



Universidad Euskal Herriko
del País Vasco Unibertsitatea

Departamento de Cirugía y Radiología y Medicina Física

Facultad de Medicina y Odontología

Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea

Utilización del Desfibrilador Automático Implantable en el Área Sanitaria de Gipuzkoa.

1994-2011

Análisis de efectividad y coste-beneficio.

José Manuel Porres Aracama

Director de Tesis

Prof. Ignacio García-Alonso Montoya

Leioa, octubre de 2013

AGRADECIMIENTOS:

Un especial recuerdo al fallecido Prof Miguel Etxenike. Primero como paciente, luego como profesor y finalmente como amigo, logró con su insistencia, embaucarme en este proyecto. Espero que lo lea allá donde se encuentre.

Al Prof Ignacio García-Alonso, por acogerme entre sus doctorandos. Agradezco sinceramente su dirección, pero sobre todo su cercanía.

A Pilar Marco, mi Jefe de Servicio.

A Patxi Urra, mi compañero y amigo en múltiples aventuras científicas.

A mis compañeros de la Unidad de Arritmias, por su inestimable colaboración en el trabajo diario, que ha permitido estos datos y esos resultados.

A todos los pacientes, por su imprescindible presencia a lo largo de estas páginas.

DEDICATORIA:

A mi esposa y mis hijos, por su cariño, sus ánimos y su eterna paciencia.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	<u>1</u>
1.1 MUERTE SÚBITA	1.2
1.2 DESFIBRILACIÓN CARDIACA	1.7
HIPÓTESIS	<u>2</u>
MATERIAL Y MÉTODOS	<u>3</u>
3.1 TIPO DE ESTUDIO	3.2
3.2 DISPOSITIVOS	3.3
3.3 SEGUIMIENTO	3.9
3.4 VARIABLES	3.11
3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICOS	3.13
RESULTADOS	<u>4</u>
4.1 DEMOGRAFÍA	4.2
4.2 ACTIVIDAD	4.8
4.3 EVENTOS	4.15
4.4 COSTE-EFECTIVIDAD	4.23
ADDENDUM	<u>Add</u>
Add.1 DURACIÓN GENERADOR	Add.2
Add.2 COSTE GENERADOR	Add.4
DISCUSIÓN	<u>5</u>
5.1 DEMOGRAFÍA	5.2
5.2 ACTIVIDAD	5.3
5.3 EVENTOS	5.5
5.4 MORTALIDAD	5.8
5.5 COSTE-EFECTIVIDAD	5.9
CONCLUSIONES	<u>6</u>
ANEXOS	<u>7</u>
7.1 DEMOGRAFÍA	7.2
7.2 ACTIVIDAD	7.4
7.3 EVENTOS	7.6
BIBLIOGRAFÍA	<u>8</u>

INTRODUCCIÓN

1.1 MUERTE SÚBITA

1.1.1 DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA.

La causa principal de muerte en los países desarrollados sigue siendo la enfermedad cardiovascular y aproximadamente la mitad de estas muertes se produce de forma súbita(1-5).

La muerte súbita cardíaca se manifiesta como un cese brusco e inesperado de la actividad cardíaca. No existe una definición precisa, pero puede resumirse como la muerte natural de causa cardíaca, que aparece antes de 1 hora del inicio de los síntomas, ya sea conocida o no la existencia de patología cardíaca previa. O cuando la víctima ha sido vista sin síntomas 1 hora antes y la muerte ocurre sin testigos en ausencia de enfermedades potencialmente letales.(6, 7).

Se han propuesto otras definiciones u otros plazos horarios pero esta es la más utilizada en los estudios clínicos. Aunque ocasionalmente el paciente sobrevive, bien de forma espontánea o tras maniobras de resucitación, el episodio sigue siendo denominado como muerte súbita con los adjetivos de abortada o recuperada.

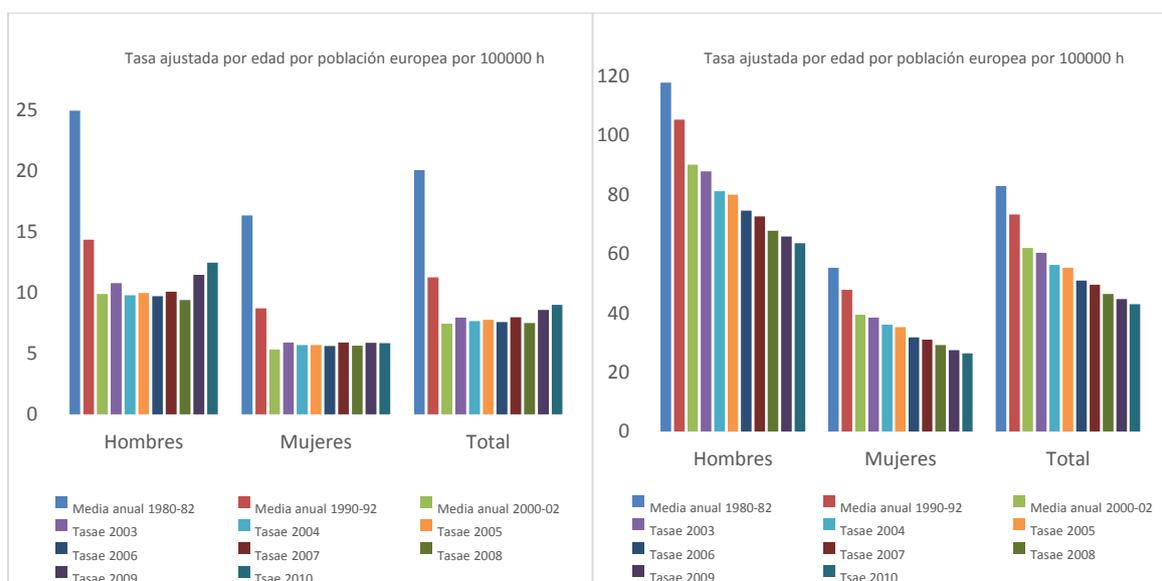
Es difícil precisar la incidencia en las sociedades industrializadas. Según los certificados de defunción, la muerte súbita podría ser la causa de hasta el 15% de las defunciones en USA y otros países de nuestro entorno(8). Otros estudios demuestran que probablemente la incidencia esté sobrestimada en los certificados(9, 10), encontrando una incidencia de 5-6% del total de la mortalidad.

En España existen pocos análisis independientes. Presentan valores similares(11), aunque sigue persistiendo la dificultad del acceso a datos fiables a través de los certificados de defunción(12).

El Instituto Nacional de Estadística presenta un detallado informe anual de las causas de mortalidad.

Existe un epígrafe en el CIE-10 definido como “Paro cardíaco, muerte sin asistencia u otra causa desconocida de mortalidad” con los códigos R98, R99 y anteriormente 086, que podrían recoger la incidencia de muerte súbita en España. Probablemente este epígrafe no recoge todos

los episodios, ya que muchas veces consta como causa de muerte “Infarto agudo de miocardio” ante cualquier evento de muerte inesperada y sin testigos en personas entre 35 y 65 años, sin ningún dato que confirme este hecho. Si se incluye este epígrafe (CIE-10 I20-I25) la tasa por edad y habitantes cambia de forma notoria.(13) También puede apreciarse el descenso progresivo de la mortalidad por isquemia miocárdica. Figura 1.1



CIE-10 Paro cardíaco, muerte sin asistencia y otra causa desconocida de mortalidad

CIE-10 Isquemia miocárdica

Figura 1.1 Tasa de mortalidad desde 1980 para Paro cardíaco e Isquemia miocárdica. Instituto Nacional de Estadística.

1.1.2 CAUSAS

La presentación clínica puede corresponder a taquicardia ventricular (TV), fibrilación ventricular (FV), asistolia o disociación electromecánica, siendo lo más frecuente fibrilación ventricular, bien primaria o secundaria a TV que degenera en FV(14). Existen pocas referencias que analicen de forma documentada estas afirmaciones, ya que la gran mayoría de los episodios suceden fuera del hospital y sin posibilidad de monitorizarla. Tres publicaciones recogen datos en pacientes monitorizados que presentan muerte súbita inesperada(15-17) y se comprueba TV o FV en la gran mayoría de las ocasiones con una pequeña incidencia de muerte por bradiarritmia.

En los casos no monitorizados, cuando son asistidos por los servicios de emergencias, predomina la asistolia como ritmo encontrado, pero seguramente este hallazgo esté determinado por la evolución de una FV a lo largo del tiempo, con la desaparición total de la actividad eléctrica por la acidosis, hipoxia y diselectrolitemia transcurridos varios minutos de ausencia de riego coronario(18-20).

Sin embargo no es descartable que se esté sobrevalorando la importancia de la causa arrítmica. Los pacientes monitorizados lo estaban porque se sospechaba o se conocía una alta probabilidad de arritmias. Estudios como VALIANT, en pacientes isquémicos, que incorporan análisis autóptico sistemático en los pacientes que presentan muerte súbita demuestran que casi el 50% de las muertes son de causa no arrítmica(21). En los pacientes portadores de desfibrilador automático, sigue existiendo una proporción de 20-25 % de pacientes que fallecen de forma súbita(22, 23). Coexisten causas no cardíacas, no arrítmicas y arrítmicas no resultas por el dispositivo. La demostración de muerte súbita por disociación electromecánica tras choque adecuado y efectivo plantea la posibilidad de que la TV/FV sea simplemente un acontecimiento circunstancial en el proceso de muerte por disociación electromecánica y se esté magnificando la causa arrítmica.(23)

1.1.3 ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS Y PREVENTIVAS

La gran mayoría de las muertes súbitas se relacionan con la existencia subyacente de una enfermedad coronaria, conocida o no. En pacientes con edades superiores a 35-40 años la proporción es superior a 70%, en aquellos que sobreviven a un episodio de muerte súbita extrahospitalaria(24). Sin embargo en edades más tempranas esta proporción baja a favor de miocarditis, miocardiopatía hipertrófica, canalopatías u otras.(25-27)

Se iniciaron múltiples estudios en los pacientes que han sobrevivido a un episodio de muerte súbita cardíaca para intentar categorizar las variables que presupongan mayor riesgo de recidiva, utilizando diversas técnicas invasivas y no invasivas, así como encaminados a estratificar el riesgo de muerte súbita en los pacientes con cardiopatía previa (28-43). La existencia de

extrasistolia ventricular se confirmó en el 80% de los pacientes antes de sufrir un episodio de TV o FV(15) y por tanto, gran parte de los grupos desarrollaron métodos y esquemas en estimulación eléctrica cardiaca, con el objetivo de determinar en qué pacientes se inducían arritmias ventriculares y su valor pronóstico para la aparición futura de nuevas crisis espontáneas de arritmias ventriculares graves o episodios de muerte súbita.

Dentro de estos estudios se desarrollaron aspectos ya conocidos, como reentrada y encarrilamiento, para el tratamiento eléctrico de las taquicardias regulares que posteriormente se implementaran en los desfibriladores automáticos.

Otro aspecto que se confirmó como factor pronóstico en los pacientes con cardiopatía conocida era el grado de afectación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Los pacientes con un valor inferior a 40% presentaban una probabilidad de muerte 6-8 veces mayor que los que tenían un valor superior al 40%.(44, 45). Sin embargo ninguna prueba, invasiva o no, tenía el suficiente valor predictivo para seleccionar adecuadamente la población en riesgo.(5)

Las posibilidades terapéuticas estaban limitadas a la utilización de cirugía y fármacos antiarrítmicos.

Se diseñaron diversas técnicas de resección de aneurismas ventriculares y/o resección de la zona de necrosis postinfarto. También se introdujeron diversas técnicas dirigidas al sustrato anatómico donde se originaba la arritmia, definido éste mediante estimulación eléctrica y mapeo intraoperatorio (46-66). Pero estas técnicas quirúrgicas conllevaban una alta morbimortalidad, ya que eran necesarias amplias resecciones en corazones previamente enfermos y con funcionalismo en ocasiones ya muy deprimido. En los últimos años de la década de los 80 se sustituyen y/o complementan con la ablación local con catéter, inicialmente mediante fulguración y más tarde con radiofrecuencia(67-85).

La aplicación de estas técnicas quedaba, en esos años, reducida a aquellos pacientes con taquicardias inducibles y sólo a las morfologías documentadas, pero estos pacientes pueden presentar múltiples circuitos y se trata de enfermedades progresivas, por lo que los circuitos y sus características tienen un componente dinámico que disminuía de forma importante la efectividad de la cirugía.

Así que el recurso más utilizado era el farmacológico.

Ante la inexistencia de un fármaco claramente superior, numerosos grupos inician ensayos comparando los resultados entre varios fármacos, bien seleccionados empíricamente o guiados por sus efectos agudos durante estudios electrofisiológicos, (39, 86-108) en los pacientes que han logrado sobrevivir a un episodio de muerte súbita y/o presentan arritmias frecuentes.

Pero quedaba sin resolver el problema de los pacientes considerados de alto riesgo (infarto de miocardio previo y extrasistolia ventricular mayor de 10 extrasístoles/hora). En 1986 se pone en marcha el ensayo CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial), patrocinado por *The National Heart, Lung, and Blood Institute*, orientado a encontrar el mejor fármaco antiarrítmico entre los componentes de una nueva familia de fármacos, que habían presentado una alta eficacia aguda entre los pacientes postinfarto con alta carga de extrasístoles ventriculares.(109).

Este ensayo CAST intentaba comparar el efecto de flecainida, encainida y moricizina *versus* placebo en un grupo de pacientes con estas características y en los que la utilización del antiarrítmico había conseguido disminuir el 80% del número de extrasístoles durante el periodo agudo de monitorización. En 1989 el ensayo se abre por encontrar una mortalidad superior al placebo en los pacientes tratados con flecainida o encainida.(110). El ensayo, ahora denominado CAST II, continúa con moricizina en solitario, pero sigue presentando resultados desalentadores, suprime los extrasístoles, pero aumenta la mortalidad respecto al grupo placebo (111).

Comprobada la nula protección con los fármacos tradicionales y con los novedosos del tipo I de Vaughan-Williams(112) ante la muerte arrítmica, se inician estudios con amiodarona, un

fármaco muy poco utilizado en USA hasta ese momento. Pero tanto el estudio EMIAT(113) europeo como el estudio CAMIAT(114) canadiense obtienen unos resultados bastante pobres, aunque al menos la amiodarona no presenta un resultado peor que el placebo

Solamente los b-bloqueantes(115) presentaban algún tipo de protección frente a la muerte súbita en pacientes con miocardiopatía isquémica avanzada.

1.2 DESFIBRILACIÓN CARDIACA

1.2.1 FUNDAMENTOS

Cuando se inicia una fibrilación ventricular la única posibilidad de sobrevivir es restaurar lo antes posible el ritmo cardiaco normal. Pasados 5 minutos la aparición de lesiones cerebrales es la norma y transcurridos 10 minutos la supervivencia es prácticamente nula.

La primera desfibrilación en humanos la realiza Beck(116) en 1947 durante una cirugía cardiaca con tórax abierto. En 1956 Zoll (117) publica sus resultados con desfibrilación a tórax cerrado usando corriente alterna con altos voltajes y finalmente Lown(118) en 1964, mejora la eficacia clínica de la desfibrilación utilizando corriente continua con onda truncada monofásica.

La cardioversión sincronizada consigue la terminación de las taquicardias regulares mediante la despolarización de todo el tejido miocárdico simultáneamente, de forma que momentáneamente todo el corazón está en periodo refractario y terminan todas las arritmias por reentrada presentes.

Más confuso es la forma de actuar en los ritmos caóticos (fibrilación auricular y ventricular) del choque de desfibrilación, existiendo las hipótesis de la masa crítica(119) y límite de vulnerabilidad(120-122).

De acuerdo con la primera, parece confirmado que para que se mantenga una fibrilación ventricular es necesario una cantidad de tejido miocardio excitable. Si despolarizamos de forma homogénea todo el miocardio la arritmia termina.

La hipótesis del límite de vulnerabilidad define que los choques de energía inferior a la necesaria para desfibrilar, son capaces de terminar la fibrilación en áreas localizadas, pero reinician en otras cercanas. Por tanto el choque eficaz sería aquel que tenga una energía superior a la máxima que mantiene la fibrilación.

De cualquier manera lo que pretende es *resetear* completamente todo el mecanismo de generación y conducción de ritmos, en la esperanza de que el ritmo sinusal reasuma el control.

La forma y duración de la onda también ha sufrido cambios a lo largo de los años. Inicialmente siempre se trataba de onda truncada monofásica. Posteriormente se investigaron otras posibilidades bifásicas y trifásicas, pero la bifásica truncada 60/40 ha demostrado su superioridad en la clínica.

Sin embargo estos avances solo eran aplicables a pacientes que sufrían un episodio de fibrilación ventricular en un ámbito hospitalario, restringido a quirófano o unidades de vigilancia intensiva, cuando la gran mayoría de los eventos suceden fuera del hospital. La supervivencia en estos pacientes con un episodio de parada cardíaca era inferior al 10% (123-125).

Paralelamente iba creciendo un proyecto inicialmente muy denostado y finalmente visionario.

1.2.2 DESFIBRILADOR AUTOMÁTICO IMPLANTABLE

El Dr. Michel Mirowski, médico de origen polaco emigrado a Israel tras la guerra europea, obtiene trabajo como cardiólogo en el Asaf Horofeh Hospital gracias al Dr Heller, que actúa como su mentor.

El profesor Heller presenta varios episodios de taquicardia ventricular postinfarto de miocardio y finalmente fallece de forma súbita en 1966. Este hecho hace que Mirowski conciba la idea de desarrollar un desfibrilador que pueda implantarse internamente y que de forma totalmente automática detecte la existencia de una arritmia y administre un choque de desfibrilación que evite la muerte del paciente.



Figura 1.2 M. Mirowski y M. Mower con su primer prototipo de DAI.

Fuente:

<http://www.google.es/search?q=mower+y+mirowski&bav>

Pero esto supone un reto tecnológico impresionante en un momento donde los desfibriladores externos pesan 18-20 Kg.



Figura 1.3 Michel Mirowski sostiene un modelo de AIC de implantación abdominal y electrodos epicárdicos.

Fuente:

<http://www.corbisimages.com/images/Corbis>

En 1970 publica sus diseños junto con M. Mower en CPI (Cardiac Pacemakers, Inc)(126). Figura 1.2 Recibe una crítica desacreditando categóricamente el sistema por parte del Dr. Lown(127), pero en los siguientes años se multiplican las mejoras en el sistema(128-135), permitiendo implantes crónicos en animales con dispositivos de 250 gr de peso y 145 ml de volumen(136) y finalmente en Febrero de 1980 se produce el primer implante en una mujer de 57 años en Baltimore. (137).

El sistema consta de un generador alojado en el abdomen del paciente, conectado mediante electrodos epicárdicos al miocardio. A través de

estos electrodos el generador recibe información acerca del ritmo cardiaco del paciente y envía la energía al miocardio para conseguir una desfibrilación eficaz. Figura 1.3.

En esta década, esta nueva forma de terapia se utiliza de forma creciente, sin embargo, siempre como último recurso en cortas series de pacientes con episodios previos de arritmias en los que las terapias farmacológicas y quirúrgicas han fracasado, ya que se siguen considerando las mejores opciones de tratamiento(138-163).

De forma progresiva aparecen mejoras progresivas tanto en hardware como en software. Inicialmente se implementa la posibilidad de administrar choques de baja energía para cardioversión, Posteriormente se incorpora la posibilidad de estimulación tanto antitaquicardia como antibradicardia,(164-166). Progresivamente con cada nueva mejora en el diseño, disminuye el tamaño de los dispositivos hasta que es posible su implante en la región pectoral cuando su volumen disminuye de 80 cc (año 1995). Figura 1.4



*Figura 1.4 Comparación de forma y tamaño entre el primer dispositivo que se implantó en 1980 y un dispositivo de 2008 con sólo 31,5 cc de volumen. BSC con permiso**

También se incorporan electrodos endovenosos (año 1993) que permiten evitar la necesidad de practicar una toracotomía para su implantación.

Los electrodos están constituidos por un circuito bipolar similar a los electrodos de marcapasos convencionales, y por un circuito de alta energía para la entrega del choque de desfibrilación.

En el extremo proximal se conectan al generador en el bloque conector mediante conexiones IS-1 y DF-1 y 1 o dos bobinas metálicas de 8-10 cm de longitud que situadas aproximadamente en la cava superior y ventrículo derecho que constituyen los polos de desfibrilación. En el extremo distal presentan fijación pasiva o activa. Figura 1.5

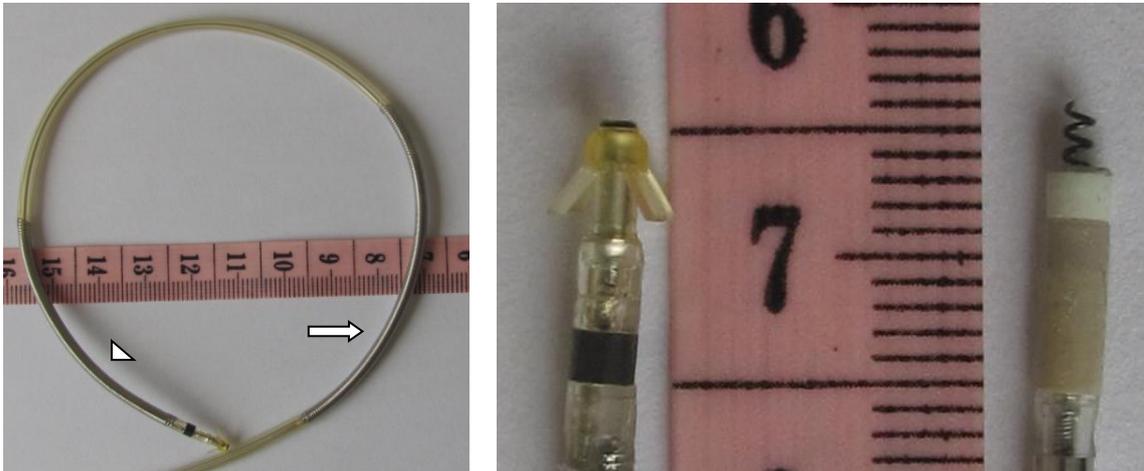


Figura 1.5. Izq: Electrodo endovenoso. Bobina proximal (flecha) y bobina distal (punta de flecha). Der: Detalle del extremo distal con fijación pasiva (patillas) o fijación activa (hélice).

Los dispositivos incorporan a partir de 1992 la posibilidad de almacenar electrogramas cada vez de mayor duración y calidad. Estos electrogramas permiten analizar de forma precisa el ritmo cardíaco del paciente antes del inicio de la taquicardia, cuando se aplica la terapia y el resultado de ésta. También es posible determinar si el ritmo cardíaco calificado como anormal, realmente corresponde a una taquicardia ventricular patológica o bien corresponde a una taquicardia de otro origen o ni siquiera es una alteración del ritmo y se trata de sobresensado de actividad eléctrica extracardiaca. Figura 1.6

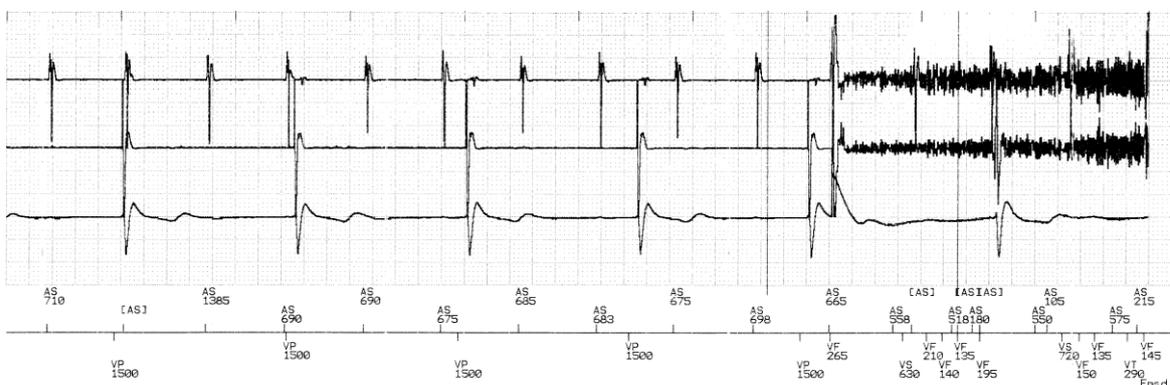


Figura 1.6 Electrograma obtenido en un DAI bicameral. Interferencia eléctrica en el canal auricular y ventricular, detectada como fibrilación ventricular en el canal de marcas. (VF)

Estos avances hacen que el número de indicaciones e implantes de DAI aumenten paulatinamente aunque soportados por pequeños ensayos. Sin embargo, 2 ensayos multicéntricos cambian este escenario.

En 1990 se inicia el primer ensayo de utilización de DAI como prevención primaria, pacientes isquémicos de riesgo que aún no han presentado arritmias clínicas, en comparación con tratamiento farmacológico (mayoritariamente amiodarona)(167). El estudio MADIT debe terminarse prematuramente por un exceso de mortalidad a los 5 años en el brazo de tratamiento farmacológico.

En 1993 se inicia otro ensayo de parecido diseño (AVID), pero como prevención secundaria, pacientes que ya han sufrido un evento arrítmico potencialmente mortal(168). De nuevo debe terminarse prematuramente por mayor mortalidad con la utilización de fármacos. De hecho existen críticas éticas a este estudio por utilizar un grupo con solo tratamiento farmacológico cuando ya estaba demostrado sus malos resultados(169-171).

A partir de estos resultados se considera que la implantación de estos dispositivos es obligada en los pacientes en riesgo, tanto como prevención primaria como secundaria, más tarde avalada por otros ensayos multicéntricos con gran número de pacientes.

El estudio MUSTT incluía pacientes con cardiopatía isquémica y baja fracción de eyección. Todos los pacientes presentaban crisis de taquicardia ventricular no sostenida. Se comprobó que los pacientes portadores de DAI presentaban mejor supervivencia comparado con el tratamiento farmacológico, y que esta protección persistía en el tiempo.(172)

En el año 2000 se publican 2 ensayos también multicéntricos, CASH alemán(173) y CIDS canadiense(174). En el estudio de Hamburgo los pacientes han padecido un episodio de muerte súbita con reanimación exitosa y se compara la eficacia del desfibrilador versus diversos fármacos antiarrítmicos. El diseño tuvo que ser modificado durante el estudio porque incluía

fármacos del grupo I. Sus resultados tienen una fuerza inferior a otros estudios, pero demuestra la superioridad del DAI.

En el ensayo canadiense, también se compara la eficacia del DAI contra medicación antiarrítmica, en este caso exclusivamente amiodarona. Aunque en el momento de la publicación la mejora del DAI no alcanzó significación estadística, el seguimiento a largo plazo de los pacientes si la demostró.

Tras estos dos ensayos de prevención secundaria (pacientes con arritmias previas documentadas) se publica en el año 2002 el estudio MADIT II(175). Como su predecesor se estudia una población en riesgo de presentar arritmias graves, cardiopatía isquémica y baja fracción de eyección, pero sin episodios documentados. El estudio se abre antes de la fecha fijada, por encontrar diferencias importantes, en la reducción de mortalidad en el brazo de DAI, comparado con tratamiento con amiodarona.

El ensayo SCD-HeFT(176) demostró, 3 años más tarde, que este nivel de protección con el DAI en prevención primaria, era extensible a los pacientes con miocardiopatía no isquémica, cuando estos presentaban baja fracción de eyección en comparación a placebo o amiodarona.

Simultáneamente se publicaron ensayos clínicos con la utilización de terapia de resincronización asociada a DAI.(177-180).

Como contrapartida a ésta demostrada capacidad para disminuir la incidencia de muerte súbita arrítmica, se abre la polémica sobre el coste del dispositivo y sobre la capacidad de los sistemas públicos de salud, para soportar el gasto que supone y que va a suponer en el futuro, el enorme número de implantes que se precisan para proteger a la población en riesgo.

1.2.2.1 MODO DE FUNCIONAMIENTO

Si el paciente presenta una fibrilación ventricular y no es reanimado mediante desfibrilación en los primeros minutos fallece irremediamente. A pesar de la puesta en marcha de sistemas de educación sanitaria, sistemas de alarma temprana y de desfibriladores semiautomáticos en

lugares públicos, una gran proporción de episodios de arritmias ventriculares graves se producen en situaciones donde no es posible su reanimación eficaz.

Los desfibriladores automáticos implantables protegen de estas eventualidades a los pacientes que los portan.

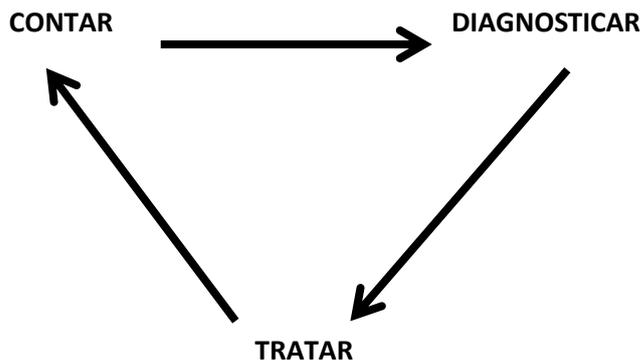


Figura 1.7

Esquema básico de funcionamiento del desfibrilador automático implantable

Detectan de forma automática cuando el paciente presenta una taquicardia, aplican el tratamiento antitaquicardia y comprueban la eficacia de ese tratamiento siguiendo un esquema triangular. Figura 1.7

Su modo de funcionamiento para detectar la existencia de taquicardia es simple. Sensa de forma continua la actividad cardíaca y mide el tiempo transcurrido entre un latido y el siguiente. Ese intervalo es calificado como normal o anormal, dependiendo de los límites que se hayan determinado individualizadamente de forma previa en el dispositivo. De tal forma que si se ha definido que existe taquicardia cuando el ritmo cardiaco es mayor de 200 latidos por minuto, el dispositivo califica como normales los intervalos entre latidos mayores de 300 milisegundos y califica como taquicardia todos los intervalos menores a 300 milisegundos. Figura 1.8

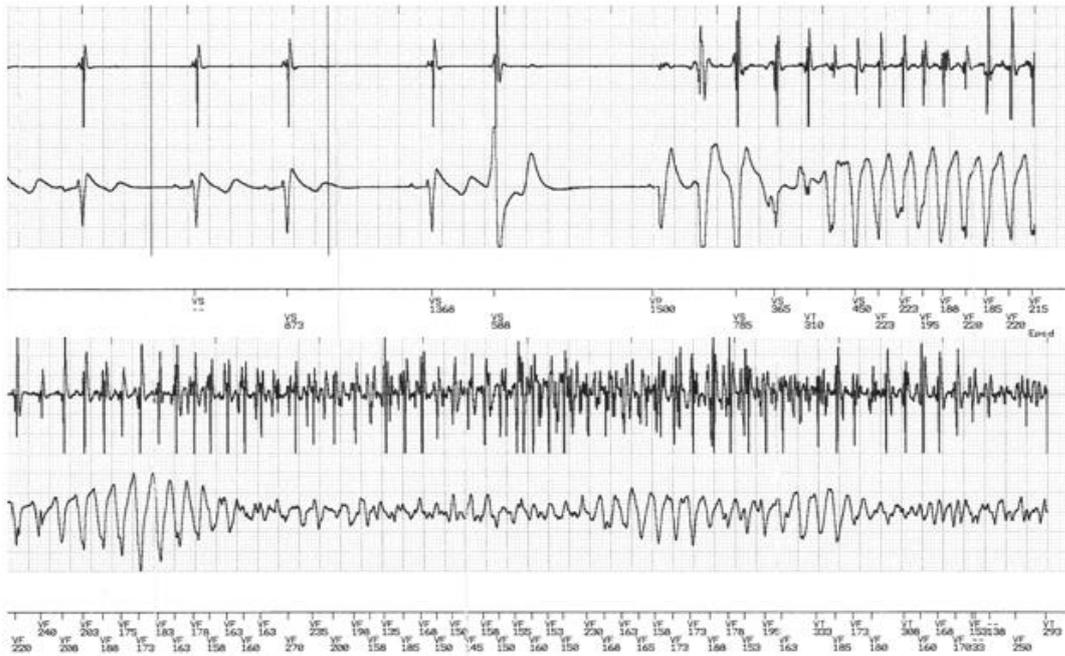


Figura 1.8 Inicio de una fibrilación ventricular en un paciente portador de DAI. El ritmo sinusal se interrumpe por extrasistolia ventricular que degenera inmediatamente en fibrilación ventricular. En el canal de marcas los latidos son calificados con VS cuando su frecuencia es normal y VF o VT cuando la frecuencia es mayor que el límite programado

A partir de ese principio básico, para intentar diagnosticar solo taquicardias que pongan en riesgo la vida del paciente, se programan otros parámetros que mejoran la especificidad. Se programa un tiempo de duración; deben existir varios intervalos rápidos seguidos para considerarlo como taquicardia sostenida. También es programable un criterio de estabilidad de estos intervalos, para evitar considerar las crisis de fibrilación auricular como taquicardia ventricular o un criterio de *onset* para discriminar las taquicardias sinusales de esfuerzo como patológicas.

Existen a su vez criterios de morfología de la señal cardíaca, que comparan la morfología del latido calificado como normal con la morfología del latido a estudio, para discriminar taquicardias de origen auricular con las de origen ventricular. Todos estos esfuerzos van dirigidos a evitar el sobresensado de arritmias *no mortales* en el paciente.

Cuando se establece que existe taquicardia, el dispositivo aplica el tratamiento programado.

Existen 2 formas de terapia desde el dispositivo:

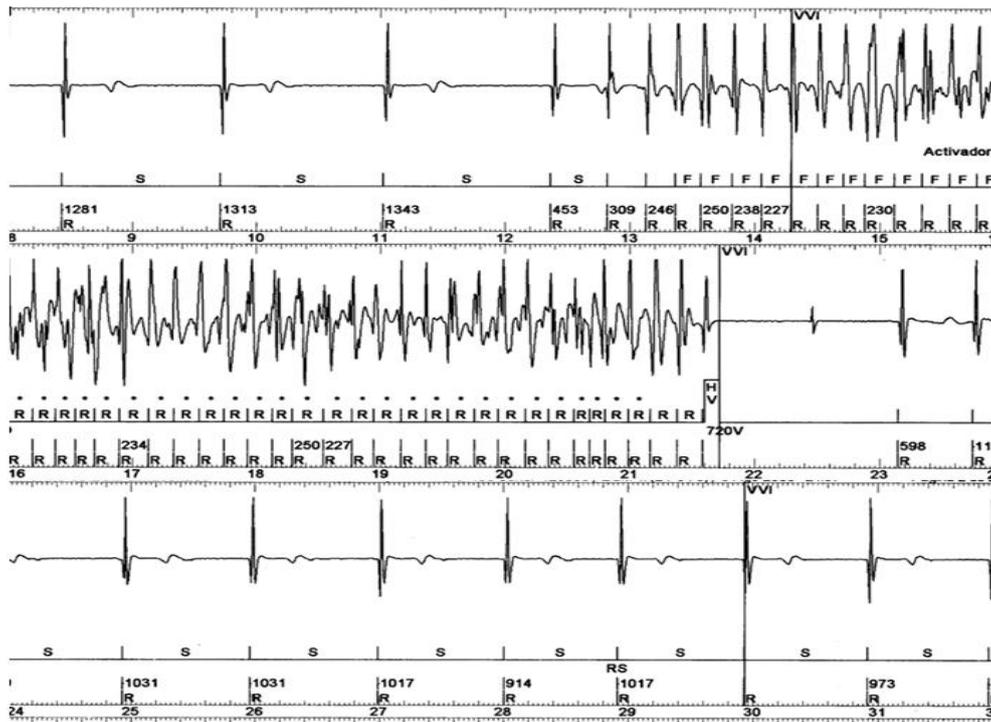


Figura 1.11. Inicio de fibrilación ventricular en un dispositivo St Jude Medical. Tras la detección se inicia la carga de los condensadores (asteriscos) y se administra choque (HV) que termina la arritmia a los 9 segundos de su inicio. Después de comprobar la normalidad del ritmo cardiaco posterior da por finalizado el episodio en el segundo 30.

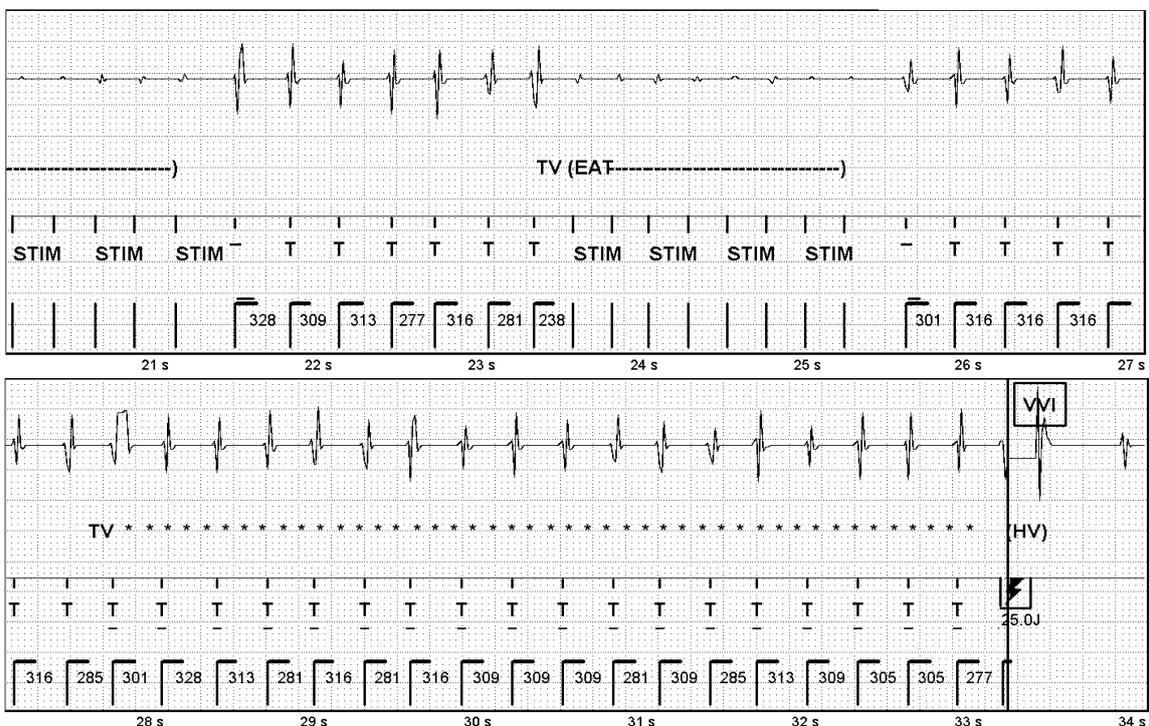


Figura 1.12 Episodio de TV en dispositivo monocameral. La sobrestimulación repetida (STIM) no termina la arritmia y finalmente un choque de 25,0 J consigue su control.

Tras la entrega de la terapia programada el dispositivo analiza el ritmo cardiaco resultante.

Si la arritmia ha terminado da por finalizado el episodio Figura 1.11, sin embargo si persiste el ritmo rápido reinicia el ciclo de terapia. Figura 1.12.



Figura 1.13 Programación de un DAI VR. Se definen 2 zonas de taquicardia con límites a 170 y 220 latidos por minuto. En cada zona la terapia antitaquicardia, el número y energía de cada choque pueden programarse. También se programa terapia de bradicardia de soporte.

La programación de esta terapia es personalizada, pero mantiene un esquema escalonado. Si fracasa la estimulación antitaquicardia para controlar el ritmo se aplican choques. Existe por diseño un número máximo de choques. Figura 1.13.

Registros > N° de episodio 15	
General	
N° de episodio	15
Tipo de episodio	TV2
Detección	14-jul-2013 5:49:46
Term.	14-jul-2013 5:49:58
Duración	12s
Ajustes del generador N°	6
Detección	
PP promedio en detección inicial [ms]	161
RR promedio en detección inicial [ms]	305
Onset [%]	47, completado
Estabilidad [ms]	6
Redetección	---
Terapia	
ATP en TV/FV entregada	1
ATP One Shot entregado	NO
Choques entregados	0
Choques cancelados	0
Máxima energía [J]	---
Term.	
PP promedio al terminar [ms]	132
RR promedio al terminar [ms]	856
Destacar	
no	

Figura 1.14 Detalles de un episodio de taquicardia. Se muestra día y hora, frecuencia de la taquicardia (305 ms), terapia administrada (ATP) y frecuencia posterior (856 ms).

Si la taquicardia no termina tras la entrega de toda la terapia el dispositivo solamente graba los detalles del episodio hasta su finalización. El DAI almacena y muestra todos los datos del

diagnóstico, la terapia y el resultado de ésta cuando detecta y trata un episodio de arritmia.

Figura 1.14.

1.2.2.2 TIPOS DE DISPOSITIVOS

Todos los dispositivos implantados tienen posibilidad de terapia mediante estimulación antibradicardia, estimulación antitaquicardia y choques. En todos es posible programar al menos 2 zonas diferentes de sensado de taquicardia y programar diferentes esquemas de terapia en cada una de ellas. Todos los dispositivos utilizados permiten almacenamiento interno de los detalles de los episodios junto a los electrogramas, posibilitando su análisis pormenorizado posterior.

Los dispositivos pueden dividirse en monocamerales, bicamerales y tricamerales. Figuras 1.15-18. Existe un dispositivo específico monocameral que incorpora sensado auricular con modo VDD (Biotronik®)

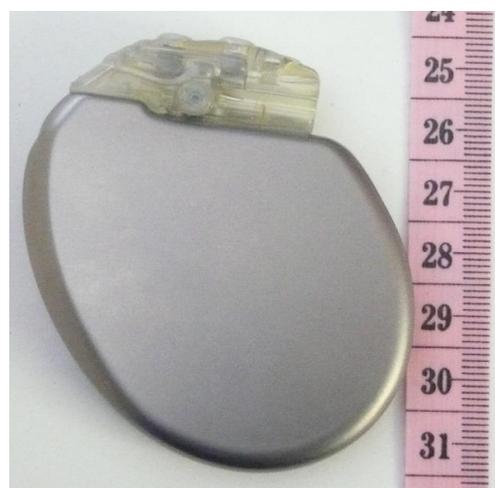


Figura 1.15 Desfibrilador automático implantable (DAI). Modelo monocameral VR

Los monocamerales sensan la actividad cardiaca y estimulan exclusivamente en la cavidad ventricular.

Los bicamerales incorporan la posibilidad de sensar y estimular también en aurícula como terapia antibradicardia. Mantienen estimulación antitaquicardia y/o choque solo en cavidad ventricular.

Por último, los tricamerales poseen la posibilidad de sensar y estimular tanto en aurícula y ventrículo derecho como en ventrículo izquierdo, permitiendo terapia de resincronización cardiaca. Los dispositivos con sensado en diferentes cámaras almacenan electrogramas de todas ellas durante los episodios y es posible su análisis posterior.

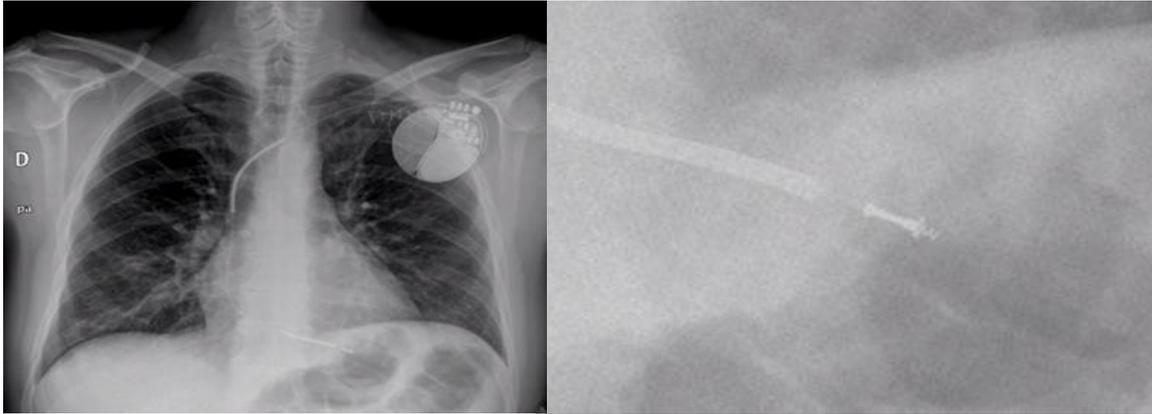


Figura 1.16 Izq.: Radiografía de tórax en paciente portador de DAI monocameral. Der: Mismo paciente. Detalle aumentado de extremo del electrodo. Se aprecia el mecanismo de fijación activa externalizado.

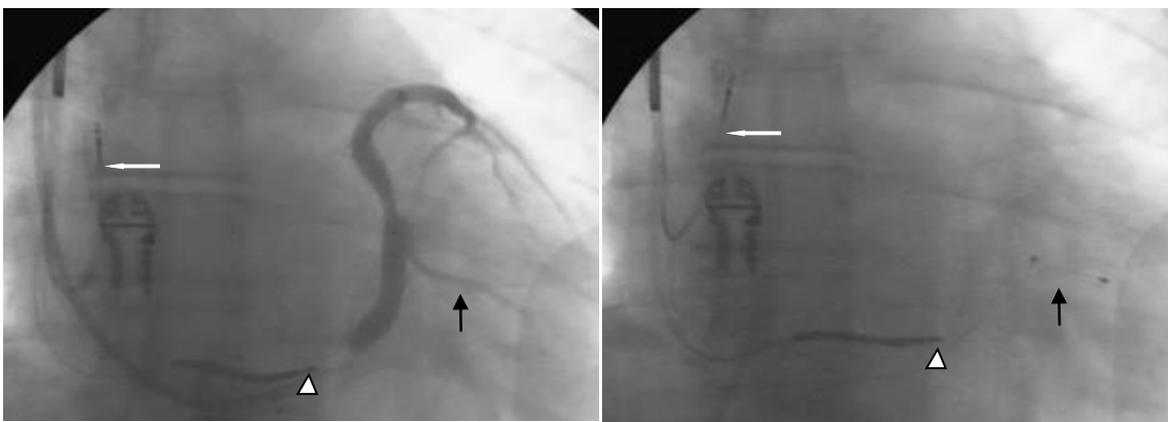


Figura 1.17 Imágenes obtenidas durante implante de un sistema tricameral. Se aprecia electrodo de desfibrilación alojado en ápex del ventrículo derecho (punta de flecha). Electrodo en aurícula derecha (Flecha blanca) Izq.: Venograma del seno coronario. Se contrasta una vena lateral. Der: Electrodo situado introducido en esa vena. (Flecha negra)

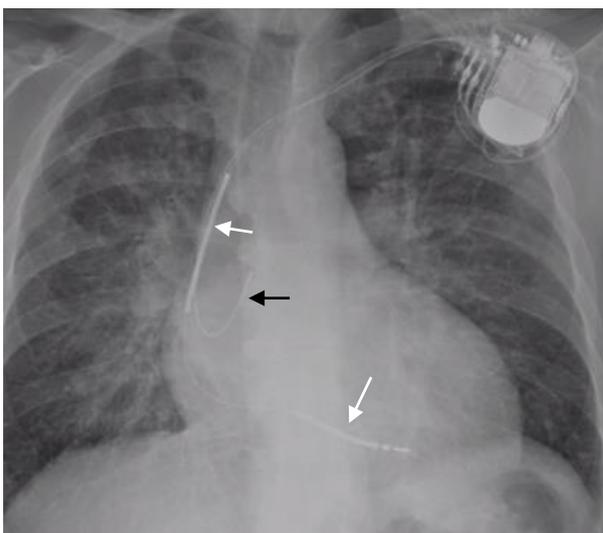
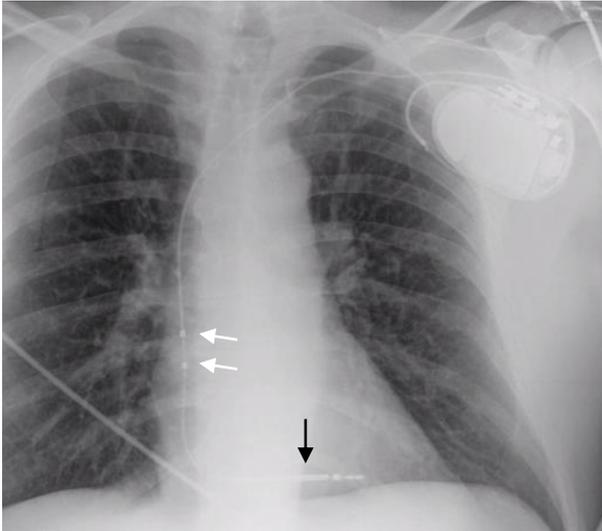


Figura 1.18
Rx Tórax de paciente portador de DAI bicameral. Electrodo auricular alojado en orejuela derecha (Flecha negra). Electrodo ventricular alojado en ápex de ventrículo derecho. Bobinas de desfibrilación (Flechas blancas)



*Figura 1.19
Rx Tórax de paciente portador de DAI
monocameral monobobina (Flecha negra) con
electrodos de sentido en aurícula.(Flechas
blancas)*

*BSC hereby grants Dr. Porres the right to use the enclosed/attached images of the ICD Device for use in Dr Porres article. This right is limited to the use stated above and is non-transferable. All modifications or derivations to the image are prohibited. All use of the image shall be consistent with Boston Scientific's current promotion. "Image provided courtesy of Boston Scientific. © 2013 Boston Scientific Corporation or its affiliates. All rights reserved.

HIPÓTESIS

La utilización de los Desfibriladores Automáticos Implantables supone una importante carga económica para el sistema sanitario, que se acepta asumiendo su rentabilidad clínica.

El seguimiento a largo plazo de todos los pacientes portadores de Desfibrilador Automático Implantable, pertenecientes a una única Área Sanitaria, debe permitir calcular la utilidad y efectividad reales de este tipo de tratamiento.

Los datos obtenidos de una población no seleccionada, han de posibilitar la realización de un análisis fiable sobre los valores de coste/beneficio, que no se podrían deducir de ensayos clínicos sobre poblaciones escogidas con rígidos criterios de inclusión y exclusión.

MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDIO

3.1.1 DISEÑO

Se trata de un estudio observacional descriptivo, de carácter retrospectivo y de ámbito hospitalario. Valorado y aprobado por el CEIC-E

3.1.2 AMBITO

Estudio realizado en la Unidad de Arritmias del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Donostia. Son derivados a esta Unidad, todos los pacientes del Área Sanitaria de Gipuzkoa, con la excepción de la comarca del Alto Deba que son remitidos a Vitoria y con la incorporación de los pacientes de la Comarca del Bidasoa dependientes de la provincia de Navarra. En total la población atendida es alrededor de 700.000 habitantes.

La Unidad comienza su actividad en 1993 y en 1994 se inicia la indicación y seguimiento de pacientes portadores de Desfibrilador Automático Implantable (DAI). Durante el año 1995 los implantes se llevan a cabo en Bizkaia y a partir de 1996 tanto la indicación, implantación como el seguimiento se realizan en su totalidad en la Unidad.

Existe un muy pequeño número de pacientes con implantes en otros hospitales y comunidades que por motivos personales cambian de residencia y son referidos a esta Unidad. Son tratados como si la implantación se hubiera realizado localmente siempre que haya sido posible obtener los datos del implante y seguimiento realizado en su punto inicial. De igual manera los pacientes propios que cambian de residencia son dados de baja, aunque se analizan los datos obtenidos hasta la baja.

3.1.3 PERIODO DE ESTUDIO

El periodo de inclusión de pacientes abarca desde 1 de Enero de 1994 hasta 30 de Junio de 2010. El tiempo de seguimiento y obtención de datos se prolonga hasta 30 de Junio de 2011, para conseguir un seguimiento mínimo de 1 año en todos los pacientes.

3.1.4 MUESTRA

Se incluyen todos los pacientes portadores de DAI que se hayan seguido de forma rutinaria en la Unidad. Todos los pacientes que por algún motivo sean vistos de forma simultánea en otros Hospitales (Lista de espera para trasplante cardiaco, residencia compartida, etc.) y donde la obtención sistemática de registros sea difícil son dados de baja.

Todos los pacientes son revisados en el momento del implante, en las primeras 24-48 horas (revisión pre-alta) y de forma ambulatoria en periodos entre 4 y 6 meses. Si fuese necesario se efectúan revisiones adicionales. Desde 2006 se incorporan sistemas de seguimiento remoto transtelefónico que permiten revisiones continuas no presenciales a un número creciente de pacientes.

Las revisiones se llevan a cabo con los programadores específicos de los fabricantes de cada dispositivo en la Unidad de Arritmias del Hospital Donostia.

Todos los datos demográficos, clínicos y evolutivos son recogidos en una base de datos (Arritmolog®) diseñada al efecto basada en Access del paquete Office de Windows con versiones y sistemas operativos actualizados a lo largo del tiempo del estudio.

3.2 DISPOSITIVOS

3.2.1 TÉCNICA

Todos los dispositivos son implantados en posición torácica, subcutánea o submuscular, dependiendo de las condiciones anatómicas del paciente. Se prefiere la implantación en hemitórax izquierdo siempre que sea posible para obtener umbrales de desfibrilación adecuados. La intervención se realiza en una sala especialmente diseñada al efecto ubicada dentro de la Unidad, que cuenta con monitorización invasiva y no invasiva, radioscopia digital y fuente de gases medicinales. El personal asignado a dicha sala es específico.

Todos los pacientes son correctamente informados y se obtiene en todos ellos el consentimiento informado firmado para la intervención.

La implantación se realiza en condiciones de ayunas, monitorización y bajo sedación intravenosa. Tras anestesia local de la zona elegida se procede a canular la vena subclavia, mayoritariamente por punción y menos frecuente por disección de vena cefálica. La disección para completar el bolsillo donde se alojará el dispositivo se completa en forma roma.

Posteriormente se procede a la introducción de electrodo/s hasta su posición final. Inicialmente se utilizaron electrodos con fijación pasiva en posición ventricular y activa en posición auricular. Progresivamente se abandona el uso de electrodos de fijación pasiva y en los 6 últimos años tanto en posición auricular como ventricular derecha son exclusivamente de fijación activa, para favorecer la posibilidad de situarlos en diferentes posiciones dentro de la cámara escogida.

Sistemáticamente se realizan medidas de umbral de captura, impedancia de estimulación y sensado de actividad espontánea con PSA externo. Se consideran valores aceptables umbrales menores de 1,5 V en aurícula y ventrículo derecho, mientras que en electrodos introducidos a través del seno coronario se admiten hasta 2,7 V. El valor mínimo aceptable de sensado ventricular derecho es 5 mV y 0,4 mV en aurícula.

El/los electrodo/s se movilizan tantas veces como sean necesarias, hasta obtener valores adecuados y estables. Tras su fijación mediante sutura no reabsorbible, se conectan al dispositivo y se comprueba de nuevo todos los valores con el programador específico de cada fabricante.

Bajo sedación profunda se induce fibrilación ventricular, mediante estimulación más choque desde el dispositivo, para comprobar el correcto sensado y desfibrilación eficaz con una energía al menos 10 J menor que la máxima administrable por el DAI. Si fuese necesario el electrodo se moviliza hasta confirmar fehacientemente este valor.

Esta práctica es mantenida hasta 2009, pero siguiendo recomendaciones de sociedades científicas(181-183)y debido al uso de dispositivos de alta energía esta premisa se mantiene posteriormente solo en casos concretos.

Cuando se considera posición y funcionamiento correcto se fija el dispositivo al plano muscular y se cierra la bolsa por planos.

El sistema es revisado en las primeras 24-48 horas, confirmando la idoneidad de los valores de umbral, impedancia y sensado de onda/s cardíacas, medidos desde el programador.

Se revisa la radiografía de Tórax para descartar alteraciones y se cura la herida quirúrgica.

Si no existen incidencias, el paciente es dado de alta con una cita para la siguiente revisión.

Todos los datos del implante y la revisión se incorporan a la base de datos Arritmolog®.

3.2.2 TIPOS DE DISPOSITIVOS

Se han implantado dispositivos de 5 fabricantes diferentes. Los modelos sufren frecuentes actualizaciones y modificaciones por parte de los fabricantes que aumentan sus capacidades tanto diagnósticas como terapéuticas, disminuyendo a la vez su tamaño. Los modelos se agrupan por familias que contienen modelos tanto monocamerales como multicamerales.

Se han implantado dispositivos Biotronik®ⁱ (Belos , Lexos, Lexos A+, Lumax 300, Lumax 340 y Lumax 540), Boston®ⁱⁱ, antes Guidant, (PRx, Mini, Ventak, Primz, Renewal, Vitality, Teligen y Cognis), Medtronic®ⁱⁱⁱ (GEM, Jewel, Marquis, Entrust, Máximo, Intrinsic, Virtuoso, Secura Consulta y Protecta), Sorin®^{iv}, antes ELAMedical (Alto, Ovatio y Paradym) y St Jude Medical®^v (Photon, Atlas, Atlas II, Epic, Current, Promote, Fortify y Unify).

3.2.3. TIPOS DE ELECTRODOS

Se han utilizado electrodos endocárdicos con doble bobina como electrodos de cardioversión-desfibrilación. Se han implantado tanto con fijación pasiva como activa a criterio del

ⁱBIOTRONIK Vertriebs GmbH. Berlin Germany

ⁱⁱBoston Scientific, St Paul MN. USA

ⁱⁱⁱMedtronic Minneapolis, MN. USA

^{iv}Sorin Group, Milano. Italy

^vSt Jude Medical St Paul MN. USA

implantador. Los electrodos pertenecen a los mismos 5 fabricantes y los modelos han evolucionado en tiempo atendiendo a diferente calibre, y diferente diseño de conductor y aislante. En un grupo reducido (20 pacientes) se implanta electrodo monobobina con electrodos de sensado en aurícula. (Biotronik®)

Se han implantado electrodos Biotronik®ⁱ (Kainox, Kentrox y Linnox), Boston®ⁱⁱ (0062, 0072, 0125, 0135, 0148, 0154, 0155, 0165, 0175, 0184, 0185 y 0295), Medtronic®ⁱⁱⁱ (6940, 6944, 6945 y 6949), Sorin®^{iv} (Isoline 2 CR) y St Jude Medical®^v (SP01, SP02, 1560, 1570, 1571, 1580, 1581, 1590, 7000, 7040, 7120 y 7120Q).

Todos los electrodos implantados en aurícula portan sistema de fijación activa. Tanto estos, como los utilizados en ventrículo izquierdo a través de seno coronario, pertenecen a los mismos fabricantes y los modelos implantados corresponden a los que en cada momento estaban disponibles en el concurso público del Hospital.

3.2.4 PROGRAMACIÓN

3.2.4.1 LIMITES DE FRECUENCIA. ZONAS

El funcionamiento básico de estos dispositivos se basa en aplicar terapia antibradicardia cuando la frecuencia cardíaca es anormalmente baja (zona bradicardia) y terapia antitaquicardia cuando la frecuencia es anormalmente alta (zona taquicardia). Todo ritmo cardiaco que esté situado entre estos supuestos es considerado normal, y el dispositivo no realiza ninguna función terapéutica.

Los límites de normalidad son individualmente determinados por el médico responsable en base a la clínica del paciente y pueden ser modificados tantas veces como sea necesario, para ajustarlos a condiciones clínicas cambiantes a lo largo del seguimiento.

En los pacientes que no presentan trastornos de automatismo o conducción, se programa límite inferior para estimulación antibradicardia en 30-40 lpm por minuto, para evitar estimulación ventricular innecesaria. En los pacientes con necesidades concretas de estimulación se programa

el modo y frecuencia más adecuado, intentado minimizar el consumo de batería, dependiendo de las posibilidades del tipo de generador. En los pacientes portadores de dispositivos de resincronización, se intenta mantener el porcentaje de estimulación biventricular por encima de 90%.

En el límite superior es posible establecer 1, 2 o 3 zonas de diferentes frecuencias. Figura 3.1

El objetivo es doble. Detectar todas las posibles taquicardias que pueda presentar el paciente durante su evolución futura y evitar sensar taquicardias no ventriculares. La programación de las frecuencias de corte para detección es posible modificarla tantas veces como se considere oportuno.

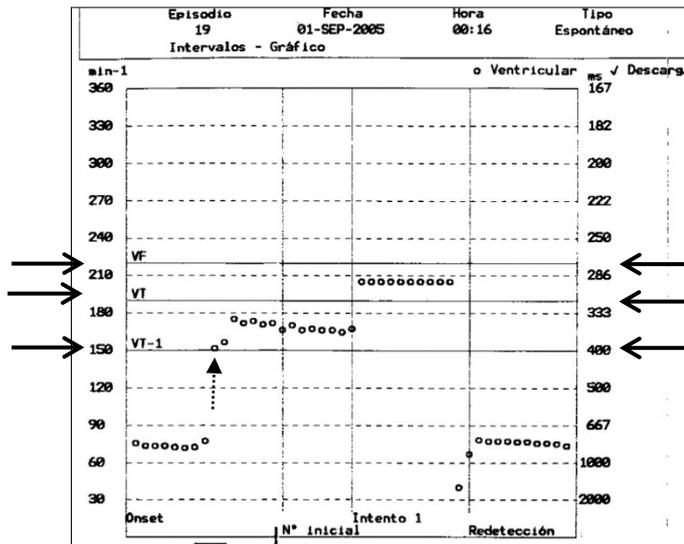


Figura 3.1 Información aportada por programador Boston de los detalles de un episodio espontáneo de taquicardia.

Se reflejan los límites de frecuencia de cada zona (flechas continuas) tanto en latidos por minuto (eje ordenadas izquierda) como en milisegundos (eje ordenadas derecha). Los límites están programados en 150, 190 y 220 latidos por minuto.

Cada círculo representa la frecuencia cardíaca de cada latido. Se aprecia aceleración brusca del ritmo cardíaco hasta superar el límite de la zona VT-1. (flecha vertical)

En la programación inicial se ha utilizado un esquema derivado de un estudio previo^{vi}:

- 1.- Si el paciente tiene taquicardias ventriculares, espontáneas o inducidas en el estudio electrofisiológico, menores de 240 latidos por minuto, se programan las frecuencias de corte manteniendo al menos un margen de 10 latidos por minuto con la frecuencia conocida.

^{vi}José Manuel Porres Aracama. Análisis y validación de un protocolo de programación empírica para pacientes portadores de DAI. Ganador IV Premio St Jude Medical España SA. Madrid 2003.

2.- En caso de que las taquicardias conocidas superen la frecuencia de 240 latidos por minuto, se programa una zona de corte de 180 latidos por minuto y otra de 220 latidos por minuto.

3.- Si la implantación es profiláctica, se programan 2 zonas con límites de frecuencia en 180 y 220 latidos por minuto.

La programación de criterios adicionales de discriminación, para evitar sensado de taquicardias supraventriculares, se activan dependiendo de los modelos y fabricantes a criterio del implantador.

3.2.4.2 TERAPIA ANTIBRADICARDIA

Para minimizar el consumo de energía, se programa salida ventricular con una duración de 0,4-0,5 mseg y un voltaje manteniendo un margen de al menos 0,5 V con el umbral obtenido, sin que sea inferior a 2 V. En los dispositivos con ajuste automático se programa un margen mínimo de seguridad de 0,5 V.

3.2.4.3 TERAPIA ANTITAQUICARDIA

Se programan esquemas de estimulación antitaquicardia en forma de ráfagas múltiples, entre 6 y 10 ráfagas, de 10 latidos con un porcentaje entre 81% y 85% del ciclo de la taquicardia. La amplitud y duración de esta estimulación es la nominal en cada dispositivo.

Esta programación inicial es modificada, a criterio del médico, tantas veces como se considere oportuno, ajustándola a las condiciones clínicas de cada paciente en cada momento.

En los modelos que es posible realizar estimulación antitaquicardia en la zona de fibrilación ventricular, ésta se programa de forma sistemática.

Los choques se programan con energía variable solo en el primer intento. El resto de intentos se programan siempre con la energía máxima. El primer choque se programa con un margen de 10 J si se realiza prueba de desfibrilación en el implante y con energía máxima si no se lleva a cabo esta prueba.

3.3 SEGUIMIENTO

3.3.1 PERIODICIDAD

Se practica seguimiento completo durante el implante, en el prealta a las 24-48 horas, y de forma ambulatoria con una periodicidad entre 4 y 6 meses. Los seguimientos se realizan con los programadores específicos de la marca del DAI.

Desde 2006 se incorpora de forma gradual el seguimiento remoto transtelefónico y es posible visualizar en las correspondientes páginas web los valores automáticamente medidos por el dispositivo. Se realiza seguimiento periódico rutinario de estas páginas y diario cuando existen alarmas.

3.3.2 INTERROGACION

Se realiza interrogación directa mediante el cabezal del programador específico de marca, o través de las páginas web correspondientes, para obtener el voltaje de batería y el tiempo de carga, como parámetros para determinar el tiempo restante hasta el recambio recomendado del generador.

Se obtienen los valores de umbral/es de estimulación en cada cámara en voltios, Impedancia/s de estimulación en ohmios y el valor en milivoltios de las ondas sensadas en cada cámara, si existe actividad cardíaca espontánea.

Se obtienen el número de episodios almacenados en la memoria del DAI y se recogen los detalles de la zona de frecuencia a que corresponde, la valoración de los criterios adicionales si se han aplicado, la terapia administrada y el resultado de ésta.

El investigador analiza los valores numéricos, los electrogramas almacenados previos al inicio del episodio, el electrograma del episodio y el electrograma tras la entrega de la terapia. En base a estos datos y su experiencia clínica califica cada episodio en adecuado (taquicardia de origen ventricular que se desea tratar) o inadecuado (arritmia de origen no ventricular o artefacto no cardíaco que no se desea tratar). En los dispositivos que ofrecen electrogramas de los episodios

que no reciben terapia por su corta duración, episodios no sostenidos, éstos son analizados para mejorar la especificidad.

En la base de datos Arritmolog® se anotan el número de episodios acaecidos desde la anterior revisión, número de terapias de estimulación antitaquicardia, número de choques, número de episodios adecuados e inadecuados y la causa de éstos.

3.3.3 NUEVAS CIRUGÍAS

Si durante el seguimiento clínico del paciente aparece alguna eventualidad que requiera algún procedimiento adicional, se registra como cirugía con nuevo dispositivo (recambio por agotamiento de batería o por actualización de dispositivo) o como cirugía sin nuevo dispositivo.

Esta segunda posibilidad puede incorporar nuevo material en forma de electrodos nuevos, o ser para acondicionar el lugar del implante (hematoma o decúbito), pero sin nuevo material.

3.3.4 MORTALIDAD

Los pacientes pueden ser dados de baja en el seguimiento por fallecimiento o trasplante cardiaco con explantación de DAI.

Los pacientes que terminan el seguimiento por cambio de centro de seguimiento o se incorporan provenientes de otros hospitales por la misma razón aportan datos a la base de datos durante el tiempo que permanecen activos, siempre que sea posible la obtención de los datos del implante.

3.3.5 COSTES

Se realiza, en colaboración con los Servicios de Compras y de Contabilidad del Hospital Universitario Donostia, un cálculo aproximado del costo de los dispositivos y los electrodos. Estos datos resultan difíciles de conseguir por el largo periodo de seguimiento. Aproximadamente cada 3 años el Hospital convoca un concurso público de adjudicación de material con condiciones económicas actualizadas y aproximadamente cada año cada uno de los 5 fabricantes actualiza su catálogo de dispositivos. De cualquier manera, los precios se han

mantenido relativamente estables a lo largo de periodo de estudio y se ha determinado el precio de cada elemento de forma unitaria.

	PRECIO €
DEFIBRILADOR	
MONOCAMERAL (VR)	20.000
BICAMENRAL (DR)	22.000
TRICAMERAL (CRT)	24.000
ELECTRODO	
AURICULAR	750
DEFIBRILACION	1.500
VENTRICULO IZQUIERDO	850

3.4 VARIABLES

3.4.1 DEMOGRAFICAS

De todos los pacientes se recogen datos de edad en el momento del implante y sexo.

3.4.2 CLINICAS

3.4.2.1 ENFERMEDAD DE BASE

Se recoge la enfermedad cardiaca que existe en el momento del implante. Se codifica según una lista cerrada que engloba patologías morfológicas (necrosis, miocardiopatías, valvulopatías, etc.) y patologías eléctricas (Síndrome de Brugada, Síndrome de QT largo, fibrilación ventricular idiopática, etc.).

3.4.2.2 SITUACIÓN FUNCIONAL

En el momento del screening para el implante se determina la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) calculada mediante ecocardiograma y/o ventriculografía.

La clase funcional se determina con la escala de la New York Heart Association(184) clasificando a los pacientes mediante entrevista personal en el screening.

3.4.2.3 ELECTROCARDIOGRAMA

Se recogen del ECG, en el momento del implante, el ritmo cardiaco, los datos de anchura de QRS y el tipo de trastorno de conducción intraventricular si existe.

3.4.2.4 TIPO DE INDICACIÓN

Se califican como indicación terapéutica, aquellas que se derivan de un episodio de taquicardia/fibrilación ventricular documentado. Se incluyen en este apartado aquellos pacientes sin arritmias espontáneas documentadas, que presentan un episodio sincopal, padecen enfermedad cardíaca conocida y se les induce taquicardia/fibrilación ventricular en un estudio electrofisiológico.

Se califican como indicación profiláctica, aquellas realizadas a pacientes sin fibrilación/taquicardia ventricular sostenida y que se derivan de los estudios multicéntricos prospectivos de suficiente validez(167, 172, 175, 176, 179, 185-188) y de las recomendaciones de las sociedades científicas nacionales e internacionales válidas a lo largo del estudio(189-194). Sólo se aplican las recomendaciones tipo I y IIA.

3.4.2.5 MORTALIDAD

En todos los pacientes que no acuden a una revisión programada se intenta conocer la causa. Si es por fallecimiento, se registra la fecha y la causa probable mediante consulta de los archivos de historias clínicas y/o mediante contacto telefónico con los familiares. Si se ha realizado trasplante se anota la fecha y de igual manera si el paciente se traslada a otro hospital de seguimiento.

3.4.3 DISPOSITIVOS

Se recoge el tipo de DAI, dividiéndolos en VR, DR y CRT, la fecha de implante o recambio, fabricante del DAI, electrodo/s utilizado/s, y su correspondiente fabricante.

3.4.4 SEGUIMIENTO

Se anotan todas las cirugías efectuadas, calificándolas como primoimplante, recambio de generador u otras cirugías. En este caso se recoge la causa que genera esta cirugía y si ha sido preciso incorporar nuevo material (electrodo/s) en ella.

En cada seguimiento se recogen la fecha de realización, los datos de batería (voltaje y tiempo de carga), y datos de electrodo/s (umbral de estimulación, impedancia de estimulación y amplitud de sensado). De igual manera se recogen todos los episodios sostenidos nuevos desde la anterior revisión, anotando número de episodios totales, número de episodios adecuados, número de episodios no adecuados, causa de la detección no adecuada, número de terapias de estimulación antitaquicardia y número de choques.

3.4.5 COSTES

Se calcula el coste total en cada paciente en base a la suma del valor de los dispositivos implantados a lo largo de su periodo de seguimiento junto al valor de los electrodos utilizados en el implante y los que haya sido necesario incorporar más tarde.

3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se ha creado un conjunto de bases de datos con el paquete PASW 18 Statistics®^{vii} a partir de las tablas del programa Arritmolog®.

Se han estimado las frecuencias absolutas y relativas de las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se ha utilizado la media y desviación estándar si presentaban distribución normal y la mediana si la distribución no lo es.

Para la comparación entre variables cuantitativas se ha utilizado la prueba t de Student o la prueba de Mann-Whitney.

^{vii}SPSS (Hong Kong) Ltd, Rm 1804, 18/F, Westlands Centre, Westlands Road, Quarry Bay, Hong Kong.

La comparación de proporciones se ha realizado mediante la prueba χ^2 . Cuando existen casillas con pocos efectivos se utiliza el test exacto de Fisher.

Para el cálculo de las supervivencias globales y eventos clínicos, y para el cálculo de las duraciones proyectadas de los dispositivos se ha utilizado la prueba de Kaplan-Meier con el test *logrank* para comparaciones entre grupos.

Se analiza la influencia de cada una de las variables cualitativas en el modelo predictivo de presentar episodios utilizando un test de regresión logística. Se comprueba la bondad del modelo con la construcción de una curva ROC y comprobación con test de Hosmer-Lemeshow

Para conocer el coste-efectividad del tratamiento mediante DAI se ha recurrido al modelo probabilístico de Markov con simulaciones periódicas del modelo Montecarlo(195-197). Se ha utilizado el software gratuito del *The R Project for Statistical Computing* (v 1.15.1). Se pretende comparar la efectividad del dispositivo (años de vida ganados) y los gastos que ello ha supuesto tanto en pacientes con indicación terapéutica como en indicación profiláctica.

Se excluyen aquellos de los que no se dispone seguimientos en el primer año y tienen insuficiente número de seguimientos.

Los estados de Markov se han establecido atendiendo a la posible evolución individual de cada

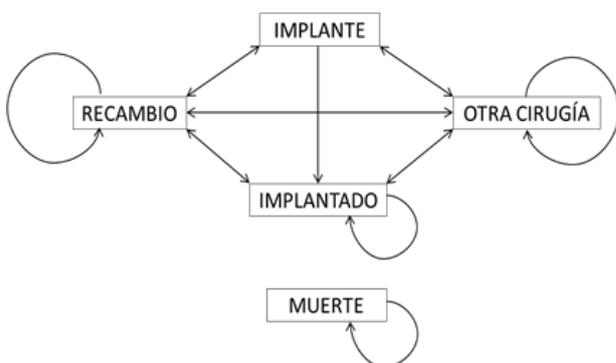


Figura 3.2
Estados posibles de Markov.
Desde el implante pueden evolucionar a cualquiera de ellos.
Todos pueden evolucionar a muerte.

paciente para dos aspectos: Gasto y Utilidad. Para *Gasto* existen 3 circunstancias: Implante, Recambio, Otras cirugías. Para *Utilidad* se han determinado 2: Terapia o Muerte. Cada paciente puede pasar por cualquiera de ellos. Figura 3.2

Se ha considerado la vida útil teórica del dispositivo en 5 años. Este periodo se ha dividido en intervalos o **ciclos de Markov** de 30 días, y durante cada ciclo los pacientes pasan de un estado a otro según sus probabilidades de transición, extraídas de la base real. El estado final o absorbente, se corresponde con la muerte. La simulación de un paciente se dio por terminada cuando se alcanzó dicho estado.

Se ha aplicado el modelo en 1000 simulaciones de 10.000 pacientes cada una, para un periodo de seguimiento de 5 años (60 ciclos de 30 días). Además, se han considerado matrices de probabilidad dinámicas (las probabilidades de transición varían según el año de seguimiento).

Así, se han obtenido 1.000 costes medios y utilidades medias, y a partir de éstas se ha calculado el coste y la utilidad incremental media, comparando el grupo terapéutico con el profiláctico. Finalmente, la razón de coste-efectividad incremental (RCEI) se ha obtenido dividiendo el coste incremental entre la utilidad incremental.

La medida de **efectividad** se ha definido como la proporción de pacientes que presentan episodios frente al total de pacientes. Se utiliza una distribución binomial para decidir en cada ciclo si el paciente presenta episodios. En base a los datos reales, el modelo terapéutico se definió con una probabilidad de 4,21% y el modelo profiláctico con una probabilidad del 2,10%.

En caso de presentar algún episodio, esta distribución (para cada modelo) se replica con una distribución multinomial.

Una vez se obtiene la distribución de los pacientes a lo largo de la ejecución del modelo, la efectividad se ha calculado en base a la probabilidad de presentar o no episodios.

Se ha considerado como valor estándar de eficiencia 30.000 €/AVG (años de vida ganados) por ser el más aceptado en la literatura.

Finalmente se compara el coste-efectivo entre las indicaciones terapéuticas y profilácticas y se construye la curva de aceptabilidad.(198)

RESULTADOS

4.1 DEMOGRAFÍA

4.1.1 DESCRIPCIÓN

La muestra se compone de 658 pacientes reclutados entre Enero de 1994 y Julio de 2010. El seguimiento de estos pacientes se prolonga hasta Julio de 2011, para que todos alcancen al menos 1 año de seguimiento. La incorporación de pacientes es creciente a lo largo del periodo de estudio. Figura 4.1.

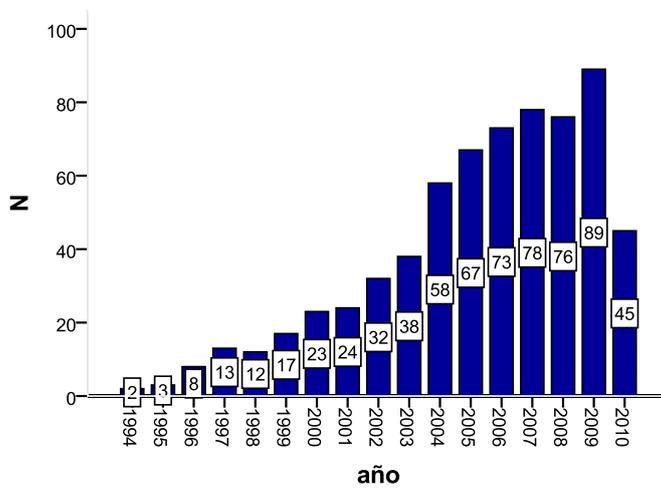


Figura 4.1: Número pacientes reclutados por año. El valor del año 2010 corresponde solo al primer semestre.

La mediana de edad de los sujetos en el momento del implante del (DAI) es de 66 años (87-13). Existe una llamativa desviación en relación al sexo con una relación 8:2 entre hombres y mujeres. No existen diferencias en la distribución etaria por sexo. Figuras 4.2-4.3

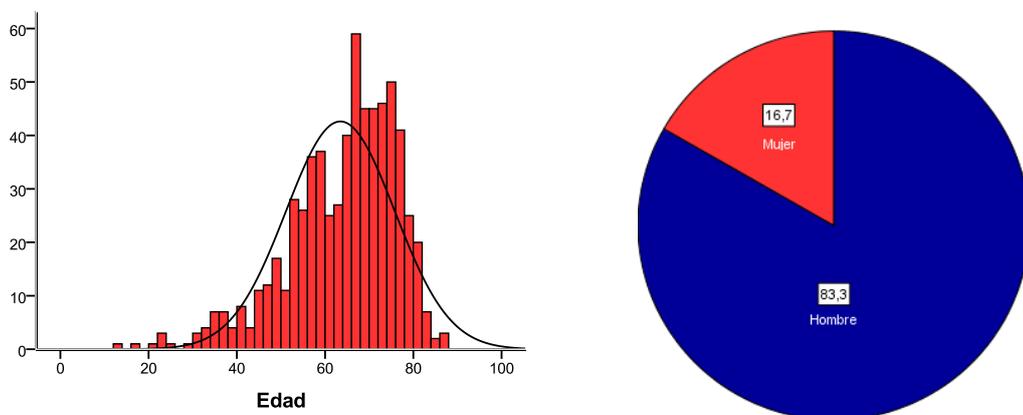


Figura 4.2 Distribución por edad y sexo de la muestra estudiada

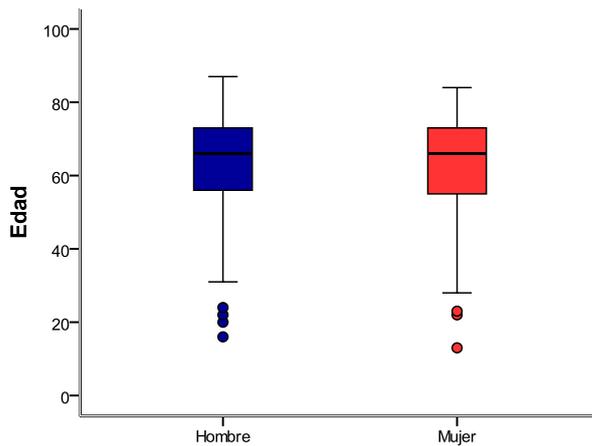


Figura 4.3
Distribución etaria por sexos. No existen diferencias entre grupos.

Para categorizar la condición cardíaca de los pacientes en el momento del implante se analizan el origen de la cardiopatía que padecen, los parámetros que definen su capacidad funcional determinada por la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (porcentaje), la afectación eléctrica ventricular determinada por la anchura del QRS y la clase funcional según la escala de la New York Heart Association (NYHA).

La cardiopatía de base que padecen los pacientes se ha dividido, por convenio de forma dicotómica, en isquémica o no isquémica.

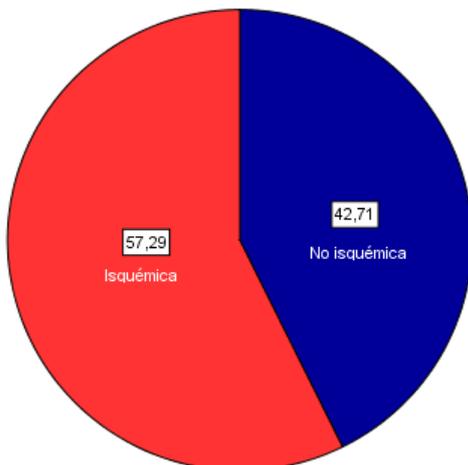


Figura 4.4. Porcentajes de cardiopatía de base en el momento del implante

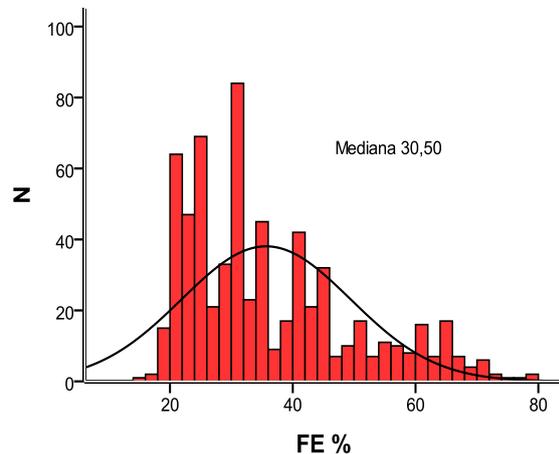


Figura 4.5. Distribución de los valores de FE de la muestra total. Dispersión de valores entre 18 y 78%.

La cardiopatía isquémica, sea con necrosis documentada o no, es el grupo más frecuente (377 pacientes) y presenta un grado de afectación de la función cardíaca relativamente homogéneo. Sin embargo el grupo "no isquémico" está compuesto por patologías muy diversas que van

desde miocardiopatías dilatadas con grave afectación cardiaca, hasta enfermedades arritmogénicas de origen genético con corazón estructural, anatómico y funcional normal por lo que los valores de función cardiaca son dispersos y extremos. Figuras 4.4-7

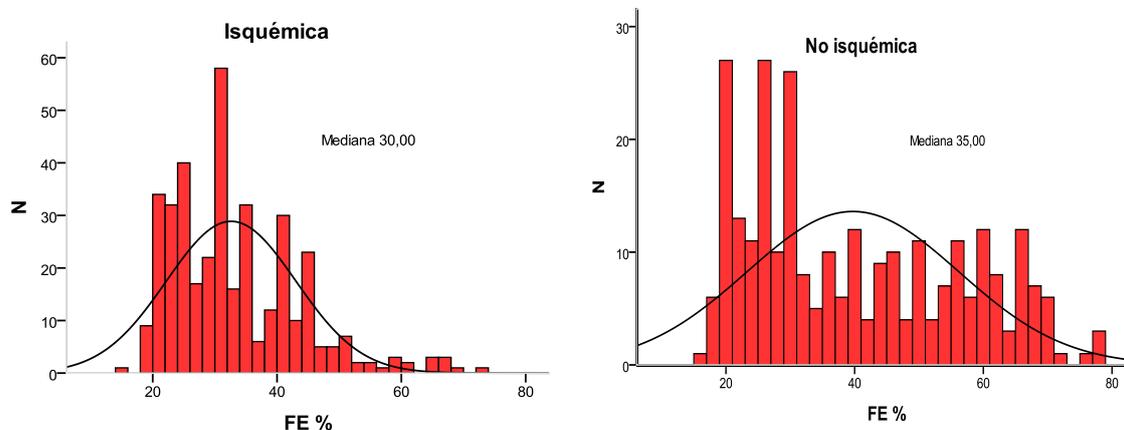


Figura 4.6 Diferente distribución de los valores de FE dependiendo de la cardiopatía de base.

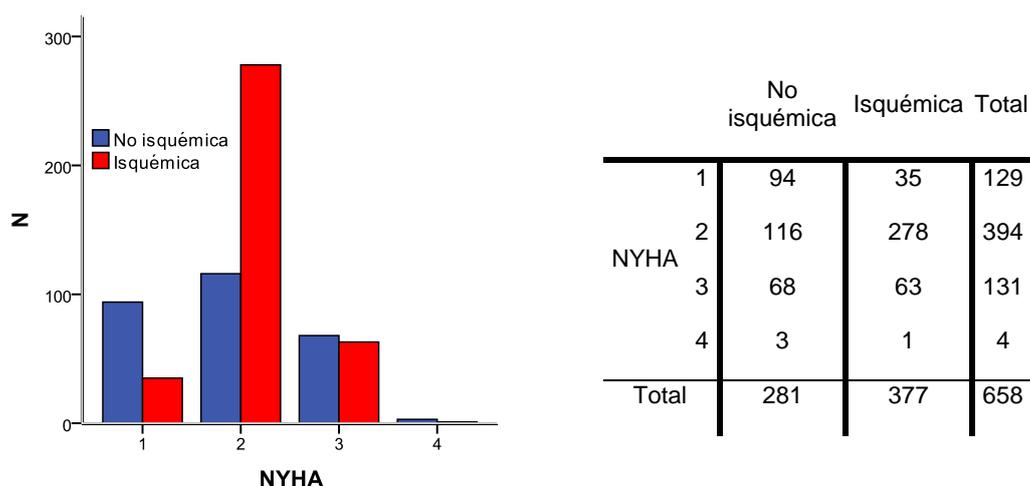


Figura 4.7. Diferente proporción de clase funcional según la NYHA en los pacientes dependiendo de la cardiopatía de base.

Para análisis de resultados posteriores, las variables continuas, edad, fracción de eyección y anchura de QRS, se han transformado en discretas. Para la edad se ha considerado como punto de corte 70 años, creando 2 grupos definidos como "menor o igual de 70 años" y "mayor de 70 años". Para la fracción de eyección se ha considerado como punto de corte 35%. Este valor se ha escogido porque en varios estudios ya señalados se ha utilizado para calificar a los pacientes

como de alto o bajo riesgo. Se han creado 2 grupos definidos como "menor o igual a 35%" y "mayor de 35%".

Para los valores de anchura de QRS se crea una variable dicotómica con punto de corte en 120 mseg. ("menor de 120 mseg" y "mayor o igual de 120 mseg")

Se realizan mediante tablas de contingencia cruces entre valores de fracción de eyección y edad como variables discretas entre sí y con enfermedad cardiaca de base considerada como isquémica/no isquémica. Anexo 7.1-6 Destaca la peor función cardíaca en los pacientes isquémicos y en los hombres. Figura 4.8.

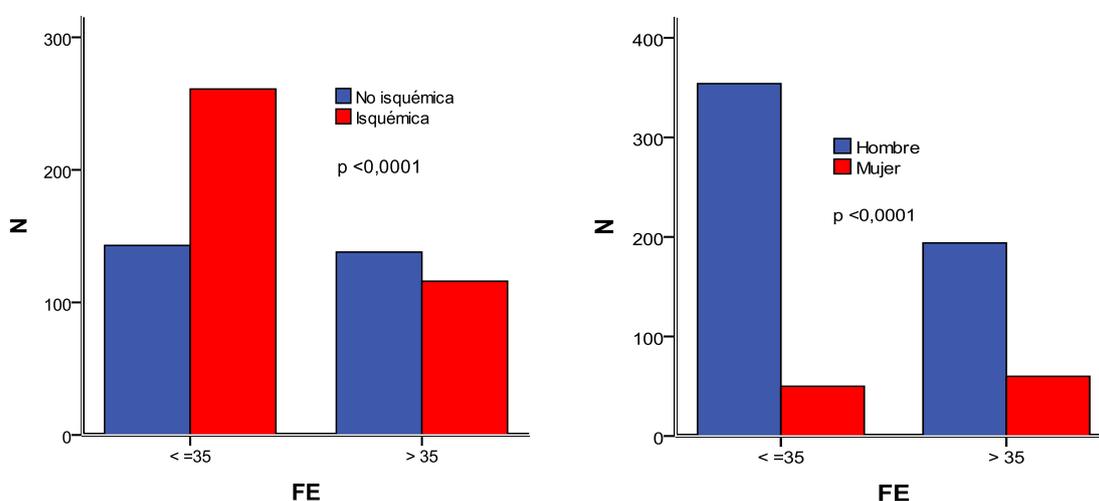


Figura 4.8 Diferencias significativas entre tipos de cardiopatía por fracción de eyección y Sexo

Para la variable duración de QRS, con punto de corte en 120 mseg, se realizan comparaciones con edad, cardiopatía de base, fracción de eyección y tipo de indicación. Se aprecia mayor duración de QRS en los pacientes con fracción de eyección menor de 35%, mayores de 70 años y en la indicación profiláctica. Anexo 7.7-10

4.1.2 CRONOLOGÍA

La serie se inicia en 1994, cuando aún los implantes eran muy escasos. Hasta 1995 los implantes se realizaban fuera de la Unidad de Arritmias, pero los pacientes eran seleccionados para su implante y seguidos en la Unidad. A partir de 1996 la totalidad de los dispositivos se

indican, implantan y controlan en la Unidad. Los seguimientos se analizan mientras los pacientes siguen portando un DAI y su dispositivo es seguido exclusivamente en la Unidad de Arritmias. Se han recogido seguimientos hasta 30 de Junio de 2011, para que al menos todos los pacientes tengan 1 año de seguimiento. Desde 30 de Junio de 2010 hasta 30 de Junio de 2011 se han incorporado todos los recambios y reintervenciones que se hayan producido en pacientes que a 30 de Junio de 2010 ya tuvieran implantado un dispositivo En total se han realizado y analizado 9163 revisiones desde 1994.

A lo largo de los años han variado las recomendaciones de implante según las diversas Sociedades Científicas nacionales e internacionales, y ello ha supuesto un aumento progresivo de las unidades implantadas así como su complejidad técnica. En todos los implantes se han utilizado electrodos endocárdicos y los generadores han sido implantados en situación subcutánea o submuscular en la región pectoral, mayoritariamente izquierda.

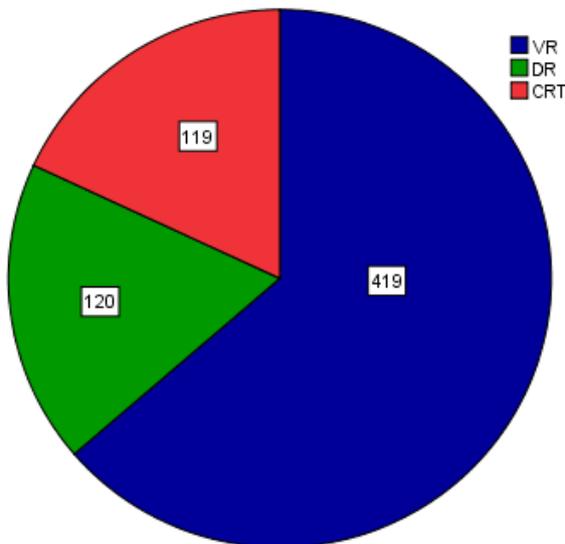


Figura 4.9 Distribución por tipos de DAI.

Los tipos de generador de DAI se han dividido en monocamerales o VR (electrodo único en ventrículo), bicamerales o DR (electrodo en ventrículo y aurícula) y tricamerales o CRT (electrodos en aurícula, ventrículo derecho y ventrículo izquierdo). Inicialmente solo estaban disponibles los dispositivos más sencillos, VR, a partir de 1998 surgen los tipos DR y

finalmente los dispositivos CRT, de resincronización cardiaca, a partir de 2001. La diferente proporción de cada uno de ellos a lo largo de la serie se muestra en la figura 4.9-10

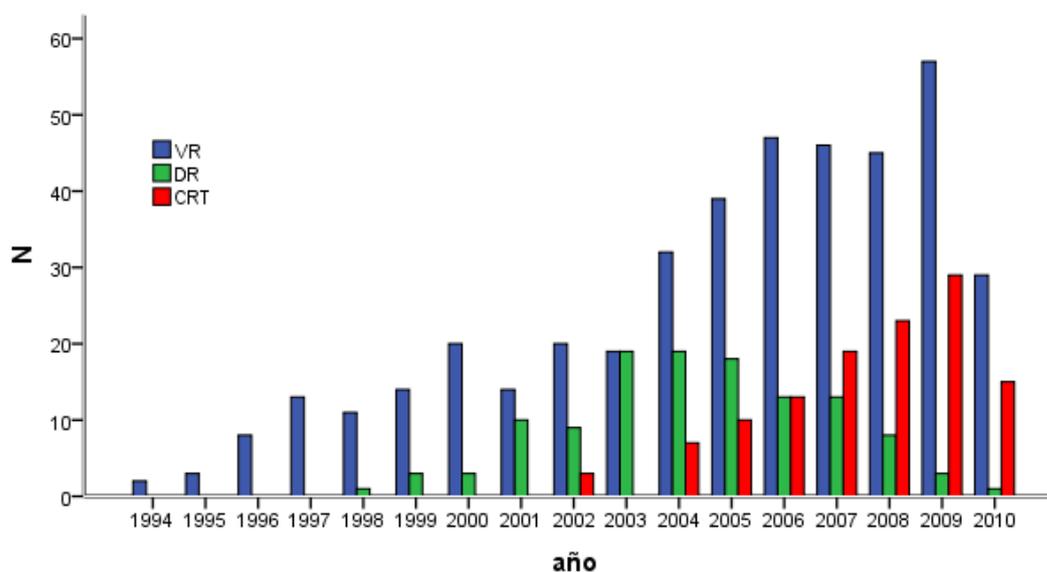


Figura 4.10 Variación anual por tipos de DAI.

Se puede apreciar la práctica desaparición de los implantes tipo DR, que son sustituidos completamente por el tipo CRT.

De igual manera, inicialmente las recomendaciones de implantación de estos dispositivos se reservaban a pacientes que habían sufrido una arritmia potencialmente mortal. El objetivo era evitar complicaciones si volvía a presentar un nuevo episodio, pero con el transcurso de los años estas recomendaciones se ampliaron a pacientes con alta probabilidad de padecer una arritmia grave, pero que aún no se había producido. A estos grupos se les denominó prevención primaria (profilácticos) y prevención secundaria (terapéuticos). Es mayor el número de indicaciones terapéuticas, pero a lo largo de la serie la proporción terapéutico/profiláctico ha ido cambiando hasta invertirse en los últimos años. La explicación radica en que la población susceptible de ser tratada es mucho mayor en el grupo profiláctico y se espera que aún sea mayor esta desproporción en el futuro. Figura 4.11.

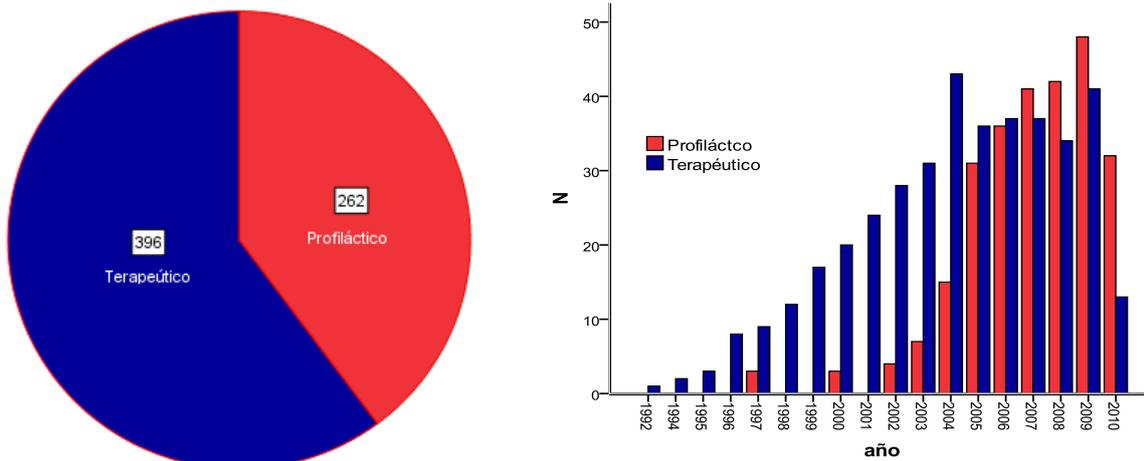


Figura 4.11 Proporción total y anualizada de los implantes por recomendación Terapéutico/Profiláctico

No se han observado diferencias entre grupos analizados por cardiopatía de base, ni sexo, pero si analizado por fracción de eyección. Anexo 7.11-14 De nuevo la explicación radica en la existencia en el grupo profiláctico de pacientes con diferentes patologías, desde solo una enfermedad eléctrica con función cardiaca conservada, a pacientes con grave afectación de la misma, portadores de miocardiopatías muy avanzadas. Figura 4.12

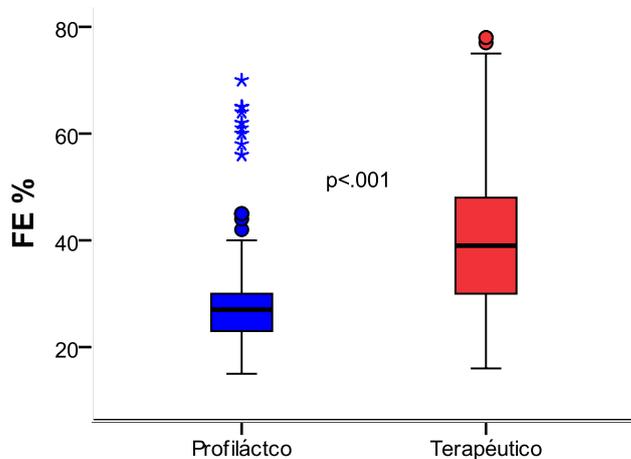


Figura 4.12 Menor fracción de eyección en el grupo profiláctico, pero con la existencia de numerosos datos extremos por la mayor dispersión de valores

4.2 ACTIVIDAD

4.2.1 INTERVENCIONES

A los 658 pacientes de la serie se les han practicado 1089 intervenciones. De ellos, 658 corresponden a los implantes iniciales (primoimplantes), 301 corresponden a recambio de generador, bien por agotamiento previsto de batería o por implementación a un sistema de diferentes características debido a nuevas necesidades clínicas del paciente y 130 a otras

intervenciones por causas diversas pero sin cambio de generador. Se han incluido las cirugías tanto de recambio como otras realizadas hasta el fin del periodo de seguimiento, siempre que se hayan realizado sobre pacientes que a 30 de Junio de 2010 ya estuvieran incorporados a la serie.

Anexo 7.15

La duración prevista de la batería varía dependiendo del tipo de generador (VR, DR o CRT), del fabricante y obviamente de su utilización, tanto en su función de estimulación para bradicardia como de las terapias administradas, para tratar las arritmias que haya presentado el paciente. Los choques de desfibrilación conllevan alto consumo, pero salvo en casos muy concretos que han recibido un elevado número de terapias, la mayor proporción del consumo se encuentra en el funcionamiento continuo de análisis de intervalos y su almacenamiento, y en la estimulación por bradicardia. Aproximadamente esta duración es de 5 años según las previsiones de los distintos fabricantes. No existen diferencias significativas en la duración del primer implante según fabricantes, pero son evidentes por tipo de generador. Figura 4.13. Hay que recordar que los dispositivos CRT tienen un mayor consumo ya que se desea estimulación mayor del 90% en los 2 ventrículos.

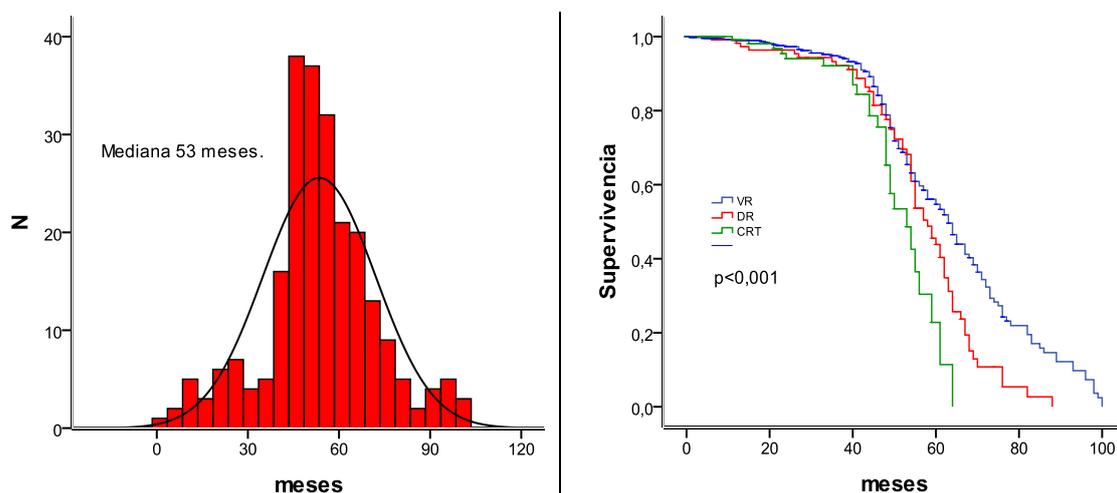


Figura 4.13. Distribución de la duración del generador. Curva de Kaplan-Meier según los distintos tipos. Existe diferencia significativa entre el grupo CRT y los otros dos.

Se han implantado sistemas de los 5 fabricantes existentes, aunque con diferentes proporciones.

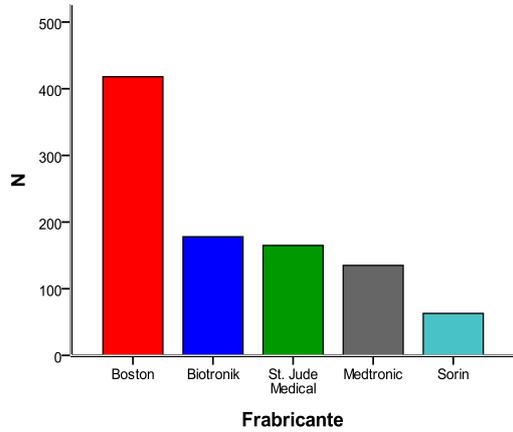


Figura 4.14 Número de dispositivos implantados por fabricante y su distribución anual.

No existe inicialmente ningún prejuicio sobre ningún fabricante y la elección se realiza de acuerdo a las preferencias del implantador, atendiendo disponibilidad en el concurso público de adquisición del Hospital, algoritmos de diagnóstico y tratamiento, o tamaño del dispositivo. Se aprecia una evolución temporal con la incorporación progresiva de diferentes marcas. Figura 4.14-15. Anexo 7.16-18.

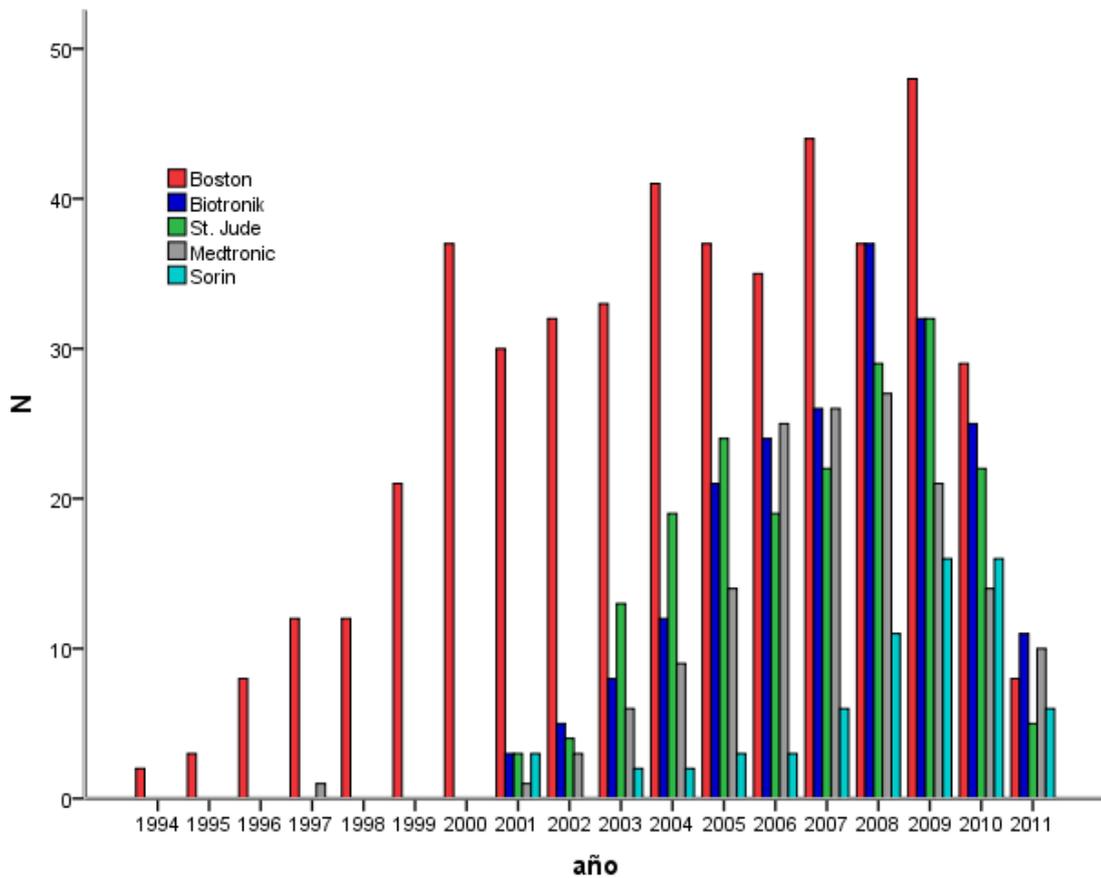


Figura 4.15 Distribución anual de dispositivos implantados

A estos pacientes se les han implantado 1090 electrodos, de los cuales 347 corresponden a electrodos situados en aurícula y en seno coronario. Los 743 restantes están situados en posición ventricular. Figura 4.16.

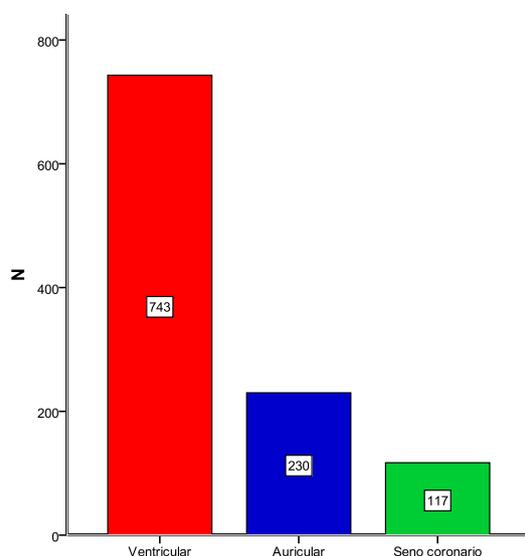


Figura 4.16

Se han utilizado 719 electrodos de desfibrilación. Todos son bibobina, (excepto 20 casos, en los que se utiliza electrodo monobobina con electrodos de sensado auricular). Inicialmente se utilizan de fijación pasiva, por lo que todos se sitúan en ápex de Ventrículo derecho, pero tras la introducción de modelos de fijación activa, se utiliza también la ubicación septal. No se prefiere una u otra de antemano, se escoge

aquella que aporte mayor estabilidad y mejores valores de umbral y sensado.

El resto de electrodos ventriculares, lo constituyen electrodos de estimulación-sensado convencionales, implantados en los pacientes con defectos o roturas parciales del electrodo de desfibrilación, donde su explantación y sustitución completa no fue posible.

Se implantan electrodos de desfibrilación de fijación pasiva exclusivamente hasta Marzo de 1999 y progresivamente son sustituidos por fijación activa hasta alcanzar la totalidad a partir del año 2006. Se utilizan electrodos de los 5 fabricantes. Figura 4.17

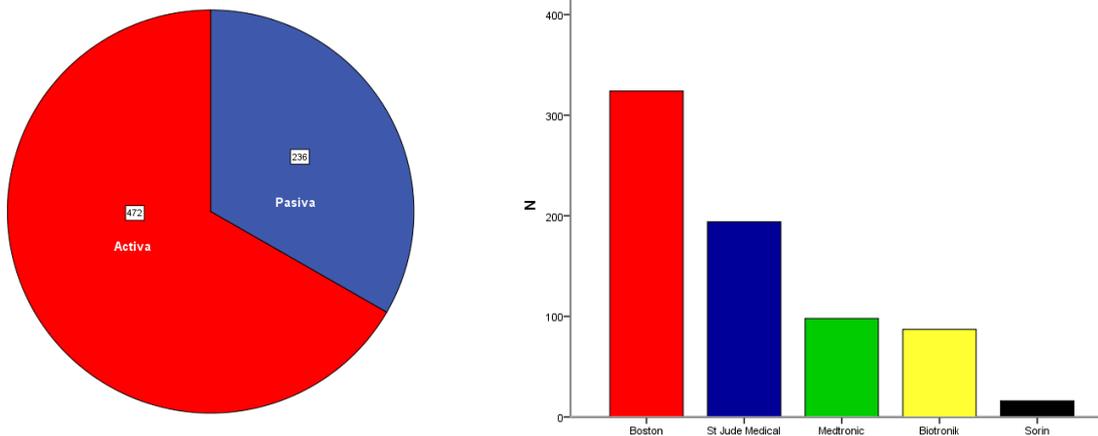


Figura 4.17 Distribución de los electrodos de desfibrilación por fijación y fabricante.

Se dividen los electrodos por familias, cada una de ellas presenta distintas especificaciones de fabricación, y se analiza la medida de impedancia de estimulación y sensado de onda R en su posición definitiva durante el implante. No existen diferencias significativas en la medida de onda R sensada entre electrodos de fijación pasiva y activa, ni en la comparación por fabricantes o familias.

Sin embargo la mediana de la Impedancia es significativamente menor en aquellos de fijación activa que pasiva. De igual manera la medida de Impedancia es menor con los electrodos de St Jude Medical respecto al resto de fabricantes. Figuras 4.18-19

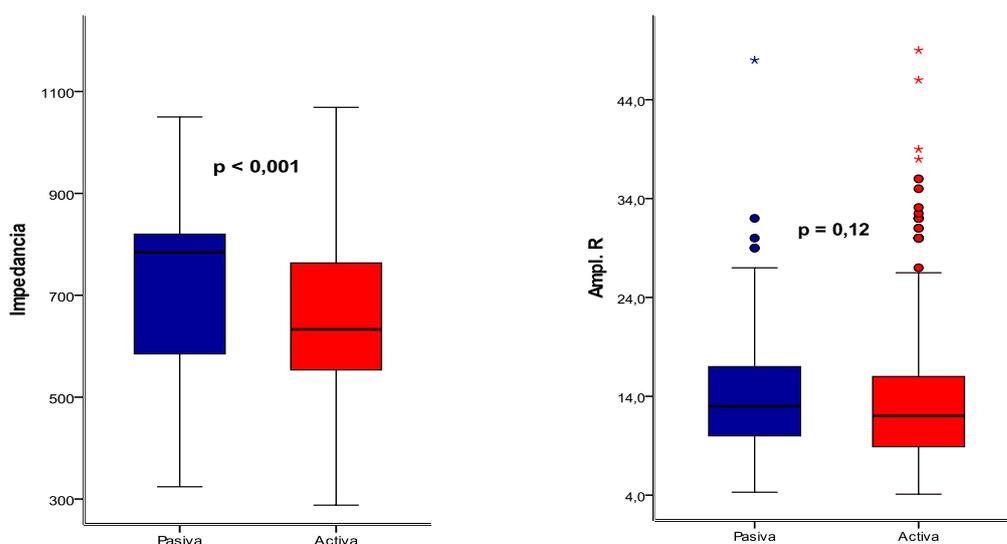


Figura 4.18. Diferencia significativa en la medida de Impedancia respecto al tipo de fijación.

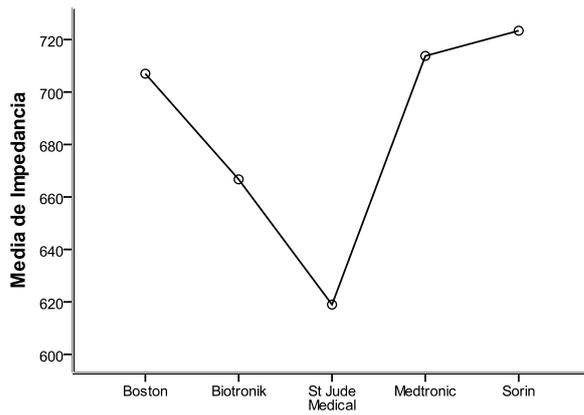


Figura 4.19 Valores menores de Impedancia en los electrodos St Jude Medical.

4.2.2 RECAMBIOS

Se han realizado 301 recambios de generador en 238 pacientes. En 51 pacientes se han realizado 2 recambios, en 9 pacientes 3 recambios y en finalmente en 3 pacientes 4 recambios.

El número anual de recambios es progresivamente creciente y corresponde con relativa exactitud al número de implantes de 5 años antes, confirmando la validez del intervalo de duración del generador antes descrito. Figuras 4.20.

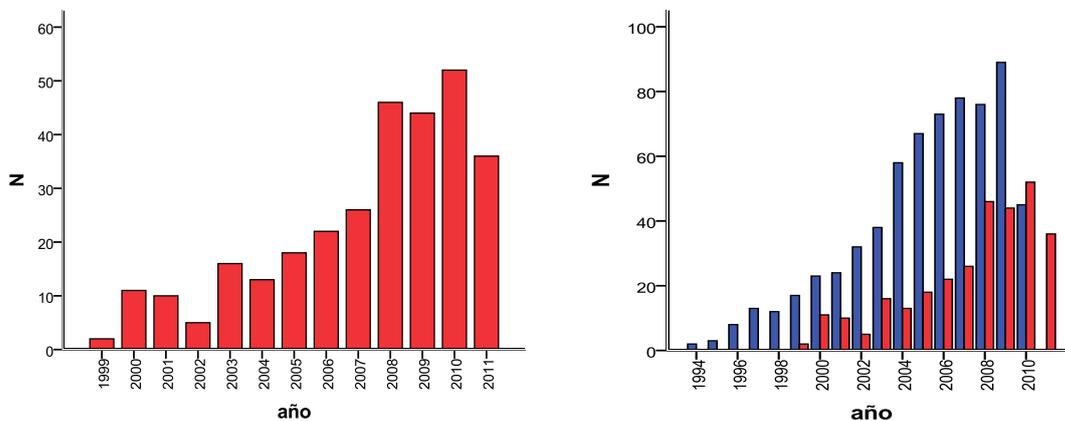


Figura 4.20 Número de recambios de generador por año. En 2011 corresponden al primer semestre. Comparación anual entre primoimplante y recambio. En 2010 los primoimplantes corresponden al primer semestre y los recambios a todo el año.

4.2.3 OTRAS CIRUGÍAS

Los pacientes portadores de prótesis pueden necesitar reintervenciones por malfuncionamiento de la prótesis, o por complicaciones locales y/o generales por portar la prótesis. En esta serie,

103 pacientes han sido sometidos a cirugías por complicaciones. La mayor parte dependen de complicaciones asociadas al electrodo.

El electrodo es la vía de comunicación entre el miocardio y el generador en ambas direcciones. Debe sentir adecuadamente la actividad cardiaca y transmitirla al generador para que éste la analice y debe a su vez transmitir la terapia desde el generador al miocardio para que ésta tenga efecto clínico.

Se determinan 3 variables en el implante/recambio y en cada uno de los seguimientos realizados a los pacientes. Se determina la magnitud de la onda cardiaca sensada, el umbral de estimulación de la cámara que se trate y la impedancia del electrodo. Si estos valores están fuera de rango por movilización del extremo distal del electrodo con respecto al implante, se recoloca el electrodo, pero si están fuera de rango por fractura o deterioro interno, se debe sustituir por completo o implantar un electrodo suplementario.

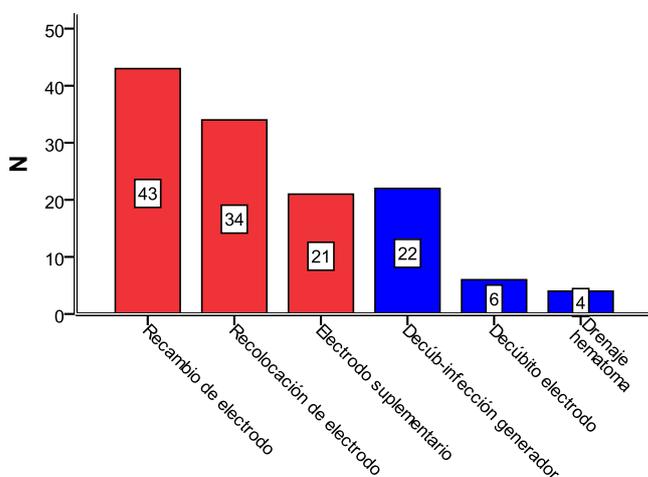


Figura 4.21 Causas agrupadas de reintervenciones. En rojo las derivadas de malfunción de electrodo y en azul las derivadas de complicaciones locales de la prótesis.

Respecto a las complicaciones por la prótesis, la más temida es la infección, que en ocasiones obliga al explante completo del sistema con reimplante contralateral. Dado que la prótesis tiene una posición superficial y componentes externos rígidos (metálico) la aparición de decúbito con rotura de piel y exposición del generador o electrodos es relativamente frecuente. Como habitualmente se asocia a infección local, se ha considerado como una entidad única en el análisis. Figura 4.21

4.3 EVENTOS

4.3.1 EPISODIOS

Los dispositivos antitaquicardia están diseñados para detectar la frecuencia cardíaca y calificarla como normal o anormal, cuando corresponde o no, a unos límites programados individualizadamente. Esta programación depende de las arritmias documentadas en el paciente y de la experiencia del médico que realiza el seguimiento.

Todos los dispositivos tienen varias zonas de frecuencia cardíaca definida como anormal y en cada zona es posible determinar diferentes criterios de detección de taquicardia y diferentes esquemas de tratamiento eléctrico. Tras ser calificado un ritmo cardíaco como anormalmente rápido el dispositivo dispone de otros algoritmos de análisis del ritmo en un intento de evitar sensado inadecuado y de aplicar terapias innecesarias.

Sin embargo, a pesar de sucesivos refinamientos de estos algoritmos, persiste un número de sobredetecciones y sobretratamiento muy difícil de evitar. Todos los dispositivos disponen de memoria interna para almacenamiento de los electrogramas e intervalos de cada episodio de taquicardia, lo que permite un análisis posterior y su calificación como adecuado o inadecuado.

La calificación de inadecuado corresponde a situaciones muy diversas, desde detección de señales extracardíacas (interferencias electromagnéticas) como ritmos cardíacos rápidos, hasta ritmos cardíacos que superan realmente el límite de frecuencia establecido, pero que no se desean tratar, como fibrilación auricular u otras taquicardias supraventriculares.

En esta serie se han recogido 17436 episodios, de los cuales 15352 han sido calificados como adecuados y 2074 como inadecuados.

La distribución por paciente es muy dispersa. 267 pacientes no han presentado ningún episodio, 204 pacientes entre 1 y 10 episodios totales durante el seguimiento, y 146 pacientes entre 10 y 100 episodios. El 6% restante de pacientes presenta múltiples episodios con un máximo de 1234

episodios en 1 paciente. Estos casos tan llamativos corresponden a pacientes con tormentas eléctricas que asientan en miocardios muy deteriorados y con muy difícil control farmacológico.

En los últimos años se han incorporado nuevas técnicas de mapeo y ablación por catéter que han permitido un mejor control, pero en los primeros años de esta serie, estos pacientes presentaban alta mortalidad y ocasionalmente se les realizaba trasplante cardíaco como último recurso.

Los dispositivos son capaces de terminar la taquicardia mediante estimulación a frecuencia mayor que la taquicardia sensada y/o mediante choque sincronizado de desfibrilación. Los esquemas de estimulación se reservan para taquicardias de baja frecuencia, y los choques para taquicardias de alta frecuencia o cuando la estimulación no ha logrado terminar la taquicardia.

Se han recogido 25367 esquemas de estimulación antitaquicardia y 2747 choques de desfibrilación. De nuevo la distribución es muy dispersa en concordancia con el número de taquicardias detectadas por paciente. El máximo es un paciente con 1324 esquemas antitaquicardia, y otro paciente con 77 choques durante su periodo de seguimiento.

La posibilidad de presentar episodios arrítmicos se analiza mediante tablas de contingencia comparando las variables dicotómicas. Existen diferencias significativas en las comparaciones por edad, sexo, fracción de eyección, motivo y duración de QRS. No existen diferencias por tipo de cardiopatía. Anexo 7.19-24

La razón última de implantar estos dispositivos es impedir la muerte del paciente por un episodio de arritmia ventricular grave. De tal manera, se ha determinado que la eficacia queda demostrada a partir del primer episodio de taquicardia ventricular detectada y terminada adecuadamente por el DAI.

Considerando que todos son episodios potencialmente mortales, si el dispositivo evita la muerte en ese momento, conceptualmente no modifica su eficacia el que el paciente solo presente ese episodio o muchos más episodios a lo largo del seguimiento. De acuerdo a esta decisión se ha analizado y valorado el tiempo transcurrido desde el implante hasta el primer episodio.

Con técnicas de análisis de supervivencia se determina una mediana de 32,13 meses con

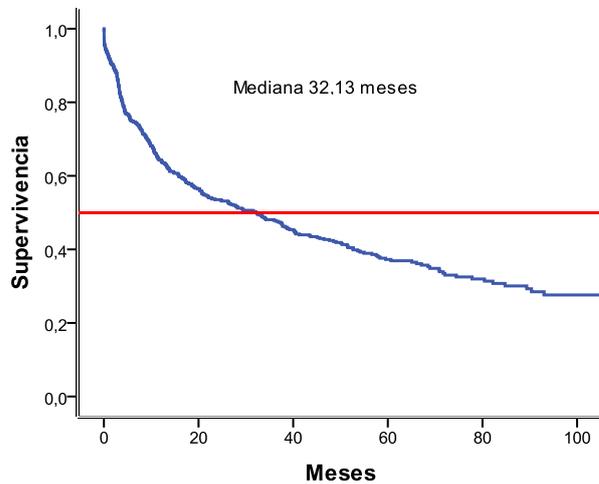


Figura 4.22. Curva Kaplan-Meier de la detección del primer episodio en meses desde su implante

intervalos de confianza 95% de 24,61 y 39,65 meses. En el límite de duración de la batería del generador, que se ha determinado de aproximadamente 60 meses, el 62,87 % de los pacientes habrá presentado un episodio. Figura 4.22

Este análisis engloba tanto episodios adecuados como no adecuados y para la determinación de la eficacia deberían

recoger exclusivamente episodios adecuados. La mediana aumenta a 39,06 meses (IC 38,40-46,73) y a los 60 meses del implante se espera que el 59,1% haya presentado un episodio arrítmico adecuado. Figura 4.23.

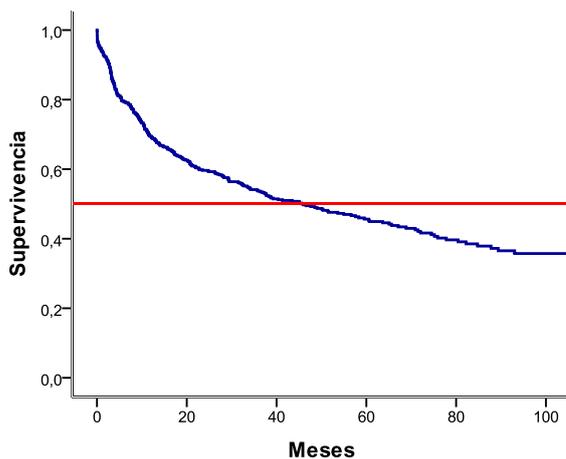


Figura 4.23 Curva Kaplan-Meier del primer episodio adecuado en meses desde su implante.

Los subanálisis de supervivencia por distintos factores y variables dicotómicas presentan diferencias significativas en la comparación entre motivos de implante y sexo. No se encuentran diferencias por fracción de eyección, edad, duración del QRS, ni tipo de cardiopatía. Figura 4.24-25

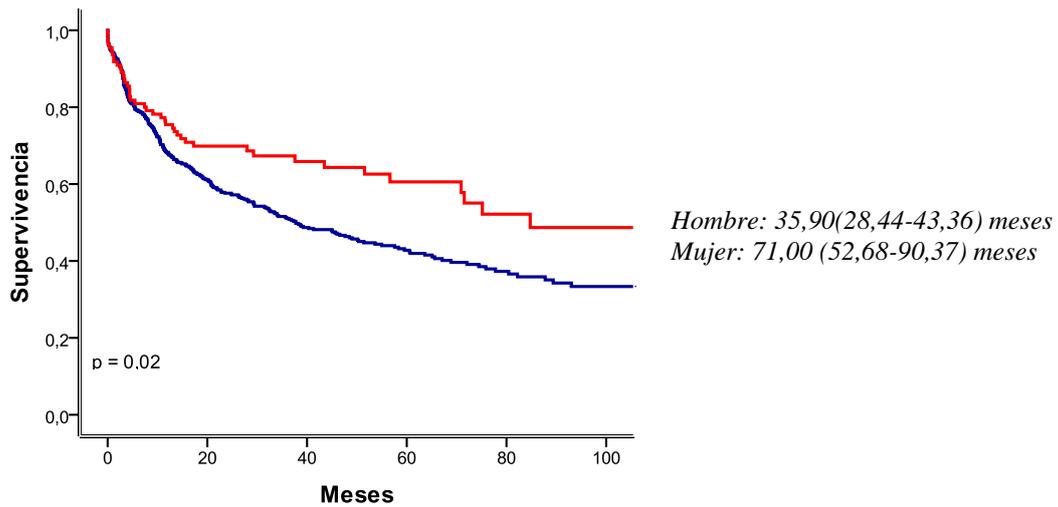


Figura 4.24. Meses hasta el primer episodio adecuado. Comparación por sexo.

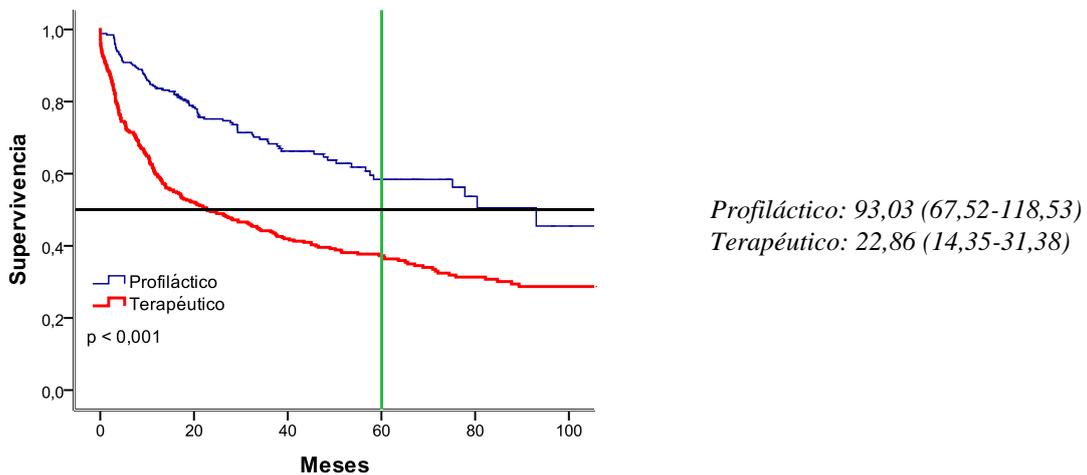


Figura 4.25 Meses hasta el primer episodio adecuado. Comparación por motivo de implante. La línea horizontal señala la mediana y la vertical el límite previsto de duración del generador en 60 meses.

Es destacable que el 40% de los pacientes portadores de un dispositivo por indicación profiláctica ha tenido un episodio de taquicardia/fibrilación ventricular en los primeros 60 meses desde el implante.

No existen diferencias de precocidad ni en la presentación del primer evento arrítmico, ni en la entrega del primer choque por el análisis de duración de QRS. Figura 4.26

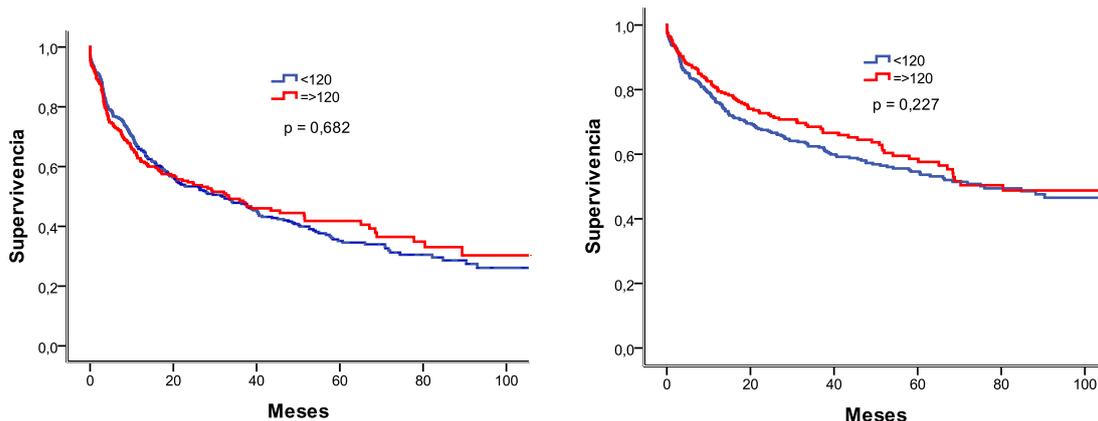


Figura 4.26 Curvas de supervivencia para la aparición del primer episodio (Izq) y del primer choque (Der).

Respecto al tipo de terapia administrada por el DAI, de nuevo aparecen diferencias significativas, en la precocidad del primer tratamiento antitaquicardia, entre pacientes con indicación terapéutica respecto a profiláctica, tanto en la modalidad estimulación antitaquicardia como en la de choque. Anexo 7.25-28. No se aprecian estas diferencias por ninguna de las variables clínicas ni demográficas.

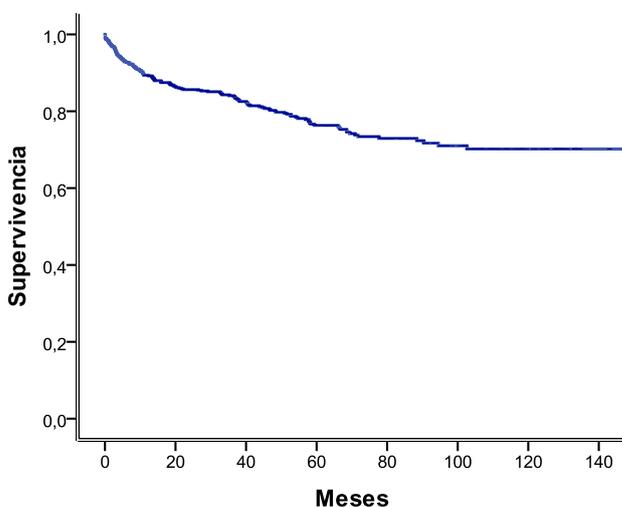


Figura 4.27 Curva Kaplan-Meier. Meses para la aparición del primer episodio no adecuado.

La incidencia de episodios no adecuados es del 11,89% de total, pero en un seguimiento largo cerca de un tercio de los pacientes presentaran un episodio no adecuado. Figura 4.27.

No existen diferencias significativas para los subanálisis por las variables dicotómicas, excepto por el motivo de implantación.

En el análisis mediante regresión logística de las variables cualitativas sólo el sexo y el tipo de indicación permanecen en la ecuación, siendo excluidas el tipo de cardiopatía y la fracción de eyección.

La curva ROC resultante para especificidad-sensibilidad presenta un área bajo la curva de 65%.

Figura 4.28

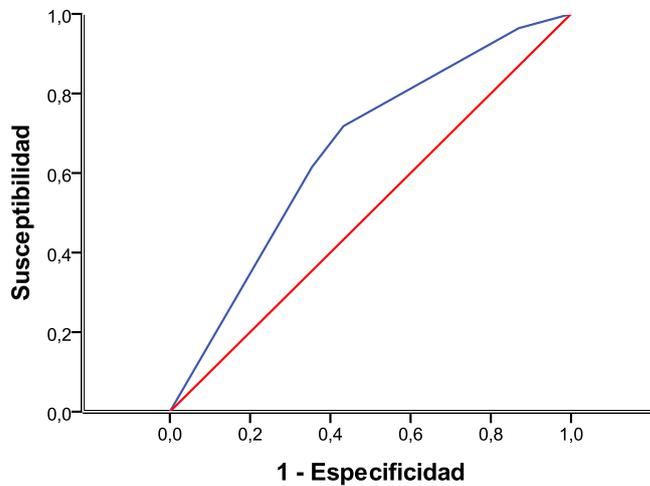


Figura 4.28 Curva ROC, sensibilidad-especificidad. Área bajo la curva de 65%.

4.3.2 MORTALIDAD

Durante el seguimiento, 222 pacientes causan baja en la base de datos. 39 pacientes se pierden por traslado a otro centro de seguimiento o tras ser sometidos a trasplante cardíaco con explante consecuente del DAI. Los datos obtenidos durante el periodo en el que son seguidos en la Unidad de Arritmias se incorporan a la base de datos, pero en los análisis de supervivencia de Kaplan-Meier se les incorpora al grupo de bajas.

183 pacientes fallecen durante el seguimiento. 2 por causas directamente relacionadas con el DAI (1 por parada cardíaca con disociación mecánica irrecuperable durante recambio de generador y otro por fracaso multiorgánico a los 3 días de implantación tormentosa por sangrado incoercible y coagulopatía de consumo). El mayor porcentaje de muerte viene determinado por insuficiencia cardíaca, pero dado que la edad de la serie es elevada, se asocian otras patologías frecuentes como neoplasias, patología vascular o insuficiencia de otros órganos.

Figura 4.29.

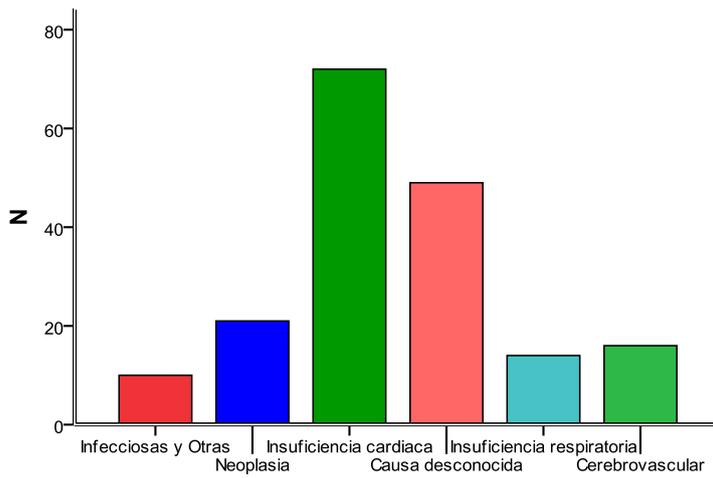


Figura 4.29 Causas de muerte en el seguimiento

4.3.3 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

El análisis de supervivencia global determina la mediana de supervivencia en 129 meses con unos intervalos de confianza entre 109 y 148 meses. El percentil 75% es de 55 meses, que es aproximadamente la duración esperada del generador. Figura 4.30.

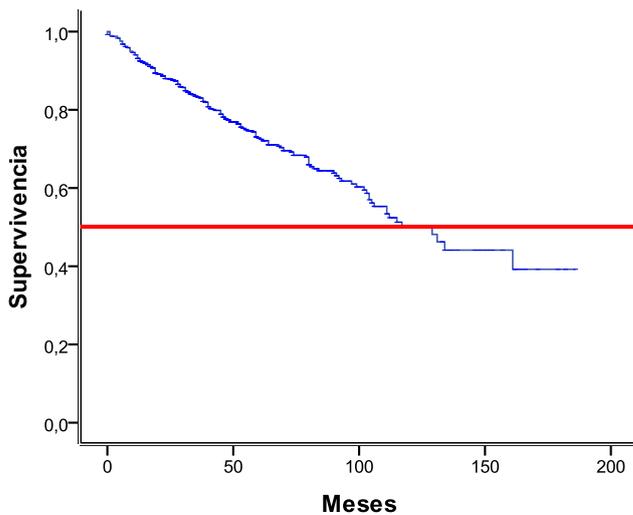


Figura 4.30 Supervivencia esperada global. Mediana de supervivencia 129 meses.

En el análisis comparativo de supervivencias por subgrupos se aprecian diferencias entre grupos solamente en la comparación por edad y por fracción de eyección. No existen en la comparación por tipo de cardiopatía, por sexo ni por tipo de prevención. Figura 4.31. Anexo 7.29.

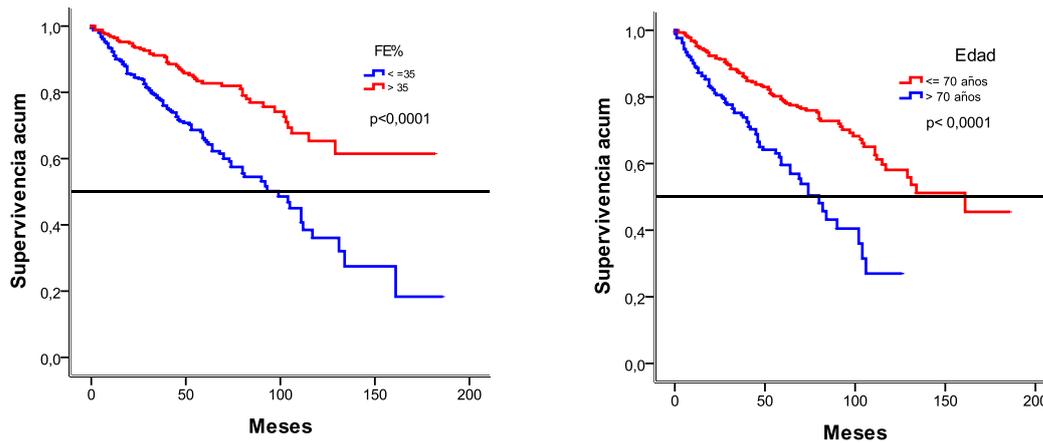


Figura 4.31 Diferencias significativas en la supervivencia por factores como edad y fracción de eyección

Cuando se analiza la influencia de la precocidad en la aparición del primer episodio y cantidad de eventos en la mortalidad, se aprecia una relación directa entre estas magnitudes. Los pacientes fallecidos presentan una media de 6,21 choques y los vivos 3,39 choques ($p = 0,002$). Mediante tablas de contingencia se determina que el punto de corte para la significación estadística está en 4 choques/paciente y en la administración del primer choque en los primeros 6 meses tras el implante. Figura 4.32.

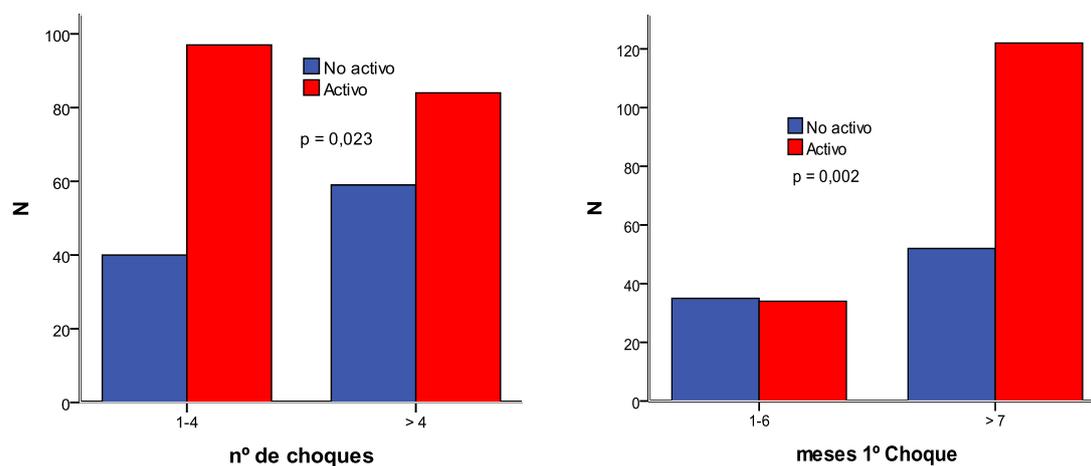


Figura 4.32 Mayor mortalidad en el grupo con mayor número de choques y cuando estos son muy tempranos.

4.4 COSTE-EFECTIVIDAD

Se intenta calcular el coste-efectividad de la terapia con DAI comparando los grupos de implantación terapéutica vs profiláctica. Se ha creado un modelo de Markov para una simulación de seguimientos mensuales durante 5 años, manteniendo esa cifra como la duración media esperada de la batería del DAI. Se realizan 1000 simulaciones de Monte Carlo en 10000 pacientes para cada uno de los grupos, utilizando matrices de probabilidad dinámica. Se calculan 1000 costes y utilidades medias. La medida de efectividad se define como la probabilidad de presentar episodios, utilizando una distribución binomial para asignar a cada ciclo la existencia o no de episodio.

	Coste(€)	Efectividad(AVG)	Razón CE(€/AVG)
Terapéutico	32.684,53	1,72	18.947,67
Profiláctico	34.712,39	0,79	43.806,65
Incremental	-2.027,86	0,93	-2.174,44

Figura 4.33 Resultados análisis coste-efectividad

En la figura 4.33 se muestra los resultados obtenidos siendo la *efectividad* los años de vida ganados (AVG); la *razón coste efectividad (CE)* el coste necesario para salvar 1 año de vida; y la *razón coste efectividad incremental (RCEI)* como el coste por cada unidad incrementada en años de vida ganados.

Comparando los dos grupos, los pacientes del grupo terapéutico vieron aumentada la esperanza de vida en 0,93 años, con una diferencia de coste de 2.028€. Por tanto, la razón coste efectividad incremental (RCEI) mostró un ahorro de 2.174,4€/AVG en el grupo terapéutico frente al profiláctico.

Gráficamente es posible mostrar las simulaciones del modelo de Markov en el plano de coste-efectividad. Cada punto muestra el coste medio de todos los pacientes vs la efectividad media. Todas las intervenciones cuya relación incremental de coste-efectividad se ubican en el umbral o a la derecha de la línea del umbral, se consideran coste-efectivas. Figura 4.34.

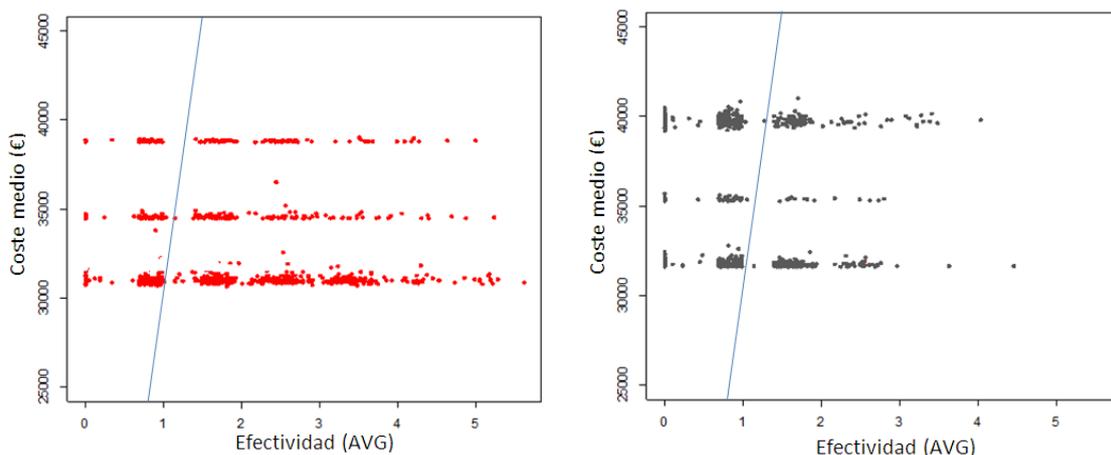


Figura 4.34 Gráficas coste-efectividad para implantes Terapéuticos (izquierda) y Profilácticos (derecha) con un umbral de 30.000€/AVG. En el grupo terapéutico la mayoría de los puntos está a la derecha de la línea.

Por tanto la razón coste-efectividad (RCE) media es de 18.947,67 €/AVG, claramente menor del umbral de 30.000€/AVG en el grupo terapéutico, pero la RCE media en el grupo profiláctico es 43.806,65 €/AVG.

La razón coste-efectividad incremental para el paciente medio fue de 2.174,4 €/AVG.

En la representación sobre el plano de coste-efectividad incremental construido mediante los 1000 valores medios de Coste y de Efectividad de cada grupo, se obtienen 4 cuadrantes que determinan 4 situaciones. El punto aparece en el cuadrante SE determinando que la indicación profiláctica es más costosa y menos eficaz. Figura 4.35

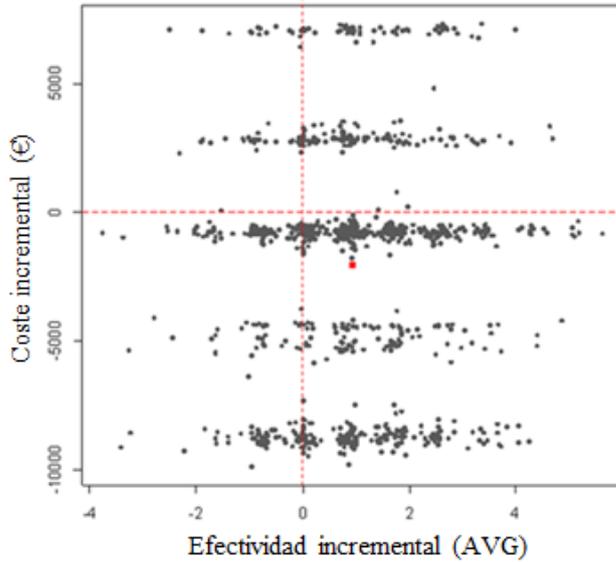


Figura 4.35 Plano coste-efectividad incremental (€/AVG). El resultado se sitúa en el cuadrante SE (Punto rojo)

La comparación entre ambas alternativas se muestra en la curva de aceptabilidad.

Representa el porcentaje de simulaciones con resultado neto positivo, tras la definición de umbral. Figura 4.36

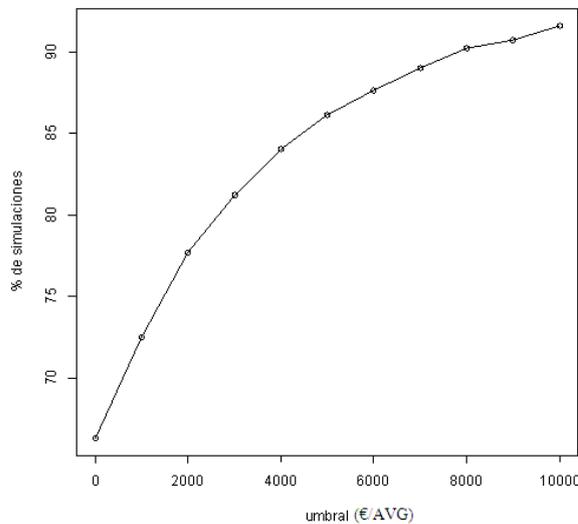


Figura 4.36 Curva de aceptabilidad de la indicación terapéutica vs profiláctica.

En la curva de aceptabilidad, para cada valor de umbral de la razón de coste-efectividad se muestra la cantidad de simulaciones acumuladas.

En este análisis comparativo, el 90% de simulaciones obtuvieron una razón de coste-efectividad inferior a 8000€/AVG. Como el valor de la RCEI está por debajo del umbral de 30.000€/AVG,

la implantación por indicación terapéutica es siempre más coste efectivo que la indicación profiláctica.

ADDENDUM

Add.1 DURACIÓN GENERADOR

A partir de 2008-2009 todos los fabricantes han desarrollado dispositivos con una longevidad de batería mejorada. Actualmente están disponibles generadores con una esperanza de duración aproximadamente el doble de tiempo que en los modelos anteriores.

Ese dato modifica notoriamente la utilidad de la terapia. Se espera un descenso de la necesidad de recambiar los generadores a partir del año 2013. Al final de este año, todos los dispositivos implantados antes de 2008 estarán agotados, pero no será necesario sustituirlos de nuevo hasta el año 2023.

Reflejar este dato no es sencillo, pero asumiendo un ritmo de incremento similar al observado hasta el momento, el número de implantes total bajará o se estabilizará inicialmente y sólo se incrementará en los últimos años. Figura Add.1

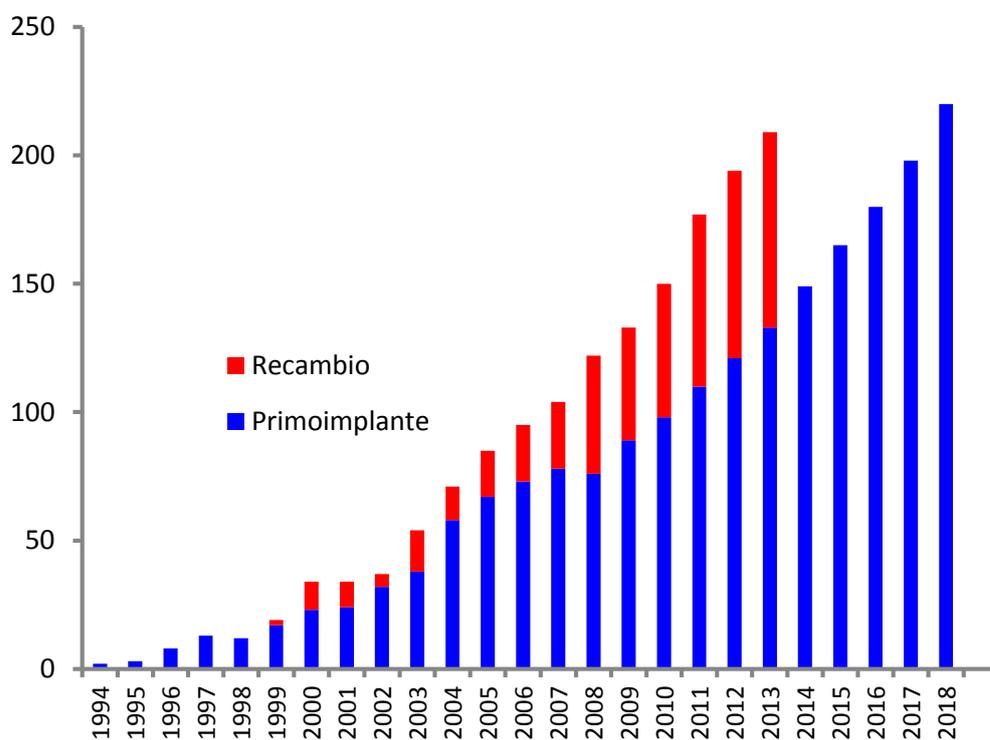
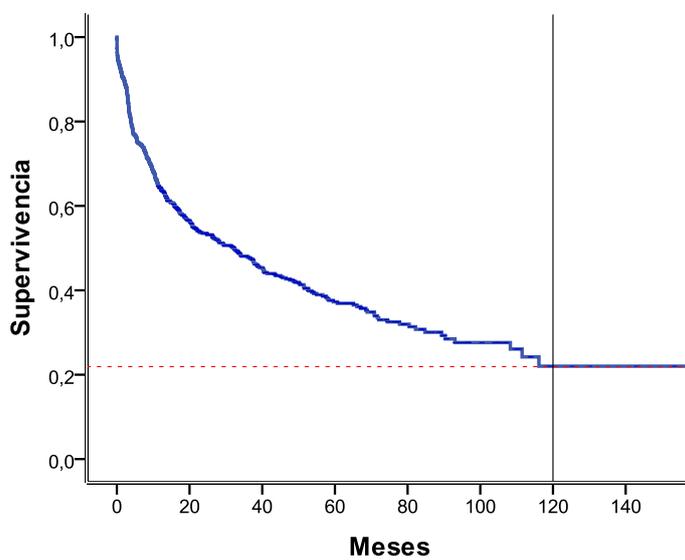


Figura Add.1 Probable incremento anual de implantes de desfibrilador

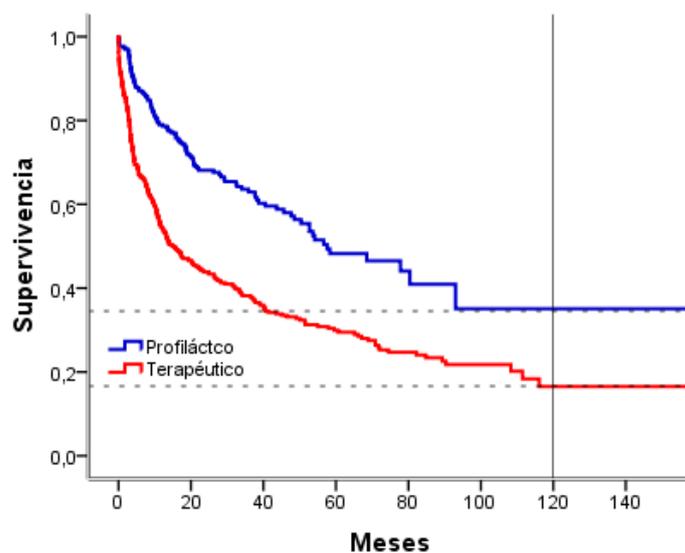
En el mismo sentido, la utilización por paciente de cada dispositivo, o dicho de otra forma, de cada unidad de gasto, va a ser más adecuada. Con una longevidad prevista del generador de 5 años, se preveía que el 60% de los pacientes con indicación terapéutica y el 40 % con indicación profiláctica, hubieran necesitado una terapia adecuada del dispositivo, antes de éste tuviera que ser sustituido por agotamiento de la batería. Figura 4.23 y 4.25.

En el nuevo escenario estos porcentajes pasan a ser mayores del 80% y 60% respectivamente.

Figura Add.2-3



*Figura Add.2
Meses hasta primer episodio adecuado. Previsión de duración de generador 120 meses.*



*Figura Add.3
Meses hasta el primer episodio adecuado. Comparación por motivo de implante. Previsión de duración de generador 120 meses.*

Add.2 COSTE GENERADOR

En 2012 Osakidetza decide unificar el Concurso Público de adquisición para todos los Hospitales de Red con una disminución notable del valor unitario de cada dispositivo.

	PRECIO 2008	PRECIO 2012
DESFIBRILADOR		
MONOCAMERAL (VR)	20.000	15.991
BICAMENRAL (DR)	22.000	16.189
TRICAMERAL (CRT)	24.000	18.558
ELECTRODO		
AURICULAR	750	372
DESFIBRILACION	1.500	1449
VENTRICULO IZQUIERDO	850	683

Con estos nuevos precios, se realiza de nuevo un modelo de Markov. Se mantienen los mismos ajustes para la simulación. Se realizan 1000 simulaciones de Monte Carlo en seguimientos mensuales durante 5 años, en 10000 pacientes en cada grupo según sea la indicación terapéutica o profiláctica.

Se calcula la efectividad, razón coste efectividad y la razón coste efectividad incremental obteniéndose valores claramente mejores que los obtenidos con los precios previos. Figura Add.4

Sigue manteniéndose el menor precio en el grupo terapéutico con mejor efectividad. Las gráficas de las simulaciones de Markov en el plano coste-efectividad con los valores actuales quedan reflejadas en las figura.

Todos los puntos a la derecha de la línea del umbral demuestran una relación coste efectivo aceptable.

Tomando los resultados para cada grupo de forma aislada, en el grupo de implantación por

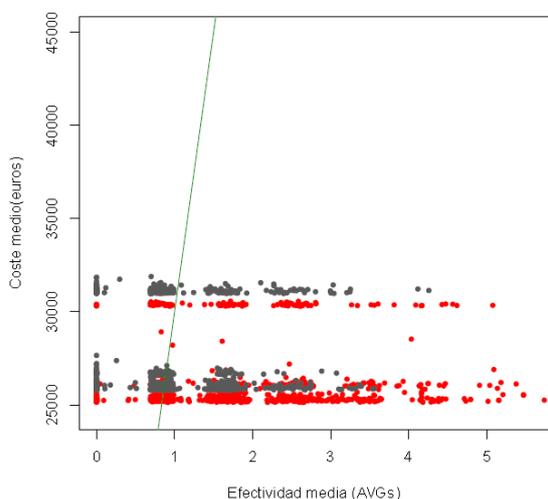


Figura Add.4 Gráfica coste-efectividad. Los puntos rojos corresponden a terapéuticos y los grises a profilácticos

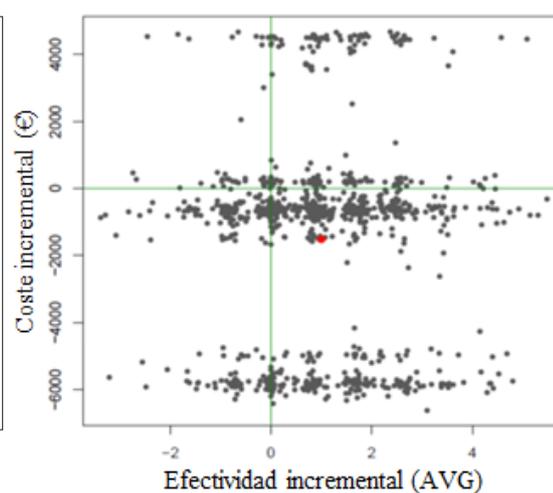


Figura Add.5 Coste-Efectividad incremental. El punto se encuentra en el cuadrante SE.

indicación terapéutica la razón de coste-efectividad media (RCE) resulta 14.359,35€/AVG, mientras que para el grupo profiláctico es de 33.794,59€/AVG.

La razón de coste-efectividad incremental (RCEI) es de -1.515,14 €/AVG. Representado sobre la gráfica coste-efectividad incremental se encuentra en el cuadrante SE, que demuestra que la indicación terapéutica es más efectiva y económica. Figura Add.5

Finalmente, en la curva de aceptabilidad se observa que más del 91% de simulaciones han resultado en una RCEI inferior a 6.000€/AVG. La indicación terapéutica implica un ahorro de hasta 6000€/AVG respecto a la profiláctica en la práctica totalidad de los pacientes.

DISCUSIÓN

Se trata de una serie de 658 pacientes, todos pertenecientes a una misma zona geográfica y todos seguidos en un mismo Hospital durante 18 años. Este aspecto le confiere a los datos y resultados una coherencia muy importante. Refleja mejor una situación de la vida cotidiana que los estudios y ensayos clínicos multicéntricos, donde existen criterios muy rígidos de inclusión y exclusión, y donde se mezclan datos provenientes de distintos hospitales y distintos países.

No solo se recoge el número de implantes, sino también la evolución clínica y arrítmica de todos los pacientes. Esto la hace muy útil para determinar la eficacia que ha tenido esta terapia en los pacientes "reales" que acuden a nuestros hospitales y además permiten realizar un acercamiento al coste-beneficio y al gasto-eficacia que resultaría imposible en series con pacientes seleccionados.

5.1 DEMOGRAFÍA

La distribución por sexo y edad es la esperada para pacientes con cardiopatía, predominio masculino y edad superior a 60 años.

La proporción entre cardiopatía de origen isquémica y no isquémica, igual que en el resto de series, se aproxima al 50%, fundamentalmente por el aumento de indicaciones en el brazo *no isquémico* tras la publicación del ensayo SCD-HeFT(176) y la mayor utilización de la terapia de resincronización. Anteriormente la práctica totalidad de indicaciones pertenecían a grupos de pacientes con necrosis previa.

La irregular distribución por fracción de eyección en el grupo *no isquémico*, es el resultado de incluir en este apartado a pacientes con cardiopatía dilatada muy avanzada (25% están en clase III y IV de la NHYA en comparación al 17% en el grupo *isquémico*), junto a otros pacientes con enfermedades arrítmicas, pero con corazón funcionalmente sano (33% están en clase I de la NYHA en comparación al 9,2% en el otro grupo). Sin embargo la fracción de eyección en los pacientes isquémicos es más coherente con una distribución más cercana a la normalidad. Cuando se considera como variable dicotómica, los pacientes con cardiopatía isquémica

presentan en mayor proporción fracción de eyección menor o igual de 35%. Este hecho se explica por 2 razones. Por un lado es un factor de riesgo para presentar arritmias (indicación terapéutica) y por otro es condición *sine qua non* en las indicaciones profilácticas para esta patología.

5.2 ACTIVIDAD

El número de pacientes sometidos a esta terapia crece de forma sostenida como consecuencia de los resultados beneficiosos publicados sucesivamente a lo largo de los años. Desde las unidades aisladas de los primeros años, el crecimiento es mantenido con un aumento superior al 10% anual. La tasa de implantes refleja históricamente este hecho, ya que la población ha permanecido básicamente estable durante toda la serie. En 1995 la tasa es de 4,3 implantes por millón de habitantes, en 2000 es de 32,89/10⁶, pasa a 95,71/10⁶ en 2005 y a 127,14/10⁶ en 2009 que es el último año completo del que se recogen datos. En la proyección para 2010 se mantiene esta misma tasa.

La comparación de estos valores con otras series refleja notables diferencias. En conjunto es algo mayor que la media española para cada periodo(199, 200), con unas tasas de 62,5/10⁶ en 2005 y 102/10⁶ en 2009.

Sin embargo es llamativamente menor que la tasa media europea(201) con unas tasas de 225/10⁶ en 2009, donde destaca Alemania con 417 e Italia con 323 implantes por millón, y extremadamente menor que en USA que implantó 650 desfibriladores por millón en el mismo año(202).

No es fácil explicar esta circunstancia, pero es un valor que se mantiene inalterable en todas las estadísticas desde hace 10 años, independientemente de que las indicaciones de implantación han cambiado y aumentado. Pero la explicación debe radicar en los médicos remitentes, ya que todos los pacientes a los que se les aplica un DAI son referidos desde otros especialistas.

A pesar de que la curva de implantes/año (Figura 4.1) presenta un perfil ascendente regular, existen 2 saltos llamativos que vienen marcados por un aumento significativo de indicaciones profilácticas (Figura 4.11), en los años 2004-2005 y 2008-2009.

Ambos periodos coinciden con las publicaciones de los ensayos MADIT II(175) y SCD-HeFT(176), y MADIT-CRT(178), donde se demuestra la utilidad del implante de DAI con esta indicación tanto en pacientes isquémicos como no isquémicos.

Esto conlleva un cambio de la proporción terapéutico/profiláctico en el número anual de implantes muy llamativo. En 2003 la proporción es 4,4:1 y en el primer semestre de 2010 se ha convertido en 0,4:1. Esta circunstancia es constante en todas las series actuales(199, 200, 203).

Así mismo es llamativa la evolución en los tipos de DAI implantados por año. Los dispositivos de doble cámara o DR, prácticamente desaparecen y aumentan los dispositivos tricamerales o CRT.

La explicación es doble, la constatación del efecto deletéreo de la estimulación ventricular derecha en pacientes con miocardiopatía previa(204, 205), y la demostración de efecto beneficioso de la terapia de resincronización en pacientes con miocardiopatías avanzadas, que no mejoran a pesar de tratamiento farmacológico.(178, 179, 206-209)

El número de recambios es el esperado para el número de implantes. La duración prevista por los fabricantes es aproximadamente 5 años y corresponde a la obtenida en la serie. No existen diferencias entre modelos ni fabricantes, sin embargo es notoria la menor duración de los dispositivos de resincronización CRT.

Si se observa la curva de la figura 4.13 se aprecia la brusca caída a partir de los 40 meses del implante. La razón no es sólo el mayor consumo por utilizar estimulación continua en dos circuitos ventriculares, sino también que, en numerosos pacientes el voltaje de salida del ventrículo izquierdo está programado alto, por los elevados umbrales que se obtenían en los primeros modelos de electrodos de seno coronario.

Entre intervenciones realizadas exclusivamente por complicaciones destacan 2 motivos.

Necesidad de sustituir totalmente o parcialmente el electrodo, e infección.

El/los electrodos constituyen un elemento imprescindible en el sistema y están sometidos a unas fuerzas mecánicas muy importantes. La pérdida de integridad del aislante y/o del conductor supone entrada de ruido eléctrico con choques inadecuados o ausencia de estimulación eléctrica del miocardio. Se prefiere la explantación percutánea y sustitución completa del electrodo fracturado, pero cuando no es posible la implantación de otro electrodo es la mejor opción.

La infección es un problema siempre posible cuando el paciente porta material protésico endovenoso. Bien por infección primaria durante la cirugía de implante, bien como contaminación secundaria durante bacteriemias de origen distante. En esta serie el 2,1% de los pacientes han precisado una reintervención por la causa combinada de infección/decúbito.

La incidencia en otros registros varía según la metodología de recogida de datos(210-213), ya que en algunos solo se consideran los casos con cultivo microbiológico de la herida positivo. Su aparición es más frecuente tras recambio de generador y en pacientes con enfermedades sistémicas. En muchas ocasiones exige la explantación completa del sistema, incluso con esternotomía media.

5.3 EVENTOS

Durante el seguimiento de los 658 pacientes se han documentado 17436 episodios arrítmicos, en los cuales el dispositivo ha declarado episodio sostenido y ha aplicado la o las terapias programadas. Todos ellos han sido analizados y calificados como adecuados o inadecuados de acuerdo a la morfología, al inicio, a la estabilidad y a la respuesta a la terapia administrada, y finalmente de acuerdo a la experiencia del investigador.

Del total, el 88% corresponden a episodios analizados y calificados como adecuados. No se especifica si el ritmo corresponde a taquicardia ventricular monomorfa o fibrilación ventricular. Aunque clínicamente es importante esta distinción, en los pacientes portadores de DAI no se

refleja la misma situación. Es sabido que muchos episodios de muerte súbita por fibrilación ventricular están precedidos de la existencia de taquicardia ventricular monomorfa que degenera posteriormente en fibrilación. Dado que el DAI reconoce, trata y termina la taquicardia en segundos, no es posible determinar si ese episodio concreto, que se inicia como taquicardia, persistiría como tal o degeneraría en fibrilación pasado más tiempo.

246 pacientes (40%) no han presentado episodios arrítmicos. Sin embargo, este dato aislado tiene escasa relevancia, ya que los tiempos de seguimiento son muy diferentes.

Como factores de riesgo para la aparición de episodios arrítmicos se analizan las variables clínicas y demográficas.

Se comprueba que la incidencia de arritmias es mayor en los pacientes con indicación terapéutica. Obviamente aquellos enfermos que ya tienen un mecanismo arrítmico establecido tienen una mayor probabilidad de recidiva, que aquellos en los que solo suponemos que en algún momento lo tendrán.

Existen también diferencias entre grupos por edad, sexo, fracción de eyección y duración del QRS, sin que se aprecien en la comparación por cardiopatía de base isquémica/no isquémica.

La probabilidad de que suceda algún evento arrítmico según diferentes características clínicas ha sido estudiada en múltiples series tanto retrospectivas como prospectivas, (214-223), con resultados similares. Sin embargo la comparación es difícil ya que los puntos de corte para transformar variables continuas, como edad, anchura de QRS y fracción de eyección, en dicotómicas, varían de un trabajo a otro y los resultados se distorsionan.

Otras series anteriores ya registraron la ausencia de significación entre cardiopatía isquémica/no isquémica en la aparición de episodios.(176, 224)

El sexo masculino, fracción de eyección menor de 35%, QRS mayor de 140 mseg e indicación terapéutica se confirman como los predictores confirmados para presentar arritmias en los portadores de DAI.

El 12% restante de los episodios se han clasificado como inapropiados. En ensayos clínicos y series aisladas este porcentaje es varía entre 10 y 23%. (216, 225, 226)

El hecho que la incidencia de esta serie esté en la parte baja del rango responde a una reprogramación sistemática en todos los pacientes que reciben terapia inadecuada. La programación individualizada, con ajustes cuando se considere necesario y la utilización de tiempos de detección prolongados, consigue mantener los porcentajes de terapias inadecuadas en valores menores al 15%, como se ha demostrado en varios trabajos muy recientes(227, 228).

La causa más frecuente de estos episodios erróneos en todos los registros, son las taquicardias de origen supraventricular, especialmente fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida(229-233). Otros orígenes son el sobresensado de actividad cardíaca o extracardíaca(234-236).

Una causa, que en los últimos años se ha agravado considerablemente, de choque inadecuados es el sobresensado por deterioro/fractura del electrodo. (230, 237, 238)

Un aspecto poco analizado en estas series es el momento de aparición del primer evento arrítmico tras la implantación del DAI y sin embargo en el análisis de utilidad clínica resulta primordial.

Si consideramos que la indicación principal de implantar un DAI es prevenir la muerte por una arritmia ventricular, debemos pensar que cualquier episodio, incluido el primero, puede ser el que cause la muerte.

Esta afirmación no es la verdad completa, ya que alguno de los episodios será una taquicardia sostenida no mortal o incluso una taquicardia que se autolimita en pocos minutos, pero no podemos predecir cómo se comportará cada uno de los episodios que el paciente padezca en el futuro.

Con esta premisa, la eficacia clínica del DAI queda demostrada cuando detecta y termina el primer episodio que presente un paciente. Que presente solo uno o muchos episodios no varía

este parámetro, ya que el paciente solo presentará un segundo episodio si sobrevive al primero. Pocos estudios registran de forma sistemática este tiempo hasta el primer episodio(219).

Según la metodología de análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, a los 32 meses del implante la mitad de los pacientes habrán presentado el primer episodio tratado por el DAI. Atendiendo a los episodios calificados como adecuados este plazo se alarga hasta 39 meses.

De cara a un análisis de utilidad de cada uno de los dispositivos, el parámetro más interesante es la proporción de pacientes que ha "utilizado" el DAI. A los 60 meses, duración prevista de la batería, el 60% de los pacientes se han beneficiado de llevar un DAI. Existe una pequeña diferencia si consideramos todos los episodios o solo episodios adecuados.

Cuando analizamos este parámetro con relación a distintas variables se puede apreciar diferencias significativas por sexo y por motivo de implante.

Entre los pacientes masculinos, a los 3 años del implante la mitad han sufrido un episodio de arritmia ventricular, mientras que en mujeres transcurren 6 años hasta alcanzar el 50% de pacientes con episodios.

Este dato, al igual que la mayor incidencia de arritmias en hombres que mujeres, debe ser asumido con cautela, ya que la proporción Hombre/Mujer es muy desbalanceada en esta serie y en todos los registros publicados.

Paradójicamente, no existen diferencias por edad, fracción de eyección, ni duración del QRS para la precocidad de aparición del primer episodio, aunque existían en el número de episodios.

La confirmación se obtiene en el análisis de regresión logística, donde solo el tipo de indicación terapéutico/profiláctico y el sexo están presentes en la ecuación para el modelo predictivo de presentar episodios a lo largo del seguimiento.

5.4 MORTALIDAD

La mortalidad total de la serie es del 27,81%, con una supervivencia media esperada de aproximadamente 10 años.

La causa más frecuente de fallecimiento está en relación con el deterioro progresivo de la función cardíaca, aunque con una edad superior a 70 años en un tercio de los pacientes, se añaden otras causas degenerativas y tumorales. De hecho en la comparación por grupos se aprecian diferencias significativas solo por estos factores. La edad superior a 70 años y la FE menor del 35 % suponen una probabilidad menor de supervivencia.

Estos resultados son compatibles con los hallados otros registros(219, 239, 240)

En los últimos años se ha discutido mucho respecto al efecto deletéreo de los choques del DAI sobre la mortalidad(241-244). Se plantea que los choques causarían por sí mismos deterioro de la función mecánica cardíaca y acelerarían la muerte. No es fácil determinar el orden de los acontecimientos. Un paciente con una cardiopatía severa siempre tendrá más arritmias y más choques, y mayor probabilidad de muerte.

En esta serie los pacientes fallecidos presentan un número mayor de choques. Y analizados de forma comparativa aquellos con más de 4 choques y cuando el primero sucede antes de los 6 meses presentan una mayor mortalidad.

Probablemente estos datos reflejan que los pacientes con más arritmias, y por tanto más choques, son pacientes más enfermos y se mueren antes.

Las últimas revisiones parecen apuntar en esta dirección y no en que los choques actúen como aceleradores de la muerte.(245, 246)

5.5 COSTE-EFECTIVIDAD

La creciente utilización de terapia con DAI supone un gasto muy importante. El desfibrilador automático implantable es un dispositivo muy caro por unidad y ha estado siempre bajo vigilancia por parte de las autoridades sanitarias. Probablemente se le ha exigido una mayor

"rentabilidad" que a otras terapias también muy caras (estatinas, antiagregantes, etc.), pero como el gasto se reparte a lo largo del tiempo aparenta ser menor.

Desde un punto de vista puramente economicista, el gasto mejor empleado sería aquel DAI que evita la muerte en los primeros días-meses de su implante y el peor cuando el dispositivo no tenido ninguna utilidad, ya sea por fallecimiento por otra causa o por agotamiento de la batería, sin que el paciente haya presentado una arritmia antes de tener que ser sustituido.

Al fin previsto del generador permanecen vivos el 70% de los pacientes.

La probabilidad de presentar al menos un episodio antes del agotamiento de la batería en la serie general es 62,87% y el 50% lo habrá presentado antes de los 3 años desde el implante.

Por subgrupos los pacientes con menor eficiencia para la duración de la batería, son las de sexo femenino y los de indicación profiláctica. Queda comentado antes que las diferencias por sexo presentan un sesgo importante que dificulta su análisis.

Centrando el análisis en la comparación entre indicación terapéutico/profiláctico, se aprecia una clara diferencia. En el brazo terapéutico, a los 60 meses más del 60% de los pacientes han presentado un episodio, sin embargo solo el 40% de los pacientes del grupo profiláctico. En el ensayo MADIT II(218) se analiza esta probabilidad a los 3,5 años desde el implante, con un resultado de 23,6% de los pacientes han presentado al menos 1 episodio. Este dato es idéntico al observado en la serie actual.

En cuanto al valor de coste-efectividad de la utilización del DAI, en pacientes de prevención primaria versus secundaria, tras la aplicación de los ciclos de Markov se obtienen unos costes parecidos en ambos grupos con una coste incremental en el grupo profiláctico de sólo 2000€, que supone el 6% del coste medio. Sin embargo la efectividad definida como años de vida ganados (AVG) es la mitad en el grupo profiláctico con un valor incremental de casi un año de vida ganado. (1,72 contra 0,79).

Por tanto la razón coste/efectividad es el doble del grupo terapéutico con respecto al profiláctico con valores de 19000€ versus 44000€ por año de vida ganado.

La metodología de ciclos de Markov se utiliza de forma habitual para el cálculo del coste-efectividad. En la literatura existen numerosas referencias a su utilización con pacientes portadores de DAI. La mayoría determinan el modelo comparando pacientes a los que se les implanta DAI, con pacientes sin DAI y que comparten características clínicas comunes.(247-263)

Ese escenario solo es realizable en estudios prospectivos, pero actualmente no es posible crear un grupo sin DAI, cuando está establecida la utilidad clínica del mismo. Se pueden crear de forma artificiosa grupos control sin DAI, mediante meta-análisis, utilizando los pacientes integrados en los grupos control de los ensayos clínicos multicéntricos internacionales(263), pero esa técnica desvirtuaría el objetivo principal del presente trabajo.

Ante la evidencia de la utilidad de la terapia con DAI en los pacientes de prevención secundaria, se realiza la comparación con los pacientes de prevención primaria para conocer el posible sobrecoste de esta opción.

Puede ser discutible que horizonte de tiempo refleja mejor la efectividad de un tratamiento para una enfermedad no curable y progresiva (cardiopatía que padece cada paciente)(264). Quizá la expectativa de vida sea un dato más relevante, pero de nuevo el carácter retrospectivo de los datos lo hace difícil de aplicar.

Se escoge un tiempo de 5 años, como la duración prevista de la batería, dado que se intenta conocer la efectividad de cada unidad de coste.

Se ha decidido el umbral coste-beneficio en 30000 €/AVG por ser el más referenciado en los estudio realizados en España como se recoge en la publicación de 2002(265), pero realizar una comparación con ensayos internacionales resulta muy complicado, porque los umbrales límite

van hasta 45000-50000€ en España(266-268) y se elevan hasta 50000-80000€ en Europa(263) o 50000-100000\$ en USA(269).

Los resultados muestran una razón coste/efectividad de 18947,67 €/AVG para el implante por indicación terapéutica. Es claramente beneficiosa, incluso en el peor valor de umbral límite de 30000€, más discutible puede resultar la razón coste/efectividad en la indicación profiláctica.

Una razón coste/efectividad de 43806,65 €/AVG en el implante por indicación terapéutica, sería adecuado para la mayoría de los ensayos de los países de nuestra zona económica, pero supera el umbral utilizado en la metodología.

Otra forma de analizar el coste/efectividad de un terapia, sería utilizando valores relativos y no absolutos.

En los últimos años han surgido en España numerosos estudios que analizan el coste-efectividad de diferentes tratamientos o acciones preventivas(270-274). A pesar de una metodología similar es imposible realizar un análisis comparativo, sobre todo por la diferente valoración de los gastos asignados a cada intervención y por los diferentes horizontes de tiempo para los cálculos.

Tampoco es posible una comparación con trabajos internacionales, por razones ya expuestas de umbrales de efectividad más elevados, y sobre todo por el diferente costo de los procedimientos en cada país.

Otro factor que distorsiona las comparaciones es el valor del DAI. Siendo el dispositivo una parte muy importante del costo total, cuando este se valora por 10.000€ en un estudio internacional europeo(275) o, incluyendo gastos de implante, en 13.000€ en un estudio griego(276), cualquier comparación de costo de AVG partiendo de un coste del DAI de 20.000€ es imposible.

Desde 2008 el escenario se ha modificado de forma sustancial.

La composición química de las baterías ha cambiado y su longevidad prevista se ha prolongado a 9-11 años en los modelos unicamerales. Este dato no afecta a los resultados obtenidos, pero afectará sustancialmente a la eficiencia de esta terapia en los próximos años.

En un horizonte temporal de 10 años, la mitad de los pacientes no precisarán un nuevo dispositivo, ya que la mediana de la supervivencia es de 129 meses. Si circunscribimos este análisis al grupo mayoritario (fracción de eyección menor de 35%) solo precisaran un recambio el 20%.

Observado desde la utilidad antiarrítmica, también se mejora, ya que para la misma unidad de costo, el DAI, la probabilidad de que sea utilizado antes de que se agote aumenta.

En la serie general, con una duración de batería de 10 años, el 80% de los pacientes habrán presentado al menos un episodio de arritmia ventricular.

En el brazo de indicación profiláctica, pasa de una probabilidad de presentar el primer episodio antes del recambio de 40% a una probabilidad de 63%.

La influencia en los costos de esta mayor duración, y por tanto menor necesidad de recambios en un futuro a 5 años (Figura Add.1), es obvia. Otros autores con un horizonte a 15 años la han cuantificado en un 30% del precio total.(275)

En 2012 se produce un descenso en el precio/unidad de los dispositivos.

Trasladando este cambio a los modelos de Markov los nuevos valores de Coste por AVG sitúan el grupo terapéutico en 14.359€/AVG y el grupo profiláctico en 33.794€/AVG.

Aún la razón coste-efectividad media en el grupo profiláctico es mayor que el límite umbral de 30.000€, pero si asociáramos la mayor duración del generador (menor precio/día) esta razón coste-efectividad estaría por debajo del umbral.

Un dato quizá más demostrativo de la variación del coste de esta terapia es que hasta 2008, con un valor medio de 20.000 € cada unidad para su utilización durante 5 años, el coste por día es de 11€. En la situación actual de menor precio y mayor longevidad, el coste por día es de 4,3€.

Es posible comparar este valor con el coste diario de otras terapias, como el tratamiento farmacológico de la osteoporosis postmenopáusicas (entre 3 y 14€/día)(277), el tratamiento con insulina (4€/día)(278) o el tratamiento en prevención secundaria con estatinas (2-3,8€/día)(279)

Considerar si, para los Sistemas Nacionales de Salud pública, 4€/día es un precio excesivo o no, queda fuera de los objetivos de este trabajo, pero aparentemente es un precio irrisorio cuando se baraja la posibilidad de evitar una muerte.

CONCLUSIONES

La probabilidad de que un paciente portador de DAI presente un episodio arrítmico, sensado y tratado por el dispositivo, crece con el tiempo y llega al 60% a los 5 años y al 80 % a los 10 años.

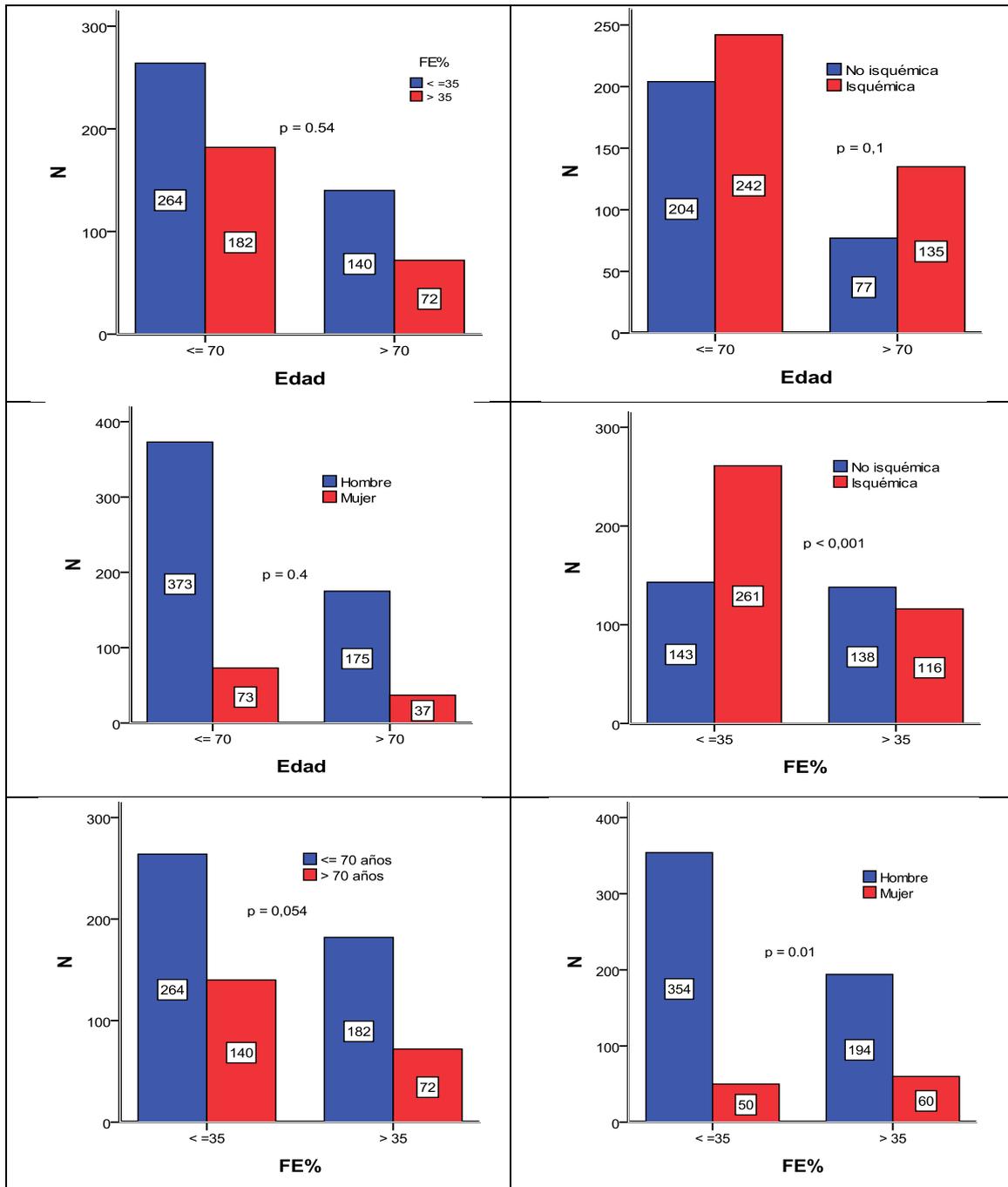
La indicación terapéutica, el sexo masculino, anchura de QRS mayor de 120 mseg, edad y fracción de eyección aparecen como factores que determinan la aparición de eventos arrítmicos. Sin embargo solo el tipo de indicación y sexo son factores determinantes en el análisis multivariante.

El coste-efectividad presenta un valor de 18.947,67€/AVG en el grupo de indicación terapéutica y de 43.803,65€/AVG en el grupo de indicación profiláctica a los 5 años. Con un horizonte de 10 años los valores pasan a 14.359,35€/AVG y 33.794,59€/AVG.

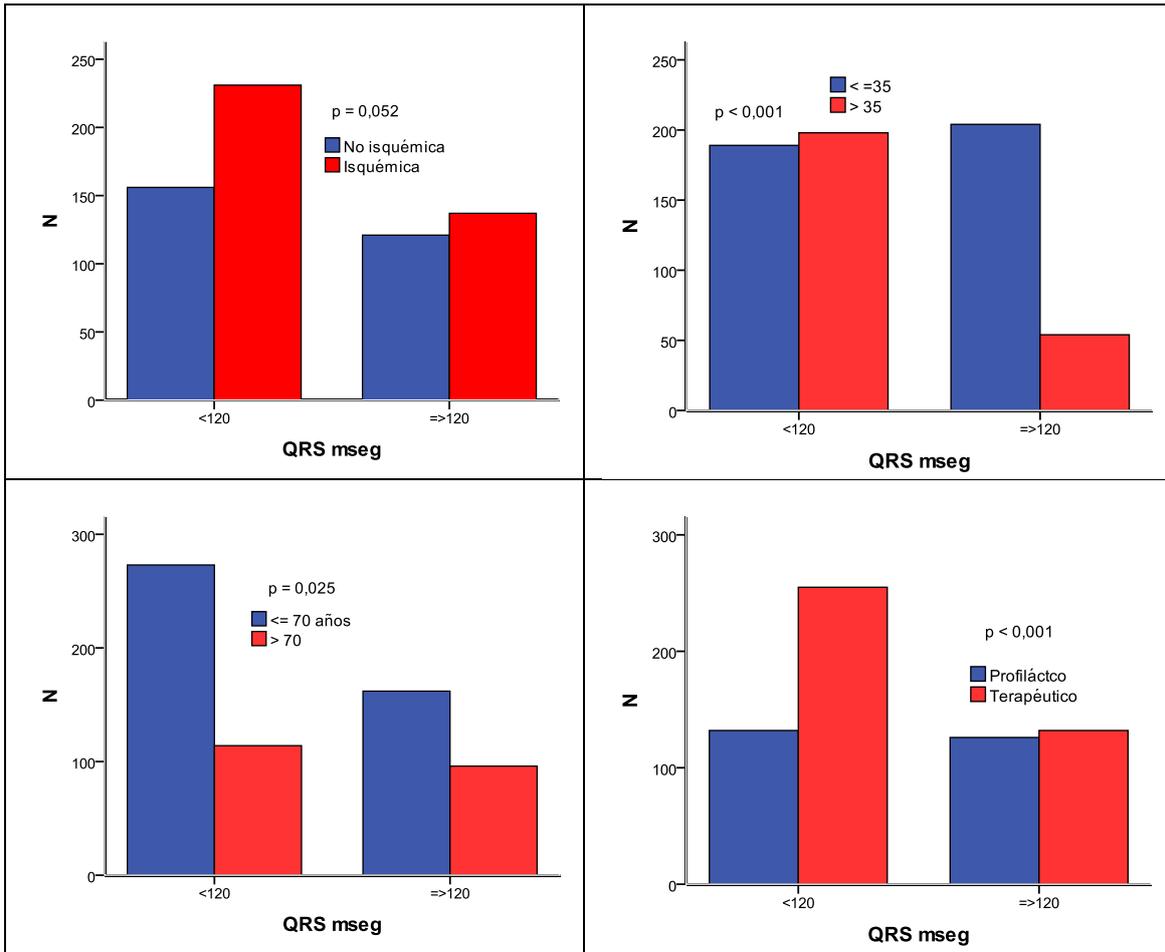
Con un valor de 30.000€/AVG como adecuado, la indicación terapéutica es ampliamente efectiva y la indicación profiláctica se sitúa en el límite.

ANEXOS

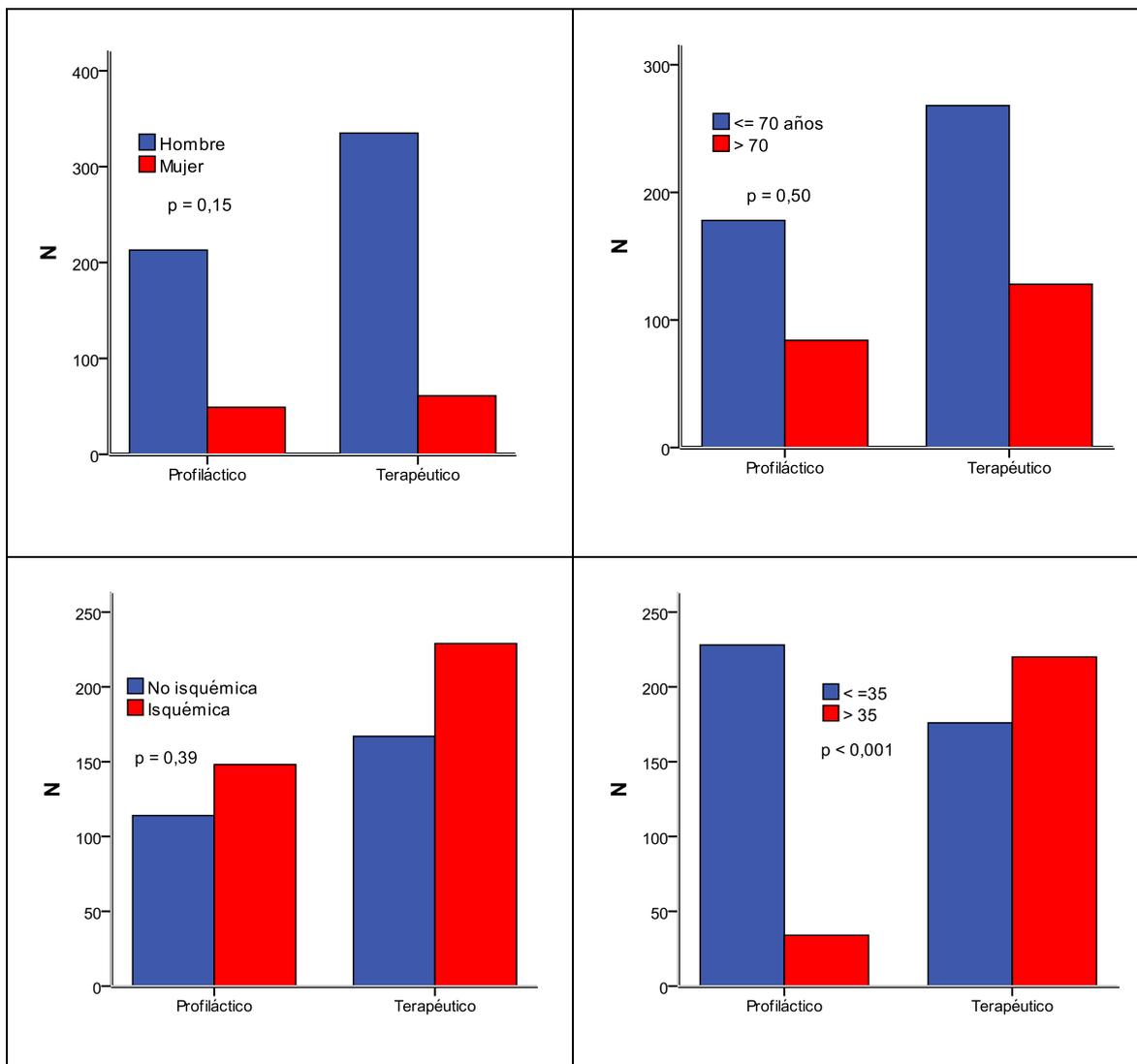
7.1 DEMOGRAFÍA



Anexo 7.1-6 Distribución por grupos de la muestra a estudio. Los hombres y los portadores de cardiopatía isquémica presentan peor función cardiaca, no existiendo diferencias por otros factores.



Anexo 7.7-10 Distribución por grupos según la duración del QRS. Diferencias significativas entre grupos por edad, fracción de eyección y motivo de implante



Anexo 7.11-14 Distribución por grupos de la muestra a estudio. En el grupo Profiláctico la proporción de pacientes con fracción de eyección conservada es significativamente mayor.

7.2 ACTIVIDAD

	Biotronik	Boston	Medtronic	Sorin	St. Jude	Total
Primoimpante	110	309	97	22	120	658
Recambio	68	109	38	41	45	301
Total	178	418	135	63	165	959

Anexo 7.15 Distribución por fabricante de dispositivo y tipo de intervención

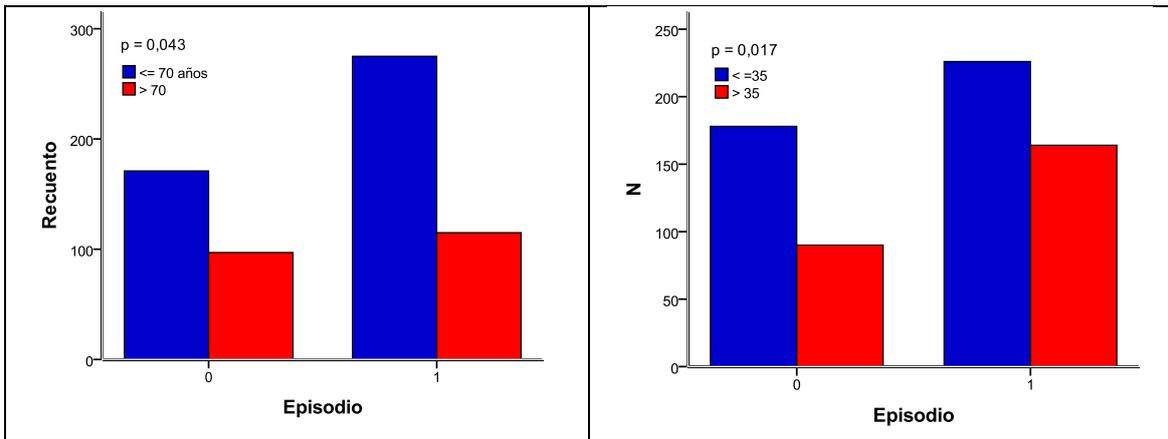
Motivo Implante * año			Tipo intervención * año			
	Profil.	Terap.	Total	Primoimpl.	Recambio	Total
1994	0	2	2	2	0	2
1995	0	3	3	3	0	3
1996	0	8	8	8	0	8
1997	3	10	13	13	0	13
1998	0	12	12	12	0	12
1999	0	17	17	17	2	19
2000	3	20	23	23	11	34
2001	0	24	24	24	10	34
2002	4	28	32	32	5	37
2003	7	31	38	38	16	54
2004	15	43	58	58	13	71
2005	31	36	67	67	18	85
2006	36	37	73	73	22	95
2007	41	37	78	78	26	104
2008	42	34	76	76	46	122
2009	48	41	89	89	44	133
2010	32	13	45	45	52	97
2011				0	36	36
Total	262	396	658	658	301	959

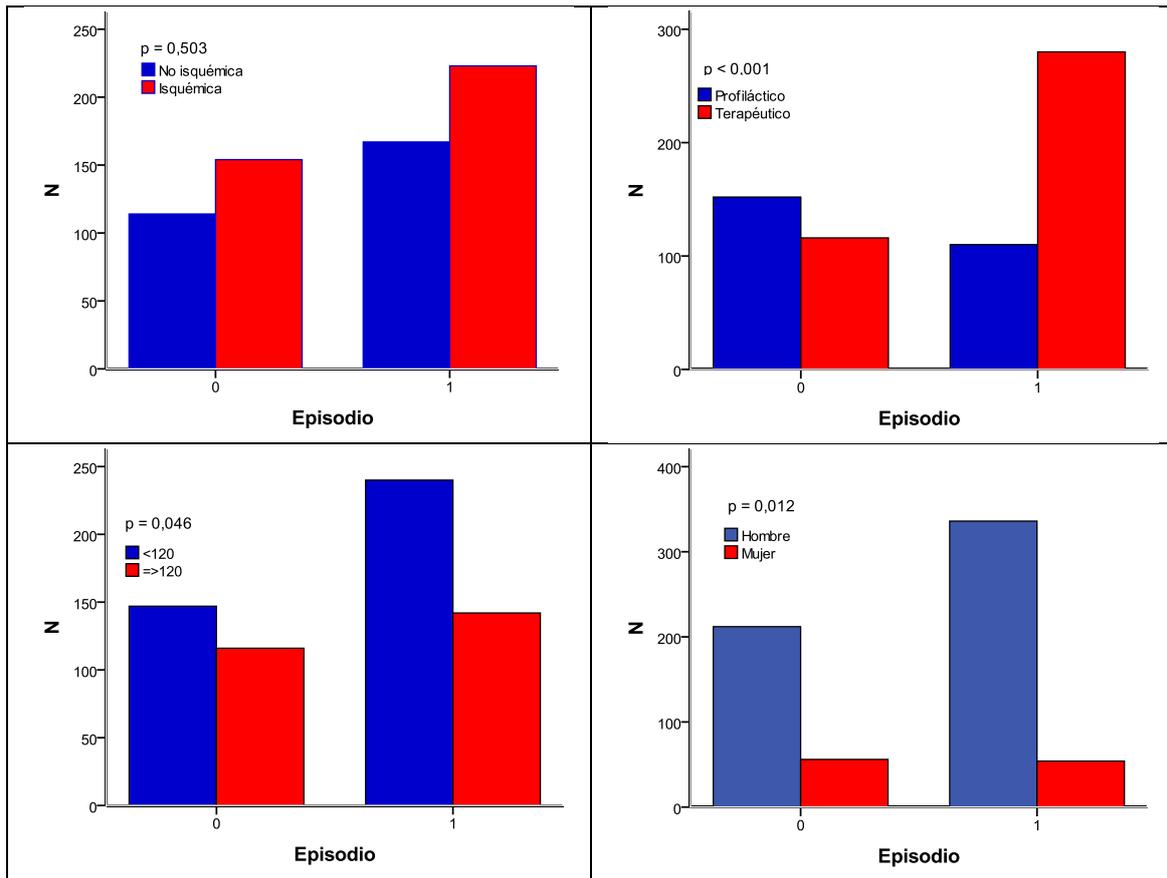
Anexo 7.16-17 Número de dispositivos implantados anualmente. *Profil:* Implantados por indicación profiláctica. *Terap:* Implantados por indicación terapéutica. *Primoimpl.:* Primoimplante.

	Fabricante					Total
	Boston	Biotronik	St. Jude Med	Medtronic	Sorin	
1994	2	0	0	0	0	2
1995	3	0	0	0	0	3
1996	8	0	0	0	0	8
1997	12	0	0	1	0	13
1998	12	0	0	0	0	12
1999	19	0	0	0	0	19
2000	34	0	0	0	0	34
2001	27	2	3	1	1	34
2002	27	4	4	2	0	37
2003	28	7	12	5	2	54
2004	34	10	16	9	2	71
2005	33	19	20	11	2	85
2006	33	20	17	22	3	95
2007	37	22	17	22	6	104
2008	32	32	25	22	11	122
2009	42	29	28	19	15	133
2010	27	23	19	13	15	97
2011	8	10	4	8	6	36
Total	418	178	165	135	63	959

Anexo 7. 18

7.3 EVENTOS

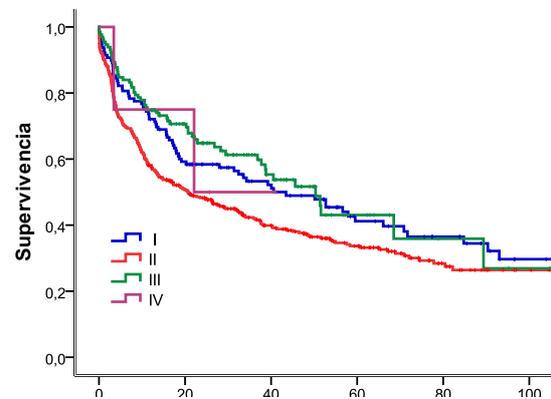
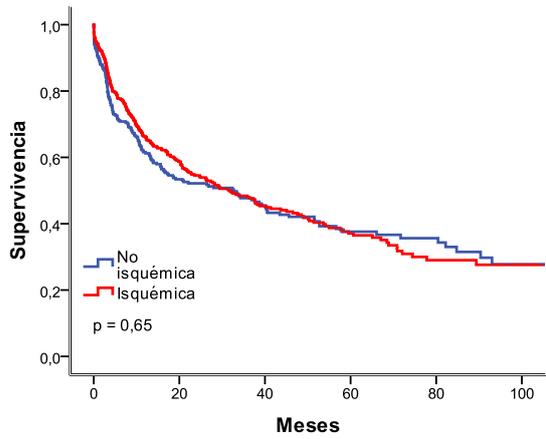
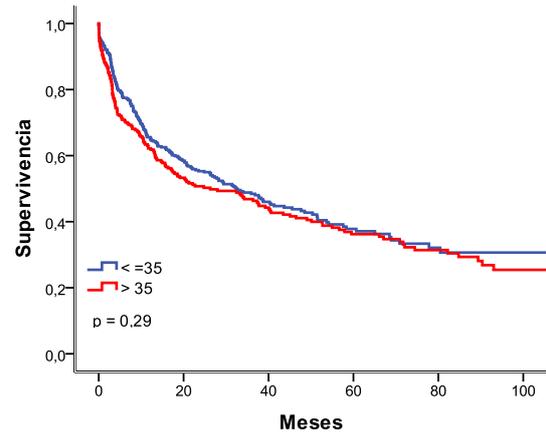
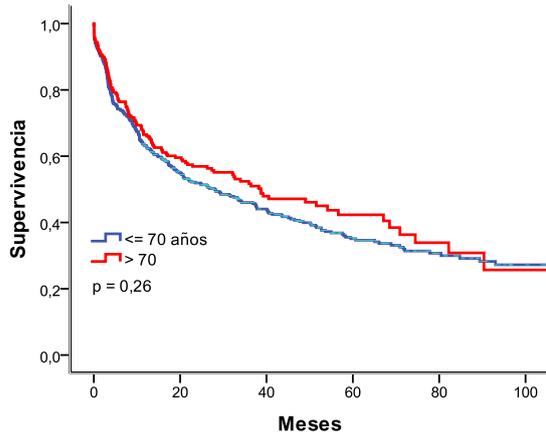




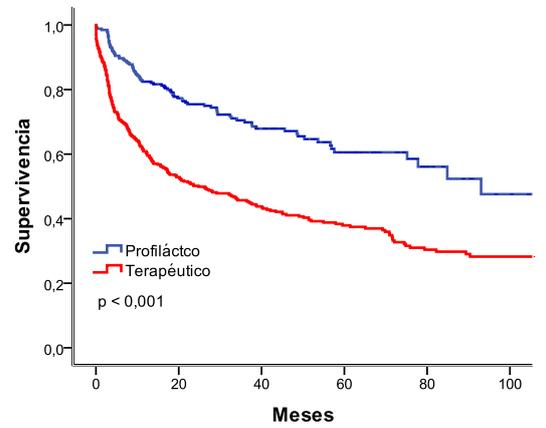
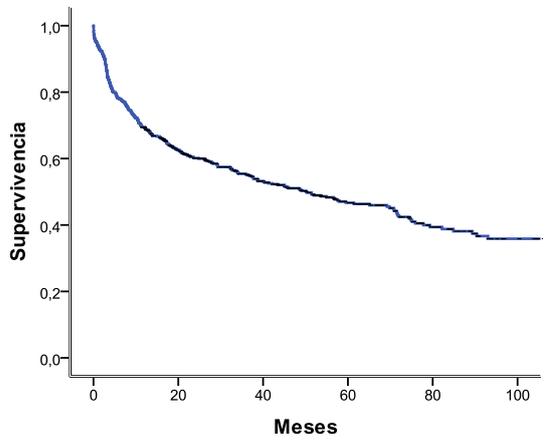
Anexo 7.19-24 Existencia de episodios de arritmias detectadas y tratadas por el DAI según diferentes variables clínicas y demográficas. Excepto por tipo de cardiopatía existen diferencias en todas las comparativas. 0= No episodios. 1= Episodio.

	Meses 1º Episodio	Meses 1º episodio No Adecuado	Meses 1º Choque
N	390	390	390
Media	16,75	57,78	34,50
Mediana	8,98	51,50	19,48
Desv. típ.	20,990	46,101	37,401
Máximo	116	213	189
Percentiles			
25	3,03	18,84	5,42
50	8,98	51,50	19,48
75	21,09	83,15	52,38

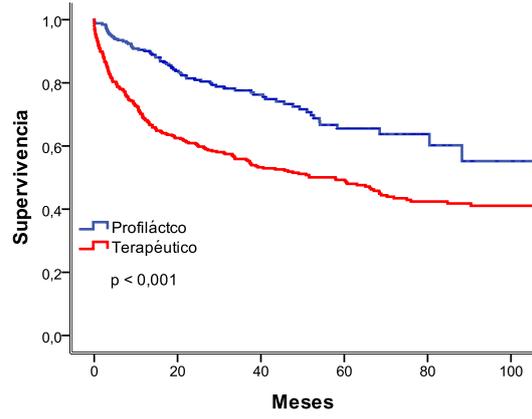
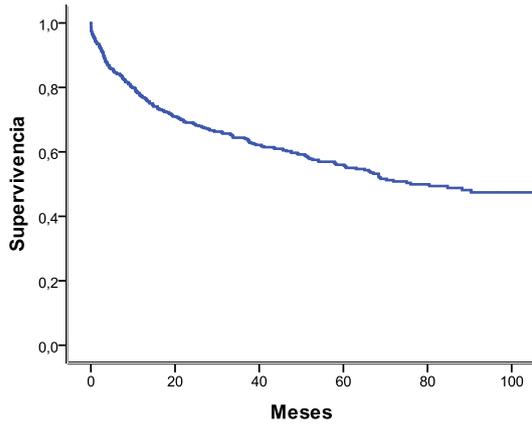
Anexo 7. 25 Meses hasta aparición de episodios y choque.



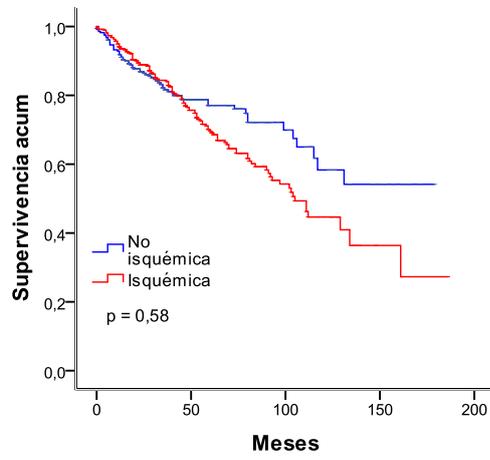
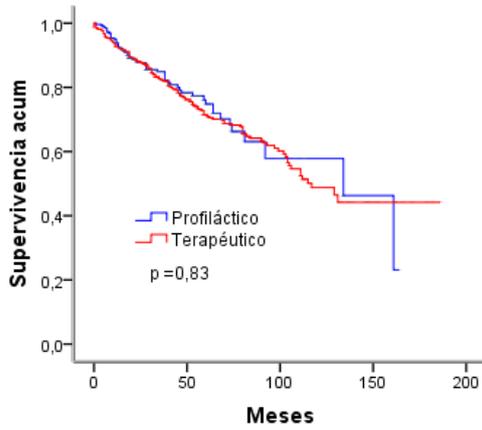
Anexo 7.26 Meses hasta la aparición del primer episodio. Comparativa por variables clínicas. No se observan diferencias entre grupos.



Anexo 7.27 Meses hasta primer tratamiento con estimulación antitaicardia.



Anexo 7.28 Meses hasta primer tratamiento con choque.



Anexo 7.29 No existen diferencias de mortalidad entre grupos por motivo de implantación ni por cardiopatía de base.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fishman GI, Chugh SS, Dimarco JP, Albert CM, Anderson ME, Bonow RO, et al. Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop. *Circulation*. 2010;122(22):2335-48.
2. Chugh SS, Reinier K, Teodorescu C, Evanado A, Kehr E, Al Samara M, et al. Epidemiology of sudden cardiac death: clinical and research implications. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008;51(3):213-28.
3. Chugh SS. Early identification of risk factors for sudden cardiac death. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(6):318-26.
4. Nichol G, Thomas E, Callaway CW, Hedges J, Powell JL, Aufderheide TP, et al. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA*. 2008;300(12):1423-31.
5. Porres Aracama JM, Marco Garde P. Muerte subita cardiaca y MADIT II. *Med Intensiva*. 2003;27(6):410-6.
6. Bertoia ML, Allison MA, Manson JE, Freiberg MS, Kuller LH, Solomon AJ, et al. Risk factors for sudden cardiac death in post-menopausal women. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(25):2674-82.
7. Kuller LH. Sudden death--definition and epidemiologic considerations. *Prog Cardiovasc Dis*. 1980;23(1):1-12.
8. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation*. 2001;104(18):2158-63.
9. Chugh SS, Jui J, Gunson K, Stecker EC, John BT, Thompson B, et al. Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(6):1268-75.
10. Rea TD, Pearce RM, Raghunathan TE, Lemaitre RN, Sotoodehnia N, Jouven X, et al. Incidence of out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol*. 2004;93(12):1455-60.
11. Marrugat J, Elosua R, Gil M. [Epidemiology of sudden cardiac death in Spain]. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52(9):717-25.
12. Villar J. [The cause of death: errors in the death certificate]. *Med Clin (Barc)*. 1989;93(12):463-6.
13. Estadística INd. Available from: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p417/&file=inebase>.
14. Podrid PJ CJ. Pathophysiology and etiology of sudden cardiac arrest. UptoDate2012 [updated jul 27,2012]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-and-etiology-of-sudden-cardiac-arrest>.
15. Bayés de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J*. 1989;117(1):151-9.
16. Dubner SJ, Pinski S, Palma S, Elencwajg B, Tronze JE. Ambulatory electrocardiographic findings in out-of-hospital cardiac arrest secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1989;64(12):801-6.
17. Wood MA, Stambler BS, Damiano RJ, Greenway P, Ellenbogen KA. Lessons learned from data logging in a multicenter clinical trial using a late-generation implantable cardioverter-defibrillator. The Guardian ATP 4210 Multicenter Investigators Group. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(7):1692-9.
18. Cummins RO, Ornato JP, Thies WH, Pepe PE. Improving survival from sudden cardiac arrest: the "chain of survival" concept. A statement for health professionals from the Advanced Cardiac Life Support Subcommittee and the Emergency Cardiac Care Committee, American Heart Association. *Circulation*. 1991;83(5):1832-47.
19. Thompson WL, Bellamy R, Cummins RO, Deloos HH, Dick W, Kochanek PM, et al. Funding resuscitation research. *Crit Care Med*. 1996;24(2 Suppl):S90-4.

20. Tovar OH, Jones JL. Electrophysiologic deterioration after one-minute fibrillation increases relative biphasic defibrillation efficacy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2000;11(6):645-51.
21. Pouleur AC, Barkoudah E, Uno H, Skali H, Finn PV, Zelenkofske SL, et al. Pathogenesis of sudden unexpected death in a clinical trial of patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *Circulation*. 2010;122(6):597-602.
22. Luceri RM, Habal SM, Castellanos A, Thurer RJ, Waters RS, Brownstein SL. Mechanism of death in patients with the automatic implantable cardioverter defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1988;11(11 Pt 2):2015-22.
23. Mitchell LB, Pineda EA, Titus JL, Bartosch PM, Benditt DG. Sudden death in patients with implantable cardioverter defibrillators: the importance of post-shock electromechanical dissociation. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(8):1323-8.
24. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SN, Dhainaut JF, et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 1997;336(23):1629-33.
25. Drory Y, Turetz Y, Hiss Y, Lev B, Fisman EZ, Pines A, et al. Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age. *Am J Cardiol*. 1991;68(13):1388-92.
26. Chugh SS, Kelly KL, Titus JL. Sudden cardiac death with apparently normal heart. *Circulation*. 2000;102(6):649-54.
27. Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest With Apparently Normal Heart Need for Definition and Standardized Clinical Evaluation. Consensus Statement of the Joint Steering Committees of the Unexplained Cardiac Arrest Registry of Europe* and of the Idiopathic Ventricular Fibrillation Registry of the United States.: *Circulation*; 1997. p. 265-72.
28. Swerdlow CD, Bardy GH, McAnulty J, Kron J, Lee JT, Graham E, et al. Determinants of induced sustained arrhythmias in survivors of out-of-hospital ventricular fibrillation. *Circulation*. 1987;76(5):1053-60.
29. Freedman RA, Swerdlow CD, Soderholm-Difatte V, Mason JW. Clinical predictors of arrhythmia inducibility in survivors of cardiac arrest: importance of gender and prior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12(4):973-8.
30. Lo YS, Cutler JE, Blake K, Wright AM, Kron J, Swerdlow CD. Angiographic coronary morphology in survivors of cardiac arrest. *Am Heart J*. 1988;115(4):781-5.
31. Poole JE, Mathisen TL, Kudenchuk PJ, McAnulty JH, Swerdlow CD, Bardy GH, et al. Long-term outcome in patients who survive out of hospital ventricular fibrillation and undergo electrophysiologic studies: evaluation by electrophysiologic subgroups. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16(3):657-65.
32. Gomes JA, Winters SL, Stewart D, Horowitz S, Milner M, Barreca P. A new noninvasive index to predict sustained ventricular tachycardia and sudden death in the first year after myocardial infarction: based on signal-averaged electrocardiogram, radionuclide ejection fraction and Holter monitoring. *J Am Coll Cardiol*. 1987;10(2):349-57.
33. Kanovsky MS, Falcone RA, Dresden CA, Josephson ME, Simson MB. Identification of patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction: signal-averaged electrocardiogram, Holter monitoring, and cardiac catheterization. *Circulation*. 1984;70(2):264-70.
34. Denniss AR, Richards DA, Cody DV, Russell PA, Young AA, Cooper MJ, et al. Prognostic significance of ventricular tachycardia and fibrillation induced at programmed stimulation and delayed potentials detected on the signal-averaged electrocardiograms of survivors of acute myocardial infarction. *Circulation*. 1986;74(4):731-45.
35. Borggrefe M, Seipel L, Breithardt G. [Clinical and electrophysiologic findings in patients with syncope following myocardial infarct]. *Z Kardiol*. 1984;73(5):297-303.
36. Breithardt G, Borggrefe M. Induced arrhythmias in clinical decision making. *Eur Heart J*. 1984;5 Suppl B:35-42.
37. Waldo AL, Akhtar M, Brugada P, Henthorn RW, Scheinman MM, Ward DE, et al. The minimally appropriate electrophysiologic study for the initial assessment of patients with

- documented sustained monomorphic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 1985;6(5):1174-7.
38. Braat SH, de Zwaan C, Brugada P, Wellens HJ. Value of left ventricular ejection fraction in extensive anterior infarction to predict development of ventricular tachycardia. *Am J Cardiol.* 1983;52(7):686-9.
 39. Brugada P, Wellens HJ. Programmed electrical stimulation of the heart: how, when and where. *Med Prog Technol.* 1983;9(4):201-8.
 40. Brugada P, Wellens HJ. Entrainment as an electrophysiologic phenomenon. *J Am Coll Cardiol.* 1984;3(2 Pt 1):451-4.
 41. Stevenson WG, Brugada P, Waldecker B, Zehender M, Wellens HJ. Clinical, angiographic, and electrophysiologic findings in patients with aborted sudden death as compared with patients with sustained ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation.* 1985;71(6):1146-52.
 42. Wellens HJ, Lie KI, Durrer D. Further observations on ventricular tachycardia as studied by electrical stimulation of the heart. Chronic recurrent ventricular tachycardia and ventricular tachycardia during acute myocardial infarction. *Circulation.* 1974;49(4):647-53.
 43. Wellens HJ, Schuilenburg RM, Durrer D. Electrical stimulation of the heart in patients with ventricular tachycardia. *Circulation.* 1972;46(2):216-26.
 44. de Chillou C, Sadoul N, Bizeau O, Feldmann L, Gazakur  E, Isma l M, et al. Prognostic value of thrombolysis, coronary artery patency, signal-averaged electrocardiography, left ventricular ejection fraction, and Holter electrocardiographic monitoring for life-threatening ventricular arrhythmias after a first acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1997;80(7):852-8.
 45. Gosselink AT, Liem AL, Reiffers S, Zijlstra F. Prognostic value of predischARGE radionuclide ventriculography at rest and exercise after acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy or primary coronary angioplasty. The Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Clin Cardiol.* 1998;21(4):254-60.
 46. Horowitz LN, Harken AH, Kastor JA, Josephson ME. Ventricular resection guided by epicardial and endocardial mapping for treatment of recurrent ventricular tachycardia. *N Engl J Med.* 1980;302(11):589-93.
 47. Harken AH, Horowitz LN, Josephson ME. Comparison of standard aneurysmectomy and aneurysmectomy with directed endocardial resection for the treatment of recurrent sustained ventricular tachycardia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1980;80(4):527-34.
 48. Harken AH, Horowitz LN, Josephson ME. The surgical treatment of ventricular tachycardia. *Ann Thorac Surg.* 1980;30(5):499-508.
 49. Lie KI, Wellens HJ, Liem KL, David GK, Schuilenburg RM, B r FW, et al. [Surgical therapy of ventricular arrhythmia in acute myocardial infarct not responding to drug or electric therapy]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1976;120(52):2311-6.
 50. Collins JJ. Surgery for intractable ventricular arrhythmias. *N Engl J Med.* 1980;302(11):627-8.
 51. Surgery for ventricular tachycardia. *Lancet.* 1980;1(8168 Pt 1):579.
 52. Cox JL. Patient selection criteria and results of surgery for refractory ischemic ventricular tachycardia. *Circulation.* 1989;79(6 Pt 2):1163-77.
 53. Cox JL. Ventricular tachycardia surgery: a review of the first decade and a suggested contemporary approach. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;1(1):97-103.
 54. Fontaine G, Guiraudon G, Frank R. Ventricular resection for recurrent ventricular tachycardia. *N Engl J Med.* 1980;303(6):339.
 55. Fontaine G. Surgery for ventricular tachycardia. The view from Paris. *Int J Cardiol.* 1982;1(5-6):351-9.
 56. Harken AH. Surgery for ventricular tachycardia. The view from Philadelphia. *Int J Cardiol.* 1982;1(5-6):361-9.
 57. Josephson ME, Horowitz LN, Spielman SR, Greenspan AM, VandePol C, Harken AH. Comparison of endocardial catheter mapping with intraoperative mapping of ventricular tachycardia. *Circulation.* 1980;61(2):395-404.

58. Josephson ME, Horowitz LN, Harken AH. Surgery for recurrent sustained ventricular tachycardia associated with coronary artery disease: the role of subendocardial resection. *Ann N Y Acad Sci.* 1982;382:381-95.
59. Kenaan G, Mendez AM, Zubiato P, Gray R, Kay JH. Surgery for ventricular tachycardia unresponsive to medical treatment. *Chest.* 1973;64(5):574-8.
60. Kim YH, O'Nunain S, Ruskin JN, Garan H. Nonpharmacologic therapies in patients with ventricular tachyarrhythmias. Catheter ablation and ventricular tachycardia surgery. *Cardiol Clin.* 1993;11(1):85-96.
61. Klein H, Frank G, Werner PC, Ebner H, Borst HG, Lichtlen PR. [Results of electrophysiologically guided surgery in ventricular tachycardia]. *G Ital Cardiol.* 1983;13(4):318-22.
62. Martinelli L, Goggi C, Graffigna A, Salerno JA, Chimienti M, Klersy C, et al. The role of surgery in the treatment of post-infarction ventricular tachycardia. A 5 year experience. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1987;28(4):374-9.
63. Rozanski JJ, Castellanos A, Vargas A, Miki R, Kushman B, Myerburg RJ. Ventricular resection for recurrent ventricular tachycardia. *N Engl J Med.* 1980;303(6):339.
64. Smith WM, Ideker RE, Kinicki RE, Harrison L. A computer system for the intraoperative mapping of ventricular arrhythmias. *Comput Biomed Res.* 1980;13(1):61-72.
65. Trappe HJ, Klein H, Wenzlaff P, Frank G, Siclari F, Fieguth HG, et al. [Long-term follow-up of anti-tachycardia surgery in patients with ventricular tachycardia]. *Med Klin (Munich).* 1993;88(1):1-8.
66. Watanabe S, Koyanagi H, Endo M, Shiikawa A, Yagi Y, Nakano H, et al. [Direct arrhythmia surgery in ventricular tachycardia: an experience with 18 consecutive patients]. *Kyobu Geka.* 1989;42(4):270-80.
67. Hartzler GO. Electrode catheter ablation of refractory focal ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 1983;2(6):1107-13.
68. Fontaine G, Tonet JL, Frank R, Gallais Y, Farenq G, Grosogeat Y. [Endocavitary fulguration. A new method of treating arrhythmia?]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 1984;33(8):543-61.
69. Breithardt G, Borggrefe M, Karbenn U, Schwarzmaier J, Laucevicius A. [Therapy of refractory ventricular tachycardia by transvenous electrical ablation]. *Z Kardiol.* 1986;75(2):80-90.
70. Davis MJ, Murdock C. Radiofrequency catheter ablation of refractory ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1988;11(6 Pt 1):725-9.
71. Fontaine G, Tonet JL, Frank R, Lacroix H, Farenq G, Gallais Y, et al. [Emergency treatment of chronic ventricular tachycardia after myocardial infarction by endocavitary fulguration]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1985;78(7):1037-43.
72. Haissaguerre M, Warin JF, Lemétayer P, Guillem JP, Blanchot P. [Treatment of refractory ventricular tachycardia using cumulative high-energy fulguration]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1988;81(7):879-86.
73. Borggrefe M, Breithardt G, Podczeczek A, Rohner D, Budde T, Martinez-Rubio A. Catheter ablation of ventricular tachycardia using defibrillator pulses: electrophysiological findings and long-term results. *Eur Heart J.* 1989;10(7):591-601.
74. Huang SK, Bazgan ID, Marcus FI, Ewy GA. Endocardial catheter ablation for refractory ventricular tachycardia associated with coronary artery disease. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1987;10(5):1071-80.
75. Josephson ME, Miller JM, Marchlinski FE, Buxton AE. Nonpharmacologic therapy of ventricular tachycardia. *Clin Cardiol.* 1988;11(3 Suppl 2):III7-21.
76. Haissaguerre M, Warin JF, Lemétayer P, Guillem JP, Blanchot P. Fulguration of ventricular tachycardia using high cumulative energy: results in thirty-one patients with a mean follow-up of twenty-seven months. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1989;12(1 Pt 2):245-51.
77. Morady F, Scheinman MM, Di Carlo LA, Davis JC, Herre JM, Griffin JC, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia with intracardiac shocks: results in 33 patients. *Circulation.* 1987;75(5):1037-49.

78. Stevenson WG, Weiss J, Wiener I, Wohlgeleit D, Yeatman L. Localization of slow conduction in a ventricular tachycardia circuit: implications for catheter ablation. *Am Heart J.* 1987;114(5):1253-8.
79. Morady F, Frank R, Kou WH, Tonet JL, Nelson SD, Kounde S, et al. Identification and catheter ablation of a zone of slow conduction in the reentrant circuit of ventricular tachycardia in humans. *J Am Coll Cardiol.* 1988;11(4):775-82.
80. Morady F, Scheinman MM, Griffin JC, Herre JM, Kou WH. Results of catheter ablation of ventricular tachycardia using direct current shocks. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1989;12(1 Pt 2):252-7.
81. Gonska BD, Brune S, Bethge KP, Kreuzer H. Radiofrequency catheter ablation in recurrent ventricular tachycardia. *Eur Heart J.* 1991;12(12):1257-65.
82. Stevens LL, Redd RM, Buckingham TA. Emergency catheter ablation of refractory ventricular tachycardia. *Crit Care Nurse.* 1989;9(5):36-40.
83. Morady F, Kadish A, Rosenheck S, Calkins H, Kou WH, De Buitelir M, et al. Concealed entrainment as a guide for catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with prior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17(3):678-89.
84. Kuck KH, Schlüter M, Geiger M, Siebels J. Successful catheter ablation of human ventricular tachycardia with radiofrequency current guided by an endocardial map of the area of slow conduction. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1991;14(6):1060-71.
85. Borggrefe M, Willems S, Chen X, Hindricks G, Haverkamp W, Martinez-Rubio A, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia using radiofrequency current. *Herz.* 1992;17(3):171-8.
86. Breithardt G, Borggrefe M, Seipel L. Selection of optimal drug treatment of ventricular tachycardia by programmed electrical stimulation of the heart. *Ann N Y Acad Sci.* 1984;427:49-66.
87. Brugada P, Wellens HJ. Need and design of a prospective study to assess the value of different strategic approaches for management of ventricular tachycardia or fibrillation. *Am J Cardiol.* 1986;57(13):1180-4.
88. Coumel P, Krikler D, Rosen MR, Wellens HJ, Zipes DP. Newer antiarrhythmic drugs. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1978;1(4):521-8.
89. Fontaine G, Frank R, Tonet JL. [Amiodarone-flecainide combination in the treatment of severe ventricular arrhythmia]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1984;77(12):1421-2.
90. Fontaine G, Shantha N, Frank R, Tonet JL, Cansell A, Grosogeat Y. New approaches in the electrophysiological determination of optimal treatment of recurrent tachyarrhythmias. *Ann N Y Acad Sci.* 1984;427:67-83.
91. Friedman PL, Brugada P, Kuck KH, Bär FW, Wellens HJ. Initiation of ventricular tachycardia by interpolated ventricular premature depolarizations. *Am J Cardiol.* 1981;48(5):967-72.
92. Greenspan AM, Horowitz LN, Spielman SR, Josephson ME. Large dose procainamide therapy for ventricular tachyarrhythmia. *Am J Cardiol.* 1980;46(3):453-62.
93. Horowitz LN, Josephson ME, Harken AH. Epicardial and endocardial activation during sustained ventricular tachycardia in man. *Circulation.* 1980;61(6):1227-38.
94. Herling IM, Horowitz LN, Josephson ME. Ventricular ectopic activity after medical and surgical treatment for recurrent sustained ventricular tachycardia. *Am J Cardiol.* 1980;45(3):633-9.
95. Horowitz LN, Josephson ME, Kastor JA. Intracardiac electrophysiologic studies as a method for the optimization of drug therapy in chronic ventricular arrhythmia. *Prog Cardiovasc Dis.* 1980;23(2):81-98.
96. Josephson ME, Horowitz LN, Spielman SR, Greenspan AM. Electrophysiologic and hemodynamic studies in patients resuscitated from cardiac arrest. *Am J Cardiol.* 1980;46(6):948-55.
97. Josephson ME, Kastor JA, Horowitz LN. Electrophysiologic management of recurrent ventricular tachycardia in acute and chronic ischemic heart disease. *Cardiovasc Clin.* 1980;11(1):35-55.

98. Josephson ME, Horowitz LN. Recurrent ventricular tachycardia: an electrophysiologic approach. *Hosp Pract*. 1980;15(9):55-66.
99. Koster RW, Wellens HJ. Quinidine-induced ventricular flutter and fibrillation without digitalis therapy. *Am J Cardiol*. 1976;38(4):519-23.
100. Lie KI, Wellens HJ, Durrer D. [Ventricular fibrillation in acute myocardial infarct]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1974;118(14):489-93.
101. Mendoza I, Moleiro F, Castellanos A, Casal H, Arends E, Medina V. [Electrophysiological evaluation of the treatment of patients with recurrent ventricular tachycardia]. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1982;52(4):301-11.
102. Tonet JL, Lechat P, Frank R, Lascault G, Fontaine G, Facquet J, et al. [Electrocardiographic effects and antiarrhythmic action of 1200 mg of oral amiodarone per day]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 1984;33(5):309-15.
103. Wellens HJ, Overdijk AD, Durrer D. [Treatment of chronic recurrent ventricular tachycardia by pacemaker implantation]. *Coeur Med Interne*. 1974;13(4):683-5.
104. Wellens HJ, Bär FW, Lie KI, Düren DR, Dohmen HJ. Effect of procainamide, propranolol and verapamil on mechanism of tachycardia in patients with chronic recurrent ventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 1977;40(4):579-85.
105. Wellens HJ. Value and limitations of programmed electrical stimulation of the heart in the study and treatment of tachycardias. *Circulation*. 1978;57(5):845-53.
106. Wellens HJ, Bär FW, Vanagt EJ, Brugada P. Medical treatment of ventricular tachycardia: considerations in the selection of patients for surgical treatment. *Am J Cardiol*. 1982;49(1):186-93.
107. Wellens HJ, Brugada P, Bär FW. The role of intraventricular conduction disorders in precipitating sudden death. *Ann N Y Acad Sci*. 1982;382:136-42.
108. Wellens HJ, Brugada P, Farre J. Ventricular arrhythmias: mechanisms and actions of antiarrhythmic drugs. *Am Heart J*. 1984;107(5 Pt 2):1053-7.
109. The Cardiac Arrhythmia Pilot Study. The CAPS investigators. *Am J Cardiol*. 1986;57(1):91-5.
110. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. *N Engl J Med*. 1989;321(6):406-12.
111. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327(4):227-33.
112. EM. VW. Classification of anti-arrhythmic drugs. In: Sandfte E F-JE, Olesen KH eds., editor. *Symposium on Cardiac Arrhythmias*. Sweden, AB ASTRA, Södertälje, 1970/1970. p. 449-72.
113. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Lancet*. 1997;349(9053):667-74.
114. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. Lancet*. 1997;349(9053):675-82.
115. Friedman LM, Byington RP, Capone RJ, Furberg CD, Goldstein S, Lichstein E. Effect of propranolol in patients with myocardial infarction and ventricular arrhythmia. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7(1):1-8.
116. Museum TBLa. 2004. Available from: <http://web.archive.org/web/20061004052211/http://thebakken.org/artifacts/Beck-defibrillator.htm>.
117. 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;254(16):727-32.
118. LOWN B, KLEIGER R, WOLFF G. THE TECHNIQUE OF CARDIOVERSION. *Am Heart J*. 1964;67:282-4.

119. Witkowski FX, Penkoske PA, Plonsey R. Mechanism of cardiac defibrillation in open-chest dogs with unipolar DC-coupled simultaneous activation and shock potential recordings. *Circulation*. 1990;82(1):244-60.
120. Chen PS, Wolf PD, Ideker RE. Mechanism of cardiac defibrillation. A different point of view. *Circulation*. 1991;84(2):913-9.
121. Chen PS, Shibata N, Dixon EG, Wolf PD, Danieley ND, Sweeney MB, et al. Activation during ventricular defibrillation in open-chest dogs. Evidence of complete cessation and regeneration of ventricular fibrillation after unsuccessful shocks. *J Clin Invest*. 1986;77(3):810-23.
122. Chen PS, Shibata N, Dixon EG, Martin RO, Ideker RE. Comparison of the defibrillation threshold and the upper limit of ventricular vulnerability. *Circulation*. 1986;73(5):1022-8.
123. Liberthson RR, Nagel EL, Hirschman JC, Nussenfeld SR. Prehospital ventricular defibrillation. Prognosis and follow-up course. *N Engl J Med*. 1974;291(7):317-21.
124. Liberthson RR, Nagel EL, Hirschman JC, Nussenfeld SR, Blackburne BD, Davis JH. Pathophysiologic observations in prehospital ventricular fibrillation and sudden cardiac death. *Circulation*. 1974;49(5):790-8.
125. Rapaport E. Editorial: Prehospital ventricular defibrillation. *N Engl J Med*. 1974;291(7):358-9.
126. Mirowski M, Mower MM, Staewen WS, Tabatznik B, Mendeloff AI. Standby automatic defibrillator. An approach to prevention of sudden coronary death. *Arch Intern Med*. 1970;126(1):158-61.
127. Lown B, Axelrod P. Implanted standby defibrillators. *Circulation*. 1972;46(4):637-9.
128. Mirowski M, Mower MM, Staewen WS, Tabatznik B, Mendeloff AI. Automatic defibrillation. *JAMA*. 1971;217(7):964.
129. Mirowski M, Mower MM, Staewen WS, Denniston RH, Mendeloff AI. The development of the transvenous automatic defibrillator. *Arch Intern Med*. 1972;129(5):773-9.
130. Mirowski M, Mower MM, Gott VL, Brawley RK, Denniston R. Transvenous automatic defibrillator - preliminary clinical tests of its defibrillating subsystem. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1972;18(0):520-5.
131. Mirowski M, Mower MM, Gott VL, Brawley RK. Feasibility and effectiveness of low-energy catheter defibrillation in man. *Circulation*. 1973;47(1):79-85.
132. Mirowski M, Mower MM, Mendeloff AI. Implanted standby defibrillators. *Circulation*. 1973;47(5):1135-6.
133. Mirowski M, Mower MM. Transvenous automatic defibrillator as an approach to prevention of sudden death from ventricular fibrillation. *Heart Lung*. 1973;2(6):867-9.
134. Mower MM, Mirowski M, Spear JF, Moore EN. Patterns of ventricular activity during catheter defibrillation. *Circulation*. 1974;49(5):858-61.
135. Langer A, Heilman MS, Mower MM, Mirowski M. Considerations in the development of the automatic implantable defibrillator. *Med Instrum*. 1976;10(3):163-7.
136. Mirowski M, Mower MM, Langer A, Heilman MS, Schreibman J. A chronically implanted system for automatic defibrillation in active conscious dogs. Experimental model for treatment of sudden death from ventricular fibrillation. *Circulation*. 1978;58(1):90-4.
137. 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;303(6):322-4.
138. Mirowski M, Reid PR, Watkins L, Weisfeldt ML, Mower MM. Clinical treatment of life-threatening ventricular tachyarrhythmias with the automatic implantable defibrillator. *Am Heart J*. 1981;102(2):265-70.
139. Watkins L, Mirowski M, Mower MM, Reid PR, Griffith LS, Vlay SC, et al. Automatic defibrillation in man. The initial surgical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1981;82(4):492-500.
140. Mirowski M, Mower MM, Reid PR, Watkins L. Implantable automatic defibrillators: their potential in prevention of sudden coronary death. *Ann N Y Acad Sci*. 1982;382:371-80.

141. Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L. Successful conversion of out-of-hospital life-threatening arrhythmias with the implanted automatic defibrillator. *Am Heart J.* 1982;103(1):147-8.
142. Mirowski M, Mower MM, Reid PR, Watkins L, Langer A. The automatic implantable defibrillator. New Modality for treatment of life-threatening ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1982;5(3):384-401.
143. Stack JM, Houston C, Mirowski M, Mower M, Watkins L, Reid PR. Automatic implantable defibrillator for the patient with recurrent refractory malignant ventricular arrhythmias: case report. *Heart Lung.* 1982;11(6):512-5.
144. Watkins L, Mirowski M, Mower MM, Reid PR, Freund P, Thomas A, et al. Implantation of the automatic defibrillator: the subxiphoid approach. *Ann Thorac Surg.* 1982;34(5):515-20.
145. Mirowski M, Mower MM, Reid PR, Watkins L. Automatic implantable defibrillator. *Cardiovasc Clin.* 1983;14(2):195-207.
146. Mirowski M, Reid PR, Winkle RA, Mower MM, Watkins L, Stinson EB, et al. Mortality in patients with implanted automatic defibrillators. *Ann Intern Med.* 1983;98(5 Pt 1):585-8.
147. Reid PR, Mirowski M, Mower MM, Platia EV, Griffith LS, Watkins L, et al. Clinical evaluation of the internal automatic cardioverter-defibrillator in survivors of sudden cardiac death. *Am J Cardiol.* 1983;51(10):1608-13.
148. Watkins L, Reid PR, Platia EV, Mower MM, Griffith LS, Mirowski M. Automatic defibrillation in man: is it feasible? *Am J Surg.* 1983;145(6):752-5.
149. Watkins L, Mower MM, Reid PR, Platia EV, Griffith LS, Mirowski M. Trials of the automatic implantable defibrillator in man. A three-year program report. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;86(3):381-7.
150. Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Platia EV, Griffith LS, et al. Clinical experience with the implantable cardioverter-defibrillator. *Ann N Y Acad Sci.* 1984;427:297-306.
151. Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Platia EV, Griffith LS, et al. Clinical performance of the implantable cardioverter-defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1984;7(6 Pt 2):1345-50.
152. Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Platia EV, Griffith LS, et al. The automatic implantable cardioverter-defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1984;7(3 Pt 2):534-40.
153. Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Platia EV, Griffith LS, et al. Use of the automatic implantable cardioverter-defibrillator in the treatment of malignant ventricular tachyarrhythmias. *Herz.* 1984;9(2):83-9.
154. Reid PR, Griffith LS, Mower MM, Platia EV, Watkins L, Juanteguy J, et al. Implantable cardioverter-defibrillator: patient selection and implantation protocol. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1984;7(6 Pt 2):1338-44.
155. Watkins L, Mower MM, Reid PR, Platia EV, Griffith LS, Mirowski M. Surgical techniques for implanting the automatic implantable defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1984;7(6 Pt 2):1357-62.
156. Watkins L, Platia EV, Mower MM, Griffith LS, Mirowski M, Reid PR. The treatment of malignant ventricular arrhythmias with combined endocardial resection and implantation of the automatic defibrillator: preliminary report. *Ann Thorac Surg.* 1984;37(1):60-6.
157. Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Platia EV, Griffith LS, et al. Clinical experience with the automatic implantable defibrillator. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1985;78 Spec No:39-42.
158. Platia EV, Griffith LS, Watkins L, Mirowski M, Mower MM, Reid PR. Management of the prolonged QT syndrome and recurrent ventricular fibrillation with an implantable automatic cardioverter-defibrillator. *Clin Cardiol.* 1985;8(9):490-3.
159. Platia EV, Griffith LS, Watkins L, Mower MM, Guarnieri T, Mirowski M, et al. Treatment of malignant ventricular arrhythmias with endocardial resection and implantation of the automatic cardioverter-defibrillator. *N Engl J Med.* 1986;314(4):213-6.

160. Guarnieri T, Levine JH, Veltri EP, Griffith LS, Watkins L, Juanteguy J, et al. Success of chronic defibrillation and the role of antiarrhythmic drugs with the automatic implantable cardioverter/defibrillator. *Am J Cardiol.* 1987;60(13):1061-4.
161. Singer I, Hutchins GM, Mirowski M, Mower MM, Veltri EP, Guarnieri T, et al. Pathologic findings related to the lead system and repeated defibrillations in patients with the automatic implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol.* 1987;10(2):382-8.
162. Fonger JD, Guarnieri T, Griffith LS, Veltri E, Levine J, Mower M, et al. Impending sudden cardiac death: treatment with myocardial revascularization and the automatic implantable cardioverter defibrillator. *Ann Thorac Surg.* 1988;46(1):13-9.
163. Watkins L, Guarnieri T, Griffith LS, Levine JH, Veltri EP, Juanteguy JM, et al. Implantation of the automatic implantable cardioverter defibrillator. *J Card Surg.* 1988;3(1):1-7.
164. Mower MM, Reid PR, Watkins L, Mirowski M. Use of alternating current during diagnostic electrophysiologic studies. *Circulation.* 1983;67(1):69-72.
165. Mower MM, Reid PR, Watkins L, Griffith LS, Platia EV, Bach SM, et al. Automatic implantable cardioverter-defibrillator structural characteristics. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1984;7(6 Pt 2):1331-7.
166. A D. Implantable Cardioverter-Defibrillators MyWeb Space Education. Available from: <https://mywebspace.wisc.edu/jgwebste/Cardiac%20Pacemakers/chapter19.doc>.
167. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1996;335(26):1933-40.
168. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med.* 1997;337(22):1576-83.
169. Fogoros RN. Why the antiarrhythmics versus implantable defibrillator (AVID) trial sets the wrong precedent. *Am J Cardiol.* 1997;80(6):762-5.
170. Josephson ME, Nisam S. The AVID trial: evidence based or randomized control trials--is the AVID study too late? *Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators.* *Am J Cardiol.* 1997;80(2):194-7.
171. Singer I, Nisam S. There should never be another antiarrhythmics versus implantable defibrillator (AVID) trial. *Am J Cardiol.* 1997;80(6):766-8.
172. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(25):1882-90.
173. 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;102(7):748-54.
174. 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;101(11):1297-302.
175. 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;346(12):877-83.
176. 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;352(3):225-37.
177. Salukhe TV, Dimopoulos K, Francis D. Cardiac resynchronisation may reduce all-cause mortality: meta-analysis of preliminary COMPANION data with CONTAK-CD, InSync ICD, MIRACLE and MUSTIC. *Int J Cardiol.* 2004;93(2-3):101-3.
178. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med.* 2009;361(14):1329-38.
179. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and

- in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(23):1834-43.
180. Linde C. Cardiac resynchronization therapy in mild heart failure. *Europace.* 2009;11 Suppl 5:v72-6.
181. Swerdlow CD, Russo AM, Degroot PJ. The dilemma of ICD implant testing. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007;30(5):675-700.
182. Day JD, Doshi RN, Belott P, Birgersdotter-Green U, Behboodikhah M, Ott P, et al. Inductionless or limited shock testing is possible in most patients with implantable cardioverter-defibrillators/cardiac resynchronization therapy defibrillators: results of the multicenter ASSURE Study (Arrhythmia Single Shock Defibrillation Threshold Testing Versus Upper Limit of Vulnerability: Risk Reduction Evaluation With Implantable Cardioverter-Defibrillator Implantations). *Circulation.* 2007;115(18):2382-9.
183. Calvi V, Dugo D, Capodanno D, Arancio R, Di Grazia A, Liotta C, et al. Intraoperative defibrillation threshold testing during implantable cardioverter-defibrillator insertion: do we really need it? *Am Heart J.* 2010;159(1):98-102.
184. Hurst JW, Morris DC, Alexander RW. The use of the New York Heart Association's classification of cardiovascular disease as part of the patient's complete Problem List. *Clin Cardiol.* 1999;22(6):385-90.
185. Hare JM. Cardiac-resynchronization therapy for heart failure. *N Engl J Med.* 2002;346(24):1902-5.
186. Gras D, Leclercq C, Tang AS, Bucknall C, Luttikhuis HO, Kirstein-Pedersen A. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure the multicenter InSync clinical study. *Eur J Heart Fail.* 2002;4(3):311-20.
187. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2140-50.
188. Moss AJ, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, Estes M, Foster E, et al. Multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT): design and clinical protocol. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2005;10(4 Suppl):34-43.
189. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA, Freedman RA, Gettes LS, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(21):e1-62.
190. Gregoratos G, Cheitlin MD, Conill A, Epstein AE, Fellows C, Ferguson TB, et al. ACC/AHA Guidelines for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices: Executive Summary--a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Pacemaker Implantation). *Circulation.* 1998;97(13):1325-35.
191. Zaacks SM, Klein LW. The AHA/ACC task force criteria: what is its value in the device era? *American Heart Association/American College of Cardiology. Cathet Cardiovasc Diagn.* 1998;43(1):9-10.
192. 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 to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002;13(11):1183-99.
193. Vlay SC. The ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: their relevance to the cardiologist, internist and family physician. *J Invasive Cardiol.* 2009;21(5):234-7.
194. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines 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 and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(5):e247-346.

195. Doubilet P, Begg CB, Weinstein MC, Braun P, McNeil BJ. Probabilistic sensitivity analysis using Monte Carlo simulation. A practical approach. *Med Decis Making*. 1985;5(2):157-77.

196. Critchfield GC, Willard KE. Probabilistic analysis of decision trees using Monte Carlo simulation. *Med Decis Making*. 1986;6(2):85-92.

197. Critchfield GC, Willard KE, Connelly DP. Probabilistic sensitivity analysis methods for general decision models. *Comput Biomed Res*. 1986;19(3):254-65.

198. Fenwick E, Byford S. A guide to cost-effectiveness acceptability curves. *Br J Psychiatry*. 2005;187:106-8.

199. Peinado R, Torrecilla EG, Ormaetxe J, Alvarez M, Defibrillators SSoCWGoIC. [Spanish registry of implantable cardioverter defibrillator. Second official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Implantable Cardioverter Defibrillators (2005)]. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(12):1292-302.

200. Alzueta J, Linde A, Barrera A, Peña J, Peinado R. Spanish Implantable Cardioverter-Defibrillator Registry. Sixth official report of the Spanish Society Of Cardiology Working Group on Implantable Cardioverter-defibrillators (2009). *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(12):1468-81.

201. Thecnology EM. Statistics for Cardiac Rhythm Management products. Available from: http://www.eucomed.org/uploads/_medical_technology/facts_figures/Graphs_CRM_2013.pdf.

202. Camm J, Nisam S. Implantable cardioverter-defibrillator utilization. *Europace*. 2011;13(3):448.

203. Bradshaw PJ, Stobie P, Briffa T, Hobbs MS. Use and long-term outcomes of implantable cardioverter-defibrillators, 1990 to 2009. *Am Heart J*. 2013;165(5):816-22.

204. Hayes JJ, Sharma AD, Love JC, Herre JM, Leonen AO, Kudenchuk PJ, et al. Abnormal conduction increases risk of adverse outcomes from right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(8):1628-33.

205. Manolis AS. The deleterious consequences of right ventricular apical pacing: time to seek alternate site pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29(3):298-315.

206. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA*. 2003;289(20):2685-94.

207. Pires LA, Abraham WT, Young JB, Johnson KM, Investigators MaM-I. Clinical predictors and timing of New York Heart Association class improvement with cardiac resynchronization therapy in patients with advanced chronic heart failure: results from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) and Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE-ICD) trials. *Am Heart J*. 2006;151(4):837-43.

208. Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA. Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) trial. COMPANION Steering Committee and COMPANION Clinical Investigators. *J Card Fail*. 2000;6(3):276-85.

209. Carson P, Anand I, O'Connor C, Jaski B, Steinberg J, Lwin A, et al. Mode of death in advanced heart failure: the Comparison of Medical, Pacing, and Defibrillation Therapies in Heart Failure (COMPANION) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(12):2329-34.

210. Smit J, Korup E, Schönheyder HC. Infections associated with permanent pacemakers and implanted cardioverter-defibrillator devices. A 10-year regional study in Denmark. *Scand J Infect Dis*. 2010;42(9):658-64.

211. Nery PB, Fernandes R, Nair GM, Sumner GL, Ribas CS, Menon SM, et al. Device-related infection among patients with pacemakers and implantable defibrillators: incidence, risk factors, and consequences. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(7):786-90.

212. Sohail MR, Hussain S, Le KY, Dib C, Lohse CM, Friedman PA, et al. Risk factors associated with early- versus late-onset implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Interv Card Electrophysiol.* 2011;31(2):171-83.
213. Ipek EG, Guray U, Demirkan B, Guray Y, Aksu T. Infections of implantable cardiac rhythm devices: predisposing factors and outcome. *Acta Cardiol.* 2012;67(3):303-10.
214. Villacastín J, Almendral J, Arenal A, Albertos J, Ormaetxe J, Peinado R, et al. Incidence and clinical significance of multiple consecutive, appropriate, high-energy discharges in patients with implanted cardioverter-defibrillators. *Circulation.* 1996;93(4):753-62.
215. Raitt MH, Klein RC, Wyse DG, Wilkoff BL, Beckman K, Epstein AE, et al. Comparison of arrhythmia recurrence in patients presenting with ventricular fibrillation versus ventricular tachycardia in the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) trial. *Am J Cardiol.* 2003;91(7):812-6.
216. Capoferri M, Schwick N, Tanner H, Fuhrer J, Delacretaz E. Incidence of arrhythmic events in patients with implantable cardioverter-defibrillator for primary and secondary prevention of sudden cardiac death. *Swiss Med Wkly.* 2004;134(11-12):154-8.
217. Lampert R, McPherson CA, Clancy JF, Caulin-Glaser TL, Rosenfeld LE, Batsford WP. Gender differences in ventricular arrhythmia recurrence in patients with coronary artery disease and implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(12):2293-9.
218. 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;46(9):1712-20.
219. Ermis C, Zhu AX, Vanheel L, Sakaguchi RN, Lurie KG, Lu F, et al. Comparison of ventricular arrhythmia burden, therapeutic interventions, and survival, in patients < 75 and patients ≥ 75 years of age treated with implantable cardioverter defibrillators. *Europace.* 2007;9(5):270-4.
220. Anthony R, Daubert JP, Zareba W, Andrews ML, McNitt S, Levine E, et al. Mechanisms of ventricular fibrillation initiation in MADIT II patients with implantable cardioverter defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008;31(2):144-50.
221. Dhar R, Alsheikh-Ali AA, Estes NA, Moss AJ, Zareba W, Daubert JP, et al. Association of prolonged QRS duration with ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT-II). *Heart Rhythm.* 2008;5(6):807-13.
222. Haigney MC, Zareba W, Nasir JM, McNitt S, McAdams D, Gentlesk PJ, et al. Gender differences and risk of ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *Heart Rhythm.* 2009;6(2):180-6.
223. Streitner F, Kuschyk J, Dietrich C, Mahl E, Streitner I, Doesch C, et al. Comparison of ventricular tachyarrhythmia characteristics in patients with idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy and defibrillators implanted for primary prevention. *Clin Cardiol.* 2011;34(10):604-9.
224. Ermis C, Zhu AX, Vanheel L, Lemke MJ, Sakaguchi S, Lurie KG, et al. Comparison of ventricular arrhythmia frequency in patients with ischemic cardiomyopathy versus nonischemic cardiomyopathy treated with implantable cardioverter defibrillators. *Am J Cardiol.* 2005;96(2):233-8.
225. Powell BD, Asirvatham SJ, Perschbacher DL, Jones PW, Cha YM, Cesario DA, et al. Noise, artifact, and oversensing related inappropriate ICD shock evaluation: ALTITUDE noise study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35(7):863-9.
226. Ruwald AC, Sood N, Ruwald MH, Jons C, Clyne CA, McNitt S, et al. Frequency of inappropriate therapy in patients implanted with dual- versus single-chamber ICD devices in the ICD arm of MADIT-CRT. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24(6):672-9.
227. 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;367(24):2275-83.
228. 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;52(7):541-50.

229. Porres JM, Brugada J, Marco P, García F, Azcarate B. T wave oversensing by a cardioverter defibrillator implanted in a patient with the Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27(11):1563-5.

230. 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;23(7):735-40.

231. Korte T, Niehaus M, Meyer O, Tebbenjohanns J. Prospective evaluation of catheter ablation in patients with implantable cardioverter defibrillators and multiple inappropriate ICD therapies due to atrial fibrillation and type I atrial flutter. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001;24(7):1061-6.

232. Mletzko R, Anselme F, Klug D, Schoels W, Bowes R, Iscolo N, et al. Enhanced specificity of a dual chamber ICD arrhythmia detection algorithm by rate stability criteria. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27(8):1113-9.

233. Osswald S, Cron TA, Sterns L, Alt E, Stotts L, Coenen M. New ICD-technologies: first clinical experience with dual-chamber sensing for differentiation of supraventricular tachyarrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998;21(1 Pt 2):292-5.

234. Porres JM, Cerezuela JL, Luque O, Marco P. Computed Tomography Scan and ICD Interaction. *Case Rep Med*. 2009;2009:189429.

235. Issa ZF. Inadvertent transposition of defibrillator coil terminal pins causing inappropriate ICD therapies. *J Interv Card Electrophysiol*. 2008;22(1):71-4.

236. Veltmann C, Kuschyk J, Schimpf R, Streitner F, Schoene N, Borggreffe M, et al. Prevention of inappropriate ICD shocks in patients with Brugada syndrome. *Clin Res Cardiol*. 2010;99(1):37-44.

237. Hauser RG, Kallinen Retel LM. Early fatigue fractures in the IS-1 connector leg of a small-diameter ICD lead: Value of returned product analysis for improving device safety. *Heart Rhythm*. 2013.

238. Valk SD, Theuns DA, Jordaens L. Long-term performance of the St Jude Riata 1580-1582 ICD lead family. *Neth Heart J*. 2013;21(3):127-34.

239. Yung D, Birnie D, Dorian P, Healey JS, Simpson CS, Crystal E, et al. Survival after implantable cardioverter-defibrillator implantation in the elderly. *Circulation*. 2013;127(24):2383-92.

240. Chan PS, Nallamothu BK, Spertus JA, Masoudi FA, Bartone C, Kereiakes DJ, et al. Impact of age and medical comorbidity on the effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2(1):16-24.

241. 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;359(10):1009-17.

242. van Rees JB, Borleffs CJ, 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;57(5):556-62.

243. Larsen GK, Evans J, Lambert WE, Chen Y, Raitt MH. Shocks burden and increased mortality in implantable cardioverter-defibrillator patients. *Heart Rhythm*. 2011;8(12):1881-6.

244. Dichtl W, Wolber T, Paoli U, Brüllmann S, Stühlinger M, Berger T, et al. Appropriate therapy but not inappropriate shocks predict survival in implantable cardioverter defibrillator patients. *Clin Cardiol*. 2011;34(7):433-6.

245. Streitner F, Herrmann T, Kuschyk J, Lang S, Doesch C, Papavassiliu T, et al. Impact of shocks on mortality in patients with ischemic or dilated cardiomyopathy and defibrillators implanted for primary prevention. *PLoS One*. 2013;8(5):e63911.

246. Powell BD, Saxon LA, Boehmer JP, Day JD, Gilliam FR, Heidenreich PA, et al. Survival after Shock Therapy in ICD and CRT-D Recipients According to Rhythm Shocked: ALTITUDE Survival by Rhythm Study. *J Am Coll Cardiol*. 2013.

247. Kuppermann M, Luce BR, McGovern B, Podrid PJ, Bigger JT, Ruskin JN. An analysis of the cost effectiveness of the implantable defibrillator. *Circulation*. 1990;81(1):91-100.
248. Wever EF, Hauer RN. Cost-effectiveness considerations: the Dutch prospective study of the automatic implantable cardioverter defibrillator as first-choice therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1992;15(4 Pt 3):690-3.
249. de Lissovoy G, Guarnieri T. Cost-effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator. *Prog Cardiovasc Dis*. 1993;36(3):209-13.
250. Kupersmith J, Hogan A, Guerrero P, Gardiner J, Mellits ED, Baumgardner R, et al. Evaluating and improving the cost-effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator. *Am Heart J*. 1995;130(3 Pt 1):507-15.
251. Mushlin AI, Hall WJ, Zwanziger J, Gajary E, Andrews M, Marron R, et al. The cost-effectiveness of automatic implantable cardiac defibrillators: results from MADIT. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial. *Circulation*. 1998;97(21):2129-35.
252. O'Brien BJ, Yee R. Chapter 10. Current evidence on the cost effectiveness of the implantable cardioverter defibrillator. *Can J Cardiol*. 2000;16 Suppl C:45C-7C.
253. O'Brien BJ, Connolly SJ, Goeree R, Blackhouse G, Willan A, Yee R, et al. Cost-effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator: results from the Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). *Circulation*. 2001;103(10):1416-21.
254. Larsen G, Hallstrom A, McAnulty J, Pinski S, Olarte A, Sullivan S, et al. Cost-effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator versus antiarrhythmic drugs in survivors of serious ventricular tachyarrhythmias: results of the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) economic analysis substudy. *Circulation*. 2002;105(17):2049-57.
255. Spath MA, O'Brien BJ. Cost effectiveness of implantable cardioverter defibrillator therapy versus drug therapy for patients at high risk of sudden cardiac death. *Pharmacoeconomics*. 2002;20(11):727-38.
256. Lynd LD, O'Brien BJ. Cost-effectiveness of the implantable cardioverter defibrillator: a review of current evidence. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14(9 Suppl):S99-103.
257. Buxton M, Caine N, Chase D, Connelly D, Grace A, Jackson C, et al. A review of the evidence on the effects and costs of implantable cardioverter defibrillator therapy in different patient groups, and modelling of cost-effectiveness and cost-utility for these groups in a UK context. *Health Technol Assess*. 2006;10(27):iii-iv, ix-xi, 1-164.
258. Zwanziger J, Hall WJ, Dick AW, Zhao H, Mushlin AI, Hahn RM, et al. The cost effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators: results from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(11):2310-8.
259. Yao G, Freemantle N, Calvert MJ, Bryan S, Daubert JC, Cleland JG. The long-term cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy with or without an implantable cardioverter-defibrillator. *Eur Heart J*. 2007;28(1):42-51.
260. Cowie MR, Marshall D, Drummond M, Ferko N, Maschio M, Ekman M, et al. Lifetime cost-effectiveness of prophylactic implantation of a cardioverter defibrillator in patients with reduced left ventricular systolic function: results of Markov modelling in a European population. *Europace*. 2009;11(6):716-26.
261. Bernard ML, Gold MR. Economic implications and cost-effectiveness of implantable cardioverter defibrillator and cardiac resynchronization therapy. *Heart Fail Clin*. 2011;7(2):241-50, ix.
262. Russo AM. The reality of implantable cardioverter-defibrillator longevity: what can be done to improve cost-effectiveness? *Heart Rhythm*. 2012;9(4):520-1.
263. Smith T, Jordaens L, Theuns DA, van Dessel PF, Wilde AA, Hunink MG. The cost-effectiveness of primary prophylactic implantable defibrillator therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a European analysis. *Eur Heart J*. 2013;34(3):211-9.
264. Benbassat J, Baumal R. The time horizons of formal decision analyses. *QJM*. 2007;100(6):383-8.
265. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. [What is an efficient health technology in Spain?]. *Gac Sanit*. 2002;16(4):334-43.

266. De Cock E MM, González-Juanetey JR, Azanza-Perea JR. Valor umbral del coste por año de vida ganado para recomendar la adopción de tecnologías sanitarias en España: evidencias procedentes de una revisión de la literatura. *Pharmacoeconomics Spanish Research Articles*. 2007;4(3):97-107.
267. Giménez E, Rovira J, González JD, Aguiar R. [Ten years of the cost-effectiveness threshold.]. *Farm Hosp*. 2013;37(2):85-7.
268. Calvo Aller E, Maroto P, Kreif N, González Larriba JL, López-Brea M, Castellano D, et al. Cost-effectiveness evaluation of sunitinib as first-line targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma in Spain. *Clin Transl Oncol*. 2011;13(12):869-77.
269. Noyes K, Veazie P, Hall WJ, Zhao H, Buttaccio A, Thevenet-Morrison K, et al. Cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy in the MADIT-CRT trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24(1):66-74.
270. Almenar L, Díaz B, Quesada A, Crespo C, Martí B, Mealing S, et al. Cost-effectiveness analysis of cardiac resynchronization therapy in patients with NYHA I and NYHA II heart failure in Spain. *Int J Technol Assess Health Care*. 2013;29(2):140-6.
271. González-Juanetey JR, Álvarez-Sabin J, Lobos JM, Martínez-Rubio A, Reverter JC, Oyagüez I, et al. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(10):901-10.
272. Moya Martínez P, Sánchez López M, López Bastida J, Escribano Sotos F, Notario Pacheco B, Salcedo Aguilar F, et al. [Cost-effectiveness of an intervention to reduce overweight and obesity in 9-10-year-olds. The Cuenca study]. *Gac Sanit*. 2011;25(3):198-204.
273. López-Bastida J, Hart W, García-Pérez L, Linertová R. Cost-effectiveness of donepezil in the treatment of mild or moderate Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2009;16(2):399-407.
274. Callejo D, Guerra M, Hernández-Madrid A, Blasco JA. Economic assessment of cardiac resynchronization therapy. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(11):1235-43.
275. Boriani G, Braunschweig F, Deharo JC, Leyva F, Lubinski A, Lazzaro C. Impact of extending device longevity on the long-term costs of implantable cardioverter-defibrillator therapy: a modelling study with a 15-year time horizon. *Europace*. 2013.
276. Fanourgiakis J, Simantirakis E, Maniadakis N, Kourlaba G, Kanoupakis E, Chrysostomakis S, et al. Cost-of-illness study of patients subjected to cardiac rhythm management devices implantation: results from a single tertiary centre. *Europace*. 2013;15(3):366-75.
277. Calvo C, Calvo P, Campoamor F, Carandell E, Catalán J, Coll J. Tratamiento farmacológico de la osteoporosis primaria posmenopáusica. Govern de les Illes Balears. Servei de Salut, 2009.
278. Alvarez F PM, Garcia T, Betegón L, Rubio-Terrés C. Análisis de costes del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con insulina glargina o determir. *Avances en Diabetología*. 2010;26:430-5.
279. Calvo C, Ballester A, Campoamor F, Estelrich J, Fiol F, Guerrero J. Tratamiento de las dislipemias. Govern de les Illes Balears, 2008.