

Profilaxis primaria con desfibrilador-cardioversor implantable en la insuficiencia cardiaca: un punto de vista clínico

José Azpitarte

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

El desfibrilador-cardioversor implantable (DCI) es uno de los grandes inventos de la cardiología moderna. Su empleo para la prevención de la muerte súbita en los pacientes con disfunción ventricular izquierda ha implicado de lleno al cardiólogo clínico en la toma de decisiones relacionada con la implantación de estos dispositivos. La mayoría de los ensayos realizados, que utilizaron una fracción de eyección deprimida como único o principal criterio para la inclusión de pacientes, han demostrado una mejora significativa de la supervivencia con el DCI. Tres ensayos –dos hechos en la fase precoz del postinfarto y uno al mismo tiempo que la cirugía de revascularización miocárdica– constituyen excepciones. Es preciso subrayar que en los ensayos más recientes las diferencias no han sido tan grandes como las obtenidas en los estudios iniciales. Esta disminución de la eficacia hace que en el SCD-HeFT, por ejemplo, hubiese que implantar 25 DCI para, en un horizonte de 2 años, salvar una vida. Este hecho se debe, muy probablemente, a la mejora pronóstica conseguida por el tratamiento farmacológico actual de la insuficiencia cardiaca, que estrecha el margen de beneficio posible del DCI. Como consecuencia, la fracción de eyección deprimida ha perdido cierto grado de especificidad en la predicción de muerte súbita. Se necesitan, pues, nuevas variables que mejoren la estratificación del riesgo en esta población. Mientras esto no suceda, la prevención primaria de muerte súbita con DCI en la disfunción ventricular izquierda será una terapia poco atractiva desde el punto de vista de una práctica clínica responsable.

Palabras clave: Desfibrilador. Muerte súbita. Insuficiencia cardiaca. Análisis coste-beneficio.

Primary Prophylaxis With the Implantable Cardioverter-Defibrillator in Heart Failure: a Clinical Point of View

The implantable cardioverter-defibrillator (ICD) is one of the great inventions of modern cardiology. Its use for the prevention of sudden death in patients with left ventricular dysfunction has meant that clinical cardiologists are now fully involved in decision-making on the implantation of these devices. The majority of clinical trials, which have used low ejection fraction as the only or main criterion for patient recruitment, have shown that ICD use leads to a significant improvement in survival. Three trials, two of which were carried out soon after myocardial infarction and one of which was performed at the same time as surgical revascularization, were exceptions. However, it is important to be aware that the improvements observed in the most recent trials have not been as large as those seen in the initial studies. Reduced efficacy has meant that in the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT), for instance, 25 ICDs had to be implanted to save one life over a 2-year period. The most likely explanation for this observation is that the better prognosis achieved by present-day pharmacologic treatment of heart failure has reduced the margin of benefit associated with ICD use. Another consequence is that depressed left ventricular ejection fraction has lost some of its specificity in predicting sudden death. New predictive variables are needed to improve risk stratification in this population. Without these variables, the use of ICDs in the primary prevention of sudden death in patients with left ventricular dysfunction will not seem a very attractive option from the point of view of good clinical practice.

Key words: Defibrillator. Sudden death. Heart failure. Cost-benefit analysis.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

El desfibrilador-cardioversor implantable (DCI) es uno de los grandes inventos de la cardiología moderna. Su génesis está fundada en la tenacidad y el sacri-

ficio de un hombre admirable: Michel Mirowski¹. A pesar de que ha transcurrido más de un cuarto de siglo desde el inicio de esta terapia^{2,3}, nos encontramos todavía en una fase de cierta inmadurez con respecto a su empleo en la práctica diaria. Sobre todo en lo que incumbe al núcleo de esta exposición: el uso preventivo del DCI para impedir la muerte eléctrica del paciente que sufre disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI) o su traducción clínica, la insuficiencia cardiaca (IC) (fig. 1).

Correspondencia: Dr. J. Azpitarte.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
Avda. de las Fuerzas Armadas, 2. 18014 Granada. España.
Correo electrónico: jazpitarte@eresmas.com

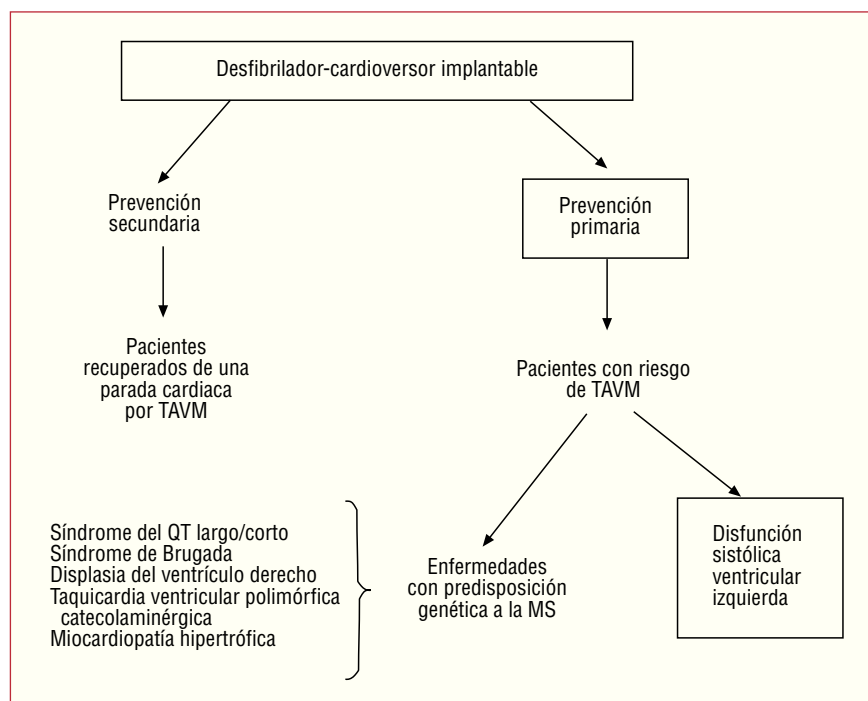


Fig. 1. La prevención primaria con desfibrilador comenzó por los pacientes con riesgo genético de muerte súbita, y más tarde se pasó a tratar a los pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, especialmente en la causada por un infarto de miocardio. MS: muerte súbita; TAVM: taquiarritmia ventricular maligna.

LAS RELACIONES DEL CARDIÓLOGO CLÍNICO CON EL DCI

Al principio, al menos en nuestros hospitales, el tema de la terapia con DCI atañía casi exclusivamente a médicos del área de cuidados intensivos –donde ingresaban los escasos pacientes que habían tenido la fortuna de ser rescatados de una taquiarritmia ventricular maligna (TAVM)– y a los cirujanos cardíacos que eran requeridos para implantar un desfibrilador mediante la preceptiva toracotomía. El cardiólogo clínico, enfrascado en otros menesteres, apenas si tenía noticia de estos sucesos que ocurrían en su mismo hospital. Con el tiempo, los enfermos recuperados de una TAVM se hicieron menos raros, debido a la generalización de los servicios públicos de emergencias. Por otra parte, el florecimiento de las técnicas de ablación por radiofrecuencia hizo que se fueran creando unidades de arritmias en muchos hospitales. Estos nuevos cardiólogos, además de contribuir al incremento en la cultura arritmológica de sus colegas clínicos, aprovecharon un gran avance técnico (la implantación transvenosa de los dispositivos) para ir tomando progresivamente el mando de todo lo referente al empleo del DCI.

Se fue ampliando así el campo de implantación a pacientes con enfermedades genéticas que predisponen a la muerte súbita (MS) (fig. 1). Estas enfermedades suelen ser raras y, por tanto, patrimonio casi exclusivo de los expertos en arritmias cardíacas. Pero hay una, la miocardiopatía hipertrófica⁴, que siempre había suscitado el interés del cardiólogo clínico. No pasaron

muchos años hasta que la DSVI, especialmente la que ocurre después de un infarto de miocardio (IM), comenzó a ser también sujeto de prevención primaria con DCI y, en consecuencia, a repercutir directamente en la práctica clínica diaria. Los cardiólogos clínicos ya no podíamos permanecer indiferentes ante el problema; teníamos que entrar de lleno en él, puesto que alguno de nuestros enfermos podía presentar un riesgo elevado de MS por TAVM y precisar, a la luz de los nuevos conocimientos, un DCI.

LA DSVI, TERRENO ABONADO PARA LAS TAVM

Un número apreciable de enfermos con DSVI fallece de forma repentina⁵⁻⁸. El porcentaje oscila entre el 35 y el 50% de las muertes totales y disminuye, como se ha visto en el ensayo Metoprolol Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)⁹, conforme avanzan los síntomas, al aumentar de forma inversa la muerte no súbita (MNS), especialmente la ocasionada por fallo de bomba (fig. 2). La disminución de la fracción de eyección (FE) y el riesgo de cascada arritmica mortal –taquicardia ventricular (TV) que degenera en fibrilación ventricular (FV) y finalmente en asistolia– son elementos comunes a cualquier tipo de DSVI. Pero hay elementos que distinguen la DSVI isquémica de los otros tipos, cuyo paradigma puede ser la miocardiopatía dilatada idiopática. En la DSVI isquémica –ocasionada generalmente por un IM extenso y el consiguiente remodelado ventricular–, es posible cartografiar y suprimir el sustrato

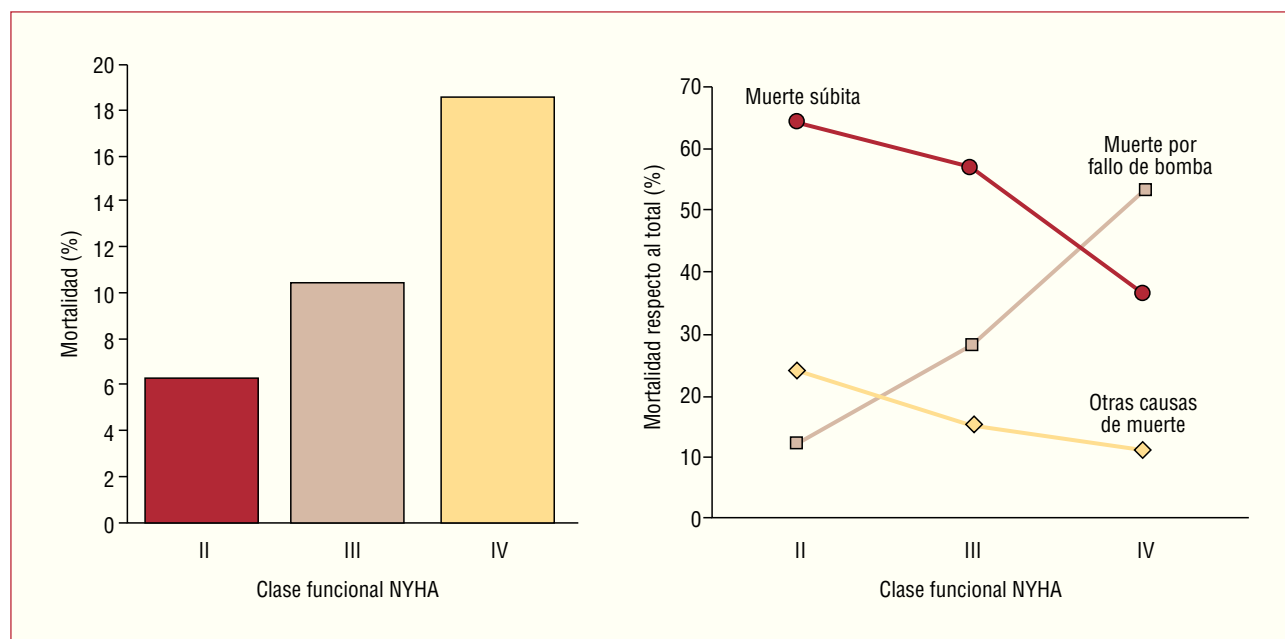


Fig. 2. Mortalidad durante 12 meses de seguimiento en el ensayo MERIT-HF⁹. En el panel de la izquierda figura la tasa de mortalidad según la clase funcional NYHA. En el de la derecha se representa el reparto porcentual del tipo de muerte en cada clase NYHA. La relación entre muerte súbita y la secundaria a fallo de bomba se invierte conforme aumentan los síntomas.

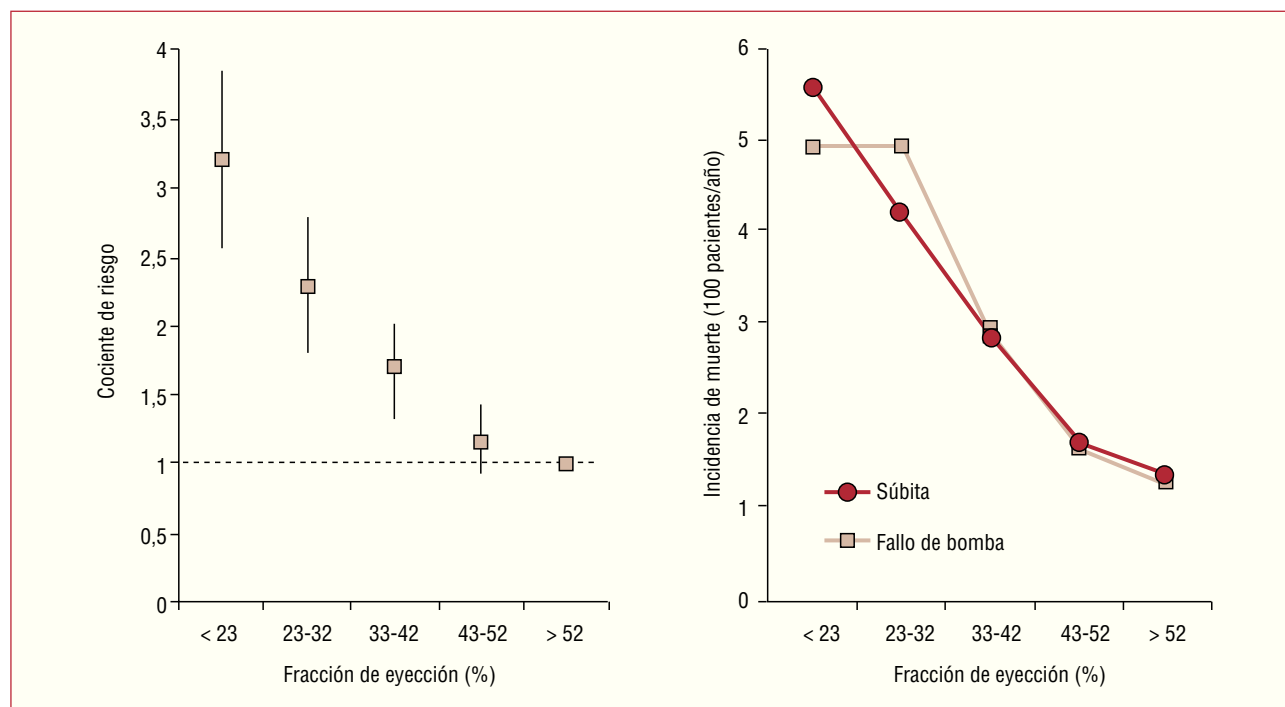


Fig. 3. Datos del programa CHARM. En el panel de la izquierda se aprecia la relación inversa entre la fracción de eyección y la tasa de mortalidad. En el de la derecha se ve que la incidencia de muerte es menor conforme aumenta la fracción de eyección y se mantiene una relación prácticamente de 1:1 entre ambos tipos de muerte por todo el espectro de función ventricular. Adaptada de Solomon et al¹⁵.

arritmogénico cuando se dan las circunstancias idóneas¹⁰. En la miocardiopatía dilatada esto es más difícil, salvo cuando la TV es por un macrocircuito en el que participan ambas ramas del haz de His¹¹. En la miocar-

diopatía no hay isquemia, mientras que en la enfermedad coronaria siempre existe la posibilidad de que aquélla participe, junto con el sustrato, en la génesis arrítmica. Esto puede explicar por qué la revasculari-

zación miocárdica –aunque no proteja de la recidiva de TAVM– confiere un mejor pronóstico que la instauración aislada de medidas antiarrítmicas¹².

Riesgo arrítmico en la DSVI de origen isquémico

Se sabe desde hace más de 20 años que la FE deprimida es un factor importante para predecir la mortalidad después de un IM^{13,14}. En el programa Candesartan in Heart Failure Reduction in Mortality (CHARM)¹⁵ se vuelve a confirmar esta relación inversa entre tasa de mortalidad y cifra de FE (fig. 3, izquierda). En este estudio, a diferencia de lo hallado con la clase funcional en el MERIT-HF⁹ (fig. 2), la relación MS/MNS es prácticamente igual a 1 en todo el espectro de función ventricular (fig. 3, derecha).

En el post-IM, la mayor tasa de mortalidad se da en los pacientes con FE más baja y en los 30 días siguientes al evento agudo (fig. 4). Luego, a partir del primer año, se establece un estado de equilibrio¹⁶. En los últimos años se han subrayado varios hechos relevantes: a) diferentes marcadores de riesgo arrítmico, especialmente los de tipo autonómico (sensibilidad barorrefleja) y los derivados del electrocardiograma (ECG) (promediación de señales), parecen perder poder predictivo cuando los pacientes toman bloqueadores beta después del IM¹⁷; b) la incidencia de MS en el total de los pacientes post-IM hoy día es inferior a la referida en los años noventa¹⁸, y c) lo mismo sucede con la mortalidad de cualquier tipo en los pacientes con FE deprimida tras un IM¹⁹. Todos estos cambios favorables, fruto sin duda de los avances en el tratamiento del IM, dificultan la identificación de los pacientes que van a sufrir MS, ya que al disminuir la incidencia de ésta, automáticamente decrece el valor predictivo positivo de cualquier variable que usemos con estos fines. Corolario de ello será el hecho de que la decisión tomada por la positividad de la variable tendrá menos eficacia.

No toda MS en la cardiopatía isquémica es de naturaleza arrítmica. En los pacientes en que se encontró disociación electromecánica, con frecuencia (15/28)²⁰ tenían embolia pulmonar masiva y taponamiento pericárdico. Por otra parte, en los pacientes con enfermedad arterial coronaria sin IM previo, el mecanismo más habitual de MS parece ser la FV inducida por isquemia. La mayoría de estos enfermos no tienen una función ventricular izquierda excesivamente deprimida. En el registro prospectivo de parada cardíaca de Maastricht^{21,22}, más de la mitad de las muertes ocurrieron en enfermos con una FE > 30%, que era > 50% en una quinta parte de ellos. En el estudio de Oregón²³ la FE había sido determinada previamente en 121 de los 714 casos de MS analizados. Estaba severamente deprimida (FE ≤ 35%) en el 30% de los casos, ligera o moderadamente deprimida en el 22% y era normal en el 48%. Es evidente, pues, que la FE deprimida tiene

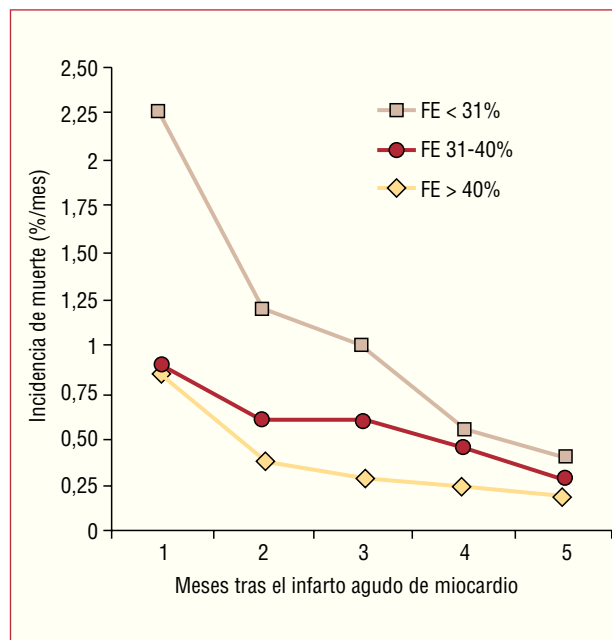


Fig. 4. Datos del ensayo VALIANT. La incidencia de muerte postinfarto es mayor en los pacientes con fracción de eyección (FE) más deprimida (≤ 30%) y durante los 30 días que siguen al episodio agudo. Adaptada de Solomon et al¹⁶.

un acusado déficit de sensibilidad para identificar a los pacientes coronarios que van a sufrir MS.

En el enfermo que ha tenido un IM, la muerte arrítmica se puede precipitar por otros mecanismos distintos de la isquemia aguda. La reentrada miocárdica ocasionada por anisotropía no uniforme o por el tejido fibroso que se forma en la evolución del área necrótica es la principal causa de TV sostenida. Por otro lado, la hipertrofia compensadora del miocardio no infartado y el remodelado ventricular progresivo²⁴ originan anomalías con circuitos reentrantes, estructurales y funcionales, que pueden ser también fuente de TAVM.

Riesgo arrítmico en la DSVI no isquémica

La prevalencia de TAVM en la miocardiopatía dilatada se ha investigado menos. El estudio sobre miocardiopatía de Marburg^{25,26} encontró FV, TV sostenida o MS en 46 (13%) pacientes de un grupo de 343 seguidos durante 5 años. La FE < 30%, la presencia de TV no sostenida (rachas ≥ 10 latidos en el Holter) y la ausencia de bloqueadores beta en el tratamiento fueron los factores independientes que se asociaron con la aparición de eventos arrítmicos graves en el seguimiento.

ENSAYOS DE PREVENCIÓN PRIMARIA CON DCI EN LA DSVI

Todos estos ensayos tienen el mismo fundamento: puesto que los pacientes con DSVI tienen elevado ries-

go de MS, recurramos al DCI para que interrumpa con una descarga el evento arrítmico premortal en el caso hipotético de que tal evento apareciese. El primer ensayo que se realizó desde esta óptica fue el Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)²⁷. En ese estudio, 196 enfermos que habían quedado con FE < 35% después de un IM y presentaban TV no sostenida (racha de 3 a 30 extrasístoles ventriculares, a una frecuencia > 120 lat/min), y a los que se inducía TV sostenida (no interrumpida por procainamida intravenosa) en el estudio electrofisiológico, fueron aleatorizados a DCI (n = 95) o a un grupo control (n = 101). Al cabo de 27 meses de seguimiento medio, la diferencia de mortalidad entre ambos grupos fue muy considerable (el 16% en el grupo DCI y el 39% en el control; p = 0,009). La conclusión fue evidente: el DCI proporciona una protección efectiva contra la muerte en los pacientes con las características antes definidas. Tres años más tarde apareció el Multicenter Unsustained Tachycardia Trial²⁸ (MUSTT), realizado en pacientes similares. El diseño, sin embargo, era diferente, puesto que pretendía comparar dos estrategias terapéuticas distintas: ausencia de tratamiento antiarrítmico y tratamiento guiado con estudios electrofisiológicos iterativos, con la posibilidad de aplicar un DCI a los enfermos en que al menos uno de los fármacos probados fallara. Las diferencias, también muy considerables, fueron a favor del tratamiento guiado, pero únicamente cuando se recurrió al DCI. Este ensayo certificó la desaparición del tratamiento farmacológico guiado, procedimiento tedioso que durante una época estuvo muy en boga.

Entre medias se publicó el Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial²⁹. Aquí se trataba de averiguar si el DCI, al mismo tiempo que la revascularización miocárdica quirúrgica, podía mejorar el pronóstico de los pacientes con alto riesgo de muerte por TAVM (FE ≤ 35% y anomalías en el ECG de señales promediadas). Se obtuvo un resultado negativo, ya que la mortalidad fue prácticamente la misma (el 22 y el 21%) con o sin DCI.

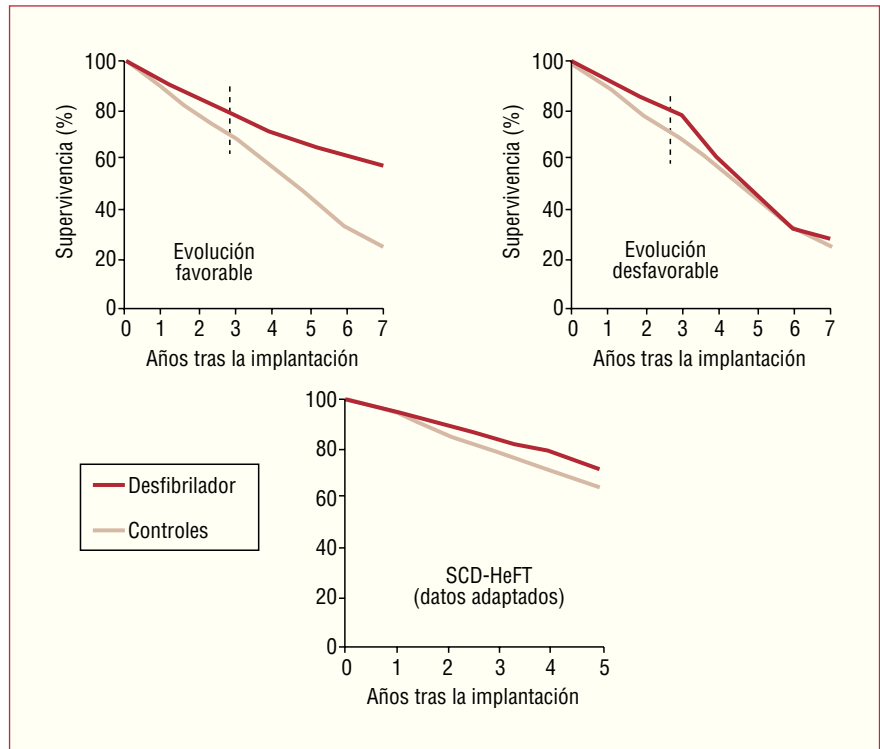
Seis años después del MADIT, el mismo grupo de investigadores publicó el MADIT II³⁰. En ese nuevo ensayo el número de pacientes es mucho mayor y la peculiaridad, con respecto al primero, es que para la selección de enfermos se suprimió la obligatoriedad de TV no sostenida y el estudio electrofisiológico. En el nuevo ensayo bastaba con una FE deprimida (5 puntos por debajo de la del MADIT) para que los pacientes fueran aleatorizados, en una relación 3:2, a recibir un DCI o tratamiento convencional. Tras un seguimiento medio de 20 meses, quedó establecida una diferencia significativa en la mortalidad (el 19,8% en el control y el 14,2% en los pacientes con DCI; p = 0,016). Los investigadores concluyeron que la implantación profiláctica de un desfibrilador es una terapia recomendada para los pacientes con un IM previo y DSVI avanzada,

puesto que mejora la supervivencia. El impacto de este ensayo en la comunidad cardiológica internacional es enorme. Ya no es necesario realizar estudios sofisticados para saber qué pacientes deben recibir un DCI; basta con determinar la FE después del IM para saber si hay que recomendar la implantación del desfibrilador. El ambiente generado contribuye, junto con diversos avances técnicos, a que se produzca una eclosión en el número de desfibriladores que se implantan en todo el mundo³¹.

Posteriormente se han publicado otros ensayos, cuya interpretación se debe hacer teniendo en cuenta varias circunstancias. La primera es la duración en el seguimiento de los pacientes. La terapia con DCI no va a la raíz del problema estructural, ni siquiera a modificar algún aspecto fisiopatológico. Su misión exclusiva es evitar la muerte por una TAVM. Como la enfermedad estructural subyacente no se altera, llegará inexorablemente un momento en el que la muerte por fallo de bomba supere a la MS y vaya desapareciendo el efecto protector del DCI. No sabemos bien cuándo aparece esta inversión de la modalidad letal en la historia natural, pero seguramente tiene que ver con el estado clínico basal del paciente (fig. 2): más presente cuanto más avanzada esté la DSVI en términos de sintomatología⁹. En la figura 5 se representa una interpretación «favorable» y otra «desfavorable»; en esta última, el efecto arritmogénico queda superado en un período relativamente corto por el fallo de bomba, lo que hace que el DCI se convierta en algo fútil. De momento esto no son más que especulaciones, ya que necesitamos muchos más datos para definir la historia de la DSVI, «desnaturalizada» por el uso del DCI. Habrá que redefinirla, además, en el marco de los nuevos tratamientos farmacológicos que disminuyen la MS³²⁻³⁴ y, en el caso del IM, de la terapia de reperusión³⁵.

Otros aspectos dignos de ser tenidos en cuenta son la naturaleza de la cardiopatía subyacente y el intervalo transcurrido entre la fecha del evento índice y la inclusión en el ensayo. En la figura 6 se representa la reducción porcentual relativa del riesgo conseguida en los 10 ensayos conocidos hasta la fecha. En los 3 primeros, realizados en pacientes con DSVI isquémica (MADIT, MUSTT y MADIT II), el intervalo entre la inclusión y el IM previo era mayor de 6 meses en el 75% (MADIT) y el 89% (MADIT II) de los pacientes y superior al año en el 89% de los enfermos del MUSTT. Por el contrario, a los pacientes del Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial³⁶ (DINAMIT) y el BETA-blocker STRategy plus ICD³⁷ (BEST + ICD) se los captó precozmente, antes de que hubiesen transcurrido 40 días del IM agudo en el primero y 30 días en el segundo. Una fase en la que teóricamente más se necesitaría el DCI, puesto que la incidencia de muerte de cualquier tipo es mayor, como hemos visto (fig. 4). Desafortunadamente, no se observó beneficio en estos dos ensayos precoces, a diferencia de lo suce-

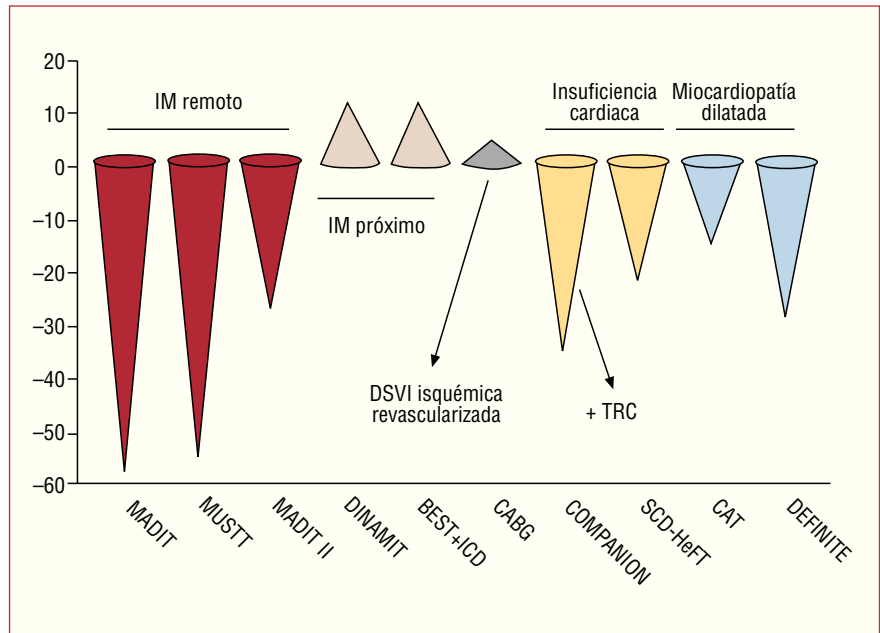
Fig. 5. Evolución temporal de las diferencias entre el grupo control y el grupo con desfibrilador-cardioversor implantable (DCI) en 2 escenarios distintos. Arriba y a la izquierda se representa lo que sería una evolución favorable: las diferencias a favor del DCI siguen ahondándose con el paso del tiempo (los datos hasta la línea de puntos corresponden al MADIT II). En el de la derecha, el efecto arritmogénico se va agotando, los pacientes mueren por fallo de bomba, el DCI se vuelve superfluo y ambas curvas de supervivencia terminan por converger al cabo de los años. En el panel de abajo se representan los datos del SCD-HeFT. Las curvas siguen separándose durante 5 años, pero la mortalidad del grupo control es claramente inferior a la del MADIT II. Puede que a consecuencia de ello la letalidad arritmogénica predomine siempre sobre la atribuida a fallo de bomba.



dido en los ensayos tardíos. Este hecho, señalado previamente en un subanálisis³⁸ del MADIT II, no tiene una explicación clara, a no ser que, como se ha visto en el DINAMIT³⁶, la muerte arritmica (reducida por el DCI) se vea contrarrestada por un aumento en la cau-

sada por fallo de bomba. Tal vez sea el momento oportuno para señalar que la eplerenona, un agente antialdosterónico, sí que ha sido capaz de reducir la muerte de cualquier tipo (incluida la MS) en este período temprano del post-IM^{39,40}.

Fig. 6. Representación de la reducción relativa de la mortalidad conseguida por el desfibrilador-cardioversor implantable (DCI) en los 10 ensayos de prevención primaria en disfunción ventricular publicados hasta la fecha. Los primeros 5 corresponden a ensayos en pacientes postinfarto. En los 3 primeros (color granate), los pacientes estaban alejados del evento agudo y son los que muestran una mayor reducción de la mortalidad. Los 2 siguientes (beis) corresponden a ensayos con enfermos en fase precoz del postinfarto y son negativos. El sexto (gris), también negativo, es de DCI asociado a revascularización quirúrgica. El séptimo y el octavo (amarillo) pertenecen a pacientes con insuficiencia cardiaca isquémica y no isquémica, con DCI asociado a terapia de resincronización en el séptimo. El noveno y el décimo, por último, están realizados con pacientes con miocardiopatía dilatada. A simple vista se nota que la reducción relativa de la mortalidad fue muy superior en los primeros 2 ensayos. Si a ello añadimos que la mortalidad de los controles también era muy superior (tabla 1), resulta que la reducción absoluta y, por tanto, el impacto clínico fueron mucho mayores en los ensayos primitivos. DSVI: disfunción sistólica del ventrículo izquierdo; IM: infarto de miocardio; TRC: tratamiento de resincronización cardiaca.



Los ensayos aparecidos con posterioridad están hechos en pacientes con miocardiopatía dilatada –Cardiomyopathy Trial⁴¹ (CAT) y Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation⁴² (DEFINITE)– o en pacientes cuya IC podía ser por ambas causas: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure⁴³ (COMPANION) y Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial⁴⁴ (SCD-HeFT). En todos esos ensayos hay una reducción de la mortalidad con el uso del DCI, especialmente en el COMPANION (fig. 6), que es, sobre todo, un estudio de terapia de resincronización cardiaca (TRC) en el que hubo 3 brazos de tratamiento: a) sólo farmacológico; b) marcapasos tricameral, y c) marcapasos más DCI. Tras un seguimiento de 16 meses, la mortalidad fue del 25% en el primer brazo, el 21,2% en el de marcapasos ($p = 0,059$ frente al primero) y de 17,6% en el que asociaba DCI ($p = 0,003$ respecto al primero). Los mejores resultados obtenidos al asociar DCI a la TRC han suscitado la duda de si la resincronización debe ir siempre acompañada de DCI. Este dilema no está ni mucho menos resuelto; hay quien piensa que parte de la reducción de la mortalidad del grupo 3 pudo deberse a la TRC, ya que el grupo de sólo marcapasos mostraba ya una clara tendencia, casi significativa, a la mejora de la supervivencia⁴⁵. En este sentido, el ensayo CARE-HF (Cardiac Resynchronization-Heart Failure)⁴⁶ ha demostrado de forma inequívoca la mejora pronóstica que induce la TRC. Esta terapia, además, produce remodelado inverso con reducción de las arritmias ventriculares espontáneas y la inducibilidad de éstas^{47,48}, así como un aumento en la eficacia de la estimulación antitácica⁴⁹. Es posible que en este nuevo ambiente, menos arritmogénico, el DCI no sea tan necesario⁵⁰. Hay quien, por el contrario, insiste en recomendar el DCI para todos los pacientes que se van a resincronizar, aduciendo que si sólo se aplica esta terapia, un tercio de las muertes serán repentinas, evitables en teoría por el desfibrilador⁴⁹. En la discusión del CARE-HF⁴⁶ se afirma que para detectar, con un poder estadístico del 90%, una reducción absoluta del riesgo de muerte de un 5% por la terapia eléctrica dual, sería necesario un ensayo de 1.300 pacientes por grupo y un seguimiento medio de unos 30 meses. A nadie se le oculta la mag-

nitud de semejante esfuerzo y, por tanto, las pocas posibilidades de que se lleve a cabo.

ALGUNOS COMENTARIOS MÁS SOBRE LOS ENSAYOS CON DCI

Cuando se exponen los resultados de los diferentes estudios, se suele hacer énfasis en la reducción relativa del riesgo. Sin embargo, el impacto en la práctica clínica se valora mejor apreciando la magnitud de la reducción absoluta. Ésta depende no sólo de la cuantía en la reducción relativa, sino también del riesgo basal de la población (la del grupo control). Dicho de otra forma: si la mortalidad del grupo control es del 50%, una reducción relativa del 30% tendrá mucho mayor impacto (se salvarán 15 enfermos de cada 100 a los que se aplique la terapia) que si la mortalidad primigenia es del 20% (se salvarán 6 enfermos de cada 100). Siguiendo este discurso, en la tabla 1 hemos consignado la mortalidad a 2 años del grupo control y del grupo con DCI en los diferentes ensayos positivos, así como la fecha de su publicación y el número de enfermos que se debe tratar para salvar una vida en el horizonte temporal citado. Más allá de los 2 años, como hemos discutido previamente, todo dependerá del sesgo que tome la evolución. Si es favorable (fig. 5), el número de implantes necesario para salvar una vida irá descendiendo; si es desfavorable, se mantendrá la diferencia de los 2 años o, peor aún, se irá borrando con el paso de un tiempo relativamente corto. Aunque en el ensayo SCD-HeFT, con un importante número de enfermos seguidos a largo plazo, se pone de manifiesto que hasta los 5 años siguen aumentando las diferencias entre los grupos, con y sin DCI³¹, hay otros datos que son inquietantes. Por ejemplo, el hecho de que los pacientes que reciben descargas adecuadas para contrarrestar las TAVM tengan un riesgo de fallecimiento ulterior más de 3 veces superior al de los que no precisan choques⁵¹. En algunos casos, la aparición de TV/FV es un marcador indicativo de gravedad evolutiva que el DCI no puede parar al emerger con fuerza la muerte por empeoramiento de la IC. Algo parecido sucede con la «tormenta arrítmica», anunciadora de muerte por fallo de bomba⁵²⁻⁵⁴. En realidad, por mu-

TABLA 1. Ensayos positivos con el empleo profiláctico de desfibriladores-cardioversores implantables (DCI) en la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo

	MADIT	MUSTT	MADIT II	COMPANION	SCD-HeFT	CAT	DEFINITE
Año de publicación	1996	1999	2002	2004	2005	2002	2004
Mortalidad de controles a 2 años (%)	33	31	22	33	15	11	13
Mortalidad de DCI a 2 años (%)	16	13	16	22	11	9	8
Reducción absoluta del riesgo	17	18	6	11	4	2	5
NET	6	6	17	9	25	50	20

NET: número de pacientes que se ha de tratar para salvar una vida.

cho que nos empeñemos en disociarlos, riesgo arrítmico y riesgo por fallo de bomba van aparejados como las caras de una misma moneda.

La mortalidad del grupo control ha disminuido conforme han ido sucediéndose los ensayos. En el MADIT II es 11 puntos menor que en el MADIT y 9 puntos menor que en el MUSTT. Y en los siguientes, salvo en el COMPANION, se acentúan todavía más estas diferencias. Es difícil encontrar una respuesta simple para explicar este hecho, pero indica que la FE deprimida ha ido perdiendo poder predictivo para estratificar el riesgo de MS. Esto, como comentamos previamente, puede ser la consecuencia estadística de la mejora pronóstica inducida por el tratamiento farmacológico actual⁵⁵.

EL DCI NO ES UNA HERRAMIENTA INOCUA

Si el DCI estuviese desprovisto de efectos adversos, su uso no tendría más repercusión que la económica. Desafortunadamente, no es así. Ciertamente es que las complicaciones graves, como la muerte próxima a la implantación o la infección del sistema, son raras (alrededor del 1%). Sin embargo, otro tipo de adversidades relacionadas con la implantación (10%), el generador (6%) o los cables (12%), además de los choques inapropiados (12%), afectan casi a la cuarta parte de los enfermos seguidos durante 4 años⁵⁶. Los choques de alto voltaje, tanto los apropiados (para terminar una TAVM) como los inapropiados (generalmente en respuesta a una taquiarritmia auricular, incluida la taquicardia sinusal), son dolorosos, crean ansiedad en el paciente y sus familiares y, en definitiva, merman la calidad de vida⁵⁷. Los modernos DCI de doble cámara proporcionan terapia antitaquicárdica, que puede interrumpir algunos episodios de TAVM sin necesidad de choque, y poseen algoritmos discriminatorios que reducen las descargas inapropiadas. A pesar de ello, los choques repetidos, tanto apropiados como inapropiados, siguen constituyendo un problema importante para el que se busca la adecuada prevención^{58,59}. La situación puede volverse dramática en la «tormenta arrítmica», cuando múltiples descargas llegan incluso a agotar el generador.

En el período final de la vida, el DCI puede impedir la muerte arrítmica, una forma más digna de muerte que otras muchas; además, si hay descargas repetitivas, el tránsito se convierte, justo cuando más sosiego se requiere, en un suplicio para el enfermo y sus allegados. Para evitar estas desagradables situaciones, se recomienda informar al paciente en el momento que ha optado por ponerse un DCI. Puede parecer un momento inoportuno, pero el pronunciamiento sobre cuáles serían sus preferencias llegado el caso –si desactivar el DCI o, por el contrario, mantenerlo activo a todo trance– puede ahorrar potenciales situaciones de sufrimiento⁶⁰.

COSTE-EFECTIVIDAD DE LA PROFILAXIS CON DESFIBRILADOR

Éste es un tema complejo y con resultados muy dispares. Además, todos los estudios provienen de Estados Unidos y son difíciles de extrapolar a un medio tan distinto como el nuestro. Aun así, se puede afirmar que la terapia profiláctica con DCI, se mire como se mire, es costosa y su posible difusión preocupa a todos los gestores sanitarios, especialmente a los de los sistemas públicos. La financiación de estos sistemas es finita, en tanto que el gasto está sometido a múltiples presiones alcistas. Compatibilizar la equidad de la asistencia con la universalidad y la calidad de las prestaciones es la base del sistema, cuya estabilidad financiera obliga a todos. En consecuencia, nadie con sentido de la responsabilidad debería eludir el debate socioeconómico que subyace a la terapia profiláctica con DCI.

El problema reside no tanto en el coste del dispositivo, que también, sino, sobre todo, en la pertinencia de usarlo. Si aplicamos miméticamente los criterios emanados de los dos ensayos dominantes (MADIT II³⁰ y SCD-HeFT⁴⁴), incurrimos en despilfarro o, si se prefiere dulcificar el término, en un uso no pertinente. Podemos ver en la tabla 1 que, según datos del MADIT II, necesitamos implantar 17 desfibriladores para, en un período de 2 años, salvar una vida. Dicho de otro modo: al cabo de 2 años, la implantación de 16 de los 17 dispositivos habrá sido baldía porque sus portadores no tuvieron TAVM. Es como si, permítaseme la licencia, una familia de 17 miembros adultos comprara un automóvil para cada uno de ellos... ¡pero sólo uno lo utilizara! Evidentemente, aunque el concesionario de turno se frotase las manos y pusiese a esta familia de ejemplo ante otros clientes, se trataría de un despilfarro en la economía familiar. En los ensayos DEFINITE⁴² y SCD-HeFT⁴⁴, el número de dispositivos necesarios para salvar una vida se hace aún más difícil de admitir como razonable. Sólo el COMPANION⁴³, con una mortalidad del grupo control similar a la de los ensayos iniciales, MADIT²⁷ y MUSTT²⁸, y con TRC asociada al DCI, vuelve a mostrar cifras de eficacia aceptables.

Detrás de esta supuesta merma en la eficacia del DCI observada en los ensayos más recientes, figura el hecho previamente comentado del descenso de mortalidad en el grupo control. Con una tasa anual de mortalidad total del 7%, como la del ensayo DEFINITE⁴², es difícil obtener una reducción de la MS con impacto clínico. Como hemos dicho antes, la menor tasa de mortalidad del grupo control es atribuible al efecto beneficioso del tratamiento farmacológico, con una utilización intensiva, mucho mayor que hace una década, de los bloqueadores beta⁶¹. A este respecto, por su clarividencia, no me resisto a citar, en traducción libre, un párrafo del comentario que el extinto Philippe

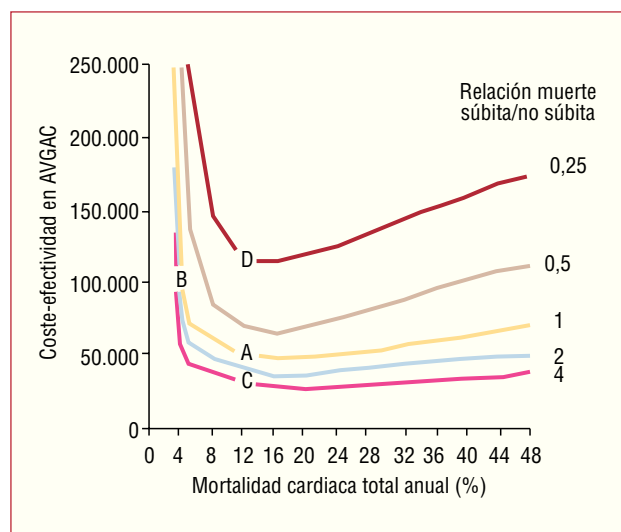


Fig. 7. Relación entre el coste por años de vida ganados ajustados por la calidad (AVGAC) del desfibrilador-cardioversor implantable (DCI) y la mortalidad total anual de la población tratada, en función del cociente muerte súbita/muerte no súbita. En el punto A, por ejemplo, la mortalidad es del 12% y la relación, 1; el coste, por tanto, es de unos 50.000 dólares. Si la mortalidad anual es sólo del 4% y la relación sigue siendo 1 (punto B), el coste se dobla. Si la mortalidad es del 12% pero la relación es 4 (punto C), el coste del DCI es de unos 36.000 dólares, y aumenta hasta los 116.000 dólares cuando la relación es inversa (punto D).

Coumel⁶² dedicaba a los primeros ensayos publicados: «Teniendo en cuenta la tasa a la que se prescribieron los bloqueadores beta en los ensayos MADIT (5%) y MUSTT (15%), es evidente que todavía no se ha superado el tabú de su contraindicación. La renuencia a romper un tabú y la falta de información son unas de las posibles causas de este hecho. Ahora bien, si la información es inadecuada, lo que se requiere es difundirla, no reemplazar estos fármacos por desfibriladores». Estas palabras, 5 años más tarde, siguen teniendo vigencia: en la práctica cotidiana no es raro ver a pacientes para los que se solicita terapia con DCI, y es un hecho que el tratamiento farmacológico que reciben es mejorable, tanto en calidad (prescripción de los fármacos apropiados) como en cantidad (dosis adecuadas de los fármacos).

El coste de la terapia con DCI está en relación con su eficacia, la cual a su vez está condicionada por dos variables de la población diana: la tasa de mortalidad total anual y la relación MS/MNS⁶³. La relación coste-mortalidad, por la morfología en U de la curva que los liga, es desfavorable con mortalidades anuales totales tanto altas como bajas (fig. 7). El cociente MS/MNS determina una familia de curvas que participen en el coste, tanto más elevado cuanto menor es la relación, y a la inversa (fig. 7). Esto nos viene a decir, en definitiva, que el coste será menor si la implantación de desfibriladores se realiza en una población con mortalidad elevada y que fallece, sobre

todo, por la aparición de eventos arrítmicos (relación MS/MNS elevada). La elevación de la mortalidad en la disminución del coste tiene un límite porque, sobrepasado un umbral (alrededor del 20%), siempre predomina la muerte por fallo de bomba. Hay otras variables relacionadas con el coste: gastos de implantación, frecuencia con la que hay que reemplazar el generador, calidad de vida del enfermo y horizonte temporal utilizado en el análisis⁶⁴. Este último es particularmente importante. Suponiendo que la eficacia del DCI se mantiene durante toda la vida del enfermo, el coste por año de vida ganado ajustado por calidad de vida (AVGAC) oscila entre 34.000 y 70.200 dólares, intervalo correspondiente a la mayor o menor eficacia conseguida en los diferentes ensayos. Ahora bien, si varía el horizonte temporal, los cambios en el coste son manifiestos. Por ejemplo, si la acción del DCI cesa a los 3 años de su implantación por agotamiento del efecto arrítmico en la población, el coste por AVGAC se eleva: 70.200-171.800 dólares. Pero si la acción perdura 7 años, el coste se sitúa por debajo de los 100.000 dólares en todos los ensayos⁶⁴.

Recordemos, a título orientativo, que en Estados Unidos se considera socialmente aceptable la carga económica de cualquier tratamiento cuyo montante no sea superior a 50.000 dólares por AVGAC, que es lo que cuesta la hemodiálisis. En el caso de la eplerenona, evaluada recientemente en la fase temprana del post-IM con DSVI e IC o diabetes, el coste incremental del año de vida ganado está entre 10.402 y 21.876 dólares, dependiendo del método utilizado para estimar la supervivencia más allá de los datos del ensayo⁶⁵. Digamos también, como información, que un cardiólogo del sistema público español, con dedicación exclusiva, recibe una remuneración bruta (antes de impuestos y seguros sociales) de unos 45.000 euros anuales (aproximadamente, 54.000 dólares). Esta cifra es similar o inferior a la del incremento de coste por AVGAC de la profilaxis primaria con DCI, pero tengo para mí que el cardiólogo, durante todo un año de ejercicio hospitalario, salva más de una vida.

LA MAGNITUD DEL ESFUERZO PARA REALIZAR PROFILAXIS PRIMARIA CON DCI

Habría que medir la población de pacientes con DSVI que debiera recibir un DCI, con el fin de estimar, desde un punto de vista macroeconómico, el esfuerzo financiero necesario para llevar a cabo esta modalidad terapéutica. Comenzando por la bolsa de enfermos con FE deprimida que siguen atención continuada ambulatoria. En una prospección realizada en Canadá⁶⁶ se ha calculado que el 71% de los 309 enfermos de una unidad de IC cumplía los criterios emanados del MADIT II o el SCD-HeFT para recibir un DCI. Podemos imaginar, sin ser catastro-

fistas, el caos financiero que se produciría en el sistema sanitario de cualquier país si sus cardiólogos decidiesen de pronto seguir con rigor las directrices de los ensayos y actualizar el tratamiento de todos sus pacientes con DSVI mediante DCI. En España se han hecho cálculos referentes a los pacientes post-IM⁶⁷, y se ha llegado a la conclusión de que el 6,2% cumpliría los criterios derivados del MADIT II. Puesto que en nuestro país hay unos 68.500 IM anuales⁶⁸, serían unos 4.250 pacientes los que anualmente precisarían un DCI por esta causa. Esta cifra contrasta con el número total de primoimplantes que se realizan: unos 1.500 en 2004, según estimaciones del Grupo de Trabajo de Desfibrilador Implantable de la Sociedad Española de Cardiología⁶⁹. Sólo el 21,5% (n = 322) de ellos fueron indicados en profilaxis primaria. En consecuencia, las indicaciones por este único motivo (DSVI post-IM en pacientes nuevos) multiplicarían por 13 las cifras de dispositivos profilácticos. La consecuencia inmediata de lo anterior –si hubiese suficiente número de implantadores fiables en el país– sería un aumento muy importante en la facturación nacional de DCI (unos 102 millones de euros). Y eso sin considerar la extensión de la indicación a DSVI de otro origen. Hay evidencia, por otro lado, de que la implementación de un programa de angioplastia directa en el IM agudo hace descender la tasa de pacientes con criterios MADIT II al 2,9%⁷⁰. Esto, si pudiéramos aplicarlo de forma homogénea a todo el territorio nacional, equivaldría a reducir en 52 millones de euros la factura de 102 millones antes citada. Son simplemente reflexiones teóricas pero que, a mi modo de ver, ponen sobre el tapete los dilemas a los que se enfrenta la práctica médica contemporánea. Esta disyuntiva de adónde dirigir los recursos, si hacia la ACTP directa o hacia el DCI, es representativa de otras muchas que cada vez estarán más presentes en las organizaciones sanitarias maduras.

ES PERENTORIO ENCONTRAR NUEVOS IDENTIFICADORES DE MUERTE SÚBITA

De todo lo que antecede se desprende un concepto capital: para mejorar la efectividad de la terapia preventiva con DCI en los pacientes con DSVI, es necesario encontrar una o más variables que identifiquen con precisión el riesgo de MS. Especialmente el de los enfermos que de otra forma tendrían una prolongada supervivencia con buena calidad de vida. Se postula que la creación de un *score* de riesgo, similar al desarrollado en el síndrome coronario agudo, sería de utilidad⁷¹, pero de momento el problema, como ya hemos comentado hasta la saciedad, es que el valor predictivo positivo de las diferentes variables estudiadas ha ido perdiendo poder al compás de la mejora pronóstica conseguida por el tratamiento médico¹⁷⁻¹⁹.

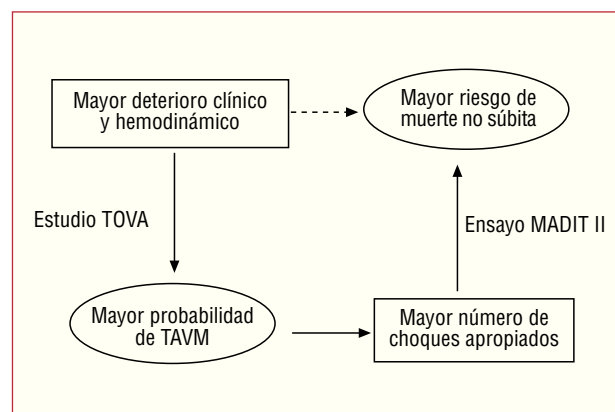


Fig. 8. El drama de los pacientes con disfunción ventricular muy avanzada. Estos enfermos, con importante deterioro clínico y hemodinámico, tienen según el estudio TOVA mayor riesgo de taquiarritmia ventricular maligna (TAVM) y, por tanto, de recibir choques apropiados. Al mismo tiempo, el ensayo MADIT II encuentra que los enfermos que reciben descargas tienen más mortalidad. Ergo (flecha de puntos), los pacientes que están en peor condición tienen más mortalidad, aforismo conocido desde tiempo inmemorial.

No sucede lo mismo con el valor predictivo negativo de alguna de las variables, como el análisis espectral de la alternancia en el microvoltaje de la onda T. Su valor es tan alto^{72,73} que probablemente ningún enfermo con negatividad en esta prueba debiera recibir un DCI con fines de profilaxis primaria. También se ha investigado sobre variables para, en sentido contrario, identificar a los pacientes que habrían de morir pronto de causa no arrítmica, lo que hace poco menos que inútil la terapia con DAI⁷⁴. Este problema se relaciona con dos observaciones que ilustran la dramática situación de algunos enfermos con DSVI avanzada. Un análisis del estudio Triggers Of Ventricular Arrhythmias (TOVA)⁷⁵ encontró que los pacientes con peor clase funcional (III respecto a I-II) y mayor deterioro de la FE (FE < 20% respecto a FE 20-34%) tenían una mayor probabilidad de recibir descargas apropiadas (RR = 3,9). Al mismo tiempo, un subanálisis del MADIT II⁵⁰ llegó a la conclusión de que los enfermos que reciben un primer choque apropiado por TV o FV tienen mayor riesgo de muerte (RR = 3,4) que los que no reciben descargas. Se puede dar ilación a estas dos observaciones mediante el siguiente silogismo (fig. 8): si los pacientes con peor situación clinicohemodinámica tienen mayor riesgo de recibir descargas por TAVM («pacientes TOVA») y los que reciben descargas tienen un peor pronóstico (pacientes MADIT II), se puede concluir con algo que ya sabíamos desde hace muchos años: los enfermos con peor estado clínico y hemodinámico tienen mayores probabilidades de fallecer que los que están en mejor situación funcional. Lo novedoso del caso es comprobar, como no podía ser menos, que la tera-

pia con DCI no puede hacer nada (o casi nada) para modificar esta dramática situación. A buen seguro, que muchos de estos pacientes necesitarían más un buen programa de cuidados paliativos que el uso compulsivo de tecnología para tratar de mantener la vida a toda costa⁷⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Semblanza biográfica de Michel Mirowski. Disponible en: www.invent.org/Hall_Of_Fame/175.html
2. Mirowski M, Mower MM, Staewen WS, Tabatznik B, Mendeloff AI. Standby automatic defibrillator. An approach to prevention of sudden coronary death. *Arch Intern Med.* 1970;126:158-61.
3. Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Gott VL, Schauble JF, et al. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med.* 1980;303:322-4.
4. Maron BJ, Shen WK, Link MS, Epstein A, Almquist AK, Daubert JP, et al. Efficacy of the implantable cardioverter-defibrillator for the prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000;342:365-73.
5. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann Intern Med.* 1993;119:1187-97.
6. 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.
7. Huikuri HV, Mäkilä TH, Raatikainen MJP, Perkiömäki J, Castellanos A, Myerburg RJ. Prediction of sudden cardiac death: appraisal of the studies and methods assessing the risk of sudden arrhythmic death. *Circulation.* 2003;108:110-5.
8. Villacastín J, Bover R, Castellano NP, Moreno J, Morales R, García-Espinosa A. Estratificación del riesgo y prevención de la muerte súbita en pacientes con insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:768-82.
9. 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.
10. Abello MS, Merino JL, Peinado R, Gnoatto M, Arias MA, González Vasserot M, et al. Ablación de taquicardias ventriculares guiada mediante sistema LocaLisa en pacientes con cardiopatía estructural. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:737-44.
11. Merino JL. Mechanisms underlying ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy: implications for management. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2001;1:105-18.
12. Brugada J, Aguinaga L, Mont L, Betriu A, Mulet J, Sanz G. Coronary artery revascularization in patients with sustained ventricular arrhythmias in the chronic phase of a myocardial infarction: effects on the electrophysiologic substrate and outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:529-33.
13. The Multicenter Postinfarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1983;309:331-6.
14. Bigger JT, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation.* 1984;69:250-8.
15. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, McMurray JJ, Swedberg K, Yusuf S, et al; Candesartan in Heart Failure Reduction in Mortality (CHARM) Investigators. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation.* 2005;112:3738-44.
16. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJV, Finn PV, Velazquez E, Ertl G, et al; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) Investigators. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med.* 2005;352:2581-8.
17. Huikuri HV, Tapanainen JM, Lindgren K, Raatikainen P, Mäkilä TH, Airaksinen KEJ, et al. Prediction of sudden cardiac death after myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:652-8.
18. Pascale P, Taffe P, Regamey C, Kappenberger L, Fromer M. Reduced ejection fraction after myocardial infarction: is it sufficient to justify implantation of a defibrillator? *Chest.* 2005;128:2626-32.
19. Mäkilä TH, Barthel P, Schneider R, Bauer A, Tapanainen JM, Tulppo MP, et al. Frequency of sudden cardiac death among acute myocardial infarction survivors with optimized medical and revascularization therapy. *Am J Cardiol.* 2006;97:480-4.
20. Silfvast T. Cause of death in unsuccessful prehospital resuscitation. *J Intern Med.* 1991;229:331-5.
21. De Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, Van Ree JW, Daemen MJ, Houben LG, et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1500-5.
22. Gorgels AP, Gijssels C, De 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.
23. Stecker EC, Vickers C, Waltz J, Socoteanu C, John BT, Mariani R, et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: Two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1161-6.
24. Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation.* 2000;101:2981-8.
25. 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.
26. Grimm W, Christ M, Maisch B. Long runs of non-sustained ventricular tachycardia on 24-hour ambulatory electrocardiogram predict major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28 Suppl 1:S207-10.
27. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. 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.
28. 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.
29. Bigger JT, for The Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. *N Engl J Med.* 1997;337:1569-75.
30. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al, for the 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.
31. Josephson M, Wellens HJJ. Implantable defibrillators and sudden cardiac death. *Circulation.* 2004;109:2685-91.
32. 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.
33. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. Expert consensus document on beta-adre-

- nergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25:1341-62.
34. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25:1454-70.
35. Kernis SJ, Harjai KJ, Stone GW, Grines LL, Boura JA, O'Neill WW, et al. Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty? *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1773-9.
36. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al, for the DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351:2481-8.
37. Raviele A, Bongioni MG, Brignole M, Cappato R, Capucci A, Gaita F, et al; BEST + ICD Trial Investigators. Early EPS/ICD strategy in survivors of acute myocardial infarction with severe left ventricular dysfunction on optimal beta-blocker treatment: The BETA-blocker STRategy plus ICD trial. *Europace*. 2005;7:327-37.
38. Wilber DJ, Zareba W, Hall WJ, Brown MW, Lin AC, Andrews ML, et al. Time dependence of mortality risk and defibrillator benefit after myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109:1082-4.
39. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al, for the 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.
40. Pitt B, White H, Nicolau J, Martinez F, Gheorghiadu M, Aschermann M, et al; EPHEUS Investigators. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:425-31.
41. 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.
42. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NAM, Anderson KP, et al, for the Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004;350:2151-8.
43. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al, for 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.
44. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al, for the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:225-37.
45. Daubert J-C, Leclercq C, Mabo P. There is plenty of room for cardiac resynchronization therapy devices without back-up defibrillators in the electrical treatment of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2204-7.
46. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al, for the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:1539-49.
47. Kies P, Bax JJ, Molhoek SG, Bleeker GB, Zeppenfeld K, Bootsma M, et al. Effect of left ventricular remodeling after cardiac resynchronization therapy on frequency of ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol*. 2004;94:130-2.
48. Fernández Lozano I, Higgins S, Escudier Villa JM, Niazi I, Toquero J, Yong P, et al. La eficacia de la estimulación antitaquicardia mejora tras la terapia de resincronización cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1148-54.
49. Ellenbogen KA, Wood MA, Klein HU. Why should we care about CARE-HF? *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2199-203.
50. Fauchier L, Poret P, Robin I, De Labriolle A, Giraudeau C, Cosnay P, et al. Different criteria of cardiac resynchronization therapy and their prognostic value for worsening heart failure or major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2006;97:393-9.
51. Moss AJ, Greenberg H, Case R, Zareba W, Hall WJ, Brown MW, et al, for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II (MADIT-II) Research Group. Long-term clinical course of patients after termination of ventricular tachyarrhythmia by an implanted defibrillator. *Circulation*. 2004;110:3760-5.
52. Villacastin 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;93:753-62.
53. Exner DV, Pinski SL, Wyse DG, Renfroe EG, Follmann D, Gold M, et al. Electrical storm presages nonsudden death: the antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) trial. *Circulation*. 2001;103:2066-71.
54. Gatzoulis KA, Andrikopoulos GK, Apostolopoulos T, Sotiropoulos E, Zervopoulos G, Antoniou J, et al. Electrical storm is an independent predictor of adverse long-term outcome in the era of implantable defibrillator therapy. *Europace*. 2005;7:184-92.
55. McMurray J, Pfeffer MA. New therapeutic options in congestive heart failure: part I. *Circulation*. 2002;105:2099-106.
56. Alter P, Waldhans S, Plachta E, Moosdorf R, Gimm W. Complications of implantable cardioverter defibrillator therapy in 440 consecutive patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28:926-32.
57. Schron LB, Exner DV, Yao Q, Jenkins L S, Steinberg JS, Cook JR, et al. Quality of life in the antiarrhythmics versus implantable defibrillators trial: impact of therapy and influence of adverse symptoms and defibrillator shocks. *Circulation*. 2002;105:589-94.
58. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, et al; Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients (OPTIC) Investigators. Comparison of β -blockers, amiodarone plus β -blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators. The OPTIC study: a randomized trial. *JAMA*. 2006;295:165-71.
59. Germano JJ, Reynolds M, Essebag V, Josephson ME. Frequency and causes of implantable defibrillator therapies: Is device therapy proarrhythmic? *Am J Cardiol*. 2006;97:1255-61.
60. Goldstein NE, Lampert R, Bradley E, Lynn J, Krumholz HM. Management of implantable cardioverter defibrillators in end-of-life care. *Ann Intern Med*. 2004;141:835-8.
61. Fernández-Yáñez J, Palomo J, Torrecilla EG, Pascual D, Garrido G, Gómez de Diego JJ, et al. Pronóstico de una población inicialmente candidata a trasplante cardíaco controlada con tratamiento médico. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1162-70.
62. Coumel P, Wilde AAM. Learning from mistakes: the case of clinical electrophysiology: a perspective on evidence-based rhythmology. *Circulation*. 2001;104:845-7.
63. Owens DK, Sanders GD, Heidenreich PA, McDonald KM, Hlatky MA. Effect of risk stratification on cost-effectiveness of the implantable cardioverter defibrillator. *Am Heart J*. 2002;144:440-8.
64. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med*. 2005;353:1471-80.
65. Weintraub WS, Zhang Z, Mahoney EM, Kolm P, Spertus JA, Caro J, et al. Cost-effectiveness of eplerenone compared with placebo in patients with myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure. *Circulation*. 2005;111:1106-13.
66. Toma M, McAlister FA, Ezekowitz J, Kimber S, Gulamhusein S, Pantano A, et al. Proportion of patients followed in a specialized heart failure clinic needing an implantable cardioverter defibrilla-

- tor as determined by applying different trial eligibility criteria. *Am J Cardiol.* 2006;97:882-5.
67. Martí J, Delclós M, Delclós J, Comín L, Cladellas M, Bruguera J. Prevalencia y evolución en España de los pacientes con infarto agudo de miocardio y fracción de eyección severamente deprimida, con criterios de implantación de desfibrilador automático. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:705-8.
68. Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:337-46.
69. Peinado R, Arenal A, Arribas F, Torrecilla E, Álvarez M, Ormaetxe JM, et al. Registro Español de Desfibrilador Automático Implantable. Primer Informe Oficial del Grupo de Trabajo de Desfibrilador Implantable de la Sociedad Española de Cardiología (años 2002-2004). *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:1435-49.
70. Gonzalez Carrillo J, García Alberola A, Saura Espín D, Carrillo Sáez P, López Palop R, Sánchez Muñoz JJ, et al. Impacto de la angioplastia primaria en la indicación de desfibrilador implantable en pacientes con infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:1182-6.
71. Gehi A, Haas D, Fuster V. Primary prophylaxis with the implantable cardioverter-defibrillator: the need for improved risk stratification. *JAMA.* 2005;294:958-60.
72. Gehi AK, Stein RS, Metz LD, Gomes JA. Microvolt T-wave alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:75-82.
73. Narayan SM. T-wave alternans and the susceptibility to ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:269-81.
74. Parkash R, Stevenson WG, Epstein LM, Maisel WH. Predicting early mortality after implantable defibrillator implantation: a clinical risk score for optimal patient selection. *Am Heart J.* 2006;151:397-403.
75. Whang W, Mittleman MA, Rich DQ, Wang PJ, Ruskin JN, Toffler GH, et al; TOVA Investigators. Heart failure and the risk of shocks in patients with implantable cardioverter defibrillators: results from the Triggers Of Ventricular Arrhythmias (TOVA) study. *Circulation.* 2004;109:1386-91.
76. Callahan D. Death and the research imperative. *N Engl J Med.* 2000;342:654-6.