

Pacientes con síncope de etiología desconocida y arritmias ventriculares inducibles tratados con desfibrilador implantable

LUIS AGUINAGA, LUIS MONT, IGNACIO ANGUERA, MARIANA VALENTINO,
MARIONA MATAS, JOSEP BRUGADA

Unidad de Arritmias, Instituto de Enfermedades Cardiovasculares, Hospital Clínic, Barcelona, España

Trabajo recibido para su publicación: 5/97 Aceptado: 9/97

Dirección para separatas: Dr. Josep Brugada, Unidad Arritmias, Institut Clínic Enfermedades Cardiovasculares, Hospital Clínic, C. Villarroya 170 (08036), Barcelona, España

Objetivos

Este estudio evalúa la hipótesis de que en pacientes con síncope de origen no conocido y anomalías cardíacas las arritmias ventriculares inducibles son arritmias específicas y por lo tanto podrían ser tratadas apropiadamente.

Antecedentes

El síncope es una entidad clínica frecuente. La evolución y tratamiento de pacientes con síncope y anomalías cardíacas sin una clara etiología no ha sido bien definido. Muchos pacientes tienen en su evaluación un estudio electrofisiológico. En estas evaluaciones generalmente se encuentran anomalías del nódulo sinusal, prolongación de los tiempos de conducción o arritmias inducibles, asumiéndose que ésta es la causa del síncope, y según esto se tratan los pacientes. Sin embargo no está bien definido que las taquiarritmias sean la verdadera causa del síncope y que su tratamiento puede prevenir la recurrencia del síncope y la muerte arrítmica.

Material y método

De 320 pacientes consecutivos con síncope de origen no determinado que fueron estudiados mediante estudio electrofisiológico, 163 tenían anomalías cardíacas. En 26 de los 163 (16%) la estimulación eléctrica programada desencadenó arritmias ventriculares sostenidas. En 21 de los 26 pacientes se implantó un desfibrilador automático, formando éstos el grupo de estudio.

Resultados

De los 21 pacientes, la estimulación ventricular indujo taquicardia ventricular monomórfica sostenida en doce, taquicardia ventricular polimórfica sostenida en dos y fibrilación ventricular en siete. Efectuado un seguimiento de 14 meses, nueve pacientes recibieron 81 terapias apropiadas por el desfibrilador (58 por taquicardia ventricular y 23 por fibrilación ventricular). Todos aquellos con más de un año de seguimiento desde su implante recibieron terapias apropiadas por el dispositivo. No se evidenció muerte súbita en ningún paciente y hubo una muerte por insuficiencia cardíaca.

Conclusiones

Los pacientes con síncope de origen no determinado, anomalías cardíacas y arritmias ventriculares inducibles tienen una alta incidencia de terapias apropiadas por el desfibrilador implantable. Estos datos avalan la práctica del uso del desfibrilador implantable en pacientes con anomalías cardíacas que presentan síncope de origen no conocido y arritmias ventriculares inducibles en el estudio electrofisiológico. REV ARGENT CARDIOL 1997; 65 (6): 689-694.

Palabras clave Síncope - Arritmias ventriculares - Estudio electrofisiológico -
Desfibrilador implantable

El síncope es una entidad clínica frecuente que representa en algunas series publicadas el 3% de las consultas en servicios de urgencias y el 6% de los ingresos hospitalarios. (1-3) En una importante cantidad, que puede alcanzar hasta el 50% de los pacientes, no se puede establecer un diagnóstico etiológico. (2, 4, 5)

Debido a la frecuente dificultad en determinar la etiología del síncope, que puede ser causado por arritmias graves, se incorporó el estudio electrofisiológico (EEF), en algunas series seleccionadas, en la evaluación de pacientes con síncope de origen desconocido. El EEF fue utilizado como diagnóstico entre el 20 y el 75% de los pacientes. (6) Los mayores resultados positivos fueron encontrados en pacientes con enfermedad cardíaca estructural o anomalías electrocardiográficas (ECG). (6) En pacientes con síncope de origen desconocido las arritmias ventriculares constituyen hasta un 50% de las anomalías electrofisiológicas identificadas. (7-21)

Inicialmente los pacientes con síncope y taquiarritmias ventriculares inducibles eran tratados farmacológicamente. (6) Actualmente, para algunos grupos, la inducción de taquicardia ventricular sincopal en un paciente con cardiopatía estructural y síncope es una indicación de desfibrilador automático implantable (DAI). (22) Sin embargo, hay limitados datos que demuestren que los pacientes con síncope de origen desconocido y taquiarritmias ventriculares inducibles tengan un riesgo incrementado de taquiarritmias ventriculares espontáneas.

La historia natural de los pacientes no tratados, con síncope y arritmias ventriculares inducibles (y por lo tanto la especificidad de las arritmias ventriculares inducibles), no es bien conocida. El implante de DAI nos da la oportunidad de examinar la incidencia de arritmias ventriculares en el seguimiento con la ausencia de agentes antiarrítmicos.

El presente estudio incluye un grupo de pacientes con anomalías cardíacas, síncope de origen desconocido, arritmias ventriculares sostenidas inducibles y portadores de un DAI. Nos basamos en la hipótesis de que estos pacientes podrían tener una alta incidencia de arritmias ventriculares. Por lo tanto, evaluamos los resultados y la especificidad de las arritmias ventriculares inducidas en el EEF en lo referido a establecer la etiología del síncope y las terapias apropiadas por el DAI en este grupo de pacientes.

MATERIAL Y METODO

En nuestra Unidad, entre marzo de 1992 y abril de 1997, fueron estudiados 21 pacientes con anomalías cardíacas. Estos consultaron por síncope de origen desconocido, tenían arritmias ventriculares inducibles en el EEF y fueron tratados con un DAI.

De un total de 320 pacientes con síncope de origen desconocido, y en quienes se realizó un EEF al no haber sido concluyentes las exploraciones no invasivas, en 86 se demostró la presencia de trastornos de la conducción, en 29 disfunción del nodo sinusal, en 18 se indujo taquicardia supraventricular, en 165 el estudio fue normal y en 26 se indujeron arritmias ventriculares sostenidas. En dos de estos 26 pacientes se realizó ablación con radiofrecuencia, en otros dos se optó por tratamiento farmacológico y un paciente fue no inducible después de cirugía de revascularización. En los 21 pacientes restantes (20 hombres y una mujer, edad media 55 años, rango 14-72) se implantó un DAI y constituyen el grupo de estudio. Dieciocho pacientes presentaban enfermedad cardíaca estructural (enfermedad coronaria, 11; cardiomiopatía dilatada, 4; cardiomiopatía hipertrófica, 2, y displasia arritmogénica del ventrículo derecho, uno). Los tres pacientes restantes tenían el síndrome de bloqueo de rama derecha y elevación del segmento ST en V1-V3 con historia familiar de muerte súbita (23) o síndrome de Brugada, sin cardiopatía aparente. La fracción de eyección media del ventrículo izquierdo era de 45% (rango 30-66%) (Tabla 1).

Evaluación electrofisiológica

Se efectuó el EEF en los pacientes libres de fármacos, en ayunas y sin sedación, evaluándose la función del nodo sinusal, que consistió en la valoración del tiempo de recuperación en dos ciclos (600-500 ms). Para descartar la presencia de arritmias supraventriculares se realizó estimulación auricular. La estimulación ventricular programada incluyó uno, dos y hasta tres extraestímulos en ritmo sinusal y tres ciclos de estimulación (600, 500, 430) en ápex de ventrículo derecho.

Fue definido como inducible el paciente que presentaba taquicardia ventricular monomórfica o polimórfica sostenida (más de 30 segundos de duración), el que requería terminación por compromiso hemodinámico o quien presentaba fibrilación ventricular como respuesta de la estimulación eléctrica programada.

Tratamiento

Por definición, todos los pacientes incluidos en nuestro estudio fueron tratados con un DAI (7 PRXIII de CPI, 9 Mini de CPI y 1 Contour de Ventitrex), contando ellos con posibilidad de almacenamiento de electrogramas. En general se evitó administrar fármacos antiarrítmicos una vez implantado el desfibrilador. En seis pacientes con cardiopatía isquémica se continuó el tratamiento farmacológico con betabloqueantes y en cuatro pacientes se administró amiodarona de forma crónica debido a la presencia,

Tabla 1
Características individuales de los pacientes

Paciente	CARDIO. BASE	ARRITM INDUC	PROTOD INDUC	ARRITM V. NO S.	ARRITM V.S.	ARRITM SUP.V.	TERAP. APROP.	Fármacos
1	Isquémica	TVMS	2EE	4	TVS-1	-	1-CH	B-B
2	Hipertrófica	FV	3EE	18	TVS-10	12	10-CH	-
3	Isquémica	TVMS	1EE	-	TVS-9	127	1-CH	B-B
4	Dilatada	TVMS	2EE	-	TVS-9	-	8-ATP	AMIO
5	Dilatada	TVMS	2EE	-	TVS-1	5	3-CH	AMIO
6	Isquémica	TVMS	3EE	1	FV-1	-	6-ATP	AMIO
7	Dilatada	TVMS	2EE	-	-	-	1-ATP	B-B
8	Dilatada	TVMS	3EE	-	TVS-13	157	-	AMIO
9	Isquémica	TVMS	3EE	-	TVS-15	-	13-ATP	AMIO
10	Hipertrófica	FV	3EE	-	FV-14	-	29-CH	AMIO
11	Isquémica	TVMS	2EE	-	FV-8	-	8-CH	-
12	Isquémica	FV	3EE	-	-	-	-	-
13	Sínd. Brug.	FV	3EE	-	-	-	-	-
14	Sínd. Brug.	FV	3EE	-	-	-	-	-
15	Sínd. Brug.	FV	3EE	-	-	-	-	-
16	Isquémica	FV	3EE	-	-	-	-	B-B
17	Isquémica	TVPS	2EE	-	-	-	-	-
18	Isquémica	TVPS	3EE	-	-	-	-	B-B
19	Displasia VD	TVMS	3EE	-	-	-	-	-
20	Isquémica	TVMS	2EE	-	-	-	-	-
21	Isquémica	TVMS	3EE	-	-	-	-	B-B

AMIO = amiodarona. ARRIT = arritmia. ATP = estimulación antitaquicardia. B-B = betabloqueantes. CH = choque. D = derecho. EE = extraestímulo. F = fibrilación. INDUC = inducida. M = monomórfica. P = polimórfica. S = sostenida. T = taquicardia. V = ventricular. Sínd. Brug. = síndrome de Brugada.

en el seguimiento, de múltiples episodios de arritmia supraventricular (dos pacientes) o ventricular (dos pacientes).

Seguimiento clínico

Después del alta hospitalaria los pacientes fueron seguidos a intervalos regulares, cada tres meses, en nuestra Unidad de Arritmias. Se evaluaron síntomas de síncope, recurrencia de la arritmia o terapias dadas por el DAI. En aquellos que recibieron terapias se recuperaron todos los electrogramas y los datos referentes al episodio. Se indicó terapia apropiada cuando los electrogramas almacenados durante el episodio sugerían que se trataba de una taquicardia o fibrilación ventricular.

RESULTADOS

Evaluación electrofisiológica

En el EEF un paciente tuvo un tiempo de recuperación del nódulo sinusal prolongado (> 1,5 seg). El intervalo H-V fue normal en todos los pacientes. La estimulación ventricular programada desencadenó taquicardia ventricular monomórfica sostenida en doce pacientes, taquicardia ventricular polimórfica sostenida en dos y fibrilación ventricular en siete. La arritmia sostenida se indujo con un extraestímu-

lo en un paciente, con dos extraestímulos en siete y con tres en trece (Tabla 1).

La estimulación antitaquicardia fue efectiva en ocho pacientes. Los restantes requirieron cardioversión eléctrica para terminar la arritmia. Se produjo síncope al inducir la arritmia en once pacientes (siete con fibrilación ventricular, dos con taquicardia ventricular polimórfica y dos con taquicardia ventricular monomórfica) y presíncope en siete.

Seguimiento

Durante un período de seguimiento medio de 14 meses (rango 1-60), nueve pacientes (43%) tuvieron un total de 405 episodios arrítmicos detectados, que correspondieron a 23 taquicardias ventriculares no sostenidas (tres pacientes), 58 taquicardias ventriculares sostenidas (siete pacientes), 23 fibrilaciones ventriculares (tres pacientes) y 301 taquicardias supraventriculares (cuatro pacientes). El dispositivo utilizó 53 choques y 28 terapias de estimulación antitaquicardia para tratar los 81 episodios de arritmia ventricular sostenida. Nueve episodios de arritmias supraventriculares fueron incorrectamente tratadas mediante estimulación antitaquicardia (Tabla 1). Todos los pacientes que tenían más de un año de seguimiento tuvieron terapias apropiadas con el DAI por arritmias ventriculares sostenidas. En dos de los

tres pacientes con episodios recurrentes de fibrilación ventricular, en el seguimiento la arritmia se acompañaba de pérdida momentánea del conocimiento, recuperada tras la descarga. En ninguno de los pacientes restantes hubo recurrencia del síncope en el seguimiento.

Diferenciamos un subgrupo de pacientes a los que se les indujo fibrilación ventricular en el EEF (siete pacientes), de los que sólo uno tuvo episodios tratados en el seguimiento (constituye el grupo con menor tiempo de seguimiento: media 6,8 meses).

No se evidenció bloqueo auriculoventricular completo o de alto grado en ningún paciente. Ningún paciente murió súbitamente, aunque se produjo el fallecimiento por insuficiencia cardíaca congestiva de un paciente, en espera de trasplante cardíaco, 16 meses después del implante.

DISCUSION

Hay limitados estudios en la literatura sobre el seguimiento a largo plazo de pacientes con síncope de origen desconocido, taquiarritmias ventriculares inducibles en el EEF e implante de DAI. Esta población ofrece una oportunidad única de evaluar la importancia clínica del EEF en pacientes con síncope inexplicado, al poder documentar la aparición de arritmias ventriculares espontáneas durante el seguimiento, con la seguridad que ofrece la presencia del DAI.

Estudios previos, protocolos EEF e incidencia de arritmias ventriculares

Algunos estudios realizados en pacientes con síncope de origen desconocido, en quienes se realizó un EEF, muestran una incidencia de taquiarritmias ventriculares del 53%. (6)

Se ha observado una marcada diversidad de la inducibilidad, y se acepta que en gran parte se debe a la selección de pacientes y al protocolo de estimulación. Las series de síncope de origen desconocido con un alto grado de enfermedad cardíaca estructural muestran altos porcentajes de inducibilidad. (7, 9, 10, 17) Dentro de cada serie los pacientes con enfermedad cardíaca estructural tienen una mayor y más fácil inducibilidad. (6)

El protocolo de estimulación ventricular es de crucial importancia para valorar la sensibilidad y especificidad de las arritmias inducidas. En pacientes con taquicardia ventricular monomórfica sostenida documentada se han visto sensibilidades del 60-80%, con uno y dos extraestímulos (24, 26) y del 80 al 95% empleando tres extraestímulos. (10, 25, 27)

La especificidad de la arritmia inducida es más difícil de determinar, pero es generalmente aceptado que la inducción de taquicardia ventricular sostenida monomórfica es relativamente específica. (24,26,28) Con protocolos más agresivos, la inducción de fibri-

lación ventricular y de taquicardia ventricular polimórfica es más frecuente y a su vez menos específica. (10, 25)

En el subgrupo de pacientes en los que indujimos fibrilación ventricular (siete pacientes), sólo uno de ellos tuvo arritmias ventriculares en el seguimiento, lo que hablaría de la inespecificidad en la inducción de esta arritmia, pero debemos resaltar que los seis pacientes restantes tenían menos de un año de seguimiento (promedio de 6,8 meses) en su totalidad.

La inducción de fibrilación ventricular es generalmente aceptada como específica sólo en aquellos pacientes con una alta sospecha de fibrilación ventricular clínica. (29-31)

Las series publicadas previamente de síncope con origen desconocido usan protocolos de estimulación ventricular con dos extraestímulos (7, 9, 11, 13, 17, 19, 20, 21, 32, 33) y tres extraestímulos. (8, 10, 12, 14, 17, 21) En las series que usan dos extraestímulos, la inducción de arritmias ventriculares varía entre el 7 y el 36% de los pacientes (con una media de 19%). En las series que usaron tres extraestímulos se inducen arritmias ventriculares en el 9 al 53% de los pacientes (con una media de 36%). Con nuestro protocolo de estimulación usando hasta tres extraestímulos indujimos arritmias ventriculares en el 17% de los pacientes.

Estudios previos. Seguimiento de pacientes con arritmias inducibles

Son escasos los estudios previos referidos al seguimiento de pacientes con síncope de origen desconocido, evaluación no invasiva y arritmias ventriculares inducibles en el EEF. (41) Click y colaboradores informaron en 1987 sobre un grupo de 112 pacientes con síncope y bloqueo de rama. (15) Treinta pacientes recibieron tratamiento antiarrítmico farmacológico al presentar arritmias ventriculares inducibles (taquicardia ventricular monomórfica sostenida en 17, taquicardia ventricular no sostenida en 11 y fibrilación ventricular en dos). Con una media de 30 meses de seguimiento, 13 pacientes fallecieron (nueve de ellos súbitamente) en el grupo de arritmias ventriculares inducibles. Bass y colaboradores comunicaron en 1987 una alta incidencia de muerte súbita cardíaca (14 de 35) en pacientes con arritmia ventricular en el EEF realizado por síncope de origen desconocido. (16)

En nuestra serie, tres pacientes presentaron episodios documentados de fibrilación ventricular durante el seguimiento. Es lícito pensar que sin la presencia del DAI estos pacientes habrían fallecido súbitamente. Es de destacar la baja incidencia de síncope durante el seguimiento a pesar de que nueve de los pacientes presentaron arritmias ventriculares sostenidas. Este hecho es probablemente debido a la rapidez de actuación del dispositivo. Incluso en un

paciente un episodio de fibrilación ventricular cursó sin síncope debido a la terapia precoz por el DAI.

CONCLUSIONES

Los pacientes con síncope de etiología desconocida, anomalías cardíacas y arritmias ventriculares sostenidas inducibles en el EEF tienen una alta incidencia de terapias apropiadas por el DAI en el seguimiento. El alto porcentaje de terapias apropiadas es un argumento en favor de la especificidad del EEF en este subgrupo de pacientes, sobre todo si se induce taquicardia ventricular monomórfica sostenida; sin embargo, la sensibilidad del EEF no puede ser determinada por el presente estudio. La frecuencia de muerte súbita cardíaca es baja en el grupo de pacientes tratados con DAI. Esta baja incidencia de muerte súbita cardíaca, y el importante número de terapias apropiadas por el DAI, avalan el criterio de implantar un DAI en pacientes con síncope de origen desconocido, anomalías cardíacas y arritmias ventriculares inducibles.

Limitaciones de este estudio

Las limitaciones de nuestro estudio incluyen un análisis retrospectivo de los resultados de los pacientes, además del escaso número de pacientes implantados y el uso de agentes antiarrítmicos en el 47% del total, lo que podría afectar la incidencia de terapias efectuadas por el DAI. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes el tratamiento recibido era un betabloqueante con baja incidencia de efectos proarrítmicos, y la administración de amiodarona, en general, siguió a episodios repetidos de arritmias ventriculares o supraventriculares.

SUMMARY

PATIENTS WITH SYNCOPE OF UNKNOWN ORIGIN AND INDUCIBLE VENTRICULAR ARRHYTHMIAS TREATED WITH AN IMPLANTABLE DEFIBRILLATOR

Objectives

This study evaluates the hypothesis that in patients with syncope of unknown origin and heart anomalies, inducible ventricular arrhythmias are specific arrhythmias and therefore should be appropriately treated.

Background

Although syncope is a frequent clinical entity, the evaluation and treatment of patients with syncope without a clear etiology remains still undefined. Many patients with syncope of undetermined origin undergo invasive electrophysiologic evaluation. Abnormalities of the sinus node, prolonga-

tion of conduction times or inducible arrhythmias found at these evaluation are usually assumed to be the cause of syncope, and are therefore treated. However, whether tachyarrhythmias are truly the cause of syncope, and whether treatment of these tachyarrhythmias can prevent recurrent syncope and arrhythmic death, is unknown.

Material and method

From a total of 320 patients with syncope of unknown origin that underwent electrophysiologic evaluation, 163 presented some kind of cardiac anomaly. In 26 out of the 163 patients (16%), programmed electrical stimulation induced sustained ventricular arrhythmias. In 21 out of the 26 patients an automatic defibrillator was implanted and conform the study group.

Results

In these 21 patients, programmed ventricular stimulation induced sustained monomorphic ventricular tachycardia in 12, sustained polymorphic ventricular tachycardia in two and ventricular fibrillation in seven. During a mean follow-up of 14 months, nine patients received 81 appropriate therapies from the device (53 because of ventricular tachycardia and 23 because of ventricular fibrillation). The probability of appropriate therapy was 100% at one year follow-up. There were no episodes of sudden death and one patient died of congestive heart failure.

Conclusions

In patients with syncope of undetermined origin, heart disease and inducible ventricular tachyarrhythmias treated with implantable cardioverter defibrillator, there is a high incidence of appropriate therapies. Our results support the practice of using implantable cardioverter defibrillators in patients with syncope of unknown origin, heart disease and inducible ventricular arrhythmias.

Key words Syncope - Ventricular arrhythmias - Electrophysiologic study - Implantable cardioverter defibrillator

BIBLIOGRAFIA

1. Day SC, Cook EF, Funkenstein H, Goldman L. Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness. *Am J Med* 1982; 73: 15-23.
2. Manolis AS, Linzer M, Salem D, Estes NAM III. Syncope: current diagnostic evaluation and management. *Ann Internal Med* 1990; 11: 850-863.
3. Kapoor WN. Workup and management of patient with syncope. *Med Clin North Am* 1995; 79: 1153-1170.
4. Kapoor WN, Karpf M, Wicand S, Peterson J, Levey GS. A prospective evaluation and follow up of patients with syncope. *N Engl J Med* 1983; 309: 197-204.
5. Kapoor WN. Evaluation and outcome of patients with syncope. *Med* 1990; 69: 160-175.

6. Kapoor WN, Hamill SC, Gersh BJ. Diagnosis an natural history of syncope and the role of invasive electrophysiologic testing. *Am J Cardiol* 1989; 63: 730-734.
7. Dimarco JP, Garan H, Harthorne JB, Ruskin JN. Intracardiac electrophysiologic techniques in recurrent syncope of unknown cause. *Ann Intern Med* 1981; 95: 542-548.
8. Hess DS, Morady F, Scheinmann NM. Electrophysiologic testing in the evaluation of patients with syncope of indetermined origin. *Am J Cardiol* 1982; 50: 1309-1315.
9. Akhtar M, Shenasa M, Denker S, Gilbert C, Rizwi N. Role of electrophysiologic studie in patients with unexplained recurrente syncope. *Pace* 1983; 6: 192-201.
10. Morady F, Higgins J, Peters RW. Electrophysioligic testing in blunde branch block and unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1984; 54: 587-591.
11. Denes P, Ezri M. The role of electrophysiologic studies in the management of patients with unexplained syncope. *Pace* 1985; 8: 424-435.
12. Doherty JU, Pembrook Rogers D, Grogan EW. Electrophysiologic evaluation and follow-up characteristics of patients with recurrent unexplained syncope and presyncope. *Am J Cardiol* 1985; 55: 703-708.
13. Olshanzky B, Mazuz M, Martins JB. Significance of inducible tachycardia in patients with syncope of unknown origin: a long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 216-223.
14. Sugrue DD, Holmes DR, Gersh BJ, Wood DL, Osborn MJ, Hammil SC. Impact of intracardiac electrophysiologic testing of the management of elderly patients with recurrent syncope or near syncope. *J Am Geriat Soc* 1987; 35: 1079-1083.
15. Click RL, Gersh BJ, Sugrue DD. Role of invasive electrophysiologic testing in patients with symptomatic bundle branch block. *Am J Cardiol* 1987; 59: 817-823.
16. Bass EB, Elson J, Fogoros M, Peterson J, Arena V, Kapoor WN. Long-term prognosis of patients undergoing electrophysiologic studies for syncope of unknown origin. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1186-1191.
17. Moazez F, Peter T, Simonson J, Mandel WJ, Vaughn C, Gang E. Syncope of unknown origin clinical, noninvasive and electrophysiological determinants of arrhythmia induction and symptom recurrence during long-term follow-up. *Am Heart J* 1991; 121: 81-88.
18. Sra JS, Anderson AJU, Sheikh SH. Unexplained syncope evlauated by electrophysiologic studies and head-up tilt testing. *Ann Intern Med* 1991; 114: 1013-1019.
19. Muller T, Roy D, Talajic M, Lemery R, Nattel S, Cassidy D. Electrophysiologic evaluation and outcome of patients with syncope of unknown origin. *Eur Heart J* 1991; 12: 139-143.
20. Dennis AR, Ross DL, Richards DA, Uther JB. Electrophysiologic studies in patients with unexplained syncope. *Int J Cardiol* 1992; 35: 211-217.
21. Englund A, Bergfeldt I, Rehnqvist N, Mastron H, Rosenqvist M. Diagnostic value of programmed ventricular stimulation in patients with bifascicular block: a prospective study of patients with and without syncope. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1508-1515.
22. Gadhoke A, Cannom DS. Estes NAM III. Indications for the implantable cardioverter defibrillators. *En: Manolis AS, Wang PJ (eds). Estes NAM III. New York, Marcel Dekker, 1994; 187-194.*
23. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death. A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1391-1396.
24. Vandepol CJ, Farshidi A, Spielman SR, Greenspan AM, Horowitz IN, Josephson ME. Incidence and clinical significance of induced ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1980; 45: 725-731.
25. Brugada P, Green M, Abdollah H, Wellens HJ. Significance of ventricular arrhythmias initiated by programmed ventricular stimulation the importance of the type of ventricular arrhythmia induced and the number of premature stimuli required. *Circulation* 1984; 69: 87-92.
26. Livelli FD, Bigger IG, Reiffel JA. Response to programmed ventricular stimulation: sensitivity, specificity and relation to heart disease. *Am J Cardiol* 1982; 50: 452-458.
27. Buxton AE, Waxman HL, Marchlinski FE, Untereker WJ, Waspe LE, Josephson ME. Role of triple extrastimuli during electrophysiologic study of patients with documented sustained ventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1984; 69: 532-540.
28. Bigger JT, Reiffel JA, Livelli ED, Wang JP. Sensivity, specifity, and reproducibility of programmed ventricular stimulation. *Circulation* 1986; 73 (Suppl II): 73-78.
29. Prystowsky EN. Electrophysiologic-electropharmacologic testing in patients with ventricular arrhythmias. *Pace* 1988; 11: 225-251.
30. El-Sherif N. Clinical significance of polymorphic ventricular tachycardia induced by programmed stimulation. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 99-101.
31. Wellens HJ, Brugada P, Stevenson GW. Programmed electrical stimulation of the heart in patients with life-threatening ventricular arrhythmias: what is the significance of induced arrhythmias and what is the correct stimulation protocol? *Circulation* 1985; 72: 1-7.
32. Kaul U, Kalra SG, Talwar KK, Bhatia LM. The value of intracardiac electrophysiologic techniques in recurrent syncope of unknown cause. *Int J Cardiol* 1986; 10: 23-31.
33. Twidale N, Tonkin AM. Clinical electrophysiologic study in patients with syncope of undetermined etiology. *Aust NZ J Med* 1987; 17: 512-517.
34. Reiter MJ, Fain ES, Senelly MK, Robertson AD. For the cadence investigators. Predictors of device activation for ventricular arrhythmias and survival in patients with implantable pacemaker/defibrillators. *Pace* 1994; 17: 1487-1498.
35. Powell AC, Fuchs T, Filkelstein DM. Influence of implantable cardioverter-defibrillators on the long-term prognosis of survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 1993; 87: 1083-1092.
36. Grimm W, Flores BT, Marchlinsky FE. Shock occurrence and survival in 241 patients with implantable cardioverter-defibrillator therapy. *Circulation* 1993; 87: 1880-1888.
37. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): study design and organization. *Am J Cardiol* 1993; 72: 103F-108F.
38. AVID Investigators Antiarrhythmic versus Implantable Defibrillator (AVID). Rationale, design and methods. *Am J Cardiol* 1995; 75: 470-475.
39. Siebels J, Kuck HK. Implantable cardioverter defibrillator compared with antiarrhythmic drug treatment in cardiac arrest survivors (The Cardiac Arrest Study Hamburg). *Am Heart J* 1994; 127: 1139-1144.
40. Andrew D, George JK, Caro NR. The etiology of syncope in patients with negative tilt table and electrophysiological testing. *Circulation* 1995; 92: 1819-1824.
41. Mark SL, Xenophon F, Costeas MD, John L, Griffith P, Paul JW y col. High incidence of appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with syncope of unknown etiology and inducible ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 370-375.