

## Prevención de muerte súbita en pacientes en espera de trasplante cardíaco

José R. Carmona Salinas y Nuria Basterra Sola

Unidad de Arritmias. Servicio de Cardiología. Hospital de Navarra. Pamplona.

La muerte súbita altera de forma inesperada la evolución de muchos pacientes que esperan el trasplante cardíaco. La prevención de la muerte súbita en estas circunstancias constituye un importante motivo de interés e investigación para lograr que un mayor número de pacientes consiga finalmente llegar al trasplante.

Los avances de los últimos años en el tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca han supuesto un relevante impacto en la mortalidad y particularmente en la muerte súbita. Sin embargo, la muerte súbita sigue siendo una causa frecuente de mortalidad en pacientes que esperan el trasplante cardíaco.

La identificación de pacientes con riesgo más alto de muerte súbita resulta relativamente fácil, pero la mayoría de los pacientes que mueren súbitamente en espera del trasplante no se encuentran entre los pacientes catalogados inicialmente como de mayor riesgo.

Los betabloqueantes, cuando son posibles, pueden reducir la mortalidad súbita y total. Los fármacos antiarrítmicos de clase I no deben ser utilizados en los pacientes con insuficiencia cardíaca. La amiodarona no aumenta la mortalidad y puede ser beneficiosa en algunos grupos, pero su uso generalizado no está justificado y su eficacia es inferior a la del desfibrilador implantable. El desfibrilador implantable es el tratamiento de referencia para disminuir la muerte súbita en pacientes seleccionados en espera de trasplante.

**Palabras clave:** Muerte súbita. Trasplante cardíaco. Desfibrilador.

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 736-745)

### Sudden Cardiac Death Prevention in Patients Awaiting Heart Transplantation

Sudden death, unexpectedly alters outcome in many patients awaiting heart transplantation. The prevention of sudden death in these patients has been the focus of intensive research to achieve a larger number of patients who finally receive transplants.

Recent advances in the medical treatment of heart failure, have reduced mortality and in particular, that caused by sudden death. Nonetheless sudden death remains a frequent cause of mortality in patients awaiting cardiac transplantation.

The recognition of patients at very high risk for sudden death is relatively easy, but most patients who suffer sudden death while awaiting cardiac transplantation, are not among those initially included in the overall high risk category.

The betablockers, when patients are able to use them, can reduce sudden and total mortality. Class I antiarrhythmic drugs should not be used in patients with cardiac failure. Amiodarone does not increase mortality and may have a beneficial effect in some patients, but its efficacy is lower than that of the implantable defibrillator and its widespread use is not justified. The implantable defibrillator is the reference treatment to reduce sudden death in selected patients, awaiting transplantation.

**Key words:** Sudden death. Heart transplantation. Defibrillator.

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 736-745)

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

Correspondencia: Dr. J.R. Carmona Salinas.  
Servicio de Cardiología. Hospital de Navarra.  
Irunlarrea, 3. 31008 Pamplona.  
Correo electrónico: jrcarmona@jet.es

### INTRODUCCIÓN

Los pacientes en espera de trasplante cardíaco constituyen un grupo con una alta mortalidad cardíaca, tanto súbita como no súbita<sup>1-7</sup>. Los mecanismos que abocan en la muerte súbita de estos pacientes son habitualmente multifactoriales y complejos<sup>8</sup>.

Se han intentado diversas pautas de tratamiento farmacológico en los distintos grupos de pacientes que esperan el trasplante, así como medidas no farmacoló-

gicas de control y tratamiento adecuadas para disminuir la mortalidad súbita y no súbita<sup>9</sup>. El riesgo de muerte súbita puede perfilarse dependiendo del tipo de cardiopatía, grado de afectación, manifestaciones clínicas, procedimientos invasivos o no invasivos. Pero la identificación de los pacientes en espera de trasplante que van a morir de muerte súbita no es fácil, ya que un gran número de ellos no se encuentran en las fases más avanzadas de insuficiencia cardíaca o con mayor riesgo arrítmico inicial, sino en el grupo de pacientes que están mejor o que no han presentado previamente arritmias graves.

En esta revisión se tratará de analizar la importancia de la muerte súbita en los pacientes candidatos a trasplante y las posibilidades de su prevención.

## MUERTE SÚBITA EN LOS PACIENTES PRETRASPLANTE

### Los grupos de riesgo

La situación clínica de los pacientes que esperan un trasplante cardíaco se distribuye en un amplio espectro<sup>11-13</sup>, desde los pacientes poco sintomáticos o asintomáticos, cuya mortalidad al año puede estar entre el 5 y el 10%, hasta los pacientes con grave compromiso de su situación vital y con una esperanza de vida de horas. Entre estos extremos hay una variedad de situaciones clínicas, funcionales, etiológicas, eléctricas, etc., que condicionan la supervivencia de estos pacientes<sup>6,13,14</sup>.

Los pacientes evaluados para trasplante cardíaco que se encuentran en lista de espera, según el reciente informe del Registro Español de Trasplante<sup>31</sup>, tienen cardiopatía isquémica en el 42%, y miocardiopatía dilatada en el 34%. El porcentaje cardiopatía isquémica en estos pacientes, que era menos de la mitad hace unos años, es superior al 50% en otros países y va aumentando progresivamente.

Dependiendo de distintas situaciones<sup>13,15,20</sup>, la mortalidad puede alcanzar entre el 25 y el 40% de pacientes en espera de trasplante. Más del 40% de las muertes en pacientes que esperan el trasplante son súbitas<sup>20</sup>, llegando, en pacientes no hospitalizados, hasta el 75% de las muertes<sup>22</sup>.

La etiología de la cardiopatía en algunos estudios influye de un modo importante, siendo más frecuente la muerte súbita en pacientes con cardiopatía isquémica: el 27 frente al 4% anual en miocardiopatía dilatada<sup>16</sup>. Sin embargo, en otros estudios no se confirma este dato<sup>17</sup>.

La mortalidad varía también con el tiempo. En un análisis retrospectivo de 1.019 pacientes<sup>18</sup> en espera de trasplante cardíaco se describe una mortalidad por muerte súbita del 14% el primer año y del 20% el segundo. No tienen valor predictivo el tipo de cardiopatía ni las características hemodinámicas.

La mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca varía en relación con el grado funcional: clase II

NYHA, un 5-15% de mortalidad anual; clase III, un 20-50%, y clase IV > 50%. La muerte súbita es un porcentaje menor de las muertes totales en grado funcional IV donde predomina la muerte por insuficiencia cardíaca. La muerte súbita supone el 20-50% de las muertes en clase III y el 5-30% de las muertes en clase IV<sup>19</sup>.

En un estudio de 309 pacientes en lista de espera<sup>20</sup>, aparece muerte súbita en el 11% de los pacientes, el 14% en los que están en clase III y el 6% de los de clase IV. La muerte súbita supone el 61% de las muertes en clase III y el 21% de las muertes clase IV.

En grados avanzados de insuficiencia cardíaca, con mortalidad del 41%, la muerte súbita aparece en el 47% de estas muertes y, en estados menos avanzados, con mortalidad de 21%, en el 81%<sup>2,21</sup>.

Los pacientes con historia de parada cardíaca y con taquicardia ventricular espontánea tienen un riesgo de recurrencia de parada cardíaca entre el 15 y el 50% en los 2-3 años siguientes. Si la taquicardia ventricular sigue siendo inducible, el riesgo es superior al 30%<sup>22</sup>. Los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada que presentan síncope cardiogénico tienen un riesgo de muerte súbita al año de 45%<sup>23</sup>.

Los pacientes sin ninguna historia de eventos arrítmicos pueden tener también un riesgo alto de muerte súbita que resulta más difícil de cuantificar debido a que la primera manifestación clínica de la arritmia puede ser la muerte súbita y sus mecanismos son muchas veces complejos. En pacientes con disfunción ventricular muy severa y en un estadio terminal, la mortalidad está asociada a progresión de la insuficiencia cardíaca, y aquí la prevención de la muerte súbita podría tener menor interés. Sin embargo, la propia definición de muerte súbita<sup>14</sup> como un fenómeno brusco e inesperado es más aplicable a pacientes que se encuentran en condiciones aceptables y a los que la muerte súbita sorprende en situaciones totalmente compensadas de su insuficiencia cardíaca o en descompensaciones ligeras. Aquí es donde cobran el máximo interés el conocimiento y la prevención de la muerte súbita, ya que ésta tendrá un impacto importante en la supervivencia total de muchos pacientes.

Pese a tratarse de pacientes sometidos a una vigilancia estrecha, la muerte súbita les sorprende en situación ambulatoria, sin dar tiempo a recibir asistencia médica que evite la muerte tras la parada cardíaca. En pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada muy sintomáticos en situación terminal, que no son candidatos a trasplante, como el caso de los pacientes mayores, la muerte súbita puede aceptarse como una forma de muerte menos penosa que la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, en pacientes cuya sintomatología no es muy avanzada y esperan el trasplante, la muerte súbita supone un fuerte impacto que resulta difícil de aceptar. Por otro lado, en estos pacientes, que no son los que peor están, es en los que se produce un

gran número de muertes súbitas y, a su vez, donde resulta más compleja su prevención.

### Pronóstico

En pacientes con miocardiopatía dilatada, el pronóstico está comprometido por una alta mortalidad que, hace unos pocos años, se situaba entre el 25 y el 30% el primer año y hasta el 50% a los 5 años<sup>7,16,24-27</sup>. En varios estudios<sup>15,20</sup> la muerte súbita puede llegar a alcanzar el 25-40% de los pacientes que esperan el trasplante cardíaco.

Los avances en el tratamiento médico de la última década han contribuido a mejorar el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca, disminuyendo tanto mortalidad total como súbita<sup>28</sup>. En un análisis sobre la mortalidad de pacientes con insuficiencia cardíaca entre los años 1986 y 1993, Stevenson et al demuestran una disminución de la mortalidad anual total del 33% antes de 1990 al 16% después y de la mortalidad súbita del 20% antes de 1990 al 8% después. Este cambio es atribuido al impacto de los avances terapéuticos recientes y contribuye a que haya más pacientes y más tiempo en situación de compensación con tratamiento médico adecuado antes de la descompensación que decida la inclusión en lista de trasplante.

### El tiempo de espera

El tiempo de espera hasta el trasplante desempeña un papel importante. A diferencia de la muerte por insuficiencia cardíaca, cuya incidencia aumenta con el tiempo<sup>7,29,30</sup>, la muerte súbita aparece en cualquier momento. La prevención de la muerte súbita conseguiría un mayor efecto sobre la supervivencia total si se llevase a cabo en la parte inicial del período de espera. Cuando la espera es muy prolongada, el aumento de mortalidad por insuficiencia cardíaca eclipsaría el beneficio conseguido sobre la muerte súbita.

La amplia variación en el tiempo de espera de unos estudios a otros puede explicar las discrepancias entre estudios en el impacto de la muerte súbita sobre la mortalidad total. En el Registro Español de Trasplante de 1994 son 43 días<sup>31</sup>, en Bélgica en 1997 son 5 meses<sup>1</sup>, en Austria en 1994 son 6 meses<sup>3</sup>, en Bethesda en 1993 más de 6 meses<sup>28</sup>, en Los Ángeles en 1994, 1 año<sup>27</sup>.

Cuando el período es largo ocurren también cambios importantes en la evolución. A lo largo de 3-6 meses, hasta un 30% de pacientes pueden estabilizarse suficientemente como para ser sacados de la lista. Cuando el tiempo de espera supera los 6 meses, el incremento de riesgo de muerte disminuye<sup>29</sup>. Cuando el tiempo de espera es muy largo, son menos los pacientes ambulatorios que reciben el trasplante. El 70% de las donaciones van a pacientes que esperan ingresados en el hospital. El porcentaje de trasplante de urgencia

es del 25%. La tendencia del aumento de la demanda frente a la oferta haría que sólo se trasplantase a pacientes ingresados.

### Mecanismo de muerte súbita

El miocardio enfermo es el sustrato eléctrico de circuitos de reentrada y otros mecanismos de taquiarritmias ventriculares que conducen a la muerte súbita.

Las catecolaminas desempeñan un papel importante<sup>32</sup> y pueden actuar desencadenando arritmias ventriculares. La isquemia puede tener un papel relevante en la muerte súbita, pero las arritmias ventriculares en la cardiopatía isquémica habitualmente no son debidas a isquemia aguda, sino a un sustrato que permanece en un área infartada.

El mecanismo de la muerte súbita en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada y/o en espera de trasplante es complejo<sup>8,33</sup>, e incluye taquiarritmias, bradiarritmias y muerte súbita no cardíaca<sup>30</sup>. En general se asume que muerte súbita es similar a muerte arrítmica<sup>19</sup> con pequeñas excepciones (embolismo pulmonar, accidente cerebrovascular, etc.).

Meissner<sup>34</sup>, en pacientes con cardiopatía isquémica, refiere que entre el 20 y el 60% de las muertes súbitas arrítmicas son iniciadas por una taquicardia ventricular sostenida monomorfa, entre el 20 y el 40% por taquicardia ventricular polimorfa o fibrilación ventricular inicial y entre el 5 y el 25% por bradiarritmias.

En nuestro país, Anguita et al<sup>35</sup> analizan a 240 pacientes evaluados para trasplante, encontrando que el 27% fallecen sin llegar al trasplante. El 68% de las muertes se producen por insuficiencia cardíaca y 31% por muerte súbita.

La muerte súbita debida a bradiarritmia o disociación electromecánica se describe en pacientes con severa depresión de la función ventricular y especialmente en miocardiopatía dilatada<sup>7</sup>, pareciendo en algunos casos un fenómeno muy frecuente<sup>8</sup>. Sin embargo en la mayoría de los estudios, aunque se documenta este mecanismo, las taquiarritmias ventriculares son el mecanismo más frecuente, 67% en la serie española de Córdoba<sup>35</sup>.

Cuando la bradicardia o disociación AV es el mecanismo de parada cardíaca, otros factores pueden desempeñar un importante papel: infarto de miocardio, embolia pulmonar, hiperpotasemia o hipoglucemia<sup>8</sup>.

### Indicadores pronósticos y de muerte súbita

Algunos datos de la historia clínica tienen un evidente valor a la hora de estratificar el riesgo. La historia de muerte súbita abortada y la taquicardia ventricular, especialmente si no es suprimible, son datos que identifican una población con riesgo muy alto de presentar muerte súbita<sup>27,36,37</sup>, entre el 15 y el 50% en los 2-3 años y que, por tanto, es una población que va a

obtener el máximo beneficio del desfibrilador implantable. El síncope cardiogénico en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada identifica también a un grupo de muy alto riesgo, que puede ser del 45% al año<sup>23</sup>.

El grado de disfunción ventricular está relacionado con la incidencia de muerte súbita y muerte total. La fracción de eyección deprimida constituye un marcador de riesgo de muerte súbita especialmente por debajo de 30%. Más que el valor absoluto de la fracción de eyección en un momento determinado, el deterioro de la fracción de eyección en el tiempo es un buen indicador pronóstico<sup>33</sup>. Pero dentro ya del grupo de pacientes pretrasplante, el grado de disfunción ventricular no discrimina a aquellos que requerirían una actuación energética.

En un estudio<sup>38</sup> de 388 pacientes que esperan trasplante entre 1985 y 1989, de los cuales el 47,5% presentan miocardiopatía dilatada y el 42,2% cardiopatía isquémica, la supervivencia actuarial en el seguimiento de 8,4 meses es del 83% a los 3 meses, del 70% al año y del 59% a los 2 años. Los predictores de mortalidad son: etiología, clase NYHA, tercer ruido, presión capilar pulmonar, presión arterial y gasto cardíaco.

La clase funcional es un predictor de mortalidad total en pacientes con insuficiencia cardíaca aceptado y relativamente preciso. La mortalidad al año según la clase funcional del paciente, II, III o IV, es, respectivamente, del 5-15, del 20-50 y del 30-70%. Sin embargo la relación de la clase funcional con la muerte súbita es muy diferente. La muerte súbita en clase funcional II, III y IV constituye el 50-80, 30-50 y 5-30%, respectivamente, de las muertes.

La necesidad de tratamiento inotrópico en un análisis multivariable<sup>5</sup> fue, junto con la frecuencia cardíaca alta, un predictor de muerte súbita que, sin embargo, no predecía mortalidad total. Otros parámetros como presión capilar pulmonar o presión de arteria pulmonar elevadas, hiponatremia, cardiopatía isquémica, tercer ruido, gasto cardíaco bajo son también predictores de muerte súbita en pacientes pretrasplante<sup>12,38</sup>.

En la serie de Córdoba<sup>35</sup>, 68 de 240 pacientes en espera de trasplante (28%) murieron antes de recibirlo. La muerte fue súbita en 21 pacientes (el 31% de las muertes y el 9% de los 240 enfermos) y por insuficiencia cardíaca en 41 (68%). La baja dosis tolerada de captopril fue el predictor independiente de muerte súbita con más significación, y también la presión arterial baja y la historia de taquicardia o fibrilación ventricular.

La dilatación ventricular masiva, la presión capilar pulmonar alta pese a tratamiento óptimo, la no utilización de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y la utilización de antiarrítmicos de tipo I igualmente se asocian a mayor muerte súbita<sup>27</sup>.

El consumo pico de oxígeno ha sido un parámetro utilizado más recientemente y se ha demostrado útil con fines pronósticos en la valoración de pacientes para

trasplante cardíaco. Van der Broek<sup>21</sup> compara la mortalidad entre pacientes con consumo pico de oxígeno inferior a 14 ml/min/kg y pacientes con mayor consumo pico de oxígeno considerados demasiado buenos para trasplante. En el primer grupo fallecieron el 41% y, en 7 de ellos, (47%) la forma de muerte fue súbita; en el segundo murieron el 21% y, en 9 de ellos (82%), la forma de muerte fue súbita. Los pacientes que mueren de muerte súbita tienen un mejor consumo de oxígeno que los que mueren de insuficiencia cardíaca.

### Taquicardia ventricular no sostenida

La taquicardia ventricular no sostenida tiene un valor pronóstico como indicador de muerte súbita<sup>39</sup> que no es aceptado por todos los autores ni en todas las circunstancias. Después de un infarto aparece taquicardia ventricular no sostenida en el 12% de los pacientes a las 2-3 semanas y en el 5-8% al año<sup>40</sup>, y es más frecuente en pacientes con fracción de eyección baja y con insuficiencia cardíaca. Estudios epidemiológicos demuestran que, con independencia del grado de disfunción ventricular, la taquicardia ventricular no sostenida duplica el riesgo de muerte súbita. Su identificación y posiblemente su cuantificación y su asociación a otros factores pueden resultar cruciales en la prevención profiláctica de arritmias letales<sup>41</sup>.

### Estudio electrofisiológico

En los pacientes con insuficiencia cardíaca, la inducción de taquicardia ventricular sostenida en el estudio electrofisiológico es del 6-13% en la miocardiopatía dilatada y del 27-50% en la cardiopatía isquémica<sup>11</sup>. El estudio electrofisiológico pierde sensibilidad para predecir el riesgo de muerte súbita cuando no se inducen arritmias ventriculares.

La posibilidad de inducir arritmias ventriculares sostenidas en el estudio electrofisiológico puede aportar información sobre el sustrato eléctrico en que se desarrolla la arritmia que desencadena la muerte súbita y es más reproducible en cardiopatía isquémica que en miocardiopatía dilatada<sup>42</sup>.

La estimulación ventricular programada, con el fin de estratificar el riesgo de muerte súbita, es una exploración de utilidad debatida durante largo tiempo y que, sin embargo, sigue actualmente aportando una información útil en algunos grupos de pacientes<sup>43</sup>. En pacientes con arritmias ventriculares espontáneas complejas, y principalmente taquicardia ventricular no sostenida, la inducción en el estudio electrofisiológico de taquicardia ventricular sostenida y, sobre todo, la no supresión con fármacos de esta inducibilidad son predictores de muerte súbita.

El estudio electrofisiológico tiene limitaciones prácticas en pacientes con muy mala función ventricular y, por tanto, escasa tolerancia a las arritmias.

## Otros predictores

La dispersión del intervalo QT<sup>11,44</sup>, las concentraciones plasmáticas de noradrenalina<sup>32,45</sup>, las arritmias ventriculares complejas en el Holter<sup>25,46</sup> y la aportación de la electrocardiografía de alta definición (potenciales tardíos) en la identificación individual de pacientes con mayor riesgo de muerte súbita es, en la práctica, limitada<sup>17,47,48</sup>, lo mismo que la variabilidad de RR<sup>49</sup>.

El mecanismo de muerte súbita es multifactorial y complejo, por lo que no es posible encontrar predictores únicos precisos, pero las asociaciones con los diferentes predictores, al explorar aspectos distintos, pueden aportar en conjunto información útil.

## FÁRMACOS Y PREVENCIÓN DE MUERTE SÚBITA

### Antiarrítmicos

Los fármacos antiarrítmicos de clase I deben ser evitados en pacientes con disfunción ventricular izquierda. Los primeros estudios que demostraron un aumento de la mortalidad por muerte súbita en pacientes postinfarto tratados con estos fármacos antiarrítmicos (CAST)<sup>50,51</sup> marcaron un cambio en la estrategia terapéutica. Precisamente, la no utilización de fármacos antiarrítmicos de clase I se considera una de las principales causas de la disminución de la mortalidad conseguida con las nuevas pautas de tratamiento de la insuficiencia cardíaca en la última década, que han conseguido reducir del 20 hasta el 8% la muerte súbita<sup>28</sup>.

Resultados similares al CAST se han observado con otros fármacos antiarrítmicos como el d-sotalol<sup>52</sup>, en estudios de prevención primaria de muerte súbita en pacientes con disfunción ventricular izquierda. En el estudio ESVEM<sup>53</sup>, aunque el sotalol fue superior en eficacia a fármacos de clase I, la mortalidad tanto arrítmica como global en el grupo tratado con sotalol fue alta y su efecto desaparecía con una escasa fracción de eyección (FE) como es el caso de pacientes pretrasplante.

Numerosos estudios han establecido que la amiodarona es un fármaco muy eficaz en suprimir las arritmias ventriculares. Varios ensayos aleatorizados han evaluado su impacto en la mortalidad total en pacientes de alto riesgo de muerte súbita. Los primeros estudios fueron contradictorios. Mientras el estudio GESICA<sup>54</sup> demostró una disminución de la muerte súbita y de la mortalidad total con amiodarona en pacientes con arritmias ventriculares complejas y FE < 35%, por el contrario, el STAT-CHF<sup>55</sup> no puso de manifiesto ninguna disminución de la mortalidad con amiodarona. Las diferencias podrían justificarse porque, en el estudio STAT-CHF, la mayoría de los pacientes tenían cardio-

patía isquémica, y en el estudio GESICA se trataba de cardiopatía no isquémica.

Más recientemente, el EMIAT<sup>56</sup> y el CAMIAT<sup>57</sup> se realizan en pacientes con infarto de miocardio y extrasistolia ventricular frecuente o taquicardia ventricular no sostenida. En ninguno de los 2 estudios se demostró que la amiodarona disminuyera ni la mortalidad global ni la mortalidad cardíaca, aunque sí la mortalidad arrítmica. En el estudio EMIAT, en el grupo tratado con amiodarona se disminuyó el riesgo de muerte súbita en un 35% (IC del 95%, 0-58; p = 0,05). En cuanto a los resultados de muerte súbita, éstos han sido muy debatidos debido a la dificultad de catalogar una muerte como arrítmica. Cuando estos estudios se han analizado conjuntamente en un metaanálisis<sup>58,59</sup>, se ha referido que la amiodarona disminuye tanto la mortalidad global (en un 10-19%), como la mortalidad cardíaca (en un 23%) y la mortalidad por muerte súbita (en un 30%). Por lo menos, sí se puede concluir que la amiodarona es segura en pacientes de alto riesgo, aunque el planteamiento<sup>54,60,61,63</sup> debe ser si es suficientemente eficaz, en comparación con otras opciones como el desfibrilador implantable.

### Betabloqueantes

Diversos estudios han mostrado la utilidad de los betabloqueantes, tanto en pacientes con cardiopatía isquémica como no isquémica<sup>64-66</sup>. Los estudios iniciales realizados en pacientes con miocardiopatías no isquémicas con metoprolol<sup>68</sup> y con bisoprolol<sup>69</sup> no demostraron una reducción significativa de la mortalidad global ni arrítmica, aunque sí una tendencia a ello. Estudios posteriores realizados con metoprolol<sup>70</sup> y carvedilol<sup>71-76</sup> en pacientes con disfunción ventricular izquierda confirmaron esta tendencia, con una disminución significativa tanto de la mortalidad como de arritmias ventriculares malignas. En uno de estos estudios<sup>76</sup>, realizado en pacientes con disfunción ventricular izquierda severa (FE < 35%), el carvedilol disminuyó la mortalidad total en un 65% y la muerte súbita en aproximadamente un 50%. En un metaanálisis realizado con todos los estudios aleatorizados de betabloqueantes se ha referido disminución tanto de la mortalidad global como de la muerte súbita a largo plazo<sup>77</sup>. Estos efectos son especialmente llamativos en pacientes con disfunción ventricular izquierda severa, como es el caso de los pacientes en espera de trasplante. Los beneficios del tratamiento con betabloqueantes son debidos a múltiples factores, que incluyen disminución de la frecuencia cardíaca y la isquemia miocárdica, la prevención de la rotura cardíaca y el mantenimiento de un balance autonómico favorable, y su efecto se mantiene a largo plazo<sup>78,79</sup>.

En algunos pacientes con disfunción ventricular muy avanzada, los betabloqueantes no pueden ser utilizados o las dosis que admiten son excesivamente ba-

jas, lo cual supone una limitación, en especial en pacientes en espera de trasplante.

### Otros fármacos

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina han demostrado, en estudios como el SAVE<sup>109</sup> y el SOLVD<sup>80</sup>, que mejoran la supervivencia en pacientes con disfunción ventricular. Sin embargo, en estos estudios el riesgo de muerte súbita no se modificó. No obstante, el estudio VHFT<sup>81</sup> puso de manifiesto que el enalapril disminuía la mortalidad al reducir la muerte súbita cuando se comparaba con hidralazina más nitratos. No está claro si esta reducción es real o es debida al hecho de que la combinación de nitratos más hidralazina aumenta el riesgo de muerte súbita. El único estudio que ha demostrado disminuir el riesgo de muerte súbita ha sido el estudio TRACE<sup>82</sup> en los pacientes tratados con trandolapril.

El uso de espironolactona en la insuficiencia cardíaca severa reduce tanto la mortalidad por insuficiencia cardíaca como por muerte súbita<sup>83</sup>.

Los pacientes tratados con digoxina no muestran aumento en la mortalidad global<sup>84</sup>, pero sí un incremento en la muerte súbita<sup>85</sup>. Es interesante observar que esto ocurre a pesar de que en el Holter no se ha observado que aumenten el número y la complejidad de las arritmias ventriculares en pacientes tratados con digoxina.

Los estudios con fármacos inotrópicos han tenido efectos decepcionantes en cuanto a muerte súbita. Los fármacos agonistas dopaminérgicos orales, como ibopamina, aumentan la mortalidad arrítmica sobre todo asociados a amiodarona. El estudio PRIME-2 se tuvo que suspender de forma prematura al ser las diferencias en mortalidad estadísticamente significativas mientras se estaban seleccionando los pacientes, siendo mayor la mortalidad en el grupo tratado con ibopamina ( $p = 0,017$ ). Estos mismos resultados se han observado en pacientes con disfunción ventricular izquierda tratados con vesnarinona<sup>86</sup> y pimobendan<sup>87</sup> ambos fármacos inhibidores de la fosfodiesterasa III. Datos del estudio VEST<sup>86</sup> han demostrado un aumento de la mortalidad del 26% en el grupo tratado con vesnarinona frente al grupo tratado con placebo, atribuido a muerte arrítmica. Este aumento de la mortalidad se cree que es debido a un aumento de la mortalidad arrítmica.

## TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS

### Ablación con radiofrecuencia

Los pacientes en insuficiencia cardíaca con fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida no controlable por otros procedimientos pueden mejorar con la ablación (o modulación) de la conducción aurículo-ventricular (CAV)<sup>88,89</sup>. En estos casos puede haber una

mejoría de los síntomas y la función ventricular al normalizar la frecuencia cardíaca y revertir el componente de *taquimiocardiopatía* de su disfunción ventricular. Sin embargo, no se conoce el balance real entre los efectos teóricos beneficiosos y perjudiciales que la ablación de la CAV tiene sobre la muerte súbita.

La taquicardia ventricular monomorfa, con una relativa tolerancia hemodinámica, puede ser susceptible de ablación con radiofrecuencia, y ésta es particularmente útil cuando aparece en episodios muy frecuentes o de modo incesante que condicionan la supervivencia. La taquicardia ventricular por macrorreentrada rama-rama puede ser el 5% de las taquicardias ventriculares en cardiopatía isquémica y hasta un tercio en la miocardiopatía dilatada<sup>90</sup>, y ha de ser siempre tenida en cuenta considerando la eficacia y facilidad de su tratamiento mediante ablación de la rama derecha. Posiblemente ocurra algo similar con algunas taquicardias de origen fascicular.

### Estimulación cardíaca

La estimulación ventricular para mejorar la sincronía de la contracción es un método en investigación que consigue mejoría hemodinámica<sup>91,92</sup>, pero todavía se desconoce su efecto sobre la mortalidad.

### Hospitalización

Aunque es posible controlar las descompensaciones de la insuficiencia cardíaca en la mayoría de los pacientes que esperan trasplante, hay un 10% de pacientes que no pueden ser dados de alta<sup>6</sup> por inestabilidad hemodinámica. Entre el 15 y el 25% de los pacientes en lista deben recibir tratamiento intensivo alguna vez aunque, en un momento concreto, sólo el 6% de los pacientes de la lista de espera se encuentran en esta situación<sup>22</sup>. La hospitalización es motivada habitualmente por la necesidad del control de la insuficiencia cardíaca. Es menos frecuente la hospitalización cuando el principal factor que compromete la supervivencia es el riesgo de muerte súbita. La monitorización del ritmo cardíaco convencional o mediante telemetría permite una asistencia eficaz ante la aparición de arritmias ventriculares graves de compromiso vital. Pero la necesidad de una permanencia prolongada en el hospital origina un aumento espectacular de los costes y, en ocasiones, problemas psicológicos para el paciente. La muerte súbita es la forma más frecuente de fallecimiento en pacientes no hospitalizados.

### Asistencia mecánica

Las descompensaciones que presentan los pacientes potenciales candidatos a trasplante cardíaco pueden ser controladas habitualmente mediante un tratamiento con vasodilatadores y diuréticos. Sin embargo, en los

casos en que esto no es así, la mortalidad antes del trasplante se eleva hasta el 30%<sup>93</sup> y se requieren otras medidas, como la asistencia circulatoria. La contrapulsación aórtica constituye el primer paso, seguido después por la asistencia mediante bomba extracorpórea o asistencia ventricular implantable<sup>94-96</sup>. La asistencia mecánica ha sido utilizada, aparte de la insuficiencia cardíaca, para controlar situaciones con arritmias severas conjuntamente con el desfibrilador implantable<sup>97</sup>, así como en situaciones de crisis muy frecuentes de taquicardia ventricular, donde el desfibrilador implantable no era suficiente.

### Desfibrilador automático implantable

El desfibrilador automático implantable (DAI) es eficaz para reducir la mortalidad súbita en pacientes de alto riesgo por taquiarritmias ventriculares en distintos tipos de pacientes y especialmente en los que presentan disfunción ventricular izquierda avanzada. En pacientes con FE < 30% con DAI, la supervivencia a los 5 años es del 89,9%<sup>98</sup>.

La tecnología del desfibrilador implantable se ha desarrollado de manera importante en los últimos 15 años<sup>60,99,100</sup>, de modo que algunos de los problemas de la etapa inicial están actualmente superados. El electrodo endocárdico, el menor tamaño del generador, la implantación pectoral, etc., han reducido de forma importante las complicaciones de la implantación y también con toda probabilidad la progresión tardía de insuficiencia cardíaca que tenía lugar con anterioridad mediante sistemas de parches epicárdicos.

Varios estudios han demostrado la utilidad del DAI en distintos grupos de pacientes en espera de trasplante cardíaco<sup>1,3,4,7,19,27,101-103</sup>. Sin embargo, no existen estudios controlados que comparen el DAI frente a otros tratamientos en pacientes que esperan el trasplante.

En 21 de las 28 muertes súbitas de los 228 pacientes estudiados por Grimm et al<sup>4</sup> no había ninguna historia previa de evento de arritmia ventricular ni episodio de muerte súbita abortado. Esto indica que si se implanta el DAI con las indicaciones convencionales (como supervivientes de un episodio de muerte súbita), sólo sería preventivo en una pequeña parte de los pacientes. Para evitar la mayoría de los casos de muerte súbita, se requeriría implantar DAI de modo profiláctico. La selección de los pacientes, el coste del procedimiento y su efecto sobre la mortalidad total son limitaciones que obligan a un análisis de coste-eficacia<sup>104</sup>.

Sweeney et al<sup>7</sup> analizan retrospectivamente la supervivencia y el modo de muerte en 291 pacientes remitidos para trasplante cardíaco entre 1986 y 1995, divididos en tres grupos según el tratamiento: 59 pacientes reciben DAI, 179 pacientes no reciben ningún tratamiento y en el tercer grupo, 53 pacientes reciben tratamiento antiarrítmico (el 58% clase I y el 38% amiodarona). El estudio, que ha sido criticado<sup>105-107</sup>,

demuestra, en un seguimiento medio de 15 meses, 109 muertes: 63 súbitas, 40 no súbitas y 6 no cardíacas. El análisis actuarial pone de manifiesto una mortalidad al año de 9,2, 16,0% y 34,7% respectivamente, que resulta significativamente menor en el grupo de DAI.

Otro estudio analiza la evolución en  $6 \pm 5$  meses de 19 pacientes a los que se implanta DAI en espera de trasplante<sup>1</sup>. Todos ellos tienen arritmias graves o han sido resucitados de un episodio de muerte súbita. Reciben descargas del DAI el 71% con un tiempo medio de 2,2 meses. Todos los pacientes de este estudio tienen indicación formal de DAI. Se insiste en la necesidad de realizar nuevos estudios sobre el DAI profiláctico.

En pacientes con un riesgo mayor, Grimm<sup>3</sup> estudia a 60 candidatos a trasplante con FE media de 0,15, clase III y IV con historia de muerte súbita o taquicardia ventricular sincopal. Treinta pacientes reciben DAI y otros 30 no, con un seguimiento entre 5,7 y 6 meses. Murió 1 de los 30 con DAI y 7 de los 30 sin DAI

En otro estudio retrospectivo, Grimm<sup>4</sup> estudia la implantación de DAI en 228 pacientes en espera de trasplante. La hipótesis planteada es que si la indicación del DAI se limita a los pacientes que han sufrido una parada cardíaca, no se llega a proteger a la población entera de candidatos a trasplante que pueden morir de muerte súbita y, por tanto, una opción razonable podría ser implantarlo a todos. Concluye que el DAI no modifica la supervivencia de los pacientes que esperan el trasplante, pero en 134 de ellos, con arritmias ventriculares complejas en el Holter y particularmente en 58 con historia de muerte súbita, el DAI tuvo un impacto significativo en la mortalidad. No es recomendable, sin embargo, la implantación sistemática de DAI a todos los pacientes que esperan trasplante.

Los pacientes con DAI en espera de trasplante reciben choques frecuentes, lo cual está relacionado con función ventricular más deteriorada<sup>108</sup>, y la mayoría de los pacientes reciben choques<sup>27,85,101</sup>, aunque el período de espera no sea largo.

El desfibrilador implantable es muy eficaz para prevenir la muerte súbita en pacientes en espera de trasplante, pero su utilización indiscriminada no está justificada. Los pacientes con antecedentes de muerte súbita abortada o arritmias ventriculares previas tienen un riesgo muy alto y en general requieren la implantación del DAI mientras esperan el trasplante. Pero la mayoría de los pacientes que mueren súbitamente en espera de trasplante no han tenido previamente parada cardíaca ni arritmias graves. En pacientes con insuficiencia cardíaca muy avanzada, la mortalidad por causa no arrítmica es alta y el desfibrilador modifica menos la mortalidad total. En los pacientes en situación menos avanzada, la mortalidad por insuficiencia cardíaca es menor y la muerte súbita es la causa más frecuente de mortalidad. Es en este grupo de pacientes en

que futuros estudios de estratificación de riesgo y de implantación de DAI profiláctico podrían tener un impacto importante en la muerte súbita y en la supervivencia total, que permitiera llegar finalmente al trasplante.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lorga-Filho A, Geelen P, Vanderheyden M, Malacky T, Primo J, Goethals M et al. Early benefit of implantable cardioverter defibrillator therapy in patients waiting for cardiac transplantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 1747-1750.
2. Brachmann J, Hilbel T, Grunig E, Benz A, Haass M, Kubler W. Ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 2714-2718.
3. Grimm M, Grimm G, Zuckermann A, Wieselthaler G, Feuersstein M, Daneschvar H et al. ICD therapy in survivors of sudden cardiac death awaiting heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 916-920.
4. Grimm M, Wieselthaler G, Avanesian R, Grimm G, Schmidinger H, Schreiner W et al. The impact of implantable cardioverter-defibrillators on mortality among patients on the waiting list for heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 532-539.
5. Frey B, Wutte M, Berger R, Ioannides C, Hulsmann M, Stanek B et al. Sudden death and staged therapy for hemodynamic stabilization in patients enrolled in a heart transplantation program. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995; 18: 152-158.
6. Stevenson LW. Patient selection for mechanical bridging to transplantation. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 380-387.
7. Sweeney MO, Ruskin JN, Garan H, McGovern BA, Guy ML, Torchiana DF et al. Influence of the implantable cardioverter/defibrillator on sudden death and total mortality in patients evaluated for cardiac transplantation. *Circulation* 1995; 92: 3273-3281.
8. Luu M, Stevenson WG, Stevenson LW, Baron K, Walden J. Diverse mechanisms of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure. *Circulation* 1989; 80: 1675-1680.
9. Stevenson WG, Sweeney MO. Pharmacologic and nonpharmacologic treatment of ventricular arrhythmias in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1997; 12: 242-250.
10. Narang R, Cleland JG, Erhardt L, Ball SG, Coats AJ, Cowley AJ et al. Mode of death in chronic heart failure. A request and proposition for more accurate classification. *Eur Heart J* 1996; 17: 1390-1403.
11. Galinier M, Boveda S, Alhabaj S, Armengaud J, Cabrol P, Dongay B et al. Mort subite et insuffisance cardiaque chronique. *Arch Mal Coeur* 1998; 91: 7-14.
12. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, Saxon LA. Sudden death prevention in patients with advanced ventricular dysfunction. *Circulation* 1993; 88: 2953-2961.
13. Cosin Aguilar J, Bayes de Luna A, Navarro López F, Navarro Lima A. Muerte súbita en insuficiencia cardíaca (MUSIC). *Rev Esp Cardiol* 1996; 49: 732-740.
14. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998; 98: 2334-2351.
15. Stevenson WG, Stevenson LW, Weiss J, Tillisch JH. Inducible ventricular arrhythmias and sudden death during vasodilator therapy of severe heart failure. *Am Heart J* 1988; 116: 1447-1454.
16. Lavee J, Kormos RL, Uretsky BF, Murali S, Donato W, Hardesty RL, Griffith BP. Prediction of mortality in patients awaiting cardiac transplantation: increased risk of sudden death in ischemic compared to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Isr J Med Sci* 1996; 32: 282-287.
17. O'Connor CM, Carson PE, Miller AB, Pressler ML, Belkin RN, Neuberger GW et al. Effect of amlodipine on mode of death among patients with advanced heart failure in the PRAISE trial. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation. *Am J Cardiol* 1998; 82: 881-887.
18. Fieguth HG, Wahlers T, Trappe HJ, Borst HG. Arrhythmogenic mortality in heart-transplant candidates. *Transpl Int* 1996; 9 (Supl 1): 219-20.
19. Uretsky BF, Sheahan RG. Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure: will the solution be shocking? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1589-1597.
20. DEFIBRILAT Study Group. Actuarial risk of sudden death while awaiting cardiac transplantation in patients with atherosclerotic heart disease. *Am J Cardiol* 1991; 68: 545-546.
21. Van den Broek SA, van Veldhuisen DJ, de Graeff PA, Crijns HJ, van Gilst WH, Hillege H et al. Mode of death in patients with congestive heart failure: comparison between possible candidates for heart transplantation and patients with less advanced disease. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 367-371.
22. Stevenson LW. Selection and management of patients for cardiac transplantation. *Curr Opin Cardiol* 1994; 9: 315-325.
23. 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: 110-116.
24. Unverferth DV, Magorien RD, Moeschberger ML, Baker PB, Fetters JK, Leier CV. Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984; 54: 147-152.
25. Diaz RA, Obasohan A, Oakley CM. Prediction of outcome in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1987; 58: 393-399.
26. Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1994; 331: 1564-1575.
27. Saxon LA, Wiener I, DeLurgio DB, Natterson PD, Laks H, Drinkwater DC et al. Implantable defibrillators for high-risk patients with heart failure who are awaiting cardiac transplantation. *Am Heart J* 1995; 130: 501-506.
28. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, Fonarow GC, Hamilton MA, Woo MA et al. Improving survival for patients with advanced heart failure: a study of 737 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1417-1423.
29. Stevenson LW, Hamilton MA, Tillisch IH, Moriguchi JD, Kobashigawa JA, Creaser JA et al. Decreasing survival benefit from cardiac transplantation for outpatients as the waiting list lengthens. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 919-925.
30. Packer M. Lack of relation between ventricular arrhythmias and sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1992; 85 (Supl 1): 50-56.
31. Almenar Bonet L, en representación de los Grupos Españoles de Trasplante Cardíaco. Registro Nacional de Trasplante Cardíaco. IX Informe Oficial (1984-1997). *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 153-158.
32. Kaye DM, Lefkowitz J, Jennings GL, Bergin P, Broughton A, Esler MD. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1257-1263.
33. Franciosa JA. Why patients with heart failure die: hemodynamic and functional determinants of survival. *Circulation* 1987; 75: 20-27.
34. Meissner MD, Akhtar M, Lehmann MH. Nonischemic sudden tachyarrhythmic death in atherosclerotic heart disease. *Circulation* 1991; 84: 905-912.
35. Anguita M, Arizon JM, Torres F, Giménez D, Gallardo A, Ciudad M et al. Incidencia, mecanismos y factores clínicos predictores de muerte súbita en pacientes con insuficiencia cardíaca severa evaluados con vistas a trasplante cardíaco. *Rev Esp Cardiol* 1994; 47: 658-665.
36. Wilber DJ, Garan H, Finkelstein D, Kelly E, Newell J, McGovern B et al. Out-of-hospital cardiac arrest. Use of electrophysiologic testing in the prediction of long-term outcome. *N Engl J Med* 1988; 318: 19-24.

37. Weinberg BA, Miles WM, Klein LS, Bolander JE, Dusman RE, Stanton MS et al. Five-year follow-up of 589 patients treated with amiodarone. *Am Heart J* 1993; 125: 109-120.
38. Campana C, Gavazzi A, Berzuini C, Larizza C, Marioni R, D'Armini A et al. Predictors of prognosis in patients awaiting heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 756-765.
39. Wilber DJ. Evaluation and treatment of nonsustained ventricular tachycardia. *Curr Opin Cardiol* 1996; 11: 23-31.
40. Wilber DJ, Kopp D, Olshansky B, Kall JG, Kinder C. Nonsustained ventricular tachycardia and other high-risk predictors following myocardial infarction: implications for prophylactic automatic implantable cardioverter-defibrillator use. *Prog Cardiovasc Dis* 1993; 36: 179-194.
41. Moss AJ, Hall W, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H et al. MADIT Investigators Improved Survival with an Implanted Defibrillator in Patients with Coronary Disease at High Risk for Ventricular Arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-1940.
42. Davis LM, Cooper MJ, Sadick N, Byth K, Uther JB, Richards DA et al. Can the electrophysiologic study predict treatment outcome in patients with sustained ventricular tachyarrhythmias unrelated to coronary artery disease? *Int J Cardiol* 1994; 45: 53-68.
43. Buxton AE, Hafley GE, Lehmann MH, Gold M, O'Toole M, Tang A et al. Prediction of sustained ventricular tachycardia inducible by programmed stimulation in patients with coronary artery disease. Utility of clinical variables. *Circulation* 1999; 99: 1843-1850.
44. Grimm W, Steder U, Menz V, Hoffman J, Maisch B. QT dispersion and arrhythmic events in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996; 78: 458-461.
45. Kubo SH, Ormaza SM, Francis GS, Holmer SC, Olivari MT, Bolman RM III et al. Trends in patient selection for heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 975-981.
46. Dunn FG, Pringle SD. Sudden cardiac death, ventricular arrhythmias and hypertensive left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 1993; 11: 1003-1010.
47. Galinier M, Albenque JP, Afchar N, Fourcade J, Massabuau P, Doazan JP et al. Prognostic value of late potentials in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 1996; 17: 264-271.
48. Turitto G, Ahuja RK, Caref EB, el-Sherif N. Risk stratification for arrhythmic events in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia: role of programmed ventricular stimulation and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1523-1528.
49. Fei L, Keeling PJ, Gill JS, Bashir Y, Statters DJ, Poloniecki J et al. Heart rate variability and its relation to ventricular arrhythmias in congestive heart failure. *Br Heart J* 1994; 71: 322-328.
50. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 781-788.
51. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) II Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *Cardiac N Engl J Med* 1992; 327: 227-233.
52. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pauls JF et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. *Lancet* 1996; 348: 7-12.
53. Omoigui NA, Marcus FI, Mason JW, Hahn EA, Hartz VL, Hlatky MA. Cost of initial therapy in the Electrophysiological Study Versus ECG Monitoring trial (ESVEM). *Circulation* 1995; 91: 1070-1076.
54. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardíaca en Argentina (GESICA). *Lancet* 1994; 344: 493-498.
55. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular Arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1995; 333: 77-82.
56. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997; 349: 667-674.
57. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT Trial Investigators CM. *Lancet*. 1997; 349: 675-682.
58. Sim I, McDonald KM, Lavori PW, Norbutas CM, Hlatky TI. Quantitative overview of randomized trials of amiodarone to prevent sudden cardiac death. *Circulation* 1997; 96: 2823-2839.
59. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet* 1997; 350: 1417-1424.
60. Farré J. El desfibrilador automático implantable despues del MADIT y el EMIAT. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49: 709-713.
61. Block M, Hammel D, Bocker D, Borggreffe M, Breithardt G. Drugs or implantable cardioverter-defibrillators in patients with poor left ventricular function? *Am J Cardiol* 1996; 78: 62-68.
62. Farré J, Romero J, Rubio JM, Ayala R, Castro-Dorticos J. Amiodarone and «primary» prevention of sudden death: critical review of a decade of clinical trials. *Am J Cardiol* 1999; 83: D55-D63.
63. Bocker D, Breithardt G. Antiarrhythmic drugs or implantable cardioverter defibrillators in heart failure: the «poor hearts». *Am J Cardiol* 1999; 83: D83-D87.
64. Zannad F. Over 20 years' experience of beta-blockade in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 41 (Supl 1): 31-37.
65. Packer M. Beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: principles, progress, and practice. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 41 (Supl 1): 39-52.
66. Sackner Bernstein JD. Use of carvedilol in chronic heart failure: challenges in therapeutic management. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 41 (Supl 1): 53-58.
67. Exner DV, Reiffel JA, Epstein AE, Ledingham R, Reiter MJ, Yao Q et al. Beta-blocker use and survival in patients with ventricular fibrillation or symptomatic ventricular tachycardia: the AVID trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 325-333.
68. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 1993; 342: 1441-1446.
69. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765-1773.
70. MERIT Invest. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-2007.
71. Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL, Kukin ML, Schwartz B, Pennj et al. Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1995; 92: 1499-1506.
72. Olsen SL, Gilbert EM, Renlund DG, Taylor DO, Yanowitz FD, Bristow MR. Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: a double-blind randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1225-1231.
73. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2807-2816.
74. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, Liang CS, Goldscher DA, Freeman I et al. Double-blind, placebo-control-

- lled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure: the PRECISE trial: prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise. *Circulation* 1996; 94: 2793-2799.
75. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 1997; 349: 375-380.
  76. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-1355.
  77. McAlister FA, Teo KK. Antiarrhythmic therapies for the prevention of sudden cardiac death. *Drugs* 1997; 54: 235-252.
  78. Morimoto S, Shimizu K, Yamada K, Hiramitsu S, Hishida H. Can beta-blocker therapy be withdrawn from patients with dilated cardiomyopathy? *Am Heart J* 1999; 138: 456-459.
  79. Eichhorn EJ. Beta-blocker withdrawal: the song of Orpheus. *Am Heart J* 1999; 138: 387-389.
  80. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
  81. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-310.
  82. Kober L, Torp-Pedersen C, Elming H, Burchardt H. Use of left ventricular ejection fraction or wall-motionscore index in predicting arrhythmic death in patients following an acute myocardial infarction. The TRACE Study Group. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 2553-2559.
  83. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. RALES Invest. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
  84. Reddy S, Benatar D, Gheorghide M. Update on digoxin and other oral positive inotropic agents for chronic heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1997; 12: 233-241.
  85. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-533.
  86. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, Lorell BH, Bourge RC, Jaski BE et al. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. Vesnarinone Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1810-1816.
  87. Lubsen J, Just H, Hjalmarsson AC, La Framboise D, Remme WJ, Heinrich-Nols J et al. Effect of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure: main results from the Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) trial. *Heart* 1996; 76: 223-231.
  88. Twidale N, Manda V, Nave K, Seal A. Predictors of outcome after radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular node for atrial fibrillation and congestive heart failure. *Am Heart J* 1998; 136: 647-657.
  89. Proclemer A, Della Bella P, Tondo C, Facchin D, Carbucicchio C, Riva S et al. Radiofrequency ablation of atrioventricular junction and pacemaker implantation versus modulation of atrioventricular conduction in drug refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1437-1442.
  90. Blanck Z, Jazayeri M, Dhala A, Deshpande S, Sra J, Akhtar M. Bundle branch reentry: a mechanism of ventricular tachycardia in the absence of myocardial or valvular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1718-1722.
  91. Stellbrink C, Auricchio A, Diem B, Breithardt OA, Kloss M, Schondube FA et al. Potential benefit of biventricular pacing in patients with congestive heart failure and ventricular tachyarrhythmia. *Am J Cardiol* 1999; 83: D143-D150.
  92. Saxon LA, Boehmer JP, Hummel J, Kacet S, De Marco T, Naccarelli G et al. Biventricular pacing in patients with congestive heart failure: two prospective randomized trials. The VIGOR CHF and VENTAK CHF Investigators. *Am J Cardiol* 1999; 83: D120-D123.
  93. Votapka TV, Pennington DG. Circulatory assist devices in congestive heart failure. *Cardiol Clin* 1994; 12: 143-154.
  94. Skinner JL, Bourge RC, Shepard RB, Epstein AE, Holman WL. Simultaneous use of an implanted defibrillator and ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1156-1158.
  95. Deng MC, Tjan TD, Asfour B, Gradaus R, Bocker D, Loick HM et al. Combining nonpharmacologic therapies for advanced heart failure: the Munster experience with the assist device-defibrillator combination. *Am J Cardiol* 1999; 83: D158-D160.
  96. Votapka TV, Pennington DG. Circulatory assist devices in congestive heart failure. *Cardiol Clin* 1994; 12: 143-154.
  97. Kukick DM, Bolman RM. Management of recurrent ventricular tachycardia with ventricular assist device placement. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 571-573.
  98. De Maria R, Gavazzi A, Caroli A, Ometto R, Biagini A, Camerini F. Ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy as an independent prognostic hallmark. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1451-1457.
  99. Raviele A. Implantable cardioverter-defibrillator (ICD) indications in 1996: have they changed? *Am J Cardiol* 1996; 78: 21-25.
  100. Swygman CA, Homoud MK, Link MS, Wang PJ, Estes NA III. Technologic advances in implantable cardioverter defibrillators. *Curr Opin Cardiol* 1999; 14: 9-14.
  101. Trappe HJ, Wenzlaff P. Cardioverter defibrillator therapy as a bridge to heart transplantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995; 18: 622-631.
  102. Jeevanandam V, Bielefeld MR, Auteri JS, Sánchez JA, Schenkel FA, Michler RE et al. The implantable defibrillator: an electronic bridge to cardiac transplantation. *Circulation* 1992; 86 (Supl 5): I276-279.
  103. Schmidinger H. The implantable cardioverter defibrillator as a «bridge to transplant»: a viable clinical strategy? *Am J Cardiol* 1999; 83: D151-D157.
  104. Goldberger JJ. Treatment and prevention of sudden cardiac death: effect of recent clinical trials. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1281-1287.
  105. Sanmartín Fernández M, Oteo Domínguez JF. Influence of the implantable cardioverter-defibrillator on sudden death and total mortality in patients evaluated for cardiac transplantation [carta]. *Circulation* 1997; 95: 1666.
  106. Stablein A, Bohm M. Influence of implantable cardioverter-defibrillator on sudden death and total mortality in patients evaluated for cardiac transplantation [carta]. *Circulation* 1997; 95: 1666-1667.
  107. Barron H, Martin J, Saxon L. ICD use as bridge to cardiac transplantation [carta]. *Circulation* 1996; 94: 2308-2310.
  108. Villacastán J, Almendral J, Arenal A, Albertos J, Ormaetxe J, Peinado R et al. Incidence and clinical significance of multiple consecutive, appropriate, high-energy discharges in patients with implanted cardioverter-defibrillators. *Circulation* 1996; 93: 753-762.
  109. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677.