

Muerte súbita cardíaca y MADIT II

J.M. PORRES ARACAMA Y P. MARCO GARDE

Unidad de Arritmias. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Donostia. Edificio Aránzazu. San Sebastian. España.

La publicación de los resultados del estudio MADIT II ha reabierto el debate sobre la incidencia y las medidas terapéuticas y profilácticas de la muerte súbita. Ésta tiene un impacto muy importante en las sociedades occidentales, y se puede estimar en 3.000.000 casos/año en todo el mundo. Los esfuerzos por disminuir esta incidencia pasan por seleccionar adecuadamente a los pacientes mediante la estratificación del riesgo. La utilización conjunta de la fracción de eyección y la electrocardiografía de promediación de señales parece lograr adecuadamente este objetivo. Numerosos estudios previos han demostrado la ausencia de protección de los fármacos antiarrítmicos para estos pacientes de alto riesgo. Sólo la utilización del desfibrilador automático implantable ha conseguido disminuir la mortalidad de forma significativa. El análisis sobre el coste-beneficio de esta terapia tan onerosa se convierte en tema de discusión cada vez que se publica un estudio que demuestra sus ventajas.

PALABRAS CLAVE: muerte súbita, paro cardíaco, antiarrítmicos, desfibrilador automático.

SUDDEN CARDIAC DEATH AND MADIT II

The publication of the results of the MADIT II study has reopened the debate on the incidence of sudden death and its therapeutic and prophylactic measures. The impact of sudden death in

western societies is considerable and can be estimated at 3,000,000 cases/year worldwide. Efforts to reduce the incidence consist in appropriate patient selection through risk stratification. The combined use of ejection fraction and signal averaging electrocardiography seems to achieve this aim. Several previous studies have demonstrated the lack of effectiveness of antiarrhythmic drugs in these high-risk patients. Only the use of an implantable automatic defibrillator has managed to significantly reduce mortality. Cost-benefit analysis of this onerous therapy becomes always a debate issue whenever a study demonstrating its advantages is published.

KEY WORDS: sudden death, cardiac arrest, antiarrhythmias, automatic defibrillator

INTRODUCCIÓN

Los intentos de disminuir la incidencia de muerte súbita en las sociedades occidentales ocupan a numerosos equipos científicos y justifican una abundante literatura médica. En la última década del siglo pasado se publicaron varios trabajos de forma sucesiva, y cada uno de ellos generaba conclusiones que modificaba la forma de tratar a los pacientes que creíamos de riesgo. La reciente publicación de los resultados del estudio MADIT II¹ ha abierto de nuevo la polémica respecto a las indicaciones de los desfibriladores automáticos implantables. La perspectiva histórica que justifica el diseño de este estudio, el tipo de pacientes que pueden beneficiarse de forma más adecuada de estos dispositivos, el impacto económico de esta forma de terapia y otras opciones de tratamiento son los fundamentos de esta revisión.

Correspondencia: Dr. J.M. Porres Aracama.
Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Donostia. Edificio Aránzazu.
Dr. Begiristain, s/n. 20014 San Sebastian. España.
Correo electrónico: jporres@euskalnet.net

Manuscrito aceptado el 1-X-2002.

Magnitud del problema

La causa más frecuente de muerte en los países desarrollados sigue siendo la enfermedad cardiovascular, y aproximadamente la mitad de estas muertes se produce de forma súbita^{2,3}.

La enfermedad coronaria está presente en la mayoría de los pacientes que sufren un episodio de muerte súbita (70-80%)⁴, pero la parada cardíaca puede ser el primer síntoma de enfermedad en el 50% de los casos⁵.

Es difícil determinar con exactitud la incidencia real de MS cardíaca en la población, pero puede estimarse en aproximadamente 3.000.000 casos/año en el mundo⁶ y 450.000 en los EE.UU.⁷, sin que los importantes esfuerzos realizados para controlar esta epidemia hayan tenido una repercusión apreciable⁷.

Este fracaso está en relación directa con las poblaciones sobre las que se ha actuado. La repercusión sobre el total de la población es escasa debido a que la mayoría de las muertes súbitas ocurren en pacientes que no presentan las características habituales de los ensayos clínicos^{3,8}. Necesitamos conocer mejor qué pacientes son los que presentan un mayor riesgo.

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

Existen numerosas pruebas diagnósticas para intentar cuantificar el riesgo de presentar arritmias graves y/o muerte súbita en un paciente con infarto de miocardio (IM) remoto, pero todas presentan un valor predictivo positivo demasiado bajo^{2,9}.

Función mecánica ventricular

Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

La medición de la fracción de eyección (FE) por medios incruentos (ecocardiografía, isótopos) permite determinar con suficiente fiabilidad la funcionalidad cardíaca, y es un buen marcador de riesgo de muerte súbita. Un valor del 40% parece delimitar una clara frontera. Los pacientes con una FE menor del 40% tienen un riesgo de muerte entre 6 y 8 veces superior a la de aquellos con una FE $\geq 40\%$ ^{10,11}. Sin embargo, el valor predictivo positivo como prueba aislada se encuentra entre el 9 y el 30%^{9,12}.

Estudio de Holter

La monitorización electrocardiográfica prolongada (24-48 h) permite efectuar el análisis de varios parámetros que han demostrado ser útiles.

Incidencia de arritmias

La existencia de una extrasistolia ventricular (EV) frecuente y de rachas de taquicardia ventricular no sostenida se ha relacionado con un riesgo mayor de presentar episodios arrítmicos y muerte súbi-

ta cardíaca¹³. La prevalencia de arritmias ventriculares y su complejidad va aumentando según disminuye la fracción de eyección y la clase funcional. En más del 60% de los pacientes en clase III y IV de la NYHA aparecen arritmias ventriculares complejas. Paradójicamente esta relación no es decisiva para valorar el riesgo de fallecimiento de forma súbita. El riesgo de muerte en los pacientes en clase II es del 12% anual, aunque el 70% de estas muertes se producen de forma súbita. Sin embargo, en los pacientes en clase III-IV el riesgo de mortalidad anual se eleva hasta el 65%, aunque sólo el 30% es súbita^{9,14,15}. El valor predictivo positivo de la monitorización de arritmias es inferior al 37% en todos los casos¹⁶.

Variabilidad de la frecuencia cardíaca

La frecuencia cardíaca está determinada por un balance continuo entre la actividad de los sistemas simpático y parasimpático que varía con el tiempo, dependiendo de la predominancia de un sistema u otro. La disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca manifiesta un aumento de la actividad simpática, y se ha comprobado que esta circunstancia es un marcador de muerte súbita y muerte arrítmica en pacientes con IM¹⁷. Aunque existen varios parámetros medibles, el más utilizado es el SDNN (desviación estándar de la duración de los intervalos NN), considerándose patológicos valores inferiores a 50 ms. En algunos estudios, el valor predictivo positivo supera ligeramente el 50%, pero con una sensibilidad solamente del 40%¹⁸. Nuevas tecnologías de análisis fractal intentan aumentar la utilidad de esta técnica¹⁹.

Electrocardiografía con promediación de señales

Consiste en recoger un elevado número de latidos (250-300), someterlos a un filtro de pasa-banda para eliminar el ruido y promediarlos hasta obtener un único complejo QRS filtrado. Su utilidad clínica es que permite determinar el aumento de la duración del complejo QRS o la existencia de potenciales tardíos, manifestación de la existencia de zonas de conducción lenta y actividad eléctrica fragmentada. Los potenciales tardíos se asocian con mayores riesgos de mortalidad arrítmica, aunque con un valor predictivo escaso (8-35%)¹⁶.

Estudio electrofisiológico

Mediante catéteres colocados en el ventrículo derecho (ápex y tracto de salida) se analiza la inducibilidad de arritmias ventriculares por estimulación a diferentes frecuencias básicas y la introducción de hasta 3 extraestímulos de precocidad creciente aplicados al ritmo básico de estimulación. Se pretende poner de manifiesto circuitos posibles de reentrada creando bloqueos unidireccionales y conducción

lenta. La inducción de taquicardia ventricular monomorfa durante el estudio electrofisiológico (EEF) representa un factor independiente de riesgo de muerte arrítmica, sobre todo en pacientes con IM²⁰; sin embargo, la no inducibilidad no implica ninguna seguridad²¹. Esta técnica presenta el inconveniente y los riesgos de ser un procedimiento invasivo.

Como puede apreciarse, ninguna de estas pruebas predice por sí sola de forma adecuada qué pacientes tienen un mayor riesgo de presentar arritmias mortales. Son numerosos los intentos de combinar varias pruebas no invasivas junto con el EEF para conseguir sensibilidad, especificidad y valor predictivo suficientes, pero, sin duda, el más interesante y el de más fácil aplicación en la clínica ha sido el publicado recientemente por Bailey et al²² y editorializado por Eisemberg²³. Tras analizar 44 artículos de donde se pueden extraer datos de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de cada una de las pruebas diagnósticas, llegan a recomendar un protocolo en tres pasos:

– En todos los pacientes post-IM se determina la FE y se obtiene un ECG con promediación de señales. Los pacientes con dos pruebas positivas tienen un riesgo a los 2 años de arritmia potencialmente mortal del 38,7% y deberían ser considerados candidatos a recibir un desfibrilador automático implantable (DAI). Los pacientes con las 2 pruebas negativas tienen un riesgo muy bajo (2,2%). Este primer paso estratifica al 64,2% de la población a estudio, con un coste de 275 euros por paciente.

– En los pacientes con sólo una prueba positiva (el 35,8% de la población) se lleva a cabo un estudio Holter con análisis de arritmias (búsqueda de rachas de taquicardia ventricular no sostenida) y de variabilidad de frecuencia cardíaca. Si ambas son positivas, el riesgo a los 2 años es del 48,2% y serían candidatos a recibir un DAI. Con ambas pruebas negativas, el riesgo permanece muy bajo (4,7%). Los pacientes con sólo una prueba positiva suponen un escaso 10,8% de la población inicial.

– El tercer paso, para este porcentaje de población, es el EEF. Si resulta positivo (2,6%), el riesgo es alto (45,1% a los 2 años). El EEF es negativo en el 8,2% restante, y en éstos el riesgo es sólo del 8,9%.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA MUERTE SÚBITA

Clásicamente, los estudios de prevención de muerte súbita se han dividido en primarios y secundarios. Se considera prevención primaria impedir la aparición de arritmias potencialmente mortales, como taquicardia ventricular (TV) o fibrilación ventricular (FV) en pacientes de alto riesgo. Se denomina prevención secundaria a las estrategias para evitar las recidivas en los pacientes que ya han presentado al menos un episodio de arritmia grave (TV y/o FV).

Tratamiento farmacológico antiarrítmico

Todos los estudios realizados con bloqueadores beta han demostrado que disminuyen la mortalidad global de los pacientes con IM, y también la mortalidad súbita. Un metaanálisis²⁴ demostró una reducción de la mortalidad del 25% comparado con placebo. Esta mejora es adicional al uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)²⁵. En la última guía de la AHA/ACC se recomienda iniciar los bloqueadores beta en todos los pacientes con IM y prescribirlos indefinidamente²⁶.

Los fármacos antiarrítmicos puros se utilizaron profusamente en la década de los ochenta en un intento de prevenir la aparición de arritmias graves, pero la situación cambió de forma radical con la publicación de los primeros resultados del estudio CAST²⁷. Este estudio no pretendía demostrar la eficacia de los fármacos antiarrítmicos, sino cuál de ellos obtenía mejores resultados a largo plazo. La conclusión del estudio fue contundente: todos los fármacos ensayados aumentaban la mortalidad comparados con el placebo^{28,29}.

Con la publicación de los estudios ESVEM^{30,31} y SWORD^{30,32} se confirmó el efecto negativo de los fármacos del grupo I y del sotalol (antiarrítmico con efecto grupo II y III) en los pacientes con IM remoto.

Los ensayos GESICA³³ y CHF-Stat³⁴ comprobaron que la amiodarona presentaba efectos positivos en la mortalidad en comparación con el placebo en los pacientes con cardiopatía no isquémica. En 1997 vieron la luz de forma simultánea dos estudios, EMIAT³⁵ y CAMIAT³⁶, en los que se analizaba la incidencia respecto a la mortalidad total y arrítmica del uso de amiodarona o placebo en pacientes con IM previo. En ambos se concluyó que, aunque existía un efecto antiarrítmico, no se aprecia ningún beneficio en la mortalidad total en el grupo de amiodarona. Es el único fármacos antiarrítmico sin efectos deletéreos en los pacientes isquémicos.

Desfibrilador automático implantable

Diseñado por M. Mirowski, fue implantado por primera vez en humanos en 1980 y durante 10 años constituyó la “última terapia” para los pacientes con fracaso terapéutico antiarrítmico. A partir de la publicación del estudio CAST, y con la mejoría en la técnica de DAI, aumentan las implantaciones y comienzan a conocerse los resultados de estudios reducidos, que comunican una mejoría en los pacientes tratados con DAI frente a antiarrítmicos^{37,38}, aunque estos resultados no son aceptados por todos. El grupo de Miami publicó una carta³⁹ describiendo la teoría de los riesgos competitivos: “el DAI no altera la mortalidad total, sólo modifica la causa”.

Ante el fracaso de la prevención con los fármacos antiarrítmicos en los primeros años de la década de los noventa, se inician varios estudios de prevención primaria que comparan la eficacia de los DAI fren-

te al mejor tratamiento antiarrítmico (en general, amiodarona). Dos de estos estudios, MADIT⁴⁰ y MUSTT⁴¹, tienen un diseño muy similar. Se trata de pacientes isquémicos con IM remoto, con una baja fracción de eyección y taquicardias no sostenidas en la monitorización. Se realizó EEF a los pacientes para determinar la inducibilidad de taquicardias ventriculares como método de estratificación del riesgo. En ambos estudios se demostró que el tratamiento profiláctico con DAI reduce la mortalidad respecto al grupo control.

Un tercer estudio, CABG-Patch⁴², incluía a pacientes en su mayoría con IM remoto, baja fracción de eyección y candidatos a cirugía de revascularización coronaria. El método para la estratificación del riesgo utilizado fue la electrocardiografía con promediación de señales. Tras la revascularización, los pacientes fueron aleatorizados a recibir un DAI con electrodos epicárdicos o nada. El ensayo concluyó sin que se hallaran diferencias de supervivencia entre ambos grupos.

Es difícil analizar estos resultados tan dispares, pero hay que tener en cuenta las diferencias en la valoración de riesgo arrítmico y en el tratamiento. De hecho, un subanálisis del estudio SOLVD⁴³ confirma que los pacientes con disfunción ventricular izquierda de causa isquémica, a los que se realiza revascularización quirúrgica, tienen una reducción del 25% de riesgo de muerte y del 46% de riesgo de muerte súbita⁴⁴. Estos datos, junto con el abandono de los electrodos epicárdicos, quizá puedan explicar la falta de eficacia del DAI en los pacientes del estudio CABG-Patch⁴⁵.

De igual manera, se han iniciado estudios sobre prevención secundaria en pacientes con muerte súbita reanimada o, al menos, un episodio de taquicardia ventricular grave. El más amplio, AVID⁴⁶, comparó, en pacientes con taquicardias ventriculares graves documentadas, la eficacia de los fármacos antiarrítmicos (amiodarona empírica)¹² o DAI. Este estudio se concluyó de forma prematura al demostrarse una reducción de la mortalidad del 39% en el grupo de pacientes a los que se les había implantado el DAI. Este resultado fue confirmado en otros dos estudios más reducidos, CASH⁴⁷ y CIDS⁴⁸, aunque en este último no se alcanzó la significación estadística. Tampoco con amiodarona se han obtenido mejores resultados, aunque se seleccione a los pacientes mediante EEF previo⁴⁹.

Una crítica común a estos estudios es la diferente proporción de pacientes tratados con bloqueadores beta en el grupo DAI con respecto al grupo sin DAI. Tras reconocer la eficacia de estos fármacos para disminuir el riesgo de muerte súbita, era posible que los mejores resultados de supervivencia del grupo DAI fueran debidos, en parte, a la mayor utilización de bloqueadores beta.

Un subanálisis del registro del AVID demostró que la utilización de bloqueadores beta no afectaba al impacto del DAI o la amiodarona⁵⁰. Igualmente, los investigadores del AVID demostraron que el beneficio en la supervivencia de los pacientes por el

DAI no resultaba atenuado por la revascularización quirúrgica coronaria⁵¹.

Todos estos datos han conllevado que aumente de manera importante el número de pacientes que cumplen con los criterios para implantar un DAI. Ante el elevado precio de estos dispositivos, han surgido numerosos análisis para determinar la relación coste-beneficio.

El coste-beneficio de una técnica o medicación nueva debe ser comparado con el coste de la técnica estándar, y debe ser cuantificado por los años de vida salvados⁵². De esta forma, los costes oscilan entre 27.000 euros por año de vida ganado en el MADIT⁵³ y los 190.000 euros del CIDS. Estos resultados tan dispares obedecen a distintos porcentajes de reducción de la mortalidad total (el 54% en MADIT frente al 20% en CIDS). Cuando se analizan todos los estudios, el porcentaje medio de reducción de la mortalidad es del 23%, y el coste por año de vida salvado, 31.500 euros⁵². Estas cantidades tan elevadas deben compararse con las obtenidas con otras terapias aceptadas, como la hemodiálisis renal, con un coste por año de vida salvado de 58.000 dólares⁵⁴.

La opción del DAI sería más atractiva económicamente si sólo se implantara a los pacientes que obtuvieran un mayor beneficio⁵⁵. En el estudio AVID, los pacientes con una FE > 35% no obtenían beneficios con el DAI⁵⁶, y en el MADIT, los beneficios con el DAI eran más marcados en pacientes con una FE ≤ 25%⁵⁷.

Un metaanálisis de los estudios AVID, CASH y CIDS confirma que los pacientes que más se benefician son los que presentan una FE ≤ 35%⁵⁸.

Un análisis de estratificación de riesgo en el estudio CIDS demostró que más del 90% de beneficio en el grupo de DAI se obtuvo en el 25% de los pacientes que cumplían al menos con 3 factores de riesgo (edad ≥ 70 años; FE ≤ 35% y clase NYHA III)⁵⁹.

Si se usa como punto de corte en los pacientes con ≥ 2 factores de riesgo se observa, tanto en el AVID como en el CIDS, un descenso de la probabilidad de muerte del 50%, mientras que en los pacientes restantes no parece existir beneficio en comparación con la terapia farmacológica^{9,60}.

En el análisis de coste-beneficio, el coste de los pacientes con < 2 factores de riesgo a los que se implanta un DAI es de 605.000 euros, frente a 43.000 euros en los pacientes con ≥ 2 factores de riesgo⁶¹.

MADIT II¹

Este ensayo, dirigido por los mismos autores del ensayo MADIT, pretendía demostrar en su diseño la existencia de marcadores de riesgo de muerte arrítmica sin la necesidad de practicar un EEF. Los 2 marcadores analizados fueron la existencia de IM previo y fracción de eyección ventricular izquierda ≤ 30%. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 3:2 a DAI o tratamiento convencional. Los autores tuvieron especial cuidado en que la uti-

lización de bloqueadores beta, IECA y estatinas fueran iguales en los dos grupos. Los resultados presentados muestran una reducción de riesgo de muerte del 31% en el grupo de DAI, en comparación con el grupo de terapia convencional.

Los resultados son tan concluyentes que el comité externo de seguridad dio por terminado el reclutamiento de pacientes antes de lo previsto y la NASPE (North American Society of Pacing and Electrophysiology) comenzó las conversaciones en junio con Medicare y Medicaid para el reembolso de los DAI implantados en pacientes tipo MADIT II⁶². Por su parte, la FDA admitió esta nueva indicación de DAI de marca Guidant-CPI en su boletín del 18 de julio de 2002.

Con estos datos, se abre el debate sobre el impacto económico que puede suponer para las arcas de las diversas administraciones públicas sanitarias una nueva indicación de una terapia tan cara.

Comienzan a conocerse datos, en su mayoría aportados por las industrias fabricantes, que permiten tranquilizar algunas conciencias:

– En los países desarrollados sólo se implanta el DAI a un pequeño porcentaje de los pacientes⁶³ que cumplen alguna de las indicaciones vigentes de la ACC/AHA⁶⁴. Cabe suponer que esta proporción se mantendrá para esta nueva indicación.

– El gasto anual en los EE.UU. en estatinas y reductores del colesterol supone 12,2 billones de dólares, comparado con los 1,5 billones de dólares de la terapia con DAI⁶³.

– La repercusión en el gasto sanitario total de los EE.UU. de la terapia con DAI es solamente del 0,17%⁶⁵. Aunque se doblen las indicaciones, la repercusión en porcentaje seguirá siendo muy pequeña.

De cualquier forma, siguen abiertas algunas preguntas pendientes de ser resueltas:

1. Con esta nueva indicación, ¿vamos a disminuir de forma apreciable la incidencia de muerte súbita? Parece que de momento desconocemos demasiadas cosas de los mecanismos fisiopatológicos, genéticos y epidemiológicos como para pretender un objetivo tan alto⁶⁶.

2. ¿Sólo se benefician los pacientes isquémicos? Está en marcha el estudio SDC-HeFT, que engloba a pacientes con una FE baja y miocardiopatía, tanto isquémica como no isquémica. Se aleatorizan 3 grupos: placebo, DAI o amiodarona⁶⁷. Los resultados pueden estar disponibles a lo largo del año 2003.

3. ¿Es la mejor oferta que podemos hacer a nuestros pacientes? En ocasiones, los árboles nos impiden ver el bosque. Quizá estamos tan deslumbrados con los resultados de los últimos avances tecnológicos (necesariamente con un coste muy elevado) que olvidamos que intervenciones muy simples y baratas pueden afectar de forma notable a la incidencia de la muerte súbita cardíaca. Albert et al han publicado, en los últimos meses, 2 artículos sobre los valores de ácidos grasos n-3 de cadena larga y de proteína C

reactiva en varones del Physicians' Health Study que presentaron un episodio de muerte súbita como primera manifestación de enfermedad. En ambos se encuentra una asociación positiva^{68,69}. Estos datos reciben confirmación en pacientes supervivientes de un IM, en los cuales la inclusión en la dieta de 1 g diario de ácidos grasos poliinsaturados n-3 provoca una reducción del riesgo de muerte total y de muerte arrítmica del 41%⁷⁰ (en el MADIT II sólo del 31%). Parece que, ocupando una posición SN2 en los fosfolípidos, estabilizan eléctricamente la membrana de todas las células cardíacas evitando la génesis y propagación de las arritmias que causan la muerte súbita⁷¹.

Quizá las autoridades sanitarias deban contemplar la posibilidad de financiar, con cargo a los Presupuestos, una ración semanal de salmón para cada uno de sus asegurados como la medida más útil y económica para disminuir la mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, 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.
2. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001;345:1473-82.
3. Myerburg RJ, Interian A Jr, Mitrani RM, Kessler KM, Castellanos A. Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk. *Am J Cardiol* 1997;80:F10-9.
4. Davies MJ. Anatomic features in victims of sudden coronary death: coronary artery pathology. *Circulation* 1992;85(Suppl I):I19-24.
5. Zipes DP, Wellens HJJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998;98:2334-51.
6. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and Sudden cardiac death. En: Braunwald E, editor. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. 5th Edition. New York: W Saunders, 1997; p. 742-79.
7. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001;104:2158-63.
8. Myerburg RJ, Mitrani R, Interian A Jr, Castellanos A. Interpretation of outcomes of antiarrhythmic clinical trials: design features and population impact. *Circulation* 1998;97:1514-21.
9. García J, Serrano JA, Castillo S, Cantalapedra JL, Villacastín J, Almendral J, et al. Predictores de muerte súbita en la enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:440-62.
10. Gosselink AT, Liem AL, Reiffers S, Zijlstra F. Prognostic value of predischARGE radionuclide ventriculography at rest and exercise after acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy or primary coronary angioplasty. The Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Clin Cardiol* 1998;21:254-60.
11. De Chillou C, Sadoul N, Bizeau O, Feldmann L, Gazakure E, Ismail M, et al. Prognostic value of thrombolysis, coronary artery patency, signal-averaged electrocardiography, left ventricular ejection fraction, and Holter electrocardiographic monitoring for life-threatening ventricular arrhythmias after a first acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997;80:852-8.
12. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Automatic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) investigators. *Lancet* 1998;351:478-84.
13. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Varini SD, Soifer S,

- Corrado G, et al. Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart failure. Independent marker of increased mortality due to sudden death. GESICA-GEMA Investigators. *Circulation* 1996; 94:3198-203.
14. Lopera G, Huikuri HV, Makikallio TH, Castellanos A, Myerburg RJ. Muerte súbita isquémica: análisis crítico de los marcadores de riesgo. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:568-78.
 15. Packer M. Lack of relation between ventricular arrhythmias and sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1992;85(Supl I):50-6.
 16. El-Sherif N, Denes P, Katz R, Capone R, Mitchell LB, Carlson M, et al. Definition of the best prediction criteria of the time domain signal-averaged electrocardiogram for serious arrhythmic events in the postinfarction period. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial/Signal-Averaged Electrocardiogram (CAST/SAECG) Substudy Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:908-14.
 17. Bigger JT Jr, Rolnitzki LM, Steinman RC, Fleiss JL. Predicting mortality after myocardial infarction from the response of RR variability to antiarrhythmic drug therapy. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:733-40.
 18. Bigger JT Jr, Steinman RC, Rolnitzki LM, Fleiss JL, Albrecht P, Cohen RJ. Power law behavior of RR-interval variability in healthy middle-aged persons, patients with recent acute myocardial infarction, and patients with heart transplants. *Circulation* 1996;93:2142-51.
 19. Tapanainen JM, Bloch Thomsen PE, Køber L, Torp-Pedersen C, Mäkilallio TH, Still AM, et al. Fractal analysis of heart rate variability and mortality after an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;90:347-52.
 20. Bourke JP, Richards DA, Ross DL, Wallace EM, McGuire MA, Uther JB. Routine programmed electrical stimulation in survivors of acute myocardial infarction for prediction of spontaneous ventricular tachyarrhythmias during follow-up: results, optimal stimulation protocol and cost-effective screening. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:780-8.
 21. Crandall BG, Morris CD, Cutler JE, Kudenchuck PJ, Peterson JL, Liem LB, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in survivors of out-of-hospital sudden cardiac death without inducible arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1186-92.
 22. Bailey JJ, Berson AS, Handelsman H, Hodges M. Utility of current risk stratification test for predicting major arrhythmic events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1902-11.
 23. Eisemberg MJ. Risk stratification for arrhythmic events: are the bangs worth the bucks? *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1912-5.
 24. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomised clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988;260:2088-93.
 25. Gheorghide M, Goldstein S. β -blockers in the post-myocardial infarction patient. *Circulation* 2002;106:394-8.
 26. Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, Dracup K, et al. AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1581-3.
 27. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;321:406-12.
 28. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781-8.
 29. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. Effect of de antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:227-33.
 30. The ESVEM Investigators. Determinants of predicted efficacy of antiarrhythmic drugs in the electrophysiologic study versus electrocardiographic monitoring trial. *Circulation* 1993;87:323-9.
 31. Mason JW, for the Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring (ESVEM) Investigators. A comparison of electrophysiologic testing with holter monitoring to predict antiarrhythmic-drugs efficacy for ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1993;329:445-51.
 32. Waldo AL, Camm JA, de Ruyter H, Friedman PL, MacNeil GJ, Pauls JF, et al for de SWORD Investigators. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. *Lancet* 1996;348:7-12.
 33. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet* 1994; 344:493-8.
 34. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis D, Prakash C, et al, for The Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. Amiodarone in Patients with Congestive Heart Failure and Asymptomatic Ventricular Arrhythmia. *N Engl J Med* 1995;333:77-82.
 35. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, et al, for the European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997;349: 667-74.
 36. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M, for the Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive premature depolarisation: CAMIAT. *Lancet* 1997;349:675-82.
 37. Fogoros RN, Fiedler SB, Elson JJ. The automatic implantable cardioverter-defibrillator in drug-refractory ventricular tachyarrhythmias. *Ann Intern Med* 1987;107:635-41.
 38. Winkle RA, Mead RH, Ruder MA, Gaudiani VA, Smith NA, Buch WS, et al. Long-term outcome with the automatic implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1353-61.
 39. Myerburg RJ, Kessler KM, Chakko S, Cos MM, Fernández P, Interian A Jr, et al. Future evaluation of antiarrhythmic therapy. *Am Heart J* 1994;127:1111-8.
 40. Moss AJ, Hall WJ, Cannon DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al, for the MADIT Investigators. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996;335:1933-40.
 41. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G, for the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. A randomised study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;341:1882-90 (fe de erratas publicada en *N Engl J Med* 2000;342:1300).
 42. Bigger JT Jr, 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.
 43. 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.
 44. Veenhuyzen GD, Singh SN, McAreavey D, Shelton BJ, Exner DV. Prior coronary artery bypass surgery and risk of death among patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2001;104:1489-93.
 45. Weintraub WS. Revascularization versus implantable cardioverter-defibrillator to prevent sudden death in patients with severe left ventricular dysfunction. *Circulation* 2001;104:1457-8.
 46. 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.
 47. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel L. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac

Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102:748-54.

48. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297-302.

49. Schläpfer J, Fabrice R, Kappenberger L, Fromer M. Electrophysiologically guided amiodarone therapy versus the implantable cardioverter-defibrillator for sustained ventricular tachyarrhythmias after myocardial infarction: results of long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1813-9.

50. Exner DV, Reiffel JA, Epstein AE, Ledingham R, Reiter MJ, Yao Q, et al. Beta-blocker use and survival in patients with ventricular fibrillation or symptomatic ventricular tachycardia: the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:325-33.

51. Cook JR, Rizo-Patron C, Curtis AB, Gillis AM, Bigger JT, Kutalek SP, et al. Effect of surgical revascularization in patients with coronary artery disease and ventricular tachycardia or fibrillation in the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Registry. *Am Heart J* 2002;143:821-6.

52. Hlatky MA, Bigger T. Cost-effectiveness of the implantable cardioverter defibrillator. *Lancet* 2001;357:1817-8.

53. Mushlin AI, Hall WJ, Zwanziger J, Gajary E, Andrews M, Marron R, et al. The cost-effectiveness of automatic implantable cardiac defibrillators: results from MADIT. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial. *Circulation* 1998;97:2129-35.

54. Steinhaus D. Economics: selection of candidates to ICD implant. En: Santini M, editor. *Proceedings, progress in clinical pacing 1996*. Armonk: Futura Inc., 1996; p. 233-40.

55. Owens DK, Sanders GD, Harris RA, McDonald KM, Heidenreich PA, Dembitzer AD, et al. Cost-effectiveness of implantable cardioverter defibrillators relative to amiodarone for prevention of sudden cardiac death. *An Intern Med* 1997;126:1-12.

56. Domanski MJ, Sakseena S, Epstein AE, Hallstrom AP, Brodsky MA, Kim S, et al. Relative effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator and antiarrhythmic drugs in patients with varying degrees of left ventricular dysfunction who have survived malignant ventricular arrhythmias. AVID Investigators. *Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators*. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1090-5.

57. Moss AJ. Implantable cardioverter-defibrillator therapy: the sickest patients benefit the most. *Circulation* 2000;101:1638-40.

58. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Ad investigators of the AVID, CAHS and CIDS studies. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J* 2000;21:2071-8.

59. Sheldon R, Connolly S, Krahn A, Roberts R, Gent M, Gardner M. Identification of patients most likely to benefit from

implantable cardioverter-defibrillator therapy: the Canadian Implantable Defibrillator Study. *Circulation* 2000;101:1660-4.

60. Exner DV, Sheldon RS, Pinski SL, Kron J, Hallstrom A. Do baseline characteristics accurately discriminate between patients likely versus unlikely to benefit from implantable defibrillator therapy? Evaluation of the Canadian implantable defibrillator study implantable cardioverter defibrillator efficacy score in the antiarrhythmics versus implantable defibrillators trial. *Am Heart J* 2001;141:99-104.

61. Sheldon R, O'Brien BJ, Blackhouse G, Goeree R, Mitchell B, Klein G, et al. For the Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS) Investigators. Effect of clinical risk stratification on cost-effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator. *Circulation* 2001;104:1622-6.

62. NASPE News. 2002;23. On line. Disponible en: http://www.naspe.org/naspe_in_action/newsletters/

63. Ruskin JN, Camm AJ, Zipes DP, Hallstrom AP, McGroarty-USset ME. Implantable cardioverter defibrillator utilization based on discharge diagnoses from Medicare and managed care patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:38-43.

64. Gregoratos G, Cheitlin MD, Conill A, Epstein AE, Fellows C, Ferguson TB Jr, et al. ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Pacemaker Implantation). *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1175-209.

65. ICD industry sales, implant, and follow-up cost analysis. Medtronic data on file. Disponible en: <http://www.medtronic.com/OPTseries>

66. Myerburg RJ. Scientific gaps in the prediction and prevention of sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:709-23.

67. Bardy GH for The SCD-HeFT Investigators. The Sudden Cardiac Death-Heart Failure Trial (SCD-HeFT). En: Woosley RL, Singh SN, editors: *Arrhythmia treatment and therapy*. Evaluation of clinical trial evidence. New York: Marcel Dekker Inc., 2000; p. 323-42.

68. Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, Ridker PM, Manson JE, Willett WC, et al. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med* 2002;346:1113-8.

69. Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 2002;105:2595-7.

70. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, et al, on behalf of the GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction. *Circulation* 2002;105:1897-903.

71. Rosenberg IH. Fish-food to calm the heart. *N Engl J Med* 2002;346:1102-3.