Aggiornamenti in Elettrofisiologia nel 2006

Nel 2006 è stato pubblicato in ambito elettrofisiologico un ampio numero di studi di cui di seguito verranno riportati i principali contributi scientifici.

Sindromi aritmiche a genesi molecolare-genetica

Sindrome del QT lungo

Nonostante i progressi nelle conoscenze delle patologie dei canali ionici correlate alla sindrome del QT lungo, allo stato attuale nel 25% dei pazienti il difetto genetico non è stato ancora individuato.
Nella maggior parte dei casi il gene mutato codifica per la subunità a del canale ionico e più raramente per la subunità ß.
Una causa rara di sindrome del QT lungo è la mutazione a livello del gene ANK2 che codifica per l'ankirina- ß, una proteina coinvolta nel trasporto ionico del Na+ e Ca++.
Tale mutazione rappresenta un esempio di alterazione genetica non intrinseca alle stesse proteine dei canali ionici ma alle proteine implicate nel loro trasporto a livello della membrana cellulare dopo la loro produzione nel reticolo sarcoplasmatico.
Recentemente Vatta e colleghi, analizzando i campioni di sangue di 905 patienti con sindrome del QT lungo hanno dimostrato 4 nuove mutazioni a livello del gene CAV-3 che codifica per la calveolina-3 che si localizza con i canali voltaggio dipendenti del Na++ (h Nav 1.5) associate ad un aumento di due tre volte della corrente del Na+. Gli autori concludono affermando che le mutazioni del gene CAV-3 simulano le alterazioni della sindrome del QT lungo associata a mutazioni del gene SCN5A (che codifica anch'esso per i canali del Na+) con tuttavia differenze a livello elettrocardiografico. (1)
Tali evidenze aprono nuove prospettive in campo di ricerca molecolare nella valutazione del ruolo che proteine non intrinseche ai canali ionici possono avere nella genesi delle patologie correlate agli stessi.

Sindrome di Brugada

Ne 20%-30% dei casi di sindrome di Brugada il difetto genetico è stato individuato a carico del gene che codifica per la subunità a del canale del Na+ (SCN5A). (2-5)
Le attuali conoscenze correlano il pattern Brugada-like con anomalie a livello dell'equilibrio delle correnti ioniche durante la fase 1 del potenziale d'azione ovvero le correnti in entrata del Na+ e Ca++ e quelle opposte del K+ e Ito.
La prevalenza delle correnti in entrata a livello epicardico crea un gradiente dall'edondocardio all'epicardio che a livello elettrocardiografico si evidenzia con il notch o a livello dell'onda J; essendo inoltre che la corrente Ito è maggiormente rappresentata a livello del ventricolo destro, l'intensificazione delle correnti in uscita o la riduzione delle correnti in entrata produrrà a livello dell'elettrocardiogramma l'onda J e il tipico sopraslivellamento ST in V1-V2.
Si ipotizza che in tale sindrome le aritmie nascono a livello di anomalie della fase 2 del potenziale d'azione per processi correlati ad un gradiente di voltaggio tra cellule con diversi livelli di depolarizzazione.
Importanti evidenze per quanto riguarda tale sindrome sono state fatte a livello delle mutazioni dei geni che codificano per la subunità a (CACNAIC) e per la subunità ß (CACNB2) del canale del Ca++ con una consegente perdita di funzionalità dei canali stessi. (6)

Tali mutazioni genetiche oltre ad essere correlate ad un pattern elettrocardiografico con sopraslivellamento del tratto ST in V1-V3, sono associate ad aritmie maligne e a riduzione dell'intervallo QT.

- *Potenziali trattamenti farmacologici della Sindrome di Brugada*
  Antzelevitch e colleghi hanno dimostrato in modelli sperimentali come il dimetil litospermato B, un estratto di Danshen (pianta utilizzata come rimedio cinese), elimini il pattern Brugada-like tipo III.(7)
  Questo agente aumenta la corrente di Na+ attiva durante la fase 1 del potenziale d'azione riducendo pertanto la fase 2 e quindi le differenze di depolarizzazione transmurale; inoltre esso non risulta correlato ad un aumento nell'incidenza di aritmie maligne.
  Tale agente può pertanto essere aggiunto all'elenco dei principi potenzialmente utili nel trattamento della sindrome di Brugada quali: la chinidina, l'isoproterenolo, gli inibitori delle fosfodiesterasi e il tedisamil. Quest'ultimo come la chinidina, blocca la corrente Ito mentre gli altri farmaci aumentano le correnti del Na+ e Ca++ durante la fase 1 del potenziale d'azione.

- *Nuovi aspetti della sindrome di Brugada*
  Nell'ultimo consensus conference dell' Heart Rhythm Society e dell'European Heart Rhythm Society riguardo il trattamento dei pazienti con sindrome di Brugada, l'attenzione è stata focalizzata sui fattori di rischio per morte cardiaca improvvisa quali la presenza di pattern elettrocardiografico spontaneo (tipo I, blocco di branca destro e anomalie del tratto ST "coved-type"), la presenza di familiarità per morte cardiaca improvvisa, pregressi episodi sincopali e morte cardiaca abortita. (8)
  In un recente studio Veltmann e colleghi hanno sottolineato l'importanza della frequenza delle modificazioni elettrocardiografiche nei diversi pattern Brugada-like mediante elettrocardiogrammi dinamici seriati. Tra i 43 pazienti dello studio solo un caso ha mostrato un pattern elettrocardiografico "coved-type"mentre in 15 pazienti era presente solo inizialmente. I rimanenti 14 casi non hanno evidenziato pattern elettrocardiografici diagnostici. (9)

Di 28 pazienti con elettrocardiogramma non diagnostico 8 hanno successivamente sviluppato un pattern "coved-type" tipo I durante il follow-up.
Tale studio sottolinea l'importanza di elettrocardiogrammi seriati per utilizzare il tipo I del pattern di Brugada per definire il rischio del paziente.

Malattia del nodo del seno
La maggior parte degli studi in ambito genetico-elettrofisiologico sono focalizzati nella valutazione delle mutazioni correlate all'aumento del rischio di morte cardiaca improvvisa; tuttavia esistono numerosi studi che decrivono l'importanza di mutazioni genetiche nelle sindrome aritmiche non fatali. Milanesi e colleghi hanno descritto le anomalie genetiche e i meccanismi patogenetici correlati alla bradicardia sinusale familiare. (10) Essi hanno scoperto in un'ampia coorte di una famiglia con bradicardia sinusale familiare un'anomalia a livello del gene HCN4 che codifica per la corrente pace-maker If che determina la pendenza della fase diastolica della curva di depolarizzazione a livello delle cellule del nodo del seno. Studi di cinetica hanno dimostrato che tali canali ionici mutati sono attivati in presenza di voltaggi maggiormente negativi e inattivati più velocemente dei canali wild-type e non dipendono dall'attivazione dell'adenosina monofosfato ciclica ma mimano l'attività di quelli dipendenti da basse dosi di aceticolina. (11)

Ruolo delle mutazioni somatiche nei pazienti con fibrillazione atriale
Gollob e colleghi hanno recentemente sottolineato l'importanza del ruolo delle mutazioni genetiche per la fibrillazione atriale. (12)
La connexina 40 è una proteina espressa in modo selettivo a livello dei miociti atriali ed è codificata dal gene GJA5.
Nello studio di Gollob e colleghi è stato sequenziato il gene dall'acido desossiribonucleico di 15 pazienti con fibrillazione atriale sia a livello cardiaco sia nei linfociti del sangue periferico. Sono state trovate 4 mutazioni missenso di cui 3 a livello esclusivamente cardiaco (linea somatica) e 1 nei linfociti (linea germinale).
Le proteine prodotte da questi geni mutati sono risultate correlate ad un alterazione nel trasporto cellulare e nell'accoppiamento elettrico intracellulare. Da tali risultati emergono numerose evidenze tra cui la possibilità che le mutazioni somatiche potrebbero risultare secondarie alla fibrillazione atriale piuttosto che rappresentare un evento primario.

Novità in ambito di ablazione transcatetere
Tachicardia atriale a provenienza dalla cuspide non coronaria della valvola aortica
L'articolo di maggior interesse riguardo l'ablazione transcatetere nel 2006 è sicuramente quello di Ouyang e colleghi in cui vengono descritte le caratteristiche elettrofisiologiche e le modalià ablative della tachicardia atriale ad origine dalla cuspide non coronaria della valvola aortica. (13) Tada e colleghi nel 2004 (14) avevano già descritto un caso analogo e Ouyang e colleghi ne hanno ampliato la casistica con 9 pazienti.
Gli autori hanno evidenziato a livello dell'atrio destro la più precoce attivazione sempre associata ad un segnale del fascio di His. I segnali atriali a livello dalla cuspide non coronarica della valvola aortica precedeva sia quello dell'atrio destro sia quello dell'atrio sinistro e non erano mai associati alla segnale del fascio di His. La tachicardia veniva interrotta dopo 8 secondi di erogazione di radiofrequenza senza che in alcun paziente venisse registrato un allungamento dell'intervallo di conduzione atrio-ventricolare.
Tali risultati sono stati descritti dagli autori associando immagini del mappaggio anatomico e sottolineando l'importanza della mappatura in tale sede nei pazienti con tachicardia atriale focale (o da via accessoria) in sede parahissiana.

Ablazione delle fibrillazione atriale e trattamento farmacologico
Jäis e colleghi hanno presentato i risultati di confronto tra l'ablazione transcatetere della fibrillazione atriale e un gruppo di controllo con terapia farmacologica in pazienti con fibrillazione atriale sintomatica e documentata in cui almeno un farmaco antiaritmico era risultato inefficace.(15) Gli autori hanno randomizzato 59 pazienti (che potevano ricevere fino a 3 farmaci) nel gruppo in terapia farmacologica e 53 nel gruppo sottoposto ad ablazione trancatetere. Ad un anno di follow up l'incidenza di aritmia era del 25% dopo ablazione con radiofrequenza (con una media nel numero di procedure di 1.8) e del 93% nel gruppo di pazienti in trattamento farmacologico con un netto miglioramento della qualità della vita del primo braccio dello studio rispetto al secondo.

Tuttavia esitostono dei limiti di questo studio: il campione in studio era limitato, il follow-up breve, per ogni paziente sono risultate necessarie almeno due procedure ablative con una durata media di 168 minuti e la mancata risposta alla terapia farmacologica potrebbe essere correlata alla preselezione dei pazienti nel gruppo senza terapia ablativa.

Sedi non convenzionali di ablazione della fibrillazione atriale
Jäis e colleghi hanno convalidato le lesioni con radiofrequenza utilizzando come criterio la non reinducibilità dell'aritmia. (16) Il loro studio includeva 74 pazienti con fibrillazione atriale parossitica e venivano sottoposti a diverse procedure ablative sempre però con criterio di efficacia la non indicibilità della fibrillazione atriale.
Lo stadio 1 dello studio consisteva nell'esclusivo isolamento delle vene polmonari mentre nello stadio 2 venivano associato anche l'isolamento del tetto dell'atrio o dell'istmo mitralico.(17)
Se dopo il secondo stage la fibrillazione atriale rimaneva inducibile venivano aggiunta una seconda linea di

ablazione (sia a livello del tetto dell'atrio sia a lievello dell'istmo mitralico).
Il 57% dei pazienti (42 pazienti) hanno mostrato una non indicibilità dell'aritmia dopo il primo stadio, 20 pazienti hanno richiesto uno stage 2 e in 12 casi sono state eseguite entrambe le lesioni ablative associate.
Ad un follow-up medio di 18±4 mesi la ripetizione della procedura è stata necessaria in 23 pazienti e l'efficacia a lungo termine è stata del 91% (includendo i pazienti sottoposti a ripetizione dell'ablazione).
Tale approccio risulta differente da quello di Oral e colleghi in 100 pazienti con fibrillazione atriale parossistica i quali delimitavano un'ampia area attorno alle vene polmonari insieme all'isolamento del tetto dell'atrio dell'istmo mitralico.
La non indicibilità dell'aritmia è stata dimostrata nel 40% dei casi mentre la restante parte dei pazienti non ha più avuto necessità di ulteriori procedure ablative o di ablazioni per eliminare i potenziali frammentati di vena.
A sei mesi di follow-up l'86% dei pazienti che erano stati sottoposti ad ablazione per eliminare i potenziali frammentati non prentavano aritmia vs. 67% dei pazienti che rimanevano inducibili ma non ricevevano ulteriori terapie.
Tali studi hanno una certa importanza nel definire la sede primaria dell'ablazione per la fibrillazione atriale in relazione al fatto che l'esecuzione di un numero elevato di lesioni in sede atriale risultano correlate ad un aumento dell'incidenza di flutter striali sinistri che Jäis e colleghi hanno decritto nel 16% dei casi mentre Oral e colleghi nel 23% dei pazienti.

Ruolo dei rotori e potenziali frazionati
L'interesse per il mappaggio endocardio al fine di localizzare i rotori (che sembrano avere un ruolo importante come drive della fibrillazione atriale) è sempre maggiore.
Haissaguerre e colleghi in 50 pazienti con fibrillazione atriale sottoposti a pregressa ablazione delle vene polmonari e ad ablazione lineare hanno riscontrato aree a frequenza dominante nel 76% dei casi. L'erogazione di radiofrequenza locale è risultata correlata sia all'allungamento del ciclo sia all'arresto dell'artimia o nella trasformazione della fibrillazione atriale in un'altra aritmia.(18)
Pertanto gli autori concludono lo studio affermando come la fibrillazione atriale dopo ablazione transcatetere possa emergere da zone mappabili e con possibilità di ablazionea livello delle stesse.

Fibrillazione atriale a plessi gangliari
L'interesse per il ruolo dei plessi gangliari nel meccanismo eziopatogenetico della fibrillazione atriale è sempre più ampio. È ormai confermato dai dati in letteratura di come l'attivazione dei gangli autonomici sia mediante stimolazione elettrica sia chimica possa indurre fibrillazione atriale.
Pappone e colleghi per primi richiamarono l'attenzione sul ruolo benefico che l'ablazione delle afferente vagali poteva avere nella fibrillazione atriale con conferme successive dal gruppo di Oklaoma. Tuttavia alcuni studi hannosottolineato gli effetti negativi a lungo termine di tale procedura. (19-25)

Terapia farmacologica
Fibrillazione atriale ed inibizione del sistema renina-angiotensina
Sebbene nel 2006 non siano stati approvati nuovi farmaci antiaritmici numerose evidenze sottolinenano l'importanza di alcuni farmaci non antiarimci in pazienti con aritmie cardiache.
Anand e colleghi in una metanalisi di 9 studi randomizzati riguardanti la fibrillazione atriale di recente insorgenza, in 72 46 pazienti in terapia con satanici o ACE-inibitori hanno rilevato una riduzione del rischio di aritmia del 18% con un beneficio soprattutto nei pazienti con scompenso cardiaco (43%). (26)
Tale studio per la prima volta ha pertanto dimostrato un effetto antiaritmico sia diretto sia indiretto mediato dall'inibizione della fibrosi atriale per i farmaci inibenti il sistema renina angiotensina.

Clopidogrel ed aspirina nella prevenzione dello stroke nella fibrillazione atriale
Lo studio ACTIVE (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbersartan for prevention of Vascular Events) confronta gli effetti del clopidogrel e dell'aspirina vs. la terapia anticoagulante orale nella prevenzione dello stroke nei pazienti con fibrillazione atriale. (27)
Nel gruppo di studio sono stati randomizzati 3 371 pazienti con fibrillazione atriale e uno o più fattori di rischio per stroke ed è stata intrapresa terapia con clopidogrel (75 mg/die) ed aspirina 75-100 mg/die) o terapia anticoagulante orale con INR target di 2-3.
Gli end point dello studio erano: stroke, eventi embolici sistemici, infarto miocardico acuto o morte per causa cardiovascolare.
Il trial è stato interrotto prematuramente a causa di un eccesso di eventi vascolari nel gruppo clopidogrel/aspirina.
Questo studio pertanto sottolinea l'importanza della terapia anticoagulante e la necessità di un suo utilizzo nei pazienti con fibrillazione atriale.

Colesterolemia e Defibrillatori Automatici Impiantabili (ICD)
Lo studio CLARIDI (Cholesterol Lowering and Arrhythmia Recurrences After Internal Defibrillator Implantation) presentato all'Heart Rhythm Society meeting arruolava 106 pazienti con malattia coronarica, aritmie ventricolari e ICD. (28)
La frazione d'eiezione ventricolare sinistra media della popolazione in studio era compresa in un range da 39% a 45%, tutti i pazienti presentavano storia di scompenso cardiaco e sono stati randomizzati a terapia con atorvastatina 80 mg/die vs. placebo.
Nel gruppo in terapia con statina è stato registrata una riduzione del 50% degli interventi dell'ICD (da 38% a 21%) ad un follow up di un anno con una riduzione della colesterolemia da 130 mg/dl a 65 mg/dl.

Devices

ICD e pace-maker (PM)

Nel 2006 non sono stati pubblicati trial al fine di definire o ampliare l'utilizzo dei devices nella pratica clinica.
I richiami e gli alerts per la sicurezza dei devices del 2005 non sono stati riproposti durante il 2006 e la Heart Rhythm Society ha pubblicato delle raccomandazioni per le ditte produttrici, la Food and Drug Administration e gli operatori.(29)

Per gli operatori è stato raccomandato di:

- riconsegnare i devices segnalati dalle ditte con i rischiami e gli alerts per la sicurezza (inclusi quelli dei pazienti deceduti)
- utilizzare il format per la notifica (Physician Device Advisory Notification format) al fine di segnalare ed definire con precisione le problematiche legate al device.
- partecipare al National Cardiovascular Registry ICD registry
- considerare con precisione i rischi e i benefici della sostituzione dei devices e le loro possibili alternative
- comunicare ai pazienti i benefici dei devices e le loro funzioni compresa la possibilità di failure.

Per le ditte produttrici è stato invece raccomandato:

- di adottare un report standard delle attività dei devices
- definire una commissione per stabilire la soglia di azione
- sviluppare un format per la raccolta dei dati (Physician Device Advisory Notification format) da parte dell'operatore
- sviluppare le tecniche di monitoraggio remoto e wireless

Attualmente infatti non risulta compito dell'operatore lo sviluppo delle tecnologie correlate al monitoraggio dell'attività del device e pertanto tale ambito tecnico mediato dall'utilizzo del wireless sembra rappresentare la soluzione ottimale.

ICD

- *Selezione dei pazienti*
  Stevenson e Desai, in un provocativo articolo sottolineano come la maggior parte degli operatori non seguano le linee guida American College of Cardiology/American Heart Association nella selezione dei pazienti candidati all'impianto di ICD. (30)
  Gli autori sottolineano il fatto che i benefici dei defibrillatori impiantabili non si evidenziano se non dopo il primo anno dall'impianto e di come i pazienti sottoposti alla procedura di impianto non fossero "ottimali" presentando frequenti ospedalizzazioni, una ridotta pressione arteriosa sistolica (< 90 mmHg), livelli elevati di creatininemia, terapia con inibitori del sistema renina angiotensina non ottimizzata e limitazione funzionale.
  Tale popolazione infatti avendo un'aspettativa di vita ridotta ed inferiore ai due anni non sarebbe dovuta essere presa in considerazione per l'impianto del device.
  Nell'articolo gli autori discutono anche altre problematiche di come ad esempio la già dimostrata riduzione del rischio di morte cardica improvvisa sia presente anche in pazienti senza ICD e di come solo il 21% della mortalità totale sia da considerarsi improvvisa (50% in classe NYHA III).
  Stevenson e Desai sottolineano anche come gli shocks efficaci su tachicardia ventricolare (TV) e fibrillazione ventricolare (FV) risultino associati ad un incremento della mortalità di 3 volte entro il primo anno e di come le complicanze maggiori della procedura di impianto (infezioni, problemi di hardware) abbiano un'incidenza dal 4% al 15%.
  Infine la prevenzione della morte cardiaca improvvisa con l'impianto di devices allungando le aspettative di vita dei pazienti aumenta la possibilità di decesso per scompenso emodinamico. (31)

- *Timing dell'impianto del device*
  La linee guida del Medicare e Medicare Service per l'inserzione dei pazienti in lista per impianto di ICD con cardiopatia in prevenzione primaria affermano come i pazienti non devo essere stati sottoposti a procedure di rivascolarizzazione (percutanea o chirurgica) nei tre mesi precedenti.
  Una re-analisi di 951 pazienti del MADIT II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II) sottoposti a rivascolarizzazione coronarica ha evidenziato come solo quelli che furono sottoposti ad impianto di ICD dopo almeno sei mesi dall'intervento ebbero un significativo beneficio dall'impianto del defibrillatore. (32)
  Questi risultati confermano l'evidenza che il rischio di morte cardiaca improvvisa è relativamente ridotto nel breve periodo successivo alla rivascolarizzazione coronarica.

Pertanto nei pazienti MADIT-II like l'impianto del device dovrebbe essere deferito di 6 mesi dopo l'intervento di angioplastica coronarica o by pass aorto-coronarico.
Nello studio DEFINITE (DEFibrillators In Non Ischemic cardiomyopahty Treatment Evaluation) è stato dimostrato come l'intervallo di tempo tra la diagnosi di cardiomiopatia non ischemica e l'impianto dell'ICD (3-9 mesi) non modifichi il beneficio finchè non vengano escluse cause reversibili di disfunzione ventricolare. (33)
Tale risultato pertanto sottolinea l'importanza di escludere cause reversibili di disfunzione ventricolare prima di considerare l'impianto di ICD.

- *Management degli ICD*
  Lo sforzo delle ditte produttrici di devices e della Heart Rhythm Society di ampliare il pool di persone competenti nella programmazione dei devices non ha trovato ancora evidenze cliniche come ben evidenziato dallo studio EMPIRIC (Comparison of Empiric of Physician-Tailored Programmino of Implantable Cardioverter Defibrillators). (34)
  In tale studio 900 pazienti sottoposti ad impianto di devices bicamerale sia in prevenzione primaria sia in prevenzione secondaria sono stati randomizzati in due gruppi: gruppo EMPIRIC con programmazione dell'ICD predefinita e gruppo TAILORED in cui erano gli stessi elettrofisiologi che impiantavano il devices che successivamente lo programmavano.
  L'end point primario era l'appropriatezza degli shock per VT e VF.
  Nel gruppo EMPIRIC si è registrato un maggior numero di battiti nella zona VF detection, un più frequente numero di trattamenti e riconoscimenti di tachicardie lente, un maggior numero di discriminatori per tachicardie sopraventricolari e una maggior energia di shock. Tuttavia la percentuale di VT/VF e tachicardie sopraventricolari risultate in shock del device non è risultata inferiore nel gruppo EMPIRIC vs gruppo TAILORED (non c'è stata differenza maggiore del 10%).
  Il gruppo con la programmazione pre definita ha mostrato un minor numero di ospedalizzazioni, un minor numero di episodi di VT trattati con shock e di shock inappropriati si tachicardie sopraventricolari.
  Pertanto i risultati confermano un sovrapposizione dell'efficacia di entrambe le strategie di programmazione.

- *Statificazione del rischio con valutazione dell'alternanza dell'onda T (T-wave alternans)*
  Un'ampia area di ricerca riguarda la stratificazione del rischio nei pazienti che devono essere sottoposti ad impianto di ICD.
  Numerosi recenti studi suggeriscono come la metodica della valutazione dell'alternanza dell'onda T (TWA) sia un fattore indipendente di mortalità nei pazienti con cardiomiopatia non ischemica. (35-37)
  Nel trial ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) recentemente ha riportato come la TWA sia una valutazione elettrofisiologia utile al fine di predirre le aritmie ventricolari ad un anno nei pazienti con cardiopatia ischemica. Il valore predittivo della metodica è risultato il 96% rendendo l'esame potenzialmente utile nello screening dei pazienti che meno beneficerebbero dell'impianto dell'ICD. Tuttavia tale esame ha una valore predittivo che si riduce dopo 12-15 mesi.

- *Stimolazione biventricolare e stimolazione ventricolare destra*
  Numerosi editoriali sono stati pubblicati nel 2006 riguardo la superiorità della stimolazione biventricolare vs. la stimolazione del ventricolo destro. (38-48)
  Dopo i risultati del trial DAVID (Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator) numerosi studi hanno focalizzato l'attenzione sugli effetti deleteri del pacing in apice destro nei pazienti con QRS largo e disfunzione ventricolare sinistra dimostrando: un peggioramento della funzione di pompa, modificazioni istologiche a livello cardiaco (mediante biopsia), l'aumento del grado di desincronia intraventricolare, il rimodellamento sinistro, la dilatazione, l'ipertrofia, la riduzione della gittata cardiaca e della tolleranza allo sforzo ed infine della comparsa di alterazioni della cinetica in assenza di coronaropatia. (43)
  Tuttavia molte di queste evidenze provengono da studi osservazionali e retrospettivi; infatti gli studi randomizzati sono limitati sia nel numero di pazienti arruolati sia per il breve follow-up. (48)
  La lunga esperienza clinica di impianti di devices con stimolazione in apice destro, tuttavia dimostra come non tutti i pazienti impiantati sviluppino desincronia ventricolare e scompenso cardiaco.
  Pertanto alla luce delle attuali conoscenze la stimolazione biventricolare (anche in considerazione della sua difficoltà tecnica) trova indicazione venendo preposta alla stimolazione in apice ventricolare destro solo nei pazienti con fibrillazione atriale dopo ablazione del nodo atrio ventricolare in presenza di ridotta funzione d'eiezione ventricolare sinistra. (48-49)
  È quindi consigliabile ridurre gli effetti negativi del pacing in ventricolo destro riducendo al minimo indispensabile la stimolazione promuovando la conduzione atrio-ventricolare intrinseca.

---

1. Vatta M, Ackerman MJ, Ye B, et al. Mutant caveolin-3 induces persistent late sodium current and is associated with long-QT syndrome.Circulation 2006;114:2104 –12.

2. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. J Am Coll Cardiol 1992;20:1391– 6.

3. Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, et al. Brugada syndrome: a decade of progress. Circ Res 2002;91:1114–8.

4. Antzelevitch C. Brugada syndrome. Pacing Clin Electrophysiol 2006; 29:1130 –59.

5. Shimizu W, Antzelevitch C, Suyama K, et al. Effect of sodium channel blockers on ST segment, QRS duration, and corrected QT interval in patients with Brugada syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol 2000; 11:1320 –9.

6. Pollevick GD, Aizawa Y, Guerchicoff A, et al. Loss of function in calcium channel activity secondary to a mutation in CACNB2b modulates the clinical manifestation of a combined Brugada syndrome-short QT phenotype (abstr). Circulation 2006;114:II193.

7. Fish JM, Welchons D, Kim YS, Lee SH, Ho WK, Antzelevitch C. Dimethyl lithospermate B, an extract of Danshen, suppresses arrhythmogenesis associated with the Brugada syndrome. Circulation 2006; 113:1393– 400.

8. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. Circulation 2005;111:659 –70.

9. Veltmann C, Schimpf R, Echternach C, et al. A prospective study on spontaneous fluctuations between diagnostic and non-diagnostic ECGs in Brugada syndrome: implications for correct phenotyping and risk stratification. Eur Heart J 2006;27:2544 –52.

10. Milanesi R, Baruscotti M, Gnecchi-Ruscone T, DiFrancesco D. Familial sinus bradycardia associated with a mutation in the cardiac pacemaker channel. N Engl J Med 2006:354;151–7.

11. Shi W, Wymore R, Yu H, et al. Distribution and prevalence of hyperpolarization-activated cation channel 9HCN mRNA expression in cardiac tissues. Circ Res 1999;85:e1– 6.

12. Gollob MH, Jones DL, Krahn AD, et al. Somatic mutations in the connexin 40 gene (GJA5) in atrial fibrillation. N Engl J Med 2006; 354:2677– 88.

13. Ouyang F, Ma J, Ho SY, et al. Focal atrial tachycardia originating from the non-coronary aortic sinus: electrophysiological characteristics and catheter ablation. J Am Coll Cardiol 2006;48:122–31.

14. Tada H, Naito S, Miyazaki A, Oshima S, Nogami A, Taniguchi K. Successful catheter ablation of atrial tachycardia originating near the atrioventricular node from the noncoronary sinus of Valsalva. Pacing Clin Electrophysiol 2004;27:1440 –3.

15. Jäis P, Cauchemez B, Macle L, et al. Atrial fibrillation ablation vs. antiarrhythmic drugs: a multicenter randomized trial. Late-breaking clinical trial. Presented at: Annual Meeting of the Heart Rhythm Society; May 17–20, 2006; Boston, MA.

16. Jäis P, Hocini M, Sanders P, et al. Long-term evaluation of atrial fibrillation ablation guided by noninducibility. Heart Rhythm 2006;3:140–5.

17. Oral H, Chugh A, Lemola K, et al. Noninducibility of atrial fibrillation as an end point of left atrial circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized study. Circulation 2004;10:2797– 801.

18. Haissaguerre M, Hocini M, Sanders P, et al. Localized sources maintaining atrial fibrillation organized by prior ablation. Circulation 2006;113:616 –25.

19. Scherlag BJ, Nakagawa H, Jackman WM, et al. Electrical stimulation to identify neural elements on the heart: their role in atrial fibrillation. J Interv Card Electrophysiol 2005;13:37– 42.

20. Po SS, Scherlag BJ, Yamanashi WS, et al. Experimental model for paroxysmal atrial fibrillation arising at the pulmonary vein–atrial junction. Heart Rhythm 2006;3:201– 8.

21. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. Circulation 2004;109:327–34.

22. Platt R, Mandapati BJ, Scherlag WS. Limiting the number and extent of radiofrequency applications to terminate atrial fibrillation and subsequently prevent its inducibility (abstr). Heart Rhythm 2004;1:S11.

23. Oh S, Zhang Y, Bibevski S, Marrouche NF, Natale A, Mazgalev TN. Vagal denervation and atrial fibrillation inducibility: epicardial fat pad ablation does not have long-term effects. Heart Rhythm 2006;3: 701–8.

24. Mousey JP. Recovery from vagal denervation and atrial fibrillation inducibility: effects are complex and not always predictable. Heart Rhythm 2006;3:709 –10.

25. Scherlag BJ, Mazgalev TN. Letters to the editor and response. Heart Rhythm 2006;3:1248 –9.

26. Anand K, Mooss AN, Hee TT, Mohiuddin SN. Meta-analysis: Inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. Am Heart J 2006;151:217–22.

27. ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators; Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet 2006;367:1877–8.

28. De Sutter J, De Bacquer D, Jordaens I, et al. Intensive lipid-lowering therapy and ventricular arrhythmias in patients with coronary artery disease and internal cardioverter defibrillator implants: the CLARIDI trial. Late-breaking clinical trial. Presented at: Annual Meeting of the Heart Rhythm Society; May 17–20, 2006: Boston, MA.

29. Carlson MD, Wilkoff BL, Maisel WH, et al. Recommendations from the Heart Rhythm Society Task Force on Device Performance Policies and Guidelines: endorsed by the American College of Cardiology Foundation (ACCF) and the American Heart Association (AHA) and the International Coalition of Pacing and Electrophysiology Organizations (COPE). Heart Rhythm 2006;3:1250 –73.

30. Stevenson LW, Desai AS. Selecting patients for discussion of the ICD as primary prevention for sudden death in heart failure. J Card Fail 2006;12:407–12.

31. Saxon LA. Patient selection for primary prevention ICDs—are EPs shocking patients into consent? J Card Fail 2006;12:413–5.

32. Kadish A, Schaechter A, Subacius H, et al. Patients with recently diagnosed nonischemic cardiomyopathy benefit from implantable cardioverter-defibrillators. J Am Coll Cardiol 2006;47:2477–82.

33. Marchlinski FE, Jessup M. Timing the implantation of implantable cardioverter-defibrillator in patients with nonischemic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2006;47:2483–5.

34. Wilkoff BL, Ousdigian KT, Sterns LD, Wang ZJ, Wilson RD, Morgan JM, for the EMPIRIC trial investigators. A comparison of empiric to physician-tailored programming of implantable cardioverter-defibrillators. J Am Coll Cardiol 2006;48:330 –9.

35. Chow T, Keriakes DJ, Bartone C, et al. Prognostic utility of microvolt T-wave alternans in risk stratification of patients with ischemic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2006;47:1820 –7.

36. Kaufman ES, Bloomfield DM, Steinman RC, et al. "Indeterminate" microvolt T-wave alternans tests predict high risk of death or sustained ventricular arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2006;48:1399–404.

37. Chan PA, Stein K, Chow T, Fendrick M, Bigger JT, Vijan S. Cost-effectiveness of a microvolt T-wave alternans screening strategy for implantable cardioverter-defibrillator placement in the MADITII–eligible population. Am Coll Cardiol 2006;48:112–21.

38. Costantini O. The Alternans Before Cardioverter Defibrillator (ABCD) trial: a noninvasive strategy for primary prevention of sudden cardiac death using T wave alternans (abstr). Circulation 2006;114:2426.

39. Sweeney MO, Prinzen FW. A new paradigm for physiologic ventricular pacing. J Am Coll Cardiol 2006;47:282– 8.

40. Manolis AS. The deleterious consequences of right ventricular apical pacing: time to seek alternate site pacing. Pacing Clin Electrophysiol 2006;29:298 –315.

41. Schoenfeld MH. Alternative site pacing to promote cardiac synchrony. J Am Coll Cardiol 2006;47:1946–8.

42. Tse H-F, Lau CP. Selection of permanent ventricular pacing site: how far should we go? J Am Coll Cardiol 2006;48:1649 –51.

43. The DAVID Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing inpatients with an implantable defibrillator. The Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) trial. JAMA 2002;288:3115–23.

44. Hayes JJ, Sharma AD, Love JC, Herre JM, Leonen AO, Kudenchuk PJ, and the DAVID Investigators. Abnormal conduction increases risk of adverse outcomes from right ventricular pacing. J Am Coll Cardiol 2006;48:1628 –33.

45. Lieberman R, Padeletti L, Schreuder J, et al. Ventricular pacing lead location alters systemic hemodynamics and left ventricular function in patients with and without reduced ejection fraction. J Am Coll Cardiol 2006;48:1634–41.

46. Sweeney MO, Hellkamp AS. Heart failure during cardiac pacing. Circulation 2006;113:2082– 8.

47. Kindermann M, Hennen B, Jung J, Geisel J, Böhm M, Fröhlig G. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction. The Homberg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). J Am Coll Cardiol 2006;47:1927–37.

48. Tops LF, Schalij MJ, Holman ER, van Erven L, van der Wall EE, Bax JJ. Right ventricular pacing can induce ventricular dyssynchrony in patients with atrial fibrillation after atrioventricular node ablation. J Am Coll Cardiol 2006;48:1642– 8.

49. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, et al. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2006;48:734–