

Avances en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (VII)

Estratificación del riesgo y prevención de la muerte súbita en pacientes con insuficiencia cardíaca

Julián Villacastín, Ramón Bover, Nicasio P. Castellano, Javier Moreno, Ricardo Morales y Arturo García-Espinosa

Unidad de Arritmias. Instituto Cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) pueden fallecer como consecuencia de un fallo progresivo de bomba o de muerte súbita (MS). En este artículo analizaremos los predictores de MS en pacientes con IC secundaria a disfunción sistólica ventricular izquierda. Aunque en los estudios realizados en estos pacientes se han detectado distintos predictores univariados independientes relacionados con la supervivencia, la mayor parte de ellos ha demostrado tener un valor predictivo positivo muy limitado. El desfibrilador implantable ha confirmado ser el tratamiento más eficaz en pacientes resucitados de una parada cardíaca debida a fibrilación ventricular o a una taquicardia ventricular hemodinámicamente mal tolerada. La presencia de una fracción de eyección ventricular izquierda baja, un mal grado funcional, una taquicardia ventricular no sostenida y la inducibilidad de arritmias ventriculares en el estudio electrofisiológico ayudan a identificar a los pacientes candidatos al implante de un desfibrilador. El papel de la amiodarona a la hora de prevenir la MS en pacientes de riesgo elevado con fracaso cardíaco parece pequeño. Se necesitan más estudios que nos ayuden a conseguir una mejor estratificación del riesgo en pacientes con IC, con el fin de reconocer mejor a los candidatos a un desfibrilador implantable.

Palabras clave: *Insuficiencia cardíaca. Muerte súbita. Estratificación del riesgo.*

Risk Stratification and Prevention of Sudden Death in Patients With Heart Failure

Patients with heart failure can die of progressive refractory heart failure or sudden cardiac death. This article reviews the major clinical predictors of sudden death in patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. Although earlier studies have identified many independent univariate predictors of reduced survival in these patients, the positive predictive value of most of them is low. Cardioverter defibrillator implantation has been shown to be the most effective therapy in patients resuscitated after cardiac arrest caused by ventricular fibrillation or poorly tolerated ventricular tachycardia. Low left ventricular ejection fraction, low New York Heart Association functional class, unsustained ventricular tachycardia and inducibility of ventricular arrhythmia in electrophysiological studies may also identify high-risk patients who are candidates for cardioverter defibrillator implantation. The role of amiodarone in preventing sudden death in high-risk patients with heart failure seems to be small. Further studies are needed to improve risk stratification criteria to select patients with heart failure who are candidates for cardioverter defibrillator implantation.

Key words: *Heart failure. Sudden death. Risk stratification.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

Como ya se ha expuesto en anteriores capítulos de esta serie, las enfermedades que pueden conducir a una situación de insuficiencia cardíaca (IC) son muy variadas y su conocimiento tiene una enorme trascen-

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

dencia para establecer el adecuado diagnóstico, pronóstico y tratamiento del fracaso cardíaco. Los pacientes con IC constituyen un grupo con una importante mortalidad cardíaca. En España, la IC es la tercera causa de muerte cardiovascular; durante el año 2000 fue la causa del 4% de todas las muertes ocurridas en varones¹ y del 8% de todas las muertes ocurridas en mujeres¹. Datos del estudio de Framingham estimaron que la supervivencia a los 5 años del diagnóstico de IC era de alrededor del 50%. Con los tratamientos actuales esta cifra ha disminuido, aunque se da la paradoja de que, debido al envejecimiento de la población, ha aumentado considerablemente el número de pacientes con IC²⁻⁷.

Correspondencia: Dr. J. Villacastín.
Unidad de Arritmias. Hospital Clínico San Carlos. 2.ª Norte.
Prof. Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: jvillacastin@secardiologia.es

Los pacientes con IC pueden fallecer como consecuencia de un fallo progresivo de bomba (definida como una muerte precedida por un deterioro sintomático o hemodinámico de la condición del paciente) o de muerte súbita (MS) (definida como la muerte que se produce en la primera hora tras la aparición de los síntomas en un paciente previamente estable)^{8,9}; la MS cardíaca se define como «la muerte natural debida a causas cardíacas, manifestada por una pérdida brusca de la conciencia en la primera hora desde el inicio de los síntomas agudos; puede conocerse la existencia de una cardiopatía previa, pero el momento y el modo de la muerte son inesperados»¹⁰. En este capítulo trataremos de conocer, precisamente, cuáles pueden considerarse predictores de MS en la IC y cómo se puede prevenirla.

Mecanismos de muerte súbita en el paciente con insuficiencia cardíaca

La población con IC forma un grupo heterogéneo, que engloba a pacientes con función sistólica conservada, con alteraciones severas de la conducción, con depresión severa de la función sistólica pero que pueden tener sorprendentemente un buen pronóstico, y pacientes con depresión leve de la contractilidad ventricular que pueden morir de forma súbita o a consecuencia de una rápida descompensación clínica. Asimismo, los mecanismos que conducen a la MS en los pacientes con IC son multifactoriales y complejos¹¹. Éstos dependen en gran parte de la causa de la IC: en las de origen isquémico, la MS es fundamentalmente arrítmica, por taquicardia ventricular (TV) o fibrilación ventricular (FV) originadas por circuitos de reentrada en el área infartada, por episodios isquémicos agudos, o por bradiarritmias; en las de causa no isquémica, el porcentaje de MS arrítmica parece ser inferior. En las series publicadas, cuando se analizan todos los fallecimientos que ocurren en pacientes con IC, entre el 30 y el 50% se clasifican como MS³. De estas últimas, la causa más frecuente es el origen arrítmico. Un pequeño porcentaje de casos (< 2%) se considera de causa no arrítmica (por accidente cerebrovascular, embolia pulmonar o sistémica, rotura de aneurisma aórtico...)¹². Sin embargo, un estudio con pacientes portadores de desfibriladores-cardioversores implantables (DCI) que presentaron MS mostró que, en la mayoría de los casos, el acontecimiento terminal fue precipitado por una causa no arrítmica, simulando una MS cardíaca¹³.

A menudo es difícil distinguir a los pacientes que fallecen de forma súbita e inesperada de los que presentan arritmias terminales en el seno de un deterioro hemodinámico progresivo¹⁴. En el estudio AIRE, por ejemplo, el 45% de los pacientes que murieron súbitamente había tenido deterioro de su IC antes de morir¹⁵. De hecho, sólo en el 39% de los que fallecieron de forma súbita, se consideró una arritmia como la causa de

la muerte. Hoy día se asume que la causa de fallecimiento en pacientes con IC corresponde un tercio a MS, otro tercio a MS durante episodios de empeoramiento clínico y el tercio restante a fallo de bomba¹⁶.

El riesgo de MS puede evaluarse dependiendo del tipo de cardiopatía, del grado de afección cardíaca, por la presencia de manifestaciones clínicas derivadas del fallo de bomba agudo o crónico, y por medio de procedimientos invasivos o no invasivos. Sin embargo, actualmente, es muy difícil identificar a los pacientes que morirán de forma súbita, ya que un gran número de ellos no se encuentra en las fases más avanzadas de la IC o con mayor riesgo arrítmico inicial, sino que pertenece al grupo de pacientes que están mejor o que no han presentado todavía síntomas premonitorios o arritmias graves (la proporción de MS es mayor en los pacientes en clase funcional II-III de la New York Heart Association [NYHA] que en los que se encuentran en clase IV) (fig. 1)¹⁷⁻²¹. Estos pacientes lógicamente, si fallecen, tienen más posibilidades de morir de forma súbita que por fallo de bomba.

Predictores de muerte súbita

Se ha comprobado que múltiples vías neurohumorales y anomalías en el tamaño, la forma y la activación eléctrica del corazón influyen en la historia natural de la IC. Asimismo, se está estudiando en la actualidad el papel que desempeñan los polimorfismos genéticos²², la activación de proteincinasas²³, las canalopatías²⁴ y la alteración en la expresión de proteínas miocárdicas²⁵ en la susceptibilidad arrítmica y en el riesgo de MS en la IC.

La estratificación del riesgo arrítmico en los pacientes con IC difiere sustancialmente dependiendo de si

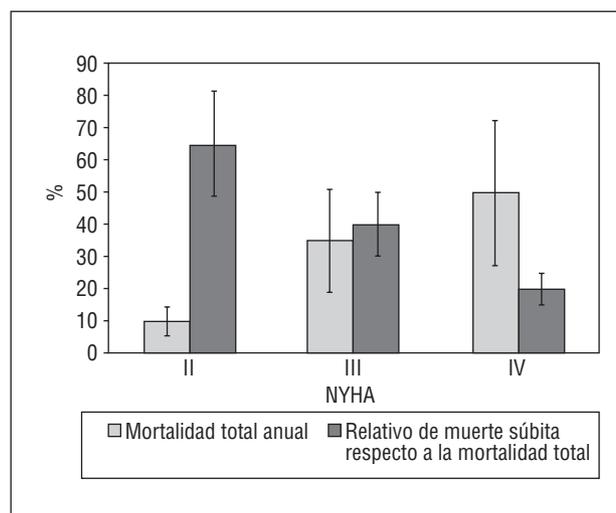


Fig. 1. Mortalidad total anual y porcentaje de muerte súbita respecto al total de causas de fallecimiento en los pacientes con insuficiencia cardíaca, dependiendo del grado funcional. NYHA: New York Heart Association. Modificado de Uretsky y Sheahan²¹.

esta entidad clínica tiene como base una cardiopatía isquémica u otra no isquémica. El significado pronóstico de los estudios no invasivos y la eficacia de las medidas terapéuticas (farmacológicas o con dispositivos) pueden variar dependiendo de la etiología de la IC. En esta línea, se ha observado que la MS en pacientes con IC, cuando existe una miocardiopatía no isquémica avanzada subyacente, se distribuye uniformemente a lo largo de las 24 h del día; en cambio, en aquellos que presentan una cardiopatía isquémica de base, se observa un pico de las 16.00 a las 20.00²⁶.

En el paciente con IC, el desarrollo de una TV que degenera en una FV es la causa más frecuente de MS; una bradiarritmia severa o la disociación electromecánica (embolia pulmonar, infarto agudo de miocardio [IAM] masivo) es la causante en el 5-33% de los casos, aunque su frecuencia puede aumentar en pacientes con IC avanzada (en el grupo de pacientes en espera de trasplante es la causa en el 58-68% de los casos)¹¹. En la actualidad no conocemos adecuadamente los factores pronósticos que identifican a los pacientes con IC con mayor probabilidad de presentar MS, ni tampoco disponemos de variables claras para predecir cuál será el mecanismo desencadenante (taquiarritmias o bradiarritmias)^{21,27}. Exponemos a continuación los factores en los que se ha encontrado asociación con la MS en los pacientes con IC.

Función sistólica ventricular izquierda

La fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), determinada por ecocardiografía o ventriculografía con contraste o radioisótopos, es un importante predictor de mortalidad cardíaca (en un alto porcentaje, súbita) a largo plazo tras un IAM. Gosselink et al²⁸, analizando a pacientes con IAM tratados con trombólisis o angioplastia primaria, encontraron una mortalidad a los 30 ± 10 meses del 16% si la FEVI era < 0,40, frente al 2% si la FEVI era > 0,40. Cuando la FEVI deprimida se acompaña de signos clínicos y radiológicos de fallo cardíaco congestivo, el pronóstico es significativamente peor. En el estudio de Nicod et al²⁹, los pacientes con FEVI ≤ 0,40 y clínica de IC durante el ingreso presentaron una mortalidad al año del 26%, frente al 12% en casos con la misma FEVI pero sin esa clínica (p < 0,01). Estas diferencias también se cumplían si la FEVI era 0,41-0,50 o > 0,50 (el 19 frente al 6%; p < 0,01, y 8 frente al 3%; p < 0,02, respectivamente). Al analizar la asociación entre la función ventricular y la mortalidad en pacientes con IC estable no hospitalizados, Curtis et al³⁰ encontraron en el grupo con FEVI ≤ 45% una disminución lineal de la mortalidad conforme aumentaba la FEVI (FEVI < 15%, 51,7%; FEVI 36%-45%, 25,6%; p < 0,0001), y esta asociación persistió en el análisis multivariado; por el contrario, la mortalidad fue comparable en el grupo con FEVI > 45% (FEVI 46-55%, 23,3%; FEVI >

55%, 23,5%; p = 0,25). En este estudio se observó que el deterioro progresivo de la función sistólica se asociaba a una mayor probabilidad de muerte arrítmica (FEVI > 55%, 2,8%; FEVI 46-55%, 4,2%; FEVI 26-35%, 6,3%; FEVI ≤ 15%, 13,9%; p < 0,01). Esta asociación entre disfunción ventricular y MS se ha confirmado en otros estudios como el TRACE³¹. Sin embargo, es objeto de controversia, al obtener diferentes resultados en otros estudios, como el DIAMOND³², en el que se observó que la presencia de disfunción ventricular se asociaba a un aumento de la mortalidad total, pero la frecuencia de muerte cardíaca arrítmica era similar (aproximadamente un 50%) en los grupos con FEVI < 25% y del 26-35%. Asimismo, ya hemos comentado previamente que en los pacientes que presentan una clase funcional de la NYHA II-III la probabilidad de MS es mayor, y es menos importante en los pacientes en clase funcional IV, en los que la principal causa de muerte es la progresión de la IC¹⁷⁻²¹. Estos hallazgos contrastan con los resultados de estudios aleatorizados acerca de la prevención de la MS mediante DCI, en los cuales el dispositivo resulta más efectivo en los pacientes con menor fracción de eyección³³⁻³⁵. En el momento actual, se considera que la FEVI tiene una capacidad predictiva limitada y a menudo es imposible distinguir entre pacientes con una elevada mortalidad arrítmica y aquellos con una elevada mortalidad debido al fallo de bomba.

La función ventricular también es predictor de eventos arrítmicos tras un IAM. De hecho, los pacientes con FEVI severamente deprimida mueren súbitamente en un tercio de los casos y en ellos la incidencia de taquiarritmias ventriculares es mayor³⁶. También se estudiaron la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de la FEVI para la detección de acontecimientos arrítmicos, y se obtuvieron cifras del 56-71%, 74-83%, 11-22% y 96-98%, respectivamente³⁷. Por tanto, dado el bajo valor predictivo positivo, la función sistólica aislada es insuficiente para detectar a los pacientes de alto riesgo arrítmico post-IAM, por lo que es necesario combinarla con otras pruebas diagnósticas. Por ejemplo, recientemente se ha observado que el péptido natriurético tipo B es un predictor independiente de MS en pacientes con fracaso cardíaco crónico³⁸.

Isquemia

Aunque la MS es, a menudo, resultado de una arritmia ventricular, el papel que desempeña la isquemia suele estar subestimado. La prevalencia de un síndrome coronario agudo y su relación con la MS fueron examinadas en las autopsias de 171 pacientes con IC³⁹. En pacientes con enfermedad coronaria significativa se pudo identificar un acontecimiento coronario agudo en el 54% de los pacientes que habían muerto de forma súbita, y en el 32% de los que fallecieron por fallo de

bomba, aunque se hubiera sospechado el cuadro coronario antes de la muerte. Por el contrario, se encontró un síndrome coronario agudo en sólo el 5% de los que murieron súbitamente y en el 10% de los que murieron por fracaso cardíaco entre los pacientes que no tenían enfermedad coronaria previa. En el Maastricht Circulatory Arrest Registry⁴⁰ se recogieron durante 4 años 492 casos de MS cardíaca. En el 59% de las mujeres y en el 52% de los hombres, la MS fue la primera manifestación de enfermedad cardíaca. En el grupo con enfermedad cardíaca previa conocida, el 77% presentaba enfermedad coronaria (de ellos, el 66% había sufrido al menos un IAM previo) y el 26%, IC, con un período de latencia medio de 4,3 años desde el primer episodio de IC descompensada hasta la MS.

Monitorización electrocardiográfica

Extrasístoles ventriculares (EV). Pueden ser frecuentes y complejas, y ocurren en el 70-95% de los pacientes con IC⁴¹. Actualmente no hay evidencia de que las EV aisladas se asocien a un peor pronóstico o que su supresión farmacológica disminuya la mortalidad súbita⁴². Por ello, el uso de fármacos para disminuir la extrasistolia ventricular (bloqueadores o amiodarona) sólo se recomienda en pacientes que tienen síntomas originados por las arritmias, o bien en aquellos en los que la frecuencia de las EV causa taquimiocardiopatía⁴³.

Taquicardia ventricular no sostenida (TVNS). Rachas de TVNS se observaron en el 50-80% de los pacientes con IC o miocardiopatía⁴¹. Hoy día los datos disponibles sugieren que la presencia de estas arritmias tampoco se puede considerar un predictor independiente de MS. En un análisis del estudio CHF-STAT, en el que se analizó el efecto de la amiodarona en pacientes con EV frecuentes (el 71% de ellos con enfermedad coronaria), la observación de TVNS parecía asociarse con un incremento de la MS. Sin embargo, sólo la FEVI y la clase funcional de la NYHA, y no la TVNS, fueron predictores independientes de mortalidad en el análisis multivariado⁴⁴. Datos del estudio PROMISE apoyan estos hallazgos. En este estudio, que se llevó a cabo en 1.080 pacientes con clase funcional III-IV, aunque inicialmente la frecuencia de las TVNS parecía ser un predictor independiente de MS, posteriormente se comprobó en diferentes modelos estadísticos que no aportaba información pronóstica adicional cuando en el modelo que se había utilizado se contemplaban variables clínicas sencillas como la edad, el sexo, la presión arterial, la clase funcional y la FEVI⁴¹.

Ritmo idioventricular acelerado. Un ritmo idioventricular acelerado, o lo que se ha denominado una TV lenta (con frecuencias que oscilan entre 50 y 120 lat/min), se presenta en el 8% de los pacientes con IC

o cardiomiopatía⁴⁵. No está indicado su tratamiento a no ser que sea muy sintomático, ya que no se ha demostrado su relación con el desarrollo de TV o FV.

Taquicardia ventricular sostenida. La observación de una TV sostenida es infrecuente y ocurre en menos del 5% de los pacientes con IC o miocardiopatía⁴¹. La mayoría de ellos tiene TV inducibles en el estudio electrofisiológico (EEF), y permanecen inducibles a pesar de utilizar fármacos antiarrítmicos⁴⁶. A diferencia de otras arritmias, la TV sostenida es un predictor importante de MS⁴⁷. Por ello, al igual que sucede con los pacientes que han sobrevivido a una MS por TV o FV, son tratados con un DCI^{48,49}.

Otros hallazgos electrocardiográficos. En los pacientes con IC, los estudios que han analizado la presencia de bloqueo de rama izquierda^{50,51}, la duración del complejo QRS (120-150 ms)⁵², la prolongación del intervalo QTc⁵³ y la fibrilación auricular⁵⁴ no han encontrado una capacidad pronóstica concluyente de estas variables en la incidencia de MS.

Otras pruebas no invasivas

Potenciales tardíos. En pacientes con miocardiopatía no isquémica y TVNS, un electrocardiograma promediado de señales patológico puede ser predictor de la inducibilidad de una TV⁵⁵. Sin embargo, ambos hallazgos son raros y ni unos potenciales tardíos negativos ni la ausencia de inducibilidad de una TV aseguran un buen pronóstico, por lo que no se utiliza el electrocardiograma promediado de señales en estos pacientes para tomar decisiones clínicas.

Variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC). Se obtiene de la medición de la VFC latido a latido y es, en parte, reflejo del ciclo inspiración (aumento de actividad vagal)-expiración (disminución de la actividad vagal). La presencia de una VFC disminuida se correlaciona con la existencia de un balance alterado en el sistema nervioso autónomo, con predominio de la actividad simpática respecto de la parasimpática⁵⁶. Diversos estudios publicados hasta la fecha han demostrado que una baja VFC es un potente predictor de la mortalidad por todas las causas, tanto en pacientes con un infarto previo como en aquellos con miocardiopatía dilatada^{57,58}. Además de ser un predictor para la mortalidad global, la VFC disminuida también se ha confirmado como un potente predictor de FV y MS en pacientes con miocardiopatía isquémica⁵⁹. En un estudio reciente se analizó la capacidad pronóstica de MS arrítmica de la VFC con respiración controlada, en 202 pacientes con miocardiopatía dilatada e IC moderada a severa; se observó que una LFP (*low-frequency power*) de la VFC con respiración controlada $\leq 11 \text{ ms}^2$ y la presencia de un número ≥ 83 extrasístoles ventricula-

res por hora en el Holter eran ambos predictores independientes de MS arrítmica (riesgo relativo [RR] = 3,0 y RR = 3,7 respectivamente)⁶⁰. Aunque la VFC disminuida es un potente predictor de MS independiente de otros marcadores de riesgo no invasivos, cuando es considerada por sí sola su valor predictivo positivo resulta todavía bastante modesto (próximo al 30%). La mejor información pronóstica es ofrecida por la desviación estándar de los intervalos entre los latidos normales (SDNN) y el índice triangular, que estiman la variabilidad promedio. Aunque los puntos de corte no han sido claramente establecidos, sobre la base de los estudios publicados puede considerarse que una SDNN < 50 ms o un índice triangular inferior a 15 identifican al grupo de pacientes con VFC severamente reducida, y valores de SDNN entre 50 y 100 ms o del índice triangular entre 15 y 20 identifican a un subgrupo con VFC moderadamente reducida. El valor predictivo de la VFC por sí solo es modesto, pero puede mejorar significativamente cuando se combina con otros marcadores no invasivos. Sin embargo, el conjunto de marcadores no invasivos a utilizar y los puntos de corte óptimos para conseguir la máxima capacidad predictiva están aún por definir. Además, esta técnica posee importantes limitaciones, como la necesidad de que el paciente se encuentre en ritmo sinusal, la interferencia por las EV y su modificación por la postura, la actividad física y el ciclo respiratorio.

Sensibilidad barorrefleja (SBR). Otra forma de estudiar la actividad del sistema nervioso autónomo consiste en valorar el efecto en la frecuencia cardíaca de la estimulación farmacológica de los barorreceptores arteriales (bradicardia refleja por aumento de la presión arterial con epinefrina). El estudio ATRAMI, de carácter multicéntrico, incluyó a 1.284 pacientes con un infarto reciente para estudiar el posible valor pronóstico adicional de la sensibilidad barorrefleja frente a la VFC. La presencia de una SBR disminuida (pendiente de la recta de regresión R-R frente a presión arterial inferior a 3 ms/mmHg) se asociaba a un riesgo aumentado de mortalidad cardíaca global, de forma independiente a la VFC, cuya disminución (SDNN < 70 ms) también estaba asociada a una mayor mortalidad (RR = 2,8 y RR = 3,2, respectivamente)⁶¹. Además, la combinación de una SBR y una VFC disminuidas ofrecía un valor pronóstico adicional (RR = 8,5). La asociación de una FEVI inferior a 0,35 con una SBR disminuida se relacionaba con un RR de 8,7, y con una VFC baja, de 6,7. La conclusión de este estudio fue que el examen de los reflejos vagales barorreceptores en pacientes con un infarto reciente aporta una información pronóstica independiente de la FEVI y adicional a la ofrecida por las medidas de la VFC. Sus principales limitaciones son la necesidad de medir la presión arterial sistólica latido a latido y la dificultad para definir valores umbrales para su utilización en la

práctica clínica. En los últimos años se ha diseñado una nueva medida para explorar la SBR: la turbulencia de la frecuencia cardíaca, que refleja la fluctuación de la duración del ciclo cardíaco en ritmo sinusal después de una EV aislado. En pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática se ha observado que no es capaz de estratificar adecuadamente el riesgo de arritmia ventricular⁶².

Alternancia de la onda T (TWA). Por TWA se entiende un perfil electrocardiográfico en el que la morfología de la onda T cambia de polaridad de un latido a otro, lo cual indica una heterogeneidad en la repolarización (vulnerabilidad eléctrica). La TWA es una medida dependiente de la frecuencia cardíaca, y presenta una capacidad predictiva máxima en el rango de 100-120 latidos/min, condición que se alcanza mediante el ejercicio o por estimulación auricular. Con métodos de promediación se ha podido evidenciar una variación sutil y no visible de la onda T en el electrocardiograma de superficie: la microalternancia de la onda T⁶³. En pacientes con IC la presencia de TWA durante el ejercicio es un predictor de eventos arrítmicos posteriores. En un estudio en 107 pacientes en clase funcional II-III, FEVI ≤ 45% y sin historia previa de arritmias ventriculares, se evaluó la presencia de TWA durante el ejercicio; a los 14 meses los pacientes con TWA presentaron una tasa mayor de eventos arrítmicos que aquellos con una prueba indeterminada o sin TWA (21%, 9% y 0%, respectivamente)⁶⁴. En un estudio que incluyó exclusivamente a pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica, la TWA también mostró una buena correlación con la presencia de arritmias ventriculares⁶⁵. Algunos autores defienden que en pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica, FEVI < 40% y clase funcional de la NYHA II-III, en caso de que presenten una prueba de TWA positiva estaría indicado implantar un DCI⁶⁶. En los pacientes con cardiopatía isquémica, la presencia de TWA muestra una sensibilidad y especificidad elevadas para predecir la presencia de arritmias inducibles en el EEF, así como para detectar a los pacientes con riesgo bajo de eventos arrítmicos (sensibilidad 93%, valor predictivo negativo 98%, valor predictivo positivo 28%)⁶⁷. La TWA puede también ser útil en la identificación de pacientes de riesgo elevado que cumplen los criterios del estudio MADIT II⁶⁸.

Estudio electrofisiológico

Distintos estudios, realizados generalmente en pacientes con enfermedad coronaria, han demostrado las limitaciones de los EEF cuando se utilizan para seleccionar el tratamiento con fármacos antiarrítmicos. Está bien demostrado que, aunque éstos supriman la inducibilidad de arritmias ventriculares, la recurrencia clínica de las arritmias es elevada. En el estudio ESVEM, rea-

lizado en pacientes con TV o supervivientes de una parada cardíaca, con FEVI media del 33%, la recurrencia arrítmica a 1 año fue del 20% con sotalol e incluso más alta con el resto de los fármacos ensayados⁶⁹. La principal utilidad del EEF se encuentra en pacientes con enfermedad coronaria y disfunción ventricular izquierda que además presentan TVNS. La inducibilidad de arritmias ventriculares en estos enfermos les selecciona para beneficiarse del implante de un DCI, tal y como han demostrado los estudios MADIT I y MUSTT^{70,71}. El EEF también se ha utilizado en series relativamente cortas de pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática⁷²⁻⁷⁴. La probabilidad de suprimir farmacológicamente una TV inducible ha demostrado ser variable, con tasas inferiores al 40% en algunos estudios y, a pesar de que, generalmente, los pacientes en los que se suprime la inducibilidad evolucionan favorablemente, en algunas series las arritmias recurren hasta en el 33% de los pacientes^{75,76}. Además, los pacientes basalmente no inducibles son enfermos de riesgo elevado. Por todas estas limitaciones, la mayoría de los pacientes con miocardiopatía no isquémica que presentan una TV sostenida o una FV son tratados hoy día con un DCI.

El estudio de nuevos factores pronósticos no cesa. Así, recientemente se ha comprobado en un estudio con pacientes portadores de un DCI, en su mayoría con cardiopatía isquémica, que el estrés físico y emocional (enfado) se asocia a descargas apropiadas del desfibrilador por arritmias ventriculares malignas⁷⁷.

Estratificación del riesgo

El desafío de prevenir la MS arrítmica en los pacientes con IC es uno de los mayores retos actuales relacionados con el tratamiento de la IC. La estratificación del riesgo arrítmico en los pacientes con IC continúa siendo un problema de gran complejidad. Nuestra capacidad de discriminar a los pacientes con IC que presentan un riesgo elevado arrítmico está lejos de ser satisfactoria. Muchos de los estudios publicados son pequeños y las poblaciones estudiadas difieren de los pacientes que encontramos en la práctica clínica habitual. Es necesario el desarrollo de métodos reproducibles y precisos que identifiquen a los pacientes con alta probabilidad de MS. El EEF es caro, invasivo e imperfecto, especialmente en la IC de etiología no isquémica. Por otro lado, los estudios que han evaluado las pruebas no invasivas en ocasiones difieren en los parámetros utilizados para medir una misma variable, y en un 20-30% de los pacientes no son interpretables por la presencia de fibrilación auricular u otras limitaciones propias de cada prueba. Además, el valor predictivo positivo de estos estudios es mayor en los pacientes con cardiopatía isquémica que en aquellos con miocardiopatía dilatada idiopática. Como hemos comprobado previamente, el número de factores pronósticos implicados es alto, y no conocemos adecua-

damente la interacción entre ellos. Igualmente, existen pocos estudios acerca del significado pronóstico de la variación en el tiempo de los resultados obtenidos en las diversas pruebas⁷⁸. Tampoco conocemos adecuadamente en qué momento y en qué circunstancias poseen aquéllas su máximo valor, ya que posiblemente la asociación de estas variables con la MS sea diferente en los progresivos estadios evolutivos de la IC, según el tratamiento farmacológico concomitante, etc.

Por lo tanto, es fundamental en cada paciente una aproximación individual y completa, basada en datos clínicos e instrumentales, al igual que la integración y la consideración dinámica de los resultados obtenidos en los distintos estudios pronósticos, tanto los invasivos como los no invasivos. Sólo así dispondremos de una adecuada información pronóstica, y seremos capaces de identificar a los pacientes con un perfil de riesgo elevado, que se pueden beneficiar de un tratamiento farmacológico antiarrítmico óptimo y/o con dispositivos.

Acorde con este abordaje de la estratificación del riesgo en la IC, se han publicado recientemente los resultados del Marburg Cardiomyopathy Study, en el que 343 pacientes con miocardiopatía dilatada se sometieron a una evaluación prospectiva de múltiples predictores potenciales del riesgo arrítmico, incluidos la FEVI, el tamaño ventricular izquierdo, la presencia de potenciales tardíos, el hallazgo de TVNS en la monitorización ambulatoria, la dispersión del intervalo QT, la VFC, la SBR y la TWA⁷⁹. Tras 52 meses de seguimiento, 46 (13%) pacientes sufrieron eventos arrítmicos graves (TV, FV o MS). En el análisis multivariado, sólo la FEVI demostró estar estadísticamente asociada de forma independiente al riesgo arrítmico (RR = 12,3 para una disminución del 10% de la FEVI) en los pacientes en ritmo sinusal. La combinación de una FEVI < 30% y la presencia de TVNS incrementaba el riesgo arrítmico 8,2 veces respecto a los pacientes con una FEVI ≥ 30% sin TVNS.

En los resultados de este estudio, y a pesar del enorme esfuerzo investigador que se está realizando en este campo, como hemos visto hasta ahora, queda reflejada la dificultad para establecer de forma definitiva el papel pronóstico de las múltiples variables posiblemente implicadas en la MS en los pacientes con IC. Asimismo, se consolida el peso fundamental que tienen los factores de riesgo ya clásicos, como es la función ventricular izquierda.

Recomendaciones terapéuticas

Prevención secundaria de la MS: pacientes reanimados de una MS o que han presentado una TV sostenida

En estos pacientes el implante de un DCI será el tratamiento de elección en la mayor parte de las ocasiones, aunque excepcionalmente la ablación con radio-

TABLA 1. Ensayos clínicos aleatorizados que ofrecen resultados sobre la prevención secundaria de la muerte súbita con la implantación de un desfibrilador-cardioversor implantable

Estudio	n	Población	Criterios de inclusión	Brazos de tratamiento	Mortalidad súbita DCI
AVID ⁸²	1.016	MCI + MCNI	Parada cardíaca por FV o TVS cardiovertida + FEVI \leq 40% + síntomas o TVS cardiovertida + síncope, NYHA I-III	DCI frente a antiarrítmicos (d,l sotalol, amiodarona)	Disminución
CIDS ⁸¹	659	MCI + MCNI	Parada cardíaca por TVS o FV, o síncope de probable/cierto origen arrítmico, NYHA I-IV	DCI frente a amiodarona	Igual
CASH ⁸⁰	349	MCI + MCNI	Parada cardíaca por TVS o FV, NYHA I-III	DCI frente a antiarrítmicos (metoprolol, propafenona, amiodarona)	Disminución

DCI: desfibrilador-cardioversor implantable; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FV: fibrilación ventricular; MCI: miocardiopatía isquémica; MCNI: miocardiopatía no isquémica; NYHA: New York Heart Association; TVS: taquicardia ventricular sostenida.

frecuencia, la cirugía o el trasplante puedan ser utilizados. Es importante conocer que ningún fármaco antiarrítmico ofrece protección suficiente en este contexto clínico, y su papel queda relegado a los pacientes que lo rechazan o no son candidatos para la implantación de un DCI. Esto ha sido bien demostrado en 3 estudios (CASH, CIDS y AVID) (tabla 1), en los que se comparó de forma aleatorizada la eficacia del DCI frente a diversos fármacos antiarrítmicos (amiodarona, bloqueadores beta, sotalol, o propafenona) en supervivientes de una parada cardíaca o en pacientes con riesgo elevado de TV, el 50% de ellos con IC⁸⁰⁻⁸². Un metaanálisis de todos los datos observó una reducción del 25% de la mortalidad, estadísticamente significativa, con el DCI comparado con amiodarona, que se debió a una reducción del 50% de la mortalidad súbita⁸³. La reducción absoluta de la mortalidad por todas las causas fue del 7%, lo que se traduce en que 15 pacientes tendrían que ser tratados con DCI para salvar 1 vida.

Las recomendaciones actuales de la ACC/AHA/NASPE 2002 establecen como indicación clase I o IIa para la implantación de un DCI como prevención secundaria las siguientes⁴⁹:

- Parada cardíaca por TV o FV que no tuviera una causa transitoria y reversible (clase I, evidencia A).
- TV sostenida espontánea asociada a cardiopatía estructural (clase I, evidencia B).
- TV sostenida espontánea en personas sin cardiopatía estructural, que no sea subsidiaria de otros tratamientos (clase I, evidencia C).
- TV no sostenida en pacientes con enfermedad coronaria, IAM previo, disfunción ventricular y TV o FV inducible en el EEF que no sea suprimible por antiarrítmicos clase I (clase I, evidencia A).

En los pacientes portadores de un DCI, alrededor de una cuarta parte de las muertes son de origen arrítmico. En estos casos pueden deberse a arritmias intratables a pesar de múltiples choques o bien a disociación electromecánica⁸⁴.

Cuando se analizan los resultados de estos estudios

se observa que el beneficio del DCI ocurre en pacientes con FEVI \leq 35%, y que es prácticamente inapreciable en pacientes con FEVI superior. Este beneficio es evidente incluso en los pacientes con FEVI muy deprimida, en los que se pensaba que, al ser más proclives a morir por fallo de bomba, el beneficio del DCI podría ser imperceptible⁸⁵.

Los fármacos antiarrítmicos (amiodarona o sotalol) son los únicos que pueden utilizarse en pacientes con disfunción ventricular severa; generalmente se recomienda su uso para disminuir el número de episodios de TV (en los pacientes con múltiples descargas del DCI) o bien para tratar otras arritmias, como la fibrilación auricular^{69,86-90}. No hay que olvidar que en estos pacientes también presentan efectos deletéreos, como son su capacidad proarrítmica que puede aumentar el número de descargas, el enlentecimiento de la frecuencia de las taquiarritmias ventriculares, pudiendo situarla por debajo del umbral de la terapia antitaquicardia, la elevación de los umbrales de desfibrilación, y la posibilidad de una detección incorrecta por la alteración de la morfología del complejo QRS⁹¹. En caso de presentar múltiples descargas del DCI, la ablación con radiofrecuencia de las TV causantes es también una buena opción. En estos pacientes, en ocasiones, las taquicardias inducidas son muy rápidas; sin embargo, gracias a los nuevos sistemas de navegación que facilitan la localización de los circuitos sin necesidad de estar en taquicardia, se puede llevar a cabo la ablación con éxito. Por otra parte, existe una forma especial de TV, la denominada rama-rama. Se puede presentar tanto en la miocardiopatía isquémica como en la no isquémica, habitualmente en pacientes con IC en estadios avanzados de la enfermedad. Esta taquiarritmia es relativamente sencilla de tratar, mediante la ablación por radiofrecuencia de las ramas del sistema His-Purkinje.

La ablación de la TV sostenida mediante cirugía es excepcional; se encuentra prácticamente relegada a los casos con IAM previo asociado a aneurisma ventricular izquierdo. Por el contrario, no es excepcional que,

TABLA 2. Principales ensayos clínicos aleatorizados sobre el beneficio de los fármacos antiarrítmicos en pacientes con insuficiencia cardíaca

Estudio	n	Población	Criterios de inclusión	Brazos de tratamiento	Mortalidad súbita con antiarrítmico
GESICA ¹⁰⁰	516	MCI + MCNI	Dilatación o disfunción ventricular izquierda, IC sintomática, NYHA II-IV	Amiodarona frente a placebo	Disminución
CHF-STAT ⁴⁴	674	MCI + MCNI	FEVI \leq 40%, EV, IC sintomática, NYHA II-IV	Amiodarona frente a placebo	Igual
DIAMOND-CHF ³²	1.518	MCI + MCNI	FEVI \leq 35%, ingreso por IC 30 días previos, IC sintomática, NYHA II-IV	Dofetilida frente a placebo	Igual
SCD-HeFT ¹⁰²	2.500	MCI + MCNI	FEVI \leq 35%, NYHA II-III	DCI frente a amiodarona frente a control	Igual (control)

DCI: desfibrilador-cardioversor implantable; EV: extrasístola ventricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; MCI: miocardiopatía isquémica; MCNI: miocardiopatía no isquémica; NYHA: New York Heart Association.

ante la imposibilidad de controlar la arritmia, se requiera realizar un trasplante cardíaco^{92,93}. En estos casos, los eventos arrítmicos son la consecuencia del importante deterioro de la función cardíaca como bomba⁸⁸. En los pacientes en lista de espera para un trasplante cardíaco, la implantación de un DCI en pacientes seleccionados ha demostrado disminuir la mortalidad^{93,94}.

Síncope

El estudio AVID incluyó a pacientes con TV sostenida con síncope, mientras que en el estudio CIDS encontramos pacientes con síncope de origen desconocido en los que se objetivó posteriormente la presencia de una TV sostenida espontánea o inducida^{81,82}. En este y otros estudios también se ha comprobado que los pacientes con IC que presentan síncope de origen desconocido tienen un riesgo elevado de MS⁹⁵⁻⁹⁸. En un seguimiento de casi 500 pacientes con IC y miocardiopatía no isquémica en clase funcional III o IV, la incidencia de MS al año de seguimiento fue mucho más alta en los pacientes con síncope inexplicado (el 45 frente al 12% en los que no presentaron síncope)⁹⁵. Asimismo, en los estudios en los que se implantó un DCI a pacientes con miocardiopatía, disfunción ventricular izquierda y síncope inexplicado, se produjeron descargas apropiadas del DCI por TV o FV en un tercio de los pacientes durante un seguimiento de 1 a 3 años^{96,97}; esto se observó incluso en pacientes que tenían un EEF negativo⁹⁸.

Las recomendaciones actuales de la ACC/AHA/NASPE 2002 establecen como indicación clase I para la implantación de un DCI como prevención secundaria del síncope, cuando éste es de causa desconocida y se induce una TV sostenida con repercusión hemodinámica en el EEF y el tratamiento farmacológico es ineficaz, no tolerado o no deseado (evidencia B). No establecen ninguna indicación clase IIa. No hay hasta el momento pruebas del beneficio de la implantación de un DCI en los pacientes con síncope y EEF negativo, por lo que esta decisión terapéutica debe hacerse de forma individualizada. Asimismo, en los pacientes

con disfunción ventricular y síncope de origen indeterminado con arritmias ventriculares estables inducibles en el EEF, y en los síncope en pacientes con cardiopatía estructural severa en los que las pruebas invasivas y no invasivas son negativas, se establece una indicación IIb, evidencia C. Se recoge igualmente como indicación clase IIb, evidencia C, la implantación de un DCI en pacientes en lista de espera para trasplante cardíaco y que presentan síntomas severos (p. ej., síncope) atribuibles a taquiarritmias ventriculares⁴⁹.

Prevención primaria de MS

Drogas antiarrítmicas. El papel de los antiarrítmicos para prevenir la MS en los pacientes con miocardiopatía, IC y arritmias asintomáticas (EV o TVNS) parece muy escaso y, en la mayoría de las ocasiones, contraproducente (por efecto proarrítmico y por empeoramiento de la función ventricular izquierda)^{32,99}. La amiodarona, sin embargo, presenta escasa actividad proarrítmica y puede incluso mejorar la función sistólica; es la única que ha demostrado resultados positivos en algunos estudios, especialmente en la miocardiopatía no isquémica (tabla 2)^{32,100,101}. A pesar de ello, los resultados del reciente estudio SCD-HeFT parecen demostrar que no ejerce efecto beneficioso alguno relacionado con la prevención de la mortalidad¹⁰², además del riesgo potencial de sus ya clásicos efectos secundarios¹⁰³.

Bloqueadores beta. Estos fármacos han demostrado en varios estudios (MERIT-HF, metoprolol¹⁹; CIBIS-II, bisoprolol¹⁰⁴; COPERNICUS, carvedilol^{105,106}) que mejoran la supervivencia global en los pacientes con IC, en parte porque reducen la MS. Este beneficio se mantiene incluso en los pacientes con peor grado funcional (NYHA III-IV) y disfunción ventricular izquierda más severa (FEVI \leq 25%)¹⁰⁷. En cuanto a la elección del bloqueador beta, el estudio COMET mostró un mayor beneficio en la supervivencia para el carvedilol frente al metoprolol, aunque estos resultados han sido muy discutidos porque las dosis empleadas de cada fármaco se consideraron no equivalentes¹⁰⁸. Por

todo lo anterior, siempre que se toleren, los bloqueadores beta deben ser administrados a los pacientes con IC, independientemente de la clase funcional.

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II). Así como ha quedado adecuadamente demostrado que estos fármacos aumentan la supervivencia, previenen la descompensación y la progresión de la enfermedad y mejoran la calidad de vida en los pacientes con IC, su capacidad de disminuir la incidencia de MS arrítmica en estos pacientes está en discusión, debido a los resultados contradictorios hallados en los grandes ensayos clínicos en pacientes con IC y en post-IAM (CONSENSUS, SOLVD, V-HeFT II, enalapril^{9,109,110}; SAVE, captopril¹¹¹; AIRE, ramipril¹⁵; ATLAS, lisinopril¹¹²; ELITE II, losartán¹¹³; Val-HeFT, valsartán¹¹⁴, CHARM, candesartán^{115,116}). En general, se considera que a pesar de que aumentan la supervivencia en todos los estadios de la IC, su capacidad de evitar la MS cardíaca es escasa^{117,118}.

Antagonistas de la aldosterona. La espironolactona¹¹⁹ y la eplerenona¹²⁰ han demostrado disminuir la mortalidad total y la MS cardíaca en los pacientes con IC avanzada.

Desfibrilador-cardioversor implantable. La mayoría de los estudios que han evaluado la eficacia de la implantación de un DCI ha seleccionado a pacientes con un IAM previo y disfunción ventricular izquierda severa (tabla 3). Así, en los estudios MADIT I y MUST encontramos pacientes con TVNS, FEVI \leq 35-40% y TV inducible en el EEF; en el MADIT II, los criterios de

inclusión fueron menos estrictos, exigiendo únicamente una FEVI \leq 30%. No hay que olvidar que los anteriores y otros estudios se centran en pacientes con cardiopatía isquémica conocida e infarto previo, por lo que no abordan directamente el problema de la utilidad del DCI en la IC. Los 2 primeros estudios, de pequeño tamaño muestral, que analizaron si la implantación de un DCI era capaz de producir una mejoría de la supervivencia en los pacientes con miocardiopatía idiopática o no isquémica y disfunción ventricular izquierda severa (CAT¹²¹, AMIOVIRT¹²²) no encontraron resultados positivos. El papel del DCI en este grupo de pacientes continuó siendo objeto de debate. Recientemente, 2 estudios de mayor tamaño muestral apoyan su eficacia:

– DEFINITE: en este estudio se incluyó a 458 pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica, FEVI \leq 35% y EV o TVNS¹²³. Aproximadamente el 85% de los pacientes recibía el tratamiento médico óptimo actualmente recomendado (IECA y bloqueadores beta). Fueron aleatorizados a DCI o a sólo tratamiento farmacológico. A los 2 años de seguimiento se observó una tendencia casi significativa hacia una reducción de la mortalidad total en los pacientes con DCI (el 8,1 frente al 13,8%; $p = 0,06$). Esta diferencia sí alcanzó significación estadística en los pacientes que se encontraban en clase funcional III (el 13 frente al 33%). Igualmente, se encontró una reducción significativa de la MS en los pacientes con DCI, aunque el número de eventos fue escaso.

– SCD-HeFT trial: en este estudio se ha incluido a 2.521 pacientes con IC en clase funcional II (70%) y III (30%), con miocardiopatía isquémica (52%) y no isquémica (48%), y con FEVI \leq 35%, durante un seguimiento medio de 45,5 meses¹²⁴. Los pacientes recibían ya

TABLA 3. Ensayos clínicos aleatorizados que ofrecen resultados en la prevención primaria de la muerte súbita con la implantación de un desfibrilador-cardioversor implantable

Estudio	n	Población	Criterios de inclusión	Brazos de tratamiento	Mortalidad súbita
MADIT I ⁷⁰	196	MCI	FEVI < 35%, IAM previo, TVNS, TVMS en EEF, NYHA I-III	DCI frente a antiarrítmicos	Disminución
CABG Patch ¹²⁹	900	MCI	FEVI < 36%, revascularización quirúrgica, EPS positivo, NYHA I-IV	DCI frente a control	Disminución
MUSTT ⁷¹	704	MCI	FEVI \leq 40%, IAM previo, TVNS, TVMS en EEF, NYHA I-III	Terapia guiada por EEF (DCI o antiarrítmicos) frente a control	Disminución
MADIT II ⁶⁸	1.232	MCI	FEVI \leq 30%, IAM previo, NYHA I-III	DCI frente a control	Disminución
CAT ¹²¹	104	MCNI	FEVI \leq 30%, MCNI de reciente comienzo (\leq 9 meses), NYHA II-III	DCI frente a control	Igual
AMIOVIRT ¹²²	103	MCNI	FEVI \leq 35%, TVNS, NYHA I-III	DCI frente a amiodarona	Igual
DEFINITE ¹²³	458	MCNI	FEVI \leq 35%, TVNS o EV, NYHA I-III	DCI frente a control	Disminución
SCD-HeFT ¹⁰²	2.500	MCNI + MCI	FEVI \leq 35%, NYHA II-III	DCI frente a amiodarona frente a control	Disminución

DCI: desfibrilador-cardioversor implantable; EEF: estudio electrofisiológico; EPS: electrograma promediado de señales; EV: extrasistolia ventricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAM: infarto agudo de miocardio; MCI: miocardiopatía isquémica; MCNI: miocardiopatía no isquémica; NYHA: New York Heart Association; TVMS: taquicardia ventricular monomórfica sostenida; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida.

previamente el tratamiento farmacológico óptimo (IECA o ARA-II, 96%; bloqueadores beta, 69%; espirolactona, 19%). Se establecieron 3 brazos de tratamiento: placebo, amiodarona y DCI (en modo VVI). La mortalidad total a los 3 años fue del 17,1% para el DCI, el 24% para el tratamiento con amiodarona y el 22,3% para el grupo placebo; a los 5 años la mortalidad total fue del 28,9%, el 34,1% y el 35,8%, respectivamente. No se encontraron diferencias entre el grupo amiodarona y placebo (RR = 1,06 [0,86-1,30]; $p = 0,53$), ni siquiera con el tratamiento concomitante con bloqueadores beta, mientras que, al comparar los brazos con DCI y con placebo, el beneficio en la mortalidad total fue evidente (RR = 0,77 [0,62-0,96]; $p = 0,007$), comenzando a separarse las curvas de mortalidad a partir de los 18 meses de seguimiento. Analizando el beneficio del DCI según la clase funcional se observó que éste era mayor en la clase funcional II que en la III (RR = 0,54 [0,40-0,74] y RR = 1,16 [0,84-1,61], respectivamente). Asimismo, se observó una tendencia no significativa hacia una mayor protección en la miocardiopatía no isquémica (0,73 [0,50-1,04]) frente a la isquémica (0,79 [0,60-1,04]). La presencia de una duración del complejo QRS ≥ 120 ms (RR = 0,67), el tratamiento con bloqueadores beta (RR = 0,68) y la ausencia de diabetes (RR = 0,67) hacían significativamente más beneficioso el tratamiento con DCI.

La consideración de la función sistólica severamente deprimida y la clase funcional de la NYHA pueden guiarnos en la selección de los pacientes con IC en riesgo de sufrir una MS, pero si sólo tenemos en cuenta estos datos, el grupo de población con IC subsidiario de la implantación de un DCI es enorme. Cada vez es más evidente que actualmente estos dispositivos son la única alternativa realmente eficaz para prevenir la MS. El problema actual consiste en seleccionar a los candidatos, ya que al tratarse de una terapéutica cara, no puede extenderse de manera rutinaria a todos los pacientes, pues tendría un impacto enorme en los gastos sanitarios. Es necesario establecer una estrategia de estratificación del riesgo con la mejor relación coste-eficacia posible. Además, el uso del DCI no está exento de efectos adversos, como son las descargas inapropiadas, problemas con el cable o infecciones¹²⁵. Asimismo, tanto en modo DDD como en VVI, puede aumentar la asincronía de la contracción ventricular derecha y contribuir a la descompensación de la IC^{35,126,127}. El uso indiscriminado del DCI supondría en pacientes de bajo riesgo asumir estos efectos adversos potenciales sin ulterior beneficio.

Las recomendaciones de la ACC/AHA/NASPE 2002 para la implantación de un DCI no hacen alusión expresa a los pacientes con IC no isquémica. Tampoco establecen ninguna indicación clase I en la prevención primaria. Como indicación clase IIa, evidencia B, se encuentran los pacientes con FEVI $\leq 30\%$ después de

al menos 1 mes de un IAM o de 3 meses de una revascularización quirúrgica⁴⁹.

Mención aparte merece la terapia de resincronización cardíaca¹²⁸. Más de un tercio de los pacientes con IC presenta una conducción retardada en el nodo auriculoventricular y en el sistema His-Purkinje. Esto origina un efecto deletéreo en la función diastólica y sistólica del corazón (asincronía en la contracción ventricular) que se puede paliar gracias a los dispositivos de resincronización, logrando una mejora en la calidad de vida, en la capacidad funcional y una disminución en el número de rehospitalizaciones¹²⁹. El aún en curso estudio COMPANION incluye a 1.520 pacientes en ritmo sinusal, clase funcional III-IV, con FEVI $< 35\%$, volumen telediastólico del ventrículo izquierdo ≥ 6 cm, intervalo PR > 150 ms y QRS > 120 ms. Existen 3 brazos de tratamiento aleatorizado: tratamiento farmacológico óptimo, terapia de resincronización cardíaca, o DCI con resincronización. Esta última opción terapéutica ha presentado, en un análisis intermedio, una reducción relativa de la mortalidad por todas las causas del 43% en comparación con el tratamiento farmacológico¹³⁰. En el momento actual se desconoce la capacidad de la terapia de resincronización cardíaca para disminuir la MS en los pacientes con IC, y en qué subgrupo de pacientes ésta podría ser mayor, aunque trabajos recientes sugieren que podría mejorar algunos factores pronósticos de MS¹³¹.

CONCLUSIONES

En espera de que se pueda predecir mejor cuáles son los pacientes que van a sufrir eventos arrítmicos, en la actualidad la estratificación del riesgo de MS en pacientes con IC se lleva a cabo utilizando parámetros clásicos como la historia clínica, el grado funcional de la NYHA y la FEVI.

En pacientes con IC que han sido resucitados de una MS o que han sufrido TV sostenida o síncope no explicado, el implante de un DCI será el tratamiento de elección, a no ser que el DCI esté contraindicado o sea necesario el trasplante cardíaco. Si el grado funcional de este paciente es malo a pesar de un tratamiento médico óptimo, conviene valorar un DCI con capacidad de resincronización ventricular. Si la clase funcional es aceptable, se debe evitar la estimulación ventricular programando, si es posible, el DCI a demanda a 40 lat/mim o utilizando algoritmos para impedir la estimulación. Los fármacos antiarrítmicos (amiodarona o sotalol) sólo se utilizarán en estos pacientes con DCI para tratar otras arritmias, como fibrilación auricular o TV que consideremos son demasiado frecuentes. En este último caso, la ablación con radiofrecuencia es una buena opción.

En pacientes con IC y fracción de eyección $\leq 40\%$ de causa isquémica, si se han objetivado TVNS, se aconseja la realización de un EEF, y si se inducen

arritmias ventriculares, valorar el implante de un DCI. En pacientes con IC de cualquier etiología con FEVI \leq 35% y clase funcional II-III, al igual que en pacientes con FEVI \leq 30% de causa isquémica, se puede considerar detenidamente la implantación profiláctica de un DCI, individualizando los riesgos particulares y la situación de cada enfermo.

En pacientes con IC y FEVI $>$ 35%, las arritmias ventriculares no sostenidas no deben tratarse, ya que no se ha demostrado que empeoren el pronóstico, a no ser que sean sintomáticas. Si hay que utilizar antiarrítmicos y el paciente no tiene una FEVI normal, la amiodarona y el sotalol son los fármacos de elección. En pacientes con IC y FEVI conservada sólo deben tratarse las arritmias sintomáticas, y no hay datos que contraindiquen expresamente ningún antiarrítmico.

En principio, como hemos visto, la estratificación del riesgo de muerte arrítmica se lleva a cabo mediante la valoración de la FEVI y conociendo si la causa de la IC es isquémica. El resto de las pruebas diagnósticas hasta el momento no puede considerarse imprescindible para establecer el pronóstico de estos pacientes. Por último, no hay que olvidar que, independientemente de un buen diagnóstico etiológico y de los criterios de estratificación que hemos analizado, los pacientes con IC deben recibir bloqueadores beta, vasodilatadores, espironolactona y anticoagulación (estos últimos si se precisan para mejorar su condición clínica o disminuir el riesgo de embolias), siempre que sean bien tolerados y no haya contraindicación para su utilización^{132,133}. Todo ello en espera de nuevas alternativas terapéuticas¹³⁴.

BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR, Guallar-Castillon P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:163-70.
- MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JW, Boyd J, Finlayson A, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation* 2000;102:1126-31.
- Mosterd A, Cost B, Hoes AW, De Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A, et al. The prognosis of heart failure in the general population. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2001;22:1318-27.
- Polanczyk CA, Rohde LE, Dec GW, DiSalvo T. Ten-year trends in hospital care for congestive heart failure: improved outcomes and increased use of resources. *Arch Intern Med* 2000;160:325-32.
- Baker DW, Einstadter D, Thomas C, Cebul RD. Mortality trends for 23,505 Medicare patients hospitalized with heart failure in Northeast Ohio, 1991 to 1997. *Am Heart J* 2003;146:258-64.
- Jong P, Vowinckel E, Liu PP, Gong Y, Tu JV. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002;162:1689-94.
- Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1397-402.
- Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
- The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
- Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. En: Braunwald E, editor. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. New York: WB Saunders, 1997; p. 742-79.
- Luu M, Stevenson WG, Stevenson LW, Baron K, Walden J. Diverse mechanisms of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure. *Circulation* 1989;80:1675-80.
- Packer M. Lack of relation between ventricular arrhythmias and sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1992;85(Suppl I):50-6.
- Pratt CM, Greenway PS, Schoenfeld MH, Bien ML, Reiffel JA. Exploration of the precision of classifying sudden cardiac death. Implications for the interpretation of clinical trials. *Circulation* 1996;93:519-24.
- Rodríguez E, Viñolas X. Causas de muerte súbita. Problemas a la hora de establecer y clasificar los tipos de muerte. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:1004-14.
- Cleland JG, Erhardt L, Murray G, Hall AS, Ball SG, on behalf of the AIRE Study Investigators. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. A report from the AIRE Study Investigators. *Eur Heart J* 1997;18:41-51.
- 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;17:1390-403.
- Gradman A, Deedwania P, Cody R, Massie B, Pitt B, Goldstein S. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:564-70.
- 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.
- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
- Kjekshus J. Arrhythmias and mortality in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990;65:421-81.
- Uretsky BF, Sheahan RG. Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure: will the solution be shocking? *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1589-97.
- McNamara DM, Holubkov R, Postava L, Ramani R, Janosko K, Mathier M, et al. Effect of the Asp298 variant of endothelial nitric oxide synthase on survival for patients with congestive heart failure. *Circulation* 2003;107:1598-602.
- Antos CL, Frey N, Marx SO, Reiken S, Gaburjakova M, Richardson JA, et al. Dilated cardiomyopathy and sudden death resulting from constitutive activation of protein kinase A. *Circ Res* 2001;89:997-1004.
- Scote M, Williams AJ. The cardiac ryanodine receptor (calcium release channel): emerging role in heart failure and arrhythmia pathogenesis. *Cardiovasc Res* 2002;56:359-72.
- Spragg DD, Leclercq C, Loughmani M, Faris OP, Tunin RS, DiSilvestre D, et al. Regional alterations in protein expression in the desynchronised failing heart. *Circulation* 2003;108:929-32.
- Carson PA, O'Connor CM, Miller AB, Anderson S, Belkin R, Neuberg GW, et al. Circadian rhythm and sudden death in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:541-6.

27. Schmidinger H. The implantable cardioverter defibrillator as a «bridge to transplant»: a viable clinical strategy? *Am J Cardiol* 1999;83:151D-7D.
28. Gosselink AT, Liem AL, Reiffers S, Zijlstra F. Prognostic value of predischARGE radionuclide ventriculography at rest and exercise after acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy or primary coronary angioplasty. The Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Clin Cardiol* 1998;21:254-60.
29. Nicod P, Gilpin E, Dittrich H, Chappuis F, Ahnve S, Engler R, et al. Influence on prognosis and morbidity of left ventricular ejection fraction with and without signs of left ventricular failure after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988;61:1165-71.
30. Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, Rathore SS, Ko DT, Jadbabaie F, et al. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:736-42.
31. Kober L, Torp-Pedersen C. Clinical characteristics and mortality of patients screened for entry in the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) study. *Am J Cardiol* 1995;76:1-5.
32. Torp-Pedersen C, Møller M, Block-Thomsen PE, Køber L, Sandøe E, Egstrup K, et al for The Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 1999;341:857-65.
33. Moss AJ. Implantable cardioverter defibrillator therapy. The sickest patients benefit most. *Circulation* 2000;101:1638-40.
34. The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) investigators. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576-83.
35. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.
36. Kober L, Torp-Pedersen C, Elming H, Burchardt H. Use of left ventricular ejection fraction or wall-motion score index in predicting arrhythmic death in patients following an acute myocardial infarction. The TRACE Study Group. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2553-9.
37. De Chillou C, Sadoul N, Bizeau O, Feldmann L, Gazakure E, Ismail M, et al. Prognostic value of thrombolysis, coronary artery patency, signal-averaged electrocardiography, left ventricular ejection fraction, and Holter electrocardiographic monitoring for life-threatening ventricular arrhythmias after a first acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997;80:852-8.
38. Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002;105:2392-7.
39. Uretsky BF, Thygesen K, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, et al. Acute coronary findings at autopsy in heart failure patients with sudden death: results from the assessment of treatment with lisinopril and survival (ATLAS) trial. *Circulation* 2000;102:611-6.
40. Gorgels AP, Gijsbers C, Vreede-Swagemakers J, Lousberg A, Wellens HJ. Out-of-hospital cardiac arrest—the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry. *Eur Heart J* 2003;24:1204-9.
41. Teerlink JR, Jalaluddin M, Anderson S, Kukin ML, Eichhorn EJ, Francis G, et al. Ambulatory ventricular arrhythmias in patients with heart failure do not specifically predict an increased risk of sudden death. *Circulation* 2000;101:40-6.
42. Packer M. Lack of relation between ventricular arrhythmias and sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1992;85(Suppl I):50-6.
43. Duffee DF, Shen WK, Smith HC. Suppression of frequent premature ventricular contractions and improvement of left ventricular function in patients with presumed idiopathic dilated cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 1998;73:430-3.
44. Singh SN, Fisher SG, Carson PE, Fletcher RD and the Department of Veteran Affairs CHF-STAT Investigators. Prevalence and significance of nonsustained ventricular tachycardia in patients with premature ventricular contractions and heart failure treated with vasodilator therapy. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:942-7.
45. Grimm W, Hoffmann J, Menz V, Schmidt C, Muller HH, Maisch B. Significance of accelerated idioventricular rhythm in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000;85:899-904, A10.
46. Poll DS, Marchlinski FE, Buxton AE, Doherty JU, Waxman HL, Josephson ME. Sustained ventricular tachycardia in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: Electrophysiologic testing and lack of response to antiarrhythmic drug therapy. *Circulation* 1984;70:451-6.
47. Chen X, Shenasa M, Borggreffe M, Block M, Hindricks G, Martinez-Rubio A, et al. Role of programmed ventricular stimulation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and documented sustained ventricular tachyarrhythmias: Inducibility and prognostic value in 102 patients. *Eur Heart J* 1994;15:76-82.
48. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, et al. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22:1374-450.
49. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (ACC/AHA/NASPE committee to update the 1998 pacemaker guidelines). *Circulation* 2002;106:2145-61.
50. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 2002;143:398-405.
51. Iuliano S, Fisher SG, Karasik PE, Fletcher RD, Singh SN. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2002;143:1085-91.
52. Bode-Schnurbus L, Böcker D, Block M, Gradaus R, Heinecke A, Breithardt G, et al. QRS duration: a simple marker for predicting cardiac mortality in ICD patients with heart failure. *Heart* 2003;89:1157-62.
53. Vrtovec B, Delgado R, Zewail A, Thomas CD, Richartz BM, Radovancevic B. Prolonged QTc interval and high B-type natriuretic peptide levels together predict mortality in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003;107:1764-9.
54. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:695-703.
55. 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;24:1523-8.
56. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996;17:354-81.
57. Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, Autret ML, Fauchier JP. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: characteristics and prognostic value. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1009-14.
58. Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, Fauchier JP. Prognostic value of heart rate variability for sudden death and major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am*

- Coll Cardiol 1999;33:1203-7.
59. Bilchick KC, Fetics B, Djoukeng R, Fisher SG, Fletcher RD, Singh SN, et al. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs' Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure). *Am J Cardiol* 2002;90:24-8.
 60. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003;107:565-70.
 61. La Rovere MT, Bigger JTJ, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998;351:478-84.
 62. Grimm W, Schmidt G, Maisch B, Sharkova J, Muller HH, Christ M. Prognostic significance of heart rate turbulence following ventricular premature beats in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14: 819-24.
 63. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, Garan H, Ruskin JN, Cohen RJ. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1994;330:235-41.
 64. Klingenhöben T, Zabel M, D'Agostino RB, Cohen RJ, Hohnloser SH. Predictive value of T-wave alternans for arrhythmic events in patients with congestive heart failure. *Lancet* 2000; 356:651-2.
 65. Adachi K, Ohnishi Y, Shima T, Yamashiro K, Takei A, Tamura N, et al. Determinant of microvolt T wave alternans in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:374-80.
 66. Costantini O, Drabek C, Rosenbaum DS. Can sudden cardiac death be predicted from the T wave of the ECG? A critical examination of T wave alternans and QT interval dispersion. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1407-16.
 67. Ikeda T, Sakata T, Takami M, Kondo N, Tezuka N, Nakae T, et al. Combined assessment of T-wave alternans and late potentials to predict arrhythmic events after myocardial infarction. A prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:722-30.
 68. Hohnloser SH, Ikeda T, Bloomfield DM, Dabbous OH, Cohen RJ. T-wave alternans negative coronary patients with low ejection and benefit from defibrillator implantation. *Lancet* 2003; 362:125-6.
 69. Mason JW. A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring Investigators. *N Engl J Med* 1993;329:452-8.
 70. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al, for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996;335:1933-40.
 71. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G, for the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;341:1882-90.
 72. Wilber DJ. Ventricular tachycardia in patients with heart failure. En: Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac electrophysiology, from cell to bed side*. Philadelphia: WB Saunders, 2000; p. 569-79.
 73. Poll DS, Marchlinski FE, Buxton AE, Josephson ME. Usefulness of programmed electrical stimulation in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1986;58:992-7.
 74. Brembilla-Perrot B, Donetti J, De la Chaise AT, Sadoul N, Aliot E, Juilliere Y. Diagnostic value of ventricular stimulation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1991;121:1124-31.
 75. Liem LB, Swerdlow CD. Value of electropharmacologic testing in idiopathic dilated cardiomyopathy and sustained ventricular tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1988;62:611-6.
 76. Constantin L, Martins JB, Kienzle MG, Brownstein SL, McCue ML, Hopson RC. Induced sustained ventricular tachycardia in nonischemic dilated cardiomyopathy: dependence on clinical presentation and response to antiarrhythmic agents. *Pacing Clin Electrophysiol* 1989;12:776-83.
 77. Lampert R, Joska T, Burg MM, Batsford WP, McPherson CA, Jain D. Emotional and physical precipitants of ventricular arrhythmia. *Circulation* 2002;106:1800-5.
 78. Grigioni F, Barbieri A, Magnani G, Potena L, Coccolo F, Boriani G, et al. Serial versus isolated assessment of clinical and instrumental parameters in heart failure: prognostic and therapeutic implications. *Am Heart J* 2003;146:298-303.
 79. Grimm W, Christ M, Bach J, Muller HH, Maisch B. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation* 2003;108:2883-91.
 80. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R, for the CASH Investigators. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest. The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102:748-54.
 81. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): A randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297-302.
 82. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1576-83.
 83. Lee DS, Green LD, Liu PP, Dorian P, Newman DM, Grant FC, et al. Effectiveness of implantable defibrillators for preventing arrhythmic events and death: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1573-82.
 84. Villacastín 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 implantable cardioverter defibrillator. *Circulation* 1996;93:753-62.
 85. Domanski MJ, Sakseena S, Epstein AE, Hallstrom AP, Brodsky MA, Kim S, et al. Relative effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator and antiarrhythmic drugs in patients with varying degrees of left ventricular dysfunction who have survived malignant ventricular arrhythmias. AVID Investigators. Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1090-5.
 86. Steinberg JS, Martins J, Sadanandan S, Goldner B, Menchavez E, Domanski M, et al, for the AVID Investigators. Antiarrhythmic drug use in the implantable defibrillator arm of the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Study. *Am Heart J* 2001;142:520-9.
 87. Pacifico A, Hohnloser SH, Williams JH, Tao B, Saksena S, Henry PD, et al, for the d,l-Sotalol Implantable Cardioverter-Defibrillator Study Group. Prevention of implantable-defibrillator shocks by pretreatment with sotalol. *N Engl J Med* 1999;340:1855-62.
 88. Bansch D, Bocker D, Brunn J, Weber M, Breithardt G, Block M. Clusters of ventricular tachycardias signify impaired survival in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and implantable cardioverter defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:566-73.
 89. Rankovic V, Karha J, Passman R, Kadish AH, Goldberger JJ. Predictors of appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002;89:1072-6.
 90. The CASCADE Investigators. Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest (the CASCADE study). *Am J Cardiol* 1993;72:280-7.
 91. Page RL. Effects of antiarrhythmic medication on implanta-

- ble cardioverter-defibrillator function. *Am J Cardiol* 2000;85:1481-5.
92. 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;21:1747-50.
 93. Saba S, Atiga WL, Barrington W, Ganz LI, Kormos RL, MacGowan GA, et al. Selected patients listed for cardiac transplantation may benefit from defibrillator implantation regardless of an established indication. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:411-8.
 94. Jeevanandam V, Bielefeld MR, Auteri JS, Sanchez JA, Schenkel FA, Michler RE, et al. The implantable defibrillator: an electronic bridge to cardiac transplantation. *Circulation* 1992;86(Suppl II):276-9.
 95. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW, Saxon LA. Syncope in advanced heart failure: High risk of sudden death regardless of the origin of syncope. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:110-6.
 96. Fonarow GC, Feliciano Z, Boyle NG, Knight L, Woo MA, Moriguchi JD, et al. Improved survival in patients with nonischemic advanced heart failure and syncope treated with an implantable cardioverter-defibrillator. *Am J Cardiol* 2000;85:981-5.
 97. Grimm W, Hoffmann JJ, Muller HH, Maisch B. Implantable defibrillator event rates in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy, nonsustained ventricular tachycardia on Holter and a left ventricular ejection fraction below 30%. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:780-7.
 98. Knight BP, Goyal R, Pelosi F, Flemming M, Horwood L, Morady F, et al. Outcome of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and unexplained syncope treated with an implantable defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1964-70.
 99. Hallstrom A, Pratt CM, Greene HL, Huther M, Gottlieb S, DeMaria A, et al. Relations between heart failure, ejection fraction, arrhythmia suppression and mortality: analysis of the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1250-7.
 100. 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;344:493-8.
 101. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1995;333:78-82.
 102. American College of Cardiology Annual Scientific Session 2004. Selected Session Coverage on Heart Failure [consultado 01/05/2004]. Disponible en: www.medscape.com/viewarticle/471461
 103. 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;350:1417-24.
 104. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
 105. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al, for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
 106. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al, for the US Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
 107. Goldstein S, Fagerberg B, Hjalmarson A, Kjekshus J, Waagstein F, Wedel H, et al. MERIT-HF Study Group. Metoprolol controlled release/extended release in patients with severe heart failure. Analysis of the experience in the MERIT-HF study. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:932-8.
 108. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al, Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
 109. Pratt CM, Gardner M, Pepine C, Kohn R, Young JB, Greenberg B, et al. Lack of long-term ventricular arrhythmia reduction by enalapril in heart failure. SOLVD Investigators. *Am J Cardiol* 1995;75:1244-9.
 110. Fletcher RD, Cintron GB, Johnson G, Orndorff J, Carson P, Cohn JN. Enalapril decreases ventricular tachycardia in heart failure: V-HeFT II. *Circulation* 1993;87(Suppl IV):49-55.
 111. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, 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 study. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
 112. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, et al, on behalf of the ATLAS Study Group: Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999;100:2312-8.
 113. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-7.
 114. Cohn JN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
 115. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759-66.
 116. Barrios V. Insuficiencia cardíaca con función ventricular deprimida. Estudio CHARM. *Rev Esp Cardiol* 2004;4(Supl B):12-20.
 117. Garg R, Yusuf S. Overview of randomised trials of angiotensin converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995;273:1450-6.
 118. González-Juanatey JR, Gómez I. ARA II en insuficiencia cardíaca. ¿Dónde estamos y hacia dónde vamos? *Rev Esp Cardiol* 2004;4(Supl B):3-11.
 119. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The Effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
 120. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
 121. Bansch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002;105:1453-8.
 122. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, et al. AMIOVIRT Investigators. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia-AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1707-12.
 123. Kadish A, Dwyer A, Daubert J, Quigg R, Estes M, Anderson K, et al, and the Defibrillators in Nonischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators.

- Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151-8
124. Bardy GH, Lee KL, Mark DB. The Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial: pilot study [abstract]. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:1148.
 125. Rosenqvist M, Beyer T, Block M, Den Dulk K, Minten J, Lindemans F. Adverse events with transvenous implantable cardioverter-defibrillators: a prospective multicenter study. European 7219 Jewel ICD investigators. *Circulation* 1998;98:663-70.
 126. Saxon LA, Stevenson WG, Middlekauff HR, Stevenson LW. Increased risk of progressive hemodynamic deterioration in advanced heart failure patients requiring permanent pacemakers. *Am Heart J* 1993;125:1306-10.
 127. The DAVID Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator. *JAMA* 2002;288:3115-23.
 128. García-Bolao I, Macías A, Alegría E, Berenguel A, Gavira JJ, Azcárate P, et al. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca avanzada mediante estimulación biventricular. Experiencia inicial en una serie de 22 casos consecutivos. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:245-52.
 129. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-53.
 130. Bristow M, Saxon L, Boehmer J, Krueger S, Kass D, De Marco T, et al, and the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-50.
 131. Livanis EG, Flevari P, Theodorakis GN, Kolokathis F, Leftheriotis D, Kremastinos DT. Effect of biventricular pacing on heart rate variability in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003;5:175-8.
 132. Alonso-Pulpón L. La «epidemia» de insuficiencia cardíaca: ¿son todos los que están y están todos los que son? *Rev Esp Cardiol* 2002;55:211-4.
 133. Muñoz García J, Mosquera Pérez I, Freire Castroseiros E, García Castelo A, Castro-Beiras A. Uso de anticoagulación al alta hospitalaria en pacientes con insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:880-7.
 134. Herreros González J, Prósper Cardoso F, Alegría Ezquerro E. Utilización de células madre para la regeneración miocárdica en la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:935-9.