

# Todos los pacientes con deterioro severo de la función ventricular (fracción de eyección < 35%) deben recibir un cardiodesfibrilador implantable

## Agonista

ENRIQUE FAIRMAN<sup>MTSAC, 1</sup>

Aproximadamente el 60% de los fallecimientos por causa cardíaca en la población adulta son súbitos. (1) La mayoría ocurren en individuos sin antecedentes de cardiopatía y hoy resulta imposible identificar previamente a aquellos que tendrán muerte súbita. El control de los factores de riesgo, la consulta temprana ante la sospecha de síntomas de cardiopatía y la mejora en la asistencia del paro cardiorrespiratorio son las medidas que pueden adoptarse en la población general. En cambio, al identificar subpoblaciones de riesgo es posible tomar medidas concretas. El nicho donde se concentra la mayor incidencia de muerte súbita es la insuficiencia cardíaca y más precisamente en pacientes con deterioro de la función ventricular. Dado el sistemático fracaso de las drogas antiarrítmicas, el cardiodesfibrilador implantable (CDI) aparece como el mejor complemento a las drogas útiles en la insuficiencia cardíaca para prevenir la muerte súbita y permitir una prolongación de la vida.

Excluimos de esta controversia a la prevención secundaria, donde no se plantean dudas sobre su indicación, a los pacientes muy sintomáticos y con expectativa de vida menor de un año en los que no parece razonable la indicación del dispositivo, también a los pacientes en fase precoz luego de un infarto (los primeros 45 días) y a aquellos recientemente sometidos a cirugía de revascularización miocárdica, ya que la evidencia no demostró beneficio. (2, 3)

Repasaremos los estudios y luego nos adentraremos en lo que constituye el núcleo de la controversia. *¿Es posible identificar subgrupos con baja fracción de eyección en los que no sea necesario el dispositivo?*

### VEAMOS LA EVIDENCIA

Por el número de pacientes reclutados y la importancia de sus resultados, los estudios MADIT II (4) y SCD-HeFT (5) se constituyen en los más citados. Los dos trabajos tienen en común el hecho de que el único método complementario exigido fue la evaluación de la fracción de eyección. El MADIT II incluyó 1.232 pacientes con fracción de eyección  $\leq 30\%$  y antecedente de IAM. El 36% de ellos se encontraban en clase funcional I. El seguimiento promedio fue de 20 meses y la mortalidad total se redujo del 19,8% en el

grupo control al 14,2% en el grupo CDI (RRR 31%, IC 95% 7 a 49%;  $p = 0,016$ ). En este seguimiento fue necesario el implante de 17 dispositivos para evitar una muerte. La reducción de la muerte súbita alcanzó el 67%.

El SCD-HeFT comparó CDI *versus* amiodarona o placebo en 2.521 pacientes con IC clase II-III y fracción de eyección  $\leq 35\%$ . El promedio de seguimiento fue de 45 meses. El 70% de los pacientes se encontraban en clase II. El 48% eran no isquémicos. La amiodarona no brindó beneficio y el uso del CDI redujo la mortalidad global del 29% en el grupo placebo al 22% en el grupo CDI (RRR 23% IC 97,5%; 4 a 38,  $p = 0,007$ ).

En este estudio, para evitar un fallecimiento fue necesario implantar 14 dispositivos.

La Tabla 1 muestra un metaanálisis (6) que incluye todos los estudios publicados que compararon en forma aleatoria CDI *versus* control. La reducción del riesgo relativo de todos los estudios de prevención primaria en forma global es del 22% (IC 95% 11 a 32).

El metaanálisis muestra coherencia en todos los resultados, la magnitud de la evidencia parece definitiva, los consensos de expertos lo clasifican como clase I o IIa; sin embargo, la indicación del CDI no se aplica en todos los pacientes que reúnen los criterios para recibirlo. Probablemente, con otros tratamientos la magnitud de esta evidencia resultaría suficiente; pero no es el caso del CDI. Es un procedimiento invasivo y fundamentalmente muy oneroso; su implante no conlleva beneficios en la fisiopatología de la enfermedad ni mejora la calidad de vida. ¿Simplemente reduce la mortalidad!

Las indudables limitaciones de este dispositivo han estimulado la necesaria búsqueda de herramientas que permitan seleccionar dentro de los pacientes de alto riesgo a aquellos con riesgo menor en quienes no habría beneficio con el CDI.

### ANALICEMOS LA INFORMACIÓN DISPONIBLE

La fracción de eyección es un método con muchas limitaciones. Tiene variabilidad por el método, por el operador, pero también es biológicamente variable en un mismo paciente. De todas maneras, los estudios de manera contundente demuestran que a peor fracción de eyección, mayor riesgo de muerte y consecuente-

Estudio	Mortalidad		OR (IC 95%)
	CDI	Control	
AMIOVIRT (19)	11,76	13,46	0,86 (0,27-2,73)
CABG-Patch (3)	23,3	21	1,15 (0,84-1,57)
CAT (20)	8	3,7	2,19 (0,42-11,3)
DEFINITE (7)	12,2	17,4	0,66 (0,4-1,11)
DINAMIT (2)	18,67	16,96	1,12 (0,76-1,67)
MADIT (21)	15,8	38,6	0,32 (0,17-0,60)
MADIT II (4)	14,15	19,8	0,66 (0,5-0,9)
SCD-HeFT (5)	21,95	28,8	0,7 (0,56-0,87)
<b>Total</b>	<b>18,2</b>	<b>22,7</b>	<b>0,78 (0,68-0,89)</b>

**Tabla 1.** Metaanálisis de estudios aleatorizados que comparan CDI *versus* control en prevención primaria

mente de muerte súbita. Sin embargo, en el paciente individual, más importante que el valor numérico de la fracción de eyección es la detección del grave compromiso de la función ventricular que constituye el predictor más poderoso de mortalidad, unánimemente empleado en los estudios de prevención primaria con CDI.

Realmente se trata de un método limitado y resulta imperioso que existan alternativas superadoras; el tema es que desafortunadamente aún no las hemos encontrado.

#### EN BUSCA DE MEJORAR LA ESPECIFICIDAD

*Origen de la miocardiopatía:* el estudio SCD-HeFT preestableció el análisis comparativo entre miocardiopatía isquémica y no isquémica. No hubo interacción entre el origen de la miocardiopatía y el efecto del CDI ( $p = 0,68$ ). La magnitud del beneficio fue comparable en ambos grupos.

*Clase funcional:* el SCD-HeFT mostró beneficio sólo en la clase funcional II. Este resultado no es coherente con subanálisis de estudios previos; análisis retrospectivos del MADIT II no encuentran diferencias en la magnitud del beneficio en relación con la clase funcional. Por el contrario, el estudio DEFINITE (7) encuentra que aquellos en clase III tuvieron mayor beneficio con el CDI.

Un metaanálisis realizado por Al Khatib y colaboradores (8) muestra que el riesgo es similar en clase funcional I-II o en clase III. De acuerdo con la información disponible, no parece adecuado seleccionar la indicación por clase funcional.

*Puntajes clínicos de riesgo:* los estudios MUSTT y MADIT II han desarrollado *scores* usando variables clínicas donde el puntaje bajo seleccionó subgrupos de bajo riesgo. El MADIT II confeccionó un *score* con seis variables marcadoras de alto riesgo a las que otorgó un punto a cada una (edad  $\geq 72$  años, fracción de eyección  $\leq 25\%$ , fibrilación auricular, clase funcional  $\geq III$ , creatinina  $\geq 1,4$  mg/dl y QRS  $> 0,13$  mseg). El CDI no demostró beneficio con *score* de 0 (HR 3,2;  $p = 0,16$ ) y lo demostró en aquellos con 1-2 (HR 0,54;  $p < 0,01$ ) y  $> 3$  factores de riesgo (HR 0,55;  $p < 0,01$ ). (9)

El estudio MUSTT tuvo hallazgos similares. (10) Como hipótesis generadora de un nuevo ensayo, es muy atractiva.

*Ancho del QRS:* el análisis del QRS en el MADIT II mostró una tendencia a mayor beneficio a mayor ancho del QRS; sin embargo, no alcanzó significación estadística. En forma retrospectiva se identificó un punto de corte: QRS mayor de 0,12 seg (excluidos aquellos con marcapasos previo). En estos pacientes había mayor beneficio con el CDI. Sin embargo, con la producción de un cambio tan insustancial como *mayor o igual* a 0,12 el beneficio se neutraliza. (11)

#### MÉTODOS ESPECÍFICOS PARA LA DETECCIÓN DE ARRITMIA

Los estudios en prevención primaria que incluyeron otros marcadores de riesgo arrítmico agregados a la valoración de la fracción de eyección reclutaron un número menor de pacientes (a excepción del CABG-Patch de resultado negativo) y la magnitud de sus resultados no hace suponer que se hubiera logrado mayor eficacia en la indicación.

*Valor del hallazgo de arritmia en un registro Holter:* el valor predictivo del registro Holter en los estudios con disfunción ventricular no es unánime. En general, podemos presumir que su alta prevalencia le quita valor pronóstico; cuando se demostró utilidad, en general fue para detectar muerte global y no muerte súbita y en el estudio GESICA, donde la arritmia ventricular fue predictora de muerte súbita, su especificidad alcanzó el 42%. (12)

*Valor del estudio electrofisiológico (EEF):* el EEF positivo identifica a pacientes con mayor mortalidad cardíaca y más riesgo de muerte súbita, como lo muestra el registro MUSTT. (13) Sin embargo, el valor del EEF se pierde cuando analizamos sólo aquellos con deterioro severo de la función ventricular (Fey  $< 30\%$ ). En un análisis del MADIT II (14) se observó que entre los pacientes asignados a CDI el EEF no permitió identificar riesgo de muerte súbita, ya que a lo sumo se encontró que quienes como evento padecieron taquicardia ventricular habían tenido EEF(+) y en quie-

nes sufrieron fibrilación ventricular el estudio había sido negativo. Pero la tasa de eventos fue similar.

*Análisis de alternancia por microvoltajes de la onda T (MWTa):* recientemente se han publicado datos atractivos de la evaluación de la capacidad predictiva del MWTa para predecir riesgo de muerte en pacientes con disfunción ventricular. (15) Chow y colaboradores, (16) en un estudio de cohorte, sugieren que en pacientes con miocardiopatía isquémica y fracción de eyección menor del 35% la ausencia de MWTa permitiría seleccionar un subgrupo de menor riesgo, donde el CDI no sería beneficioso (representan aproximadamente el 33% de los pacientes incluidos) y con la ventaja adicional de que por tratarse de un estudio no invasivo podría realizarse en forma periódica en los negativos para que en caso de que dejaran de serlo se les implantara el dispositivo. En caso de que estos datos se confirmen y puedan aplicarse también en pacientes con disfunción ventricular severa (Fey < 30%), el método resulta promisorio.

La resonancia magnética, al mostrar parches de cicatriz en el miocardio, puede identificar mayor riesgo de desarrollo de arritmias; sin embargo, también la información disponible aún es limitada.

## CONCLUSIONES

Dado el fracaso de las drogas antiarrítmicas, el CDI representa un aporte muy valioso para prevenir la muerte súbita en el paciente con disfunción ventricular severa correctamente medicado. Evidentemente, este dispositivo es limitado porque no actúa sobre el sustrato, sino sobre la consecuencia. Aquellos que tuvieron descarga efectiva del CDI en general son pacientes más graves y tendrán peor pronóstico. (17, 18) De todas maneras, es incuestionable que salva vidas (o al menos las prolonga). La fracción de eyección, aun con sus limitaciones, sigue siendo el mejor predictor de mortalidad total y también de muerte súbita en valores absolutos, por lo que la identificación de candidatos por fracción de eyección es lógica.

Indudablemente se trata de un método imperfecto, con baja sensibilidad (porque la mayoría de las muertes súbitas suceden en pacientes con mayor fracción de eyección; sin embargo, no es posible identificarlos por su baja incidencia) y limitada especificidad (alrededor del 20% de los pacientes con CDI que requerirán el dispositivo).

Sin embargo, el problema que aún no tuvo respuesta satisfactoria es cómo mejorar la especificidad para tener una indicación más efectiva (llevado a un extremo, sería que se implante sólo en quienes lo requerirán). Los instrumentos de los que disponemos en la actualidad –si bien son promisorios–, especialmente el MWTa, no han sido validados en forma suficiente. Por lo tanto, resulta claro que el CDI deberá indicarse en todos los pacientes con disfunción ventricular severa, ya que hoy por hoy cualquier tipo de selección parece arbitraria.

## BIBLIOGRAFÍA

- Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001;104:2158-63.
- Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al; DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481-8.
- Bigger JT Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1569-75.
- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.
- Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-37.
- Fairman E, Bochoeyer A. Muerte Súbita. En: Doval H, Tajer C. Evidencias en Cardiología IV. Ediciones GEDIC; 2005. p. 635-67.
- Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, et al; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151-8.
- Al-Khatib SM, Sanders GD, Mark DB, Lee KL, Bardy GH, Bigger JT, et al; Expert panel participating in a Duke Clinical Research Institute-sponsored conference. Implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular dysfunction: randomized trial evidence through 2004. *Am Heart J* 2005;149:1020-34.
- Vyas A, Moss A, Zareba W, Hall W, Mc Nitt S. Risk stratification of MADIT-II patients for predicting mortality and ICD benefit. *Circulation* 2004;110:III-503.
- Buxton AE, Lee KL, Hafley GE, Prystowsky EN, Josephson ME, Fisher JE, et al. A simple model using the MUSTT database can stratify total mortality and sudden death risk of coronary disease patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:425A
- Moss AJ; MADIT-II. MADIT-II: substudies and their implications. *Card Electrophysiol Rev* 2003;7:430-3.
- 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 Investigators. *Circulation* 1996;94:3198-203.
- Buxton AE, Lee KL, DiCarlo L, Gold MR, Greer GS, Prystowsky EN, et al. Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:1937-45.
- Daubert JP, Zareba W, Hall WJ, Schuger C, Corsello A, Leon AR, et al; MADIT II Study Investigators. Predictive value of ventricular arrhythmia inducibility for subsequent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation in Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:98-107.
- Gehi AK, Stein RH, Metz LD, Gomes JA. Microvolt T-wave alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:75-82.
- Chow T, Kereiakes DJ, Bartone C, Booth T, Schloss EJ, Waller T, et al. Microvolt T-wave alternans identifies patients with ischemic cardiomyopathy who benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:50-8.
- Moss AJ, Greenberg H, Case RB, Zareba W, Hall WJ, Brown MW, et al; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II

(MADIT-II) Research Group. Long-term clinical course of patients after termination of ventricular tachyarrhythmia by an implanted defibrillator. *Circulation* 2004;110:3760-5.

18. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, et al; The SCD-HeFT Investigators. Mortality after appropriate and inappropriate shocks in SCD-HeFT. *Heart Rhythm* 2006; 3:S40. Abstract.

19. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, et al; AMIOVIRT Investigators. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic

nonsustained ventricular tachycardia- AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1707-12.

20. Bansch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002;105:1453-8.

21. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933-40.

## Antagonista

RUBÉN LAIÑO<sup>MTSAC, 1</sup>

El motivo de esta controversia es el análisis de grupos de alto riesgo, con una incidencia elevada de muerte súbita (MS), con marcadores de riesgo arrítmico o sin ellos, portadores de miocardiopatía dilatada isquémica (MCDI) o no isquémica (MCDNI), todos con fracción de eyección (Fey) baja. Afortunadamente, estos grupos son de baja prevalencia en la población y su aumento se produce con la edad. En ellos ocurre, relativamente, el mayor número de MS y su prevención es difícil. (1)

La MS, cuya incidencia oscila entre el 30% y el 50% de la mortalidad total, es proporcionalmente mayor en los subgrupos con mejor capacidad funcional, como lo demuestran numerosos estudios. (2)

En la puesta al día 2006 de las guías de implante de CDI ACC/AHA/ESC para pacientes con arritmias ventriculares o no y prevención de MS (3) se consensuó que la terapia primaria con CDI está recomendada en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) previo de más de 40 días, fracción de eyección < 30%, tratamiento médico óptimo y expectativa de vida mayor de un año (clase I, nivel A); los pacientes portadores de miocardiopatía dilatada no isquémica (MCDNI) se ubican en clase I, nivel B. Cuando se dividen en clase funcional (CF), las guías incurren en inconsistencias y diferencias entre ACC/AHA y ESC (referencia citada, p. 2105). Esto no es de extrañar. De los estudios que se analizarán, en el MADIT II la mayor diferencia se observó en CF I, en el SCD-HeFT en CF II (no significativa en CF III) y en el DEFINITE, sólo en CF III!

No hay indicación de clase I de colocar un CDI en CF I o IV y en la MCDNI sólo se puede llegar a esta indicación a través de metaanálisis, dado que ningún estudio multicéntrico arrojó diferencia significativa.

Es conocido además que la determinación de clase funcional en muchos casos es dificultosa y subjetiva,

así como frecuentemente las pruebas funcionales no se corresponden con ella.

Esto dificulta la indicación de CDI sobre la base de la clase funcional.

De modo que, sin entrar aún en un análisis profundo de estas decisiones, la respuesta al título de esta controversia sería negativa.

Como los estudios multicéntricos son el principal soporte de las guías, se hará un análisis crítico de ellos.

### ESTUDIOS MULTICÉNTRICOS, VERDADES PARCIALES Y ORIGEN DE CONCEPTOS QUE RESALTAN DETERMINADOS ASPECTOS DE LA REALIDAD

Si con un método A la mortalidad es del 2% y con un método B es del 4%, A disminuyó la mortalidad el 50%, pero la sobrevida sólo aumentó el 2%. La primera cifra es mucho más impactante que la segunda, aunque expresen lo mismo. De 100 pacientes, 96 se beneficiarán con cualquiera de los dos métodos y esto es así porque la mayoría no alcanza el punto final (en general, mortalidad en estos estudios) mientras dura el estudio.

Así, debería evitarse optar en forma absoluta por la siguiente disyuntiva: si se elige una opción, el paciente sobrevive y si se elige la otra, no. *El 96% en este ejemplo sobrevive con cualquiera de las dos.* Esto se conoce como reducción de riesgo relativo y reducción de riesgo absoluto (en este ejemplo extremo, 50% versus 2%).

Además, ¿cómo saber en prevención primaria quiénes sufrirán eventos?

Lo antedicho lleva al concepto de *eficacia* y *eficiencia*.

La *eficacia* es la capacidad de actuar "en la población que tiene eventos".

La *eficiencia* es la capacidad de obtener resultados "en la población tratada" (lo que desemboca en la ecuación costo-beneficio).

<sup>MTSAC</sup> Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

<sup>1</sup>Miembro del equipo de Electrofisiología y Arritmias del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires  
Ex Director del Consejo de Electrocardiografía, Electrofisiología, Arritmias y Marcapasos de la SAC

En un individuo coinciden, pero en la población en estudio, la coincidencia es mayor a medida que aumenta la mortalidad, que sería total si fuese del 100% en el período analizado.

Finalmente, hay que recordar que reemplazar una forma de muerte por otra en un período corto neutraliza el beneficio de un tratamiento.

El CDI es muy eficaz, ¿pero es realmente efectivo?

**Subgrupos**

Con respecto al concepto de verdades parciales, los estudios multicéntricos (EM) están divididos en subgrupos (que tomados en forma aislada probablemente no sean significativos) y a alguno de ellos pertenece un paciente determinado (p. ej., ¿en MCD es lo mismo una mujer hipertensa y fibrilada que un varón normotenso y en ritmo sinusal? ¿O que tengan 65 u 80 años?

**Intención de tratamiento**

Para un EM es correcto, pues es lo mismo si en un paciente una droga es ineficaz o no es tolerada; el resultado es que no se puede utilizar. Pero, ¿se puede extrapolar esto a un paciente que tolera la droga? Por ejemplo, en el estudio MADIT, (4) en la última consulta, en la rama amiodarona sólo la tomaban el 54% de los pacientes. ¿Esto es extrapolable a la práctica diaria?

**LOS ESTUDIOS MULTICÉNTRICOS**

No es el objetivo hacer un análisis pormenorizado de estos estudios, pero evaluemos algunos aspectos que ayudarán a tener una visión más crítica (Tabla 1).

**Miocardiopatía dilatada isquémica** (véase Tabla 1)

*Estudios MADIT (4) y MUSTT (5)*

No me referiré a estos dos estudios ya que han sido extensamente analizados, (6) dada su antigüedad, de 11 y 7 años.

Por otra parte, el estudio MUSTT incluye pacientes con Fey < 40%, de manera que una parte de su

población (Fey entre 35% y 40%) no corresponde a esta controversia.

*Estudio CABG-Patch (7)*

Este estudio, en el que se compara CDI *versus* control, de resultado neutro, se realizó en pacientes con Fey baja, revascularización quirúrgica completa y presencia de potenciales ventriculares tardíos.

Teniendo en cuenta el bajo valor predictivo positivo de éstos (17-20%), a diferencia de la TVS espontánea o inducida, la significación estadística disminuye. Por otro lado, si se tiene en cuenta que aproximadamente el 50% de las muertes súbitas son debidas a obstrucción coronaria aguda, (8) se realza el valor de la revascularización miocárdica.

*MADIT II (9)*

Este estudio, dada la gran población que involucra (1.232 pacientes), es el más importante realizado en coronarios. La antigüedad del IAM debía ser mayor de 30 días, pero el tiempo promedio de enrolamiento posIAM fue de 81 meses. Se dividió 2:1 a CDI y control.

A los tres años hubo un 22% de mortalidad en el grupo CDI *versus* el 31% en el control, lo que representó una reducción del 29% en la mortalidad. En el primer año no hubo diferencia.

El aumento de sobrevida fue menos impactante (9%, es decir, 3% anual). De este modo, cada 100 CDI implantados, 3 pacientes van a ser beneficiados, en promedio, por año. Sin embargo, la diferencia tiende a aumentar a medida que transcurre el tiempo.

Éste es el real beneficio y es el que se debe tener en cuenta cuando se indica un CDI.

Debido a ello, es imperiosa la búsqueda de marcadores para identificar a los pacientes de mayor riesgo.

Otro hecho llamativo es que en el primer año se superpongan las curvas, ya que es en los primeros seis meses posIAM cuando la incidencia de muerte súbita es más alta.

Quizás por tratarse de un estudio aleatorizado se les colocó un CDI a pacientes en alto riesgo. Esto es correcto desde el punto de vista del estudio, pero ¿se pueden sacar conclusiones clínicas si el riesgo de mor-

**Tabla 1.** Características de los estudios multicéntricos

Estudio	Población	No P	Fey	Seguimiento	RRR
MADIT	IAM previo, TVNS, inducible	196	≤ 35%	27 m	59%
MUSTT	Idem	704	≤ 40%	39 m	58%
CABG-Patch	CRME, CGSP +	900	< 35 %	32 m	Neutro
MADIT II	IAM previo	1.232	< 30%	20 m	31%
DINAMIT	IAM 4-40 días, Sdnn < 70 ms	674	< 35%	30 m	Neutro
CAT	MCDNI reciente	104	< 30%	24 m	Neutro
AMIOVIRT	MCDNI, TVNS	103	< 35%	36 m	Neutro
DEFINITE	MCDNI, > 10 EV / h o TVNS	458	< 35%	29 m	35%
SCD-HeFT	MCDNI, MCDI, CF II-III	2.521	< 35%	48 m	23%
COMPANION	IC CF III-IV, QRS > 120	1.520	< 35%	16 m	36%

talidad por progresión de insuficiencia cardíaca es muy alto?

Además, el 87% de los pacientes habían sufrido el IAM hacía más de seis meses; por lo tanto, ¿qué se hace en ese periodo?

La Fey promedio fue del 23%, muy por debajo del punto de corte para ingresar.

También es para tener en cuenta que a los tres años sólo cumplían los requisitos 110 pacientes en el grupo CDI y 65 en el control, lo cual representa el 14% de la población original.

**Análisis por subgrupos:** la edad promedio fue de  $65 \pm 10$  años, o sea que el 16% está por encima o por debajo (extremos de la campana de Gauss). El 85% eran varones, el 57% con CRM previa y el 51% tenía  $QRS > 120$  mseg.

Si un paciente con características MADIT II tiene 50 años no entra en el 68%, que es la media  $\pm$  un desvío estándar ( $1.232 \times 0,16 = 197$  pacientes), ni si es de sexo femenino ( $197 \times 0,15 = 29$ ), no tiene CRM ( $29 \times 0,43 = 12$ ) y su QRS es angosto ( $12 \times 0,49 = 6$ ). ¡O sea que en un estudio de 1.232 pacientes hay 6 como el ejemplo, si la distribución es homogénea! Evidentemente, los multicéntricos no se pueden aplicar automáticamente a todos los pacientes.

**DINAMIT (10)**

La Fey promedio fue del 28%. En este estudio (CDI versus control) se da la paradoja de que el CDI disminuyó la MS (OR = 0,42), pero aumentó la no arrítmica (OR 1,75).

Este hecho es difícil de explicar. Se pensó en la actitud deletérea del marcapaseo innecesario, pero esto no es así pues los marcapasos estaban programados por debajo de la frecuencia sinusal. Es probable que al disminuir la MS en el IAM con Fey baja, los CDI permitieron que se manifestase más la no arrítmica; en definitiva, se cambió la causa de muerte.

**COMPANION (11)**

No me referiré a este estudio porque incluye resincronizadores y porque el punto final primario es muerte u hospitalización y estos estudios necesitan puntos finales duros y no combinados.

**Miocardiopatía dilatada no isquémica**

**AMIOVIRT, (12) CAT (13) y DEFINITE (14)**

En los dos primeros no hubo ninguna diferencia entre CDI y control. En el DEFINITE (79% en CF I-II, que constituye una población con sólo el 6-7% de mortalidad anual), a pesar de que el CDI disminuyó el 34% la mortalidad (la reducción de riesgo absoluto fue del 5,7% a 2 años), no fue significativa ( $p = 0,08$  y  $0,06$  para MS).

**SCD-HeFT (15)**

Este estudio, el más ambicioso, se dividió en tres grupos: control, amiodarona y CDI. La edad promedio fue

de 60 años, Fey promedio 25%, el 70% en CF II, el 52% isquémicos, el 15% fibrilados.

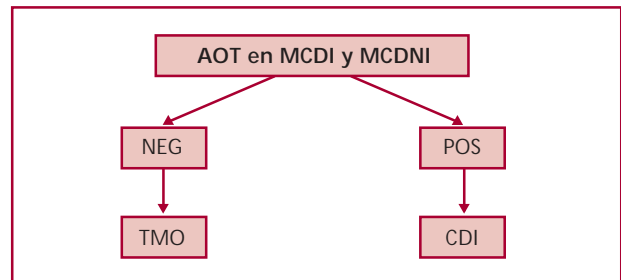
Es una población de mortalidad relativamente baja, 7-8% anual, por lo que la disminución del 23%, aunque significativa, no llega al 2% anual (4 años de seguimiento).

También hay que resaltar que no fue significativo en CF III ni en MCDNI. ¡Esto último es constante en todos los estudios! ¿Por qué entonces la indicación de CDI en estos pacientes es de clase I?

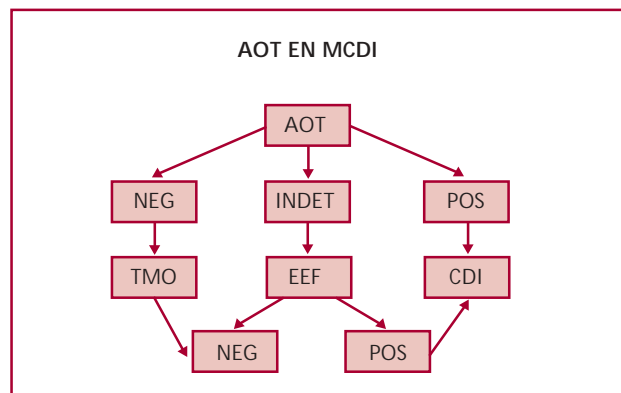
Se basa en metaanálisis que comparan distintas poblaciones con diferentes criterios de inclusión, proporción en los subgrupos, tratamiento de la insuficiencia cardíaca, etc. Aun así, la disminución de riesgo absoluto en los metaanálisis es del 4,5% en un promedio de 34 meses (16) (1,6% anual). ¿Es suficiente para incluirlos en clase I? Por todo lo expuesto, no es razonable ni costo-efectivo colocar el CDI en todos los casos.

En la búsqueda de marcadores, últimamente se destaca la alternancia de la onda T (AOT).

En el ACC 2006, el Dr. David Rosebaum expuso en las sesiones científicas la importancia de la AOT (Figura 1) y en las nuevas guías ésta es de clase II a III, para MCDI y MCDNI.



**Fig. 1.** Véase el texto. NEG: Negativa. POS: Positiva. TMO: Tratamiento médico óptimo. CDI: Cardiodesfibrilador implantable.



**Fig. 2.** Véase el texto. NEG: Negativa. POS: Positiva. TMO: Tratamiento médico óptimo. CDI: Cardiodesfibrilador implantable. INDET: Indeterminada. EEF: Estudio electrofisiológico.

Teniendo en cuenta que en el 32% de los casos de MCDI y MCDNI la AOT es negativa y que su valor predictivo negativo es del 97,5%, *se evitaría uno de cada tres CDI*.

En una población como la del SCD-HeFT se evitaría colocar aproximadamente 800 CDI.

En la MCDI, en publicaciones recientes (17) se propone: Fey < 30% y AOT negativa: tratamiento médico; positiva: CDI; indefinida: EEF y actuar según el resultado.

En esta línea se expresa el estudio ABCD: (18) AOT y EEF negativo: eventos arrítmicos 2,3% anual y positivos: 12,6% (p < 0,016).

## CONCLUSIÓN

Se ha considerado que los EM, base de las guías, son muy útiles para analizar grandes poblaciones y tendencias, pero por muchas razones no dan las respuestas para un paciente individual.

- 1) La impactante reducción en la mortalidad no tiene correlato con el aumento de la sobrevida.
- 2) El análisis por subgrupos y los pocos pacientes que se hallan en el tiempo de corte le quitan significación estadística a los resultados.
- 3) Es muy difícil indicar un CDI por la capacidad funcional (en determinados casos, de dudosa cuantificación).
- 4) La Fey promedio de la mayoría de los EM es más baja que la requerida para ingresar. Si, por ejemplo, es del 23% (MADIT II), muchos pacientes están por debajo. ¿Se pueden sacar conclusiones con los que quedan por encima, con valores entre 25% y 30%?
- 5) La Fey varía con el tiempo y con distintos métodos en un mismo centro (con 29% se entra en un estudio y con 31%, no). Es una gran complicación tomar los valores de múltiples centros o de un mismo paciente en distintos momentos.

Por lo tanto, a la pregunta que originó la controversia, en mi opinión, la respuesta es “ni a todos ni a ninguno”. La decisión sigue siendo individual.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation* 1992;85(1 Suppl):I2-10.
2. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) *Lancet* 1999;353:2001-7.
3. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death— executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J* 2006;27:2099-140.
4. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933-40.
5. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:1882-90.
6. Laiño R, Ortega D, Giniger A. Temas de Actualidad. Grandes cardíacos y muerte súbita: ¿Determinantes de conductas o generadores de dudas? *Rev Argent Cardiol* 1998;66:383-93.
7. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.
8. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SN, Dhainaut JF, et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997;336:1629-33.
9. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.
10. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction (DINAMIT). *N Engl J Med* 2004;351:2481-8.
11. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac resynchronization Therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure (COMPANION). *N Engl J Med* 2004; 350:2140-50.
12. Strickerberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter defibrillator: randomized trial in patients with non ischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia (AMIOVIRT). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1707-12.
13. Banch D, Antz M, Boczor S, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: The Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002;105:1453-8.
14. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy (DEFINITE). *N Engl J Med* 2004;350:2151-8.
15. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter Defibrillator for Congestive Heart Failure. Sudden cardiac death - Heart Failure trial (SCD-HeFT). *N Engl J Med* 2005;352:225-37.
16. Doval HC, Tajer CD. Evidencias en Cardiología IV. “De los ensayos clínicos a las conductas terapéuticas”. Ediciones GEDIC; 2005.
17. Haghjoo M, Arash A, Sadr-Ameli M. Value of microvolt T-wave alternans for predicting patients who would benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy. *Cardiology in Review* 2006;14:173-9.
18. Costantini O, Rosebaum D. ABCD Trial (en desarrollo). Alternants before cardioverter defibrillator: AHA 2006; Scientific Sessions.

### RÉPLICA DEL AGONISTA

Luego de leer las líneas del Dr. Laiño, no puedo menos que coincidir cuando plantea “ni a todos ni a ninguno”; es decir, nuestro juicio clínico decide ante cada paciente la indicación o no del CDI. Sin embargo, esta misma concepción es la que sostiene la indicación de IECA o de betabloqueantes en la insuficiencia cardíaca... y cualquier otra indicación terapéutica.

Con respecto a subgrupos, vale recordar que necesariamente un subanálisis no tiene el mismo poder estadístico que todo el ensayo. El resultado de un subgrupo de ninguna manera invalida el resultado global y menos aún cuando el mismo subanálisis en estudios similares muestra resultados contradictorios.

Cuestionar la magnitud del beneficio es al menos provocativo. Recordemos que los trombolíticos “solamente” permitieron un beneficio del 1,9% en términos absolutos y, sin embargo, a partir de estos ensayos hablamos de la *era de la reperfusión en el IAM*.

Intervenir en forma terapéutica sólo en quien tendrá el evento es el ideal de los tratamientos preventivos, pero no siempre es factible cristalizarlo.

Comparto que la efectividad del CDI es baja y que necesariamente debemos optimizarla. En este sentido hemos planteado opciones atractivas, pero aún no han logrado hallar su ubicación definitiva. La pregunta mientras tanto es: *¿qué criterio empleamos para seleccionar?*

Con respecto a los cuestionamientos sobre la calidad de los estudios, entiendo que el análisis crítico debe estar despojado de nuestra *subjetividad* y mantener similar nivel de exigencia. Podemos discutir las consecuencias de una evidencia y cómo volcarla a la práctica. Lo que no podemos hacer es subestimarla; considero que los estudios, aun con sus limitaciones, muestran resultados contundentes y una reducción del riesgo relativo de muerte del 22% y del 4,5% en términos absolutos no es un dato menor, aun comparado con otras intervenciones terapéuticas en la insuficiencia cardíaca.

El desafío es aumentar la especificidad para optimizar la eficiencia del dispositivo e identificar a aquellos que no requerirán el CDI para evitar implantes innecesarios. De todas maneras, hasta tanto no lo logremos, repito, cualquier selección resulta arbitraria.

Dr. Enrique Fairman

### RÉPLICA DEL ANTAGONISTA

El hecho de que en la población general el 60% de las muertes sean súbitas no se corresponde con nuestro grupo de estudio. En el primer caso se toma un punto de corte (instante de la muerte) en una población en su mayoría sin enfermedad cardíaca previa, dato obtenido de un registro de los Estados Unidos entre 1989 y 1998.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca, la enfermedad es progresivamente fatal y los grupos más afectados son los que tienen menor proporción de MS.

Además, muchas se deben a obstrucción coronaria aguda o a disociación electromecánica, que no serían evitables por el CDI.

En cambio, han contribuido de un modo importante a su disminución el TMO y la revascularización temprana.

Con respecto al análisis de estudios multicéntricos realizado por mi colega, en el MADIT II la mortalidad se redujo el 5,6% en 20 meses (3,3% anual). La MS se redujo el 67% y la total el 31%.

Se colocaron 17 CDI para salvar una vida (¿en cuánto tiempo?), por lo que 16 fueron innecesarios.

En el SCD-HeFT (con mortalidad anual del 7-8%) fueron 14 CDI/vida salvada y no fue significativa la diferencia en la MCDNI en clase funcional III.

En el metaanálisis presentado, *la diferencia absoluta en 6.182 pacientes fue del 4,5% en un promedio de 30 meses (< 2% anual)*.

Al analizar la información disponible, coincido en que la Fey es el mejor método (con las limitaciones descritas), pero no en que la detección de la gravedad de la disfunción (medición subjetiva) haya sido unánimemente el método utilizado en los EM.

Con respecto al EEF, es concordante que haya predicho TVS y no FV, ya que esta última en general es desencadenada por isquemia.

Aun así, las recomendaciones para colocar el CDI en prevención primaria basadas en la Fey no han sido consistentes. Distintos estudios requieren diferentes valores y, como se ha analizado, el valor promedio es inferior al requerido para ingresar.

Tampoco hay estudios que analicen específicamente qué sucede en pacientes con Fey entre 31% y 35%.

De todo esto surgen diferencias entre las guías que, si bien son “recomendaciones” basadas en la mejor ciencia médica, deben adaptarse a situaciones particulares de cada país.

Hasta que los cardiólogos podamos predecir mejor quién se beneficiará en prevención primaria, ya que la mayoría de los CDI no generan choque, la indicación debe ser cautelosa e individual.

Dr. Rubén Laiño