

## Grandes multicéntricos y muerte súbita: ¿determinantes de conductas o generadores de dudas?

RUBEN LAIÑO, DANIEL ORTEGA, ALBERTO GINIGER

Servicio de Electrofisiología y Arritmias, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires

Trabajo recibido para su publicación: 4/98 Aceptado: 6/98

Dirección para separatas: Instituto Cardiovascular de Buenos Aires. Blanco Encalada 1543

La muerte súbita ha sido por años, y especialmente en las últimas décadas, objeto de especial interés en medicina. Esto es debido al hecho de que el 20% de las muertes naturales y el 50% de las cardíacas son súbitas. Sólo el 40% de estas últimas tiene diagnóstico previo de cardiopatía, por lo que la muerte súbita es, en muchos casos, la primera manifestación de enfermedad. Hay que tener en cuenta que las arritmias no son su única causa: la isquemia, el desbalance autonómico y la baja fracción de eyección son factores muy importantes y se debe prestar especial interés a ellos. Teniendo en cuenta que del 75 al 80% de esta clase de muertes son causadas por taquicardia o fibrilación ventricular, la importancia de su tratamiento y prevención es evidente. Sin embargo, dicho tratamiento no siempre arroja los resultados esperados y en ocasiones puede empeorar la evolución natural. Es necesario, entonces, definir criterios para un tratamiento racional. Actualmente hay consenso general acerca de que en la enfermedad cardíaca orgánica, una vez descartadas las causas reversibles, el tratamiento es la amiodarona, dentro de la opción farmacológica, o los cardiodesfibriladores implantables. Es conveniente analizar y describir lo que ha sido publicado al respecto, pues no siempre es muy claro. Respecto de este punto, hay grandes estudios multicéntricos (y éste parece ser el camino) que tienden a resolver este problema, siendo el propósito de la presente actualización analizarlos, poniendo especial énfasis en sus conclusiones. *REV ARGENT CARDIOL* 1998; 66 (4): 383-393.

*Palabras clave* Muerte súbita - Amiodarona - Cardiodesfibrilador implantable - Estudios multicéntricos

La muerte súbita ha sido un tema de especial interés en la medicina desde tiempos remotos, incrementándose en especial en las últimas décadas. Esto es debido a que el 20% de las muertes naturales y el 50% de las cardíacas son súbitas, aunque sólo el 40% de estas últimas tiene un diagnóstico previo de cardiopatía, (1) de lo que se desprende que en muchos casos la muerte súbita es la primera manifestación de enfermedad. (2)

Es, además, la causa principal de muerte entre los 20 y los 65 años, (3) siendo de origen cardíaco en la mayoría de los casos, llegando a constituir el 65% de las muertes súbitas en los hombres y el 40% en las mujeres. (4) El 60% de los casos es extrahospitalario.

Si se tiene en cuenta que —en el mejor de los casos— sólo se logra reanimar al 30% de esta población, es fácil entender el interés por la prevención.

Afortunadamente se ha visto una declinación en su incidencia, especialmente en las dos últimas décadas, (5) a partir del control de los factores de riesgo, (6) el uso de betabloqueantes en pacientes posinfarto agudo de miocardio (IAM), en los cuales por múltiples mecanismos disminuyen la mortalidad y en especial la muerte súbita entre el 18 y el 39%, (7-10) el uso de vasodilatadores en pacientes con fallo de bomba (11) y, por último, la restitución del flujo miocárdico, ya sea por trombolisis, angioplastia o cirugía.

En el caso de los trombolíticos se ha demostrado que influyen en la remodelación del sustrato arritmogénico disminuyendo la incidencia de potenciales ventriculares tardíos pos-IAM, la inducibilidad electrofisiológica de taquicardia ventricular y la muerte súbita, aun cuando no mejoren la fracción de eyección. (12)

Por lo antedicho es evidente que las arritmias no son el único elemento necesario para que se produzca la muerte súbita, siendo también importantes la isquemia, el desbalance autonómico y la baja fracción de eyección (FEy). No obstante, teniendo en cuenta que el 75-80% de las muertes se producen por taquicardia ventricular o fibrilación ventricular (TV/FV), (13, 14) es sumamente importante su tratamiento, para así neutralizar su efecto disparador. Sin embargo, el mismo no siempre arroja los resultados esperados, y en ocasiones puede empeorar la evolución natural. Es por ello que es imprescindible definir pautas para el tratamiento racional de las arritmias.

En la actualidad hay consenso acerca de que, una vez descartadas las causas reversibles de muerte súbita en enfermedad cardíaca orgánica, el tratamiento de elección es la amiodarona, dentro de la opción farmacológica, o el cardiodesfibrilador implantable (CDI). Recientemente se publicaron nuevos estudios multicéntricos que inclinaron la balanza hacia el CDI. Sin embargo, no todo está tan claro en la lectura de lo publicado, por lo que es conveniente su descripción y análisis.

Al respecto hay numerosos grandes estudios multicéntricos (y éste parece ser el camino) que intentan aportar una luz en este sentido. El propósito de esta actualización es realizar un análisis de los mismos, poniendo énfasis en sus conclusiones. Contamos con que el lector conoce, en general, los trabajos que se analizarán. De cualquier modo se sintetizan en las tablas. (Se sugiere primero la lectura de cada estudio en las tablas 1, 5 y 6 y luego el análisis de cada uno.)

Se agrupan por etiología, siendo las mismas: 1) enfermedad coronaria (en su mayoría IAM); 2) insuficiencia cardíaca de diversos orígenes y 3) antecedentes de muerte súbita (TV/FV). Especial atención merecerán cuatro estudios de reciente aparición (MADIT, AVID, CASH y CIDS) por su indudable impacto en la toma de decisiones en la comunidad cardiológica.

## 1. ENFERMEDAD CORONARIA (Tabla 1)

### MPIRG (*Multicenter Post-Infarction Research Group*) (15)

Se trata de un hito ineludible para comenzar a analizar los estudios multicéntricos relacionados con la muerte súbita pos-IAM, porque estableció que la baja FEy (< 30%) y las EV frecuentes o repetitivas aumentaban la mortalidad pos-IAM, siendo independientes entre sí. La baja FEy incrementa aún más la mortalidad en el primer semestre que en el segundo (5,4 veces *versus* 1,9), mientras que las EV frecuentes y duplas actúan a la inversa (1,2 *versus* 3,7 veces), pudiendo ser expresión de un miocardio que continúa siendo inestable.

El estudio demuestra que la TVNS aumenta la mortalidad al doble, en forma constante, manifestándose más su influencia en muerte arrítmica. En pacientes con FEy < 20% la mortalidad al año fue casi del 50%, mientras que en aquellos que tenían una FEy del 45% o mayor fue sólo del 7%. En cuanto a las EV entre 1-10 por hora, éstas aumentaron tres veces la mortalidad, estabilizándose posteriormente la curva a pesar de incrementarse el número de las mismas. Es de destacar que en el grupo de menor riesgo (536 pacientes con FEy > 30% y menos de 10 EV por hora) la mortalidad anual fue menor al 5%, mientras que en el grupo de mayor riesgo (37 pacientes con FEy < 30% y más de 10 EV por hora) fue del 40%, es decir, 8 veces más. Sin embargo, como afortunadamente el grupo de mayor riesgo siempre es mucho menor, no debe olvidarse que, en términos absolutos, el mayor número de muertes estará en el grupo de menor riesgo.

La relación entre arritmias ventriculares y mortalidad dio origen a los posteriores estudios multicéntricos, que mediante el uso de diversas drogas antiarrítmicas intentaban mejorar la sobrevida, disminuyendo la muerte arrítmica.

### BASIS (*Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival*) (17)

Este estudio presenta puntos de interés, a pesar de su escaso número de pacientes, dado que demostró que las drogas antiarrítmicas de la clase I disminuyeron la mortalidad total en un 24% (p = NS) respecto del placebo. Esto plantea inmediatamente una diferencia con el CAST, pero en este caso las arritmias ventriculares sólo eran polimórficas o con formas repetitivas, por lo que los pacientes representaban un grupo de mayor riesgo. La mortalidad total en el grupo control fue del 13% anual. La amiodarona en dosis bajas y utilizada sólo en el primer año, disminuyó la mortalidad en un 61% (p < 0,05), pero es de destacar que ese efecto sólo se manifestó en los pacientes con buena FEy (mortalidad al año 1,5% *versus* 8,9% con placebo), mientras que en aquellos que tenían una FEy < 40% la mortalidad no presentó diferencias (13,3 *versus* 13,8%), dato coincidente con lo que posteriormente fue observado en el EMIAT.

Otro acierto de los investigadores fue suspender la amiodarona al año y observar que las diferencias en la mortalidad se mantenían, hecho esperable, dado que la mayoría de las muertes se producen en este período.

### CAST (*Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*) (18)

Mucho se ha escrito sobre este estudio, de gran impacto en el uso de drogas antiarrítmicas clase I en pacientes pos-IAM, al señalar que éstas incrementan la mortalidad de estos pacientes (el estudio

**Tabla 1**  
**Estudios en pos-IAM**

Estudio	Material y métodos	Resultados y conclusiones
MPIRG (15, 16) (1984) Multicenter Post-Infarction Research Group	766 p, FEy promedio 46%. Edad < 70 a. Estratificación en base a FEy, número de EV y arritmias repetitivas	Factores que aumentan el riesgo: 1-10 EV 2-3 veces EV repetitivas 1,9 " FEy < 30% 3,5 " (mejor predictor en primeros 6 meses) 7% mortal. primeros 6 meses y 2% por semestre
BASIS (17) (1990) Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival	312 p con arritmias ventriculares complejas (Lown 3-4b) 100 p con DAA clase I, 98 p con Amio, 114 p sin DAA Seguimiento: 1 año	<u>Clase I</u> <u>Amio</u> <u>Control</u> MT (9,3%)    10%      5%      13% Amio disminuyó 61% la mortalidad total y 66% los eventos arrítmicos mayores
CAST I (18) (1991) CAST II (19) (1992) Cardiac Arrhythmia Suppression Trial	2.309 CAST I + 1.325 p CAST II de 6 días a 2 años pos-IAM con EV no sintomáticas (desde 6 EV/hora a TVNS "suprimibles") DAA, encainida, flecainida, moricizina. Seguimiento 10 meses	<u>DAA</u> <u>Control</u> MA 4,5%      1,2% MT 7,7%      3,0% Las DAA aumentan la mortalidad a pesar de suprimir las arritmias
PAT (20) (1992) Polish Amiodarone Trial	613 p no elegibles para $\beta$ -blo- queantes, 5-7 días pos-IAM sin AVC, 305 p Amio vs. placebo 308 p. Seguimiento 1 año	<u>Amio</u> <u>Control</u> MC 6,2%      10,7%, p < 0,048 MA 3,3%      6,5%, p NS La Amio disminuye la MC al mes de tratamiento
CAMI (21) (1996) Canadian Assessment of Myocardial Infarction	3.178 p, CRM al 11%; ATC 7%, trombolíticos 43%	MT 7,1% al año; MS 1,9% (26,8% de la mortalidad). Las EV no tuvieron valor pronóstico independiente; sí la baja FEy
MADIT (22) (1996) Multicenter Automatic Defibrillator Trial	196 p (más de 3 semanas pos-IAM) FEy < 36%, TVNS no sincopal, clase NYHA I-III, TVS inducible no suprimible con procainamida, 101 p CDI; 95 DAA (74% Amio). Seguimiento promedio: 27 meses	<u>DAA</u> <u>CDI</u> MT 39 p      15 p El grupo con CDI tuvo una reducción de la mortalidad del 54%
EMIAT (23) (1997) European Myocardial Infarction Amiodarone Trial	1.486 p, 5 a 21 días pos-IAM; Amio y placebo en partes iguales. FEy < 41%, seguimiento 21 meses	<u>Amio</u> <u>Control</u> MT 103 p      102 p MA 33 p      50 p (p=0,05) Indica Amio sólo en quienes requieran terapia antiarrítmica
CAMIAT (24) (1997) Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial	1.202 p, 606 Amio y 596 a placebo, 6-45 días pos-IAM; > 10 EV a TVNS en Holter, seguimiento 21 meses	<u>Amio</u> <u>Control</u> MA 15 p      31 p Reducción de la MA del 48,5%, la reducción de MC no fue significativa
CABG-PATCH (25) (1997) Coronary Artery By-Pass Graft Patch Trial. (Se incluye este estudio pues el 83% tenía IAM previo)	900 p, FEy < 36% y señal promediada patológica, con enfermedad coronaria revascularizable. CDI 446 p, control 454 p, seguimiento 32 $\pm$ 16 meses	<u>CDI</u> <u>Control</u> MT 101 p      95 p MC 71 p      72 p El CDI no aumenta la sobrevida en este tipo de pacientes

CDI: cardiodesfibrilador implantable. Amio: amiodarona. MA: mortalidad arrítmica. MT: mortalidad total. MS: muerte súbita. p: pacientes. IC: insuficiencia cardíaca. FEy: fracción de eyección. DAA: drogas antiarrítmicas. AVC: arritmias ventriculares complejas. EV: extrasístoles ventriculares. TVS: taquicardia ventricular sostenida monomórfica. TVNS: taquicardia ventricular no sostenida. EEF: estudio electrofisiológico. CRM: cirugía de revascularización miocárdica. ATC: angioplastia transluminal miocárdica.

IMPACT lo había demostrado años antes para la mexiletina). Sólo se destacarán algunos aspectos que se consideran relevantes, siendo el más importante de ellos el hecho de que "los pacientes del CAST eran de buen pronóstico". Ello fue debido a que se incluyeron pacientes con IAM de hasta dos años de evo-

lución, que tuvieran desde 6 EV/hora y cuya FEy promedio fuera mayor del 40%. Sólo así puede explicarse la baja mortalidad observada en el grupo placebo (1,2% de muerte arrítmica y 3% total al año). Cualquier droga que hubiese sido utilizada habría resultado ineficiente o aun proarrítmica. Por otra

parte, este estudio también demuestra la gran utilidad de contar con un grupo control. La mortalidad de los pacientes que utilizaban drogas, como puede observarse, no fue tan alta (7,7% anual). Si se la hubiese comparado con la mortalidad habitual del IAM se podría haber llegado incluso a la errónea conclusión de que eran beneficiosas.

Sólo se enrolaron pacientes cuya arritmia fuese suprimible (80% de las EV y 90% de las TVNS). Una enseñanza indirecta, pero no por eso menos importante, es que los pacientes de buen pronóstico, cuya arritmia no es maligna y es fácilmente suprimible por drogas, son precisamente los que no las necesitan, ya que el hecho de la fácil supresión es un signo indirecto de buen sustrato. Actualmente juega un importante papel en esta decisión la presencia de potenciales ventriculares tardíos, analizados mediante electrocardiografía de señal promediada, que en el caso de ser normales tienen un valor predictivo negativo superior al 95%, evidenciando la inutilidad de administrar tratamiento farmacológico antiarrítmico en estos casos.

Por último, es de destacar la mayor mortalidad observada en el CAST con flecainida y encainida en IAM no Q no revascularizados y la reducción de muerte súbita en un 30% cuando se utilizaron concomitantemente betabloqueantes, en especial en pacientes con FEy < 40%, lo cual sugiere la interrelación existente entre isquemia y acción proarrítmica de estas drogas.

#### PAT (Polish Amiodarone Trial) (20)

En este estudio, los pacientes no se incluyeron por presentar arritmias sino por presentar contraindicaciones para el uso de los betabloqueantes. La amiodarona, en consecuencia, se utilizó por las propiedades comunes que tiene con estas drogas, en especial sus efectos antiadrenérgicos y antitiroideos. Teniendo en cuenta que entre las indicaciones de  $\beta$ -bloqueantes figuraban la fibrilación auricular o la necesidad de drogas antiarrítmicas, no es de extrañar el buen resultado obtenido con la amiodarona, siendo éste el primer estudio que aporta esta evidencia y que —curiosamente— disminuyó la mortalidad con la misma probabilidad que en el BASIS ( $p = 0,048$ ).

Tabla 2  
MADIT (tratamiento con drogas)

	Primera consulta		Última consulta	
	Tto. conv.	CDI	Tto. conv.	CDI
Amio	74%	2%	45%	7%
$\beta$ -bloqueantes	8%	26%	5%	27%
$\beta$ -bloqueantes o sotalol	15%	27%	14%	31%
DAA clase I	10%	12%	11%	11%

Tto. conv. = tratamiento convencional. Demás abreviaturas, ver Tabla 1.

#### CAMI (Canadian Assessment of Myocardial Infarction) (21)

Este es un estudio similar al MPIRG pero en la era de la reperfusión. La tasa de mortalidad al año fue menor (7,1%), probablemente debido a la baja tasa de reinfarto y, especialmente, a la disminución de la muerte súbita, que fue del 1,9%, lo que representa un 26,7% del total, disminuyendo notablemente del clásico 50%. Es muy importante el hecho de que mejorando el sustrato disminuya la tasa de muerte súbita, evidenciando que las arritmias son un marcador del estado del mismo. Prueba de ello es que en los pacientes en los que se realizaron trombolíticos la mortalidad al año fue 3,77% y en los que se realizó CRM 3,65%, mientras que fue del 2,95% en los que se realizó angioplastia pos-IAM.

Excluyendo la mortalidad intrahospitalaria, sólo 54 pacientes murieron súbitamente. Esto hace que al separarlos en grupos, basándose en el número de EV, ya no se puedan obtener diferencias significativas entre ellos. Sin embargo, en los pacientes que tuvieron más de 30 EV/hora la mortalidad fue del 10% anual *versus* el 3% en los que tuvieron de 0 a 1 EV/hora.

Respecto de la FEy, al igual que en el MPIRG, se observó una relación inversa con la mortalidad. Los que tenían una FEy menor al 20% presentaron 10 veces más mortalidad que aquellos en los que la FEy era del 40 al 59%.

La importancia de este estudio radica en que demuestra que hay cambios en el valor pronóstico de los métodos tradicionales de estratificación de riesgo a medida que se logra disminuir la mortalidad pos-IAM.

#### MADIT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) (22)

Punto de inflexión en el tema de la prevención eléctrica de la muerte súbita. Teniendo en cuenta que la taquicardia ventricular no sostenida (TVNS), en el contexto de un IAM previo con disfunción ventricular izquierda, tiene a dos años una mortalidad de aproximadamente el 30%, estudiándose 196 pacientes con dichas características. El objetivo final fue conocer la mortalidad total a 5 años. Los criterios de

Tabla 3  
MADIT (distribución de las muertes de acuerdo con el grupo de tratamiento)

	Tratamiento convencional	CDI
<b>Causa cardíaca</b>	27	11
Arrítmica	13	3
No arrítmica	13	7
Incierta	1	1
<b>Causa no cardíaca</b>	6	4
Incierta	6	0
<b>Total</b>	39	15

*inclusión* fueron: 1) IAM reciente con una antigüedad mayor de tres semanas; 2) TVNS (3-30 latidos); 3) FEy del VI < 36%; 4) inducibilidad a TVS en EEF, no suprimible por procainamida; 5) clase funcional I-III NYHA y 6) expectativa de vida mayor a 1 año. Los criterios de *exclusión* fueron: historia de TVS/FV, IAM con antigüedad menor a tres semanas, CRM dentro de los dos últimos meses, ATC dentro de los tres últimos meses, isquemia miocárdica, clase funcional IV (NYHA) y comorbilidad significativa.

De los 196 pacientes seleccionados, 95 fueron asignados a CDI y 101 a tratamiento convencional, con un seguimiento promedio de 27 meses. La edad promedio fue de 63 años, la FEy 26%, el 51% había padecido insuficiencia cardíaca y el 45% tuvo CRM. El promedio de latidos de la TVNS fue de 9,5.

El tratamiento con drogas en la primera y última consulta es el que se describe en la Tabla 2.

El estudio se interrumpió en marzo de 1996, al hallarse un 54% de reducción de riesgo de mortalidad en el grupo de CDI. Ocurrieron 15 muertes en este grupo *versus* 39 en el tratamiento convencional. La distribución de las muertes, de acuerdo con el grupo de tratamiento, fue como se observa en la Tabla 3.

Los pacientes sobrevivientes al finalizar cada año, en cada grupo, se observan en la Tabla 4.

¿Qué conductas determinó el MADIT? La conclusión del estudio es que el CDI, en este grupo de pacientes de alto riesgo, incrementa la supervivencia respecto del tratamiento médico, en particular con respecto a la amiodarona. Las implicancias y/o recomendaciones que se desprenden del estudio son, en consecuencia, las siguientes.

Los pacientes con IAM reciente (entre 3 semanas y 6 meses) pueden tener un riesgo significativo de muerte cardíaca a pesar de estar asintomáticos. El primer estratificador de riesgo es la baja fracción de eyección, y como la alta mortalidad fue sostenida luego de las tres semanas, la estratificación de riesgo es válida en cualquier momento luego del episodio agudo. Lógicamente, es imperioso descartar la isquemia. Por esta razón a los pacientes revascularizados se los debe reevaluar luego de los 2 meses, y a los angioplastiados luego de los 3 meses, buscando episodios de TVNS de más de 3 latidos. A los pacientes que cumplan los requisitos mencionados se les debe realizar un estudio electrofisiológico para

tratar de inducir una TVS, y en aquellos que se induzca una TVS se debe considerar seriamente la posibilidad del CDI.

Como todo estudio trascendente, también el MADIT generó nuevos criterios y nuevas dudas. La gran importancia de este estudio radica en que es el primero que recomienda el uso preventivo del CDI, ya que si bien se trata de pacientes de muy alto riesgo, nunca habían presentado espontáneamente una TVS o MS. Es válido entonces realizar una pregunta: ¿es suficiente un estudio de 196 pacientes, divididos en dos ramas de tratamiento, para extrapolar sus conclusiones a toda la población similar?

El 11% tomaba drogas antiarrítmicas clase I (Tabla 2), pero actualmente no se puede considerar esto como tratamiento convencional en el IAM. Por otra parte, en el último control, el 5% del grupo de "tratamiento convencional" recibía betabloqueantes o sotalol *versus* el 27% en el grupo de CDI (Tabla 2), lo que ciertamente puede influir en la mortalidad pos-IAM.

En la primera consulta el 74% del grupo de tratamiento convencional tomaba amiodarona, mientras que en la última sólo el 45%, y el 23% no tomaba drogas. De modo que no queda claro con qué se está comparando el CDI. Aún hoy no se conoce qué droga tomaban los pacientes fallecidos y qué dosis de amiodarona se utilizó en promedio (decisión que dependía de su médico).

¿Cómo se sabía en qué pacientes era realmente efectiva la amiodarona si no se la evaluó de algún modo, sea electrofisiológico o mediante Holter? A esta pregunta se le puede objetar que el valor predictivo positivo del EEF en pacientes que toman amiodarona es muy bajo. Sin embargo, el valor predictivo negativo es superior al 90%, con lo que se hubiese podido tener más certeza acerca de quiénes respondían realmente al tratamiento con esta droga. Esta última es nuestra conducta actual en este tipo de pacientes.

En la Tabla 3 puede observarse que la diferencia en la mortalidad cardíaca entre los dos grupos fue de 16 pacientes, 10 de los cuales corresponden a muerte arrítmica. De los 13 fallecidos que tomaban antiarrítmicos, éstos eran: en 3 amiodarona, en 3 amiodarona y digital, en 1 sotalol y digital, en 3 clase I y en 3 ninguna. Como puede observarse, sólo 3 pacientes del grupo de tratamiento convencional que fallecieron de muerte súbita tomaban amiodarona sin otra combinación. En el grupo CDI también 3 pacientes fallecieron de MS, por lo que es evidente que no se pueden establecer diferencias significativas en este tipo de muerte entre CDI y amiodarona. La diferencia de muerte cardíaca restante es de sólo 6 casos, en los cuales se ignora qué droga tomaban.

Para finalizar, en la Tabla 4 se observa que luego del primer año la diferencia en la supervivencia es prác-

Tabla 4  
MADIT (sobrevivientes al finalizar cada año)

	Tratamiento convencional	CDI	Diferencia
Año 1	77%	97%	20%
Año 2	68%	87%	19%
Año 3	56%	83%	27%
Año 4	51%	71%	20%

ticamente constante, por lo que no se justificaría la indicación de CDI en pacientes con infarto de miocardio y baja fracción de eyección a quienes se les detecte TVNS pasado este año.

Un estudio multicéntrico presentado recientemente (37) muestra que de 1.272 pacientes de la región Munich/Berlín sólo en 865 se pudo determinar la FEy al alta y se realizó Holter en busca de episodios de TVNS. De ellos, 167 tenían baja FEy y 98 presentaban episodios de TVNS (28 ambos). La mortalidad de este último grupo fue significativamente mayor —18%— contra el 7% en cada grupo con el predictor por separado. En una cifra muy pequeña de candidatos del MADIT aún queda por determinar si son refractarios al tratamiento con la mejor droga antiarrítmica.

**EMIAT (European Myocardial Infarction Amiodarone Trial) y CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial) (23, 24)**

En ambos estudios la amiodarona fue usada en forma profiláctica, ya sea en pacientes con baja FEy (EMIAT) o con más de 10 EV/hora o TVNS (CAMIAT), disminuyendo en los mismos la muerte súbita (35 y 48%, respectivamente) sin alterar significativamente la mortalidad total. Por lo tanto es evidente que la amiodarona aumentó la mortalidad por otras causas. En el EMIAT sólo 3 pacientes murieron de fibrosis pulmonar, asociándose la mayor mortalidad cardíaca no arrítmica a mayor proporción de reinfarcto (9,7 *versus* 2,9%). Este es un hecho difícil de explicar, salvo si se tiene en cuenta que la mayoría de los reinfartos fatales (11 de 13) se encontraba entre quienes tenían historia de infarto previo al actual, con mayor prevalencia en el grupo de amiodarona. La mortalidad a dos años sin IAM previo fue del 10% *versus* 24% con IAM previo, pudiendo este hecho neutralizar el efecto sobre la muerte súbita.

Es interesante el análisis de subgrupos del EMIAT: la amiodarona fue especialmente útil en pacientes con frecuencia cardíaca mayor a 90 lpm, baja variabilidad de la frecuencia cardíaca y, especialmente, cuando se la asociaba con betabloqueantes, disminuyendo en este caso la mortalidad en más del 50%.

Aunque parezcan contradictorios con el BASIS y el PAT, en realidad los resultados del EMIAT no lo son: en los otros 2 estudios los pacientes tenían mejor FEy, y en el BASIS, en aquellos que tenían baja FEy la amiodarona no redujo la mortalidad, lo que vuelve a confirmar que en estos pacientes es más importante actuar sobre el sustrato que sobre las arritmias. En el CAMIAT hubo una disminución de la mortalidad cardíaca del 27%, aunque ésta no fue significativa. Es importante destacar que la disminución de la mortalidad arrítmica (48,5%) fue para-

lela a la disminución del número de EV, lo que plantea una importante diferencia con las drogas utilizadas en el CAST.

Por último, en ambos estudios llama la atención el alto número de pacientes que debieron abandonar el tratamiento por efectos colaterales (aproximadamente 37,5%). No obstante, si se tiene en cuenta que el placebo fue discontinuado en aproximadamente el 23%, la diferencia real sólo es del 14%.

**CABG-PATCH (Coronary Artery By-Pass Graft Patch Trial) (25)**

En este estudio de pacientes coronarios con baja FEy a quienes se realizó revascularización miocárdica quirúrgica completa, en lugar de exigir una TVS inducida, como en el MADIT, o espontánea, como en el AVID, se eligió como predictor la presencia de potenciales ventriculares tardíos por señal electrocardiográfica promediada. Pero, al tener éstos un valor predictivo positivo de sólo 17-20%, le quita al estudio valor estadístico significativo. Si por otro lado se tiene en cuenta que aproximadamente el 48% de los sobrevivientes de muerte súbita tiene una obstrucción coronaria aguda, (26) este estudio realza el valor de la revascularización en este tipo de pacientes, demostrando así que si el riesgo de muerte no está centrado en FV/TV, el CDI colocado preventivamente no aporta ninguna ayuda.

**2. INSUFICIENCIA CARDIACA (Tabla 5)**

**EPAMSA (Estudio Piloto Argentino de Muerte Súbita y Amiodarona), GESICA (Grupo de Estudio de la Sobrevida de la Insuficiencia Cardíaca en Argentina) y CHF-STAT (Congestive Heart Failure Survive Trial of Antiarrhythmic Therapy) (27-30)**

Estos tres estudios se analizarán en conjunto (ver Tabla 5). Las diferencias en las conclusiones quizá puedan explicarse por las distintas características de sus poblaciones, de las cuales probablemente la más importante sea la etiología de la miocardiopatía dilatada. Tanto en el EPAMSA como en el GESICA aproximadamente el 40% de los pacientes eran isquémicos, mientras en el CHF-STAT esa cifra llegaba al 71%, con una tendencia favorable en los no isquémicos. En este último, a su vez, la amiodarona produjo un aumento del 42% en la fracción de eyección, aunque esto no incidió en la sobrevida.

En el EPAMSA, si bien la amiodarona disminuyó la mortalidad en un 51%, el efecto más notorio se observó en la miocardiopatía chagásica (33% de mortalidad con placebo *versus* 0% con amiodarona) y en otras miocardiopatías, como la alcohólica y la hipertensiva (67% *versus* 0%). Ambos grupos en este estudio constituían el 30%.

Tabla 5  
Estudios en insuficiencia cardíaca.

Estudio	Material y métodos	Resultados y conclusiones			
		Amio	Control	p	
EPAMSA (27) (1993) Estudio Piloto Argentino de Muerte Súbita y Amiodarona	127 p, miocardiopatía dilatada, FEy < 36%, más de 30 EV/hora, duplas o TVNS, Amio 66 p, control 61 p. Seguimiento 1 año	MT 1 año	10,6%	28,6%	0,02
		MS	7,0%	20,4%	0,04
		M por IC	3,5%	8,2%	NS
		Reducción de MT y MS por amio 71% al año. La MT anual fue 18,9% (70% MS)			
GESICA (28, 29) (1994) Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardíaca en Argentina	516 p NYHA II-IV con o sin arritmias ventriculares, FEy < 36%, Amio 260 p, control 256 p (la FEy promedio de todo el estudio fue 20%). Seguimiento 2 años	MT 2 años	33,5%	41,4%	0,024
		MS	12,3%	15,2%	NS
		M por IC	16,0%	20,3%	NS
		La amio redujo la MT 28% y las reinternaciones 31%			
CHF-STAT (30) (1995) Congestive Heart Failure Survive Trial of Antiarrhythmic Therapy	674 p FEy < 40% y > 10 EV/h. Amio 336 p, control 338 p (la FEy promedio de todo el estudio fue 26%). Seguimiento promedio 45 meses	MT 2 años	30,6%	29,2%	NS
		MS	15,0%	19,0%	NS
		La amio suprime las arritmias ventriculares, aumenta la FEy pero no reduce la MT ni MS. Tendencia favorable en no isquémicos			

Referencias iguales a Tabla 1.

En el GESICA la disminución de la mortalidad total (28%) se observó a partir de los 120 días y respecto de la muerte súbita a partir de los 30 días. Los efectos de la amiodarona fueron más notorios en

aquellos pacientes portadores de TVNS (34% de reducción de mortalidad *versus* 24% en pacientes sin TVNS), aunque esto no fue significativo. Es de hacer notar que el efecto fue mayor entre quienes pre-

Tabla 6  
Estudios en TV/FV

Estudio	Material y métodos	Resultados y conclusiones		
		Sobrevida	Amio	CDI
ESVEM (32) (1993) Electrophysiology Study versus Electrocardiographic Monitoring	486 p sobrevivientes de MS o TVS o síncope con TVS inducida. Más de 10 EV/h en Holter de 48 hs y TVS inducible, 242 evaluados con EEF y 244 Holter + PEG. Drogas: imipramina, mexiletine, procainamida, quinidina, pimlenol, propafenona y sotalol. FEy promedio 32%	Predicción de eficacia por EF = 45%. Predicción de eficacia por Holter = 77%. Recidivas 50% a 2 años en ambos grupos. MS o TVS a 6 años 62%. Sotalol tuvo menor recurrencia y muerte que las demás drogas.		
CASCADE (33) (1993) Cardiac Arrest in Seattle: Conventional vs. Amiodarone Drug Evaluation Study	228 sobrevivientes de MS (no IAM) 50% FEy 35%. Amio empírica 113 p DAA (mayoría quinidina y procainamida) guiadas por EEF o Holter 115 p	A dos años FV resucitada, MC o choque de CDI pos-síncope 18% amio vs. 31% DAA. Recomiendan el uso de CDI dado que el número de eventos fue muy alto.		
AVID (34) (1997) Antiarrhythmic vs. Implantable Defibrillator	1.016 p resucitados de FV/TV sincopal o TV no sincopal con FEy < 40%, hipotensión arterial, angor o presíncope. CDI 507 p, amio 435 p, sotalol 74 (FEy promedio 31%)	1 año	82,3%	89,3%
		2 años	74,7%	81,6%
		3 años	64,1%	75,4%
		El CDI redujo MT 39% el primer año, 27% el segundo y 37% el tercero.		
CASH (35) (1998) Cardiac Arrest Study in Hamburg	349 p sobrevivientes de MS randomizados a CDI, propafenona, amio o metoprolol, 50% inducibles	La propafenona se suspende a 1 año por MT 29% vs. CDI 11%. A 2 años CDI 12,1% vs. 19,6% Amio y metoprolol (igual MT para ambas), p = 0,047; reducción de MT 37%.		
CIDS (36) (1998) Canadian Implantable Defibrillator Study	659 p recuperados de MS, FV documentada, TVS sincopal o presíncope con baja FEy y síncope con TVS inducible. CDI 310 p, Amio 349 p, FEy 34%	A 3 años el CDI redujo 20% la MT (25% vs. 30%), p = 0,072.		

Referencias iguales a Tabla 1.

sentaban una clase funcional III y IV de la NYHA y en mujeres (en el estudio CHF-STAT el 1% eran mujeres y en el GESICA constituían el 19%).

La mortalidad cardíaca fue mayor en el GESICA (96%) que en el estudio CHF-STAT (78%). Esto puede deberse a la diferencia de edad (59 años *versus* 65). Al ser mayor la edad promedio en el CHF-STAT, era mayor la probabilidad de muerte por otras causas. Por otro lado, era mayor la severidad de la enfermedad cardíaca en el GESICA (fracción de eyección 20% *versus* 26% y clase funcional III-IV 80% *versus* 43%).

Otro factor a tener en cuenta es la diferencia en la frecuencia cardíaca basal, que fue de 90 latidos por minuto en el GESICA y 80 en el CHF-STAT. En un subanálisis del GESICA (31) se encontró una reducción de la mortalidad del 62,4% al 38,4% en pacientes con frecuencia cardíaca (FC) mayor de 90 latidos por minuto, no habiendo diferencia en aquellos que tenían menos de 80. Otro hecho significativo es la diferencia en la suspensión de la droga por efectos colaterales, que fue del 4,6% en el GESICA *versus* 41% en el CHF-STAT. Sin embargo, asombrosamente, en este último el placebo se suspendió en un 32%. Si bien en este estudio de veteranos no hubo diferencias en la mortalidad, tampoco hubo reacciones colaterales severas ni proarritmia, por lo que se concluye que la amiodarona puede ser utilizada en pacientes con miocardiopatía dilatada siempre y cuando la arritmia lo justifique.

### 3. ANTECEDENTES DE TV/FV (Tabla 6)

#### ESVEM (*Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring*) (32)

Son dos los *items* fundamentales para analizar en este estudio: los métodos para determinar la efectividad del tratamiento con drogas antiarrítmicas y las drogas en sí mismas.

El hecho de que el Holter demostrara mayor predicción de eficacia no significa que la droga en sí fuera más eficaz. Por ejemplo, para mexiletine el Holter predijo eficacia en un 67%, el estudio electrofisiológico (EEF) en un 12% y la eficacia real a un año fue del 34%. Es decir que el Holter aumenta el número de "sanos" (mayor especificidad) mientras que el estudio electrofisiológico (la inducibilidad de taquicardia ventricular) aumenta el número de "enfermos" (mayor sensibilidad).

La recurrencia de la arritmia en los dos primeros años fue ligeramente menor en el grupo guiado por EEF, igualándose luego de este período, y sucedió tanto en los 296 pacientes en los que se obtuvo una droga efectiva como en la totalidad de la población (486 pacientes).

Esto revela el valor limitado en el tiempo de los métodos utilizados para evaluar drogas, más teniendo en cuenta que el sustrato arritmogénico sigue evolucionando. Respecto de las mismas, el sotalol resultó ser la droga con mayor predicción de eficacia en Holter (56%) y EEF (35%). Al año estaba libre de recurrencias el 71% de los pacientes.

La recurrencia de arritmias, muerte cardíaca o por cualquier otra causa, fue aproximadamente la mitad con sotalol respecto de las demás drogas, pero de cualquier modo fue muy elevada (30% de recurrencia de arritmias y aproximadamente 20% de muertes a 2 años).

#### CASCADE (*Cardiac Arrest in Seattle: Conventional versus Amiodarone Drug Evaluation Study*) (33)

Este estudio demostró la superioridad del tratamiento empírico con amiodarona en sobrevivientes de muerte súbita, respecto del tratamiento guiado con otras drogas antiarrítmicas, lo que también implica la superioridad de determinada droga respecto de los métodos que evalúan a las demás (tratamiento droga dependiente y no método dependiente). No obstante, la reincidencia de eventos fue elevada (48% a 4 años), al igual que la suspensión por efectos colaterales (40%), por lo que se plantea la conveniencia del cardiodesfibrilador en este tipo de enfermos.

#### AVID (*Antiarrhythmic versus Implantable Defibrillator*) (34)

Este estudio, fundamental por la cantidad de pacientes enrolados, demostró la superioridad del CDI sobre las drogas antiarrítmicas clase III, especialmente amiodarona, pero no se hallaron diferencias tan importantes como se esperaba.

Se concluyó que el CDI disminuyó la mortalidad en un 39% el primer año, 27% el segundo y 31% el tercero. El hecho de referirse en distintos multicentros a "disminución de la mortalidad" en lugar de "aumento de la sobrevida", hace que los resultados parezcan más significativos de lo que en realidad son. Lo clarificaremos con un ejemplo: si una determinada población tiene una sobrevida del 80% en un determinado período (y, lógicamente, una mortalidad del 20%), cualquier tratamiento que incremente en un 5% la sobrevida (del 80% al 84%) disminuye 20% la mortalidad (de 20 a 16%). Como puede verse, la disminución de la mortalidad es cuatro veces mayor que el aumento de la sobrevida. Esto sucede en todo grupo cuya mortalidad sea menor al 50%.

En el caso del AVID, en el primer año la sobrevida con drogas fue 82,6% y con CDI 89,3% siendo la diferencia 6,7%. En el segundo año fue de 75,6% *vs* 81,6%. En este caso la diferencia fue del 6% y por lo tanto, respecto al primer año, el CDI no sólo no aumentó



la proporción sino que la disminuyó. En el tercer año fue de 64,7% vs 75,4%, con una diferencia del 10,7%, lo que da un promedio anual de aumento de la sobrevida del 3,57%.

Otro hecho importante de destacar es que el 42% de los pacientes con CDI tomaba betabloqueantes *versus* el 17% en la rama de drogas. No obstante, la sobrevida promedio en tres años de seguimiento fue de 2,59 años en el grupo CDI *versus* 2,38 en el grupo de tratamiento farmacológico, lo que arroja solamente una diferencia de 76 días a favor del CDI. Es muy probable que en seguimientos más prolongados, y grupos más seleccionados, la diferencia sea mayor.

#### CASH (*Cardiac Arrest Study in Hamburg*) y CIDS (*Canadian Implantable Defibrillator Study*) (35, 36)

Para analizar con mayor oportunidad estos estudios presentados en el *meeting* del American College of Cardiology en Atlanta, USA, en marzo de 1998, es prudente esperar a que sean publicados.

No obstante, en el transcurso de su presentación se informó que en el CASH, si bien el CDI disminuyó la mortalidad del 19,6% al 12,1% a 2 años (37%), la diferencia fue escasamente significativa ( $p = 0,047$ ). Se trataba de una población con una FEy promedio de 46%, 44% y 47% para los grupos CDI, amiodarona y metoprolol respectivamente. Por otra parte es probable que tenga influencia el hecho de haber realizado previamente ATC o CRM a todos los pacientes que lo requiriesen. Llamó la atención también la similar mortalidad entre los grupos tratados con amiodarona o con metoprolol. Debe recalcarse que la disminución de la tasa de muerte súbita sí fue manifiestamente significativa en este estudio (2% CDI *versus* 11% con drogas).

En el CIDS, se redujo un 20% la mortalidad a tres años, pero la diferencia no fue significativa ( $p = 0,072$ ). Esto a pesar de que el 30% de los pacientes con CDI recibían amiodarona. Es probable, en este caso, que la diferencia radique en la inclusión no sólo de pacientes fallecidos súbitamente por FV o TV no tolerada sino también de pacientes portadores de TV rápida, presincope y con baja fracción de eyección, e incluso pacientes con síncope de origen desconocido pero inducibles a TV sostenida en el EEF.

En conclusión, está claro, a partir de los estudios analizados, que las arritmias ventriculares aisladas, e incluso fenómenos repetitivos hasta TVNS, en el contexto de un corazón sano, o incluso enfermo pero con buena fracción de eyección, no requieren tratamiento antiarrítmico. El CAST demostró —aunque no era su propósito original— que las drogas antiarrítmicas pueden ser más perjudiciales que beneficiosas aun cuando reduzcan las arritmias, lo cual reafirma la importancia del sustrato.

En los estudios de pacientes pos-IAM, el BASIS

fue el primer multicéntrico en utilizar amiodarona con resultados positivos, en especial en presencia de una buena fracción de eyección. Si bien no se obtuvieron resultados tan alentadores respecto de la disminución de la mortalidad total en estudios más recientes como el EMIAT y el CAMIAT, la droga fue beneficiosa en determinados subgrupos, que ya fueron analizados, y a diferencia de otros antiarrítmicos, nunca fue perjudicial, por lo que es de elección en pacientes con arritmias ventriculares frecuentes o repetitivas y baja fracción de eyección.

En el caso de la TVNS nuestra principal discrepancia con el MADIT es que se deben volver a testear los pacientes que toman amiodarona una vez que estén impregnados con la droga antiarrítmica. Si bien la probabilidad de que el EEF dé negativo no supera el 20% o el 30%; en estos casos la probabilidad de que se repita una TV sostenida es sumamente baja y no se justificaría el cardiodesfibrilador automático implantable.

En los estudios de insuficiencia cardíaca también hay discrepancias, aunque no en los pacientes no coronarios. Al igual que en los casos pos-IAM, la amiodarona demostró ser una droga segura que puede ser utilizada cuando sea necesaria.

En los casos con taquicardia ventricular sostenida no hay estudios multicéntricos en los que no se incluyan también pacientes resucitados de muerte súbita, por lo que también expondremos nuestro criterio personal.

Teniendo en cuenta que se trata de pacientes con enfermedad cardíaca orgánica en quienes se han descartado causas agudas, reversibles o modificables, en todos los casos se realiza un estudio electrofisiológico completo y se da especial valor a la fracción de eyección. Si la misma es baja y no se puede inducir TVS, se implanta directamente un CDI, teniendo en cuenta que no se puede evaluar la efectividad de ninguna droga, sea por inducción electrofisiológica o mediante registros electrocardiográficos prolongados (Holter, ECG transtelefónico, etc.). Si fuera inducible se impregna con amiodarona y se vuelve a testear para determinar si continúa con la misma droga o se implanta un CDI.

Si la fracción de eyección es aceptable, la diferencia es que se pueden utilizar betabloqueantes, e incluso hay pacientes en quienes es posible realizar la ablación del circuito de microentrada intraventricular (electrofisiológicamente exitosas), o cirugía (infartectomía o aneurismectomía). Si no es inducible, y la TVS es hemodinámicamente inestable, también se le coloca un CDI.

Respecto del CDI existen algunas situaciones claras en las que el implante no debe ser indicado: aquellos con una causa precipitante evidente, como un infarto documentado, hipokalemia severa, proarrit-

mia en el caso de drogas antiarrítmicas (habitualmente quinidínicas) indicadas para prevenir una taquiarritmia supraventricular u otras drogas arritmogénicas (algunos antihistamínicos, antibióticos, corticoides, etc.) y tampoco en el 10%-12% de los pacientes que salen de una MS con severo daño neurológico irreversible.

Es indudable, en este momento del conocimiento, que existen algunas indicaciones indiscutibles para los CDI: 1) muerte súbita (TV/FV documentada); 2) TV sostenida sincopal (siempre que otros tratamientos hayan demostrado ser inefectivos); 3) síncope con enfermedad cardíaca, baja FEy, inducible y no suprimible; 4) TV sostenida y, aunque tolerada, refractaria al tratamiento médico testeado mediante electrofisiología, con baja FEy; y 5) TV no sostenida con baja FEy, inducible y refractaria, en nuestra opinión, a la amiodarona (MADIT). Por otra parte, es necesario tener muy en cuenta el concepto de causas competitivas de muerte: cuando la enfermedad miocárdica es muy severa, resolviendo una de las causas (la arritmia) se prolonga escasamente la vida, tal como ha sido publicado en esta revista en 1995 por el Dr. Coumel y col (38) y como también lo demuestra el estudio AVID, que ya ha sido explicado.

Con todo, las indicaciones de implante de CDI se extienden a medida que aumentan las investigaciones y éstos se hagan cada vez más accesibles y tecnológicamente más adecuados.

En síntesis, no siempre los estudios multicéntricos arrojan el resultado esperado y muchas veces, ya sea por la población elegida o por la metodología utilizada, arrojan más dudas que certezas. Sólo un conocimiento profundo de los mismos, y su cuidadosa aplicación en los pacientes seleccionados, permiten al médico definir cuál es el tratamiento adecuado en cada caso: si drogas antiarrítmicas —predominantemente la amiodarona y en segundo lugar sotalol o metoprolol— o cardiodesfibrilador automático implantable o, lo que es cada vez más común, ambas. Hay que recordar, como lo dijera el Dr. Bramah Singh, que tratamos las arritmias por múltiples razones, pero no debemos matar al paciente en el intento. Por último, citando a Mark Twain, la diferencia entre la ficción y la realidad es que la ficción, para ser creíble, debe tener sentido común.

## SUMMARY

### LARGE MULTICENTER TRIALS: BEHAVIORS DETERMINANTS OR DOUBT GENERATORS?

**Sudden death has been a subject of special interest in medicine for years and particularly in the last decades. This is due to the fact that 20% of the**

**natural deaths and 50% of cardiac deaths are sudden, although only 40% of the later has a previous cardiopathy diagnosis. It is in most cases the first sign of the sickness. Sudden death is not only caused by arrhythmias. Ischaemia, autonomic disbalance and low left ejection fraction are also important factors. Having in mind that 75-80% of that kind of deaths are due to ventricular tachycardia or ventricular fibrillation, the importance of its treatment and prevention is quite evident. However, this treatment not always gives the expected results and occasionally can worsen its natural evolution. It is necessary define a rational treatment criteria. Nowadays there is a general consensus that once the reversible causes have been discarded, the treatment is amiodarone versus implantable cardioverter defibrillator. It is convenient to analyze what has been published because at least it is not that clear. Regarding this there are large multicenter trials which seem to be the proper way and tend to solve this problem. The purpose of this paper is to deeply analyze those multicenter trials to emphasize its conclusions.**

*Key words* Multicenter trials - Sudden death - Amiodarone - Implantable defibrillator

## BIBLIOGRAFIA

1. Kannel WB, Abbot RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction: An update on the Framingham study. *N Engl J Med* 1984; 311: 1144-1147.
2. Gillum RF. Sudden coronary death in the United States 1980-1985. *Circulation* 1989; 79: 756-765.
3. Thomas A, Knapman P, Krikler D y col. Community study of the causes of "natural" sudden death. *Br Med J* 1988; 297: 1453-1456.
4. Kannel WB, Doyle JT, McNamara PM. Precursors of sudden coronary death: Factors related to the incidence of sudden death. *Circulation* 1975; 57: 606-613.
5. Goldberg RJ. Declining out-of-hospital sudden coronary death rates. *Circulation* 1989; 79: 1369-1373.
6. Goldman L, Cook EF. The declining in ischemic heart disease mortality rates. *Ann Int Med* 1984; 101: 825-836.
7. Beta Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. Mortality results. *JAMA* 1982; 247: 1707-1715.
8. Peters RW. Propranolol and the morning increase in sudden cardiac death (The Beta Blockers Heart Attack Trial Experience). *Am J Cardiol* 1990; 66: 57G-59G.
9. Norwegian Multicenter Study Group. Timolol induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981; 304: 801-806.
10. ISIS I Collaborative Group. Randomized trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 2: 57-66.
11. Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-1435.
12. Gang E, Lew AS, Hong M. Decrease incidence of late potentials after successful thrombolytic therapy of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 712-716.

13. Bayes de Luna AB, Viñolas Prat X, Guindo Soldevila. Muerte súbita. *Rev Argent Cardiol* 1994; 62 (5): 453-462.
14. Acunzo RS, Halpern MS, Konopka IV y col. Muerte súbita ambulatoria. *Rev Argent Cardiol* 1997; 65 (5): 551-561.
15. Bigger JT, Fleiss JL, Kleiger R. The Multicenter Post Infarction Program: The relationship between ventricular dysfunction and mortality in the years after myocardial infarction. *Circulation* 1984; 69: 250-258.
16. Moss AJ, Bigger JT Jr, Odoroff CL. Post infarction risk stratification. *Prog Cardiovasc Dis* 1987; 29: 389-412.
17. Burkart F, Pfister M, Kiowski W y col. Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival (BASIS). Effect of antiarrhythmic therapy on mortality in survivors of myocardial infarction with asymptomatic complex ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1711-1718.
18. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial: Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide or placebo. *N Engl J Med* 1991; 324: 781-788.
19. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II. Effect of antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 227-233.
20. Ceremunzynski L, Kleczar E, Krzeminska-Pakula M. Effect of amiodarone on mortality after myocardial infarction: a double blind, placebo-controlled pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1056-1062.
21. (CAMI Investigators). Myocardial infarction patients in the 1990s - Their risk factors, stratification and survival in Canada: The Canadian Assessment of Myocardial Infarction Study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1119-1127.
22. Moss AJ, Hall WJ, Cannonn DS. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-1940.
23. Julian DJ, Camm AJ, Frangin G y col. Randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction (EMIAT). *Lancet* 1997; 349: 67-74.
24. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R y col. Randomized trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarizations (CAMIAT). *Lancet* 1997; 349: 675-682.
25. Bigger TJ 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: 1569-1575.
26. Spaulding CM, Luc-Marie J, Rosenberg A y col. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997; 336: 1629-1633.
27. Garguichevich JJ, Ramos JL, Gambarte AJ y col e investigadores del EPAMSA. Efectos de la amiodarona sobre la mortalidad en pacientes con miocardiopatía dilatada, baja fracción de eyección y arritmias ventriculares complejas asintomáticas: Estudio Piloto Argentino de Muerte Súbita y Amiodarona (EPAMSA). *Rev Fed Arg Cardiol* 1993; 22: 73-80.
28. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO y col, por el Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardíaca en Argentina. Randomized trial of low dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994; 344: 493-498.
29. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO y col. Efecto de la amiodarona sobre la mortalidad en la insuficiencia cardíaca severa. Anatomía de un ensayo clínico controlado. *Rev Argent Cardiol* 1994; 62 (2): 207-211.
30. Singh SN, Fletcher RD, Fischer SG, 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.
31. Nul DR, Doval HC, Grancelli HO y col, on Behalf of the GESICA-GEMA Investigators. Heart rate is a marker of amiodarone mortality reduction in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1199-1205.
32. Mason JW, for the Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring (ESVEM) Investigators. A comparison of electrophysiologic testing with Holter monitoring to predict antiarrhythmic drug efficacy for ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1993; 329: 445-451.
33. Green HL, for the CASCADE Investigators. Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest (the CASCADE study). *Am J Cardiol* 1993; 72: 280-287.
34. The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576-1583.
35. Kuck H, presentación del Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH) en la sesión especial 405: Late Breaking Trials I: Heart Failure and Arrhythmia, en la 47<sup>th</sup> Annual Scientific Section del American College of Cardiology, Atlanta, marzo 1998 (aún no publicado).
36. Connolly S, presentación del Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS) en la sesión especial 405: Late Breaking Trials I: Heart Failure and Arrhythmia, en la 47<sup>th</sup> Annual Scientific Section del American College of Cardiology, Atlanta, marzo 1998 (aún no publicado).
37. Andersen D, Steinbeck G, Brugeremann T y col. Can the MADIT results be applied to myocardial infarction patients at hospital discharge? (abstract 1134-128). *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (2) (Suppl A): 308.
38. Coumel P, Leenhardt A. Indicaciones de la desfibrilación implantable. *Rev Argent Cardiol* 1995; 63 (3): 209-217.