 a 0,98; $p = 0,036$).

5.2.1.4. ADVANCE III (Avoid delivering therapies for nonsustained arrhythmias in ICD patients III)(109)

El estudio ADVANCE III es también un ensayo multicéntrico y aleatorizado que incluyó a 1902 pacientes con indicación de DAI o DAI-TRC en prevención primaria. El 40,7 % de los pacientes recibió un DAI-TRC y el 59,3 % un DAI convencional. Los dos brazos de programación al que los pacientes fueron aleatorizados fueron:

1. Detección prolongada, con dos zonas:
 - a. Zona FV por encima de 180 lpm con 30/40 latidos de detección, una EAT y descargas.
 - b. Zona monitor por debajo de 180 lpm.
2. Estándar/convencional, con dos zonas:
 - a. Zona FV por encima de 180 lpm con 18/24 latidos de detección, una EAT y descargas.
 - b. Zona monitor por debajo de 180 lpm.

La principal novedad entre ambas programaciones es el tiempo de detección que pasa de 18/24 a 30/40 latidos. Tras un seguimiento medio de 12 meses, el grupo de detección prolongada frente al grupo convencional tuvo una menor incidencia de terapias totales (42 y 67 /100 pacientes/año respectivamente; $p < 0,001$) y de terapias mediadas por EAT (23 y 37/100 pacientes/año; $p < 0,001$). La incidencia en las descargas de alta energía también fue menor, aunque no alcanzó la significación estadística (19 y 30/100 pacientes/año; $p =$ no significativa).

Tampoco en este estudio se encontraron diferencias en la incidencia de síncope entre ambos grupos (3,1 /100 pacientes/año en el detección prolongada y 1,9 / 100 pacientes/año en el grupo control) ni tampoco en la mortalidad (5,1 % y 5,8 % respectivamente).

5.2.2. ESTUDIOS OBSERVACIONALES

5.2.2.1. PREPARE (Primary prevention parameters evaluation)(110)

El estudio PREPARE es un trabajo observacional, prospectivo, que incluyó a 700 pacientes con indicación de DAI o DAI-TRC en prevención primaria, los cuales se compararon con una cohorte histórica de pacientes incluidos en los estudios MIRACLE-ICD (415 pacientes) y EMPIRIC (276 pacientes). La programación del estudio PREPARE incluía tres zonas:

1. FV a partir de 250 lpm, con solo descarga
2. Zona de TV (vía FV) a partir de 182 lpm, con una secuencia de EAT y descargas.
3. Zona monitor para TV entre 167 lpm y 182 lpm, con 32 latidos de detección.

El objetivo primario fue un denominado índice de morbilidad que resultaba del combinado de tres factores (cualquier descarga ya sea apropiada o inapropiada, síncope por TV y TV/FV no tratadas) entre el número de meses de seguimiento. Al ser un estudio prospectivo, había diferencias en el número de pacientes con DAI-TRC entre la población PREPARE (35%) y la población control (60%).

El índice de morbilidad a un año de seguimiento fue menor en el grupo PREPARE frente al control (0,26 y 0,69 respectivamente; $p < 0,001$). De la misma manera, la proporción de cualquier tipo de descarga fue menor en el grupo PREPARE (8,5 % frente a 16,9 %; $p < 0,01$) ajustado a cualquier variable de control, en especial para episodios de verdaderas TV/FV (5,4 % frente a 9,4 %; $p < 0,01$).

En este trabajo observacional también se observó una menor mortalidad en el grupo PREPARE frente al grupo control (4,9 % y 8,7 % respectivamente; $p < 0,001$), aunque ello no alcanzó significación estadística cuando se ajustaron las diferentes variables del estudio.

5.2.2.2. RELEVANT (Role of long detection window programming in patients with left ventricular dysfunction, non-ischemic etiology in primary prevention treated with a biventricular ICD) (111)

El estudio RELEVANT se trata del segundo trabajo prospectivo y observacional realizado en este campo en importancia. Es un estudio con una muestra menor, de 164 pacientes con miocardiopatía de origen no isquémico en clase funcional I-II de la NYHA e indicación de DAI-TRC en prevención primaria, que se compararon con otro grupo de pacientes portadores de DAI con programación convencional.

La programación del estudio RELEVANT era similar a la del estudio PREPARE, con las mismas zonas de terapia y duración, con secuencia de EAT similar, con 8 latidos al 88% de la longitud de ciclo de la TV. Esta estrategia se comparó con una programación control sobre 160 pacientes, pero en la cual la duración requerida en la zona de TV (vía FV) era de 12/16 intervalos de detección en vez de los 30/40 del RELEVANT.

La reducción de eventos que recibieron terapia en el grupo RELEVANT fue muy significativa, y de hecho se detectaron un total de 325 episodios en 48 pacientes: 12 del grupo RELEVANT y 36 del grupo control, con 36 episodios totales tratados en el primero y 289 en el segundo. La incidencia de descargas totales fue menor en el grupo RELEVANT frente al control (22 y 59 respectivamente, $p < 0,001$).

La incidencia de síncope fue muy baja y similar en ambos grupos (2 en el RELEVANT y 3 en el control). En cambio, la necesidad de hospitalización en el grupo RELEVANT fue significativamente menor frente el grupo control, con una reducción del 60% del número de hospitalizaciones por fracaso cardíaco.

Este estudio también observó que la mortalidad fue similar en ambos grupos, con tres pacientes en cada uno de los grupos (1,8 % y 1,9 % respectivamente; $p =$ no significativa).

Tabla 4. Resumen de la programación convencional frente a retrasada en los principales estudios observacionales y aleatorizados.

ESTUDIO	Programación retrasada				Programación convencional			
	ZONA	LPM	NID	EAT	ZONA	LPM	NID	EAT
EMPIRIC	FV	250	18/24	-	FV	-	12/16;1 8/24	-
	TVR	200	18/24	EATx1	TVR	-	-	EAT
	TV	150	16	EATx2	TV	-	-	EAT
PREPARE	FV	250	30/40	-	FV	-	12/16;1 8/24	.-
	TVR	182	30/40	EATx1	TVR	-	-	EAT
	TV	167	32	Monitor	TV	-		EAT
RELEVANT	FV	250	30/40	-	FV	250	12/16	
	TVR	182	30/40	EATx1	TVR	182	12/16	EAT x1
	TV	167	32	Monitor	TV	167	32	Monitor
MADIT-RIT Alta Frecuencia	FV	200	2,5 s	EATx1	FV	200	1 s	EAT x1
	TV	170	NE	Monitor	TV	170	2,5 s	EAT x1
MADIT-RIT Terapia Retradada	FV	250	2,5 s	EATx1	FV	200	1 s	EAT x1
	TVR	200	12 s	EATx1	TVR	170	2,5 s	EAT x1
	TV	170	60 s	EATx1				
ADVANCE III	FV	180	30/40	EAT	FV	188	18/24	EAT
	TV	150	32	Monitor	TV	150	32	Monitor
PROVIDE	FV	250	12	-	FV	214	12	-
	TVR	214	18	EATx1	TVR	181	12	EAT x 2
	TV	181	25	EATx2	TV	150	12	Monitor

5.2.3. COMPARACIÓN ENTRE PROGRAMACIÓN CONVENCIONAL Y RETRASADA.

Varios metaanálisis han intentado comparar la incidencia de descargas apropiadas e inapropiadas, la incidencia de síncope y la mortalidad global teniendo en cuenta los resultados de los estudios anteriormente descritos. (112)(113)

La mayor parte de los 7.687 pacientes (3.598 en programaciones convencionales y 4.089 en retrasadas), incluidos en estos metanaálisis fueron implantados en prevención primaria (88%), el 55 % de los pacientes recibieron un DAI convencional y el resto un DAI-TRC. La edad media global de los pacientes fue de 64 ± 11 años y el 77% eran varones. A diferencia de los primeros estudios realizados con DAI, en estos trabajos más modernos la mayor parte de los pacientes estaba en tratamiento con betabloqueantes (84 %) y solo el 14 % con fármacos antiarrítmicos.

Respecto al tipo de programación estudiada, aunque en general todas comparten la misma filosofía de reducir zonas de terapia y prolongar los tiempos de detección, cada uno de ellos tiene unas características propias de programación, que se comparan con la más clásica o convencional, con tres zonas y menor tiempo de detección (Tabla 4). Los intervalos de detección utilizados en el estudio ADVANCE III de 30/40 latidos, se corresponden con unos 17-21 s de detección aproximadamente, para la única zona de terapia que estaba programada a partir de 180 lpm. En cambio, en estudio MADIT-RIT incluyó un brazo con tres zonas de detección en la cual una estaba compuesta por una detección de 60 s en la zona de TV entre 170-199 lpm y otra zona de detección de 12 s para la FV entre 200 y 250 lpm. Los estudios PREPARE y RELEVANT comparten el mismo tipo de programación, con dos zonas de terapia también con tiempo de detección de 30/40 latidos y una de monitor por debajo de 167

lpm con 32 latidos, siendo ambos estudios no aleatorizados, a diferencia de los ADVANCE III y MADIT-RIT.

5.2.3.1. INCIDENCIA DE DESCARGAS

En general, no hubo diferencias significativas en la incidencia de descargas apropiadas (5,6 % en el grupo convencional y 5,2 % en el grupo de programación retrasada) pero sin embargo fue muy significativa la reducción de descargas inapropiadas en el global de los estudios (6,9 % en el grupo convencional y 4,9 % en el grupo de programación retrasada; RR 0,50 intervalo de confianza al 95 %: 0,39-0,65; $p < 0,001$). (112)(113) Este último aspecto será abordado en otra parte de esta introducción.

Solo los estudios MADIT-RIT (46) y PROVIDE (108) aportan datos completos sobre la incidencia de intervenciones mediadas por EAT y si tomamos estos dos como referencia, los grupos de programación retrasada ofrecieron una reducción significativa tanto de EAT apropiada (RR 0,25; intervalo de confianza al 95 %: 0,15-0,41; $p < 0,01$) como de EAT inapropiada (RR 0,35; intervalo de confianza al 95 %: 0,19-0,64; $p < 0,01$).

5.2.3.2. SÍNCOPE

El estudio PREPARE (110) fue el único que excluyó la incidencia de síncope como objetivo secundario, siendo ello analizado en todos los demás como objetivo de estudio. La incidencia total de síncope fue del 2,8 % y aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, la incidencia fue menor, en el en el grupo de programación retrasada (3,1 %) frente al grupo de programación convencional (2,5 %).

5.2.3.3. MORTALIDAD

La reducción observada en la mortalidad por todas las causas de la programación retrasada frente a la convencional supone unos de los hallazgos de mayor peso en estos estudios. La mortalidad total fue del 5 % en el grupo con programación retrasada frente al 7,3 % en el grupo de programación convencional, lo cual supuso una reducción del 30 % ($p < 0,001$), sin que hubiese mucha heterogeneidad entre estudios.(112)(113) En los estudios randomizados, la reducción de la mortalidad fue del 26 % ($p = 0,002$), pero sobre todo a expensas del MADIT-RIT (reducción significativa del 35 %, $p = 0,004$). (46)

Los resultados en cuanto a la mortalidad en estos estudios ha sido objeto de debate, ya que este objetivo era secundario en todos los estudios y en general, estos estudios estaban diseñados para analizar diferencias en la incidencia de terapias. La reducción de la mortalidad no se explica por el mero hecho de reducir descargas, sino que la presencia de descargas puede ser un marcador pronóstico en estos pacientes ya que los pacientes que más descargas reciben son los que tienen una mayor morbilidad y un peor pronóstico. A pesar de ello, resulta evidente que en este perfil de pacientes evitar descargas puede reducir episodios de fracaso cardíaco e ingresos hospitalarios. Además, en muchas ocasiones la presencia de una descarga trae como consecuencia la adición de fármacos antiarrítmicos al tratamiento, los cuales a su vez pueden empeorar el pronóstico. En cualquier caso, dada la baja mortalidad, es difícil establecer qué parámetros son los que más influyen en la misma.

Otro hallazgo llamativo consiste en que la mortalidad no se reduce tanto por el hecho de reducir descargas sino por reducir los episodios tratados mediante EAT, que en principio no suponen un evento deletéreo para el paciente. Quizás muchas de las EAT programadas no terminan, sino que aceleran episodios de TV que resultan en descargas, y si en esos episodios se deja un tiempo suficiente para que se autolimiten, habría menos EAT y menos descargas, aunque esto no deja de ser una hipótesis. En este aspecto merece la pena destacar los

resultados del estudio PAINFREE que fue diseñado especialmente para determinar la capacidad de la EAT para terminar TV frente a descargas, y en el que la mortalidad fue del 10 % en el grupo EAT y del 7 % en el de descargas, aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística. (114)

Una limitación importante de todos los estudios es que el grueso de pacientes estudiados era aquellos con indicación de DAI en prevención primaria, que muchos de ellos, era además portadores de TRC, siendo difícil trasladar los resultados a pacientes en prevención secundaria y a aquellos pacientes con indicación de DAI mono o bicameral pero sin necesidad de TRC.

5.3. RECOMENDACIONES ACTUALES DE PROGRAMACIÓN

La gran evidencia científica acumulada avala el uso extendido de la programación retrasada del DAI. Este hecho ha supuesto un cambio en las recomendaciones de las distintas sociedades científicas. En la actualidad los últimos documentos de consenso recomiendan aplicar estos nuevos criterios de programación aplicando el principio de “menos es más”: menos zonas de terapia y tiempos de detección prolongados, reservados para TV realmente rápida. (99)(115) Las principales recomendaciones se resumen la Tabla 5. En los pacientes en prevención primaria se recomienda programar una única zona de terapia con un punto de corte no inferior a 185 lpm y con intervalos de detección prolongados. Se recomienda que se programe al menos una ráfaga de EAT durante la carga de los condensadores en dicha zona de terapia para intentar abortar la arritmia sin la necesidad de un choque de alta energía. No se recomienda activar ninguna otra zona de terapia en pacientes en prevención primaria, pero sí una zona de monitorización para alertar de la presencia de episodios de TV con frecuencia inferior a 185 lpm. En pacientes en prevención secundaria, se recomienda activar la misma

zona de terapia que en pacientes en prevención primaria para ritmos a partir de 185-200 lpm, pero además se recomienda activar una segunda zona que englobe taquiarritmias con frecuencias cardíacas hasta 10 lpm menores que la TV clínica, si está documentada. En esta segunda zona, se recomienda la activación de varias secuencias de EAT previa a los choques de alta energía. (99)(115)

Tabla 5. Recomendaciones de programación del DAI (zonas y terapias). (99)(115)

RECOMENDACIÓN	INDICACIÓN
En prevención primaria, la zona de detección de TV más lenta debe programarse entre 185 y 200 lpm para reducir el riesgo de todo tipo de terapias.	I A
En prevención primaria, el intervalo de detección de TV debe programarse para permitir que la taquicardia dure al menos 6-12 segundos o 30 intervalos de detección antes de la detección completa, para reducir el riesgo de todo tipo de terapias.	I A
En prevención secundaria de pacientes en que se conozca la frecuencia de la TV clínica la zona de detección de TV más lenta debe programarse 10 lpm por debajo de dicha frecuencia, pero no más rápida de 200 lpm para reducir el riesgo de todo tipo de terapias.	IIa C
En prevención secundaria, el intervalo de detección de TV debe programarse para permitir que la taquicardia dure al menos 6-12 segundos o 30 intervalos de detección antes de la detección completa, para reducir el riesgo de todo tipo de terapias.	I B
Se debe considerar programar una zona de monitor para alertar sobre la presencia de arritmias no tratadas	IIb B
Puede ser útil activar más de una zona de detección para permitir el uso de EAT personalizada o los discriminadores de TSV y así evitar el retraso en la detección de arritmias rápidas	IIa B
Es recomendable activar al menos una EAT en todas las zonas de detección que incluyan arritmias de hasta 230 lpm, en pacientes con cardiopatía estructural, para reducir el riesgo de descargas de todo tipo, excepto cuando la EAT se haya demostrado previamente ineficaz.	I A
Es recomendable activar que dicha EAT se programe con 8 estímulos al 84%-88% de la longitud de ciclo de la taquicardia en pacientes con cardiopatía estructural, para reducir el riesgo de descargas de todo tipo, excepto cuando la EAT se haya demostrado previamente ineficaz.	I A
Esta indicado programar ráfagas de estímulos en lugar de rampas para mejorar la finalización de taquicardias ventriculares	I B

6. DESCARGAS INAPROPIADAS

En la actualidad es difícil determinar con exactitud la incidencia de descargas inapropiadas (DI) ya que depende de múltiples factores, como la edad de los pacientes, la cardiopatía de

base, la indicación del DAI, el tipo de dispositivo y su programación, el tiempo de seguimiento, el tratamiento concomitante, o el estado de los cables entre otros factores. (116)

Lo que parece claro es que hemos asistido a una disminución progresiva en la incidencia de DI a 2 años de seguimiento, desde los estudios más antiguos (tasas cercanas al 20%) a los más recientes (tasas cercanas al 5%). (46) Esta reducción se debe en parte a una mayor proporción de pacientes en prevención primaria, a la implementación de algoritmos de discriminación y la extensión de estrategias de programación retrasadas.

Un aspecto a tener en cuenta cuando se aborda este tema es que las DI cursan, en general, con más choques por episodio que las apropiadas ya que en muchos casos la descarga no elimina la causa que la provocó, especialmente en las DI por taquicardia sinusal, por detección de onda T o por rotura del cable. (117)

6.1. CAUSAS DE DESCARGAS INAPROPIADAS

El principal criterio de discriminación para que un DAI asuma que un ritmo es de origen ventricular es que dicha arritmia supere un determinado número de latidos de detección por encima de una FC determinada por el punto de corte. Por este motivo, multitud de ritmos de origen supraventricular pueden cumplir este criterio y desencadenar una DI.

6.1.1. TAQUIARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES

Las TSV, y en especial la FA, son la principal causa de DI en todas las series publicadas, con cifras que oscilan entre el 67 y el 94 % de los casos.(118)(119)(117)(120)(121)(122)(123) Está demostrado que la FA es un predictor independiente del riesgo DI. (118)(121) Como se ha mencionado anteriormente, el principal criterio discriminador es la frecuencia cardíaca de la arritmia, por este motivo está bien establecido que además el riesgo de una DI está

directamente relacionado con la frecuencia cardíaca de la FA. De este modo, un trabajo observacional demostró que los pacientes con DAI y episodios de FA, con frecuencia media superior a 110 lpm tuvieron una incidencia de DI del 21%, mientras que la incidencia fue del 2,1% entre los pacientes con episodios de FA con frecuencia inferior a 110 lpm. (124) En teoría, los fármacos frenadores del nodo aurículoventricular podrían ayudar a reducir la incidencia de DI. Sin embargo, pocos trabajos han abordado este aspecto. El efecto de los betabloqueantes fue analizado en la población del estudio MADIT-CRT, en el cual el 93 % de la muestra estaba en tratamiento con ellos (60,5 % carvedilol y 24,6 % metoprolol). Resultó que los pacientes en tratamiento con carvedilol tuvieron menos terapias inapropiadas, tanto secundarias a EAT como a descargas de alta energía.(125)

6.1.2. SOBREDETECCIÓN DE ONDA T

La sobredetección de la onda T es un problema relativamente frecuente cuando se implanta un DAI debido a la naturaleza dinámica del umbral de detección que es necesario para detectar las ondas cambiantes de la FV o de TV polimórfica. Se estima que el sobresensado es la causa de un 10% de las DI. (99) Esto es más probable en situaciones de prolongación del intervalo QT, pero principalmente se observa en situaciones en las que hay poca diferencia entre el voltaje del QRS y de la onda T, ya sea por bajas amplitudes en la señal de la onda R (displasia arritmogénica, desplazamiento del cable, bloqueo de rama de nueva aparición...) o por ondas T de gran voltaje (miocardiopatía hipertrófica, alteraciones electrolíticas, isquemia...).

6.1.3. ROTURA DEL CABLE

La rotura del cable es una complicación muy grave, independientemente de que ocasione o no DI y cuya aparición suele ser tardía en el seguimiento. Se estima que la incidencia de rotura del cable es de hasta el 29 % a 10 años de seguimiento.(126) Ha habido dos modelos que tradicionalmente se han asociado a mayor riesgo de rotura del cable, el Sprint Fidelis (Medtronic), y el Riata (St Jude).

Para evitar esta dramática complicación, la empresa responsable del cable Sprint Fidelis desarrolló un algoritmo para identificar precozmente la rotura del cable denominado “Lead Integrity Alert” (LIA). Este algoritmo monitoriza continuamente 3 parámetros: la impedancia del cable, la presencia de episodios de TV no sostenidas con longitud de ciclo medio < 220 ms y la presencia de intervalos $RR \leq 130$ ms. Si dos de los tres parámetros alcanzan un valor predeterminado el LIA activa una alerta y alarga el tiempo de detección de FV, lo cual se ha demostrado eficaz en la reducción de DI. (127)

6.2. CONSECUENCIAS DE LAS DESCARGAS INAPROPIADAS

Al igual que las descargas apropiadas, las DI, son dolorosas y constituyen una experiencia desagradable con posibles consecuencias psicológicas negativas e incluso con un riesgo potencial de proarritmia. Además, como se ha mencionado anteriormente existe una clara relación entre las descargas de alta energía y el aumento de la mortalidad, todavía no completamente explicada.(99)

6.2.1. CALIDAD DE VIDA

La calidad de vida en los pacientes portadores de DAI ha sido objeto de debate ya desde un principio, observándose que los pacientes con descargas muestran mayores índices de depresión.(128) Algunos de los estudios pivotaes analizaron la calidad de vida de los

pacientes portadores de DAI y mostraron que recibir descargas se asocia frecuentemente con empeoramiento en la calidad de vida. (129)(130) Sin embargo, la respuesta de cada paciente a la presencia de una descarga es muy variable y en general, pocos pacientes recurren a servicios de urgencias tras recibir un choque.(131)

Como las DI ocurren frente a ritmos que no ponen en riesgo la vida del paciente, suelen ocurrir con el paciente consciente y, además como se ha mencionado anteriormente, con frecuencia se repiten durante el mismo episodio arrítmico inapropiado. Es difícil determinar si el deterioro en la calidad de vida es más acentuado con una descarga apropiada o inapropiada. En uno de los pocos estudios que han abordado este aspecto los pacientes otorgaron una puntuación más alta a la intensidad del dolor percibido frente a una DI que frente a una descarga apropiadas y, además los pacientes que solo habían recibido DI manifestaron con mayor frecuencia deseos de retirada del DAI. (132) Probablemente el mayor número de descargas frente a un evento arrítmico no mortal en un paciente consciente y frecuentemente asintomático y el trauma psicológico secundario explique estos resultados.

6.2.2. MORTALIDAD

Previamente se ha abordado la controversia sobre si el incremento en la mortalidad secundario a la presencia de una descarga de alta energía es debido simplemente a una mayor severidad de la cardiopatía y/o si la propia descarga del DAI puede jugar un papel activo en el empeoramiento del pronóstico.(133) Dos estudios encontraron mayor mortalidad en los pacientes con episodios de TV tratados con choque que en los que solo recibieron EAT, aunque también es cierto que los pacientes con choques tenían mayor carga arrítmica. (134)(135)

Esta controversia se acentúa cuando se aborda la relación entre la presencia de DI y el incremento de la mortalidad.(119)(121)(106)(136)(137) debido a que la causa más frecuente de DAI es la FA y la propia FA es un factor de riesgo de mortalidad. Por este motivo se pone en duda si es la DI o el episodio de FA que la motivó lo que empeora el pronóstico del paciente. De hecho, dos trabajos recientes han encontrado que efectivamente las DI debidas a FA se asocian con mortalidad mientras que las debidas a otras causas no.(138)(139)

Lo que parece claro es que el incremento en la mortalidad se multiplica, ya que la presencia de descargas apropiadas y DI se suelen asociar en el mismo paciente. El riesgo de muerte es 2,3 veces superior en pacientes que solo reciben descargas apropiadas, mientras que se multiplica por 5,1 en los pacientes que presentan DI y apropiadas.(137)

6.2.3. PROARRITMIA

El ocasional efecto proarrítmico de las terapias del DAI es conocido desde el principio de la historia de estos dispositivos.(140) La aparición de una TV o FV no existente con anterioridad o la aceleración de un episodio de TV activo pueden ser ocasionados tanto por EAT como por descargas de alta energía. Sin embargo, los mecanismos que dan lugar a este efecto proarrítmico son en ocasiones desconocidos y en general, no han sido objeto de estudio. Las causas que explican esta arritmogénesis son múltiples. Hay que tener en cuenta que son descargas aplicadas sobre taquiarrítmicas con FC elevada como taquicardia sinusal o episodios de FA rápida y ello conlleva un riesgo de inducción de arritmias, además la descarga adrenérgica asociada a la taquicardia y la posible isquemia miocárdica inducida por la misma también pueden influir. (141)

6.3. HERRAMIENTAS PARA REDUCIR LAS DESCARGAS INAPROPIADAS

6.3.1. ALGORITMOS DE DISCRIMINACIÓN

Todas las casas comerciales han desarrollado algoritmos encaminados a distinguir entre ritmos ventriculares y supraventriculares, aunque ello conlleva el riesgo de infradetección de TV. Por ello los discriminadores en general no se programan en la zona de FV sino sólo en las zonas de TV. De todas maneras, para evitar que la mala interpretación de un ritmo ventricular como supraventricular pusiera en riesgo la vida de los pacientes, hace años se introdujo el llamado “High Rate Time Out”, que obliga a tratar la taquicardia, aunque haya sido interpretada como TSV si se supera un tiempo de detección previamente determinado. Así los discriminadores se pueden usar no para evitar la terapia sino para retrasarla, dando opción a un eventual cese espontáneo de la taquicardia. Los distintos algoritmos de discriminación pueden activarse o no o permanecen en modo de monitorización, lo que permite valorar su efectividad antes de activarlo definitivamente. (99)

Los discriminadores de TSV son distintos en función del modelo de dispositivo y en ocasiones en función de la casa comercial. Sin embargo, en la actualidad la mayor parte de los DAIs utilizan la combinación de varios discriminadores, que se aplican a modo de árboles de decisión. A continuación, se describen los algoritmos más utilizados por las distintas casas comerciales.

6.3.1.1. INICIO SÚBITO

Es un algoritmo utilizado para diferenciar entre TV y taquicardia sinusal. Se basa en que el aumento de frecuencia que ocurre al inicio de una taquiarritmia es súbito en el caso de las

TVs y progresivo en el caso de una taquicardia sinusal. Un incremento de la frecuencia cardiaca hasta la zona de TV sólo será interpretado como tal si la longitud de ciclo de los primeros latidos de la taquicardia es inferior a los previos en un determinado porcentaje, que es programable. Programar un valor bajo hará que una taquicardización progresiva sea más fácilmente considerada como TV y viceversa. El algoritmo de inicio súbito puede diagnosticar erróneamente TSV cuando una TV se inicia durante taquicardia sinusal o una taquicardia auricular, o a veces si hay extrasístoles ventriculares previos al inicio de la TV. (142)

6.3.1.2. ESTABILIDAD

Este algoritmo se utiliza para diferenciar entre TV y ritmos irregulares, principalmente FA. Se basa en que en la FA los intervalos RR suelen ser muy variables y en cambio en la TV son mucho más estables. El algoritmo compara la duración de los ciclos cardiacos durante la taquicardia. Si hay una diferencia superior a un determinado valor (programable) el episodio es considerado como no TV. Según los fabricantes, ese valor puede ser una diferencia relativa o absoluta en ciclos correlativos, o la diferencia entre los ciclos máximo y mínimo de un intervalo. (143) En general si se programa un valor diferencial pequeño puede ocurrir que una TV ligeramente irregular no llegue a diagnosticarse y en cambio cuanto mayor sea el valor programado, mayor será la probabilidad de que una FA sea considerada como TV.

6.3.1.3. MORFOLOGÍA

Los discriminadores morfológicos se basan en la comparación de la morfología que adopta QRS durante la taquicardia con un patrón obtenido en ritmo basal, y actualizado automáticamente de forma periódica. Para que una taquicardia sea considerada TSV, un

determinado número de latidos de esta deben ser similares al patrón basal en un grado superior a un umbral preestablecido y también programable. En sus inicios los algoritmos de discriminación por morfología obtuvieron malos resultados con una sensibilidad del 77 % y una especificidad del 71 % ya que obtenían el patrón de QRS a partir de la detección punta-anillo. (144) Sin embargo, los sistemas contemporáneos recogen patrones obtenidos con la señal del campo lejano, obteniendo mejores resultados. (145)(146)

6.3.1.4. RELACIÓN AURÍCULO-VENTRICULAR

Los dispositivos bicamerales y tricamerales ofrecen la posibilidad de utilizar la información del cable auricular para diferenciar entre ritmos supra y ventriculares. La forma en que esa información es procesada y utilizada por los árboles de decisión del dispositivo varía entre fabricantes. La mayor parte de estos algoritmos se basan en la relación entre el número de eventos auriculares y ventriculares, de modo que, si el número de eventos ventriculares es mayor que auriculares, el episodio es catalogado como TV y si ocurre la situación contraria el evento es catalogado como TSV.(147) Los algoritmos basados en la relación AV pueden diagnosticar erróneamente TV en casos de taquicardia sinusal o auricular con PR largo (por no detección de las ondas P en periodo refractario absoluto) o si hay problemas de detección (resultando erróneo en el recuento, con más latidos ventriculares que auriculares). (148)

6.3.1.5. LÍMITE DE TSV

Los algoritmos de discriminación se utilizan desde el punto de corte de la zona de TV hasta un punto de corte denominado “límite de TSV”, el cual es programable en las distintas zonas de terapia. Este límite debe ser programado con un punto de corte adecuado de modo que evite retrasos en la detección de TV hemodinámicamente inestables. La mayor parte de los

estudios en la materia avalan un límite empírico de 200 lpm. Sin embargo, datos procedentes del estudio MADIT II, sugieren que hasta el 50% de los episodios de TSV ocurren con frecuencias cardíacas > 170 lpm e incluso hasta 250 lpm (119) y datos del estudio PainFree SST apoyan la seguridad de subir este límite de TSV hasta 230 lpm. (118)

6.3.2. ALGORITMOS DE DISCRIMINACIÓN: EVIDENCIA CIENTÍFICA

En los estudios que han analizado la efectividad de los algoritmos de discriminación se han encontrado en general sensibilidades cercanas al 100 %, lo que se traduce en que todos los episodios de TV/FV reales han sido correctamente identificados como tales. La especificidad en cambio es menor y más variable. En general, entre un 7 y un 24 % de los episodios de TSV real son erróneamente considerados como TV.

La activación de los algoritmos de discriminación se ha asociado a una menor incidencia de DI (5,8%) que la no activación de estos (14,5 %). (119) Es lógico pensar que los algoritmos de discriminación basados en la relación aurículo-ventricular redujeran la incidencia de DI de los DAIs con la capacidad de utilizarlos, pero los resultados de los estudios iniciales en la materia arrojaron resultados dispares. (136)(149) Los estudios prospectivos e incluso aleatorizados que han analizado esta cuestión, enfrentando a pacientes portadores de DAIs bicamerales y programándolos aleatoriamente con discriminación bicameral o sólo monocameral tampoco han sido definitivos a la hora de recomendar su uso sistemático. En un pequeño estudio realizado sobre 60 pacientes no se encontraron diferencias en el poder discriminatorio de los algoritmos de doble cámara.(150) En el estudio de Friedman y colaboradores (151) la proporción de episodios de TSV erróneamente diagnosticados como TV fue del 39,5 % con la programación monocameral y del 30,9 % con la bicameral ($p = 0,03$) en una muestra de 400 pacientes a los que se les había implantado un dispositivo

bicameral. El único estudio en arrojar datos de peso a favor de los dispositivos bicamerales fue el estudio OPTION, realizado sobre una población de 462 tras implante de dispositivos bicamerales tanto en prevención primaria como secundaria. En dicho trabajo la incidencia de DI fue del 10,3 % con la programación monocameral y del 4,3 % con la bicameral ($p = 0,015$).⁽⁷⁶⁾ La detección monocameral fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de una DI. En cambio en el estudio RAPTURE, realizado sobre 100 pacientes con indicación de prevención primaria los pacientes fueron aleatorizados a recibir un DAI mono- o bicameral.⁽⁷²⁾ Tras un año de seguimiento la incidencia de DI fue muy baja (2%) sin diferencias entre ambos grupos. Los resultados de todos estos estudios no avalan el uso rutinario de DAIs bicamerales con la única intención de reducir el riesgo de DI.

6.3.3. ESTRATEGIAS BASADAS EN PROGRAMACIÓN RETRASADA.

A la hora de prevenir DI, mediante ajustes en la programación de los parámetros habituales del DAI, es importante conocer que los episodios de detección apropiada ocurren frente a AVM con longitud de ciclo menor (mayor frecuencia cardíaca) en pacientes de prevención primaria que en prevención secundaria.⁽¹¹⁶⁾ De ahí que en pacientes en prevención primaria se recomienda que el punto de corte mínimo programado sea de 320 ms (188 lpm).⁽⁹⁹⁾

El primer estudio que abordó la posibilidad de que programaciones retrasadas tuvieran impacto en la tasa de DI fue el ensayo clínico EMPIRIC.⁽¹⁰⁷⁾ Este trabajo mostró que la programación empírica (anteriormente explicada) en pacientes con indicación de DAI en prevención primaria y secundaria fue superior con una reducción significativa en la incidencia de descargas por TSV frente al grupo convencional (11,9 % frente a 26,1 %, respectivamente; $p < 0,001$) sin modificar la mortalidad, reingresos o síncope.

En el estudio PREPARE (110) se observó una reducción muy significativa de las DI por TSV u otras razones (3,6 % en el grupo PREPARE frente a 7,5 % en el grupo control; $p < 0,01$) pero también una reducción de las descargas apropiadas y de la mortalidad, que fue significativa en el análisis univariado aunque como se ha mencionado anteriormente no en el multivariado.

En el estudio MADIT-RIT (46) se compararon dos estrategias de programación retrasada frente a una estrategia de programación “convencional” en pacientes con indicación de prevención primaria. Ambas estrategias de programación retrasada redujeron muy significativamente la tasa de DI. La incidencia total de descargas inapropiadas se redujo en un 77 % ($p = 0,01$) y un 54 % ($p = 0,03$) en los grupos de alta frecuencia y terapia retrasada, respectivamente. Los pacientes del grupo de programación convencional tuvieron una incidencia de DI del 29 % a 2,5 años, siendo tan solo del 6 % en los otros dos grupos.

En el estudio PROVIDE no hubo diferencias en el tiempo a la primera descarga apropiada, pero las DI fueron ocurrieron más tarde en el grupo de pacientes con programación experimental. (108)

En el estudio ADVANCE III, la programación con intervalos de detección prolongados en zona de FV redujo de manera significativa la incidencia de DI frente al grupo control (5 y 11/100 pacientes/año; $p = 0,008$), sin diferencias en la incidencia de síncope entre ambos grupos ni tampoco en la mortalidad. (109)

Un metaanálisis que compara estrategias de programación retrasadas frente a estrategias de programación convencional demostró una reducción significativa de de las DI (RR 0,50; intervalo de confianza al 95 %: 0,39-0,65) y la mortalidad (RR 0,77, intervalo de confianza al 95%: 0,62- 0,96), sin aumento significativo del síncope. (112)

6.3.4. OTRAS ESTRATEGIAS

Merece la pena destacar el papel que puede tener la monitorización remota para reducir las complicaciones asociadas a la terapia con DAI. Hace unos 10 años comenzaron a surgir evidencias a favor de su uso para disminuir las DI, con la publicación de un estudio en el que pacientes seguidos mediante monitorización remota presentaron menos complicaciones relacionadas con fallos en los cables.(152) Posteriormente se han publicado diversos ensayos clínicos aleatorizados comparando la evolución clínica de los pacientes portadores de DAI con o sin monitorización remota y un metaanálisis que analizó 9 estudios en el que se observó una reducción del riesgo de DI en los pacientes con monitorización remota (OR: 0,55; p = 0,002) e incluso una reducción en la mortalidad por cualquier causa en aquellos pacientes monitorizados con transmisiones diarias (OR: 0,65; p = 0,021). (153)

6.4. RECOMENDACIONES ACTUALES DE PROGRAMACIÓN

Las recomendaciones en relación con el uso de discriminadores tienen un nivel de evidencia menor, debido a la falta de datos procedentes de grandes ensayos clínicos aleatorizados (Tabla 6). En general, se recomienda la activación de los discriminadores de TSV disponibles en el dispositivo, aunque de manera individualizada. Lo que sí parece claro, es que hay que permitir que los discriminadores actúen sobre taquiarritmias con frecuencias cardíacas superiores a 200 lpm e incluso de hasta 230 lpm y que el mero hecho de mejorar la discriminación de TSV no debe ser justificación suficiente para el uso sistemático de dispositivos bicamerales en lugar de monocamerales. (99)(115)

Tabla 6. Recomendaciones de programación del DAI (uso de discriminadores)

RECOMENDACIÓN	INDICACIÓN
Se deberían programar los algoritmos de discriminación de TSV para que se apliquen sobre taquiarritmias > 200 lpm e incluso de hasta 230 lpm, para reducir el riesgo de terapias inapropiadas	I B
Es recomendable activar los algoritmos que alertan acerca de la fractura del cable	I B
No se recomienda el implante de un DAI bicameral en lugar de monocameral, si únicamente se va a utilizar el cable auricular para mejorar la discriminación de las TSV, a no ser que el paciente tenga antecedentes de una TSV con frecuencia cardíaca en zona de FV.	Ila B
Cuando se activa el discriminador de morfología es necesario adquirir un patrón adecuado para mejorar la eficacia del discriminador	Ila C
Es razonable inactivar el “high rate time out” para reducir el riesgo de terapias inapropiadas	Ilb C
Es razonable activar los algoritmos de discriminación del sobresensado de la onda T para reducir el riesgo de terapias inapropiadas	Ilb C
Es razonable cambiar la configuración de la detección de bipolar a pseudobipolar en cables en riesgo de fallo, para reducir el riesgo de terapias inapropiadas	Ilb C
Puede ser útil activar más de una zona de detección para permitir el uso de EAT personalizada o los discriminadores de TSV y así evitar el retraso en la detección de arritmias rápidas	Ila B

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

Analizar la población implantada con un DAI en España, estratificada en función de la cardiopatía de base y el tipo de indicación. Esto permitirá comparar el pronóstico en términos arrítmicos y de mortalidad de distintos perfiles de pacientes, analizar que subpoblaciones pueden obtener mayor beneficio tras el implante de un DAI, así como el impacto de la programación de los dispositivos.

OBJETIVOS

Objetivo principal: analizar la incidencia de arritmias en la población de pacientes a los que se les ha implantado un DAI en España, así como su pronóstico arrítmico y de mortalidad en función de diferentes perfiles clínicos.

Objetivos secundarios

- Describir los diferentes perfiles de pacientes portadores de DAI en España y su evolución en el tiempo (adherencia o adopción a las guías).
- Analizar la incidencia de los distintos tipos de arritmias (TV, TV rápida, FV y FA principalmente).
- Analizar que parámetros de programación son más eficaces para eliminar arritmias ventriculares malignas.
- Investigar la existencia de variables adicionales que pudieran identificar a pacientes con mayor riesgo de sufrir arritmias malignas en el total de la población portadora de un DAI.

ARTÍCULOS

“Survival and arrhythmic risk among ischemic and non-ischemic heart failure patients with prophylactic implantable cardioverter defibrillator only therapy: a propensity score-matched analysis”.

Sem Briongos Figuero, Alvaro Estévez, M. Luisa Pérez, José B. Martínez-Ferrer, Enrique García, Xavier Viñolas, Ángel Arenal, Javier Alzueta, Nuria Basterra, Aníbal Rodríguez, Ignacio Lozano, Roberto Muñoz-Aguilera.

International Journal of Cardiology. 2019 Jan 1; 274:163-169. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.003.

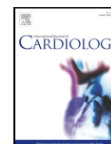
Factor de impacto de la revista (en el momento de su publicación): 3,4

Cuartil de la revista: Q2



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard

Survival and arrhythmic risk among ischemic and non-ischemic heart failure patients with prophylactic implantable cardioverter defibrillator only therapy: A propensity score-matched analysis



Sem Briongos-Figuero ^{a,*}, Alvaro Estévez ^{a,1}, M. Luisa Pérez ^{b,1}, José B. Martínez-Ferrer ^{c,1}, Enrique García ^{d,1}, Xavier Viñolas ^{e,1}, Ángel Arenal ^{f,1}, Javier Alzueta ^{g,1}, Nuria Basterra ^{h,1}, Aníbal Rodríguez ^{i,1}, Ignacio Lozano ^{j,1}, Roberto Muñoz-Aguilera ^{a,1}

^a Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, Spain

^b Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, Spain

^c Hospital Universitario de Álava, Álava, Spain

^d Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Spain

^e Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

^f Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

^g Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, Spain

^h Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain

ⁱ Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, Spain

^j Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 29 June 2018

Received in revised form 18 August 2018

Accepted 3 September 2018

Available online 5 September 2018

Keywords:

Implantable cardioverter defibrillator

Non-ischemic cardiomyopathy

Survival, arrhythmic risk

ABSTRACT

Background: Concerns about the efficacy of prophylactic ICD in non-ischemic cardiomyopathy (NICM) heart failure (HF) patients are still present. We aimed to assess whether survival and arrhythmic risk were different among ischemic cardiomyopathy (ICM) and NICM ICD-only patients, along with specific predictors for mortality. **Methods:** HF patients undergoing ICD-only implant were extracted from the nationwide multicenter UMBRELLA registry. Arrhythmic events were collected by remote monitoring and reviewed by a committee of experts.

Results: 782 patients (556 ICM; 226 NICM) were recruited: mean ejection fraction of 26.6%; 83.4% in NYHA class II-III; mean QRS duration of 108.9 ms (only 14.9% with QRS > 130 ms). After 4.35 years of mean follow-up, all-cause mortality rate was 4.2%/year. In propensity-score (PS) analysis no survival differences between ICM and NICM subgroups appeared (mortality rates: 19.4% vs. 20%, $p = 0.375$). Age (hazard ratio [HR] = 1.02, $p = 0.009$), diabetes (HR = 2.61, $p < 0.001$), chronic obstructive pulmonary disease (HR = 2.13, $p = 0.002$), and previous HF (HR = 2.28, $p = 0.027$) correlated with increased mortality for the entire population, however atrial fibrillation (AF) (HR = 2.68, $p = 0.002$) and chronic kidney disease (HR = 3.74, $p < 0.001$) emerged as specific predictors in NICM patients. At follow-up, 134 patients (17.1%) were delivered a first appropriate ICD therapy (5.1%/year) without significant differences between ICM and NICM patients in the PS analysis (17.6% vs. 15.8%, $p = 0.968$). ICD shocks were associated with a higher mortality (HR = 2.88, $p < 0.001$) but longer detection windows (HR = 0.57, $p = 0.042$) correlated with fewer appropriate therapies.

Conclusions: Mortality and arrhythmia free survival is similar among ICM and NICM HF patients undergoing ICD-only implant for primary prevention strategy.

© 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

* Corresponding author at: Hospital Infanta Leonor, Cardiology Department, Gran Vía del Este, Madrid 28030, Spain.

E-mail address: semfoc@hotmail.com (S. Briongos-Figuero).

¹ This author takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

1. Introduction

Prophylactic implantable cardioverter defibrillator (ICD) is a leading therapy in preventing sudden cardiac death (SCD) in heart failure (HF) patients with impaired left ventricular ejection fraction (LVEF) [1]. Randomized clinical trials (RCTs) have consistently shown that ICD therapy reduces morbidity and mortality as part of primary prevention strategy [2–5]. Nevertheless, concerns about the benefit in non-ischemic HF patients emerged since the first trials, as sudden death from arrhythmia

“Single brand dual-chamber discriminators to prevent inappropriate shocks in patients implanted with prophylactic implantable cardioverter defibrillators: a propensity weighted comparison of single- and dual-chamber devices”. Sem Briongos-Figuero, Ana Sánchez, M. Luisa Pérez, José B. Martínez-Ferrer, Enrique García, Xavier Viñolas, Ángel Arenal, Javier Alzueta, Nuria Basterra, Aníbal Rodríguez, Ignacio Lozano, Roberto Muñoz-Aguilera.

Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology. 2019 Apr;54(3):267-275. doi: 10.1007/s10840-018-0494-0.

Factor de impacto de la revista (en el momento de su publicación): 1,5

Cuartil de la revista: Q4

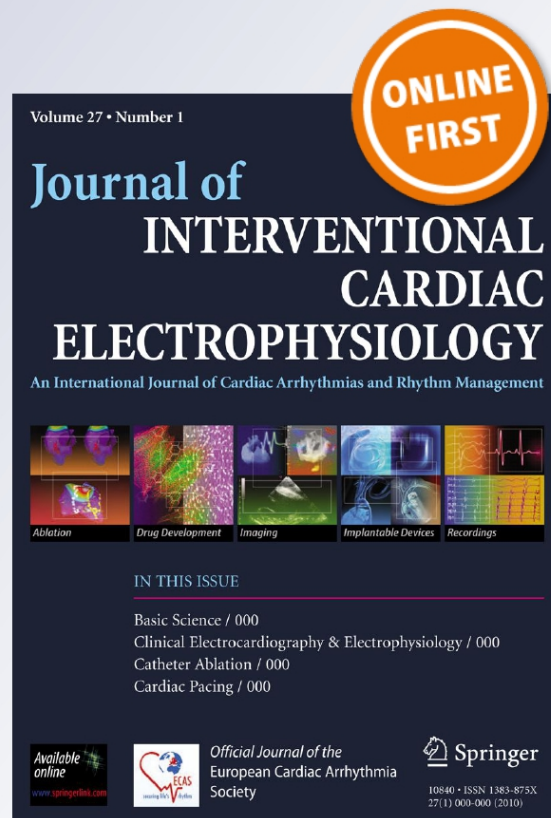
Single-brand dual-chamber discriminators to prevent inappropriate shocks in patients implanted with prophylactic implantable cardioverter defibrillators: a propensity-weighted comparison of single- and dual-chamber devices

Sem Briongos-Figuero, Ana Sánchez, M. Luisa Pérez, José B. Martínez-Ferrer, et al.

Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology
An International Journal of Cardiac Arrhythmias and Rhythm Management

ISSN 1383-875X

J Interv Card Electrophysiol
DOI 10.1007/s10840-018-0494-0



 Springer



Single-brand dual-chamber discriminators to prevent inappropriate shocks in patients implanted with prophylactic implantable cardioverter defibrillators: a propensity-weighted comparison of single- and dual-chamber devices

Sem Briongos-Figuero¹ · Ana Sánchez¹ · M. Luisa Pérez² · José B. Martínez-Ferrer³ · Enrique García⁴ · Xavier Viñolas⁵ · Ángel Arenal⁶ · Javier Alzueta⁷ · Nuria Basterra⁸ · Aníbal Rodríguez⁹ · Ignacio Lozano¹⁰ · Roberto Muñoz-Aguilera¹

Received: 3 June 2018 / Accepted: 29 November 2018
© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2018

Abstract

Purpose Comparisons of the efficacy of dual- vs. single-chamber implantable cardioverter defibrillators (ICDs) in preventing inappropriate shocks have had contradictory results. We investigated whether dual-chamber devices have a lower risk of inappropriate shocks and the specific role of supraventricular tachycardia (SVT) discriminators.

Methods All heart failure (HF) patients without an indication for pacing and implanted with a prophylactic ICD were recruited from the nationwide multicenter UMBRELLA registry. Arrhythmic events were collected by remote monitoring and reviewed by a committee of experts.

Results Among 782 patients, single-chamber ICDs were implanted in 537 (68.7%) and dual-chamber devices in 245 (31.3%). During a mean follow-up of 52.2 ± 24.5 months, 109 inappropriate shocks were delivered in 49 patients (6.2%). In the propensity-score-matched analysis, dual-chamber ICDs were related to lower rates of inappropriate shocks as compared to single-chamber devices (0.9% vs. 11.8%, $p < 0.001$, log-rank test). In multivariable Cox proportional analysis, independent predictors of inappropriate shock were history of atrial fibrillation (hazard ratio (HR) = 2.78, CI 1.37–5.64, $p = 0.004$), chronic kidney disease (HR = 6.15, CI 2.82–13.53, $p < 0.001$), and non-ischemic cardiomyopathy (HR = 2.84, CI 1.54–5.23, $p = 0.001$). Among ICD settings, PR logic was the only discriminator independently related to a reduced risk of inappropriate shocks (HR = 0.18, CI 0.06–0.48, $p = 0.001$), along with an SVT limit enabled over 200 bpm (HR = 0.24, CI 0.11–0.51, $p < 0.001$).

Conclusions In this nationwide cohort of primary prevention ICD-only patients, dual-chamber devices were related to lower risk of inappropriate shocks compared to single-chamber ICDs. Besides, PR logic and SVT limit > 200 bpm emerged as protective factors.

Keywords Inappropriate shock · Dual-chamber · Implantable cardioverter defibrillator · PR logic · Atrial fibrillation

✉ Sem Briongos-Figuero
semdoc@hotmail.com

¹ Cardiology Department, Hospital Universitario Infanta Leonor, Gran Vía del Este, 28030 Madrid, Spain

² Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, Spain

³ Hospital Universitario de Álava, Vitoria-Gasteiz, Álava, Spain

⁴ Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Spain

⁵ Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

⁶ Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

⁷ Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, Spain

⁸ Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain

⁹ Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, Spain

¹⁰ Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Spain

1 Introduction

Implantable cardioverter defibrillators (ICDs) are the cornerstone of preventing sudden death in heart failure (HF) patients with impaired left ventricle ejection fraction (LVEF). Mortality is reduced with proper detection and subsequent treatment of life-threatening ventricular arrhythmias [1]. Although ICD shocks are lifesaving, they are also associated with an increased risk of death and worsening of HF [2, 3]. These drawbacks become more important when shocks are delivered for episodes of non-lethal ventricular arrhythmia. Inappropriate shocks are one of the most adverse events in ICD recipients, potentially leading to pain, posttraumatic

Long-Term Outcomes Among a Nationwide Cohort of Patients Using an Implantable Cardioverter-Defibrillator: UMBRELLA Study Final Results.

Sem Briongos-Figuero, Arcadio García-Alberola, Jerónimo Rubio, José María Segura, Ánibal Rodríguez, Rafael Peinado, Javier Alzueta, José Bautista Martínez-Ferrer, Xavier Viñolas, Joaquín Fernández de la Concha, Ignasi Anguera, María Martín, Laia Cerdá, Luisa Pérez; UMBRELLA Investigators *.

Journal of the American Heart Association. 2021 Jan 5;10(1):e018108. doi: 10.1161/JAHA.120.018108. Epub 2020 Dec 25

Factor de impacto de la revista (en el momento de su publicación): 4,6

Cuartil de la revista: Q1

ORIGINAL RESEARCH

Long-Term Outcomes Among a Nationwide Cohort of Patients Using an Implantable Cardioverter-Defibrillator: UMBRELLA Study Final Results

Sem Briongos-Figueroa¹, MD; Arcadio García-Alberola, MD, PhD; Jerónimo Rubio, MD, PhD; José María Segura, MD, PhD; Anibal Rodríguez, MD, PhD; Rafael Peinado, MD, PhD; Javier Alzueta, MD, PhD; José B. Martínez-Ferrer², MD, PhD; Xavier Viñolas, MD, PhD; Joaquín Fernández de la Concha, MD, PhD; Ignasi Anguera, MD, PhD; María Martín, EngD; Laia Cerdá, Pharm B; Luisa Pérez, MD, PhD; on behalf of the UMBRELLA Investigators*

BACKGROUND: Large-scale studies describing modern populations using an implantable cardioverter-defibrillator (ICD) are lacking. We aimed to analyze the incidence of arrhythmia, device interventions, and mortality in a broad spectrum of real-world ICD patients with different heart disorders.

METHODS AND RESULTS: The UMBRELLA study is a prospective, multicenter, nationwide study of contemporary patients using an ICD followed up by remote monitoring, with a blinded review of arrhythmic episodes. From November 2005 to November 2017, 4296 patients were followed up. After 46.6±27.3 months, 16 067 episodes of sustained ventricular arrhythmia occurred in 1344 patients (31.3%). Appropriate ICD therapy occurred in 27.3% of study population. Patients with ischemic cardiomyopathy (hazard ratio [HR], 1.51; 95% CI, 1.29–1.78), dilated cardiomyopathy (HR, 1.28; 95% CI, 1.07–1.53), and valvular heart disease (HR, 1.94; 95% CI, 1.43–2.62) exhibited a higher risk of appropriate ICD therapies, whereas patients with hypertrophic cardiomyopathy (HR, 0.72; 95% CI, 0.54–0.96) and Brugada syndrome (HR, 0.25; 95% CI, 0.14–0.45) showed a lower risk. All-cause death was 13.4% at follow-up. Ischemic cardiomyopathy (HR, 3.09; 95% CI, 2.58–5.90), dilated cardiomyopathy (HR, 3.33; 95% CI, 2.18–5.10), and valvular heart disease (HR, 3.97; 95% CI, 2.25–6.99) had the worst prognoses. Delayed high-rate detection was enabled in 39.7% of patients, and single-zone programming occurred in 52.6% of primary prevention patients. Both parameters correlated with lower risk of first appropriate ICD therapy, with no excess risk of mortality. The rate of inappropriate shocks at follow-up was low (6%) and did not differ among type of ICD but was lower in SmartShock-capable devices.

CONCLUSIONS: Irrespective of the cause, contemporary ICD patients with heart failure-related disorders had a similar risk of ICD life-saving interventions and death. Current ICD programming recommendations still need to be implemented.

REGISTRATION: URL: <https://www.clinicaltrials.gov>; Unique identifier: NTC01561144.

Key Words: all-cause death ■ appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy ■ implantable cardioverter-defibrillator ■ inappropriate shock ■ sustained ventricular arrhythmia

Correspondence to: Sem Briongos-Figueroa, MD, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Gran Vía del Este, 28030 Madrid, Spain. E-mail: semdoc@hotmail.com

Supplementary Material for this article is available at <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/JAHA.120.018108>

*A complete list of the UMBRELLA Investigators can be found in the Appendix at the end of the article.

For Sources of Funding and Disclosures, see page 13.

© 2020 The Authors and Medtronic Iberica S.A. Published on behalf of the American Heart Association, Inc., by Wiley. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

JAHA is available at: www.ahajournals.org/journal/jaha

CLINICAL PERSPECTIVE

What Is New?

- The present study comprises a large cohort of 4296 implantable cardioverter-defibrillation (ICD) patients with 8 different heart disorders, implanted according to current guidelines and followed up for 46.6±27.3 months.
- A reliable incidence of arrhythmic events and ICD interventions by disease cause was identified by a blinded review of the stored arrhythmic episodes collected through the remote monitoring system.

What Are the Clinical Implications?

- The long-term prognosis of heart failure in patients using an ICD seems to be similar regardless of the disease cause.
- Contemporary primary prevention ICD patients with channelopathies and inherited cardiomyopathies showed a low risk of life-threatening ventricular arrhythmia and death, suggesting that a better risk stratification would be desirable in these subgroups.
- Delayed high-rate detection was enabled in <40% of patients and correlated with a lower risk of appropriate ICD interventions, showing that better implementation of current programming recommendations is required in modern-era patients using an ICD.

Nonstandard Abbreviations and Acronyms

ARVC	arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy
BS	Brugada syndrome
DCM	dilated cardiomyopathy
HCM	hypertrophic cardiomyopathy
ICM	ischemic cardiomyopathy
IS	inappropriate shock
LQTS	long-QT syndrome
PP	primary prevention
RT	randomized trial
SCD	sudden cardiac death
SP	secondary prevention
SVA	sustained ventricular arrhythmia
VA	ventricular arrhythmia
VHD	valvular heart disease

A broad spectrum of cardiovascular disorders have an increased risk of life-threatening ventricular arrhythmia (VA) and sudden cardiac death (SCD), with up to 50% of deaths related to cardiovascular

disease being linked to SCD.¹ Thus, an implantable cardioverter-defibrillator (ICD) is recommended to prevent SCD in patients at high risk of VA. In this setting, the survival benefit is achieved mainly by proper detection and subsequent treatment of life-threatening VA. Current recommendations for ICD therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction are robust because they were derived from randomized trials (RTs).² However, many cardiac diseases are not included or are underrepresented in RTs, and the risk of SCD has been inferred from small observational studies by reporting the incidence of VA and ICD interventions.^{3–6} Large observational real-world studies describing ICD populations implanted with modern devices are lacking. Therefore, homogeneous information derived from a wide and diverse population after long-term follow-up is needed to analyze the real incidence of arrhythmia, mortality, and adverse events among patients using an ICD.

The UMBRELLA observational study intended to bridge this gap and to provide further knowledge about real clinical practice and SCD risk stratification. The UMBRELLA study aims to collect a large and contemporary ICD population implanted under current clinical guidelines and followed up by remote device monitoring. The primary objective of the UMBRELLA study was to assess the incidence of arrhythmias in a cohort of patients implanted with Medtronic ICDs in Spain, as well as to analyze the arrhythmic risk and mortality prognosis according to their clinical profiles and ICD indication. The secondary objective was to investigate the existence of additional parameters that could identify ICD patients at higher risk of malignant VA.

The incidence of arrhythmias in the UMBRELLA study population after 2 years of recruitment was published previously.⁷ Herein, we report the results of the entire cohort at the end of follow-up.

METHODS

Study Design

The UMBRELLA study is a multicenter, observational, nationwide study of patients implanted with Medtronic ICDs (Medtronic, Inc) and prospectively followed up through the Medtronic remote device monitoring system (CareLink). The study, which was sponsored by Medtronic Ibérica S.A. and registered at www.clinicaltrials.gov (NCT01561144), was performed in 44 hospitals distributed among 14 of the 17 regions in Spain. Institutional ethics committee approval was acquired according to national requirements, and written informed consent was mandatory for patient enrollment. The enrollment period started in August 2011 and ended in November 2017. For each patient, the

protocol allowed use of the device information from the implant date until study exit or end of follow-up. Thus, remote transmissions stored in the CareLink system before patient enrollment could be included in the study as a contribution to the follow-up of the patient's device.

As an observational study, ICD programming was performed according to regular clinical practice at each site.

The analytic methods and study materials that support the findings of this study will be made available to other researchers from the corresponding author on reasonable request.

Patient Selection

Patients were eligible for inclusion in the UMBRELLA study if they were at least 18 years old and implanted with a Medtronic ICD. In addition, patients were also required to be followed up by the remote monitoring system. Single-, dual-, and triple-chamber ICDs were permitted. The protocol allowed the inclusion of patients at the moment of implantation ("de novo" procedure or device replacement) as well as patients implanted with the device before the moment enrollment.

Data Collection and Follow-Up

The follow-up period ran from the date of the first ICD implant (November 11, 2005) to the end of study follow-up and data collection (November 30, 2017). For each patient, a baseline form was used to collect data on demographics, cardiovascular history, and implant procedure information related to the first device registered in the study database. All device information was automatically stored and collected through the remote monitoring system database. Information on adverse events, including deaths, or study exits was collected when applicable on separate forms. Data on cause-specific mortality were further classified into SCD, non-SCD, heart failure (HF) death, noncardiac death, or death of unknown origin.

A specific quality process was followed regularly throughout the study to ensure consistency in the collected data. Furthermore, twice a year, an analysis was performed of the patients who had not made any CareLink transmission within the previous 7 months.

Electrogram Analysis and Classification of Arrhythmic Events

A committee, composed of 6 expert electrophysiologists, analyzed all electrograms from the arrhythmic events that occurred in study patients. The electrograms were automatically stored in the CareLink

network. Two committee members reviewed each event in a blinded manner, classifying the type of arrhythmia and the effectiveness of the delivered therapy. If the 2 members disagreed on the classification, the event was referred to a third reviewer. If no agreement was reached, the event was reassigned to a new pair of reviewers and, if needed, to a sixth reviewer. If consensus was not reached at this point, the event was finally classified in a joint meeting of all committee members.

Arrhythmic episodes were classified as sustained VA (SVA), non-SVA, and nonventricular episodes. SVA was defined as ventricular episodes lasting ≥ 30 seconds and/or requiring ICD therapy, and was further classified into sustained monomorphic ventricular tachycardia (VT) or sustained polymorphic VT/ventricular fibrillation (VF). Non-SVA was defined as VA lasting < 30 seconds and terminated before the delivery of any ICD therapy. Nonventricular episodes were classified as atrial fibrillation (AF), sinus tachycardia, other regular supraventricular tachycardia, T-wave oversensing, false detection, or noise.

Appropriate ICD therapy was defined as any therapy (antitachycardia pacing or high-energy shocks) delivered to treat SVA episodes. Inappropriate shock (IS) was defined as any shock delivered to nonsustained ventricular episodes or nonventricular episodes.

All of the arrhythmic events described in this article come from the adjudication of the expert committee.

Subgroup Analysis and Outcomes

The entire cohort was clustered into subgroups according to the underlying heart disease and ICD indication. The resulting study subgroups were ischemic cardiomyopathy (ICM), nonischemic dilated cardiomyopathy (DCM), hypertrophic cardiomyopathy (HCM), valvular heart disease (VHD), long-QT syndrome (LQTS), Brugada syndrome (BS), arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC), and adult congenital heart disease.

The study outcomes were SVA, first appropriate ICD therapy, all-cause death, and IS.

Statistical Analysis

Continuous variables are expressed as mean \pm SD, and categorical data are expressed as numbers and percentages. Parametric tests were used for comparisons: Student *t* test and χ^2 test for continuous and categorical variables, respectively. Cumulative incidence was described using the Kaplan-Meier method, and comparisons between the estimated curves were performed using the log-rank test.

Cox proportional hazards regression analysis was used to identify unadjusted risk factors for the study outcomes. After proportional hazard assumptions

were tested, a multivariable Cox regression analysis was performed to assess independent predictors of appropriate ICD therapy, all-cause death, and IS. The multivariate Cox regression model was adjusted for age, sex, hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, smoking, history of AF, previous stroke, chronic kidney disease, family history of SCD, left ventricular ejection fraction (LVEF), QRS width, and heart disease, as well as the following ICD characteristics: type of device, ICD indication, detection zones enabled, and delayed high-rate detection programming. SmartShock technology was also included in the multivariate analysis of IS outcome. Data are expressed as hazard ratios (HRs) and 95% CIs. Analyses were performed using IBM Statistical Package for Social Sciences, version 25.0 (IBM SPSS, Inc, Chicago, IL). A 2-sided $P < 0.05$ was considered significant for all tests.

RESULTS

Population Characteristics

A total of 4618 patients were enrolled in the study, with 74.7% ($n=3449$) corresponding to first implants. Figure 1 shows the patient distribution according to available follow-up. A total of 322 patients (7%) were implanted and then included in the CareLink system but had no record of a remote transmission being made. As no follow-up information could be obtained, these patients were excluded from the analysis. Thus, the final study sample was composed of 4296 patients (follow-up population) in whom at least one remote transmission was performed. The mean follow-up was 46.6 ± 27.3 months (median, 44 months; maximum, 143 months). The baseline characteristics of the follow-up population and study subgroups are summarized in Table 1 and Tables S1 and S2.

ICD Type and Programming

Device models used in the UMBRELLA study are depicted in Table S3. ICD programming extracted from the first remote transmission is given in Table 2. Briefly, many primary prevention (PP) patients had a VT zone enabled (47.4%), and delayed high-rate detection programming was only enabled in 39.7% ($n=1704$) of follow-up population. Delayed high-rate programming was defined according to current consensus⁹ and comprised patients with a cutoff rate ≤ 320 ms and number of intervals to detect $\geq 30/40$ within the VF zone. Nevertheless, adherence to programming recommendations increased through the study period (Table S4).

SVA and Appropriate ICD Therapies

At study closure, a total of 27 472 stored arrhythmic episodes had been collected in 2048 patients

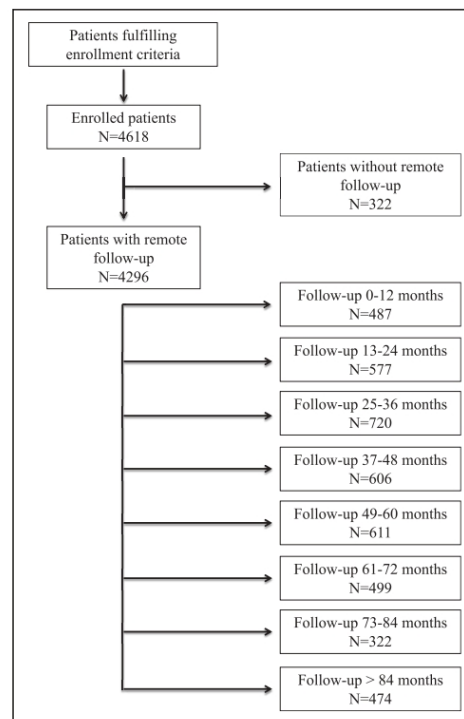


Figure 1. Flow diagram of patient distribution.

(47.7%). After blinded analysis of the electrograms, 11 405 were catalogued as non-SVA or nonventricular episodes. Therefore, 1344 patients (31.3% of follow-up population) experienced 16 067 episodes of SVA; 1054 episodes (6.6%) were catalogued by the committee as VF/sustained polymorphic VT and 15 013 (93.4%) were catalogued as sustained monomorphic VT. The overall cumulative incidence of SVA was 23% (95% CI, 22%–24%) at 1 year, 34% (95% CI, 33%–35%) at 3 years, and 54% (95% CI, 53%–55%) at 6 years. The incidence rates of SVA, appropriate ICD therapy, and all-cause death on the basis of the underlying heart disease and ICD indication are given in Table 3.

An appropriate ICD therapy was delivered to 85.7% ($n=13 767$) episodes of SVA in 1173 patients (event rate, 27.3%). A total of 1334 episodes of the untreated SVA occurred in a monitor zone (58.4%). The remaining 966 events (41.6%) corresponded to episodes of SVA that terminated before the delivery of the programmed therapy. Among the treated events, 346 episodes (2.7%) of sustained monomorphic VT

Downloaded from <http://ahajournals.org> by on December 28, 2020

Table 1. Baseline Characteristics at Implantation in the Follow-Up Population and Study Subgroups

Characteristic	Follow-Up Population	ICM	DCM	VHD	HCM	ARVC	LOTS	BS	ACHD
No. (%)	4236 (100)	2150 (50)	1166 (27.1)	119 (2.8)	294 (6.8)	71 (1.7)	43 (1)	143 (3.3)	60 (1.4)
Age, mean±SD, y	61.9±12.9	65.6±10.1	62.1±12.1	63.5±12.6	52.6±15.1	47.4±11.9	51.1±18.5	50.3±12.6	45.6±14.2
Sex (men)	3527 (82.1)	1938 (90.2)	879 (75.3)	90 (75.6)	216 (73.5%)	51 (71.8)	12 (27.9)	120 (83.9)	34 (56.7)
Hypertension	2275 (54.4)	1358 (65)	598 (52.4)	60 (52.2)	109 (37.7)	14 (20.6)	11 (25.6)	24 (16.8)	11 (18.3)
Diabetes mellitus	1178 (28.3)	758 (36.4)	312 (27.5)	24 (21.1)	30 (10.3)	0 (0)	3 (7.2)	9 (5.6)	4 (6.7)
Hypercholesterolemia	2040 (52.5)	1291 (65.8)	462 (43.8)	40 (39.6)	111 (41.6)	16 (24.6)	6 (12.5)	33 (25.6)	13 (22)
Smoking status	1415 (37.7)	862 (45.2)	345 (33.8)	21 (21.4)	69 (26)	10 (15.9)	3 (7.7)	40 (32.5)	10 (16.9)
History of atrial fibrillation	1235 (29.4)	608 (29)	401 (35.1)	62 (69)	89 (30.5)	3 (4.3)	7 (16.3)	5 (3.5)	13 (21.7)
Previous stroke	252 (6.8)	145 (7.9)	60 (5.9)	9 (9)	17 (6.1)	1 (1.7)	3 (7.9)	2 (1.6)	3 (5.1)
Chronic kidney disease	633 (15.3)	380 (18.4)	183 (16.3)	17 (14.8)	19 (6.6)	3 (4.3)	3 (7)	4 (2.8)	4 (6.7)
Family history of SCD	356 (8.7)	48 (2.4)	93 (8.3)	3 (2.7)	104 (36.4)	15 (22.1)	10 (23.8)	44 (31.9)	14 (23.7)
LV ejection fraction, %									
≤35	2841 (66.4)	1633 (76.3)	986 (85.6)	64 (53.8)	34 (11.6)	11 (15.5)	1 (2.3)	1 (0.7)	25 (41.7)
36–50	631 (14.7)	379 (17.7)	131 (11.3)	27 (22.7)	35 (11.9)	11 (15.6)	5 (11.6)	5 (3.5)	9 (15)
>50	806 (18.9)	128 (6.9)	36 (3.1)	28 (23.5)	224 (76.5)	49 (69)	37 (86)	137 (95.8)	26 (43.3)
QRS width, ms									
<120	2202 (52.4)	1154 (53.7)	389 (34)	42 (35.9)	196 (68.3)	65 (91.5)	35 (81.4)	127 (90.1)	23 (40.4)
120–150	877 (20.9)	479 (22.3)	249 (21.7)	32 (27.4)	48 (16.7)	5 (7)	5 (11.6)	11 (7.8)	9 (15.8)
>150	1119 (26.7)	466 (21.7)	507 (44.3)	43 (36.8)	43 (15)	1 (1.4)	3 (7)	3 (2.1)	25 (43.9)
Previous heart failure	2973 (69.8)	1564 (73.1)	986 (85.4)	89 (75.4)	133 (45.2)	26 (36.6)	11 (25.6)	23 (16.1)	40 (66.7)
Type of device									
VR	2027 (47.2)	1107 (51.5)	356 (30.5)	46 (38.7)	137 (46.6)	48 (67.6)	16 (37.2)	133 (93)	23 (38.3)
DR	972 (22.6)	511 (23.8)	168 (14.4)	20 (16.8)	142 (48.3)	23 (32.4)	26 (60.5)	10 (7)	21 (35)
CRT-D	1287 (30.2)	532 (24.7)	642 (55.1)	53 (44.5)	15 (5.1)	0 (0)	1 (2.3)	0 (0)	16 (26.7)
Primary prevention	2758 (64.2)	1342 (62.4)	899 (77.1)	53 (44.5)	228 (77.6)	22 (31)	4 (9.3)	110 (76.9)	37 (61.7)

Data are given as number (percentage) unless otherwise noted. ACHD indicates adult congenital heart disease; ARVC, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; BS, Brugada syndrome; CRT-D, cardiac resynchronization therapy-defibrillator; DCM, dilated cardiomyopathy; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; ICM, ischemic cardiomyopathy; LOTS, long-QT syndrome; LV, left ventricular; SCD, sudden cardiac death; and VHD, valvular heart disease.

Table 2. ICD Programming

Variable	Follow-Up Population (N=4296)	Primary Prevention (N=2758)	Secondary Prevention (N=1538)	P Value
Detection zones enabled				
Single zone*	1853 (43.2)	1451 (52.6)	402 (26.2)	<0.001
Multiple zones	2440 (56.8)	1305 (47.4)	1135 (73.8)	
VF detection interval, ms	302.7±19.4	302.9±18.7	302.4±20.4	0.396
NID				
<30/40	2490 (58)	1508 (54.7)	982 (63.8)	
≥30/40	1805 (42)	1249 (45.3)	555 (36.2)	
Fast VT detection zone enabled†	1557 (36.3)	879 (31.9)	678 (44.1)	<0.001
Fast VT detection interval, ms‡	266.5±29.4	263.7±26	270±32.9	<0.001
VT detection interval, ms‡	361.6±25.3	358.7±20.4	366.7±31.5	<0.001
NID‡				
≤16	1395 (57.2)	740 (56.7)	655 (57.7)	
≥20	1045 (42.8)	565 (43.3)	480 (42.3)	
SmartShock technology-capable device	2930 (72.1)	1890 (72.6)	1040 (71.0)	0.267

Data are given as number (percentage) or mean±SD. ICD indicates implantable cardioverter-defibrillator; NID, number of intervals to detect; VF, ventricular fibrillation; and VT, ventricular tachycardia.

*Patients with fast VT zone enabled through VF zone, but without any other VT zone activated, were also considered as single-zone detection patients.

†Through VF detection zone.

‡Applies only to multiple-zone detection programming patients.

received high-energy shocks, 11 074 (85.7%) received antitachycardia pacing, and 1508 (11.6%) received both therapies, whereas 615 episodes (73.3%) of sustained polymorphic VT/VF received high-energy shocks, 63 (7.5%) received antitachycardia pacing, and 161 (19.2%) received both therapies. The overall cumulative incidence of appropriate ICD therapy was 14% (95% CI, 13%–15.2%) at 1 year, 26% (95% CI, 24.7%–27.7%) at 3 years, and 36% (95% CI, 34.4%–38.2%) at 6 years. A higher risk of first appropriate ICD therapy was observed in patients with VHD (HR, 1.94; 95% CI, 1.43–2.62; $P<0.001$), ARVC (HR, 1.84; 95% CI, 1.28–2.66; $P=0.001$), ICM (HR, 1.51; 95% CI, 1.29–1.78; $P<0.001$), and DCM (HR, 1.28; 95% CI, 1.07–1.53; $P=0.005$), whereas patients with HCM (HR, 0.72; 95% CI, 0.54–0.96; $P=0.027$) and BS (HR, 0.25; 95% CI, 0.14–0.45; $P<0.001$) were at significantly lower risk (Figure 2A). A trend toward lower risk was seen in LQTS (HR, 0.49; 95% CI, 0.22–1.09; $P=0.082$), whereas no differences in risk were observed in adult congenital heart disease (HR, 1.30; 95% CI, 0.85–1.99; $P=0.218$). Furthermore, the risk of appropriate ICD therapy was higher in secondary prevention (SP) patients than in PP patients (HR, 2.27; 95% CI, 2.02–2.54; $P<0.001$). The event incidence rate was 40.1% versus 20.4%, respectively (Figure 2B).

In the multivariate analysis (Table 4), age, sex, previous AF, SP, LVEF $\leq 35\%$, and QRS width (120–150 ms) emerged as clinical predictors of appropriate ICD therapy, whereas the implantation of a cardiac resynchronization therapy-defibrillator correlated

with lower risk. Among causative subgroups, an independently higher risk of appropriate ICD therapy was found in patients with DCM, VHD, and ARVC, whereas patients with BS exhibited a lower risk. Among ICD settings, delayed high-rate detection in PP patients (Figure 3A) and single-zone programming were associated with a lower risk of first appropriate ICD therapy.

All-Cause Death

At the end of follow-up, 590 deaths (event rate, 13.4% of follow-up population) had been reported. The causes of death are given in Table S5. The cumulative incidence of all-cause death was 5% (95% CI, 4%–6%) at 1 year, 13% (95% CI, 12%–14%) at 3 years, and 25% (95% CI, 24%–26%) at 6 years. Patients with ICM (HR, 3.90; 95% CI, 2.58–5.90; $P<0.001$), DCM (HR, 3.33; 95% CI, 2.18–5.10; $P<0.001$), and VHD (HR, 3.97; 95% CI, 2.25–6.99; $P<0.001$) had worse prognoses (Figure 2C), and prognosis was significantly better in patients with BS (HR, 0.11; 95% CI, 0.01–0.67; $P=0.017$). ICD indication lacked a statistical relationship with mortality (HR, 1.19; 95% CI, 0.91–1.41; $P=0.076$). The event rate was 14.7% in PP patients and 13.9% in SP patients (Figure 2D).

In the multivariate analysis, sex, increasing age, previous AF, chronic kidney disease, diabetes mellitus, and impaired LVEF emerged as independent predictors of all-cause death (Table 4). No excess risk of mortality was associated with any ICD setting.

Table 3. Incidence of Study End Points, According to the Underlying Heart Disease and ICD Indication

Variable	SVA	P Value	Appropriate ICD Therapy	P Value	All-Cause Death	P Value
ICM (n=2150)	730 (34.0)		658 (30.6)		371 (17.3)	
Primary prevention (n=1342)	349 (26.0)	<0.001*	310 (23.1)	<0.001*	235 (17.5)	0.686*
Secondary prevention (n=808)	381 (47.2)		348 (43.1)		136 (16.8)	
DCM (n=1166)	355 (30.4)		306 (26.2)		167 (14.3)	
Primary prevention (n=904)	223 (24.8)	<0.001*	187 (20.8)	<0.001*	131 (14.6)	0.656*
Secondary prevention (n=268)	132 (49.4)		119 (44.6)		36 (13.4)	
HCM (n=294)	65 (22.1)		49 (16.7)		9 (3.1)	
Primary prevention (n=228)	38 (16.7)	<0.001*	25 (10.1)	<0.001*	5 (2.2)	0.108*
Secondary prevention (n=66)	27 (40.9)		26 (39.4)		4 (6.1)	
VHD (n=119)	49 (41.2)		43 (36.1)		19 (16)	
Primary prevention (n=53)	17 (33.1)	0.071	16 (30.2)	0.226*	8 (15.1)	0.816*
Secondary prevention (n=66)	32 (48.5)		27 (40.9)		11 (16.7)	
ARVC (n=71)	31 (43.7)		27 (38)		1 (1.4)	
Primary prevention (n=22)	7 (31.8)	0.178*	6 (27.3)	0.211*	1 (4.5)	0.310*
Secondary prevention (n=49)	24 (49)		21 (42.9)		0 (0)	
LQTS (n=43)	8 (18.6)		5 (11.6)		1 (2.3)	
Primary prevention (n=4)	0 (0)	0.424*	0 (0)	0.598*	0 (0)	0.746*
Secondary prevention (n=39)	8 (20.5)		5 (12.8)		1 (2.6)	
BS (n=143)	13 (9.1)		10 (7)		1 (0.7)	
Primary prevention (n=110)	5 (4.5)	0.002*	3 (2.7)	0.001*	1 (0.9)	0.583*
Secondary prevention (n=33)	8 (24.2)		7 (21.2)		0 (0)	
ACHD (n=60)	23 (38.3)		19 (31.7)		5 (8.3)	
Primary prevention (n=37)	11 (29.7)	0.082*	8 (21.6)	0.034*	3 (8.1)	0.936*
Secondary prevention (n=23)	12 (52.2)		11 (47.8)		2 (8.7)	

Data are given as number (percentage). ACHD indicates adult congenital heart disease; ARVC, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; BS, Brugada syndrome; DCM, dilated cardiomyopathy; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; ICM, ischemic cardiomyopathy; LQTS, long-QT syndrome; SVA, sustained ventricular arrhythmia; and VHD, valvular heart disease.

*Comparison of the proportion of primary vs secondary prevention patients within the same cardiomyopathy subgroup.

Inappropriate Shocks

A total of 1375 patients (32% of follow-up population) had 11 405 episodes catalogued as non-SVA or non-VA. Inappropriate ICD therapy was given in 13.2% (n=1503) of these episodes, but only 257 patients (6%) experienced an IS. The most frequent cause of an IS was AF and other supraventricular tachycardia (Table S6). The incidence of IS was higher in patients with HCM (9.4%; $P=0.007$), and a trend toward higher risk was seen in patients with ARVC (10.7%; $P=0.065$), but it was lower in patients with BS (1.3%; $P=0.015$) and ICM (5%; $P=0.008$). No significant differences were found in patients with DCM (6.8%; $P=0.153$), VHD (4.9%; $P=0.477$), adult congenital heart disease (3.1%; $P=0.214$), and LQTS (2%; $P=0.232$). The incidence of IS did not differ according to type of device (6.4% versus 6.2% versus 5.2% for VR, DR, and cardiac resynchronization therapy-defibrillator, respectively; $P=0.321$) or ICD indication (6.8% for PP versus 5.5% for SP; $P=0.081$), but it was lower in patients implanted with SmartShock-capable devices (4% versus 8.7%; $P=0.002$; Figure 3B).

In the multivariate analysis (Table 4), previous AF was the only clinical predictor of IS, whereas increasing age correlated with a lower risk. Among ICD settings, single-zone programming was independently related to a lower risk of IS.

DISCUSSION

Our study comprises the largest contemporary cohort of ICD patients implanted according to current clinical guidelines and followed up over a long period of time. We had several key findings. First, left ventricular systolic dysfunction, and subsequent HF, remains the most frequent indication for ICD implantation, with PP as the leading strategy. Second, ICD patients with HF-related disorders had a similar risk of life-threatening VA, appropriate ICD therapies, and death, regardless of the cause (ischemic, dilated, or valvular heart disease). SP patients were more prone to VA and appropriate ICD therapies, but survival was similar to PP patients. In addition,

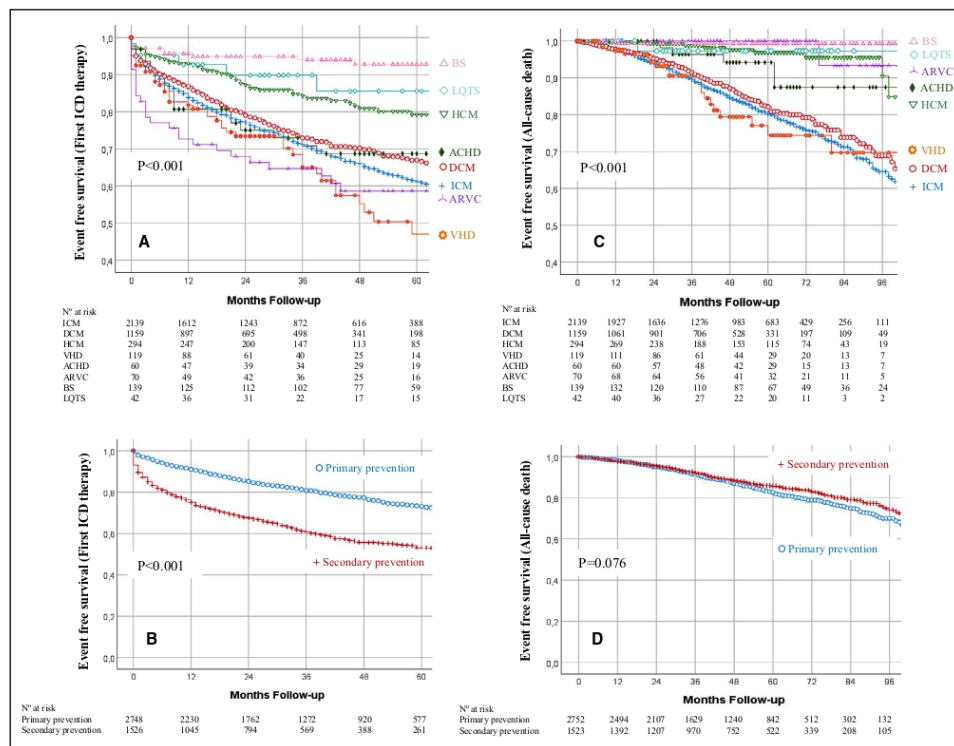


Figure 2. Kaplan-Meier curves for first appropriate implantable cardioverter-defibrillator (ICD) therapy according to underlying heart disease (A) and ICD indication (B); and for all-cause death according to underlying heart disease (C) and ICD indication (D).

ACHD indicates adult congenital heart disease; ARVC, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; BS, Brugada syndrome; DCM, dilated cardiomyopathy; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; ICM, ischemic cardiomyopathy; LQTS, long-QT syndrome; and VHD, valvular heart disease.

prophylactic ICD patients with channelopathies and inherited cardiomyopathies presented a low risk of life-threatening VA. Finally, delayed high-rate and single-zone detection programming were poorly implemented in patients with daily clinical ICD, and they were confirmed as essential programming strategies.

To the best of our knowledge, this is the first large-scale study of ICD carriers including patients with no restriction on ICD indication or underlying heart disease. This point allows us to compare the evolution of different populations using an ICD in a real-life scenario. The rigorous follow-up allowed by the remote monitoring guarantees a reliable incidence of arrhythmia and ICD interventions and offers the opportunity to explore the impact that currently recommended programming strategies have on outcomes. A strength of the UMBRELLA study is that it provides a systematic

review of stored arrhythmic events classified by a blinded committee of experts.

SVA and Appropriate ICD Therapies

The incidence of SVA and appropriate ICD interventions has declined over the past years. In major ICD trials, the incidence of appropriate therapies ranged from 17% to 31% in PP to 54% to 64% in SP studies.⁹ Similar rates were reported in observational registries^{10,11} with short-term follow-up that did not include channelopathies or inherited cardiomyopathies. More modern real-world studies reported a lower rate of life-threatening VA. In the DANISH ICD registry,¹² only 13.5% of the 1609 ischemic patients carrying a prophylactic ICD received an appropriate therapy. Nevertheless, the authors admit some underreporting of therapies, which is rare in the UMBRELLA study

Table 4. Multivariate Cox Regression Analysis of the Study End Points

End Point	Variable	HR (95% CI)	P Value
First appropriate ICD therapy	Clinical parameters		
	Age	1.01 (1.00–1.01)	0.023
	Sex (men)	1.57 (1.26–1.94)	<0.001
	AF	1.29 (1.12–1.49)	<0.001
	Secondary prevention	1.96 (1.67–2.31)	<0.001
	QRS width, ms		
	>150	0.98 (0.81–1.21)	0.896
	120–150	1.32 (1.09–1.61)	0.005
	<120	REF	
	LVEF, %		
	≤35	1.53 (1.18–1.97)	0.001
	36–50	1.21 (0.92–1.58)	0.168
	>50	REF	
	Type of device		
	CRT-D	0.76 (0.61–0.94)	0.011
	Dual-chamber ICD	1.03 (0.88–1.21)	0.711
Single-chamber ICD	REF		
ICD settings			
Single-zone programming	0.69 (0.59–0.81)	<0.001	
Delayed high-rate detection*	0.76 (0.61–0.94)	0.012	
Causative subgroups			
DCM	1.30 (1.02–1.66)	0.036	
VHD	1.54 (1.08–2.20)	0.018	
ARVC	1.72 (1.14–2.61)	0.010	
BS	0.32 (0.15–0.67)	0.003	
All-cause death	Clinical parameters		
	Age	1.05 (1.04–1.06)	<0.001
	AF	1.31 (1.09–1.59)	0.004
	Sex (men)	1.43 (1.07–1.93)	0.016
	CKD	1.75 (1.43–2.15)	<0.001
	DM	1.63 (1.35–1.96)	<0.001
	LVEF, %		
≤35	2.44 (1.65–3.62)	<0.001	
36–50	1.79 (1.14–2.80)	0.011	
>50	REF		
Inappropriate shock	Clinical parameters		
	Age	0.98 (0.97–0.99)	0.001
	AF	2.40 (1.73–3.32)	<0.001
	ICD settings		
Single-zone programming	0.71 (0.51–0.97)	0.035	

AF indicates atrial fibrillation; ARVC, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; BS, Brugada syndrome; CKD, chronic kidney disease; CRT-D, cardiac resynchronization therapy-defibrillator; DCM, dilated cardiomyopathy; DM, diabetes mellitus; HR, Hazard ratio; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; LVEF, left ventricular ejection fraction; REF, reference group; and VHD, valvular heart disease.

*Among primary prevention patients.

because of the automatic storage of all arrhythmic events. A contemporary but retrospective study from Amara et al¹³ demonstrated 22.3% of appropriate therapies after a 3-year follow-up in a cohort of PP ICD-only patients.

The incidence of appropriate therapies in the UMBRELLA study ranges from 7% in patients with BS to 38% in patients with ARVC. Our cohort is composed of 8 different cardiomyopathies, includes PP and SP, and has long-term follow-up. This kind of

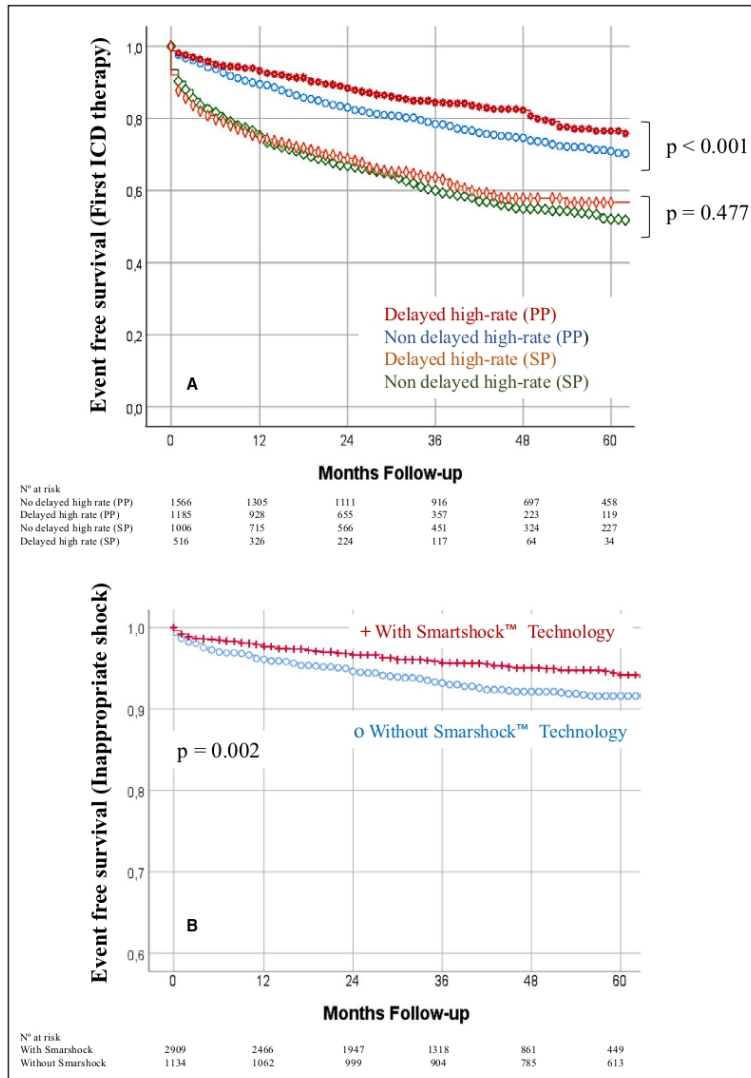


Figure 3. Kaplan-Meier curves for first appropriate implantable cardioverter-defibrillator (ICD) therapy, according to delayed high-rate detection stratified by ICD indication (A), and for inappropriate shock, according to SmartShock technology (B). PP indicates primary prevention; and SP, secondary prevention.

comparison has never been performed. VHD, ARVC, and DCM predicted a higher risk of appropriate ICD therapies, whereas BS correlated with lower risk, which indicates the importance of a pathological myocardial substrate on the risk of SCD. LVEF

≤35% was associated with a 1.5-fold increased risk, whereas cardiac resynchronization therapy-defibrillator patients, who have the chance for improved LVEF, were at significantly lower risk. This is somewhat striking, as concerns about the benefit of ICD

Downloaded from <http://ahajournals.org> by on December 28, 2020

in DCM are still present.¹⁴ Our results suggest that patients with DCM, when carefully selected, are at high risk of life-threatening VA and may obtain a similar benefit as other high-risk populations (ICM/ARVC). In addition, the high arrhythmia risk found in patients with VHD agrees with published data on PP patients.¹⁵ Left ventricle overload and remodeling attributable to valvular dysfunction seem to offer another pathological substrate for the occurrence of life-threatening VA.

ICD shocks are life saving, but they are also associated with an increased risk of complications and death. We found that 14.3% of episodes of SVA did not receive an ICD intervention, which supports the existence of non-life-threatening episodes of SVA. Current consensus recommends shock reduction strategies based on high-rate cutoffs, delayed programming, and single-zone detection.⁸ These recommendations were derived from trials performed mainly in patients with HF. In the UMBRELLA study, high-rate cutoffs were commonly programmed through the VF zone, but number of intervals to detect <30/40 was present in 58% of patients and VT zones were enabled in many PP patients. This may be explained by the 12-year period of patient enrollment in which recommendations were continuously evolving.

Our results endorse the usefulness of single-zone detection and the combination of high-rate intervals with delayed detection. This setting was associated with 24% lower risk of appropriate ICD therapies among PP patients. Thus, despite an increase in the adoption of delayed programming throughout the study period, current programming recommendations still need to be implemented in patients using an ICD.

All-Cause Death

Mortality was lower in the UMBRELLA study than in other observational reports,^{11–13,16} which may be related to the inclusion of low-risk populations. Our study reinforces the idea that ICM has an unfavorable prognosis. In addition, the prognosis of DCM was similar to ICM; thus, death in patients with left ventricular systolic dysfunction seems to be barely influenced by the cause of HF. Another important finding is that patients with VHD were not only at high risk of life-threatening VA, but also death. Therefore, they probably represent a subgroup of patients with HF who may obtain a similar benefit from ICD as other patients with left ventricular systolic dysfunction.¹⁵ However, the relationship between a high risk of malignant VA and death is not always present, as with ARVC, which is mainly an electrical disease. Taken together, the results indicate that the risk of death in

patients using an ICD is influenced mainly by patient comorbidities and LVEF.

Predictors of death found in the UMBRELLA study are in agreement with the results of developed risk models.^{17–19} Increasing age, AF, chronic kidney disease, diabetes mellitus, and impaired LVEF are well-established predictors of death in patients using an ICD. Nevertheless, most of the models were performed with cohorts of PP and ischemic patients.

Other Subgroups

In the UMBRELLA study, the risk of arrhythmic events and death was low among HCM, LQTS, and BS carriers of a prophylactic ICD. As RTs are lacking, recommendations for ICD implantation have been derived from small observational reports.^{3–6} Several stratification methods have been proposed to determine the minimum risk of SCD that could justify a prophylactic ICD. A 5-year risk of SCD $\geq 6\%$ supposes a class IIa recommendation for an ICD in patients with HCM,³ and BS patients with 2 risk factors had a 5-year risk of arrhythmic events of 10.2% in a recently developed score.⁶ In the UMBRELLA study population of patients with HCM, LQTS, and BS, the risk of appropriate ICD therapy after a mean follow-up of 46 months ranged from 0% to 10.1%, in PP setting. Therefore, in the absence of RTs, better stratification methods are necessary to select PP candidates with enough 5-year risk of SCD to support the implantation of an ICD.

Inappropriate Shocks

Current programming recommendations led to a reduction of IS rates to <5%.⁸ This tendency was confirmed in the UMBRELLA study, with an annual rate of 1.53%. Our results also agree with contemporary recommendations, as single-zone detection correlated with 29% lower risk of IS.

AF was the leading cause of IS and correlated with a 2.4-fold increased risk, but we also found that age was associated with a lower risk of IS. Although elderly patients are more prone to developing AF, the probability of rapid ventricular conduction may be lower. Thus, IS reduction strategies should be enhanced among younger patients using an ICD.

In theory, dual-chamber devices have more power to discriminate between supraventricular tachycardia and VA, but several studies have failed to demonstrate this.⁹ We think that our heterogeneous population supposes a barrier to identifying any potential benefit. We reported an independently lower risk of IS among dual-chamber ICDs in the UMBRELLA study population of PP patients with HF.²⁰ SmartShock technology consists of 6 discrimination algorithms that are nominally activated to distinguish between true VA and other

rhythms. As observed in previous reports,²¹ the use of SmartShock technology in modern-era ICD patients with real-world programming led to a low IS rate in the UMBRELLA study.

Limitations

This study has limitations inherent to the observational design. The UMBRELLA study is a single-brand ICD study and, as such, extrapolation of the conclusions to other brands should be made with caution. Nevertheless, characteristics of the UMBRELLA study population are similar to the characteristics of patients included in the last Spanish ICD Registry²² (Table S7), which enrolled >90% of the devices implanted in our country. Therefore, we believe our sample might represent a real picture of the Spanish population using an ICD. ICD programming evolved throughout the 12-year period of patient inclusion. We did not study temporal trends in programming because this topic is currently being analyzed in another study by our group. Although we included several populations that are underrepresented in RTs, the small size of these subgroups and the lack of specific predictors of death (ie, wall thickness in HCM) limit the power to extract stronger conclusions.

CONCLUSIONS

This contemporary nationwide study involved a broad ICD population with long-term follow-up. We observed a decrease in the incidence of SVA, appropriate ICD therapies, IS, and death compared with previous observational and randomized studies. Patients with myocardial substrate derived from an impaired LVEF (ICM, DCM, and VHD) were at higher risk of appropriate ICD interventions and death than those with channelopathies and HCM.

A better SCD risk stratification is necessary in PP ICD patients with channelopathies and inherited cardiomyopathies. A strategy based on delayed high-rate detection and single-zone programming still needs to be implemented in modern-era patients using an ICD.

APPENDIX

Principal investigators and participating centers of the UMBRELLA study: Ricardo Pavón, Hospital Nuestra Señora De Valme (Sevilla); José María Arizón, Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba); Miguel Álvarez López, Hospital Universitario Virgen De Las Nieves (Granada); Javier Alzueta, Hospital Virgen De La Victoria (Málaga); Ernesto Díaz Infante, Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla); David Calvo, Hospital Universitario Central De Asturias (Asturias); Juan Carlos Rodríguez, Hospital Insular De Gran Canaria (Gran Canaria); Anibal

Rodríguez, Hospital Universitario De Canarias (Tenerife); Luis Álvarez, Hospital Universitario Nuestra Señora De La Candelaria (Tenerife); Juanjo Olalla, Hospital Universitario Marqués De Valdecilla (Santander); Javier Jiménez Díaz, Hospital General De Ciudad Real (Ciudad Real); Javier Balaguer, Hospital General Y Universitario De Guadalajara (Guadalajara); Miguel Ángel Arias, Hospital Virgen De La Salud (Toledo); Jerónimo Rubio, Hospital Clínico Universitario De Valladolid (Valladolid); Marisa Fidalgo, Hospital De León (León); Francisco-Javier García, Hospital Universitario De Burgos (Burgos); Xavier Viñolas, Hospital De La Santa Creu I Sant Pau (Barcelona); Josep Brugada, Hospital Clínico De Barcelona (Barcelona); Ignasi Anguera, Hospital De Bellvitge (Barcelona); Roger Villuendas, Hospital Germans Trias I Pujol (Barcelona); Rosa Porro, Hospital San Pedro De Alcántara (Cáceres); Joaquín Fernández de la Concha, Hospital Infanta Cristina (Badajoz); Luisa Pérez, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (A Coruña); Enrique García Campo, Complejo Hospitalario Universitario De Vigo (Pontevedra); Ignacio Fernández Lozano, Hospital Universitario Puerta De Hierro (Majadahonda); Adolfo Fontenla, Hospital 12 De Octubre (Madrid); Julián Villacastín, Hospital Clínico San Carlos (Madrid); Ángel Arenal, Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid); Roberto Muñoz Aguilera, Hospital Infanta Leonor (Madrid); Antonio Hernández, Hospital Universitario Ramón Y Cajal (Madrid); Rafael Peinado, Hospital Universitario La Paz (Madrid); Arcadio García Alberola, Hospital Clínico Universitario Virgen De La Arrixaca (Murcia); Fernando Pérez Lorente, Hospital General Universitario Reina Sofía (Murcia); Nuria Basterra, Hospital de Navarra (Navarra); María Fe Arcocha, Hospital de Basurto (Vizcaya); Andrés Bodegas, Hospital de Cruces (Baracaldo); Francisco Zumalde, Hospital de Galdakao-Usansolo (Vizcaya); José B. Martínez Ferrer, Hospital Universitario De Álava (Álava); José María Porres, Hospital Universitario Donostia (Guipúzcoa); José Moreno Arribas, Hospital Clínico San Juan (Alicante); Ricardo Ruiz, Hospital Clínico Universitario De Valencia (Valencia); Aurelio Quesada, Hospital General Universitario De Valencia (Valencia); Juan Gabriel Martínez, Hospital General Universitario De Alicante (Alicante); María José Sancho-Tello, Hospital Universitario Y Politécnico De La Fe (Valencia).

ARTICLE INFORMATION

Received October 6, 2020; accepted October 28, 2020.

Affiliations

From the Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, Spain (S.B.-F.); Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain (S.B.-F.); Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, Spain (A.G.-A.); Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, Spain (J.R.); Hospital Reina Sofía de Córdoba, Córdoba, Spain (J.M.S.); Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, Spain (A.R.); Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain (R.P.);

Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, Spain (J.A.); Hospital Universitario de Álava, Álava, Spain (J.B.M.-F.); Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain (X.V.); Hospital Infanta Cristina, Badajoz, Spain (J.F.d.); Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, Spain (I.A.); Medtronic Ibérica, Madrid, Spain (M.M., L.C.); and Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, Spain (L.P.).

Acknowledgments

The authors appreciate the efforts made by the investigators of the UMBRELLA study and Medtronic personnel who have contributed to the success of this project.

Sources of Funding

The UMBRELLA study was supported by Medtronic Iberica.

Disclosures

Dr Briongos-Figuero reports personal fees and nonfinancial support from Medtronic Iberica and personal fees from Boston Scientific. Dr Garcia-Alberola reports grants from Medtronic. Dr Rubio reports personal fees from Medtronic, St. Jude, and Boston Scientific. Dr Segura reports personal fees from Medtronic and grants from Boston Scientific. Dr Peinado reports personal fees from Medtronic and grants from Medtronic, Boston Scientific, and Abbot. Dr Martínez-Ferrer reports personal fees and non-financial support from Medtronic. Drs Martin and Cerdá are employees of Medtronic.

Supplementary Material

Tables S1–S7

REFERENCES

- Adabag AS, Luepker RV, Roger VL, Gersh BJ. Sudden cardiac death: epidemiology and risk factors. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7:216–225.
- Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, et al. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2015;36:2793–2867.
- O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, Biagini E, Gimeno JR, Limongelli G, McKenna WJ, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J.* 2014;35:2010–2020.
- Orgeron GM, James CA, Te RA, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, Kamel IR, Zimmerman SL, Judge DP, Crosson J, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: predictors of appropriate therapy, outcomes, and complications. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e006242. DOI: 10.1161/JAHA.117.006242.
- Schwartz PJ, Spazzolini C, Priori SG, Crotti L, Vicentini A, Landolina M, Gasparini M, Wilde AAM, Knops RE, Denjoy I, et al. Who are the long-QT syndrome patients who receive an implantable cardioverter-defibrillator and what happens to them? Data from the European Long-QT Syndrome Implantable Cardioverter-Defibrillator (LQTS ICD) Registry. *Circulation.* 2010;122:1272–1282.
- Sieira J, Corte G, Cicotte G, Chierchia G-B, Casado-Arroyo R, Baltogiannis G, Di GG, Saitoh Y, Julia J, Mugnai G, et al. A score model to predict risk of events in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J.* 2017;38:1756–1763.
- Fontenla A, Martínez-Ferrer JB, Alzueta J, Vinolas X, Garcia-Alberola A, Brugada J, Peinado R, Sancho-Tello MJ, Cano A, Fernandez-Lozano I. Incidence of arrhythmias in a large cohort of patients with current implantable cardioverter-defibrillators in Spain: results from the UMBRELLA Registry. *Europace.* 2016;18:1726–1734.
- Wilkoff BL, Fauchier L, Stiles MK, Morillo CA, Al-Khatib SM, Almendral J, Aguinaga L, Berger RD, Cuesta A, Daubert JP, et al. 2015 HRS/EHRA/APHS/SOLAECE expert consensus statement on optimal implantable cardioverter-defibrillator programming and testing. *Heart Rhythm.* 2016;13:e50–e86.
- Germano JJ, Reynolds M, Essebag V, Josephson ME. Frequency and causes of implantable cardioverter-defibrillator therapies: is device therapy proarrhythmic? *Am J Cardiol.* 2006;97:1255–1261.
- van Welsenes GH, van Rees JB, Borleffs CJW, Cannegieter SC, Bax JJ, van Erven L, Schallij MJ. Long-term follow-up of primary and secondary prevention implantable cardioverter defibrillator patients. *Europace.* 2011;13:389–394.
- MacFadden DR, Crystal E, Krahn AD, Mangat I, Healey JS, Dorian P, Birnie D, Simpson CS, Khaykin Y, Pinter A, et al. Sex differences in implantable cardioverter-defibrillator outcomes: findings from a prospective defibrillator database. *Ann Intern Med.* 2012;156:195–203. DOI: 10.7326/0003-4819-156-3-201202070-00007.
- Weeke P, Johansen JB, Jorgensen OD, Nielsen JC, Moller M, Videbaek R, Hojgaard MV, Rishi S, Jacobsen PK. Mortality and appropriate and inappropriate therapy in patients with ischaemic heart disease and implanted cardioverter-defibrillators for primary prevention: data from the Danish ICD Register. *Europace.* 2013;15:1150–1157. DOI: 10.1093/europace/eut017.
- Amara N, Boveda S, Defaye P, Klug D, Treguer F, Amet D, Perier M-C, Gras D, Algalarrondo V, Bouzeman A, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy among patients with non-ischaemic vs. ischaemic cardiomyopathy for primary prevention of sudden cardiac death. *Europace.* 2018;20:65–72.
- Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbø J, Videbæk L, Korup E, Jensen G, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2016;375:1221–1230. DOI: 10.1056/NEJMoa1609029.
- Rodríguez-Mañero M, Barrio-López MT, Assi EA, Expósito-García V, Bertomeu-González V, Sánchez-Gómez JM, González-Torres L, García-Bolao I, Gaztañaga L, Cabanas-Grandio P, et al. Primary prevention of sudden death in patients with valvular cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016;69:272–278. DOI: 10.1016/j.rec.2015.05.016.
- Al-Khatib SM, Hellkamp A, Bardy GH, Hammill S, Hall WJ, Mark DB, Anstrom KJ, Curtis J, Al-Khalidi H, Curtis LH, et al. Survival of patients receiving a primary prevention implantable cardioverter-defibrillator in clinical practice vs clinical trials. *JAMA.* 2013;309:55–62. DOI: 10.1001/jama.2012.157182.
- van Rees JB, Borleffs CJW, van Welsenes GH, van der Velde ET, Bax JJ, van Erven L, Putter H, van der Bom JG, Schallij MJ. Clinical prediction model for death prior to appropriate therapy in primary prevention implantable cardioverter defibrillator patients with ischaemic heart disease: the FADES risk score. *Heart.* 2012;98:872–877. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-300632.
- Levy WC, Lee KL, Hellkamp AS, Poole JE, Mozaffarian D, Linker DT, Maggioni AP, Anand I, Poole-Wilson PA, Fishbein DP, et al. Maximizing survival benefit with primary prevention implantable cardioverter-defibrillator therapy in a heart failure population. *Circulation.* 2009;120:835–842. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816884.
- Bilchick KC, Stukenborg GJ, Kamath S, Cheng A. Prediction of mortality in clinical practice for medicare patients undergoing defibrillator implantation for primary prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1647–1655. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.028.
- Briongos-Figuero S, Sánchez A, Pérez ML, Martínez-Ferrer JB, García E, Viñolas X, Arenal A, Alzueta J, Basterra N, Rodríguez A, et al. Single-brand dual-chamber discriminators to prevent inappropriate shocks in patients implanted with prophylactic implantable cardioverter defibrillators: a propensity-weighted comparison of single- and dual-chamber devices. *J Interv Card Electrophysiol.* 2019;54:267–275. DOI: 10.1007/s10840-018-0494-0.
- Auricchio A, Schloss EJ, Kurita T, Meijer A, Gerritse B, Zweibel S, AlSmadi FM, Leng CT, Sterns LD. Low inappropriate shock rates in patients with single- and dual/triple-chamber implantable cardioverter-defibrillators using a novel suite of detection algorithms: PainFree SST trial primary results. *Heart Rhythm.* 2015;12:926–936. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.01.017.
- Fernandez Lozano I, Osca Asensi J, Alzueta RJ. Spanish Implantable Cardioverter-Defibrillator Registry: 15th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Electrophysiology and Arrhythmias Section (2018). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2019;72:1054–1064.

SUPPLEMENTAL MATERIAL

Downloaded from <http://ajph.aphispubs.org> by on December 28, 2020

Table S1. Baseline characteristics according to date of ICD implant.

	2005-2009	2010-2014	2015-2017
N (%)	344 (8)	2744 (63.9)	1208 (28.1)
Age (years), mean (\pm SD)	61.5 \pm 13.7	61.9 \pm 13.2	62.3 \pm 12.0
Sex (male)	290 (84.3)	2259 (82.4)	978 (81.0)
Hypertension	158 (47.7)	1449 (54.4)	668 (56.3)
Diabetes	72 (21.9)	742 (28.0)	364 (30.8)
Hypercholesterolaemia	157 (49.5)	1315 (52.0)	568 (54.7)
Smoking status	115 (39.9)	867 (35.4)	433 (42.8)
History of atrial fibrillation	116 (34.8)	745 (27.9)	374 (31.4)
Previous stroke	18 (6.0)	167 (6.8)	67 (7.0)
Chronic kidney disease	42 (12.9)	410 (15.6)	181 (15.4)
Family history of SCD	29 (9.0)	241 (9.3)	86 (7.3)
LV ejection fraction			
\leq 35%	217 (63.5)	1807 (66.1)	817 (68.0)
36-50%	57 (16.7)	399 (14.6)	175 (14.6)
$>$ 50%	68 (19.9)	528 (19.3)	210 (17.5)
QRS width			
$<$ 120 ms	160 (47.6)	1398 (52.0)	644 (54.9)
120-150 ms	72 (21.4)	575 (21.4)	230 (19.6)
$>$ 150 ms	104 (31.0)	717 (26.7)	298 (25.4)
Previous heart failure	152 (76.8)	1088 (82.8)	481 (83.2)
Type of device			
VR	159 (46.2)	1237 (45.1)	631 (52.1)
DR	77 (22.4)	682 (24.9)	213 (17.6)
CRT-D	108 (31.4)	825 (30.1)	364 (30.1)
Primary prevention	210 (61.0)	1735 (63.2)	818 (67.7)

Data are given as n (%) unless otherwise noted. CRT-D: cardiac resynchronization therapy defibrillator; LV: left ventricle; SCD: sudden cardiac death; SD: standard deviation.

Table S2. Number of patients in whom baseline data are available.

Baseline characteristics	Valid data, n (%)
Age	4296 (100)
Sex	4296 (100)
Hypertension	4184 (97.4)
Diabetes	4166 (97)
Hypercholesterolaemia	3884 (90.4)
Smoking status	3752 (87.3)
History of atrial fibrillation	4198 (97.7)
Previous stroke	3702 (86.2)
Chronic kidney disease	4132 (96.2)
Family history of SCD	4090 (95.2)
LV ejection fraction	4278 (99.6)
QRS width	4198 (97.7)
Previous heart failure	4259 (99.1)
Type of device	4296 (100)
ICD indication (primary vs. secondary prevention)	4296 (100)
ICD programming	
Detection zones enabled	4293 (99.9)
VF detection interval	4295 (99.9)
NID within VF detection zone	4295 (99.9)
Fast VT detection zone enabled	4293 (99.9)
Fast VT detection interval*	1557 (100)
VT detection interval	4295 (99.9)
NID within VT detection zone**	2440 (100)
SmartShock™ Technology capable device	4065 (94.6%)

ICD: Implantable cardioverter-defibrillator; LV: left ventricle; NID: number of intervals to detect; SCD: sudden cardiac death; VF: ventricular fibrillation; VT: ventricular tachycardia.

*Data correspond to total of patients with a fast VT zone enabled.

**Data correspond to total of multizone patients.

Table S3. Devices included in UMBRELLA study.

Single-chamber	
Models without SmartShock® Technology	n
EnTrust D154VRC	47
Maximo II VR D264VRM	55
Maximo II VR D284VRC	141
Secura VR D214VRM	35
Secura VR D234VRC	179
Virtuoso II VR D294VRC	58
Virtuoso VR D164VWC	130
Subtotal	645 (29%)
Models with SmartShock® Technology	
Evera MRI S VR DVMC3D4	234
Evera MRI XT VR DVMB2D4	140
Evera S VR DVBC3D1	67
Evera S VR DVBC3D4	171
Evera XT VR DVBB2D1	42
Evera XT VR DVBB2D4	24
Protecta VR D364VRG	135
Protecta VR D364VRM	293
Protecta XT VR D354VRG	115
Protecta XT VR D354VRM	121
Visia AF MRI S VR DVFC3D4	70
Visia AF MRI XT VR DVFB2D4	102
Visia AF MRI™ S VR	5
Visia AF MRI™ XT VR	4
Visia AF S VR DVAC3D1	7
Visia AF XT VR DVAB2D1	12
Subtotal	1542 (71%)
TOTAL	2187

Dual-chamber	
Models without SmartShock® Technology	n
EnTrust D154ATG	20
Maximo II DR D264DRM	17
Maximo II DR D284DRG	44
Secura DR D214DRM	12
Secura DR D234DRG	103
Virtuoso DR D164AWG	57
Virtuoso II DR D294DRG	55
Intrinsic ICD 7288	1
Subtotal	309 (30%)
Models with SmartShock® Technology	n
Evera MRI S DR DDMC3D1	1
Evera MRI S DR DDMC3D4	54
Evera MRI XT DR	7
Evera MRI XT DR DDMB2D4	140
Evera S DR DDBC3D1	39
Evera S DR DDBC3D4	68
Evera XT DR DDBB2D1	38
Evera XT DR DDBB2D4	23
Protecta DR D364DRG	61
Protecta DR D364DRM	105
Protecta XT DR D354DRG	93
Protecta XT DR D354DRM	89
Subtotal	718 (70%)
TOTAL	1027

Cardiac Resynchronization Therapy-Defibrillators	
Models without SmartShock® Technology	n
Concerto C174AWK	63
Concerto II CRT-D D294TRK	28
Consulta CRT-D D214TRM	60
Consulta CRT-D D234TRK	194
Maximo II CRT-D D264TRM	12
Maximo II CRT-D D284TRK	52
Subtotal	409 (29%)
Models with SmartShock® Technology	n
Amplia MRI™ CRTD	8
Amplia MRI™ Quad CRTD	20
Brava CRT-D DTBC2D1	60
Brava CRT-D DTBC2D4	39
Brava Quad CRT-D DTBC2Q1	5
Brava Quad CRT-D DTBC2QQ	134
Claria MRI™ CRTD	17
Claria MRI™ Quad CRTD	45
Compia MRI™ CRTD	7
Compia MRI™ Quad CRTD	13
Protecta CRT-D D364TRG	46
Protecta CRT-D D364TRM	72
Protecta XT CRT-D D354TRG	109
Protecta XT CRT-D D354TRM	87
Viva Quad S CRT-D DTBB2Q1	1
Viva Quad S CRT-D DTBB2QQ	27
Viva Quad XT CRT-D DTBA2Q1	7
Viva Quad XT CRT-D DTBA2QQ	171
Viva S CRT-D DTBB2D1	10
Viva S CRT-D DTBB2D4	10
Viva XT CRT-D DTBA2D1	51
Viva XT CRT-D DTBA2D4	56
Subtotal	995 (71%)
TOTAL	1404

Table S4. Device programming according to date of ICD implant.

	2005-2009 (N=344)	2010-2014 (N=2744)	2015-2017 (N=1208)	p value
Detection zones enabled				< 0.001
• Single-zone *	119 (34.6)	1116 (40.7)	618 (51.2)	
• Multi-zone	225 (65.5)	1627 (59.3)	588 (48.8)	
VF detection interval, ms	302.7 ± 21.4	303.5 ± 19.2	301.0 ± 18.9	0.001
NID				< 0.001
• < 30/40	314 (91.3)	1998 (72.8)	178 (14.6)	
• ≥ 30/40	30 (8.7)	746 (27.2)	1023 (85.3)	
Fast VT detection zone enabled**	119 (34.6)	951 (34.7)	487 (40.4)	0.002
Fast VT detection interval**, ms	270.59 ± 31.7	267.3 ± 31	263.6 ± 24.8	0.014
VT detection interval†, ms	368.4 ± 31.1	362.4 ± 25.4	357.9 ± 22.4	< 0.001
NID †				< 0.001
• ≤16	181 (80.4)	1014 (62.3)	200 (34.0)	
• ≥20	44 (19.6)	613 (37.7)	388 (66.0)	
SmartShock™ Technology-capable device	40 (16.6)	1740 (66.4)	1150 (95.5)	< 0.001

Data are given as n (%) or mean±standard deviation. ICD: Implantable cardioverter-defibrillator; NID: number of intervals to detect; VF: ventricular fibrillation; VT: ventricular tachycardia.

* Patients with fast VT zone enabled through VF zone, but without any other VT zone activated were also considered as single-zone detection patients.

** Through VF detection zone.

† Applies only to multi-zone detection programming patients.

Table S5. Causes of death.

Cause of death	N (%)
Heart failure	214 (36.3%)
Sudden cardiac death	26 (4.4%)
Non-cardiovascular	190 (32.2%)
Unknown	160 (27.1%)
Total deaths	590 (100%)

Table S6. Causes of inappropriate shock.

Cause of inappropriate shock	Episodes, n (%)
Atrial fibrillation	254 (42.3%)
Other SVT*	95 (15.9%)
Non-sustained MVT	52 (8.6%)
T-wave oversensing	95 (15.9%)
Noise	60 (10%)
Sinus tachycardia	24 (4%)
False detection	7 (1.2%)
Possible SVT	13 (2.1%)
Total episodes	600 (100%)

MVT: monomorphic ventricular tachycardia; SVT: supraventricular tachycardia.

*i.e., atrial flutter, atrial tachycardia, atrioventricular node re-entry tachycardia.

Table S7. Comparison between the UMBRELLA population and the patients enrolled in the last Spanish ICD registry.

	UMBRELLA population	Spanish ICD registry ²²
Age (years), mean(\pm SD)	61.9 \pm 12.9	62.4 \pm 13.5
Sex (male)	82.1	82
Hypertension	54.4	57
Diabetes	28.3	30
Hypercholesterolaemia	52.5	48
Smoking status	37.7	35
History of atrial fibrillation	29.4	27
Previous stroke	6.8	6
Chronic kidney disease	15.3	15
Family history of SCD	8.7	9
LV ejection fraction		
\leq 35%	66.4	54
36-50%	14.7	27.4
$>$ 50%	18.9	18.5
QRS width		
$<$ 120 ms	52.4	N/R
120-150 ms	20.9	N/R
$>$ 150 ms	26.7	N/R*
Previous heart failure	69.8	N/R
Type of device		
VR	47.2	50.1
DR	22.6	13.4
CRT-D	30.2	30.6
Primary prevention	64.2	65.7
Underlying heart disease		
ICM	50	52.9
DCM	27.3	26.1
HCM	7.4	7.1
ARVC	1.9	1.1
VHD	2.8	1.6
BS	3.5	2.3
LQTS	1.1	0.6
ACHD	1.4	N/R

Data are given as % unless otherwise noted. ACHD: adult congenital heart disease; ARVC: arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; BS: Brugada syndrome; CRT-D: cardiac resynchronization therapy defibrillator; DCM: dilated cardiomyopathy; HCM: hypertrophic cardiomyopathy; ICD: implantable cardioverter-defibrillator; ICM: ischaemic cardiomyopathy; LQTS: long QT syndrome; LV: left ventricle; N/R: not reported; SCD: sudden cardiac death; SD: standard deviation; VHD: valvular heart disease.

*39% of patients had QRS $>$ 140 ms.

DISCUSIÓN

El estudio UMBRELLA supone la mayor cohorte prospectiva de pacientes portadores de DAI en vida real, con seguimiento a largo plazo. Se incluyeron pacientes tras el implante de una DAI independientemente del tipo de dispositivo implantado, la indicación clínica, así como la cardiopatía subyacente. Esto nos ha permitido un análisis global de la población, así como diferentes análisis de muestras específicas de pacientes con un perfil determinado. Además, el uso de la monitorización remota en el seguimiento permitió la inclusión en el registro, para su posterior análisis, de los parámetros de programación de los dispositivos. La monitorización remota también fue muy útil en la recogida automática de todo evento arrítmico acontecido en el seguimiento. Por otro lado, el análisis ciego de los EGM de los distintos eventos arrítmicos y las correspondientes intervenciones del desfibrilador minimiza el error derivado de una mala clasificación de los eventos por parte del dispositivo. Esto supone un gran avance, ya que la incidencia analizada de eventos arrítmicos e intervenciones del DAI es muy fiable y refleja con gran exactitud lo que ocurre en la práctica clínica habitual con este tipo de pacientes.

1. EVENTOS ARRÍTMICOS

Durante los últimos años hemos asistido a una reducción en la incidencia de arritmias ventriculares sostenidas (AVS) y de intervenciones apropiadas del DAI. En los primeros ensayos clínicos aleatorizados realizados en pacientes portadores de DAI en prevención primaria (PP) la incidencia de terapias apropiadas oscilaba entre el 17 y el 31%, mientras que en los ensayos clínicos de pacientes en prevención secundaria (PS) oscilaba entre el 54 y 64%.⁽¹⁵⁴⁾ Estudios observacionales realizados en la misma época que estos primeros ensayos clínicos mostraron tasas similares, aunque en la mayor parte de estos trabajos no se incluyeron pacientes con canalopatías o cardiopatías hereditarias.⁽¹⁵⁵⁾⁽¹⁵⁶⁾ En la cohorte

global del UMBRELLA la incidencia total de AVS fue del 31,3% tras más de 46 meses de seguimiento medio y la incidencia de terapias apropiadas del DAI fue del 27,3%. Esta incidencia osciló entre el 7% en pacientes con síndrome de Brugada hasta el 38% en pacientes con MAVD. Registros más modernos confirman este descenso en las tasas de intervenciones apropiadas del DAI. En el estudio DANISH ICD solo el 13,5% de la población sufrió una terapia apropiada, pero este trabajo únicamente incluyó a pacientes con cardiopatía isquémica en PP. (136) Otro estudio retrospectivo, realizado en una muestra de pacientes con DAI (sin TRC) en PP, pero con mayor seguimiento que el DANISH ICD, mostró tasas algo mayores (22,3%) de intervenciones apropiadas del DAI.(157)

El estudio UMBRELLA tiene la ventaja de incluir a pacientes con ocho tipos distintos de cardiopatía subyacente, tanto en prevención primaria como secundaria. En nuestro análisis hemos encontrado que los pacientes con miocardiopatía dilatada (MCD) de origen no isquémico, de origen no isquémico, de origen valvular y los pacientes con MAVD tuvieron un mayor riesgo de terapias apropiadas del DAI en comparación con el resto de las etiologías. Esto apoya la teoría de que el riesgo de MSC está principalmente relacionado con la presencia de un sustrato patológico en el VI. De hecho, aquellos pacientes con menor FEVI ($\leq 35\%$), mostraron un incremento del riesgo del 50% de presentar terapias apropiadas del DAI, mientras que en los portadores de un DAI-TRC dicho riesgo fue significativamente menor. Resulta llamativo, que los pacientes con miocardiopatía de etiología valvular muestren un riesgo significativamente mayor y que de hecho, este tipo de cardiopatía resultara ser predictor de eventos arrítmicos. Este hallazgo, ya había sido publicado previamente en una muestra de pacientes con miocardiopatía valvular portadores de DAI, pero solo en prevención primaria.(158) Da la impresión de que el remodelado ventricular izquierdo secundario a la sobrecarga de presión/volumen generada por la enfermedad valvular da como resultado un

sustrato arrítmico similar al que ocurre en pacientes con una escara miocárdica de origen isquémico.

Otro hallazgo destacable es que los pacientes portadores de DAI por una MCD de origen no isquémico también presentaron un riesgo significativamente mayor de intervenciones apropiadas del DAI. Este hallazgo resulta relevante, ya que tras la publicación del estudio DANISH (12), se puso en duda el beneficio del DAI en este perfil de pacientes. Los resultados obtenidos en la población global del UMBRELLA sugieren que este perfil de pacientes presenta un riesgo de AVM similar al de otras poblaciones catalogadas como de alto riesgo y por lo tanto el beneficio que obtienen tras el implante de un DAI parece similar. Esta idea también se deduce de los resultados del análisis realizado en la muestra de pacientes con IC con FEVI reducida implantados con un DAI, sin TRC concomitante, en PP. Tanto en el análisis de este subgrupo de pacientes como de la muestra de 210 pacientes pareada 1:1 confirma que el riesgo de AVM potencialmente letales parece similar en pacientes con MCD de origen isquémico y no isquémico. Aunque estos pacientes no presenten una escara miocárdica secundarias a un infarto previo, parece que ser que poseen un sustrato arrítmico patológico con un riesgo de AVS similar. Además, esta teoría se apoya en el hecho de que la longitud de ciclo de los eventos arrítmicos que dieron lugar a intervenciones apropiadas del DAI fue rápida tanto en pacientes isquémicos como no isquémicos, sin diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes.

Sin embargo, no debemos olvidar que está ampliamente demostrado que los pacientes que muestran un mayor riesgo de intervenciones apropiadas del DAI también presentan un peor pronóstico independientemente de que se les implante o no el dispositivo.(159)(160)(157) Nuestros resultados concuerdan con la idea de que la presencia de una terapia apropiada del DAI es un marcador pronóstico de progresión de la cardiopatía de base. En la población

global del UMBRELLA encontramos como la edad, la historia de FA y el deterioro de la FEVI resultaron ser predictores tanto de eventos arrítmicos como de mortalidad total. Además, la historia de FA resultó ser predictor de ambos eventos también en el subgrupo de pacientes portadores de DAI sin TRC en prevención primaria. Esto nos obliga a seleccionar muy bien que perfil de pacientes se beneficia más de la terapia con DAI, así como a estar alerta de la presencia de estos eventos, de cara a intentar optimizar el tratamiento especialmente en los pacientes con IC y FEVI reducida.

2. MORTALIDAD

La mortalidad obtenida en el estudio UMBRELLA también es menor que la publicada en otros estudios observacionales.⁽¹⁵⁶⁾⁽¹³⁶⁾⁽¹⁵⁷⁾⁽¹⁶¹⁾ En parte se explica porque en el estudio UMBRELLA se han incluido poblaciones catalogadas como de buen pronóstico. De hecho, los pacientes portadores de DAI debido a una canalopatía o una cardiopatía hereditaria, como la MCH, mostraron un riesgo bajo tanto de muerte como de intervenciones apropiadas del DAI, especialmente aquellos que fueron sometidos al implante de manera profiláctica.

La estratificación del riesgo de MSC en pacientes con MCH, síndrome de QT largo y síndrome de Brugada, resulta difícil y en muchas ocasiones se realiza agrupando la presencia de varios factores de riesgo, inferidos individualmente de estudios observacionales realizados a pequeña escala.⁽³²⁾⁽¹⁶²⁾⁽⁷⁵⁾⁽³⁶⁾ Debido a ello, las recomendaciones de implante de DAI tienen menos peso. Además, a esto se suma otro aspecto y es que resulta complicado determinar que porcentaje de riesgo es suficientemente alto como para recomendar el implante de un DAI sin la presencia de un ensayo clínico aleatorizado que lo sustente. En los pacientes con MCH, se ha establecido que un riesgo de MSC superior al 6% a 5 años es suficiente como para justificar el implante de un DAI, con una recomendación IIa. Este punto

de corte fue extraído de la población con la que se desarrolló el score de riesgo propuesto por O'Mahony. (32) Análisis similares realizados en pacientes con síndrome de Brugada, sugieren que pacientes con dos factores de riesgo de MSC presentan una tasa de eventos de hasta el 10,2% a 5 años. (36) En la población global del UMBRELLA, la mortalidad total fue del 13,4%, pero osciló entre el 0 % y el 2.2% % en los pacientes con MCH, síndrome de Brugada y síndrome de QT largo portadores de DAI en prevención primaria, mientras que el riesgo de terapias apropiadas del DAI osciló entre el 0 % y el 10,1 en estos grupos de pacientes. En los pacientes en prevención secundaria las tasas de mortalidad también fueron bajas (6,1% en MCH o 2.6% en síndrome de QT largo), mientras que el riesgo de intervenciones apropiadas del DAI subió hasta 39,4% en pacientes con MCH o el 21,2 % en pacientes con síndrome de Brugada. Esto nos indica que debemos depurar las herramientas que utilizamos para estratificar el riesgo de MSC especialmente en candidatos a DAI en prevención primaria, ya que necesitamos estrategias útiles que nos permitan seleccionar que pacientes presentan un riesgo de eventos a 5 años lo suficientemente elevado como para indicar el implante de un DAI.

La relación entre el riesgo de intervenciones del DAI y el pronóstico no está presente en todas las miocardiopatías, ya que la mortalidad en los pacientes con MAVD fue del 1,4% a pesar de un riesgo elevado de terapias apropiadas. Esto resulta lógico, teniendo en cuenta que estos pacientes tenían una función preservada en el VI, lo cual es un factor de buen pronóstico, como se ha demostrado en nuestro análisis.

En el análisis comparativo de las poblaciones de pacientes estratificadas en función de la cardiopatía de base, encontramos que los pacientes con MCD de origen isquémico, no isquémico y de etiología valvular no solo presentaban un mayor riesgo de terapias apropiadas por AVM sino también un mayor riesgo de mortalidad total en comparación con poblaciones

de pacientes con síndrome de Brugada, QT largo o MCH. Estos hallazgos sugieren algo ya mencionado anteriormente y es la importancia del remodelado patológico del VI en el pronóstico de los pacientes. Da la sensación de que la dilatación y los cambios estructurales que ocurren en el VI de un paciente con IC son el mayor determinante pronóstico independientemente de la causa que origine dicho remodelado. De acuerdo con esta teoría observamos, que los pacientes con miocardiopatía de origen valvular no solo presentaron un alto riesgo de AVM, sino también de muerte por todas las causas, lo que apoya la teoría de que estos pacientes forman un subgrupo de pacientes con IC que, bien seleccionados, pueden obtener un beneficio similar a pacientes con IC de otras etiologías, tras el implante de una DAI.

En esta línea, también merece la pena resaltar, que tanto en el análisis general de la población UMBRELLA como en el análisis del subgrupo de pacientes con IC y FEVI deprimida portadores de DAI en PP, el pronóstico de los pacientes con MCD de etiología isquémica y no isquémica fue similar. El análisis específico del subgrupo de pacientes con IC y FEVI deprimida portadores de DAI (sin TRC) profiláctico resulta especialmente interesante, por ser uno de los subgrupos más numerosos dentro de la cohorte global del UMBRELLA y en la práctica clínica habitual. En este subgrupo de pacientes las tasas de muerte por todas las causas que obtuvimos son menores que las publicadas en los estudios MADIT II y SCD-HeFT³, realizados con pacientes del mismo perfil, y son más congruentes con la tasa de muerte de los pacientes aleatorizados a DAI en el ensayo DANISH (12). Esto resulta lógico, ya que el pronóstico de los pacientes con IC y FEVI deprimida ha mejorado significativamente tras la introducción de tratamientos médicos dirigidos al bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) y la extensión de la revascularización percutánea en la enfermedad coronaria. De hecho, el porcentaje de pacientes bajo TMO en

el análisis del subgrupo de pacientes con IC y FEVI deprimida, es alto y congruente con estos ensayos clínicos contemporáneos. Sin embargo, como ya se ha mencionado anteriormente un alto porcentaje de pacientes del DANISH tenían además implantado un dispositivo de TRC asociado al DAI y una proporción significativa de los pacientes aleatorizados a DAI en los ensayos MADIT-II (9), SCD-HeFT (11) y DEFINITE (25) tenían QRS ancho y por lo tanto podrían haberse beneficiado del implante de un RSC. Este hallazgo, también se puede observar en los modelos predictivos desarrollados para ayudar en la selección de candidatos a DAI. En estos modelos, los porcentajes de pacientes portadores de un DAI-TRC llegan hasta el 53,8% y hasta un 69,5% presentan QRS ensanchados.(163)(161)(157)(165) Esto supone que los predictores de mortalidad que hemos encontrado en nuestro subgrupo de pacientes con IC y FEVI reducida portadores de DAI sin TRC sean altamente específicos y aplicables tanto a pacientes con MCD de etiología isquémica como no isquémica. Muchos de estos predictores (edad, DM, FA, ERC, historia de IC) son similares a los utilizados por el modelo predictivo SHOCKED. Además, hay que destacar el papel pronóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El antecedente de EPOC no siempre se tiene en cuenta a la hora de tomar decisiones y resultó ser un predictor independiente de muerte. No hay que olvidar que, además, puede ser un factor de confusión a la hora de determinar la CF del paciente. Como la decisión de implantar un DAI en un paciente con MCD de origen no isquémico siempre resulta difícil, el hallazgo de predictores específicos en este grupo de pacientes resulta aún más relevante. Encontramos que la historia de FA y el antecedente de ERC tenían un papel pronóstico específico en los pacientes con MCD de origen no isquémico. Este hallazgo puede resultar útil para afinar con la selección de pacientes con IC y FEVI deprimida de origen no isquémico candidatos a DAI en prevención primaria.

Resulta importante destacar, que en el análisis de la población UMBRELLA los predictores de mortalidad que encontramos en la cohorte global (edad, historia de FA, enfermedad renal crónica (ERC), DM, FEVI deprimida) son los mismos que los utilizados para el desarrollo de los distintos modelos pronósticos publicados hasta la fecha.(160)(48)(163) Hay que tener en cuenta que la mayor parte de estos modelos predictivos en pacientes portadores de DAI fueron desarrollados principalmente a partir de muestras de pacientes con cardiopatía isquémica principalmente con implantes realizados en prevención primaria y sin restricción a la hora de incluir ningún tipo de dispositivo.

Nuestros resultados sugieren que el riesgo de muerte en pacientes portadores de DAI está determinado principalmente por la presencia de distintas comorbilidades y por la FEVI. Por lo tanto, estamos obligados a ser muy cuidadosos a la hora de indicar el implante de un DAI e intentar seleccionar aquellos candidatos sin demasiadas comorbilidades, que son los que más beneficio puedan obtener tras el implante.

3. PROGRAMACIÓN

Está ampliamente demostrado que todo tipo de descarga de alta energía proporcionada por el DAI se asocia a un aumento de la mortalidad y de las complicaciones, especialmente en los pacientes con IC y FEVI deprimida.(106)(166) Además, este hecho es independiente de que la descarga se aplique sobre un episodio de AVM potencialmente maligna o no.

Por este motivo en los últimos años hemos asistido a la publicación de numerosos estudios que han demostrado el beneficio pronóstico de estrategias de programación encaminadas a retrasar la aplicación de las descargas de alta energía para que solo sean administradas frente a episodio de AVS que en realidad pongan en peligro la vida del paciente. Esto se ha reflejado en las últimas recomendaciones de programación en forma de puntos de corte en zona de FV

elevados con tiempos de detección prolongados y una única zona de terapia especialmente en pacientes implantados con indicación profiláctica.(99)

Estas recomendaciones se basan en la existencia de un determinados episodios de AVS que, a pesar de su origen, tienen la posibilidad de terminar espontáneamente y no ponen necesariamente en peligro la vida del paciente. En los resultados del análisis de la población UMBRELLA, encontramos un dato muy interesante y congruente con esta idea ya que obtuvimos que el 14,3 % de los episodios de AVS no requirieron intervención del DAI.

En la población global del UMBRELLA, la mayor parte de los dispositivos habían sido programados con puntos de corte elevados en zona de FV, tal y como se recomienda. Sin embargo, tan solo un 42% de los pacientes tenía programados intervalos de detección prolongados ($\geq 30/40$) y un porcentaje relativamente alto (47,7%) de los portadores de DAI en PP tenían habilitada una zona adicional de terapia en ventana de TV. De hecho, tan solo el 39,7% de los pacientes tenía habilitada una programación congruente con las últimas recomendaciones, en forma de la combinación de puntos de corte elevados y tiempos de detección prolongados en ventana de FV. Esto se puede explicar porque el periodo de inclusión de estudio abarcó 12 años y dichas recomendaciones fueron publicadas en el año 2015. Como se puede ver en el material suplementario del artículo 3, el porcentaje de pacientes en los que se habilitaron intervalos de detección prolongados aumentó hasta el 85,3% en los implantes realizados a partir del año 2015. Sin embargo, y a pesar de las recomendaciones publicadas, en estos pacientes se siguió habilitando una segunda zona de terapia en ventana de TV hasta en un 48,8% de la población total.

Nuestros resultados refuerzan la importancia de adoptar las recomendaciones de las guías, ya que la programación de una única zona de terapia en ventana de FV y la combinación de puntos de corte elevados con tiempos de detección prolongados en dicha zona resultados ser

factores protectores independientes de la presencia de una terapia apropiada en el seguimiento. En concreto la combinación de puntos de corte elevados en zona de FV con tiempos de detección prolongados ($\geq 30/40$) se asoció a un 24% menos de riesgo de terapias apropiadas en la población de pacientes con indicación profiláctica de DAI, independientemente de la cardiopatía de base.

Además, los resultados obtenidos en el análisis de la población de pacientes con IC y FEVI reducida portadores de DAI (sin TRC) en prevención primaria refuerza esta idea. En este subgrupo de estudio, el presentar una terapia apropiada en zona de FV resultó predictor independiente de mortalidad, mientras que la programación con intervalos de detección prolongados ($\geq 30/40$) se asoció con un 42,3% menos de riesgo de sufrir una primera terapia apropiada en zona de FV, sin que ello empeorase el pronóstico.

Estos datos en conjunto avalan la necesidad de implementar las últimas recomendaciones de programación publicadas, en toda la población de portadores de DAI, y especialmente en los pacientes en prevención primaria, en los que una única zona de terapia en zona de FV con puntos de corte elevado e intervalos de detección prolongados se ha demostrado eficaz y seguro para evitar eventos arrítmicos potencialmente malignos, sin poner en riesgo la vida del paciente.

4. DESCARGAS INAPROPIADAS

En la actualidad la tasa de descargas inapropiadas que presentan los pacientes portadores de DAI es inferior al 5%. La tendencia decreciente en la incidencia de descargas inapropiadas observada en los últimos años se confirma en los resultados de la población UMBRELLA ya que, tras más de 46 meses de seguimiento medio, la tasa anual de DI fue del 1,53%.

Esta reducción observada en la literatura es debida en gran parte a la aplicación de las estrategias de programación menos agresivas, mencionadas anteriormente.(99) En el análisis multivariado de predictores de DI, realizado en la población global del UMBRELLA, encontramos como el único parámetro de programación asociado al riesgo de DI fue la programación en con una sola ventana de terapia. Los pacientes que tenían habilitada una única zona de terapia en ventana de FV presentaron un 29% menos de riesgo de sufrir una DI. Esto insiste de nuevo en la idea de extender este tipo de programación, ya que no solo conseguiremos tratar específicamente aquellas AVS potencialmente letales, sino que lo haremos a costa de minimizar el riesgo de sufrir una DI.

Está ampliamente demostrado que la arritmia que con más frecuencia desencadena la aparición de una DI es la FA y (99) como era de esperar nuestros hallazgos son congruentes. Sin embargo, nuestros resultados aportan un dato interesante y es que en los pacientes con historia de FA el incremento en el riesgo de presentar una DI fue de 2,4 veces superior con respecto a los pacientes sin historia de FA. Esto resulta relevante, porque la cuantificación de este riesgo nos da una idea de la importancia que tiene, ya que muchas veces el incremento del riesgo que presentan los pacientes con historia de FA pasa desapercibido y no se tiene en cuenta ni a la hora de seleccionar el dispositivo, ni a la hora de programarlo.

Otro hallazgo relevante, es que en el análisis multivariado de la población UMBRELLA, la edad resultó ser una variable relacionada de manera inversa con el riesgo de DI. El riesgo fue un 2% menor por cada año de vida. Es decir, se observó un riesgo incrementado de DI en los pacientes más jóvenes. Esto puede ser debido al porcentaje relativamente alto (casi un 20%) de DI causadas por taquicardia sinusal y otro tipo de episodios de TSV regular, así como por la inclusión en el análisis global de subgrupos de pacientes con cardiopatías eléctricas y cardiopatías hereditarias, las cuales son propensas a paroxismos de FA con respuesta

ventricular más rápida, en comparación con pacientes de más edad. Los pacientes ancianos tienen más riesgo de presentar episodios de FA, pero en ellos los paroxismos probablemente no son tan rápidos por el deterioro en la conducción a nivel del nodo AV. De hecho, es probable que el riesgo de presentar una DI tenga una curva en forma de U con dos picos, uno a edades más jóvenes propiciado por episodios de TSV y paroxismos de FA rápida y otro a edades más seniles, propiciado por la alta incidencia de FA, aunque no vaya acompañada de una respuesta ventricular tan rápida.

Como se ha mencionado en la introducción, han sido numerosos los trabajos que han intentado demostrar el beneficio de los dispositivos bicamerales y de sus algoritmos de discriminación a la hora de reducir el riesgo de una DI. Teóricamente, deberían ser más eficaces para disminuir el riesgo de una DI, pero los resultados han sido contradictorios.(151)(167)(168) Existen varias razones que pueden explicar este hecho. En primer lugar, varios de los ensayos clínicos aleatorizados en este campo tenían un tamaño muestral pequeño,(150)(151)(72) lo cual limita el poder estadístico de los mismos. Sin embargo, un ensayo clínico más grande que comparó dispositivos de dos compañías no demostró la superioridad de los dispositivos bicamerales frente a los monocamerales.(169) Otra razón puede ser el alto porcentaje de paciente en PS incluidos en algunos de estos ensayos.(150)(170)(74) El perfil de los eventos arrítmicos que presentan los pacientes en PS es distinto al de los pacientes en PP, ya que los episodios de TV suelen más rápidos en estos últimos, lo cual disminuye el riesgo de solapamiento entre TSV y TV. Otra posible explicación, es la falta de una programación “moderna” en los pacientes incluidos en estos ensayos. De hecho, el único ensayo que mostró una reducción del riesgo de DI en los DAIs bicamerales frente a los monocamerales fue el estudio OPTION, en el cual, la programación sí se adhería a las recomendaciones actuales.(76) Algo similar ocurre cuando se analizan

estudios observaciones. Los resultados del registro DANISH ICD son sorprendentes ya que en este estudio los pacientes portadores de DAI bicameral presentaron un riesgo mayor de DI que los pacientes portadores de DAI monocameral. Los autores explican este hecho porque el pronóstico de los pacientes con dispositivos bicamerales era peor y había un porcentaje mayor de pacientes con DAI-TRC en el grupo de dispositivos bicamerales.(136) En cambio en un registro retrospectivo israelí de pacientes con DAI, los portadores de dispositivos bicamerales presentaron un riesgo menor de DI, pero este hecho solo se observó en el subgrupo de pacientes con CI.(171) Un reciente estudio observacional estadounidense de 1042 pacientes portadores de DAI en PP, encontró que los pacientes portadores de DAI bicameral no presentaron un menor riesgo de DI. (172) Ninguno de estos estudios tuvieron en cuenta en el análisis ningún parámetro de programación ni los algoritmos específicos de discriminación de TSV.

En el análisis global de la población UMBRELLA no encontramos diferencias en la incidencia de DI, en función del tipo de dispositivo (monocameral, bicameral o tricameral). Estos resultados no son sorprendentes ya que es difícil demostrar el beneficio de algoritmos específicos de discriminación de TSV vs. TV en una población tan heterogénea como la del UMBRELLA. Sin embargo, sí que encontramos que aquellos dispositivos capacitados con la tecnología SmartShock™ mostraron una menor incidencia de DI en comparación con dispositivos más antiguos sin esta tecnología. La tecnología SmartShock™ consiste en 6 algoritmos de discriminación, que están nominalmente activos y actúan de una manera secuencial para distinguir entre AVS y ritmos de otro origen.(118)

Para intentar delimitar si existía algún subgrupo poblacional en el que los dispositivos bicamerales pudieran mostrar beneficio, llevamos a cabo el análisis de la población homogénea que formaban el subgrupo de pacientes con IC y FEVI reducida portadores de

DAI (sin TRC) en prevención primaria. En este subgrupo de pacientes encontramos que los portadores de dispositivos bicamerales tuvieron un riesgo menor de DI en comparación con los portadores de dispositivos monocamerales. Como en nuestro estudio la programación de los dispositivos quedaba a criterio del médico tratante, realizamos un análisis pareado, escogiendo dos grupos de pacientes en los que no hubiera diferencias, ni clínicas ni en los parámetros de programación. Hay que destacar que la mayor parte de los pacientes tenían programados puntos de corte elevados en zona de FV, aunque al igual que ocurría en la población global, tan solo un 38,1% de ellos tenía habilitados intervalos de detección prolongados. A pesar de ello, el análisis pareado fue congruente con el análisis de la muestra total de pacientes con DAI (sin TRC) en PP, demostrando que el riesgo de DI fue muy inferior en los portadores de dispositivos bicamerales.

Además, para determinar que algoritmos podían ser más útiles a la hora de discriminar entre TSV y TV, también llevamos a cabo un análisis específico teniendo en cuenta la programación de los dispositivos. Encontramos que en los dispositivos monocamerales el discriminador morfológico fue el que con más frecuencia estaba se habilitó, mientras que en los dispositivos bicamerales fueron el de morfología y el PR lógico. El PR lógico es un discriminador específico de los dispositivos bicamerales de la compañía Medtronic, que realiza un análisis por pasos de las señales auriculares y ventriculares para discriminar entre TSV y TV. Tiene en cuenta el patrón y la frecuencia de los eventos auriculares y ventriculares, la regularidad de los eventos ventriculares, la relación aurículo-ventricular, la presencia de FA y señales de campo lejano y por último el patrón morfológico de la señal ventricular. Tras realizar un ajuste multivariado, teniendo en cuenta todos los algoritmos de discriminación, encontramos que el riesgo de DI disminuyó un 81% en los dispositivos que tenían habilitado el PR lógico. Este parámetro fue el único predictor independiente de DI junto con la

habilitación de un límite de TSV superior a 200 lpm. El PR lógico ha sido validado en distintos estudios (148)(173) pero existen pocos datos que avalen su eficacia en vida real. El ensayo clínico DATAS, incluyó pacientes portadores de DAI con PR lógico, pero en este trabajo el algoritmo no se asoció con un menor riesgo de DI. En la mayor parte de estos pacientes, la indicación del DAI fue PS.(74) Algo similar ocurrió en el estudio de Friedman y colaboradores en el que, a pesar del uso del PR lógico y una programación adecuada, el riesgo de DI no fue menor en portadores de dispositivos bicamerales. (72) Este estudio tuvo un tamaño muestral pequeño, aunque solo incluyó pacientes en PP.

Nuestros datos sugieren que los dispositivos bicamerales, con algoritmos específicos de discriminación, pueden ayudar a evitar descargas inapropiadas, cuando son utilizados en el grupo de pacientes adecuado.

CONCLUSIONES

- La principal cardiopatía que motiva el implante de un DAI en España es la IC con FEVI reducida, predominando la indicación profiláctica en la mayor parte de casos.
- En pacientes portadores de DAI por IC, el riesgo de arritmias ventriculares malignas y de mortalidad no depende de la causa que origina el deterioro de la FEVI.
- Los portadores de un DAI por canalopatías y cardiopatías hereditarias muestran una menor carga arrítmica y mejor pronóstico que los pacientes con IC.
- En el subgrupo de pacientes con IC y FEVI reducida, portadores de DAI en prevención primaria, el pronóstico y el riesgo arrítmico de pacientes con miocardiopatía isquémica y no isquémica son similares.
- Determinadas comorbilidades son fundamentales para seleccionar a los pacientes que obtendrán un beneficio menor tras el implante de un DAI. La historia de FA y el deterioro de la función renal cobran especial importancia en pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica.
- Es necesario mejorar las herramientas de estratificación del riesgo de MSC en pacientes con canalopatías y cardiopatías hereditarias candidatos a implante de un DAI en prevención primaria.
- Es necesario implementar, en nuestra práctica clínica habitual, las estrategias de programación retrasada del DAI para así reducir el riesgo de sufrir terapias apropiadas e inapropiadas.
- La FA continúa siendo la causa más frecuente de descargas inapropiadas en pacientes portadores de DAI.

- Los algoritmos de discriminación de TSV presentes en los desfibriladores bicamerales se asociaron a un riesgo menor de descargas inapropiadas en comparación con los monocamerales.
- Resulta útil el implante de un dispositivo bicameral en pacientes con IC y FEVI reducida en prevención primaria para reducir el riesgo de descargas inapropiadas, especialmente en aquellos con historia de FA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lee JZ, Vaidya V, Mulpuru SK. Basics of cardiac pacing: components of pacing, defibrillation, and resynchronization therapy systems [Internet]. Cardiac Pacing and ICDs. 2020. p. 33–68. (Wiley Online Books). Available from: <https://doi.org/10.1002/9781119578376.ch2>
2. BECK CS, PRITCHARD WH, FEIL HS. Ventricular fibrillation of long duration abolished by electric shock. *J Am Med Assoc.* 1947 Dec;135(15):985.
3. ZOLL PM, LINENTHAL AJ, GIBSON W, PAUL MH, NORMAN LR. Termination of ventricular fibrillation in man by externally applied electric countershock. *N Engl J Med.* 1956 Apr;254(16):727–32.
4. Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Gott VL, Schauble JF, et al. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med.* 1980 Aug;303(6):322–4.
5. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation.* 2000 Mar;101(11):1297–302.
6. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J.* 2000 Dec;21(24):2071–8.
7. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac

- arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*. 2000 Aug;102(7):748–54.
8. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1996 Dec;335(26):1933–40.
 9. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002 Mar;346(12):877–83.
 10. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004 May;350(21):2140–50.
 11. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005 Jan;352(3):225–37.
 12. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbaek L, Korup E, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2016 Sep;375(13):1221–30.
 13. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, Claggett BL, Barlera S, Cleland JGF, et al. Declining Risk of Sudden Death in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2017 Jul;377(1):41–51.
 14. Shuvy M, Qiu F, Lau G, Koh M, Dorian P, Geri G, et al. Temporal trends in sudden cardiac death in Ontario, Canada. *Resuscitation*. 2019 Mar;136:1–7.
 15. Packer M. Major reduction in the risk of sudden cardiac death in patients with chronic heart failure with the use of drug and device combinations that favourably affect left

- ventricular structure. *Eur J Heart Fail*. 2019 Jul;21(7):823–6.
16. Field ME, Gold MR. The implantable cardioverter–defibrillator [Internet]. *Cardiac Pacing and ICDs*. 2020. p. 315–56. (Wiley Online Books). Available from: <https://doi.org/10.1002/9781119578376.ch8>
 17. Goldenberg I, Gillespie J, Moss AJ, Hall WJ, Klein H, McNitt S, et al. Long-term benefit of primary prevention with an implantable cardioverter-defibrillator: an extended 8-year follow-up study of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. *Circulation*. 2010 Sep;122(13):1265–71.
 18. Poole JE, Olshansky B, Mark DB, Anderson J, Johnson G, Hellkamp AS, et al. Long-Term Outcomes of Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in the SCD-HeFT. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jul;76(4):405–15.
 19. Greenberg H, Case RB, Moss AJ, Brown MW, Carroll ER, Andrews ML. Analysis of mortality events in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-II). *J Am Coll Cardiol*. 2004 Apr;43(8):1459–65.
 20. Packer DL, Prutkin JM, Hellkamp AS, Mitchell LB, Bernstein RC, Wood F, et al. Impact of implantable cardioverter-defibrillator, amiodarone, and placebo on the mode of death in stable patients with heart failure: analysis from the sudden cardiac death in heart failure trial. *Circulation*. 2009 Dec;120(22):2170–6.
 21. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1999 Dec;341(25):1882–90.
 22. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial

- infarction. *N Engl J Med.* 2004 Dec;351(24):2481–8.
23. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2009 Oct;361(15):1427–36.
 24. Bigger JTJ. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1997 Nov;337(22):1569–75.
 25. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NAM, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2004 May;350(21):2151–8.
 26. Shun-Shin MJ, Zheng SL, Cole GD, Howard JP, Whinnett ZI, Francis DP. Implantable cardioverter defibrillators for primary prevention of death in left ventricular dysfunction with and without ischaemic heart disease: a meta-analysis of 8567 patients in the 11 trials. *Eur Heart J.* 2017 Jun;38(22):1738–46.
 27. Beggs SAS, Jhund PS, Jackson CE, McMurray JJ V, Gardner RS. Non-ischaemic cardiomyopathy, sudden death and implantable defibrillators: a review and meta-analysis. *Heart.* 2018 Jan;104(2):144–50.
 28. Pathak RK, Sanders P, Deo R. Primary prevention implantable cardioverter-defibrillator and opportunities for sudden cardiac death risk assessment in non-ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2018 Aug;39(31):2859–66.
 29. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of

Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the Europe. *Eur Heart J*. 2015 Nov;36(41):2793–867.

30. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Hea. *Hear Rhythm*. 2018 Oct;15(10):e73–189.
31. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, Cooper JM, Culver DA, Duvernoy CS, et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Hear Rhythm*. 2014 Jul;11(7):1305–23.
32. O’Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J*. 2014 Aug;35(30):2010–20.
33. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014 Oct;35(39):2733–79.
34. Maron MS, Rowin EJ, Wessler BS, Mooney PJ, Fatima A, Patel P, et al. Enhanced American College of Cardiology/American Heart Association Strategy for Prevention of Sudden Cardiac Death in High-Risk Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAMA Cardiol*. 2019 Jul;4(7):644–57.
35. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, et al. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2019 Jun;40(23):1850–8.

36. Sieira J, Conte G, Ciconte G, Chierchia G-B, Casado-Arroyo R, Baltogiannis G, et al. A score model to predict risk of events in patients with Brugada Syndrome. *Eur Heart J*. 2017 Jun;38(22):1756–63.
37. Elming MB, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, Signorovitch J, et al. Age and Outcomes of Primary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillators in Patients With Nonischemic Systolic Heart Failure. *Circulation*. 2017 Nov;136(19):1772–80.
38. Hess PL, Al-Khatib SM, Han JY, Edwards R, Bardy GH, Bigger JT, et al. Survival benefit of the primary prevention implantable cardioverter-defibrillator among older patients: does age matter? An analysis of pooled data from 5 clinical trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015 Mar;8(2):179–86.
39. Steinberg BA, Al-Khatib SM, Edwards R, Han J, Bardy GH, Bigger JT, et al. Outcomes of implantable cardioverter-defibrillator use in patients with comorbidities: results from a combined analysis of 4 randomized clinical trials. *JACC Heart Fail*. 2014 Dec;2(6):623–9.
40. Kusumoto FM, Calkins H, Boehmer J, Buxton AE, Chung MK, Gold MR, et al. HRS/ACC/AHA expert consensus statement on the use of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients who are not included or not well represented in clinical trials. *Circulation*. 2014 Jul;130(1):94–125.
41. Vandenberg B, Hinderks M, Voros G, Garweg C, Vanhaecke J, Willems R. The evolution and benefit of device therapy in patients listed for heart transplant. *Eur J Pacing, arrhythmias, Card Electrophysiol J Work groups Card pacing, arrhythmias, Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2018 May;20(5):786–93.
42. Agrawal S, Garg L, Nanda S, Sharma A, Bhatia N, Manda Y, et al. The role of

- implantable cardioverter-defibrillators in patients with continuous flow left ventricular assist devices - A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2016 Nov;222:379–84.
43. Gopinathannair R, Cornwell WK, Dukes JW, Ellis CR, Hickey KT, Joglar JA, et al. Device Therapy and Arrhythmia Management in Left Ventricular Assist Device Recipients: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019 May;139(20):e967–89.
 44. Shurrab M, Ko DT, Zayed Y, Navaneethan SD, Yadak N, Yaseen A, et al. Outcomes of ICDs and CRTs in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of 21,000 patients. *J Interv Card Electrophysiol an Int J Arrhythm pacing.* 2018 Oct;53(1):123–9.
 45. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med.* 1997 Nov;337(22):1576–83.
 46. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, et al. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med.* 2012 Dec;367(24):2275–83.
 47. Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, Moss AJ, Wang H, He H, et al. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Jan;51(3):288–96.
 48. Levy WC, Lee KL, Hellkamp AS, Poole JE, Mozaffarian D, Linker DT, et al. Maximizing survival benefit with primary prevention implantable cardioverter-defibrillator therapy in a heart failure population. *Circulation.* 2009 Sep;120(10):835–42.

49. Bilchick KC, Wang Y, Cheng A, Curtis JP, Dharmarajan K, Stukenborg GJ, et al. Seattle Heart Failure and Proportional Risk Models Predict Benefit From Implantable Cardioverter-Defibrillators. *J Am Coll Cardiol*. 2017 May;69(21):2606–18.
50. Hartikainen JE, Malik M, Staunton A, Poloniecki J, Camm AJ. Distinction between arrhythmic and nonarrhythmic death after acute myocardial infarction based on heart rate variability, signal-averaged electrocardiogram, ventricular arrhythmias and left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Aug;28(2):296–304.
51. Bailey JJ, Berson AS, Handelsman H, Hodges M. Utility of current risk stratification tests for predicting major arrhythmic events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Dec;38(7):1902–11.
52. Huikuri H V, Raatikainen MJP, Moerch-Joergensen R, Hartikainen J, Virtanen V, Boland J, et al. Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2009 Mar;30(6):689–98.
53. Bourke JP, Richards DA, Ross DL, McGuire MA, Uther JB. Does the induction of ventricular flutter or fibrillation at electrophysiologic testing after myocardial infarction have any prognostic significance? *Am J Cardiol*. 1995 Mar;75(7):431–5.
54. Roy D, Marchand E, Thérroux P, Waters DD, Pelletier GB, Bourassa MG. Programmed ventricular stimulation in survivors of an acute myocardial infarction. *Circulation*. 1985 Sep;72(3):487–94.
55. Daubert JP, Zareba W, Hall WJ, Schuger C, Corsello A, Leon AR, et al. Predictive value of ventricular arrhythmia inducibility for subsequent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation in Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial

- (MADIT) II patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jan;47(1):98–107.
56. Bigger JTJ, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation*. 1984 Feb;69(2):250–8.
 57. Haugaa KH, Grenne BL, Eek CH, Ersbøll M, Valeur N, Svendsen JH, et al. Strain echocardiography improves risk prediction of ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 Aug;6(8):841–50.
 58. Dorbala S, Hachamovitch R, Curillova Z, Thomas D, Vangala D, Kwong RY, et al. Incremental prognostic value of gated Rb-82 positron emission tomography myocardial perfusion imaging over clinical variables and rest LVEF. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009 Jul;2(7):846–54.
 59. Yan AT, Shayne AJ, Brown KA, Gupta SN, Chan CW, Luu TM, et al. Characterization of the peri-infarct zone by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging is a powerful predictor of post-myocardial infarction mortality. *Circulation*. 2006 Jul;114(1):32–9.
 60. Roes SD, Borleffs CJW, van der Geest RJ, Westenberg JJM, Marsan NA, Kaandorp TAM, et al. Infarct tissue heterogeneity assessed with contrast-enhanced MRI predicts spontaneous ventricular arrhythmia in patients with ischemic cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillator. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009 May;2(3):183–90.
 61. Perez-David E, Arenal A, Rubio-Guivernau JL, del Castillo R, Atea L, Arbelo E, et al. Noninvasive identification of ventricular tachycardia-related conducting channels using contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with chronic myocardial infarction: comparison of signal intensity scar mapping and endocardial

- voltage mappi. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jan;57(2):184–94.
62. Yalin K, Golcuk E, Buyukbayrak H, Yilmaz R, Arslan M, Dursun M, et al. Infarct characteristics by CMR identifies substrate for monomorphic VT in post-MI patients with relatively preserved systolic function and ns-VT. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014 Apr;37(4):447–53.
 63. Patton KK, Sotoodehnia N, DeFilippi C, Siscovick DS, Gottdiener JS, Kronmal RA. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is associated with sudden cardiac death risk: the Cardiovascular Health Study. *Hear Rhythm*. 2011 Feb;8(2):228–33.
 64. Jouven X, Charles MA, Desnos M, Ducimetière P. Circulating nonesterified fatty acid level as a predictive risk factor for sudden death in the population. *Circulation*. 2001 Aug;104(7):756–61.
 65. Empana J-P, Jouven X, Canoui-Poitaine F, Luc G, Tafflet M, Haas B, et al. C-reactive protein, interleukin 6, fibrinogen and risk of sudden death in European middle-aged men: the PRIME study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010 Oct;30(10):2047–52.
 66. Loupy A, Vernerey D, Viglietti D, Aubert O, Duong Van Huyen J-P, Empana J-P, et al. Determinants and Outcomes of Accelerated Arteriosclerosis: Major Impact of Circulating Antibodies. *Circ Res*. 2015 Aug;117(5):470–82.
 67. Kristensen TS, Kofoed KF, Kühl JT, Nielsen WB, Nielsen MB, Kelbæk H. Prognostic implications of nonobstructive coronary plaques in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: a multidetector computed tomography study. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jul;58(5):502–9.
 68. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, Anno H, Inoue K, Hara T, et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun;54(1):49–57.

69. Aro AL, Eranti A, Anttonen O, Kerola T, Rissanen HA, Knekt P, et al. Delayed QRS transition in the precordial leads of an electrocardiogram as a predictor of sudden cardiac death in the general population. *Heart Rhythm*. 2014 Dec;11(12):2254–60.
70. Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila MJ, Aro AL, Kerola T, Rissanen HA, et al. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med*. 2009 Dec;361(26):2529–37.
71. Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, Jesel L, Deisenhofer I, de Roy L, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med*. 2008 May;358(19):2016–23.
72. Friedman PA, Bradley D, Koestler C, Slusser J, Hodge D, Bailey K, et al. A prospective randomized trial of single- or dual-chamber implantable cardioverter-defibrillators to minimize inappropriate shock risk in primary sudden cardiac death prevention. *Eur J Pac Pac, arrhythmias, Card Electrophysiol J Work groups Card pacing, arrhythmias, Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2014 Oct;16(10):1460–8.
73. Bänsch D, Steffgen F, Grönefeld G, Wolpert C, Böcker D, Mletzko R-U, et al. The 1+1 trial: a prospective trial of a dual- versus a single-chamber implantable defibrillator in patients with slow ventricular tachycardias. *Circulation*. 2004 Aug;110(9):1022–9.
74. Almendral J, Arribas F, Wolpert C, Ricci R, Adragao P, Cobo E, et al. Dual-chamber defibrillators reduce clinically significant adverse events compared with single-chamber devices: results from the DATAS (Dual chamber and Atrial Tachyarrhythmias Adverse events Study) trial. *Europace*. 2008 May;10(5):528–35.
75. Schwartz PJ, Spazzolini C, Priori SG, Crotti L, Vicentini A, Landolina M, et al. Who

are the long-QT syndrome patients who receive an implantable cardioverter-defibrillator and what happens to them?: data from the European Long-QT Syndrome Implantable Cardioverter-Defibrillator (LQTS ICD) Registry. *Circulation*. 2010 Sep;122(13):1272–82.

76. Kolb C, Sturmer M, Sick P, Reif S, Davy JM, Molon G, et al. Reduced risk for inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks with dual-chamber therapy compared with single-chamber therapy: results of the randomized OPTION study. *JACC Heart Fail*. 2014 Dec;2(6):611–9.
77. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee t. *Circulation*. 2002 Oct;106(16):2145–61.
78. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NAM, Freedman RA, Gettes LS, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Impl. Hear Rhythm [Internet]. 2008;5(6):e1–62. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1547527108004621>
79. Kurt M, Jathanna N, Babady M, Schmidt J, Müller P, Gerguri S, et al. Avoiding inappropriate therapy of single-lead implantable cardioverter-defibrillator by using atrial-sensing electrodes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018 Dec;29(12):1682–9.
80. Khan NK, Goode KM, Cleland JGF, Rigby AS, Freemantle N, Eastaugh J, et al. Prevalence of ECG abnormalities in an international survey of patients with suspected

or confirmed heart failure at death or discharge. *Eur J Heart Fail.* 2007 May;9(5):491–501.

81. Vaillant C, Martins RP, Donal E, Leclercq C, Thébault C, Behar N, et al. Resolution of left bundle branch block-induced cardiomyopathy by cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Mar;61(10):1089–95.
82. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution . *Eur J Heart Fail.* 2016 Aug;18(8):891–975.
83. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NAM 3rd, Freedman RA, Gettes LS, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guid. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jan;61(3):e6-75.
84. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DEJ, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013 Oct;128(16):1810–52.
85. Woods B, Hawkins N, Mealing S, Sutton A, Abraham WT, Beshai JF, et al. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart.* 2015 Nov;101(22):1800–6.
86. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, et al.

- Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med*. 2013 Apr;368(17):1585–93.
87. Goldenberg I, Kutiyafa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med*. 2014 May;370(18):1694–701.
88. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med*. 2013 Oct;369(15):1395–405.
89. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun J-P, Nihoyannopoulos P, Merlino J, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. 2008 May;117(20):2608–16.
90. Friedman DJ, Parzynski CS, Varosy PD, Prutkin JM, Patton KK, Mithani A, et al. Trends and In-Hospital Outcomes Associated With Adoption of the Subcutaneous Implantable Cardioverter Defibrillator in the United States. *JAMA Cardiol*. 2016 Nov;1(8):900–11.
91. Knops RE, Olde Nordkamp LRA, Delnoy P-PHM, Boersma LVA, Kuschyk J, El-Chami MF, et al. Subcutaneous or Transvenous Defibrillator Therapy. *N Engl J Med*. 2020 Aug;383(6):526–36.
92. Pettit SJ, McLean A, Colquhoun I, Connelly D, McLeod K. Clinical experience of subcutaneous and transvenous implantable cardioverter defibrillators in children and teenagers. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013 Dec;36(12):1532–8.
93. Bettin M, Larbig R, Rath B, Fischer A, Frommeyer G, Reinke F, et al. Long-Term Experience With the Subcutaneous Implantable Cardioverter-Defibrillator in Teenagers and Young Adults. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017 Dec;3(13):1499–506.

94. Garg J, Chaudhary R, Shah N, Palaniswamy C, Bozorgnia B, Nazir T, et al. Right ventricular apical versus non-apical implantable cardioverter defibrillator lead: A systematic review and meta-analysis. *J Electrocardiol.* 2017;50(5):591–7.
95. Benz AP, Vamos M, Erath JW, Bogyi P, Duray GZ, Hohnloser SH. ICD lead type and RV lead position in CRT-D recipients. *Clin Res Cardiol.* 2018 Dec;107(12):1122–30.
96. Epstein LM, Love CJ, Wilkoff BL, Chung MK, Hackler JW, Bongiorno MG, et al. Superior vena cava defibrillator coils make transvenous lead extraction more challenging and riskier. Vol. 61, *Journal of the American College of Cardiology.* United States; 2013. p. 987–9.
97. Bänsch D, Bonnemeier H, Brandt J, Bode F, Svendsen JH, Táborský M, et al. Intra-operative defibrillation testing and clinical shock efficacy in patients with implantable cardioverter-defibrillators: the NORDIC ICD randomized clinical trial. *Eur Heart J.* 2015 Oct;36(37):2500–7.
98. Healey JS, Hohnloser SH, Glikson M, Neuzner J, Mabo P, Vinolas X, et al. Cardioverter defibrillator implantation without induction of ventricular fibrillation: a single-blind, non-inferiority, randomised controlled trial (SIMPLE). *Lancet (London, England).* 2015 Feb;385(9970):785–91.
99. Wilkoff BL, Fauchier L, Stiles MK, Morillo CA, Al-Khatib SM, Almendral J, et al. 2015 HRS/EHRA/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on optimal implantable cardioverter-defibrillator programming and testing. *Hear Rhythm.* 2016 Feb;13(2):e50-86.
100. 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 Dec;122(23):2359–67.

101. Schron EB, Exner D V, Yao Q, Jenkins LS, Steinberg JS, Cook JR, et al. Quality of life in the antiarrhythmics versus implantable defibrillators trial: impact of therapy and influence of adverse symptoms and defibrillator shocks. *Circulation*. 2002 Feb;105(5):589–94.
102. Sweeney MO. Point: implantable cardioverter-defibrillator shocks for ventricular tachyarrhythmias increase mortality. *Hear Rhythm*. 2012 Jun;9(6):985–7.
103. Dorian P. Counterpoint: implantable cardioverter-defibrillator shocks for ventricular tachyarrhythmias do not increase mortality. *Hear Rhythm*. 2012 Jun;9(6):988–91.
104. Ha AH, Ham I, Nair GM, Connolly SJ, Dorian P, Morillo CA, et al. Implantable cardioverter-defibrillator shock prevention does not reduce mortality: a systemic review. *Hear Rhythm*. 2012 Dec;9(12):2068–74.
105. Exner D V, Pinski SL, Wyse DG, Renfroe EG, Follmann D, Gold M, et al. Electrical storm presages nonsudden death: the antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) trial. *Circulation*. 2001 Apr;103(16):2066–71.
106. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2008 Sep;359(10):1009–17.
107. Wilkoff BL, Ousdigian KT, Sterns LD, Wang ZJ, Wilson RD, Morgan JM. A comparison of empiric to physician-tailored programming of implantable cardioverter-defibrillators: results from the prospective randomized multicenter EMPIRIC trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jul;48(2):330–9.
108. Saeed M, Hanna I, Robotis D, Styperek R, Polosajian L, Khan A, et al. Programming implantable cardioverter-defibrillators in patients with primary prevention indication to prolong time to first shock: results from the PROVIDE study. *J Cardiovasc*

- Electrophysiol. 2014 Jan;25(1):52–9.
109. Gasparini M, Proclemer A, Klersy C, Kloppe A, Lunati M, Ferrer JBM, et al. Effect of long-detection interval vs standard-detection interval for implantable cardioverter-defibrillators on antitachycardia pacing and shock delivery: the ADVANCE III randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 May;309(18):1903–11.
 110. Wilkoff BL, Williamson BD, Stern RS, Moore SL, Lu F, Lee SW, et al. Strategic programming of detection and therapy parameters in implantable cardioverter-defibrillators reduces shocks in primary prevention patients: results from the PREPARE (Primary Prevention Parameters Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Aug;52(7):541–50.
 111. Gasparini M, Menozzi C, Proclemer A, Landolina M, Iacopino S, Carboni A, et al. A simplified biventricular defibrillator with fixed long detection intervals reduces implantable cardioverter defibrillator (ICD) interventions and heart failure hospitalizations in patients with non-ischaemic cardiomyopathy implanted for primary prevention. *Eur Heart J*. 2009 Nov;30(22):2758–67.
 112. Tan VH, Wilton SB, Kuriachan V, Sumner GL, Exner D V. Impact of programming strategies aimed at reducing nonessential implantable cardioverter defibrillator therapies on mortality: a systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014 Feb;7(1):164–70.
 113. Scott PA, Silberbauer J, McDonagh TA, Murgatroyd FD. Impact of prolonged implantable cardioverter-defibrillator arrhythmia detection times on outcomes: a meta-analysis. *Hear Rhythm*. 2014 May;11(5):828–35.
 114. Wathen MS, DeGroot PJ, Sweeney MO, Stark AJ, Otterness MF, Adkisson WO, et al. Prospective randomized multicenter trial of empirical antitachycardia pacing versus

- shocks for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies. *Circulation*. 2004 Oct;110(17):2591–6.
115. Stiles MK, Fauchier L, Morillo CA, Wilkoff BL. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHRs focused update to 2015 expert consensus statement on optimal implantable cardioverter-defibrillator programming and testing. *Hear Rhythm*. 2020 Jan;17(1):e220–8.
116. Wilkoff BL, Hess M, Young J, Abraham WT. Differences in tachyarrhythmia detection and implantable cardioverter defibrillator therapy by primary or secondary prevention indication in cardiac resynchronization therapy patients. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004 Sep;15(9):1002–9.
117. Fogoros RN, Elson JJ, Bonnet CA. Actuarial incidence and pattern of occurrence of shocks following implantation of the automatic implantable cardioverter defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1989 Sep;12(9):1465–73.
118. Auricchio A, Schloss EJ, Kurita T, Meijer A, Gerritse B, Zweibel S, et al. Low inappropriate shock rates in patients with single- and dual/triple-chamber implantable cardioverter-defibrillators using a novel suite of detection algorithms: PainFree SST trial primary results. *Hear Rhythm*. 2015 May;12(5):926–36.
119. Daubert JP, Zareba W, Cannom DS, McNitt S, Rosero SZ, Wang P, et al. Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks in MADIT II: frequency, mechanisms, predictors, and survival impact. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Apr;51(14):1357–65.
120. Luceri RM, Habal SM, David IB, Puchferran RL, Muratore C, Rabinovich R. Changing trends in therapy delivery with a third generation noncommitted implantable defibrillator: results of a large single center clinical trial. *Pacing Clin Electrophysiol*.

1993 Jan;16(1 Pt 2):159–64.

121. van Rees JB, Borleffs CJW, de Bie MK, Stijnen T, van Erven L, Bax JJ, et al. Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks: incidence, predictors, and impact on mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Feb;57(5):556–62.
122. Buber J, Luria D, Gurevitz O, Bar-Lev D, Eldar M, Glikson M. Safety and efficacy of strategic implantable cardioverter-defibrillator programming to reduce the shock delivery burden in a primary prevention patient population. *Eur Eur pacing, arrhythmias, Card Electrophysiol J Work groups Card pacing, arrhythmias, Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2014 Feb;16(2):227–34.
123. Noda T, Kurita T, Nitta T, Abe H, Watanabe S, Furushima H, et al. Appropriate duration of driving restrictions after inappropriate therapy from implantable cardiac shock devices-interim analysis of the Nippon Storm Study. *Circ J*. 2014;78(8):1989–91.
124. van Gelder IC, Phan HM, Wilkoff BL, Brown ML, Rogers T, Peterson BJ, et al. Prognostic significance of atrial arrhythmias in a primary prevention ICD population. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011 Sep;34(9):1070–9.
125. Ruwald MH, Abu-Zeitone A, Jons C, Ruwald A-C, McNitt S, Kutuyifa V, et al. Impact of carvedilol and metoprolol on inappropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy: the MADIT-CRT trial (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation With Cardiac Resynchronization Therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct;62(15):1343–50.
126. Sacher F, Probst V, Maury P, Babuty D, Mansourati J, Komatsu Y, et al. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study-part 2. *Circulation*. 2013 Oct;128(16):1739–47.

127. Parkash R, Thibault B, Sterns L, Sapp J, Krahn A, Talajic M, et al. Sprint Fidelis lead fractures in patients with cardiac resynchronization therapy devices: insight from the Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure (RAFT) study. *Circulation*. 2012 Dec;126(25):2928–34.
128. Heller SS, Ormont MA, Lidagoster L, Sciacca RR, Steinberg S. Psychosocial outcome after ICD implantation: a current perspective. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998 Jun;21(6):1207–15.
129. Namerow PB, Firth BR, Heywood GM, Windle JR, Parides MK. Quality-of-life six months after CABG surgery in patients randomized to ICD versus no ICD therapy: findings from the CABG Patch Trial. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999 Sep;22(9):1305–13.
130. Irvine J, Dorian P, Baker B, O'Brien BJ, Roberts R, Gent M, et al. Quality of life in the Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). *Am Heart J*. 2002 Aug;144(2):282–9.
131. Ahmad M, Bloomstein L, Roelke M, Bernstein AD, Parsonnet V. Patients' attitudes toward implanted defibrillator shocks. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000 Jun;23(6):934–8.
132. Marcus GM, Chan DW, Redberg RF. Recollection of pain due to inappropriate versus appropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011 Mar;34(3):348–53.
133. Moss AJ, Greenberg H, Case RB, Zareba W, Hall WJ, Brown MW, et al. Long-term clinical course of patients after termination of ventricular tachyarrhythmia by an implanted defibrillator. *Circulation*. 2004 Dec;110(25):3760–5.
134. Sweeney MO, Sherfese L, DeGroot PJ, Wathen MS, Wilkoff BL. Differences in

- effects of electrical therapy type for ventricular arrhythmias on mortality in implantable cardioverter-defibrillator patients. *Hear Rhythm*. 2010 Mar;7(3):353–60.
135. Larsen GK, Evans J, Lambert WE, Chen Y, Raitt MH. Shocks burden and increased mortality in implantable cardioverter-defibrillator patients. *Hear Rhythm*. 2011 Dec;8(12):1881–6.
136. Weeke P, Johansen JB, Jorgensen OD, Nielsen JC, Moller M, Videbaek R, et al. Mortality and appropriate and inappropriate therapy in patients with ischaemic heart disease and implanted cardioverter-defibrillators for primary prevention: data from the Danish ICD Register. *Eur Eur pacing, arrhythmias, Card Electrophysiol J Work groups Card pacing, arrhythmias, Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2013 Aug;15(8):1150–7.
137. Sood N, Ruwald A-CH, Solomon S, Daubert JP, McNitt S, Polonsky B, et al. Association between myocardial substrate, implantable cardioverter defibrillator shocks and mortality in MADIT-CRT. *Eur Heart J*. 2014 Jan;35(2):106–15.
138. Powell BD, Saxon LA, Boehmer JP, Day JD, Gilliam FR 3rd, Heidenreich PA, et al. Survival after shock therapy in implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization therapy-defibrillator recipients according to rhythm shocked. The ALTITUDE survival by rhythm study. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct;62(18):1674–9.
139. Kleemann T, Hochadel M, Strauss M, Skarlos A, Seidl K, Zahn R. Comparison between atrial fibrillation-triggered implantable cardioverter-defibrillator (ICD) shocks and inappropriate shocks caused by lead failure: different impact on prognosis in clinical practice. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012 Jul;23(7):735–40.
140. Kelly PA, Cannom DS, Garan H, Mirabal GS, Harthorne JW, Hurvitz RJ, et al. The automatic implantable cardioverter-defibrillator: efficacy, complications and survival

- in patients with malignant ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 1988 Jun;11(6):1278–86.
141. Vollmann D, Lüthje L, Vonhof S, Unterberg C. Inappropriate therapy and fatal proarrhythmia by an implantable cardioverter-defibrillator. *Hear Rhythm*. 2005 Mar;2(3):307–9.
142. Stadler RW, Gunderson BD, Gillberg JM. An adaptive interval-based algorithm for withholding ICD therapy during sinus tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003 May;26(5):1189–201.
143. Swerdlow CD, Chen P-S, Kass RM, Allard JR, Peter CT. Discrimination of ventricular tachycardia from sinus tachycardia and atrial fibrillation in a tiered-therapy cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1994;23(6):1342–55. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/073510979490376X>
144. Grönefeld GC, Schulte B, Hohnloser SH, Trappe HJ, Korte T, Stellbrink C, et al. Morphology discrimination: a beat-to-beat algorithm for the discrimination of ventricular from supraventricular tachycardia by implantable cardioverter defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001 Oct;24(10):1519–24.
145. Theuns DAMJ, Rivero-Ayerza M, Goedhart DM, van der Perk R, Jordaens LJ. Evaluation of morphology discrimination for ventricular tachycardia diagnosis in implantable cardioverter-defibrillators. *Hear Rhythm* [Internet]. 2006;3(11):1332–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1547527106017309>
146. KLEIN GJ, GILLBERG JM, TANG A, INBAR S, SHARMA A, UNTERBERG- BUCHWALD C, et al. Improving SVT Discrimination in Single-Chamber ICDs: A

- New Electrogram Morphology-Based Algorithm. *J Cardiovasc Electrophysiol* [Internet]. 2006 Dec 1;17(12):1310–9. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2006.00643.x>
147. Dorian P, Philippon F, Thibault B, Kimber S, Sterns L, Greene M, et al. Randomized controlled study of detection enhancements versus rate-only detection to prevent inappropriate therapy in a dual-chamber implantable cardioverter-defibrillator. *Hear Rhythm* [Internet]. 2004;1(5):540–7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1547527104004084>
148. Wilkoff BL, Kuhlkamp V, Volosin K, Ellenbogen K, Waldecker B, Kacet S, et al. Critical analysis of dual-chamber implantable cardioverter-defibrillator arrhythmia detection : results and technical considerations. *Circulation*. 2001 Jan;103(3):381–6.
149. Soundarraj D, Thakur RK, Gardiner JC, Khasnis A, Jongnarangsin K. Inappropriate ICD therapy: does device configuration make a difference. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006 Aug;29(8):810–5.
150. Theuns DAMJ, Klootwijk APJ, Goedhart DM, Jordaens LJLM. Prevention of inappropriate therapy in implantable cardioverter-defibrillators: results of a prospective, randomized study of tachyarrhythmia detection algorithms. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Dec;44(12):2362–7.
151. Friedman PA, McClelland RL, Bamlet WR, Acosta H, Kessler D, Munger TM, et al. Dual-chamber versus single-chamber detection enhancements for implantable defibrillator rhythm diagnosis: the detect supraventricular tachycardia study. *Circulation*. 2006 Jun;113(25):2871–9.
152. Spencker S, Coban N, Koch L, Schirdewan A, Müller D. Potential role of home monitoring to reduce inappropriate shocks in implantable cardioverter-defibrillator

- patients due to lead failure. *Eur Eur pacing, arrhythmias, Card Electrophysiol J Work groups Card pacing, arrhythmias, Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2009 Apr;11(4):483–8.
153. Parthiban N, Esterman A, Mahajan R, Twomey DJ, Pathak RK, Lau DH, et al. Remote Monitoring of Implantable Cardioverter-Defibrillators: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Jun;65(24):2591–600.
154. Germano JJ, Reynolds M, Essebag V, Josephson ME. Frequency and causes of implantable cardioverter-defibrillator therapies: is device therapy proarrhythmic? *Am J Cardiol.* 2006 Apr;97(8):1255–61.
155. van Welsenes GH, van Rees JB, Borleffs CJW, Cannegieter SC, Bax JJ, van Erven L, et al. Long-term follow-up of primary and secondary prevention implantable cardioverter defibrillator patients. *Europace.* 2011 Mar;13(3):389–94.
156. MacFadden DR, Crystal E, Krahn AD, Mangat I, Healey JS, Dorian P, et al. Sex differences in implantable cardioverter-defibrillator outcomes: findings from a prospective defibrillator database. *Ann Intern Med.* 2012 Feb;156(3):195–203.
157. Amara N, Boveda S, Defaye P, Klug D, Treguer F, Amet D, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy among patients with non-ischaemic vs. ischaemic cardiomyopathy for primary prevention of sudden cardiac death. *Europace.* 2018 Jan;20(1):65–72.
158. Rodriguez-Manero M, Barrio-Lopez MT, Assi EA, Exposito-Garcia V, Bertomeu-Gonzalez V, Sanchez-Gomez JM, et al. Primary Prevention of Sudden Death in Patients With Valvular Cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016 Mar;69(3):272–8.
159. Singh JP, Hall WJ, McNitt S, Wang H, Daubert JP, Zareba W, et al. Factors

- influencing appropriate firing of the implanted defibrillator for ventricular tachycardia/fibrillation: findings from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT-II). *J Am Coll Cardiol*. 2005 Nov;46(9):1712–20.
160. van Rees JB, Borleffs CJW, van Welsenes GH, van der Velde ET, Bax JJ, van Erven L, et al. Clinical prediction model for death prior to appropriate therapy in primary prevention implantable cardioverter defibrillator patients with ischaemic heart disease: the FADES risk score. *Heart* [Internet]. 2012 Jun 1;98(11):872 LP – 877. Available from: <http://heart.bmj.com/content/98/11/872.abstract>
161. Al-Khatib SM, Hellkamp A, Bardy GH, Hammill S, Hall WJ, Mark DB, et al. Survival of patients receiving a primary prevention implantable cardioverter-defibrillator in clinical practice vs clinical trials. *JAMA*. 2013 Jan;309(1):55–62.
162. Orgeron GM, James CA, Te Riele A, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, et al. Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy: Predictors of Appropriate Therapy, Outcomes, and Complications. *J Am Heart Assoc*. 2017 Jun;6(6).
163. Bilchick KC, Stukenborg GJ, Kamath S, Cheng A. Prediction of mortality in clinical practice for medicare patients undergoing defibrillator implantation for primary prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct;60(17):1647–55.
164. Theuns DAMJ, Smith T, Hunink MGM, Bardy GH, Jordaens L. Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2010 Nov;12(11):1564–70.
165. Kramer DB, Friedman PA, Kallinen LM, Morrison T Ben, Crusan DJ, Hodge DO, et al. Development and validation of a risk score to predict early mortality in recipients

- of implantable cardioverter-defibrillators. *Hear Rhythm*. 2012 Jan;9(1):42–6.
166. Dichtl W, Wolber T, Paoli U, Brullmann S, Stuhlinger M, Berger T, et al. Appropriate therapy but not inappropriate shocks predict survival in implantable cardioverter defibrillator patients. *Clin Cardiol*. 2011 Jul;34(7):433–6.
167. Kuhlkamp V, Dornberger V, Mewis C, Suchalla R, Bosch RF, Seipel L. Clinical experience with the new detection algorithms for atrial fibrillation of a defibrillator with dual chamber sensing and pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999 Jul;10(7):905–15.
168. Deisenhofer I, Kolb C, Ndrepepa G, Schreieck J, Karch M, Schmieder S, et al. Do current dual chamber cardioverter defibrillators have advantages over conventional single chamber cardioverter defibrillators in reducing inappropriate therapies? A randomized, prospective study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001 Feb;12(2):134–42.
169. Gold MR, Ahmad S, Browne K, Berg KC, Thackeray L, Berger RD. Prospective comparison of discrimination algorithms to prevent inappropriate ICD therapy: primary results of the Rhythm ID Going Head to Head Trial. *Hear Rhythm*. 2012 Mar;9(3):370–7.
170. Olshansky B, Day JD, Moore S, Gering L, Rosenbaum M, McGuire M, et al. Is dual-chamber programming inferior to single-chamber programming in an implantable cardioverter-defibrillator? Results of the INTRINSIC RV (Inhibition of Unnecessary RV Pacing With AVSH in ICDs) study. *Circulation*. 2007 Jan;115(1):9–16.
171. Konstantino Y, Haim M, Boxer J, Goldenberg I, Feldman A, Michowitz Y, et al. Clinical Outcomes of Single- versus Dual-Chamber Implantable Cardioverter Defibrillators: Lessons from the Israeli ICD Registry. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016 Jun;27(6):718–23.

172. Peterson PN, Greenlee RT, Go AS, Magid DJ, Cassidy-Bushrow A, Garcia-Montilla R, et al. Comparison of Inappropriate Shocks and Other Health Outcomes Between Single- and Dual-Chamber Implantable Cardioverter-Defibrillators for Primary Prevention of Sudden Cardiac Death: Results From the Cardiovascular Research Network Longitudinal Study of I. *J Am Heart Assoc.* 2017 Nov;6(11).
173. Dijkman B, Wellens HJ. Dual chamber arrhythmia detection in the implantable cardioverter defibrillator. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2000 Oct;11(10):1105–15.