

## Nuevos avances en la identificación de pacientes con riesgo de muerte súbita

# Muerte súbita cardiaca en las cardiopatías estructurales

Andrea Sarkozy\*, Gian-Battista Chierchia, Moisés Rodríguez-Mañero y Pedro Brugada

Heart Rhythm Management Center, UZ Brussel-VUB, Bruselas, Bélgica

---

### Palabras clave:

Muerte súbita cardiaca  
Prevención  
Desfibrilador automático implantable

---

### RESUMEN

La muerte súbita cardiaca continúa siendo un problema de salud pública no resuelto, que supone un 13-18,5% del total de muertes por causas naturales. A la vista de las tasas de supervivencia bajas y desalentadoras que se dan en los eventos de parada cardiaca, recientemente se han dedicado muchos esfuerzos a la prevención de la muerte súbita cardiaca. Aproximadamente un 90-95% de las víctimas de muerte súbita cardiaca sufren una cardiopatía estructural. Esta revisión se centra en la prevención de la muerte súbita cardiaca en esta población de pacientes. Se examina la prevención primaria y secundaria de la muerte súbita en la enfermedad coronaria, la miocardiopatía dilatada no isquémica, la miocardiopatía hipertrófica, la displasia/miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho y la miocardiopatía no compactada. Se comentan también las indicaciones actuales para el tratamiento profiláctico primario o secundario con un desfibrilador automático implantable en estos trastornos.

---

### Sudden Cardiac Death and Structural Heart Disease

### ABSTRACT

Sudden cardiac death remains an unresolved public health problem and is responsible for 13.0-18.5% of all natural deaths. Given the disappointingly low rate of survival following cardiac arrest, recent efforts have focused on prevention. Around 90-95% of sudden cardiac death victims have structural heart disease. This review focuses on the prevention of sudden cardiac death in this patient group. It includes a discussion of the primary and secondary prevention of sudden death in coronary heart disease, nonischemic dilated cardiomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular dysplasia or cardiomyopathy, and noncompaction cardiomyopathy. The review also considers current indications for primary and secondary prophylaxis using implantable cardioverter-defibrillators in these conditions.

---

### Keywords:

Sudden cardiac death  
Prevention  
Implantable cardioverter-defibrillator

---

## INTRODUCCIÓN

La muerte súbita cardiaca (MSC) supone un 13-18,5% del total de muertes por causas naturales<sup>1</sup>. Continúa siendo un problema de salud pública no resuelto, y ello se debe a diversas razones. En primer lugar, aunque la mortalidad cardiaca total se ha reducido en la última década, la proporción y el número absoluto de casos de MSC han aumentado<sup>2</sup>. En segundo lugar, a pesar de los amplios esfuerzos realizados, la supervivencia tras una parada cardiaca súbita continúa siendo baja y no ha mejorado significativamente en las últimas décadas<sup>3</sup>. Por estas razones, recientemente los esfuerzos se han centrado en la prevención de la MSC<sup>1</sup>. Se entiende por prevención primaria la prevención de la muerte súbita (MS) en pacientes que no han sufrido previamente ninguna parada cardiaca ni arritmia ventricular sostenida o su equivalente sintomático<sup>1</sup>.

Se entiende por prevención secundaria la prevención de la MS en pacientes que ya han sufrido una parada cardiaca súbita, taquicardia ventricular (TV) sostenida o síncope inexplicado, con un estudio diagnóstico que indique alta probabilidad de que la causa del síncope sea una taquiarritmia ventricular<sup>1</sup>.

Aproximadamente un 90-95% de las víctimas de MSC sufren una cardiopatía estructural<sup>1</sup>. Esta revisión se centra en la prevención primaria y secundaria de la MSC en esta población de pacientes.

## ENFERMEDAD CORONARIA

La incidencia geográfica de MSC varía en función de la prevalencia de la enfermedad coronaria en distintas regiones<sup>1</sup>. Los estudios obser-

---

\*Autor para correspondencia: Heart Rhythm Management Center, UZ Brussel-VUB, Laarbeeklaan 101, Brussels, 1090-B Bélgica.  
Correo electrónico: andreasarkozy@yahoo.ca (A. Sarkozy).

### Abreviaturas

DAI: desfibrilador automático implantable  
 EC: enfermedad coronaria  
 IM: infarto de miocardio  
 MS: muerte súbita  
 MSC: muerte súbita cardiaca  
 TV: taquicardia ventricular

vacionales indican que alrededor de 3/4 pacientes que sufren una MSC tienen enfermedad coronaria (EC)<sup>1</sup>. Los estudios de autopsias revelan cambios agudos en la morfología de las placas coronarias, como la formación de un trombo o la rotura de la placa, en el 50% de esos pacientes<sup>1</sup>. Lamentablemente, en al menos un 50% del total de casos de MSC debidos a EC, esta es el primer evento clínico o se da en subgrupos de pacientes que se considera que tienen un riesgo de MSC relativamente bajo<sup>3</sup>. Aunque el empleo de medidas de prevención efectivas en esta población de pacientes sería lo que tendría mayor efecto en el número absoluto de MS, la identificación de los pacientes que tienen riesgo de MSC en estos grupos de bajo riesgo es algo que por el momento no se ha podido resolver<sup>3</sup>. En estudios aleatorizados recientes, se ha incluido a subgrupos de pacientes con riesgo alto de MSC a causa de los antecedentes de infarto de miocardio (IM) previo con o sin insuficiencia cardiaca. Sin embargo, debe señalarse que sólo una minoría de los episodios de MSC se da en estas poblaciones de pacientes de alto riesgo. En consecuencia, las intervenciones preventivas efectivas utilizadas en estos subgrupos, como el uso del desfibrilador automático implantable (DAI), tendrán sólo un efecto menor en la frecuencia de la MSC en el conjunto de la población<sup>3</sup>.

### Prevención primaria

La hipertensión, el consumo de cigarrillos, la obesidad y la diabetes mellitus son factores de riesgo modificables importantes no sólo para la enfermedad coronaria, sino también para la MSC<sup>1</sup>. Dado el número absoluto de pacientes en los que se dan, el tratamiento efectivo de estos factores de riesgo es lo que tiene mayor influencia en la prevención de la MSC. Los factores de riesgo no modificables, como el sexo, la edad y la herencia, desempeñan también un importante papel en la etiología de la MSC<sup>1</sup>. Recientemente, se han descrito también otros factores asociados a la MSC, como el estado de forma física cardiorrespiratoria<sup>4</sup>, la prolongación anormal idiopática del QTc<sup>5</sup> y la depresión del segmento ST asintomática durante una prueba de esfuerzo (en varones de mediana edad)<sup>6</sup>. Además, dos estudios poblacionales han descrito la agrupación de los casos de MSC como primer síntoma de EC en algunas familias<sup>7,8</sup>. Esta observación indica que los factores genéticos modulan el riesgo de MSC en el contexto de la EC. Muy recientemente, nuevos avances de la medicina genómica nos han proporcionado otros enfoques novedosos para identificar genes candidatos y polimorfismos relativamente frecuentes que pueden predisponer a los pacientes a un aumento del riesgo de MSC. Como resultado de ello, en un análisis combinado de dos estudios de cohorte prospectivos de base poblacional, se identificó que las variaciones en la secuencia del gen de la NOS1AP (proteína adaptadora de la óxido nítrico sintasa 1) se asociaban al intervalo QT basal y al riesgo de MSC en adultos blancos de Estados Unidos<sup>9</sup>. En otro reciente estudio poblacional europeo similar, que se centró principalmente en los genes causales de síndromes de susceptibilidad arrítmica hereditaria muy poco comunes, se identificaron dos variantes intrónicas frecuentes en los genes *KCNQ1* y *SCN5A* que estaban asociadas a la MSC<sup>10</sup>. Los nuevos avances en el conocimiento de la genética de la MSC permitirán mejorar la estratificación del riesgo de manera que el uso de DAI y

otras medidas preventivas pueda centrarse en los pacientes que más probablemente obtendrán beneficio con estas intervenciones. Es posible que los estudios actuales y futuros permitan identificar unas pocas variantes génicas frecuentes asociadas a un aumento del riesgo de MSC en la EC. El análisis del genoma completo de un individuo podría hacer posible en el futuro la detección sistemática de estas variantes frecuentes y, por lo tanto, una predicción del riesgo individual de MSC. Como primer paso en esa dirección, muy recientemente, se ha descrito que la secuenciación del genoma completo de un paciente con antecedentes familiares de MSC es útil para predecir un mayor riesgo de EC y de que la MSC sea la primera manifestación de la EC<sup>11</sup>. Sin embargo, en la actualidad, la estratificación del riesgo y la prevención de la MSC en los subgrupos de población de menor riesgo continúan siendo una cuestión no resuelta, debido a que ninguno de los factores de riesgo de MSC antes mencionados tiene la potencia predictiva necesaria para generar estrategias de prevención para el elevado número de eventos arrítmicos mortales que se producen.

En las últimas décadas, la identificación de factores de riesgo de MS tras un primer evento miocárdico ha sido un campo de activa investigación. A pesar de la amplia búsqueda realizada, la función del ventrículo izquierdo y los síntomas de insuficiencia cardiaca han continuado siendo los factores predictivos más importantes. Un factor de riesgo de posible utilidad que actualmente se recomienda (con una indicación de clase IIa) para la estratificación del riesgo es la alternancia de la onda T (TWA)<sup>1</sup>. La TWA es la fluctuación entre un latido y otro de la morfología y la amplitud de la onda T evaluadas durante el ejercicio o la estimulación auricular. Otro campo de investigación recientemente descrito y que parece prometedor es el de las exploraciones por imagen de las cicatrices. En un reciente estudio de pacientes portadores de DAI, se observó que la heterogeneidad del tejido del infarto en la resonancia magnética (RM) con contraste era el predictor más potente de arritmia ventricular espontánea<sup>12</sup>.

### Tratamiento farmacológico

En ensayos clínicos aleatorizados, no se ha demostrado que ningún fármaco antiarrítmico de clase I o III consiga prevenir la MSC en pacientes con EC<sup>1</sup>. Los antiarrítmicos de clase I incluso podrían aumentar el riesgo de MSC y debe evitarse su empleo en pacientes con antecedentes de IM previo (indicación de clase III)<sup>1</sup>. En cambio, se ha demostrado que los bloqueadores beta, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, los hipolipemiantes, la espironolactona y los fármacos fibrinolíticos y antitrombóticos son eficaces para prevenir la MS<sup>1</sup>. Dichos fármacos deben utilizarse en todos los pacientes con EC para la prevención primaria y secundaria, según lo recomendado por las guías actuales. De igual modo, la insuficiencia cardiaca debe ser tratada de forma enérgica. En la actualidad hay controversia respecto al efecto protector de los ácidos grasos n-3<sup>1</sup>.

### Intervenciones de revascularización

La revascularización coronaria quirúrgica o percutánea, con la consiguiente mejora del flujo sanguíneo coronario y la reducción de la isquemia miocárdica, tiene unos efectos antiarrítmicos favorables<sup>1</sup>. Estas intervenciones deben realizarse según lo indicado en las guías actuales y siempre antes de la implantación del DAI.

### Desfibrilador automático implantable

En varios ensayos clínicos prospectivos multicéntricos, se ha documentado una mejora de la supervivencia con el tratamiento con DAI en pacientes de alto riesgo con disfunción del ventrículo izquierdo debida a un IM previo (tabla 1)<sup>7,13-19</sup>. El tratamiento con DAI, en comparación con el empleo de un tratamiento farmacológico convencional o antiarrítmico, se ha asociado a una reducción del riesgo relativo

**Tabla 1**

Principales ensayos del desfibrilador automático implantable para la prevención primaria de la muerte súbita cardiaca en la enfermedad coronaria

Ensayo	Pacientes, n	Criterios de inclusión FE	Otros criterios de inclusión	Reducción del riesgo relativo	p
MUSST* (1999)	704	< 40%	IM previo, TVNS, TV inducible	27%	0,04
MADIT I (1996)	196	< 35%	IM previo, TVNS, TV inducible	54%	0,009
MADIT II (2002)	1.232	< 30%	IM previo	31%	0,016
CABG-Patch (1997)	900	< 36%	IM previo, CBAC, SAECG positivo	Ninguna	0,63
DINAMIT (2004)	674	< 35%	6-40 días después del IM, deterioro de la VFC	Ninguna	0,66
SCD-HeFT (2005)	2.521	< 35%	ICC de clase II o III de la NYHA	23%	0,007
IRIS (2009)	898	< 40%	5-31 días del IM, FC > 90 lpm/TVNS	Ninguna	0,78

CBAC: cirugía de *bypass* arterial coronario; DINAMIT: Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial; FC: frecuencia cardiaca; FE: fracción de eyección; IM: infarto de miocardio; MADIT I y II: Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial I y II; MUSST: Multicenter Unsustained Tachycardia Trial; SAECG: ECG de promediación de señal; SCD-HeFT: Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial; TV: taquicardia ventricular; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida; VFC: variabilidad de la frecuencia cardiaca.

\*El ensayo MUSST no fue específicamente un ensayo del DAI, puesto que comparó la ausencia de tratamiento con el tratamiento con guía de FE, pero en el grupo asignado aleatoriamente al tratamiento con guía FE, el efecto beneficioso se observó sólo en los pacientes tratados con un DAI.

de mortalidad de un 21 a un 54%. La mejora de la supervivencia se debió casi exclusivamente a una reducción de la MSC. Dos metaanálisis recientes de estos ensayos han respaldado la conclusión general de que el tratamiento con DAI en pacientes de alto riesgo con EC proporciona una reducción del riesgo relativo de mortalidad total de entre un 20 y un 30%<sup>20,21</sup>. Sin embargo, los factores de riesgo utilizados para identificar a una población de alto riesgo en estos estudios han sido diversos (tabla 1). Es de destacar que los valores de corte utilizados para la fracción de eyección (FE) oscilaron entre el 30 y el 40%. Además, debe señalarse que dos de los ensayos no han mostrado una mejora de la supervivencia con el tratamiento con DAI en el momento de la revascularización quirúrgica (CABG-Patch) ni en un plazo de 40 días tras un IM agudo (DINAMIT) (tabla 1). El ensayo IRIS, recientemente presentado, ha confirmado estos resultados; el tratamiento profiláctico con DAI no redujo la mortalidad total en los pacientes con IM agudo (en un plazo de 5 a 31 días) ni las manifestaciones clínicas que comportaban un aumento del riesgo (frecuencia cardiaca  $\geq$  90 lpm y/o taquicardia ventricular no sostenida (TVNS) durante la monitorización Holter<sup>19</sup>.

Los resultados de los ensayos aleatorizados han sido incorporados a la recomendación que hacen varias guías respecto a la implantación de DAI profilácticos primarios en la enfermedad coronaria. Sin embargo, hay discrepancias entre estas guías, sobre todo por lo que se refiere a los valores de corte de la FE<sup>1,22</sup>. Las guías más recientes de ACC/AHA/HRS, de 2008, respecto a los tratamientos mediante dispositivos recomiendan la implantación de un DAI profiláctico primario en los pacientes con una FE < 35% a causa de un IM previo al menos 40 días después del infarto si se encuentran en clase funcional II o III de la *New York Heart Association* (NYHA). Si un paciente se encuentra en la clase funcional I 40 días después de un IM, la FE debe ser < 30%<sup>22</sup>. El tratamiento con DAI es una indicación de clase I en los pacientes con FE < 40% a causa de un IM previo, con TVNS espontánea y con FV o TV sostenida inducibles en un estudio electrofisiológico<sup>1,22</sup>.

Las guías abordan el hecho clínicamente importante de que no existe un patrón de referencia estándar para la determinación de la FE del ventrículo izquierdo (FEVI). Se recomienda que los clínicos utilicen la determinación de la FEVI que crean tiene mayor exactitud clínica y es más apropiada en su centro<sup>22</sup>. Otra cuestión de importancia clínica es la implantación de un DAI profiláctico primario en los pacientes ancianos. Según lo indicado por un análisis de subgrupos y por ensayos no aleatorizados, la edad es un factor importante que influye en el resultado clínico obtenido tras el empleo de un DAI. Sin embargo, incluso en pacientes octogenarios, cabe esperar una supervivencia media de más de 4 años tras la implantación de un DAI<sup>23</sup>. En consecuencia, las guías recomiendan que no se utilice sólo la edad como único criterio para descartar un tratamiento con DAI<sup>1,22</sup>. La decisión debe tomarse de manera individualizada para cada paciente, en

función de la presencia de comorbilidades y de las preferencias del paciente.

#### Desfibrilador externo automático

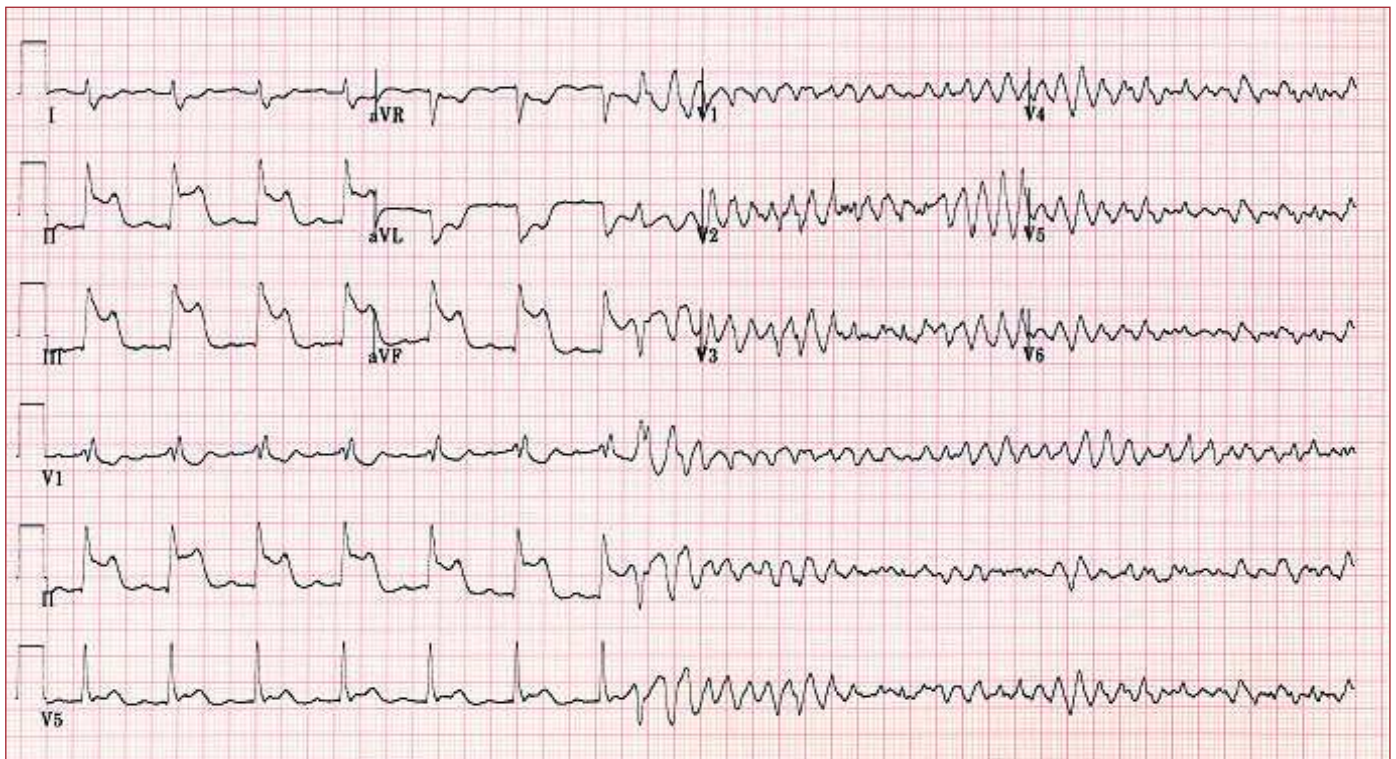
El desfibrilador externo automático (DEA) salva vidas cuando la desfibrilación externa puede aplicarse en un plazo de minutos tras el inicio de la fibrilación ventricular (FV). En el ámbito extrahospitalario, se ha demostrado que los programas de desfibrilación de acceso público aumentan la supervivencia tras una parada cardiaca súbita. Sin embargo, aproximadamente el 80% de las paradas se producen en el hogar. El estudio HAT, recientemente publicado, ha abordado el uso de DEA en este contexto<sup>24</sup>. En dicho estudio, se asignó aleatoriamente a un total de 7.001 pacientes con antecedentes de IM de cara anterior, no candidatos a tratamiento con DAI, el uso domiciliario de un DEA o una respuesta de control (llamar a los servicios de emergencias médicas para maniobras de reanimación cardiopulmonar [RCP]). Lamentablemente, la disponibilidad de un DEA en el domicilio no mejoró significativamente la supervivencia total en comparación con los métodos de reanimación convencionales. Las tasas de MS muy bajas, el elevado porcentaje de eventos de MS que se produjeron sin que nadie los presenciara y la infrautilización del DEA en las emergencias pueden haber desempeñado un papel en estos resultados desalentadores.

#### Prevención secundaria

Se entiende por prevención secundaria el tratamiento de los pacientes tras una MS resucitada, una taquicardia ventricular sostenida o un síncope inexplicado. En los pacientes con síncope de origen indeterminado, si durante el estudio electrofisiológico puede inducirse una taquiarritmia ventricular sostenida, se presume que la arritmia inducida es la causa del síncope inexplicado<sup>22</sup>.

#### Desfibrilador automático implantable

La evidencia obtenida en múltiples ensayos controlados y aleatorizados respalda el empleo de DAI para la prevención secundaria, con independencia de que haya o no cardiopatía estructural y de su tipo<sup>25-27</sup>. En estos ensayos, el DAI se ha asociado a una reducción del 50% en el riesgo relativo de muertes arrítmicas y una reducción del 25% en el riesgo relativo de muerte por todas las causas. La mayoría de los pacientes incluidos en estos ensayos tenían una EC subyacente (73-83%), con una disfunción ventricular izquierda debida a un IM previo (media de FE, 32-45%). Múltiples análisis han puesto de manifiesto que los pacientes con una reducción de la función del ventrículo izquierdo pueden obtener más beneficio con el empleo de un DAI que con el tratamiento farmacológico<sup>22</sup>. Así pues, los ensayos de preven-



**Figura 1.** Inicio de una fibrilación ventricular en el contexto de una isquemia aguda. Obsérvese la notable elevación del ST en las derivaciones inferiores. Una extrasístole ventricular con un intervalo de acoplamiento corto inicia la fibrilación ventricular durante el registro del ECG.

ción secundaria eran estadísticamente robustos y han mostrado un efecto uniforme de mejora de la supervivencia con el empleo de DAI, en comparación con el tratamiento con fármacos antiarrítmicos en los diversos estudios.

En consecuencia, el empleo de DAI es una indicación de clase I en los pacientes que han sobrevivido a una parada cardíaca debido a FV/TV o que han sufrido un episodio de TV sostenida, tras haberse descartado toda causa completamente reversible<sup>1,22</sup>. De igual modo, la implantación de un DAI está indicada (con una indicación de clase I) en los pacientes con síncope de origen indeterminado que presentan una TV o FV sostenida, clínicamente relevante y hemodinámicamente significativa, inducida en el estudio electrofisiológico. Los pacientes deben recibir paralelamente un tratamiento médico óptimo para la insuficiencia cardíaca y la EC.

Algunos individuos son reanimados de una parada cardíaca debida a causas reversibles que pueden ser transitorias. Sin embargo, debe recordarse que el riesgo de recurrencia de la parada cardíaca es elevado, a pesar de que la causa de la parada inicial pareciera ser una anomalía transitoria o corregible<sup>1</sup>. Las dos presuntas causas de parada cardíaca reversible más frecuentes en la práctica clínica son la isquemia aguda y el desequilibrio electrolítico, la mayoría de las veces por hipopotasemia<sup>1</sup>. Las guías existentes abordan ambas cuestiones<sup>1,22</sup>. Sólo si hay evidencia directa y clara de isquemia inmediatamente precedente al inicio de la FV o la TV polimórfica (fig. 1), con una función ventricular izquierda normal y sin evidencia de un IM previo, la revascularización completa es tratamiento suficiente<sup>1,22</sup>. En los pacientes con TV/FV sostenida y un IM previo y/o disfunción ventricular izquierda, la revascularización por sí sola no es suficiente para prevenir un nuevo episodio de MSC<sup>1,22</sup>. De igual modo, es improbable que la TV monomórfica sostenida con IM previo se vea afectada por la revascularización<sup>1,22</sup>. Además, en pacientes con una EC conocida que presentan una TV o FV monomórfica sostenida y elevaciones de bajo nivel de troponina cardíaca y creatincinasa, no debe suponerse que un nuevo IM ha sido la causa de la TV/FV sostenida. En estos pacientes debe realizarse una evaluación de la isquemia. Sin embargo, dichos

pacientes deben ser tratados de la arritmia ventricular de la misma forma que los pacientes en quienes no se documenta aumento alguno de los biomarcadores<sup>1,22</sup>.

La segunda situación identificada con más frecuencia en los pacientes que sobreviven a una parada cardíaca es la hipopotasemia y/o hipomagnesemia. Aunque las anomalías electrolíticas facilitan la aparición de una TV/FV, la hipopotasemia puede deberse también a la propia parada cardíaca. Además, la corrección de la hipopotasemia no afecta a la inducibilidad de una TV monomórfica aparecida después del IM<sup>1</sup>. Las guías recomiendan que no se dé por supuesto que las anomalías electrolíticas son la causa de la parada, excepto en presencia de un síndrome de QT largo inducido por fármacos<sup>1,22</sup>. Los pacientes que han sobrevivido a una parada cardíaca o una TV sostenida en presencia de EC en los que se detectan anomalías electrolíticas, en general deben ser evaluados y tratados de una forma similar que los pacientes sin anomalías electrolíticas<sup>1,22</sup>.

Recientemente, varios estudios han descrito que, tras el primer tratamiento con DAI, la mortalidad aumenta entre 2 y 5 veces. Se planteó la cuestión de si el tratamiento con DAI era una causa o un signo del aumento de riesgo de mortalidad, sobre todo en pacientes con insuficiencia cardíaca. En un reciente análisis de subgrupos del estudio SCD-HeFT, se puso de manifiesto que el tratamiento con DAI reducía la mortalidad cardíaca y la MS de presunto origen taquiaritmico ventricular y no tenía efecto alguno en la mortalidad por insuficiencia cardíaca<sup>28</sup>. Teniendo en cuenta estas consideraciones, los pacientes que reciben un primer o ulterior tratamiento con DAI deben ser reevaluados y tratados intensivamente, según sea necesario, en cuanto a la insuficiencia cardíaca, la arritmia y/o las exacerbaciones isquémicas.

#### *Ablación con catéter de radiofrecuencia*

Aunque los DAI son muy eficaces en la prevención secundaria de la MSC, las descargas del desfibrilador son dolorosas, pueden causar ansiedad y depresión y no brindan una protección completa<sup>1,22</sup>. En

**Tabla 2**

Principales ensayos del desfibrilador automático implantable para la prevención primaria de la muerte súbita cardiaca en la miocardiopatía dilatada no isquémica

Ensayo	Pacientes, n	Criterios de inclusión (FE)	Otros criterios de inclusión	Reducción del riesgo relativo	p
CAT (2000)	104	30%	Inicio reciente (< 9 meses)	Ninguna	NS
AMIOVIRT (2000)	103	35%	TVNS	Ninguna	NS
DEFINITE (2004)	458	35%	ESV o TVNS, NYHA I-III	35%	0,08
SCD-HeFT (2005)	2.521	35%	ICC en NYHA II-III	23%	0,007

AMIOVIRT: Amiodarone Versus Implantable Defibrillator in patients with nonischemic Cardiomyopathy and Asymptomatic Nonsustained Ventricular Tachycardia; CAT: Cardiomyopathy Trial; DEFINITE: Defibrillators in Nonischemic Cardiomyopathy Treatment evaluation; ESV: extrasístole ventricular; FE: fracción de eyección; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; SCD-HeFT: Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida.

consecuencia, son deseables otras estrategias de prevención secundaria. El ensayo SMASH VT, recientemente publicado, ha investigado el uso de la ablación mediante catéter de radiofrecuencia, utilizando un enfoque basado en el sustrato que aplica los métodos modernos de mapas y técnicas percutáneas como terapia adyuvante a la implantación del DAI en los pacientes con un IM previo<sup>29</sup>. Se estudió a 128 pacientes con un episodio espontáneo de TV o FV sostenida a los que se asignó aleatoriamente la ablación percutánea y el empleo de DAI o solamente el tratamiento con DAI. La tasa de mortalidad a los 30 días de la ablación fue nula. Durante un periodo medio de seguimiento de 23 ± 6 meses, el 33% de los pacientes del grupo de DAI solo, en comparación con el 12% de los pacientes del grupo de DAI y ablación, recibieron tratamientos de DAI apropiados (p = 0,007; reducción del riesgo relativo del 67%). Hubo menos muertes en los grupos de tratamiento de ablación, pero la mortalidad no presentó diferencias significativas (el 9 frente al 17%; p = 0,29). Se espera que estos resultados prometedores sean confirmados en futuros estudios más amplios<sup>29</sup>.

### MIOCARDIOPATÍA DILATADA NO ISQUÉMICA

La mortalidad a 5 años de la miocardiopatía dilatada (MCD) no isquémica se estima actualmente en un 20%, y la MSC supone aproximadamente un 30% del total de muertes<sup>1</sup>. En la MCD, el tratamiento médico óptimo de la insuficiencia cardiaca es eficaz para reducir tanto la MS como la muerte no súbita, y su empleo es imprescindible.

#### Prevención primaria

En múltiples ensayos prospectivos aleatorizados, se ha evaluado el papel de la implantación profiláctica primaria de DAI en la prevención de la MS en pacientes con MCD (tabla 2). Después de tres estudios iniciales pequeños y no concluyentes<sup>30-32</sup>, el ensayo SCD-HeFT incluyó a 2.521 pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) en clase II o III de la NYHA que presentaban miocardiopatía isquémica o no isquémica, con una FE < 35%. Ese estudio ha demostrado que la reducción del riesgo relativo es comparable en los pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo debida a un IM previo o a una MCD no isquémica<sup>18</sup>. Sin embargo, la mortalidad total fue inferior en el grupo no isquémico, de tal manera que el número de pacientes que es necesario tratar por vida salvada era superior<sup>18</sup>. Debe señalarse que estos ensayos no incluyeron a pacientes con insuficiencia cardiaca de clase I de la NYHA. Dado que la mortalidad en este grupo de pacientes es baja, el efecto beneficioso esperado con el tratamiento de DAI es moderado<sup>22</sup>. La insuficiencia cardiaca de clase IV es de por sí un estado heterogéneo y dinámico. Sin embargo, cuando un paciente presenta síntomas de clase IV persistentes o que reaparecen con frecuencia a pesar de un tratamiento médico óptimo, la esperanza de vida es inferior a 12 meses<sup>122</sup>. En estos pacientes, las muertes por insuficiencia cardiaca explican un elevado porcentaje del total de muertes, y la implantación de un DAI no está indicada, sean cuales sean las preferencias del paciente y la familia<sup>122</sup>. Sin embargo, los pacientes hospitalizados que presentan síntomas de clase IV mues-

tran a menudo una mejora sustancial y pueden ser dados de alta, y se mantienen de manera persistente en un estado de clase III con un tratamiento farmacológico oral. En este subgrupo de pacientes, la supervivencia es similar a la de otros pacientes de clase III que no han sido hospitalizados recientemente por insuficiencia cardiaca<sup>22</sup>. En estos pacientes, puede comentarse la implantación de un DAI y cabe esperar que con ella mejore la supervivencia<sup>22</sup>. Otro subgrupo específico de pacientes es el de los que tienen insuficiencia cardiaca grave y están a la espera de un trasplante cardiaco. La probabilidad de una supervivencia prolongada después del trasplante es alta, pues actualmente un 50% de los pacientes sobreviven a los 10 años del trasplante. La elevada tasa de MS en los pacientes que se encuentran en listas de espera para trasplante justifica la implantación de un DAI en la mayor parte de los candidatos que están a la espera de un trasplante y no están ingresados en el hospital, con independencia de que el origen de la insuficiencia cardiaca sea isquémico o no<sup>122</sup>. En consecuencia, en las guías más recientes, el tratamiento con DAI es una indicación de clase I para la prevención primaria de la MS en los pacientes con MCD y una ICC de clase II o III de la NYHA con una FE < 35%<sup>22</sup>. La implantación de un DAI es razonable (indicación de clase IIa) en los pacientes que están a la espera de un trasplante cardiaco y no están hospitalizados<sup>22</sup>.

Según las recomendaciones actuales para la implantación profiláctica primaria de un DAI, en un número significativo de pacientes el dispositivo nunca llega a producir una descarga. Por este motivo, continúa la búsqueda de mejores predictores del riesgo. Los datos recientes indican que la fibrosis miocárdica regional demostrada mediante el contraste tardío de gadolinio en la resonancia magnética podría predecir una probabilidad elevada de arritmias ventriculares<sup>33</sup>.

#### Prevención secundaria

Los pacientes con MCD no isquémica y episodios previos de FV o TV sostenida presentan un riesgo elevado de recurrencia de parada cardiaca. No se ha demostrado que el tratamiento antiarrítmico mejore la supervivencia. Sí se ha observado que el tratamiento con DAI es superior al de amiodarona para la prevención secundaria de la TV/FV en ensayos en que la mayoría de los pacientes tenían una EC<sup>25-27</sup>. Sin embargo, en estos estudios el subgrupo de pacientes con MCD no isquémica obtuvo un efecto beneficioso similar o incluso superior al del subgrupo de pacientes con isquemia<sup>22</sup>. El síncope en la MCD se ha asociado a un mayor riesgo de MSC, con independencia de la etiología demostrada<sup>34</sup>. Además, tras la implantación de un DAI, estos pacientes reciben descargas adecuadas de una forma comparable a la de una cohorte de prevención secundaria<sup>122</sup>. Teniendo en cuenta estas consideraciones, las guías actuales recomiendan la implantación de un DAI como indicación de clase I en la MCD tras una parada cardiaca, una TV sostenida o tras un episodio de síncope inexplicado con inducción de una TV o FV sostenida clínicamente relevante y hemodinámicamente significativa en un estudio electrofisiológico<sup>122</sup>. Sin embargo, incluso en los pacientes sin arritmia inducible en el estudio electrofisiológico, el tratamiento

con DAI es razonable (indicación de clase IIa) en los individuos con MCD y un síncope inexplicado y disfunción del ventrículo izquierdo significativa<sup>1,22</sup>. Los pacientes deben recibir paralelamente un tratamiento médico óptimo para la insuficiencia cardiaca. Por lo que respecta a la edad, las causas reversibles y el primer tratamiento con DAI, deben tenerse en cuenta las mismas consideraciones que respecto a los pacientes con cardiopatía isquémica.

### MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es una enfermedad muscular hereditaria que afecta a 1 de cada 500 individuos de la población general y la causa más frecuente de MS de personas de menos de 40 años de edad<sup>1,22</sup>.

#### Prevención primaria y secundaria

La mayor parte de los individuos con MCH están asintomáticos y la primera manifestación de la enfermedad puede ser la MS. En una población de alto riesgo seleccionada, la mortalidad anual por MCH se ha estimado en hasta un 6% en estudios de centros terciarios<sup>1,22</sup>. Sin embargo, los estudios de base extrahospitalaria indican una enfermedad más benigna en la mayoría de los pacientes, con una tasa de mortalidad anual del 1% o inferior<sup>1,22</sup>. Esta baja tasa de eventos hace que la estratificación del riesgo y la prevención primaria resulten difíciles. Se han identificado factores de riesgo de MS en múltiples estudios observacionales y registros<sup>1,22</sup>. En un documento de consenso de 2003, se clasificaron los factores de riesgo de MSC conocidos como «mayores» o «posibles»<sup>35</sup>. Los factores de riesgo mayores son la parada cardiaca previa, la TV sostenida espontánea, la TVNS, los antecedentes familiares de MS prematura, el síncope inexplicado, el grosor del ventrículo izquierdo  $\geq 30$  mm y la respuesta anormal de la presión arterial al ejercicio. Recientemente, múltiples estudios han confirmado que la captación miocárdica tardía de contraste de gadolinio en la RM corresponde a la fibrosis intramiocárdica y, como tal, es un importante factor de riesgo para el pronóstico adverso<sup>36</sup>. Los posibles factores de riesgo en pacientes individuales son la fibrilación auricular, la isquemia miocárdica, la obstrucción del infundíbulo del ventrículo izquierdo, la mutación de alto riesgo y el ejercicio físico intenso (de competición)<sup>35</sup>. No disponemos de estudios aleatorizados del tratamiento con DAI para la prevención primaria o secundaria de la MS en los pacientes con MCH. En estudios observacionales, el tratamiento con DAI se ha utilizado en pacientes con parada cardiaca, TV o FV sostenida, y un elevado porcentaje de pacientes han recibido descargas de DAI apropiadas durante el seguimiento, con una frecuencia de un 11% al año<sup>1,22</sup>. En un ensayo no aleatorizado de la implantación de DAI para la prevención primaria en función de un riesgo elevado de MSC real o percibido, se observó una tasa de descargas apropiadas inferior, de un 5% anual<sup>37</sup>.

Según lo indicado por los estudios observacionales, en los pacientes con MCH que han sufrido TV y/o FV sostenida, la implantación de un DAI es una indicación de clase I<sup>1,22</sup>. Aunque la estratificación precisa del riesgo no se ha validado, según las recomendaciones actuales, la implantación de un DAI es razonable (indicación de clase IIa) en los pacientes con MCH que tienen 1 o varios factores de riesgo de MSC mayores<sup>1,22</sup>.

### DISPLASIA/MIOCARDIOPATÍA ARRITMOGÉNICA DE VENTRÍCULO DERECHO

La displasia/miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho (D/MAVD) es un trastorno genético caracterizado por una infiltración fibroadiposa del ventrículo derecho y con menor frecuencia del ventrículo izquierdo. Generalmente se manifiesta clínicamente por una TV monomórfica sostenida, con morfología de bloqueo de rama izquierda del haz, en individuos jóvenes durante el ejercicio.

#### Prevención primaria y secundaria

No hay estudios prospectivos y aleatorizados del tratamiento farmacológico en comparación con el tratamiento de DAI en pacientes con D/MAVD para la prevención secundaria de la MS. Sin embargo, los estudios observacionales de múltiples centros ponen de manifiesto de manera uniforme una frecuencia elevada de descargas de DAI apropiadas por taquiarritmias ventriculares con peligro para la vida<sup>1,22</sup>. Sin embargo, cuando se considera el posible uso de un DAI para la prevención primaria, debe tenerse en cuenta que hay factores de riesgo de MSC en la D/MAVD que no se han definido aún en estudios prospectivos amplios centrados en la supervivencia<sup>1,22</sup>. Los factores de riesgo que tienen utilidad clínica para identificar a los pacientes con riesgo de taquiarritmias ventriculares son la inducibilidad de una TV sostenida durante el estudio electrofisiológico, la TVNS en la monitorización Holter, el sexo masculino, la dilatación severa del ventrículo derecho y la afección extensa de este<sup>1,22</sup>. La edad de presentación temprana ( $< 5$  años), la afección del ventrículo izquierdo, determinadas mutaciones, la parada cardiaca previa y el síncope inexplicado son marcadores del riesgo<sup>22</sup>. Es evidente que todavía no hay consenso claro respecto a los factores de riesgo específicos que identifican a los pacientes en quienes la probabilidad de MSC es lo suficientemente alta para justificar el uso de un DAI para la prevención primaria. Mientras no se disponga de nuevos datos, las decisiones deben tomarse de manera individualizada para cada paciente<sup>22</sup>.

Se recomienda la implantación de un DAI (con una indicación de clase I) en los pacientes con D/MAVD y una TV o FV sostenida documentada<sup>1,22</sup>. La implantación de un DAI es razonable (indicación de clase IIa) en los pacientes con MAVD y una enfermedad extensa, incluidos los que tienen una afección del ventrículo izquierdo, uno o varios familiares afectados de MSC o un síncope no diagnosticado<sup>1</sup>. El tratamiento con amiodarona o sotalol puede ser eficaz (indicación de clase IIa) para la TV o FV sostenida como terapia adyuvante o cuando no es factible el empleo de un DAI<sup>1</sup>. La ablación puede ser una terapia adyuvante útil (indicación de clase IIa) en caso de TV recurrente<sup>1</sup>.

### MIOCARDIOPATÍA NO COMPACTADA

La falta de compactación del ventrículo izquierdo es una miocardiopatía congénita infrecuente que se caracteriza anatómicamente por la presencia de trabéculas prominentes excesivas y recesos intertrabeculares profundos en el ventrículo izquierdo. El diagnóstico es difícil y con frecuencia pasa inadvertido o se realiza tardíamente<sup>22</sup>.

#### Prevención primaria y secundaria

La MS y las arritmias ventriculares se encuentran entre las principales complicaciones de este trastorno. Los datos clínicos indican que la MS es la más frecuente causa de muerte<sup>22</sup>. Aunque no hay datos de ensayos ni registros prospectivos, hay datos observacionales suficientes que indican que la colocación de un DAI puede reducir el riesgo de MS en pacientes seleccionados<sup>22</sup>. Las guías recientes establecen que puede considerarse el uso de un tratamiento de DAI (indicación de clase IIb) en pacientes con ventrículo izquierdo no compactado<sup>22</sup>. En un estudio reciente de pequeño tamaño, el tratamiento con DAI resultó eficaz para la prevención secundaria o primaria de la MSC. Sin embargo, no se observaron predictores clínicos de la terapia de DAI apropiada. El tratamiento de resincronización cardiaca mejoró la clase funcional de la NYHA y, por lo tanto, puede considerarse su uso en pacientes con FEVI  $< 35\%$  y signos de disincronía ventricular<sup>38</sup>.

### CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

- 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. *Circulation*. 2006;114:385-484.
- Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States 1989 to 1998. *Circulation*. 2001;104:2158-63.
- Myerburg RJ. Sudden cardiac death: exploring the limits of our knowledge. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12:369-81.
- Laukkanen JA, Makikallio TH, Rauramaa R, Kiviniemi V, Ronkainen K, Kurl S. Cardiorespiratory fitness is related to the risk of sudden cardiac death: a population-based follow-up study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1476-83.
- Chugh SS, Reinier K, Singh T, Uy-Evanado A, Socoteanu C, Peters D, et al. Determinants of prolonged QT interval and their contribution to sudden death risk in coronary artery disease: the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *Circulation*. 2009;119:663-70.
- Laukkanen JA, Makikallio TH, Rauramaa R, Kurl S. Asymptomatic ST-segment depression during exercise testing and the risk of sudden cardiac death in middle-aged men: a population-based follow-up study. *Eur Heart J*. 2009;30:558-65.
- Friedlander Y, Siscovick DS, Weinmann S, Austin MA, Psaty BM, Lemaitre RN. Family history as a risk factor for primary cardiac arrest. *Circulation*. 1998;97:155-60.
- Jouven X, Desnos M, Guerot C. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective study. *Circulation*. 1999;99:1978-83.
- Kao WH, Arking DE, Post W, Rea TD, Sotoodehnia N, Prineas RJ, et al. Genetic variations in nitric oxide synthase 1 adaptor protein are associated with sudden cardiac death in US white community-based populations. *Circulation*. 2009;119:940-51.
- Albert CM, MacRae CA, Chasman DI, VanDenburgh M, Buring JE, Manson JE, et al. Common variants in cardiac ion channel genes are associated with sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:222-9.
- Ashley EA, Butte AJ, Wheeler MT, Chen R, Klein TE, Dewey FE, et al. Clinical assessment incorporating a personal genome. *Lancet*. 2010;375:1525-35.
- Roes SD, Borleffs CJ, Van der Geest RJ, Westenberg JJ, Marsan NA, Kaandorp TA, et al. Infarct tissue heterogeneity assessed with contrast-enhanced MRI predicts spontaneous ventricular arrhythmia in patients with ischemic cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillator. *Circ Cardiovasc Imag*. 2009;2:183-90.
- 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;341:1882-90.
- Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary artery disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1996;335:1933-40.
- 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;346:877-83.
- Bigger JT Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch trial investigators. *N Engl J Med*. 1997;337:1569-75.
- Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatal R, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351:2481-8.
- 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;352:225-37.
- Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;361:1427-36.
- Ezekowitz JA, Armstrong PW, McAlister FA. Implantable cardioverter defibrillators in primary and secondary prevention: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Intern Med*. 2003;138:445-52.
- Nanthakumar K, Epstein AE, Kay GN, Plumb VJ, Lee DS. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of 10 primary prevention trials. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2166-72.
- Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NAM III, 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. *Circulation*. 2008;117:350-408.
- Koplan BA, Epstein LM, Albert CM, Stewenson WG. Survival in octogenarians receiving implantable defibrillators. *Am Heart J*. 2006;152:714-9.
- Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Toff WD, Tonkin AM. Home use of automated external defibrillators for sudden cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2008;358:1793-804.
- The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*. 1997;337:1576-83.
- 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;102:748-54.
- Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS. Canadian Implantable Cardioverter Defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*. 2000;101:1297-302.
- Packer DL, Prutkin JM, Hellkamp AS, Mitchell LB, Bernstein RC, Wood F, et al. Impact of implantable cardioverter-defibrillator, amiodarone, and placebo on the mode of death in stable patients with heart failure: analysis from the sudden cardiac death in heart failure trial. *Circulation*. 2009;120:2170-6.
- Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, Rischardson AW, Taborsky M, Jongnarangsin K, et al. Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med*. 2007;357:2657-65.
- Bansch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation*. 2002;105:1453-8.
- Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia- AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1707-12.
- Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004;350:2151-8.
- Iles L, Pfluger H, Lefkowitz L, Butler MJ, Kistler PM, Kaye DM, et al. Myocardial fibrosis predicts appropriate device therapy in patients with implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:821-8.
- Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW, Saxon LA. Syncope in advanced heart failure: high risk of sudden death regardless of origin of syncope. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:110-6.
- Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. ACC/ESC clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy: a report of the ACC Foundation Task Force on clinical expert consensus documents and ESC Committee for practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1687-713.
- Leonardi S, Raineri C, De Ferrari GM, Ghio S, Scelsi L, Pasotti M, et al. Usefulness of cardiac magnetic resonance in assessing the risk of ventricular arrhythmias and sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2009;30:2003-10.
- Maron BJ, Shen WK, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, et al. Efficacy of implantable cardioverter defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342:365-73.
- Kobza R, Steffel J, Erne P, Schoenenberger AW, Hurlimann D, Luscher TF, et al. Implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular noncompaction. *Heart Rhythm*. 2010;7:1545-9.