

# Pronóstico de una población inicialmente candidata a trasplante cardíaco controlada con tratamiento médico

Juan Fernández-Yáñez<sup>a</sup>, Jesús Palomo<sup>a</sup>, Esteban G. Torrecilla<sup>a</sup>, David Pascual<sup>a</sup>, Gregorio Garrido<sup>b</sup>, José J. Gómez de Diego<sup>a</sup>, Marta Domínguez<sup>a</sup> y Jesús Almendra<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

<sup>b</sup>Organización Nacional de Trasplantes. Madrid. España.

**Introducción y objetivos.** Un porcentaje importante de los pacientes evaluados como posibles candidatos a trasplante cardíaco logra, con tratamiento médico, una estabilización que permite posponer indefinidamente su entrada en lista. El objetivo de este estudio es determinar el pronóstico de estos pacientes.

**Pacientes y método.** Estudio retrospectivo de 118 pacientes con disfunción sistólica severa de ventrículo izquierdo (fracción de eyección  $\leq 35\%$ ), consecutivamente enviados para valoración de trasplante cardíaco, no trasplantados por estabilización clínica con tratamiento médico. El seguimiento medio fue de  $2,14 \pm 2,19$  años. Se elaboraron las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, se realizó un análisis univariable y se ajustó un modelo de riesgos proporcionales de Cox para analizar los factores predictivos de supervivencia.

**Resultados.** Murieron 18 pacientes (15,2%), 12 (66,7%) por muerte súbita, 5 (27,8%) por insuficiencia cardíaca y 1 (5,5%) por causa no cardíaca. La probabilidad de supervivencia el primer año fue de 0,88, y la de los 2 siguientes de 0,82. En el análisis univariable, las variables asociadas con la mortalidad ( $p \leq 0,05$ ) fueron el valor de las presiones arterial pulmonar y capilar pulmonar, el tratamiento diurético y la ausencia de tratamiento con bloqueadores beta; esta última fue la única variable que mantuvo la significación en el análisis multivariable ( $p = 0,003$ ; riesgo relativo, 0,13; intervalo de confianza del 95%, 0,03-0,50).

**Conclusiones.** En una población de pacientes con disfunción sistólica severa del ventrículo izquierdo, candidatos a trasplante cardíaco pero estabilizados con tratamiento médico, la mortalidad el primer año de seguimiento fue del 12%. El tratamiento con bloqueadores beta fue la única variable asociada con una mayor supervivencia.

**Palabras clave:** Insuficiencia cardíaca. Trasplante. Bloqueadores beta. Pronóstico.

## Prognosis of Heart Transplant Candidates Stabilized on Medical Therapy

**Introduction and objectives.** A significant percentage of patients selected as candidates for heart transplantation can be stabilized by medical treatment, thereby enabling indefinite postponement of inclusion on the operation list. The aim of this study was to investigate the prognosis of these patients.

**Patients and method.** We studied retrospectively 118 patients with severe left ventricular systolic dysfunction (ejection fraction  $\leq 35\%$ ) who were consecutively evaluated for cardiac transplantation but who did not undergo transplantation because they became clinically stable on medical treatment. The mean follow-up period was 2.14 (2.19) years. Kaplan-Meier survival analysis, and univariate and multivariate Cox proportional risk analyses of factors predicting survival were performed.

**Results.** There were 18 deaths (15.2%): 12 were sudden (66.7%), 5 were due to heart failure (27.8%), and 1, to a non-cardiac cause (5.5%). The survival rate was 88% in the first year and 82% in the following 2 years. Univariate analysis showed that the parameters associated with mortality ( $P \leq .05$ ) were pulmonary artery and capillary wedge pressures, diuretic treatment, and the absence of beta-blocker therapy. In the multivariate analysis, only the absence of beta-blocker therapy remained statistically significant ( $P = .003$ ; RR = 0.13; 95%CI, 0.03-0.50).

**Conclusions.** In a population of patients with severe left ventricular systolic dysfunction who were candidates for heart transplantation but who were stabilized by medical therapy, mortality during the first year of follow-up was 12%. Beta-blocker therapy was the only variable associated with better survival.

**Key words:** Heart failure. Transplantation. Beta-blockers. Prognosis.

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

Correspondencia: Dr. J. Fernández-Yáñez.  
Nicasio Gallego, 19, 6.º D. 28010 Madrid. España.  
Correo electrónico: jfernandezy.hgugm@salud.madrid.org

Recibido el 24 de septiembre del 2004.  
Aceptado para su publicación el 10 de junio del 2005.

## INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, el manejo de la insuficiencia cardíaca se ha visto ampliado con la introducción de nuevas pautas de tratamiento farmacológico que han

**ABREVIATURAS**

DAI: desfibrilador automático implantable.  
 IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.  
 TC: trasplante cardíaco.

demostrado mejorar la situación clínica de los enfermos y prolongar su supervivencia<sup>1-10</sup>. La gran mayoría de los pacientes remitidos para valoración a las unidades de trasplante cardíaco (TC) tiene como característica común la presencia de una insuficiencia cardíaca en el seno de una severa disfunción ventricular izquierda. Un porcentaje importante de ellos logra alcanzar, con un tratamiento adecuado, una mejoría en su clase funcional que permite postergar su inclusión en lista de espera, si bien mantienen un elevado riesgo, especialmente de muerte súbita<sup>11,12</sup>. En los pacientes con disfunción ventricular izquierda en mejor clase funcional, grados I y II de la New York Heart Association, la muerte súbita es causante de más del 50% de los fallecimientos<sup>13,14</sup>, y el mecanismo inicial más comúnmente involucrado es una taquiarritmia ventricular<sup>15</sup>. La implantación de desfibriladores automáticos implantables (DAI) ha demostrado reducir la ocurrencia de muerte súbita y mejorar la supervivencia en determinados grupos de pacientes con disfunción ventricular severa<sup>16-20</sup>.

El objetivo de nuestro estudio es describir a una población de pacientes remitidos para valoración de TC y finalmente no trasplantados gracias a la estabilización de sus síntomas, con especial énfasis en la determinación de su pronóstico, los posibles factores asociados a éste y, en su caso, las causas de fallecimiento.

**PACIENTES Y MÉTODO****Selección de pacientes**

Se estudió retrospectivamente a una población de pacientes afectados de disfunción sistólica ventricular izquierda severa (fracción de eyección  $\leq 35\%$ ) enviados de manera consecutiva para valoración a la unidad de TC de nuestro hospital desde enero de 1992 hasta julio de 2003, y finalmente no incluidos en lista de espera para ser trasplantados debido a su buena situación clínica tras la optimización del tratamiento. La evaluación inicial iba dirigida a establecer la indicación de TC, para lo cual se contemplaron las prácticas clínicas disponibles<sup>21-23</sup> y se descartó la posible presencia de un tratamiento alternativo definitivo, así como la de contraindicaciones para la inclusión en lista de espera de TC. Se procedía, asimismo, a ajustar en lo posible el tratamiento médico, ajuste que podía ser perfecciona-

do en sucesivas revisiones si estaba indicado. Los datos analíticos, hemodinámicos, los derivados de la realización de ergometría con o sin medición de intercambio gaseoso y los referentes al tratamiento se recogieron una vez estabilizado el paciente; en cualquier caso se consignaron aquellos obtenidos lo más proximalmente posible a la última fecha del seguimiento.

No entraban en seguimiento, y por tanto fueron excluidos del estudio, los pacientes que en la evaluación inicial presentaban una contraindicación establecida para ser trasplantados. Asimismo, se excluyó a los pacientes que murieron durante el estudio inicial o mientras estaban en lista de espera activa de trasplante.

Durante el período de estudio se remitió a 444 pacientes para evaluación, de los cuales 240 fueron trasplantados. De los 204 restantes se excluyó a 86 (42,2%), 16 de ellos (7,8%) al no confirmarse disfunción sistólica ventricular izquierda, 61 (29,9%) por haberse objetivado contraindicaciones al trasplante en la evaluación inicial y 9 (4,4%) por haber muerto durante la evaluación o mientras estaban en lista de espera para TC. Los 118 pacientes restantes fueron objeto de seguimiento periódico, considerando su buena situación clínica, y constituyen el grupo de estudio.

Se entendía que un paciente finalizaba el seguimiento si era dado de alta por mejoría mantenida de la función ventricular (fracción de eyección de ventrículo izquierdo  $> 35\%$ ) o de la clase funcional, recibía un procedimiento terapéutico alternativo definitivo, o si tras un período de seguimiento se establecía una contraindicación formal para el trasplante. En la figura 1 se esquematiza el algoritmo de inclusión y seguimiento de los enfermos.

En su caso se investigó la causa de muerte, considerando como muerte súbita la que ocurrió de manera inmediata e inesperada dentro o fuera del hospital, en ausencia de síntomas en las 24 h previas que indicaran isquemia miocárdica o insuficiencia cardíaca, incluida la ocurrida durante el sueño<sup>14,24</sup>. Para ello se investigaron los registros de la historia clínica. En caso de que la causa del fallecimiento no constara en ésta, se intentó la comunicación telefónica con su familia o con los médicos que hubieran atendido al paciente en última instancia.

**Análisis estadístico**

Las variables categóricas y continuas se presentan como porcentajes o medias  $\pm$  desviación estándar. Se emplearon la prueba de la  $\chi^2$  o, en su caso, la prueba exacta de Fisher y el test de la t de Student para comparar porcentajes y medias de variables cualitativas, respectivamente, entre los sujetos con y sin acontecimientos durante el seguimiento. Se elaboraron tablas y curvas de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier. Se realizó la prueba de Mantel-Haenszel (test de rangos logarítmicos) para comparar las curvas

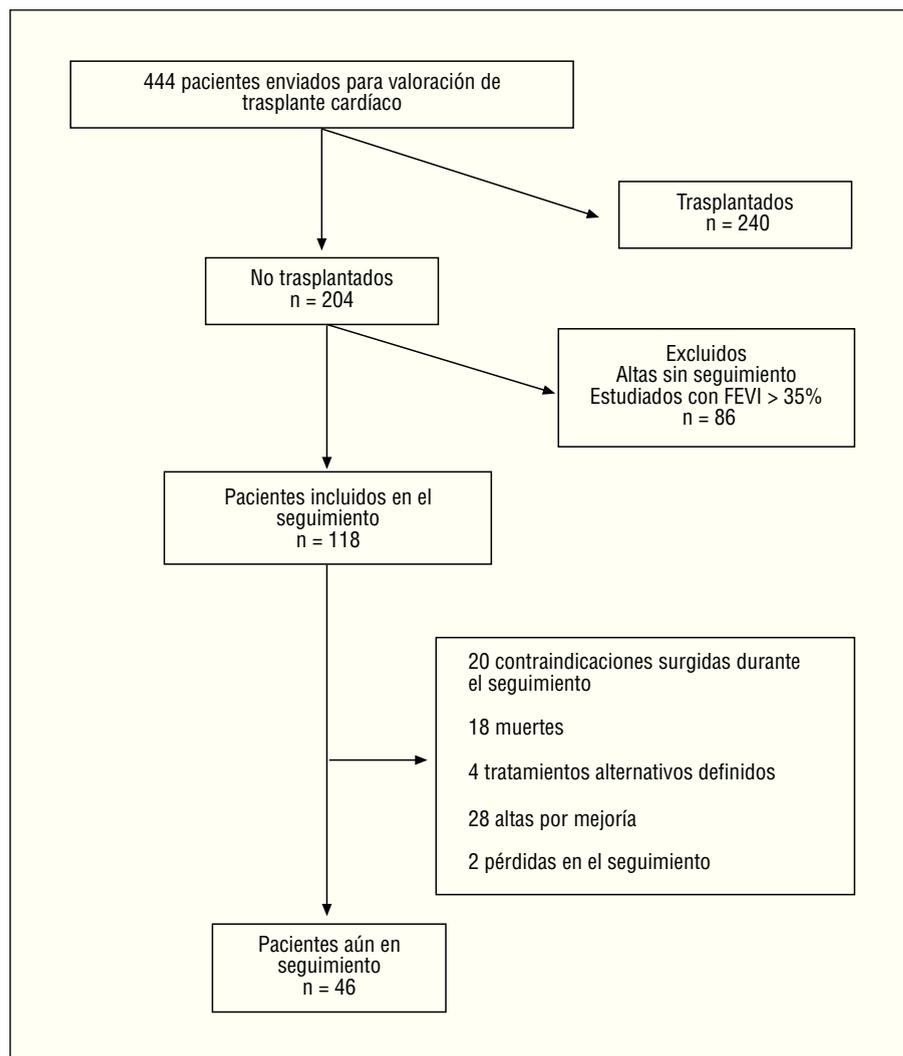


Fig. 1. Algoritmo de inclusión y seguimiento de pacientes en el estudio.

de supervivencia. Se investigó la posible relación de las distintas variables con la ocurrencia de muerte mediante un análisis univariable; se consideraron significativos los valores de  $p < 0,05$  y se ajustó un modelo de riesgos proporcionales de Cox para analizar el efecto de los factores predictivos de supervivencia, incluidas las variables con un valor de  $p < 0,10$  en el análisis univariable.

## RESULTADOS

Las características clínicas de los pacientes seleccionados y el tratamiento médico empleado se resumen en la tabla 1.

Se realizó un cateterismo derecho en 103 pacientes (87,3%) y una ergometría en 86 (73%). Dado que los datos hemodinámicos, analíticos y derivados de la prueba de esfuerzo que se aportan corresponden a los estudios con el tratamiento ya optimizado, se puede observar la práctica normalidad de todos los parámetros. En la tabla 2 se expone la situación clínica de

los 118 pacientes en la última revisión del seguimiento. En la figura 2 se reproduce la curva de supervivencia de los 118 pacientes en seguimiento. Murieron 18 pacientes (15,25%) tras un tiempo de seguimiento medio de  $1,19 \pm 1,2$  años, con una mediana de 0,76 (rango intercuartílico 0,32-1,75). La probabilidad de supervivencia en el primer año fue de 0,88, y en el segundo y tercer año de 0,82. Durante el seguimiento, 4 pacientes recibieron un tratamiento alternativo que se consideró definitivo (2 casos de sustitución valvular aórtica en pacientes con regurgitación aórtica severa enviados de manera inicial para la valoración de un trasplante por disfunción sistólica muy severa y a los que finalmente se realizó reemplazo valvular al mejorar la función sistólica de ventrículo izquierdo, 1 caso de revascularización quirúrgica coronaria y 1 caso de ablación de un foco extrasistólico ventricular con normalización de la función ventricular tras ese procedimiento). Sólo 1 de los 28 pacientes dados de alta por mejoría en la función ventricular o estabilidad mantenida en la clase funcional había muerto tras un

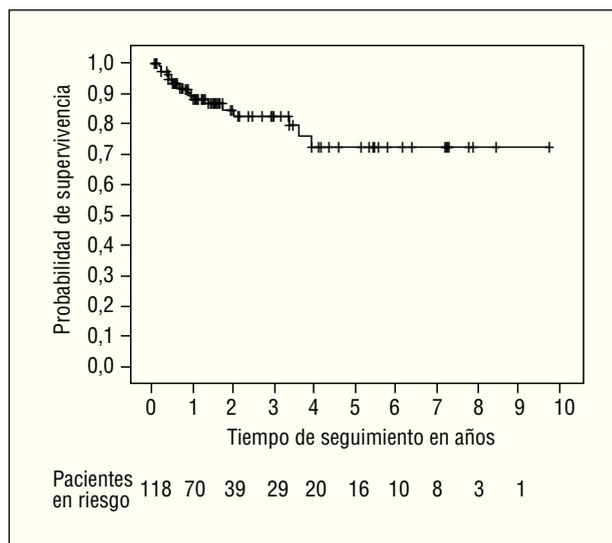
**TABLA 1. Características clínicas de los pacientes n = 118)**

Edad, años	52,2 ± 9,8
Varones	108 (91,5%)
Cardiopatía de base	
Isquémica	64 (54,2%)
Dilatada	46 (39%)
Valvular	8 (6,8%)
Tiempo de evolución de la insuficiencia cardíaca, años	3,39 ± 5,1
Clase funcional NYHA	1,66 ± 0,79
Creatinina sérica, mg/dl	1,16 ± 0,31
Sodio sérico, mmol/l	139,8 ± 2,99
Potasio sérico, mmol/l	4,3 ± 0,4
Hemoglobina, g/dl	14,2 ± 1,8
FEVI	23,6 ± 6,6
Frecuencia cardíaca, lat/min	81,6 ± 15,2
MET en la ergometría	7,8 ± 2,8
Consumo pico de O <sub>2</sub> , ml/kg/min	18,3 ± 6,1
Presencia de fibrilación auricular	29 (24,6%)
Presión arterial sistólica, mmHg	113,4 ± 21,3
Presión arterial diastólica, mmHg	69,4 ± 11,9
Gasto cardíaco, l/m	4,9 ± 1,25
Índice cardíaco, l/m/m <sup>2</sup>	2,6 ± 0,65
Presión auricular derecha media, mmHg	5,9 ± 3,4
Presión capilar pulmonar, mmHg	14,1 ± 0,8
Presión arterial pulmonar, mm Hg	
Sistólica/diastólica	35,2 ± 13,3/15,5 ± 7,8
Media	22
Tratamiento	
IECA	102 (86,4%)
ARA-II	14 (11,9%)
Bloqueadores beta	68 (57,6%)
Espironolactona	44 (37,3%)
Digoxina	69 (58,5%)
Diuréticos	49 (41,5%)
Hidralazina	23 (19,5%)
Nitratos	54 (45,8%)
Amlodipino	11 (9,3%)
Amiodarona	6 (5,1%)
Otro antiarrítmico	2 (1,7%)

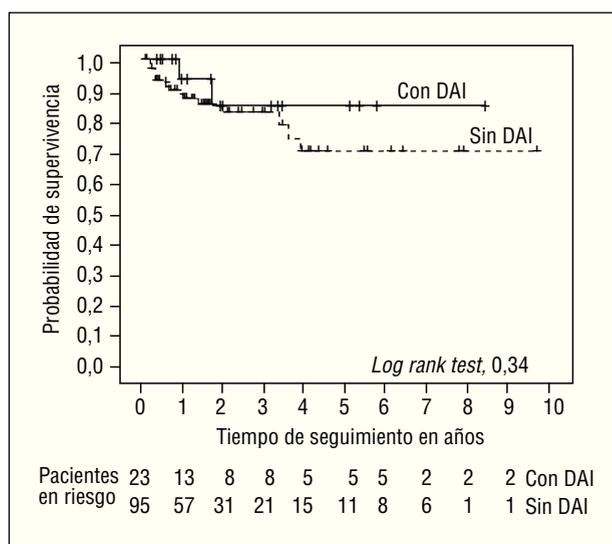
ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; MET: equivalentes metabólicos; NYHA: New York Heart Association.

**TABLA 2. Situación de los pacientes en el último seguimiento**

Muerte en el seguimiento	18 (15,2%)
Muerte súbita	12 (66,66%)
Insuficiencia cardíaca	5 (27,8%)
Muerte no cardíaca	1 (5,55%)
Alta por desarrollo de una contraindicación	20 (16,9%)
Alta por mejoría	28 (23,7%)
Fracción de eyección > 35%	17 (60,7%)
Clase funcional	5 (17,8%)
Clase funcional y contraindicación relativa	6 (21,4%)
Cirugía alternativa definitiva	4 (3,4%)
Se mantienen en seguimiento programado	46 (39%)
Pérdidas en el seguimiento	2 (1,7%)



**Fig. 2.** Curva de supervivencia de los 118 pacientes en seguimiento (Kaplan-Meier).



**Fig. 3.** Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) de los pacientes agrupados según fueran portadores (línea continua) o no (línea discontinua) de desfibrilador (DAI).

período medio de 2,8 ± 2,3 años de seguimiento tras el alta.

En 23 de los 118 pacientes (19,5%) se implantó un DAI, en 9 de ellos (39,1%) por prevención secundaria, ya por antecedentes de fibrilación ventricular (4 pacientes, 17,3%), ya por taquicardia ventricular sostenida (5 pacientes, 21,8%). En 14 pacientes (60,9%), la indicación de la implantación fue la prevención primaria, en 12 casos (52,2%) por taquicardia ventricular no sostenida en pacientes diagnosticados de cardiopatía isquémica y en 2 (8,7%) por síncope no filiado. Murieron 2 de los 23 pacientes durante el seguimiento (8,69%), ambos por insuficiencia cardíaca. De los 23 pacientes portadores de DAI, 5 (21,7%) recibieron tra-

**TABLA 3. Análisis univariable. Variables predictoras de supervivencia más significativas**

Variable	p	RR (IC del 95%)
PCP*	0,008	1,08 (1,02-1,15)
PAPM*	0,012	1,01 (1,01-1,10)
FEVI último seguimiento	0,12	0,96 (0,91-1,01)
Espironolactona	0,15	0,44 (0,14-1,33)
Uso de otros diuréticos*	0,009	3,68 (1,38-9,86)
Bloqueadores beta*	< 0,001	0,10 (0,03-0,35)
DAI	0,35	0,50 (0,11-2,16)

DAI: desfibrilador automático implantable; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: intervalo de confianza; PAPM: presión arterial pulmonar media; PCP: presión capilar pulmonar; RR: riesgo relativo.

\*Variables con significación estadística.

**TABLA 4. Análisis multivariable**

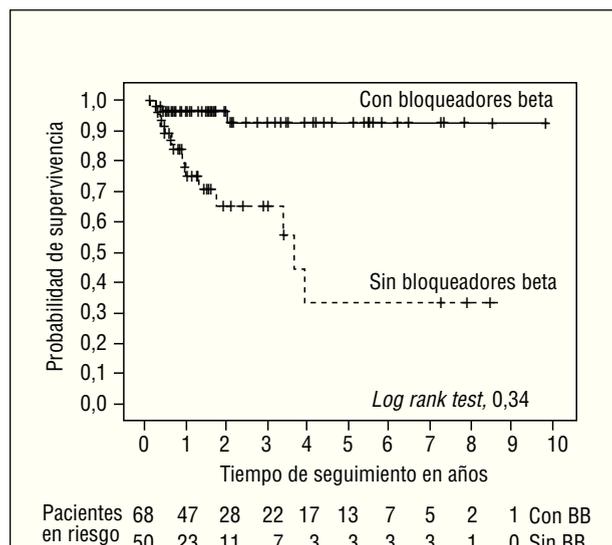
Variable	p	RR (IC del 95%)
PCP	0,280	1,08 (0,94-1,25)
PAPM	0,432	0,95 (0,84-1,08)
FEVI último seguimiento	0,307	0,97 (0,92-1,03)
Bloqueadores beta*	0,003	0,13 (0,03-0,50)
Espironolactona	0,813	0,86 (0,26-2,89)
Otros diuréticos	0,326	1,88 (0,53-6,62)
DAI	0,409	0,52 (0,11-2,43)

DAI: desfibrilador automático implantable; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: intervalo de confianza; PAPM: presión arterial pulmonar media; PCP: presión capilar pulmonar; RR: riesgo relativo.

\*Variable con significación estadística.

tamientos de arritmias, 3 por descargas apropiadas y 2 por estimulación programada para terminar una taquicardia. En la figura 3 se muestra la curva de supervivencia de los pacientes agrupados según fueran o no portadores de DAI. La probabilidad de supervivencia en el primer año en los portadores fue de 0,93 y en el segundo año de 0,85. No se pudo demostrar una diferencia significativa en la probabilidad de supervivencia entre portadores y no portadores de DAI.

En la tabla 3 se resumen las variables que obtuvieron valores estadísticamente más significativos en el análisis univariable en relación con la ocurrencia de muerte. En la tabla 4 se muestran los resultados del análisis multivariable. Tan sólo el tratamiento con bloqueadores beta mantuvo la significación estadística (p = 0,003; riesgo relativo [RR] = 0,13; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,03-0,50). En la figura 4 se reproducen las curvas de supervivencia agrupando a los pacientes según siguieran o no tratamiento con bloqueadores beta. La menor mortalidad en los pacientes tratados con bloqueadores beta mantuvo su significación estadística en la reducción de la muerte súbita (2 casos en los pacientes tratados con bloqueadores beta frente a 10 en los que no recibían dicho tratamiento; p = 0,002; RR = 0,27; IC del 95%, 0,07-0,96), y no en el caso de las muertes por insuficiencia cardíaca, pro-



**Fig. 4.** Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) de los pacientes agrupados según estuvieran (línea continua) o no (línea discontinua) en tratamiento con bloqueadores beta (BB).

blemente por el bajo número de eventos (1 muerte por insuficiencia cardíaca en el grupo tratado con bloqueadores beta frente a 4 en los no tratados; p = 0,16; RR = 0,34; IC del 95%, 0,06-1,96). En la tabla 5 se muestran las características clínicas y de tratamiento de ambos grupos. Los pacientes tratados con bloqueadores beta recibieron con menos frecuencia digoxina y diuréticos y más frecuentemente espironolactona, y fueron seleccionados en mayor proporción después de 1997. La menor incidencia de frecuencia cardíaca se puede justificar por el propio tratamiento con bloqueadores beta, de la misma manera que la mayor cifra de potasio sérico en el grupo con bloqueadores beta es atribuible al mayor porcentaje de pacientes tratados con espironolactona.

## DISCUSIÓN

La población objeto de nuestro estudio está constituida por un grupo de pacientes suficientemente graves para haber requerido evaluación para un posible TC pero que han logrado, con un tratamiento alternativo, estabilizar su situación clínica hasta el punto de posponerse su entrada en lista de espera para el TC, al menos durante el seguimiento realizado. Sin embargo, la persistencia de disfunción sistólica severa de ventrículo izquierdo mantiene a estos pacientes en un grupo de riesgo. Así lo atestigua la elevada mortalidad mostrada en el estudio, superior al 15% en los más de 2 años de seguimiento del mismo, cuya principal causa es la muerte súbita (67%). En nuestro estudio, el tratamiento con bloqueadores beta resulta ser la única variable significativamente predictora de supervivencia.

TABLA 5. Comparación de las variables clínicas de los 118 pacientes agrupados según siguieran o no tratamiento con bloqueadores beta

Variable	Sin bloqueadores beta (n = 50)	Con bloqueadores beta (n = 68)	p
Sexo (varones)	90%	92,6%	0,610
Implantación DAI	12%	25%	0,078
Fibrilación auricular	30%	20,6%	0,241
Tratamiento (%)			
IECA	88	85,3	0,671
Espironolactona	22	48,5	0,003*
Digoxina	74	46,4	0,003*
Diuréticos	62	26,5	< 0,001*
ARA-II	8	14,7	0,266
Nitratos	54	39,7	0,124
Hidralazina	30	11,8	0,13
Antiarrítmico	2	1,5	0,097
Edad, años	52,5 ± 9,4	52,0 ± 10,1	0,78
FEVI inicial	23,3 ± 7,0	23,8 ± 6,3	0,708
Frecuencia cardíaca, lat/min	85,5 ± 15,5	78,8 ± 14,5	0,021*
PAS, mmHg	112,9 ± 23,0	113,7 ± 20,0	0,855
PAD, mmHg	68,6 ± 12,1	69,9 ± 11,7	0,549
PCP, mmHg	14,6 ± 8,1	13,7 ± 7,4	0,572
PAPS, mmHg	36,5 ± 14,8	34,4 ± 12,0	0,461
PAPD, mmHg	15,4 ± 8,5	15,6 ± 7,3	0,912
PAPM, mmHg	23,3 ± 10,6	22,0 ± 8,5	0,521
Presión auricular derecha	5,39 ± 4,3	6,21 ± 2,52	0,241
Gasto cardíaco, l/m	4,98 ± 1,31	4,85 ± 1,21	0,626
Índice cardíaco, l/m/m <sup>2</sup>	2,69 ± 0,76	2,56 ± 0,55	0,319
Hemoglobina, g/dl	14,1 ± 2,02	14,3 ± 1,67	0,56
Creatinina sérica, mg/dl	1,22 ± 0,38	1,11 ± 0,24	0,069
Sodio sérico, mmol/l	139,3 ± 2,57	138,5 ± 3,23	0,147
Potasio sérico, mmol/l	4,23 ± 0,45	4,4 ± 0,37	0,035*
Consumo pico de O <sub>2</sub> , ml/kg/min	17,33 ± 4,18	19,29 ± 7,56	0,29
Años desde diagnóstico	3,29 ± 4,45	3,47 ± 5,57	0,852
Incluidos antes de 1997	70,3%	29,7%	< 0,001*

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; DAI: desfibrilador automático implantable; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: intervalo de confianza; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; PAPD: presión arterial pulmonar diastólica; PAPM: presión arterial pulmonar media; PAPS: presión arterial pulmonar sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PCP: presión capilar pulmonar; RR: riesgo relativo.

\*Diferencias consideradas estadísticamente significativas.

Las variables cualitativas se expresan en porcentaje y las cuantitativas en media ± desviación estándar.

## Estudios previos

Rickenbacher et al<sup>24</sup> estudian a una población similar de 116 pacientes con un seguimiento de 25 ± 14,8 meses, si bien no excluyen del análisis a los enfermos finalmente trasplantados. La edad media era 6 años menor que la edad de la población en nuestro estudio y predominaba claramente la cardiopatía dilatada idiopática sobre la isquémica (el 69 frente al 26%). El tratamiento no incluía bloqueadores beta. La mortalidad fue del 8% durante el período de seguimiento y a esta baja cifra de mortalidad se atribuyó el que no se encontraran variables predictoras de ésta. De las 9 muertes, 7 fueron súbitas (78%). En una población similar descrita por Nägele et al<sup>25</sup>, la mortalidad tras un seguimiento medio de 2,3 ± 2,4 años fue del 26%, la mayor parte de la cual (72%) fue debida a muerte súbita. La edad y el porcentaje de varones y de pacientes una car-

diopatía de etiología isquémica resultan superponibles a los de nuestros pacientes. El porcentaje de enfermos tratados con bloqueadores beta variaba desde el 0% en los 95 pacientes seleccionados en los primeros 5 años del estudio (1984-1989) al 63% en los seleccionados el último año. Anguita et al<sup>26</sup> estudian a una población de 240 pacientes con insuficiencia cardíaca severa evaluados para un posible TC, con predominio de enfermos con cardiopatía dilatada (65%) sobre la etiología isquémica. El seguimiento global fue de 16 ± 13 meses. En el subgrupo de 71 enfermos sin indicación inicial de trasplante por buena situación clínica, la mortalidad global fue de 9 pacientes (13%), de los que 7 (78%) fallecieron súbitamente.

Butler et al<sup>27</sup> estudian retrospectivamente a una población de 507 pacientes valorados en un solo centro para su posible inclusión en lista de TC, 320 valorados entre 1993 y 1997 y 187 entre 1999 y 2000; estos últi-

mos fueron tratados con mucha más frecuencia con bloqueadores beta (el 72 frente al 10%) y espirolactona (el 41 frente al 2%) y con un mayor empleo de desfibrilador (el 19 frente al 11%). El seguimiento medio de ambas poblaciones fue de aproximadamente 1 año y en él se trataba de establecer el pronóstico, entendiendo como objetivo primario la ocurrencia de muerte y la necesidad de asistencia ventricular o de trasplante urgente. Este objetivo se observó en el primer año en el 22 y el 12% de las poblaciones según pertenecieran al grupo de los tratados en la era más antigua o más actual, respectivamente, mientras que en el segundo año se observó en el 33 y el 21%. Los pacientes con un consumo pico de oxígeno en la prueba de esfuerzo con medición de intercambio gaseoso entre 10 y 14 ml/kg/min tenían una supervivencia libre de eventos del 81%, que aumentaba al 86% si eran tratados con bloqueadores beta y tenían implantado un desfibrilador. Al comparar la supervivencia de una población de 184 pacientes trasplantados, con cifras de supervivencia del 88 y el 84% el primer y segundo año, los autores concluyen que los criterios de inclusión en lista activa de TC deben ser revisados, dada la mejoría en la supervivencia actual de los pacientes con insuficiencia cardíaca.

El tratamiento actual de la insuficiencia cardíaca se dirige no sólo a normalizar las alteraciones hemodinámicas, como el incremento de las presiones de llenado y del gasto cardíaco, sino también a neutralizar los efectos derivados de la activación neurohumoral compensatoria que, si bien a corto plazo proporcionan soporte hemodinámico, a la larga favorecen la progresión de la insuficiencia cardíaca y acortan la supervivencia<sup>28,29</sup>. Todos nuestros pacientes recibían uno o más fármacos vasodilatadores. Recibían un fármaco IECA o, en su defecto, un antagonista del receptor de la angiotensina II (el 98% de los pacientes). Se emplearon bloqueadores beta en un 58% adicional de los pacientes. En diversos ensayos clínicos se ha demostrado el efecto beneficioso de los fármacos bloqueadores beta carvedilol<sup>4,5</sup>, bisoprolol<sup>6</sup> y metoprolol<sup>7</sup> en la prolongación de la supervivencia cuando son empleados en pacientes con disfunción sistólica de ventrículo izquierdo previamente tratados con IECA, con cifras de reducción de la mortalidad en torno al 30%; esta reducción beneficia tanto a la incidencia de muerte súbita como a la ocurrida por agravamiento de la insuficiencia cardíaca. Tras un período inicial de depresión miocárdica relacionado con la supresión del soporte adrenérgico, los fármacos bloqueadores beta mejoran la función sistólica intrínseca miocárdica y el remodelado ventricular<sup>30</sup>.

### **Influencia del desfibrilador implantable en el pronóstico**

La implantación de un DAI es una indicación establecida en pacientes con disfunción ventricular iz-

quierda que han sobrevivido a un episodio previo de fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sostenida<sup>18,31</sup>. En estudios previos se ha evaluado el efecto de la implantación de un DAI en pacientes con insuficiencia cardíaca. Böcker et al<sup>17</sup> estudian retrospectivamente a una población de 603 pacientes a los que se había implantado DAI por taquiarritmias ventriculares malignas sostenidas, muerte súbita abortada o síncope atribuible a taquicardia ventricular en el seno de una insuficiencia cardíaca, con una edad media de 57 años, 59% con cardiopatía isquémica y una fracción de eyección media del 44%. Del análisis de los tratamientos apropiados del dispositivo estos autores infieren una prolongación de la supervivencia que es más evidente inicialmente en los pacientes en clase funcional II y III de la New York Heart Association (no se implantó a ningún paciente en clase IV), estimando en un 15% el beneficio el primer año y en un 23% el obtenido a los 3 años. Pero sólo el 26% de los pacientes recibía bloqueadores beta y el 57%, IECA. De manera similar, Sweeney et al<sup>16</sup> evalúan retrospectivamente el impacto del implante de un DAI en la supervivencia de 291 pacientes remitidos de manera consecutiva para la evaluación de TC, 59 de los cuales habían recibido implante de un DAI por muerte súbita abortada, taquicardias ventriculares sostenidas o no sostenidas o síncope atribuible a taquiarritmias ventriculares, con un porcentaje equilibrado de pacientes con etiología isquémica frente al resto, con fracción de eyección media del 19%, un 85% tratados con IECA y sólo un 10% con bloqueadores beta, empleados con más frecuencia en el grupo con DAI. Un 56% fue incluido en lista de TC. Pese a que el grupo con DAI mostraba menor riesgo de muerte súbita, no había diferencias en el riesgo total de muerte tras un seguimiento medio de 15 meses. En el estudio DEFINITE<sup>31</sup> se aleatorizó a 458 pacientes con cardiopatía dilatada no isquémica y fracción de eyección media de 21% a recibir tratamiento médico estándar para insuficiencia cardíaca frente a terapia médica estándar y, además, implantación de DAI. La mayoría de los pacientes recibió IECA y bloqueadores beta (el 86 y el 85%, respectivamente). Se pudo demostrar una reducción en la incidencia de muerte súbita en los pacientes del grupo con DAI, pero no una reducción en el riesgo de muerte de cualquier causa. La mortalidad por causa súbita (3,7%) fue menor de la esperada. Los autores justifican este hecho por el alto porcentaje de pacientes en tratamiento con IECA y bloqueadores beta. Otros autores han establecido el beneficio de la implantación de un DAI en pacientes en lista activa de TC<sup>19,32</sup>.

Nuestros pacientes, si bien eran potenciales candidatos para TC, no ingresaban en lista activa debido a que mantenían una buena clase funcional. La implantación o no de un DAI no resultó ser una variable que predijera la supervivencia. Probablemente esto puede ser atribuido al limitado número de enfermos que reci-

bieron esta terapia y al limitado tiempo de seguimiento. De hecho, la muerte súbita fue la principal causa de fallecimiento en estos enfermos. Además, debe tenerse en cuenta que en nuestro estudio no incluimos en el seguimiento a pacientes posteriormente trasplantados, un grupo de enfermos que parece beneficiarse de manera especial de este tratamiento<sup>17,19,33</sup>.

Los resultados de nuestro estudio destacan la importancia del empleo de bloqueadores beta como parte del tratamiento en pacientes con disfunción ventricular sistólica severa cuya buena clase funcional permite posponer indefinidamente su ingreso en la lista activa de TC.

### Limitaciones del estudio

El estudio tiene carácter retrospectivo, si bien se consiguió mantener una escasa pérdida durante el seguimiento. Este carácter retrospectivo limita especialmente la clasificación del mecanismo de la muerte. Además, el largo período de selección condiciona las diferencias encontradas en el tratamiento de los pacientes, tratados en mayor proporción con bloqueadores beta a partir del año 1996 y con espironolactona a partir de 1999, a raíz de las publicaciones de Packer et al<sup>4</sup> y Pitt et al<sup>8</sup>, respectivamente. Ésta es la causa de que un número significativamente mayor de pacientes del grupo tratado con bloqueadores beta siga también tratamiento con espironolactona, si bien el empleo de esta última no se correlaciona con una mejoría en la supervivencia. No obstante, dado el carácter retrospectivo del estudio, no podemos excluir la presencia de un sesgo en el tratamiento de los pacientes, de manera que hubieran recibido bloqueadores beta los que estuvieran en mejor situación clínica. El tamaño muestral es modesto, lo que restringe el poder estadístico del estudio.

### CONCLUSIONES

En una población de pacientes con disfunción sistólica severa de ventrículo izquierdo potencialmente candidatos a trasplante cardíaco, pero que logran ser estabilizados con tratamiento médico, la mortalidad continúa siendo elevada (el 12% en el primer año de seguimiento) y la muerte súbita es su causa principal. El tratamiento con bloqueadores beta mejora notablemente el pronóstico de esta población.

### BIBLIOGRAFÍA

- Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1986;314:1547-22.

- 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;316:428-35.
- 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.
- 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.
- Packer M, Cotas AJS, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of Carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344:1651-8.
- CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency Bisoprolol study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353:9-13.
- 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.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez A, et al. The effect of spiro lactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341:709-17.
- Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, et al, for The Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1996;335:1107-4.
- Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelson EL, et al, and CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet.* 2003;362:759-66.
- Packer M. Sudden unexpected death in patients with congestive heart failure: a second frontier. *Circulation.* 1985;72:681-5.
- Angueta M, Arizón JM, Bueno G, Latre JM, Sancho M, Torres F, et al. Clinical and hemodynamic predictors of survival in patients aged < 65 years with severe congestive heart failure secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1993;72:413-7.
- Kjekshus J. Arrhythmias and mortality in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1990;65:421-81.
- Zipes DP, Wellens HJJ. Sudden cardiac death. *Circulation.* 1998;98:2334-51.
- Bayés de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J.* 1989;117:151-9.
- Sweeney MO, Ruskin JN, Garan H, McGovern BA, Guy ML, Torchiana DF, et al. Influence of the implantable cardioverter/defibrillator on sudden death and total mortality in patients evaluated for cardiac transplantation. *Circulation.* 1995;92:3273-81.
- Böcker D, Bänsch D, Heinecke A, Weber M, Brunn J, Hammel D, et al. Potential benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with and without heart failure. *Circulation.* 1998;98:1636-43.
- Josephson ME, Callans DJ, Buxton AE. The role of the implantable cardioverter-defibrillator for prevention of sudden cardiac death. *Ann Intern Med.* 2000;133:901-10.
- Sandner SE, Wieselthaler G, Zuckermann A, Taghavi S, Schmidinger H, Pacer R, et al. Survival benefit of the implantable cardioverter-defibrillator in patients on the waiting list for cardiac transplantation. *Circulation.* 2001;104 Suppl I:171-6.
- Moss AJ, Zareba W, Hall J, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002;346:877-83.
- Pulpón LA, Almenar L, Crespo MG, Silva L, Segovia J, Manito N, et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Trasplante cardíaco y de corazón-pulmones. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52:821-39.

22. Mudge GH, Goldstein S, Addonizio LJ, Caplan A, Mancini D, Levine TB, et al. Task force 3: recipient guidelines/prioritization. 24th Bethesda conference: cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:21-31.
23. Costanzo MR, Augustine S, Bourge R, Bristow M, O'Connell JB, Driscoll D, et al. Selection and treatment of candidates for heart transplantation. A statement for health professionals from the Committee on Heart Failure and Cardiac Transplantation Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation.* 1995;92:3593-612.
24. Rickenbacher PR, Trindade PT, Haywood GA, Vangelos RH, Schroeder JS, Willson K, et al. Transplant candidates with severe left ventricular dysfunction managed with medical treatment: characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:1192-7.
25. Nägele H, Rödiger W. Sudden death and tailored medical therapy in electives candidates for heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1999;18:869-76.
26. Anguita M, Arizón JM, Torres F, Giménez D, Gallardo A, Ciudad R, et al. Incidencia, mecanismos y factores clínicos predictores de muerte súbita en pacientes con insuficiencia cardíaca severa evaluados con vistas a trasplante cardíaco. *Rev Esp Cardiol.* 1994;47:658-65.
27. Butler J, Khadim G, Paul KM, Davis SF, Kronenberg MW, Chomsky DB, et al. Selection of patients for heart transplantation in the current era of heart failure therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:787-93.
28. Packer M, Lee WH, Kessler PD, Gottlieb SS, Bernstein JL, Kunkin ML. Role of neurohormonal mechanisms in determining survival in patients with severe chronic heart failure. *Circulation.* 1987;75 Suppl IV:80-92.
29. Crespo Leiro MG, Paniagua Martín MJ. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca refractaria o avanzada. *Rev Esp Cardiol.* 2004; 57:869-83.
30. Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L, Risser RC, Grayburn PA, Eichhorn EJ. Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta adrenergic blockade. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:1154-61.
31. Kadish Alan, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes M, 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.
32. 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.
33. Saba S, Atiga WL, Barrington W, Ganz LI, Kormos RL, MacGowan GA, et al. Select patients listed for cardiac transplantation may benefit from defibrillator implantation regardless of an established indication. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22:411-8.