

# Pacientes con cardiopatía estructural, síncope de etiología desconocida y arritmias ventriculares inducibles tratados con desfibrilador implantable

Luis Aguinaga, Luis Mont, Ignacio Anguera, Mariana Valentino, Mariona Matas y Josep Brugada

Unidad de Arritmias. Instituto Clínico de Enfermedades Cardiovasculares. Hospital Clínic. Barcelona.

*arritmias/ cardiopatías congénitas/ desfibriladores implantables/ electrofisiología/ síncope*

**Objetivos.** Este estudio evalúa la hipótesis que en pacientes con síncope de origen no conocido y anomalías cardíacas, las arritmias ventriculares inducibles son arritmias específicas y, por 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 han sido bien definidos. Muchos pacientes tienen en su evaluación un estudio electrofisiológico. En estas evaluaciones se encuentran anormalidades del nodo sinusal, prolongación de los tiempos de conducción o arritmias inducibles y, usualmente, se asume que ésta es la causa del síncope y, según ello, estos pacientes son tratados. Sin embargo, que las taquiarritmias sean la verdadera causa del síncope y que el tratamiento de estas taquiarritmias puede prevenir la recurrencia del síncope y la muerte arritmica no está bien definido.

**Pacientes y métodos.** Se estudiaron 160 pacientes con enfermedad cardíaca estructural y síncope de etiología desconocida mediante estudio electrofisiológico. En 23 de los 160 (16%), la estimulación eléctrica programada desencadenó arritmias ventriculares sostenidas. En 18 de los 23 pacientes se implantó un desfibrilador automático y forman el grupo de estudio.

**Resultados.** En los 18 pacientes, la estimulación ventricular indujo taquicardia ventricular monomórfica sostenida en 12, taquicardia ventricular polimórfica sostenida en 2 y fibrilación ventricular en 4. Sobre una media de 14 meses de seguimiento, 9 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 inci-

dencia 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.

## PATIENTS WITH STRUCTURAL HEART DISEASE, 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 treated as such.

**Background.** Although syncope is a frequent clinical entity, the evaluation and treatment of patients with syncope without a clear etiology still remains undefined. Many patients with syncope of undetermined origin undergo invasive electrophysiologic evaluation. Abnormalities of the sinus node, prolongation of conduction times or inducible arrhythmias found during these evaluations are usually assumed to be the cause of syncope, and are consequently 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.

**Patients and methods.** An electrophysiological study was performed on 160 patients with structural heart disease and syncope of unknown origin. In 23 out of the 160 patients (16%), programmed electrical stimulation induced sustained ventricular arrhythmias. In 18 out of the 23 patients an automatic defibrillator was implanted and they form the study group.

**Results.** In these 18 patients, programmed ventricular stimulation induced sustained monomorphic ventricular tachycardia in 12, sustained polymorphic ventricular tachycardia in 2 and ventricular fibrillation in 4. During a mean follow-up of 14 months, 9 patients received 81 appropriate thera-

Correspondencia: Dr. J. Brugada.  
Unidad de Arritmias.  
Instituto Clínico de Enfermedades Cardiovasculares.  
Hospital Clínic.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.

Recibido el 14 de mayo de 1997.  
Aceptado para su publicación el 7 de enero de 1998.

pies from the device (53 because of ventricular tachycardia and 23 because of ventricular fibrillation). The probability of appropriate therapy was 100% at 1 year follow-up. There were no episodes of sudden death and 1 patient died of congestive heart failure.

**Conclusions.** In patients with syncope of undetermined origin, heart disease and inducible ventricular tachyarrhythmias treated with a 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.

(*Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 566-571)

## INTRODUCCIÓN

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

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

Inicialmente, los pacientes con síncope y taquiarritmias ventriculares inducibles eran tratados farmacológicamente<sup>6</sup>. 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)<sup>22</sup>. Sin embargo, son limitados los 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 tanto la especificidad de las arritmias ventriculares inducibles), no es bien conocida. El implante de DAI da la

oportunidad de examinar la incidencia de arritmias ventriculares en el seguimiento en ausencia de agentes antiarrítmicos.

El presente estudio incluye a 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 que estos pacientes podrían tener una alta incidencia de arritmias ventriculares. Por tanto, evaluamos los resultados y la especificidad de las arritmias ventriculares inducidas en el EEF en cuanto a establecer la etiología del síncope y las terapias apropiadas por el DAI en este grupo de pacientes.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Pacientes en estudio

El estudio incluye a 18 pacientes consecutivos estudiados en nuestra unidad entre marzo de 1992 y abril de 1997, con enfermedad cardíaca estructural, que consultaron por síncope de origen desconocido, tenían arritmias ventriculares inducibles en el EEF y que fueron tratados con un DAI.

De un total de 160 pacientes con síncope de origen desconocido y enfermedad cardíaca estructural, el EEF indujo arritmias ventriculares sostenidas en 23. En 2 de estos 23 pacientes se realizó ablación con radiofrecuencia, en 2 se optó por tratamiento farmacológico y en un paciente no fue posible la inducción después de cirugía de revascularización. En los 18 pacientes restantes (17 varones y 1 mujer; edad media = 55 años; rango = 14-72), se implantó un DAI y forman el grupo de estudio. Once pacientes presentaban enfermedad coronaria, 4 miocardiopatía dilatada, 2 miocardiopatía hipertrófica y 1 displasia arritmogénica del ventrículo derecho. 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 que no estaban siendo tratados con fármacos, en ayunas y sin sedación. Se evaluó la función del nodo sinusal, que consistía en la valoración del tiempo de recuperación a 2 ciclos (600-500 ms) y de los tiempos de conducción auriculoventriculares. Se realizó estimulación auricular, para descartar la presencia de arritmias supraventriculares. La estimulación ventricular programada incluyó 1, 2 y hasta 3 extraestímulos en ritmo sinusal y a tres ciclos de estimulación (600, 500 y 430) en el ápex del ventrículo derecho.

Se definió como inducible al paciente que presentaba taquicardia ventricular monomórfica o polimórfica sostenida (más de 30 s de duración o que requería terminación por compromiso hemodinámico) o fibrila-

**TABLA 1**  
**Características individuales de los pacientes**

Paciente	Cardiopatía	FE (%)	Arritmia inducida	Protocolo de inducción	Arritmia ventricular no sostenida (n.º de episodios)	Arritmia ventricular sostenida (tipo-n.º de episodios)	Arritmia supraventricular	Terapia	Fármacos
1	Isquémica	46	TVMS	2 EE	4	TVS-1	–	1-CH	BB
2	Hipertrófica	65	FV	3 EE	18	TVS-10	12	10-CH	–
3	Isquémica	30	TVMS	1 EE	–	TVS-8	127	1-CH 7-ATP	BB
4	Dilatada	40	TVMS	2 EE	–	TVS-9	–	3-CH 6-ATP	Amiodarona
5	Dilatada	36	TVMS	2 EE	–	TVS-1 FV-1	5	1-CH 1-ATP	Amiodarona
6	Isquémica	40	TVMS	3 EE	–	TVS-1	–	1-ATP	BB
7	Dilatada	35	TVMS	2 EE	–	TVS-13	157	13-ATP	Amiodarona
8	Dilatada	30	TVMS	3 EE	–	TVS-15 FV-14	–	29-CH	Amiodarona
9	Isquémica	38	TVMS	3 EE	–	FV-8	–	8-CH	–
10	Hipertrófica	55	FV	3 EE	–	–	–	–	–
11	Isquémica	30	TVMS	2 EE	–	–	–	–	–
12	Isquémica	35	FV	3 EE	–	–	–	–	–
13	Isquémica	40	FV	3 EE	–	–	–	–	BB
14	Isquémica	40	TVPS	2 EE	–	–	–	–	–
15	Isquémica	49	TVPS	3 EE	–	–	–	–	BB
16	DVD	60	TVMS	3 EE	–	–	–	–	–
17	Isquémica	35	TVMS	2 EE	–	–	–	–	–
18	Isquémica	50	TVMS	3 EE	–	–	–	–	BB

ATP: estimulación antitaquicardia; BB: betabloqueantes; CH: choque; D: derecho; EE: extraestímulo; F: fibrilación; FE: fracción de eyección; M: monomórfica; P: polimórfica; T: taquicardia; V: ventricular; DVD: displasia arritmogénica del ventrículo derecho; S: sostenida.

ción ventricular como respuesta a la estimulación eléctrica programada.

### Tratamiento

Por definición, todos los pacientes incluidos en nuestro estudio fueron tratados con un DAI (7 PRXIII de CPI, 10 Mini de CPI y 1 Contour de Ventitrex), todos ellos con posibilidad de almacenamiento de electrogramas. En general se evitó administrar fármacos antiarrítmicos una vez implantado el desfibrilador. En 6 pacientes con cardiopatía isquémica se continuó el tratamiento farmacológico con betabloqueantes y en 4 pacientes se administró amiodarona de forma crónica debido a la presencia en el seguimiento de múltiples episodios de arritmia supraventricular (2 pacientes) o ventricular (2 pacientes).

### Seguimiento clínico

Después del alta hospitalaria, los pacientes fueron seguidos a intervalos regulares, cada 3 meses, en nuestra unidad de arritmias. Se evaluaron síntomas de síncope, recurrencia de la arritmia o terapias administradas por el DAI. En aquellos pacientes que recibieron terapias, se recuperaron todos los electrogramas y todos los datos referentes al episodio. Se definió como terapia apropiada cuando los electrogramas almacenados durante el episodio tratado sugerían que se trataba de una taquicardia o de fibrilación ventricular.

## RESULTADOS

### Evaluación electrofisiológica

En el EEF un paciente tuvo un tiempo de recuperación del nodo sinusal prolongado (> 1,5 s). El intervalo H-V fue normal en todos los pacientes. La estimulación ventricular programada desencadenó taquicardia ventricular monomórfica sostenida en 12 pacientes, taquicardia ventricular polimórfica sostenida en 2 pacientes y fibrilación ventricular en 4 pacientes. La arritmia sostenida se indujo con 1 extraestímulo en un paciente, con 2 extraestímulos en 7 pacientes y con 3 extraestímulos en 10 pacientes (tabla 1).

La estimulación antitaquicardia fue efectiva en 8 pacientes. Los restantes requirieron cardioversión eléctrica para terminar la arritmia. Se produjo síncope al inducir la arritmia en 8 pacientes (4 con fibrilación ventricular, 2 con taquicardia ventricular polimórfica y 2 con taquicardia ventricular monomórfica) y presíncope en 7.

### Seguimiento

Durante un período de seguimiento medio de 14 meses (rango = 1-60), 9 pacientes (50%) tuvieron un total de 405 episodios arrítmicos detectados que correspondieron a 23 taquicardias ventriculares no sostenidas (3 pacientes), 58 taquicardias ventriculares sostenidas (7 pacientes), 23 fibrilaciones ventriculares (3 pacientes) y 301 taquicardias supraventriculares (4

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 tratados mediante estimulación antitaquicardia (tabla 1). Todos los pacientes con más de un año de seguimiento tuvieron terapias apropiadas por 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 se produjo recurrencia del síncope en el seguimiento.

En relación con la cardiopatía de base, de los pacientes que recibieron terapias apropiadas (9/18), en 4/11 era isquémica, en 1/2 hipertrófica y 4/4 dilatada. En 8 de estos pacientes se indujo una taquicardia ventricular monomórfica sostenida y en uno fibrilación ventricular en el EEF.

Diferenciamos a un subgrupo de pacientes en el que se indujo fibrilación ventricular en el EEF (4 pacientes) de los que sólo uno tuvo episodios tratados en el seguimiento (constituye el grupo con menor tiempo de seguimiento: 7,8 meses de media).

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

## DISCUSIÓN

Existen pocos estudios en la bibliografía 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 comunican una incidencia de taquiarritmias ventriculares del 53%<sup>6</sup>.

Se ha observado una importante diversidad de la inducibilidad, y se acepta que en gran parte se debe a la selección de pacientes y al protocolo de estimulación. En las series de síncope de origen desconocido con un alto grado de enfermedad cardíaca estructural se han observado altos porcentajes de inducibilidad<sup>7,9,10,17</sup>.

Dentro de cada serie, los pacientes con enfermedad cardíaca estructural tienen una mayor y más fácil inducibilidad<sup>6</sup>.

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 observado sensibilidades del 60-80%, con 1 y 2 extraestímulos<sup>23-26</sup> y del 80 al 95% empleando 3 extraestímulos<sup>10,25,27</sup>.

La especificidad de la arritmia inducida es más difícil de determinar, pero se acepta generalmente que la inducción de taquicardia ventricular sostenida monomórfica es relativamente específica<sup>24,26,28</sup>. Con protocolos más agresivos, la inducción de fibrilación ventricular y de taquicardia ventricular polimórfica es más frecuente y a su vez menos específica<sup>10,25</sup>.

En el subgrupo de pacientes en los que indujimos fibrilación ventricular (4 pacientes) sólo uno tuvo arritmias ventriculares en el seguimiento, lo que hablaría de la inespecificidad en la inducción de esta arritmia, pero debemos resaltar que los tres pacientes restantes tenían menos de un año de seguimiento (promedio de 7,8 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<sup>29-31</sup>.

Las series publicadas previamente de síncope con origen desconocido usan protocolos de estimulación ventricular con 2 extraestímulos<sup>7,9,11,13,17,19-21,32,33</sup> y 3 extraestímulos<sup>8,10,12,14,17,21</sup>. En las series que usan 2 extraestímulos, la inducción de arritmias ventriculares varía entre el 7 y el 36% de los pacientes (con una media del 19%). En series que usaron 3 extraestímulos se inducen arritmias ventriculares en el 9 al 53% de pacientes (con una media del 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<sup>34-41</sup>. Click et al<sup>15</sup> comunicaron en 1987 los casos de 112 pacientes con síncope y bloqueo de rama. 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 2). Con una media de 30 meses de seguimiento, 13 pacientes fallecieron (9 de ellos súbitamente) en el grupo de arritmias ventriculares inducibles. Bass et al<sup>16</sup>, también en 1987, refirieron una alta incidencia de muerte súbita

cardíaca (14 de 35 casos) en pacientes con arritmia ventricular en el EEF realizado por síncope de origen desconocido.

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 9 de los pacientes presentaron arritmias ventriculares sostenidas. Este hecho se debe probablemente 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.

### 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 en los que se realizó el implante y el uso de agentes antiarrítmicos en el 47% del total, lo que podría afectar a la incidencia de terapias efectuadas por el DAI. Sin embargo, en la mayoría de 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.

### 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 a 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.

### BIBLIOGRAFÍA

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 Intern Med* 1990; 11: 850-863.

3. Kapoor WN. Workup and management of patients with syncope. *Med Clin North Am* 1995; 79: 1.153-1.170.
4. Kapoor WN, Karpf M, Wicand S, Peterson J, Levey GS. A prospective evaluation an follow up of patients with syncope. *N Eng J Medicine* 1983; 309: 197-204.
5. Kapoor WN. Evaluation and outcome of patients with syncope. *Medicine* 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 origen. *Am J Cardiol* 1982; 50: 1.309-1.315.
9. Akhtar M, Shenasa M, Denker S, Gilbert C, Rizwi N. Role of electrophysiologic studie in patients with unexplained recurrent syncope. *PACE* 1983; 6: 192-201.
10. Morady F, Higgins J, Peters RW. Electrophysiologic 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, Pembroke 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, Hamill SC. Impacty of intracardiac electrophysiologic testing of the management of elderly patients with recurrent syncope or near syncope. *J Am Geriatr Soc* 1987; 35: 1.079-1.083.
15. Click RL, Gersh BJ, Sugrue DD. Role of invasive electyrophysiologic 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: 1.186-1.191.
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 evaluated by electrophysiologic studies and head-up tilt testing. *Ann Intern Med* 1991; 114: 1.013-1.019.
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, Mastrom H, Rosenqvist M. Diagnostic value of programmed ventricular stimulation in patients with bifascular block:a prospective study of patients with and without syncope. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1.508-1.515.
22. Gadhoke A, Cannom DS, Estes NAM III. Indications for the implantable cardioverter defibrillators. En: Manolis AS, Wang AS, editores. *Estes NAM III. Nueva 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: 1.391-1.396.
24. Vandepol CJ, Farshidi A, Spielman SR, Greenspam 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 FD, Wang JP. Sensitivity, specificity, and reproducibility of programmed ventricular stimulation. *Circulation* 1986; 73 (Supl 2): 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 pacemakers/defibrillators. *PACE* 1994; 17: 1.487-1.498.
35. Powell AC, Fuchs T, Finkelstein DM. Influence of implantable cardioverter-defibrillators on the long-term prognosis of survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 1993; 88: 1.083-1.092.
36. Grimm W, Flores BT, Marchlinsky FE. Shock occurrence and survival in 241 patients with implantable cardioverter-defibrillator therapy. *Circulation* 1993; 87: 1.880-1.888.
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 defibrillators (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: 1.139-1.144.
40. Andrew D, George JK, Caro NR. The etiology of syncope in patients with negative tilt table and electrophysiological testing. *Circulation* 1995; 92: 1.819-1.824.
41. Mark SL, Xenophon F, Costeas MD, John L, Griffith P, Paul JW et al. 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.