

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

T.D.
G/204

Valoración pronóstica mediante la ecocardiografía bidimensional, la electrocardiografía de alta resolución y la sensibilidad barorrefleja de pacientes con infarto agudo de miocardio.

TESIS PARA OPTAR AL
GRADO DE DOCTOR
FERNANDO GARCIA DIAZ

MARZO, 1996

8.397 6/204

D. JOSE MARÍA CRUZ FERNÁNDEZ, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla y D. RAFAEL VÁZQUEZ GARCÍA, Doctor en Medicina



CERTIFICAN:

Que el trabajo de investigación **“ Valoración pronóstica mediante la ecocardiografía bidimensional, la electrocardiografía de alta resolución y la sensibilidad barorrefleja de pacientes con infarto agudo de miocardio”** ha sido realizado bajo nuestra dirección por el Licenciado en Medicina y Cirugía D. FERNANDO GARCÍA DÍAZ, reuniendo las condiciones para ser leída y defendida como tesis para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Para que conste y a los efectos oportunos, expedimos la presente certificación en Sevilla a ocho de Abril de mil novecientos noventa y seis.

Fdo: Prof. J.M. Cruz Fernández
DIRECTOR

Fdo: Dr. R. Vázquez García.
CODIRECTOR Y TUTOR

Fdo: F. García Díaz
DOCTORANDO

104

300

R. Daffin

“La predicción es difícil, sobre todo si se refiere al futuro”

(Francis Crick, premio Nóbel de Medicina)

DEDICATORIA

A Amparo, Ana y Alvaro, los ejes de mi vida.

y

A mis Padres, especialmente a mi padre, recientemente fallecido, porque su ejemplo y bondad me señaló el camino del corazón.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo, que ahora llega a su fin, no hubiera sido posible sin el estímulo, iniciativa y ayuda de las siguientes personas, con las que he contraído una enorme deuda de gratitud:

Al Profesor Dr. Jose María Cruz Fernández, por la equilibrada mezcla de cordialidad y sabiduría que supo imprimir a la dirección de la presente Tesis Doctoral.

Al Dr. Rafael Vazquez García, por su estímulo constante y sus siempre acertadas orientaciones, correcciones y consejos, en el desarrollo de la codirección de esta Tesis Doctoral.

Al Dr. Francisco Díaz Ortuño, Cardiólogo del Hospital Militar de Sevilla, por la maestría y entusiasmo con que practicó todos los exámenes ecocardiográficos del presente estudio.

A mis compañeros de la Unidad de Medicina Intensiva del Hospital Militar de Sevilla Carlos, Juan, Jose Ignacio, Javier, Lola y Carmen, por su ayuda cotidiana, imprescindible para llevar a buen término el protocolo del estudio.

Al Dr. Juan Fajardo López-Cuervo, por animarme en los momentos bajos, por echarme una mano con la "odiosa" informática y por su amistad.

Al Profesor Dr. Juan Daniel Ramírez Garrido por facilitarme los medios para llevar a buen término el tratamiento estadístico del presente estudio.

Al Profesor Dr. Jose Antonio Sánchez, por la decisiva ayuda prestada en el soporte estadístico del presente trabajo, distrayendo "huecos" de su apretada agenda docente.

A mi amigo, el Dr. Antonio Lemus Gallego, por su desinteresada ayuda en la preparación de la iconografía.

Al Dr. Andrés Felices, pues su "pionera" Tesis sobre estratificación del riesgo postinfarto me sirvió de inspiración y estímulo.

Al Dr. Anastasio Del Campo, antiguo director del Hospital Militar de Sevilla, por el interés que siempre mostró en impulsar la realización de Tesis durante su mandato.

Muy especialmente, a los equipos de Enfermeros/as y Auxiliares de la Unidad de Medicina Intensiva del Hospital Militar de Sevilla, por su imprescindible colaboración en la realización de las pruebas empleadas en el estudio y por su elevada profesionalidad.

A los conductores de servicio del Hospital Militar de Sevilla por su decisiva participación en los aspectos logísticos del estudio.

El equipo de electrocardiografía de alta resolución utilizado en este estudio para el registro y análisis de los potenciales tardíos fué adquirido mediante una beca del "Fondo de Investigaciones Sanitarias" (93/0378) de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía , de la que es receptor el Dr. Rafael Vázquez García.

INDICE

PARTE 1: INTRODUCCIÓN	1
1.1. MORTALIDAD CARDÍACA TRAS EL INFARTO DE MIOCARDIO: TRASCENDENCIA DEL PROBLEMA.....	2
1.2. MUERTE SÚBITA CARDÍACA TRAS EL INFARTO: DEFINICION Y PATOGENIA INTEGRADORA	7
1.2.1. Definición de muerte súbita cardíaca (MSC).....	7
1.2.2. Patogenia integradora de la MSC	8
1.3. IDENTIFICACION Y VALORACION DEL RIESGO EN LOS SUPERVIVIENTES DE UN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO.....	19
1.3.1. Perspectiva histórica.....	19
1.3.2. Inhomogeneidad y dependencia inversa del tiempo de la mortalidad postinfarto	21
1.3.3. Importancia de la valoración del riesgo postinfarto.....	22
1.3.4. Factores relacionados con la mortalidad en el postinfarto	24
1.3.5. Proceso de estratificación del riesgo en los supervivientes de un infarto agudo de miocardio	35
1.3.6. Estrategias de estratificación del riesgo	40
1.3.7. Coronariografía como medio de estratificación	40
1.4. NUEVOS MÉTODOS PARA LA IDENTIFICACION DE PACIENTES DE ALTO RIESGO DE MUERTE ARRÍTMICA POSTINFARTO	45
1.4.1. Electrocardiografía de alta resolución con promediado de la señal (SAEKG)	46
1.4.2. Métodos de evaluación del sistema nervioso autónomo: sensibilidad barorreflexa (BRS) y variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC)	77
PARTE 2: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	93
PARTE 3. MATERIAL Y METODO	97
3.1. POBLACIÓN A ESTUDIO	98
3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO	100
3.2.1. Ecocardiografía bidimensional (EB)	102
3.2.2. Descripción de la técnica de la electrocardiografía con promediado de la señal (SAEKG)	103

3.2.3. Descripción del test de la fenilefrina (TF).....	110
3.2.4. Definición de los eventos cardíacos finales del estudio.....	111
3.2.5. Seguimiento de los pacientes	112
3.3. MÉTODO ESTADÍSTICO.....	113
PARTE 4: RESULTADOS.....	115
4.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA.....	116
4.2. DATOS DEL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES.....	119
4.3. ANALISIS DE LAS VARIABLES RESULTANTES DE LAS PRUEBAS REALIZADAS A LOS PACIENTES.....	121
4.3.1. Ecocardiografía bidimensional (EB).....	121
4.3.2. Electrocardiografía de alta resolución con promediado de la señal (SAEKG).....	122
4.3.3. Sensibilidad barorrefleja (BRS): test de la fenilefrina (TF).....	135
4.4. VALORACIÓN PRONÓSTICA.....	145
4.4.1. Análisis pronóstico univariado.....	146
4.4.2. Análisis pronóstico discriminante multivariado	154
PARTE 5: DISCUSIÓN	163
5.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA	164
5.2. SEGUIMIENTO Y PUNTOS FINALES DEL ESTUDIO	165
5.3. ELECTROCARDIOGRAFÍA DE ALTA RESOLUCIÓN CON PROMEDIADO DE LA SEÑAL (SAEKG).....	170
5.4. SENSIBILIDAD BARORREFLEJA (BRS)	179
5.5. ANÁLISIS PRONÓSTICO UNIVARIADO.....	186
5.6. ANÁLISIS PRONÓSTICO DISCRIMINANTE.....	198
PARTE 6: CONCLUSIONES.....	205
PARTE 7: RESUMEN	210
PARTE 8: ABREVIATURAS Y ACRONIMOS	224
PARTE 9: BIBLIOGRAFÍA.....	228

PARTE 1:
INTRODUCCION

1.1. MORTALIDAD CARDIACA TRAS EL INFARTO: TRASCENDENCIA DEL PROBLEMA.

Desde los orígenes de la medicina, los médicos se han esforzado no sólo en investigar las causas de las enfermedades y su tratamiento, sino también en establecer el pronóstico de los enfermos. Este hecho cobraba especial importancia en los casos de enfermedades incurables o en los casos en que, agotadas las posibilidades terapéuticas, establecer con cierta seguridad el pronóstico de los pacientes llegaba a tener más importancia para ellos y sus familiares que la causa de la propia enfermedad (1).

La cardiopatía isquémica (CI), y sus dos formas clínicas más graves: el infarto agudo de miocardio (IAM) y la muerte súbita cardíaca (MSC), es la causa líder de muerte en los países occidentales y se considera un problema de salud pública de primer orden. A pesar de que ha habido una esperanzadora reducción de la mortalidad, ajustada para la edad, en los últimos 25 años en los Estados Unidos de América (EEUU), la CI causó 514.000 muertes y fue la razón de 750.000 ingresos hospitalarios durante el año 1987 (2, 3).

En España la tasa de mortalidad no es tan alta como en EEUU, pero a diferencia con este país, mostró durante el periodo 1968-1975 una tendencia alcista muy acusada: la tasa bruta se triplicó pasando de 43 a 137.2 casos por cien mil habitantes. A partir de este año se produce un punto de inflexión y la tasa comienza a descender ya en sintonía con los países industrializados. En el año 1989 la tasa española era de 104.1 por cien mil habitantes, la segunda más baja de la Comunidad Económica Europea después de la de Francia (4).

Los datos disponibles de incidencia del IAM sobre la población española indican, por fortuna, que éstos se encuentran a niveles inferiores a los de los países del norte de Europa, Estados Unidos o Australia, pero similares a los de otros países mediterráneos industrializados (5). Según el estudio catalán de incidencia poblacional MONICA-Catalunya, la tasa de incidencia por IAM, estandarizada por edad, entre los grupos de edad de 25 a 74 años, fue de 118,7 por 100.000 habitantes en la provincia de Gerona (6).

Si se extrapolan los datos de incidencia disponibles a todo el país tenemos que el número de IAM que ocurren en España anualmente en sujetos de 25 a 74 años podría encontrarse alrededor de los 30.000 casos. Si tenemos en cuenta que aproximadamente un 80% de estos infartos llegan vivos a un hospital y que la mortalidad intrahospitalaria es de un 10%, el número de IAM que pueden ser dados de alta del hospital podría estimarse en 24.000 casos por año.

Aproximadamente la mitad de las muertes cardíacas ocurridas durante el primer año después del IAM se producen de forma súbita e inesperada (7). Se calcula que alrededor de 300.000 personas mueren en EEUU de MSC (7). No hay datos concluyentes en España pero una aproximación razonable, basándonos en las cifras anteriormente reseñadas, arroja una incidencia de unos 10.000 casos de MSC por año. Según el Estudio Español de Muerte Súbita (EEMS) (8) la tasa de mortalidad súbita en España calculada en la comunidad Valenciana es de 1.2/1000 habitantes/año lo que supone, si asumimos una tasa equivalente en toda la población española, una incidencia de unos 40.000 casos de MSC por año.

En base a los alarmantes datos anteriores, las autoridades sanitarias de los países más desarrollados han asignado crecientes recursos financieros y científicos para luchar contra esta enfermedad desde todos los ángulos posibles: prevención, terapéutica y valoración pronóstica.

Los pacientes que **sobreviven a un IAM** presentan un riesgo aumentado de padecer futuros eventos cardiovasculares mortales y no mortales (reinfarto, MSC, etc..) y su mortalidad global el primer año es de un 10%, aproximadamente seis veces la mortalidad de la población general de la misma edad (9).

Por otra parte, estos pacientes constituyen un grupo muy **heterogéneo** con respecto a la mortalidad: mientras hay subgrupos de pacientes cuya mortalidad es tan baja como un 1-3%, otros subgrupos pueden superar el 30% en el mismo periodo de tiempo (10).

Esta heterogeneidad de la evolución postinfarto constituye el soporte argumental que justifica el esfuerzo inmenso que se está realizando en los últimos 20 años para poder **discriminar** a los enfermos de bajo riesgo, que no necesitan apenas tratamiento, de aquellos otros de mayor riesgo, que podrían beneficiarse de tratamientos más intervencionistas y costosos.

Este campo de la cardiología clínica, cuyo objetivo es la valoración pronóstica de los pacientes postinfarto, conocido popularmente como **estratificación del riesgo**, tiene enormes repercusiones asistenciales y de gasto sanitario, si tenemos en cuenta que en los EEUU aproximadamente 800.000 personas cada año sobreviven a un IAM y que en España esta cifra puede significar 24.000 altas hospitalarias con este diagnóstico.

Los pacientes que se recuperan de un infarto agudo de miocardio tienen una elevada propensión a las MSC, mostrando este evento letal una gran dependencia inversa respecto al tiempo: la gran mayoría de las MSC se concentran dentro de los 3 primeros meses tras el infarto y especialmente dentro del primer mes tras el evento agudo (7).

En un estudio de H. León Greene (11), que analizó la experiencia de 447 reanimaciones realizadas durante un periodo de dos años por el servicio de asistencia médica urgente de la ciudad de Seattle (EEUU), encontró que en el 75% de los casos el primer evento registrado era una fibrilación ventricular (Fig 1).

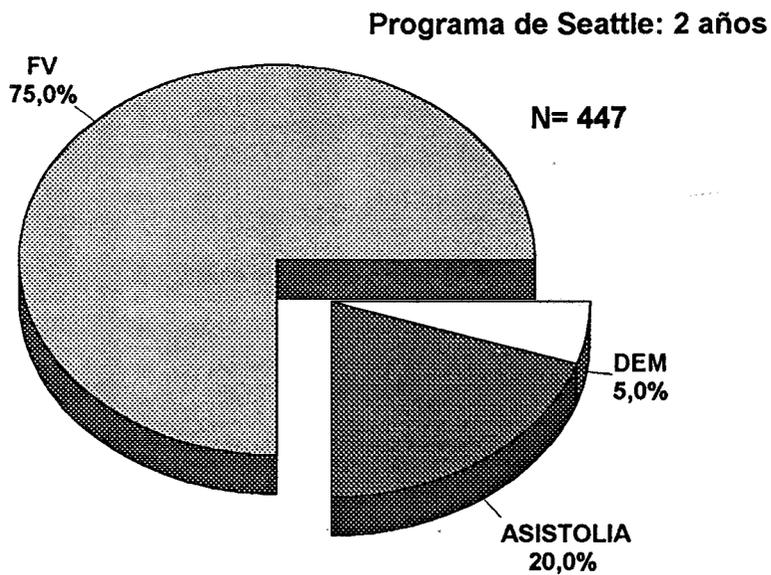
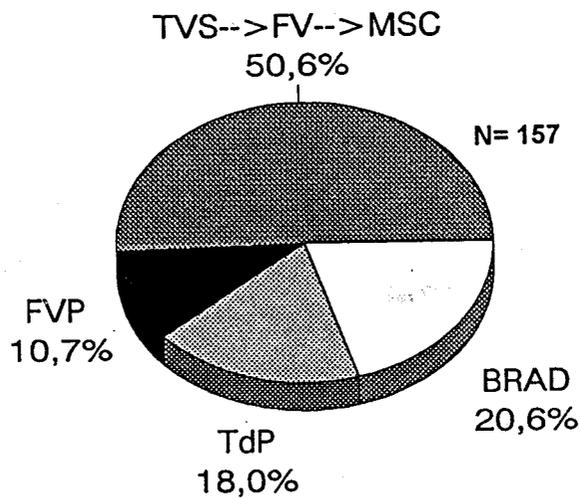


Fig 1. Primer registro en el paro cardiaco extrahospitalario (modificado de Greene HL, 1991) (11). FV: Fibrilación ventricular; DEM: Disociación electromecánica.

Bayés de Luna et al (12), en un estudio donde se analizaron los registros Holter de 157 pacientes supervivientes de un IAM que estaban siendo monitorizados ambulatoriamente mientras sufrieron un episodio de MSC, observaron que en el 70% de los casos el evento terminal era la aparición brusca de taquicardia ventricular sostenida (TVS) que degeneraba en fibrilación ventricular (FV) (Fig. 2)



TVS: taquicardia ventricular sostenida, FV: fib. ventricular, FVP: fib. ventricular primaria, TdP: "torsades de pointes", BRAD: bradiasistolia.

Fig 2. Eventos causantes de MSC registradas por Holter (Bayés de Luna et al) (12).

Un gran número de trabajos en los últimos años han demostrado que las variables con mayor poder predictivo de eventos cardíacos graves y MSC, en el periodo postinfarto, son aquellas que ponen en evidencia la presencia de: disfunción ventricular izquierda, isquemia residual y arritmias ventriculares complejas. Siendo el grado de disfunción ventricular (directamente proporcional al tamaño del infarto) y la presencia de miocardio en riesgo isquémico los dos factores con mayor potencia predictiva de todos ellos (13,14,15,16).

1.2. MUERTE SUBITA CARDIACA TRAS EL INFARTO: DEFINICION Y PATOGENIA INTEGRADORA.

1.2.1. DEFINICION DE MUERTE SUBITA CARDIACA.

La definición de muerte súbita cardiaca (MSC) ha sido y es motivo de gran controversia. Esta entidad puede fácilmente diagnosticarse en pacientes individuales, pero los estudios clínicos-epidemiológicos existentes sobre el tema han usado definiciones diferentes, lo que ha contribuido a una cierta confusión conceptual.

En la actualidad se acepta la definición de MSC propuesta por Myerburg et al (17) y Goldstein et al (18), como la muerte natural a partir de causas cardíacas, que aparece de forma instantánea (< 1 minuto) ó dentro de la hora desde el inicio de los síntomas en un individuo, con ó sin cardiopatía conocida, en el cual el momento y/o el modo de morir ocurren de forma inesperada. Esta definición es también la empleada por Gordon y Kannel en el estudio Framingham (19) y en el Estudio Piloto de Arritmias Cardiacas (CAPS) (20). Los dos rasgos fundamentales de la misma son: la **imprevisibilidad** del evento y la **corta ventana de tiempo** desde el inicio de los síntomas hasta la muerte (de escasos segundos hasta una hora postevento). La mayoría de los estudios incluyen dentro de esta definición de MSC la muerte inesperada ocurrida sin testigos y la acontecida durante el sueño.

La trascendencia de la definición de MSC es que se considera en la práctica equivalente a muerte arrítmica. Esta identificación de MSC con evento arrítmico fatal, aunque es una aproximación clínica razonable, dista de ser verdad en todos los casos. Otras causas diferentes de la arritmia

pueden ser la causa de muerte tras 1 hora después del comienzo de los síntomas: reinfarto con shock cardiogénico, embolismo pulmonar masivo, ruptura cardíaca, etc.. En el extremo opuesto, un paciente puede fallecer súbitamente por una taquiarritmia ventricular tras varias horas de deterioro en shock cardiogénico.

En general, en los diversos estudios se ha visto que la definición de MSC como muerte instantánea (< 1 min desde el inicio de los síntomas), es la más exacta, pero se la considera demasiado restrictiva. La definición basada en el criterio de 1 hora es menos restrictiva pero a costa de perder algo de especificidad. El estudio CAPS (20), que investigó directamente esta problemática, encontró que la definición de 1 hora clasificó erróneamente como arrítmicas un 27% de la muertes.

1.2.2. PATOGENIA INTEGRADORA DE LA MUERTE SUBITA CARDIACA.

La MSC está en función de la existencia de un sustrato anatómico arritmogénico, sea estructural ó eléctrico, la aparición de un factor precipitante ó "trigger" (por ejemplo, isquemia miocárdica aguda) que desencadena la arritmia maligna y la coexistencia de factores moduladores que pueden facilitar la interrupción o la autoperpetuación de la arritmia ya desencadenada. Estos factores pueden expresarse en forma de ecuación (21):

$$\text{MSC} = [\text{SUSTRATO ANATOMICO} + \text{F. TRIGGERS} + \text{F. MODULADORES}] \bullet \text{FEVI}$$

La elevada propensión a la MSC que presentan los supervivientes a un IAM se explica por el hecho de que estos pacientes pueden presentar uno ó todos los factores presentes en la ecuación de la muerte súbita, es decir: sustrato arritmogénico, factores precipitantes (arritmias ventriculares frecuentes y complejas de fondo, isquemia miocárdica aguda) y factores

moduladores (disminución del tono vagal protector e incremento del tono simpático arritmogénico).

1.2.2.1. Marcadores del sustrato arritmogénico: Potenciales tardíos ventriculares.

La cicatriz postnecrosis se comporta como un sustrato arritmogénico, es decir, una zona de miocardio con activación tardía y fragmentada que favorece, en presencia de factores desencadenantes, los fenómenos de reentrada (22).

La activación tardía e inhomogénea de estas áreas puede detectarse, en la superficie del cuerpo, como potenciales de baja amplitud y alta frecuencia al final del complejo QRS, denominados **potenciales tardíos** (PT), usando una técnica recientemente introducida bautizada con el nombre de **"EKG de alta resolución con promediado de la señal"** ó **"signal-average electrocardiography"** (SAEKG) (23).

En los últimos años se han realizado diversos trabajos prospectivos (24,25,26,27,28,29,30) que agrupan un total de 1.068 pacientes sobrevivientes de un IAM, cuyo objetivo fué estudiar la relación entre la presencia de PT y la aparición de eventos arrítmicos mayores (TVS/FV y/o MSC) durante el seguimiento. En general, incluyeron pacientes con IAM reciente (< 1 mes), sin trastornos de la conducción intraventricular y se les hizo un seguimiento promedio de 12 a 18 meses. La conclusión global de todos estos trabajos es que la presencia de PT identificaba a pacientes en riesgo de padecer eventos arrítmicos mayores con una sensibilidad del 77%, especificidad del 97%, valor predictivo negativo del 97%, valor predictivo positivo del 20% y un riesgo relativo de 6.6. Este último dato significa que los pacientes postinfarto con un SAEKG positivo tienen 6.6 veces más

probabilidad de sufrir eventos arrítmicos mayores que los que tienen un SAEKG negativo.

La importancia del sustrato ha sido estudiada más "agresivamente" mediante la **estimulación programada del corazón (EP)**. La aplicación de esta técnica a pacientes reanimados de una parada cardiaca arrítmica fuera del hospital resultó en inducción de TVS/FV en el 70-80% de los pacientes (31, 32).

El grupo de Richards et al (33), realizó EP a un grupo de 361 pacientes que se recuperaban de un IAM y observó que los pacientes a los que podía inducirse una TVMS/FV tenían una 15 veces más probabilidad de sufrir eventos eléctricos mayores/MSD en el periodo postinfarto que aquellos que se mostraban "insensibles" a la técnica. Otros autores no han encontrado tal relación entre EP y eventos arrítmicos mayores/MSD en pacientes postinfarto (34,35,36). Estas discrepancias obedecen en parte al empleo de distintos protocolos de estimulación y en parte también a diferencias en cuanto al grado de disfunción ventricular de los pacientes seleccionados.

1.2.2.2. Factores triggers: isquemia aguda y arritmias ambientales.

En presencia de un sustrato miocárdico arritmogénico (cicatriz fibrosa postinfarto), la actuación aislada ó simultánea de varios factores desencadenantes ó "triggers" pueden finalmente disparar la arritmia ventricular letal. Estos factores son: la isquemia miocárdica aguda y la presencia de arritmias ventriculares "ambientales" frecuentes y/o complejas.

1.2.2.2.1. Isquemia miocárdica aguda. La aparición de TVS/FV precedidas por la elevación del segmento ST es una experiencia conocida desde la introducción de las unidades coronarias. En este sentido, son paradigmáticos los episodios de FV/MSA que a veces presentan los pacientes en plena crisis de angina de Prinzmetal: situación donde un intenso vasoespasma condiciona el cierre total de una arteria epicárdica y la aparición de isquemia transmural severa (37).

Perper et al en un importante trabajo (38), donde practicaron la autopsia a 169 pacientes que fallecieron de MSA, observaron que en el 75% de los casos había estenosis aterosclerótica > 75% en 2 ó 3 vasos coronarios. No obstante, encontraron muy pocas lesiones responsables de oclusión coronaria aguda (por ejemplo un trombo intraluminal). Más recientemente, Davies and Thomas (39), usando una técnica histopatológica más depurada, encontraron lesiones agudas coronarias (placa fisurada y/o agregación plaquetaria y/o trombo agudo) en 95 de 100 necropsias de pacientes fallecidos de MSA .

Weaver et al (40), en un estudio donde se practicó coronariografía a pacientes reanimados de una parada cardíaca fuera del hospital, comprobaron que en el 94% de los pacientes había estenosis en una ó más arterias coronarias epicárdicas y alteraciones segmentarias de la contracción muy significativas.

Es un hecho demostrado desde hace años (14), que el desencadenamiento de isquemia (clínica ó eléctrica) en la prueba de esfuerzo después de un IAM está relacionado con un aumento de la mortalidad, y se ha constatado que los pacientes reanimados de una parada cardíaca fuera del hospital tienen a menudo una ergometría positiva (41).

Según sugiere el Estudio sobre Cirugía Arterial Coronaria (Coronary Artery Surgery Study ó CASS) (42) la cirugía de revascularización, al

prevenir la isquemia recurrente, puede ser el principal mecanismo responsable de la mayor protección frente a la MSC que se observa en estos pacientes.

La capacidad de los betabloqueantes y la aspirina para reducir la incidencia de MSC, es una sólida evidencia de la importancia de la isquemia miocárdica en el desencadenamiento de arritmias ventriculares letales (43,44).

Un episodio de isquemia transitoria en un paciente portador de un sustrato arritmogénico (cicatriz postinfarto) puede ser el mecanismo responsable de arritmias ventriculares malignas/MSA al menos en un 30% de los casos de MSC ocurridas durante la monitorización de Holter en el trabajo de Bayés de Luna et al) (12).

1.2.2.2. Arritmias ventriculares "ambientales". La presencia de arritmias ventriculares complejas, detectadas en el Holter, después del infarto, como son el bigeminismo, contracciones ventriculares prematuras (CVP) multifocales, fenómeno R/T y taquicardias ventriculares no sostenidas (TVNS), está relacionada con un aumento de la mortalidad, que puede alcanzar hasta un 34% en el primer año (16,45,46,47).

No obstante, la detección de arritmias complejas en el postinfarto tiene la limitación, como le pasa al SAEKG, de presentar un VPP muy discreto. Esto quiere decir que la gran mayoría de los pacientes con tales "arritmias premonitorias" en el Holter no sufrirán ningún evento arritmico mayor en los siguientes años.

Es muy interesante el hecho de que la frecuencia y complejidad de la CVP son más relevantes en presencia de grandes cicatrices fibrosas postinfarto, generalmente aneurismáticas, que condicionan disfunción VI

severa. De hecho, ha sido ampliamente demostrada una relación directa entre la cantidad y complejidad de las arritmias ventriculares y la disminución en la fracción de eyección (16,48, 49).

De esta forma, corazones debilitados, con grandes cicatrices (sustratos arritmogénicos) infarctuales suelen acompañarse de un mayor número de CVP "ambientales" capaces de desencadenar arritmias malignas al interaccionar ambos.

La aplicación de extraestímulos progresivamente prematuros mediante la EP, con el objetivo de "disparar" una TVS/FV en pacientes postinfarto, intenta remedar esta interacción "trigger"-sustrato arritmogénico (33,34. 35,36).

1.2.2.3. Factores moduladores: alteraciones del balance del sistema nervioso autónomo. Un amplio cuerpo de evidencia experimental y clínico apoya la tesis de que el sistema nervioso autónomo juega un importante papel modulador en el desencadenamiento de TVS/FV/MS. El corazón recibe inervación tanto simpática como parasimpática y ambos estímulos deben estar equilibrados para que exista una buena estabilidad eléctrica del miocardio (50).

Ya Webb et al (51), en trabajos pioneros a principios de los 70, observaron que el 92% de los pacientes con un IAM presentaban signos de desbalance autonómico (55% presentaban hipertonía vagal y el 35% hiperactividad simpática). Ellos, que también comprobaron una alta incidencia de MS por FV durante la primera hora postinfarto, concluyeron que esta arritmia letal era probablemente el resultado de la vulnerabilidad eléctrica causada por la alteración autonómica.

El incremento en la influencia simpática al corazón reduce la refractariedad del miocardio y hace descender el umbral de FV, este

fenómeno es especialmente acentuado durante los episodios de isquemia miocárdica severa. En el extremo opuesto, la hipertonía vagal tiene una acción protectora antifibrilatoria (52, 53, 54, 55).

La susceptibilidad a la FV es máxima durante los primeros horas/días después del infarto, lo que se correlaciona con la fase en que la hiperactividad simpática es máxima (56,57). En dos trabajos que analizaron los registros Holter de pacientes que fallecieron de MSC (12,58), se encontró que la FC a menudo se acelera antes de la irrupción de la arritmia fatal, lo que expresa un aumento del tráfico simpático hacia el corazón. Estas observaciones son concordantes con los diversos trabajos que han comprobado que los betabloqueantes disminuyen la incidencia de MSC en pacientes que se recuperan de un IAM (59,44).

El sistema nervioso parasimpático puede medirse clínicamente mediante dos métodos: la variabilidad de los intervalos RR en un registro Holter de 24 horas (**variabilidad de la frecuencia cardiaca - VFC-**) (60), que informa sobre todo del tono vagal promedio y mediante la determinación de la **sensibilidad barorrefleja (BRS)**(61), es decir, cuantificando la bradicardia refleja que se observa en respuesta a la infusión de un agente presor como la fenilefrina, el cual calibra sobre todo la capacidad del sistema nervioso autónomo para aumentar su influencia sobre el corazón en respuesta a diversos estímulos (**test de la fenilefrina**). De esta manera, una BRS disminuida indicaría una reactividad vagal deprimida (vide infra).

Un amplio estudio experimental en un modelo canino de muerte súbita, puesto a punto por el grupo de Schwartz et al (61), demostró que los animales que mostraban una reactividad parasimpática disminuida, medida mediante el test de la fenilefrina, tenían una mayor propensión a presentar FV.

Tres trabajos prospectivos recientes (62,63,64), han demostrado que la BRS puede deprimirse, de manera reversible durante algunos meses tras un IAM, y que los sujetos que exhiben tal depresión tienen una mayor incidencia de arritmias ventriculares malignas y/o MSC (vide infra).

1.2.2.4. Interacción dinámica sustrato-trigger y su modulación. Es una constatación clínica evidente que el protagonismo de todos y cada unos de los factores de la ecuación de la MSC no es el mismo en todos los casos de MSC (65,66). En un extremo tendremos aquellos casos de MSC dónde la isquemia miocárdica es la alteración fisiopatológica fundamental y el sustrato arritmogénico juega un papel menor ó es sencillamente inexistente. Esta vía de MSC, mediada por fenómenos isquémicos, se la denomina MSC de **tipo isquémico ó de tipo I**, la causa de la isquemia aguda suele ser un trombo sobre una placa fisurada y la arritmia letal es casi siempre una FV. El paradigma de la MSC de tipo I es aquél paciente que fallece súbitamente tras quejarse de un fuerte dolor precordial y que tiene muchos factores de riesgo coronario.

En el otro extremo tendremos aquellos casos de MSC que aparece en pacientes que han tenido un infarto extenso, con función sistólica deprimida, en donde la alteración fundamental no parece ser un fenómeno isquémico sino un problema relacionado con una cicatriz fibrosa, disinérgica, muy proclive inestabilidad eléctrica (es decir, es un problema fundamentalmente de sustrato). Este es **el tipo no isquémico de MSC ó tipo II**. En esta modalidad de MSC la arritmia letal predominante, como se pudo documentar en los estudios de Holter (12), es una TVS que degenera en FV. El paradigma aquí es aquel paciente con un infarto antiguo y mala función ventricular que sufre meses ó años más tarde un episodio de MSC sin que pueda constatarse un "detonante" isquémico.

Entre los dos polos anteriores, se define un "continuum" ocupado por un número importante de muertes súbitas en pacientes, coronarios

conocidos ó no, donde la contribución relativa a la génesis de la arritmia letal es el resultado de una interacción muy compleja y todavía mal conocida entre ambos elementos: isquemia y sustrato, pero sin que uno predomine claramente sobre el otro. Interacción que en muchos casos suele estar críticamente modulada por el estado del balance del control simpatico-vagal cardiaco. Este último y más heterogéneo grupo constituye la **MSC de tipo III** (ver Fig. 3).

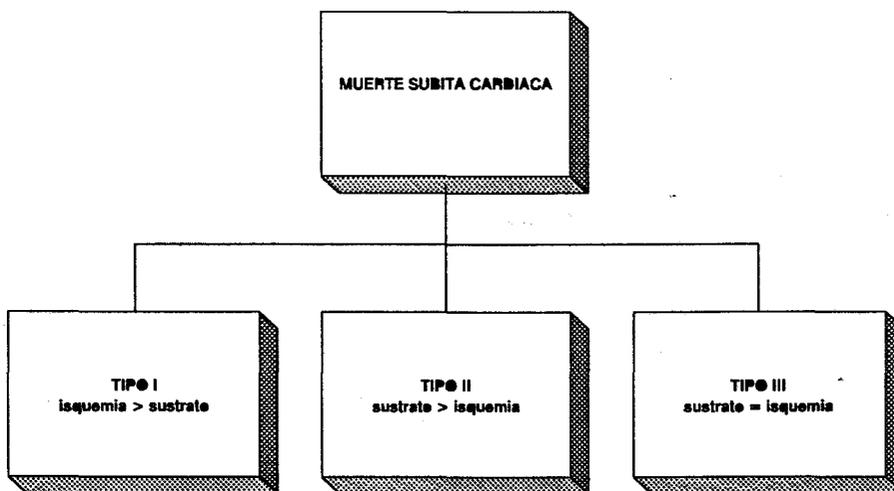


Fig 3. Tipos de muerte súbita cardiaca según Fuster et al (65).

Una vez conocidos todos los factores de la MSC podemos explicar como la interacción de todos estos elementos entre sí puede desencadenar la TVS/FV letal: la isquemia altera profundamente las propiedades electrofisiológicas del borde de la cicatriz postinfarto (islotes de miocardio viable incluidos en el tejido fibroso), fundamentalmente enlenteciendo la conducción del impulso y volviendo más heterogénea la refractariedad, ésto sienta las bases de la **reentrada**. La isquemia produce, de forma simultánea, un incremento en las aferencias simpáticas al

miocardio por vía refleja, esta hipertonia simpática tiende a disminuir el umbral fibrilatorio y a incrementar la densidad y prematuridad de las CVP. Para contrarrestar la influencia arritmogénica adrenérgica es necesario que se produzca una vigorosa reactividad vagal, respuesta protectora que está deprimida en muchos pacientes que se recuperan de un IAM.

En este contexto tan desfavorable, un impulso ventricular especialmente prematuro servirá de adecuado "gatillo" y desencadenará la arritmia maligna (ver Fig. 4).

Se puede afirmar, pues, que la interacción sustrato-trigger necesita de la "**complicidad**" de un inadecuado balance autonómico para desencadenar una respuesta repetitiva letal. En otras palabras, la propensión que tiene un determinado sustrato para producir una TV/FV está ampliamente modulada por el tono autonómico.

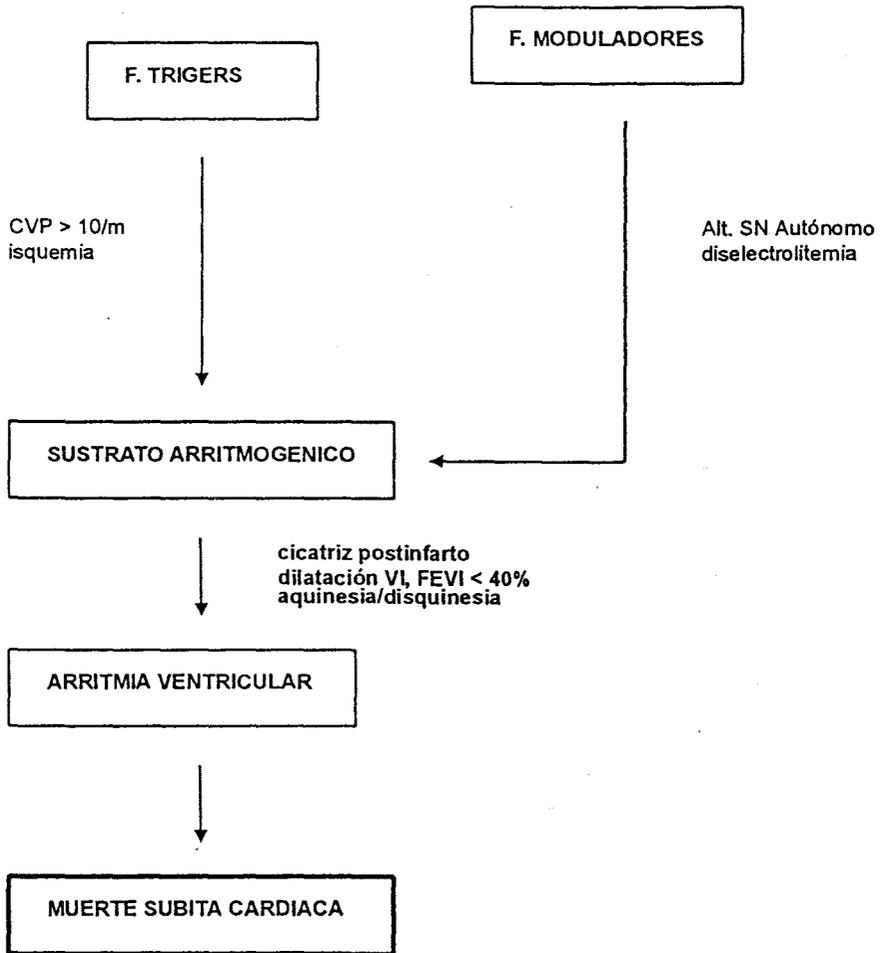


Fig 4. Patogenia integradora de la muerte súbita cardíaca en pacientes postinfarto.

1.3. IDENTIFICACION Y VALORACION DEL RIESGO EN LOS SUPERVIVIENTES DE UN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO.

1.3.1. PERSPECTIVA HISTORICA

La tasa de mortalidad de los pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) ha ido disminuyendo paralelamente al avance en el conocimiento de los factores que inciden en su desenlace fatal, lo que ha permitido elaborar una serie de estrategias gracias a las cuales la supervivencia ha alcanzado cifras porcentuales muy estimables (67).

Antes de la creación de las Unidades de Cuidados Intensivos Coronarios (UCIC), la mortalidad hospitalaria por IAM se situaba en torno al 30%, siendo los trastornos graves del ritmo y de la conducción los responsables de esta elevada letalidad. La introducción de estas unidades a partir de la década de los 60 y, con ellas, el desarrollo de las técnicas de reanimación cardiopulmonar avanzada (RCP-A) y la puesta a punto de los desfibriladores de corriente continua, supuso el control eficaz de la mortalidad arrítmica y un descenso adicional de la mortalidad a un 20% (68,69).

La posibilidad de medición de las presiones pulmonares y el gasto cardiaco a la cabecera de los pacientes, en la década de los setenta (70), con la comercialización del catéter de Swan-Ganz, permitió un manejo más preciso del fallo de bomba y contribuyó a una ulterior reducción de la mortalidad hospitalaria a un 15%.

Y por último, a finales de los años ochenta, con la espectacular irrupción de los agentes fibrinolíticos intravenosos y publicación de dos grandes ensayos multicéntricos bien controlados (GISSI-1 e ISIS-2), se ha

podido conocer que la tasa de mortalidad durante el primer año postinfarto ha sido rebajada hasta un 5-10% (71,72) (Fig. 5).

Es probable que en los próximos años seamos testigos de la aplicación en la práctica clínica diaria de un conjunto de pruebas no invasivas que identificarán con gran exactitud predictiva al subgrupo de pacientes que, aunque han podido sobrevivir al IAM, están en alto riesgo de morir, súbitamente o no y/o padecer arritmias graves. El trabajo de esta tesis es un esfuerzo en esta dirección.

Fig 5. Hitos históricos en el manejo del IAM.

1960



- Introducción de las UCIC.
- Desfibriladores para FV.
- Control arritmias: Lidocaína y marcapasos
- Tratamiento del fallo de bomba:
catéter de Swan-Ganz, inotrópicos.
- Desarrollo Asistencia Médica Urgente.
- Limitación tamaño infarto:
betabloqueantes, nitroglicerina iv.

- Era de la reperfusión:
fibrinólisis.
aspirina.
ACTP primaria.

1990

1.3.2. INHOMOGENEIDAD Y DEPENDENCIA DEL TIEMPO DE LA MORTALIDAD POSTINFARTO

Muy pronto, los investigadores se percataron de que la mortalidad global en el primer año, aunque contenida, no era **homogénea** para todos los pacientes: mientras muchos evolucionaban sin problemas durante muchos años y se reincorporaban pronto a su actividad laboral, otros sufrían reinfartos y/o fallecían a los pocos meses del IAM.

Ahnve et al (73), sobre 2.089 pacientes que sobrevivieron a un primer IAM, encontraron que la mortalidad al primer año en el subgrupo de edad < 70 años y FE > 50% fué de únicamente el 2%, mientras que ascendía hasta el 22% en el subgrupo de pacientes que tenían más de 70 años y una FE inferior al 50%.

Otro dato importante, que se obtuvo del conjunto de trabajos que estudiaron la evolución de los pacientes una vez superada la fase aguda de un IAM, es que un 50 a 70% de los eventos cardiacos fatales y no fatales se concentraban dentro de los primeros 6 meses y, dentro de este subgrupo, el pico de incidencia ocurría dentro del primer mes postinfarto (10). Además, y como circunstancia especialmente dramática, se observó que aproximadamente la mitad de todas estas muertes se producían de forma súbita e inesperada (transcurridos pocos minutos desde el inicio de los síntomas) ó incluso de manera instantánea ó fulminante (muerte súbita cardiaca)(74).

1.3.3. IMPORTANCIA DE LA VALORACION DEL RIESGO POSTINFARTO

Tomando como base estas realidades, los clínicos vieron claro el enorme interés que suponía conocer cuáles eran los pacientes de bajo riesgo que no necesitan apenas tratamiento, y cuáles los de mayor riesgo que podrían beneficiarse de terapéuticas más agresivas, no exentas de riesgo y costosas. Y, además, esta discriminación debía hacerse lo más precoz posible, pues si no, se arriesgaban a "perder" un número significativo de pacientes antes de que los pudieran identificar como de alto riesgo.

La utilización de diversas pruebas no invasivas con el objetivo de identificar y clasificar a la población que sobrevive a un IAM en subgrupos de alto y bajo riesgo se denomina "**estratificación del riesgo postinfarto**" y se ha convertido en un campo de intensa investigación clínica en los últimos 20 años, pues al interés puramente médico se suma un problema de gestión sanitaria, dado la enorme repercusión que sobre el presupuesto de salud tiene el gran número de pacientes que sobreviven anualmente a un IAM en los países desarrollados (800.000 pacientes en EEUU, entre 20.000 y 50.000 en España).

Así, en una época como la actual, en que existe una política de contención del gasto sanitario y muchos tratamientos médicos se someten a análisis de coste/eficacia, la aplicación a pacientes postinfarto de una prueba, ó grupo de ellas, con buena capacidad predictiva para identificar a aquellos que pueden ser dados de alta precozmente y con seguridad del hospital, puede repercutir en un importante ahorro económico.

Otras utilidades clínicas de la estratificación del riesgo postinfarto incluyen: individualización del tratamiento para cada paciente concreto, elección de pacientes de mayor riesgo para su inclusión en programas de prevención secundaria, consejo pronóstico al paciente sobre bases clínicas firmes. etc.. (ver tabla I).

TABLA I. Utilidad de la estratificación del riesgo postinfarto.

- identificación de pacientes alto/bajo riesgo de reinfarto y MSC.
 - individualización del plan de tratamiento e intensidad del seguimiento.
 - planificación de programas de modificación de factores de riesgo cardiovascular.
 - elección de pacientes para la prevención secundaria mediante diversos fármacos (β -bloqueantes, antiagregantes, etc..).
 - consejo al paciente sobre su pronóstico y momento de retornar al trabajo.
-

1.3.4. FACTORES RELACIONADOS CON LA MORTALIDAD EN EL POSTINFARTO

Siguiendo a O'Rourke (75) en una reciente revisión del tema, si se analiza el conjunto de trabajos, que incluyen series amplias de supervivientes a un IAM, en los que se analizan múltiples variables con potencial capacidad predictora de reinfarcto y muerte, se puede observar que todas ellas pueden agruparse en **cuatro categorías de variables fisiológicas mayores:**

- 1) Variables derivadas de la **historia clínica.**
- 2) Cuantía de la **disfunción ventricular**, directamente relacionada con el tamaño del infarcto.
- 3) Existencia de miocardio en riesgo isquémico ó **isquemia residual.**
- 4) Grado de **inestabilidad eléctrica del miocardio**, el cual indicaría un riesgo aumentado de sufrir eventos arrítmicos graves y/o muerte súbita cardiaca (MSC).

De estas cuatro categorías de variables, la cuantía de la disfunción ventricular tras el infarcto es, sin lugar a dudas, la de mayor capacidad de predictora de mortalidad. Por otra parte, la demostración de isquemia residual, ya sea de forma espontánea ó desencadenada por el esfuerzo, tiene una especial importancia, dado que es potencialmente reversible con técnicas de revascularización coronaria.

Dicho en otras palabras, la supervivencia tras un IAM se relaciona con la cantidad de miocardio necrótico y con la cantidad de miocardio en riesgo isquémico que puede volverse necrótico (76). En la práctica, por ejemplo, el mejor pronóstico lo tendría un paciente que ha sufrido un

pequeño infarto inferior, que no tiene lesiones coronarias significativas y en el cual la prueba de esfuerzo ha sido negativa (no existe miocardio isquémico). En el extremo opuesto está el paciente con un infarto anterior extenso, que ha evolucionado con disfunción ventricular clínica y cuyo miocardio residual está perfundido por arterias coronarias con lesiones estenóticas severas. Entre estos dos casos existe un gran abanico de situaciones intermedias con toda la gama de pronósticos diferentes.

1.3.4.1. Variables extraídas de la historia clínica.

La situación del miocardio antes del infarto es el principal factor pronóstico extraíble de la historia clínica. Si el infarto ocurre en un corazón previamente sano, los segmentos no afectados responden con un aumento de su contractilidad (hiperquinesia compensadora), en corazones ya afectados de cardiopatía esta respuesta beneficiosa no se da o es muy débil. Este problema es especialmente dramático en casos en que el paciente ya ha tenido otro infarto: los segmentos necróticos afectados por el infarto antiguo se suman a los segmentos lesionados por el infarto reciente, dando como resultado que la zona aquinética o disquinética sea mayor y, por tanto, la disfunción ventricular izquierda sea más probable.

Así pues, todos los factores que influyen en el estado del miocardio, además de **infarto previo**, como edad avanzada, hipertensión arterial, valvulopatía, diabetes y broncopatía crónica empeoran el pronóstico del infarto (77).

El grupo de Arnold et al, en un reciente trabajo sobre 1.043 pacientes (78), encontró que la estratificación del riesgo en pacientes postinfarto mediante datos sencillos extraídos de la historia clínica (edad, existencia de infarto previo, necesidad de tratamiento para el fallo cardíaco en la UCIC, etc) era tan eficaz como la realizada mediante un conjunto de sofisticadas

pruebas (gammagrafía, coronariografía) y, además, significaba un ahorro de 4.000 dólares por paciente.

1.3.4.2. Relación entre función ventricular y pronóstico tras un IAM

La importancia crítica que la disfunción ventricular tiene sobre la mortalidad después de un IAM ha sido nítidamente reconocida en múltiples trabajos hasta la fecha (16,49,79). Esta poderosa influencia se expresa bien en que todas las variables, tanto clínicas (índices de Peel & Norris) (82,83), como hemodinámicas, (subgrupos de Forrester-Swan) (84), obtenidas durante la fase aguda del IAM que indican mala función ventricular, han demostrado ser útiles como predictores de mortalidad (ver Fig. 6).

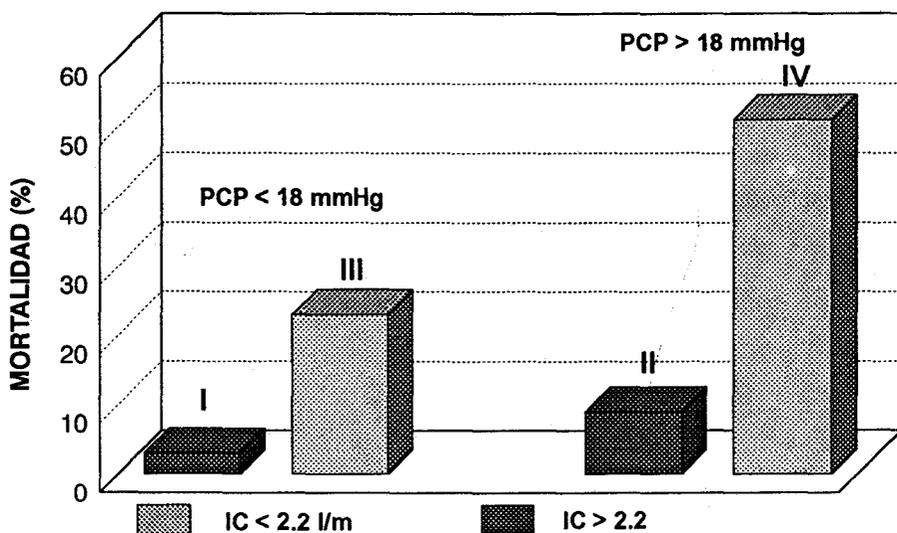


Fig 6. Clasificación hemodinámica y mortalidad en pacientes postinfarto según Forrester et al (70).

La introducción en la práctica clínica de técnicas muy precisas y no invasivas para la cuantificación de la **fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI)** como la **ventriculografía isotópica con Tc⁹⁹ (VI)** y la **ecocardiografía bidimensional (EB)** han permitido reforzar la capacidad de predicción de las variables clínico-hemodinámicas.

El Myocardial Post-infarction Investigation Program (MPIP) (16), un importantísimo estudio ya comentado, que reunió a 799 pacientes, demostró fehacientemente como la mortalidad en el primer año postinfarto aumentaba de forma progresiva cuando la FE, medida por VI, descendía por debajo del 40% (Fig. 7).

El grupo de Norris et al (83), realizó hace algunos años una importante aportación al observar que el volumen residual del ventrículo (VTSVI) se comportaba como un predictor más poderoso de mortalidad postinfarto que la misma FEVI, especialmente cuando ésta última estaba significativamente deprimida (FEVI < 50%). Ambas variables son marcadores muy fidedignos del estado funcional del ventrículo y, por tanto, muy buenos predictores de mortalidad después de un IAM. No obstante, la FEVI es actualmente la variable más profusamente utilizada en la práctica clínica diaria.

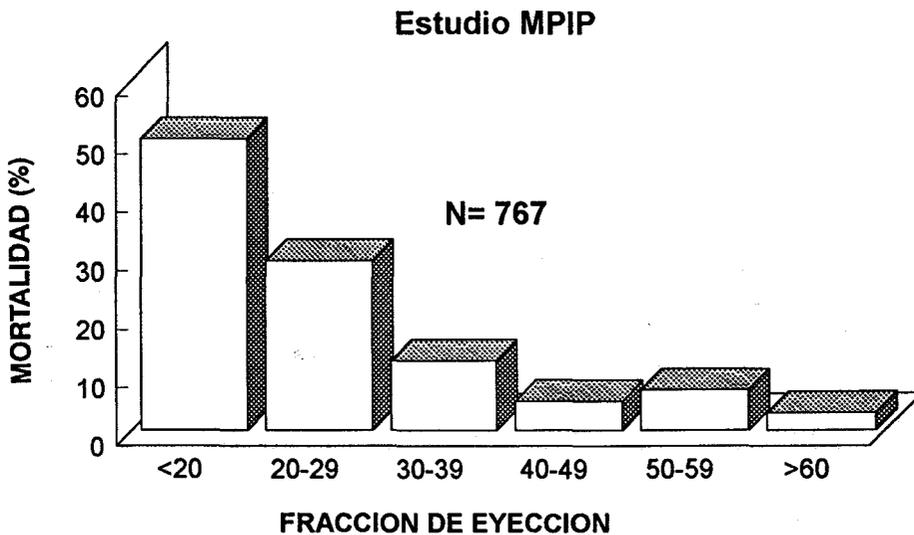


Fig 7. Relación inversa entre mortalidad y FEVI (16).

La EB tiene un interés especial en la valoración de pacientes tras un IAM pues, además de la FEVI, puede aportar otros datos adicionales de mucha utilidad como son: la motilidad regional, tanto en reposo como tras la sobrecarga por el ejercicio, la administración de dobutamina ó dipiridamol (epifenómeno de isquemia residual) (84,85), el grado de expansión de la zona infartada, la presencia ó ausencia de asinergia en zonas remotas al área del infarto y la visualización de trombos intramurales.

Aunque hasta hace poco la prueba de esfuerzo (PE) se usó para evidenciar exclusivamente isquemia miocárdica, actualmente se sabe que la incapacidad para realizar al alta más de 3 minutos del protocolo de Bruce o el descenso de la presión arterial durante el esfuerzo son igualmente indicadores de disfunción ventricular y mal pronóstico (86).

1.3.4.3. Relación entre isquemia residual y pronóstico tras el IAM.

Sin lugar a dudas, el objetivo prioritario que debe tener el médico que trata a pacientes que han sobrevivido a un IAM es que éstos no sufran un segundo infarto. Por esta razón, la identificación y cuantificación de miocardio en riesgo isquémico tras el infarto ha sido una línea de investigación activísima en los últimos 20 años.

La isquemia residual puede ser debida a la persistencia de una estenosis severa de la arteria responsable del infarto (ARI) que nutre al miocardio viable que sobrevivió gracias a la repermeabilización precoz de la ARI (bien espontánea ó inducida por fibrinólisis) ó la presencia de una activa circulación colateral. En otras ocasiones, la isquemia residual es debida a la coexistencia de lesiones estenóticas en otras arterias diferentes a la responsable del infarto.

La forma más obvia de expresión de isquemia residual es la presencia de angina espontánea a partir de las 24-48 horas tras el infarto. Según el trabajo de Schuster et al (87), la presencia de **angina postinfarto** identifica un grupo de pacientes con una mortalidad global muy elevada (56% es su estudio) y dentro de este grupo, el subgrupo cuyas crisis anginosas se acompañan de isquemia eléctrica en zonas distintas a la infartada (lo que ha sido denominado **isquemia a distancia**), presenta un pronóstico

especialmente adverso (33% de mortalidad durante un seguimiento 6 meses).

Desde el estudio pionero de Thérout et al (14), publicado en 1979, sabemos que la demostración de isquemia en una **ergometría ó prueba de esfuerzo** (PE), practicada antes del alta hospitalaria, indentifica a un subgrupo de pacientes postinfarto con una mayor mortalidad (27% vs 2%) y un más elevado índice de reinfartos (7.8% vs 0.7%) durante el primer año de seguimiento. Desde entonces, se han publicado una docena de estudios de este tipo dónde se han valorado: a) la potencia predictiva de las distintas variables ergométricas, b) los criterios de positividad con mejor balance sensibilidad/especificidad, c) el momento más idóneo para su realización tras el IAM (primera ó 4^a- 6^a semanas) y d) su correlación con la anatomía del árbol coronario estudiado mediante coronariografía (88, 89, 90, 91) (Fig 8).

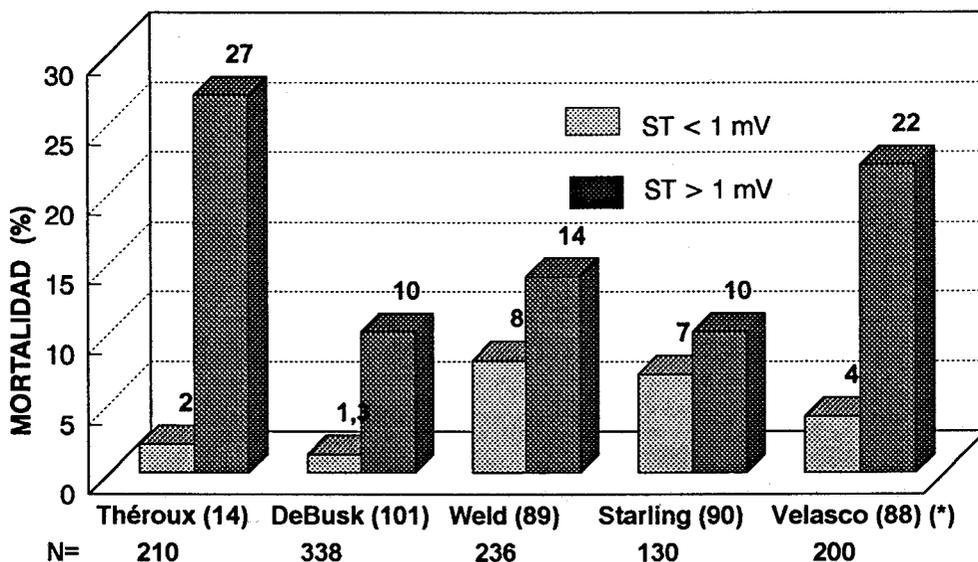


Fig 8. Valor pronóstico de la P. de Esfuerzo en el IAM. (*) Incluye descenso del ST, angor y mala tolerancia al esfuerzo.

Así, se ha demostrado que del conjunto de variables obtenidas a partir de la PE: angor, depresión del segmento ST, arritmias ventriculares graves, incapacidad para alcanzar 6 minutos del protocolo de Bruce y la insuficiente elevación de la presión arterial, las variables con mayor potencia predictiva son aquellas que indirectamente están traduciendo una deficiente función ventricular (esto es, capacidad funcional inferior a 4 METS y ausencia de respuesta presora al ejercicio) (92,93).

E incluso el hecho de que un paciente sea capaz de realizar una PE precoz después del IAM tiene valor predictivo pronóstico por sí mismo ya que estos pacientes tienen una mortalidad durante el primer año que es de 3 a 6 veces menor que aquellos que no la pueden cumplimentar por contraindicación cardiológica (angor postinfarto, fallo cardiaco, etc)(93).

La **gammagrafía con talio-201(GT)**, tras esfuerzo en el tapiz o después de la administración de dipiridamol iv, mejora el valor predictivo de la PE al alta pero es mucho más cara que ésta y no está disponible más que en los hospitales de referencia. Así Gibson et al (91), en un estudio sobre 140 pacientes postinfarto, encontraron que la GT realizada a las 2 semanas del infarto era superior a la PE submáxima para la predicción de muerte, reinfarto y angina inestable durante el primer año de seguimiento.

La **gammagrafía con talio-dipiridamol (GTD)** es especialmente útil en aquellos pacientes que por razones ortopédicas no pueden realizar la ergometría ó cuando ésta no es diagnóstica (como sucede en presencia de bloqueo de rama izquierda).

1.3.4.4. Relación entre arritmias ventriculares y pronóstico tras el IAM.

Ya a primeros de los años 70, varios grupos de investigadores (94,95,96) describieron una fuerte asociación entre actividad ectópica ventricular compleja y mortalidad, lo que generó la "**hipótesis arrítmica**" de la muerte cardiaca súbita (MCS). Según esta hipótesis la presencia de contracciones ventriculares prematuras (CVP) complejas era un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes que habían sobrevivido a un IAM.

Esta hipótesis fué ratificada a primeros de los años 80, con la publicación de dos grandes estudios multicéntricos: el Myocardial Postinfarction Investigation Program (MPIP)(16) y el Multicenter Investigation of the Limitations of Infarct Size (MILIS)(49).

Ambos trabajos demostraron que la presencia de 10 ó más contracciones ventriculares prematuras (CVP) por hora y las formas repetitivas (pareados o rachas de TVNS), detectadas por Holter en el postinfarto inmediato, eran predictores independientes de muerte cardiaca (la mitad de ellas de forma súbita). Además, comprobaron que cuando se asociaban a disfunción VI (FEVI < 40%) aumentaba de forma muy estimable su significación pronóstica (Tabla II y Fig. 9).

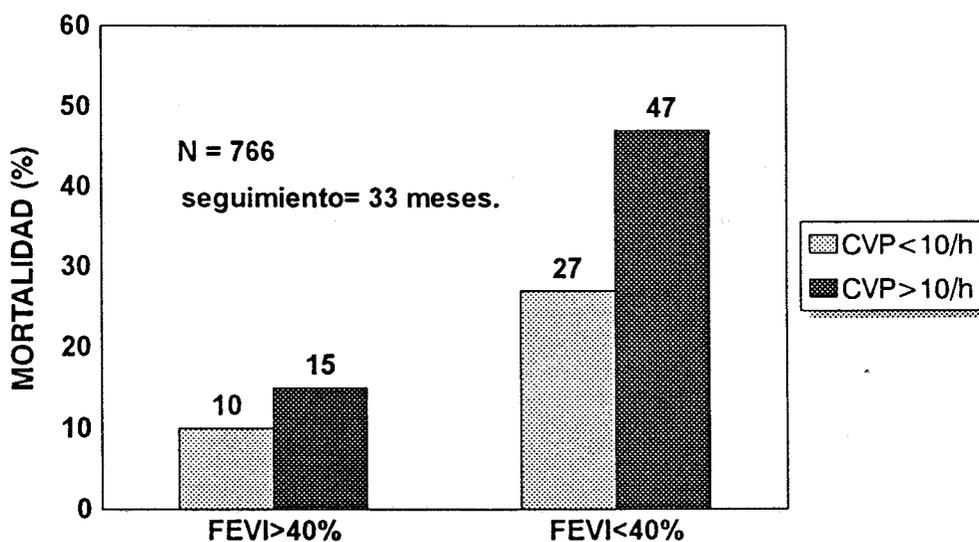


Fig 9. Disfunción ventricular, arritmias ventriculares en Holter y mortalidad según el estudio MPIP (16).

Como ya se apuntó anteriormente (ver el apartado justificación del trabajo), la utilidad pronóstica en pacientes postinfarto de la detección de CVP complejas asintomáticas en un estudio Holter, tiene algunas limitaciones importantes:

1. Los diversos estudios han usado distintos sistemas de jerarquización de las CVP: puramente cuantitativas como la de Lown (97) y mixtas como la de Myerburg-Castellanos (98), esto explica las diferencias encontradas en cuanto al significado pronóstico de las arritmias ventriculares entre los diferentes grupos de investigación.
2. La sensibilidad y especificidad de las CVP repetitivas o la TVNS, encontrada por los principales estudios para predecir MSC, es relativamente baja y varía dentro del rango del 16 al 62% (16,49, 94).
3. El momento ideal para practicar un Holter después de un IAM es controvertido. Aunque la incidencia de ectopia ventricular compleja es máxima a las 6-8 semanas tras el infarto, la mayoría de los trabajos hacen los registros dentro de las 3 primeras semanas postinfarto (99).
4. Aunque es evidente que las CVP son marcadores de inestabilidad eléctrica miocárdica, su importancia como causa directa de MSC ha sido puesta en cuestión por el estudio **Supresión de las Arritmias Cardiacas (Cardiac Arrhythmia Supression Trial, CAST)** (100). En este trabajo se comprobó que la supresión de la ectopia ventricular asintomática, en pacientes postinfarto, mediante antiarrítmicos de clase I, no sólo no disminuía la incidencia de MCS sino que ésta se incrementó en el grupo tratado con antiarrítmicos sobre el grupo placebo. Esta acción paradójica fué atribuida al efecto proarrítmico de estas drogas antiarrítmicas.

Estudio	Núm de pacientes	Porcentaje con arritmias ventriculares	Tasa de mortalidad (%)		Riesgo relativo
			Arritmias ventriculares	Sin arritmias ventriculares	
MPIP (16)	766	19.6	21.5	9.6	2.25
MDPIT (79)	955	17.1	20.7	9.1	2.27
MILIS (49)	533	14.6	29.5	9.4	3.12
TOTAL	2254	17.1	23.9	9.3	2.54

TABLA II. Relación entre arritmias ventriculares y mortalidad tras el infarto agudo de miocardio. Los valores para el MPIP y el MDPIT son estimaciones de Kaplan-Meier de 24 meses de las tasas de mortalidad. La tasa de mortalidad del MILIS es una tasa de mortalidad bruta con un seguimiento promedio de 18 meses. MPIP: Multicenter Post-Infarction Program; MDPIT: Multicenter Diltiazem Post-Infarction Trial; MILIS: Multicenter Investigation of the Limitation of Infarct Size.

1.3.5. PROCESO DE ESTRATIFICACION DEL RIESGO EN LOS SUPERVIVIENTES DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Una vez analizados los factores que influyen en la mortalidad del periodo postinfarto, podemos, en virtud de la experiencia acumulada, analizar como se distribuye aproximadamente el número total de muertes que ocurrirán el primer año de este periodo. Este proceso de análisis debe incluir como objetivo primordial detectar la isquemia residual inducida o espontánea, comprobar la función sistólica ventricular y valorar la presencia de ectopia ventricular compleja. Este proceso discriminante del riesgo entre los supervivientes de un IAM nos permitirá: 1º. Identificar qué pacientes pueden beneficiarse de tratamientos más ó menos intervencionistas y 2º. Determinar qué pacientes podrán incorporarse precozmente a su actividad sociolaboral normal.

Según el grupo de DeBusk et al (101) (Fig. 10), la aparición de angina postinfarto, bajo gasto ó insuficiencia cardiaca durante el ingreso en la UCIC, identifica a pacientes de alto riesgo. Estas características clínicas junto a otras ya comentadas como edad avanzada y/o infarto previo son los marcadores más importantes para identificar una situación de alto riesgo (77,93). Aproximadamente 20 de cada 100 pacientes que sobreviven a la fase hospitalaria de un IAM se encontrarán incluidos dentro de este grupo de alto riesgo y su mortalidad dentro del primer año será del 20-30%. La práctica de coronariografía en este grupo estaría indicada para determinar aquellos pacientes susceptibles de revascularización coronaria.

Los 80 pacientes restantes que han cursado sin complicaciones en la UCIC, tendrán una mortalidad del 6%, pudiendo ser identificadas las 3/5 partes de ellas antes del alta hospitalaria, mediante pruebas especializadas realizadas entre el 7º y el 14º día tras el infarto. Estas pruebas deben incluir como test "pivote" una **prueba de esfuerzo submáxima (PES)** (70% de la frecuencia cardiaca máxima ó 5 METS). En aproximadamente 10 pacientes de este grupo, la PES será positiva para isquemia ó pondrá de manifiesto una incapacidad para aumentar la presión arterial al ejercicio de al menos un 10%. Estos pacientes con PES positiva deberían ser sometidos a cateterismo para valorar si son buenos candidatos a revascularización coronaria.

La PES con talio ó la gammagrafía con talio tras la administración de dipiridamol, debe reservarse a aquellos pacientes que presentan bloqueos de rama izquierda en el EKG basal (dificulta el diagnóstico de isquemia eléctrica) ó que no pueden realizar la PES en tapiz por razones ortopédicas. La PES se deberá complementar con otra prueba capaz de

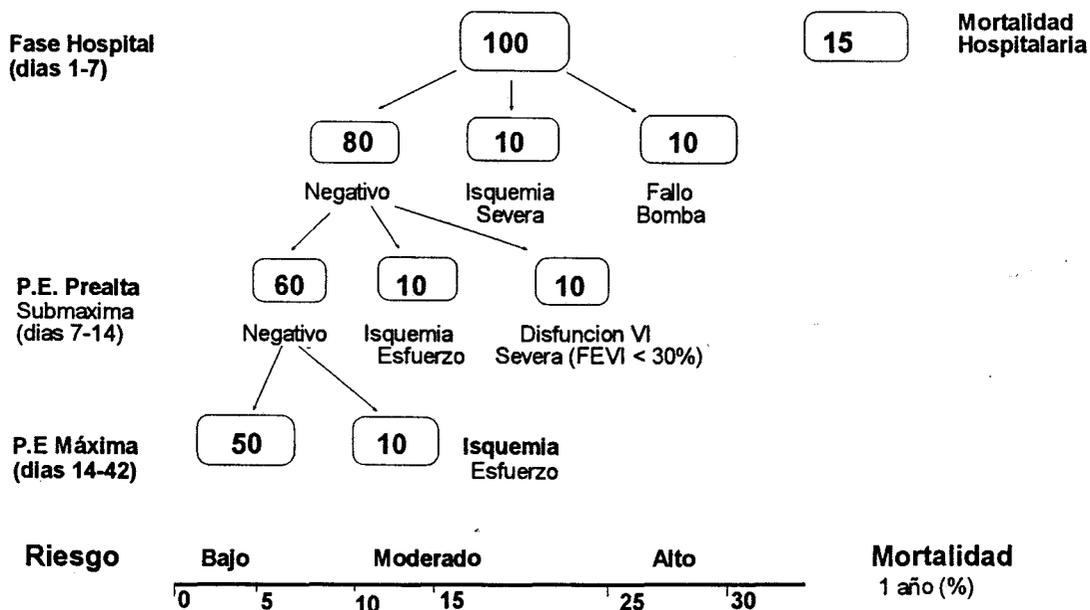


Fig. 10 Estratificación pronóstica de los pacientes supervivientes de infarto agudo de miocardio en subgrupos de alto, medio y bajo riesgo de mortalidad. P.E. : Prueba de esfuerzo; FEVI: Fracción de eyección ventricular izquierda. (Modificada de DeBusk et al) (101)

analizar la función global del VI (ventriculografía isotópica ecocardiografía). De esta forma, un grupo adicional de 10 pacientes tendrán una FE igual ó inferior al 40%, con una mortalidad de más de un 25%.

En los 60 pacientes restantes, es decir, aquellos con función sistólica no deprimida y que no han presentado isquemia inducida en la PE submáxima, la mortalidad será de tan solo un 3%. En estos, la realización de una prueba de esfuerzo máxima ó limitada por los síntomas (PEM), aproximadamente al mes del alta hospitalaria, identificará un subgrupo de 10 pacientes con una respuesta isquémica positiva. La mortalidad de estos pacientes dentro del primer año será alrededor de un 10%, claramente inferior a la de los pacientes con isquemia espontánea durante la fase de estancia en UCIC (20%) y a la de los pacientes con isquemia inducida por PE submáxima precoz (15%).

Los últimos 50 pacientes con una función sistólica normal y que no han expresado isquemia en la PEM postalta, presentarán un excelente pronóstico con un índice mortalidad del 1% al primer año.

Tras este análisis desarrollado por DeBusk et al (101), 100 pacientes supervivientes a un IAM pueden distribuirse en los siguientes 3 grupos de riesgo para futuros eventos cardiovasculares mayores:

A. Bajo-muy bajo riesgo (50% de los pacientes):

ausencia de isquemia espontánea ni inducida por ergometría submáxima.

no disfunción VI ni clínica ni en la ergometría submáxima.

FEVI > 55%

mortalidad anual : 1-2%.

En estos pacientes no es necesario realizar otras pruebas de evaluación y pueden ser dados de alta sin tratamiento médico, salvo la toma

crónica de AAS, recomendándoles encarecidamente medidas para reducir los factores de riesgo cardiovascular (dejar de fumar, control de la tensión arterial, etc..).

B. Moderado riesgo (30 % de los pacientes):

- isquemia inducida al esfuerzo < 4METS.
- disfunción VI moderada, FEVI por eco ó gammagrafía > 40% < 55%.
- mortalidad anual 10 - 25%.*

C. Alto riesgo (20% de los pacientes):

- angina de reposo postinfarto.
- pico de CK-MB > 500 U/l.
- fallo de bomba clínico severo (clase III Killip).
- FEVI < 40% determinada por eco ó por gammagrafía.
- mortalidad anual > 25%*

Los paciente incluidos en los grupos de moderado-alto riesgo, independientemente de la edad y la localización del infarto, deben de someterse a coronariografía para obtener información de la anatomía coronaria. Esta información angiográfica es crítica para decidir el tipo de terapia de revascularización adecuada para cada enfermo: angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) o cirugía de injerto coronario.

1.3.6. ESTRATEGIAS DE ESTRATIFICACION DEL RIESGO POSTINFARTO

En 1990, el Comité Mixto de Expertos del Colegio Americano de Cardiólogos (American College of Cardiology, ACC) y de la Asociación Americana del Corazón (American Heart Association, AHA) publicaron el informe: “**Guía de Manejo de Pacientes con Infarto Agudo de Miocardio**” (102). En este informe se recomiendan tres estrategias distintas de estratificación .

La **estrategia I** consiste en realizar una PEM a los 10-14 días del infarto. La **estrategia II** consiste en realizar una PES inmediatamente antes del alta del hospital. Los pacientes en que se identifique isquemia precoz se estudiarán mediante coronariografía, mientras que los pacientes en que la prueba sea negativa necesitarán, a las 4-8 semanas del alta hospitalaria, una segunda PE limitada por los síntomas (PEM) para confirmar la ausencia de isquemia y valorar la capacidad funcional. La **estrategia III** consiste en dar el alta al paciente a los 7-10 días y realizar a las 3 semanas una PEM. En la fig 11 se muestra detalladamente la estratificación del riesgo mediante la estrategia II.

La elección de una u otra estrategia dependerá de las preferencias de los distintos equipos cardiológicos, de la presión asistencial, de la capacidad logística de los centros y, por supuesto, de criterios economicistas.

1.3.7. CORONARIOGRAFIA COMO MEDIO DE ESTRATIFICACION

Sin lugar a dudas la coronariografía proporciona información muy valiosa para la estratificación de los pacientes tras un infarto demiocardio. Esta información consiste, sobre todo, en el conocimiento del número y severidad de las lesiones coronarias y el grado de disfunción ventricular. Es conocido que la presencia de enfermedad de 3 vasos es un

un marcador de riesgo (103), pero el mal pronóstico se asocia, sobre todo, a la presencia de isquemia espontánea ó inducida tras el infarto. También ha sido demostrado recientemente que la estenosis severa proximal de la arteria descendente anterior (ADA) está asociada con un incremento del riesgo de muerte en pacientes que se recuperan de un IAM (104).

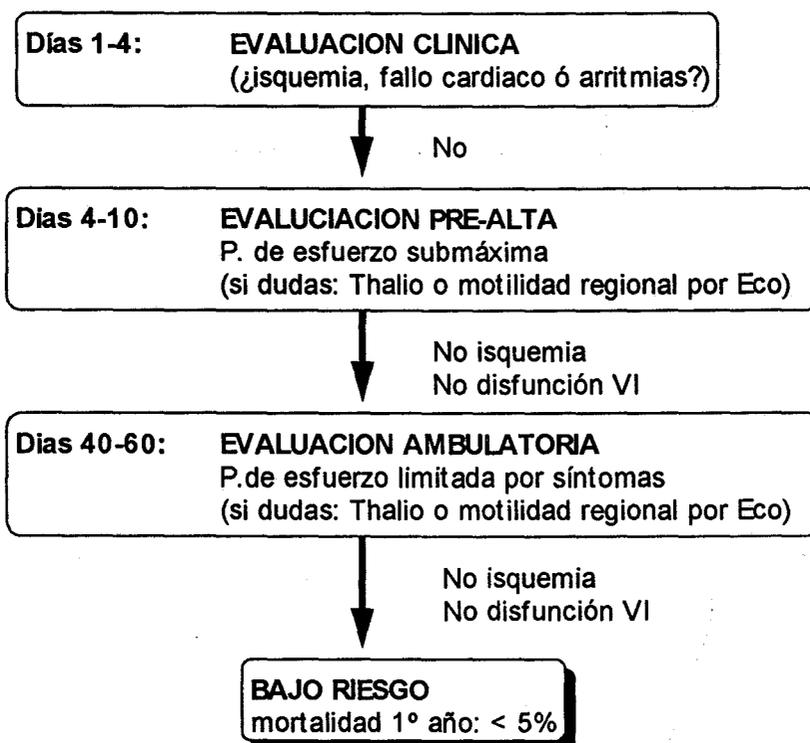


Fig 11. Estrategia II de estratificación del riesgo postinfarto (102).

Mediante la coronariografía podemos conocer la permeabilidad de la arteria responsable del infarto (ARIAM). Como demostró Pfeffer et al (105,106), los pacientes que tienen ocluida la ARIAM sufren una mayor dilatación cardíaca postinfarto, un mayor grado de disfunción ventricular y mortalidad al cabo de un año. Otra información útil que puede aportar la coronariografía es la existencia de trombos residuales intracoronarios, especialmente frecuentes en la era fibrinolítica, los cuales están relacionados con un incremento en el riesgo de reinfartos (107).

Los autores (108,109) que defienden la **coronariografía de rutina** en el postinfarto, argumentan que la estratificación del riesgo por métodos no invasivos conduce al final a la misma necesidad de coronariografía en un 80% de los casos como pudo observarse en algunas series como el TIMI-2 (110) y TAMI-5 (111).

A pesar de la importante información que aporta y las relevantes autoridades médicas que la aconsejan (108,109), la práctica de una coronariografía de rutina, como **única forma** de estratificación del riesgo postinfarto, en todos los pacientes que han superado un IAM, tiene importantes limitaciones (Tabla III):

- 1) No aporta información sobre el significado fisiológico de cada una de las lesiones obstructivas identificadas, ni sobre la capacidad funcional del paciente ni sobre su vulnerabilidad arritmogénica con el estrés.
- 2) En una técnica cruenta, no exenta de riesgos y cara.
- 3) Su aplicación masiva es, al menos en nuestro medio, logísticamente inviable.
- 4) No hay evidencia hasta la fecha de que la coronariografía puede predecir con fiabilidad las placas con más proclividad a romperse y ocluirse (112).

5) Como han demostrado Arnold et al (78), utilizando una muestra de 1043 pacientes incluidos en el **Estudio Cooperativo Europeo Alteplase/PTCA (The Alteplase/PTCA Trial of the European Cooperative Study Group)**, la estratificación del riesgo en la era trombolítica puede hacerse con garantía con las mismas pruebas empleadas en la época pretrombolítica, ésto es: variables clínicas (ausencia/presencia de isquemia residual y/o fallo cardiaco en la UCIC) y prueba de esfuerzo.

A pesar de que la controversia sigue en pie y no ha sido definitivamente resuelta, la estratificación del riesgo postinfarto mediante la prueba de esfuerzo y un test complementario para calibrar la función ventricular (generalmente ecocardiografía bidimensional -EB-) es la opción más aceptada y es la recomendada por la ya citada **“Guía de Manejo de Pacientes con Infarto Agudo de Miocardio” (ACC/AHA Task Force Report and Guidelines for the Management of Patients with Myocardial Infarction)** (102).

Tabla III. Estratificación del riesgo por coronariografía.

• **VENTAJAS, al informar de:**

- Extensión y severidad lesiones coronarias.
- Función global y regional (FE, VTS, etc.).
- Estenosis proximales ADA (lesión de alto riesgo).
- Permeabilidad de la arteria relacionada con el infarto (ARIAM).
- morfología de placas y presencia de trombo.
- Valvulopatía asociada.

• **LIMITACIONES:**

- No informa significación fisiológica obstrucciones.
- Técnica cruenta y cara.
- Riesgo significativo en el postinfarto precoz.
- La oclusión de ARIAM disminuye con el tiempo.
- Las estenosis menores suelen ser causa de IAM.
- Aumenta posibilidad revascularización innecesaria.

1.4. NUEVOS METODOS PARA LA IDENTIFICACION DE PACIENTES DE ALTO RIESGO DE MUERTE ARRITMICA POSTINFARTO.

Aunque la asociación de PE y EB es la estrategia con mejor relación beneficio-coste (113) y la más usada en la práctica clínica, su capacidad predictiva para identificar a los pacientes postinfarto en alto riesgo de arritmias ventriculares malignas/MSD es mediocre, sobre todo cuando estos eventos arrítmicos fatales no se desencadenan directamente como consecuencia de isquemia miocárdica aguda sino por la presencia de un sustrato miocárdico muy vulnerable eléctricamente (es decir, lo que se ha definido como **muerte súbita cardiaca de tipo II**).

La mayoría de los trabajos de detección del riesgo en pacientes postinfarto, que usaron la PE, la EKG de Holter y la determinación de la FE, se realizaron en la época pretrombolítica. A pesar del trabajo, ya comentado, de Arnold et al (78) donde defienden el mantenimiento de la utilidad de estos test no invasivos en la actual era fibrinolítica, otros grupos (109,114,115) ponen en dudas el valor pronóstico de estas pruebas en la población actual de pacientes postinfarto que se benefician de altas tasas de trombolisis y de reperfusión y exigen su revalidación mediante trabajos multicéntricos convenientemente diseñados.

La constatación de que ciertas intervenciones tanto **farmacológicas**: betabloqueantes (42,57), inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (104) y amiodarona (116), como **no farmacológicas**: revascularización (42) y cardioversor-desfibrilador implantable (117) pueden disminuir la incidencia de MSD en pacientes postinfarto, exige una optimización en la identificación del grupo de pacientes en alto riesgo de arritmias letales.

Por esta razón se han desarrollado en los últimos tiempos nuevos métodos, generalmente no invasivos, para la detección de pacientes en alto riesgo de muerte súbita postinfarto, como: **Electrocardiografía de alta resolución con promediado de la señal ó Signal-average electrocardiography (SAEKG) y los métodos de evaluación de la influencia del sistema nervioso autónomo sobre la actividad cardíaca: sensibilidad barorrefleja (BRS) y variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC).**

1.4.1. ELECTROCARDIOGRAFIA DE ALTA RESOLUCION CON PROMEDIADO DE LA SEÑAL (SAEKG).

La SAEKG es una técnica computadorizada de procesamiento digital de la señal electrocardiográfica que se usa para mejorar la relación señal/ruido y permitir, de esta manera, detectar y analizar sobre la superficie corporal señales eléctricas de bajo voltaje que no pueden ser identificadas por los métodos rutinarios. Mediante la técnica de promediación digital de la señal se consigue distinguir deflexiones de baja amplitud, provenientes de distintas zonas del miocardio, de los artefactos o ruido de fondo que irremediablemente contaminan el trazado del EKG convencional.

Aunque la SAEKG fué usada inicialmente para la detección no invasiva del electrograma de His, actualmente se usa fundamentalmente para la detección en la superficie del cuerpo de los llamados **potenciales tardíos (PT)**. Estos son potenciales eléctricos de muy baja amplitud y alta frecuencia que se detectan al final del complejo QRS y que provienen de la activación tardía y fragmentada de los bordes de una cicatriz postinfarto (118).

1.4.1.1. Perspectiva histórica.

No es de extrañar que la técnica de promediación digital de señales bioeléctricas fuera utilizada por primera vez en neurofisiología para depurar de ruido las señales electroencefalográficas (119). Es curioso señalar el hecho de que el interés por la técnica de promediación de señales surgió en el seno de los laboratorios pioneros de electrofisiología cardiaca con el saludable objetivo de soslayar la necesidad de introducir catéteres-electrodos intravasculares y, de esta forma, evitar toda yatrogenia.

De hecho, Han en 1969 (120), en su laboratorio de electrofisiología cardiaca experimental, fué el primero en detectar PT, es decir, señales eléctricas de muy bajo nivel que se prolongaban más allá del QRS en la superficie epicárdica del corazón del perro con infarto experimental.

Fué a primeros de los 70, cuando Berbari et al (121), Flowers et al (122) y Stopezyk et al (123), trabajando por separado, utilizaron por primera vez la técnica de promediación de señales para la detección no invasiva del electrograma de His a través de electrodos colocados sobre la superficie del tórax. En general, la técnica de estos grupos pioneros era parcialmente invasiva pues se servían de la estimulación auricular (endocavitaria o transesofágica) como elemento "trigger" para la adquisición de datos.

La estrecha relación entre esta actividad eléctrica retrasada y las arritmias ventriculares fué puesta de manifiesto por primera vez en 1973 por Boineau y Cox (124) y Waldo y Kaiser (125). Estos autores identificaron la presencia de actividad eléctrica continua, durante el intervalo diastólico entre un latido normal y otro ectópico, como proveniente de la activación de un circuito circular o de **reentrada**.

Observaciones realizadas en 1977 por El-Sherif, Sherlag, Lazzara et al (126, 127), en perros con infarto experimental subagudo, corroboraron los estudios anteriores y proporcionaron la prueba definitiva de que el fenómeno de la reentrada era el mecanismo fundamental de la mayoría de las arritmias ventriculares graves y de la MSC que aparecía en la fase tardía del IAM.

Así fué como los PT fueron considerados como marcadores de la cicatriz postinfarto, o dicho con otras palabras, como el sustrato anatomofuncional con capacidad para desencadenar y autoperpetuar arritmias ventriculares malignas (también denominado **sustrato arritmogénico**).

Posteriormente, Josephson et al (128,129,130) demostraron por primera vez en humanos, mediante electrocatéteres endocavitarios, la presencia de actividad eléctrica continua en el subendocardio de pacientes con taquicardia ventricular sostenida (TVS), infarto antiguo y aneurisma ventricular. En estos decisivos trabajos también se estableció que el endocardio es el sitio de la reentrada en pacientes con infarto antiguo y abrió la era de las técnicas de mapeo subendocárdico y la cirugía de arritmias que tanto se usó y abusó posteriormente en la década de los 80.

Berbari (131), que trabajaba en el laboratorio de electrofisiología de Sherlag y Lazzara, tuvo el mérito de ser el primero en aplicar la técnica de promediación de señales a la detección no invasiva de PT ventriculares.

En 1982, Michael Simson (132), estableció por primera vez una medida cuantitativa de los PT que permitió separar de forma clara pacientes con TVS de aquellos que no presentaban dicha taquiarritmia. Además, incluyó dentro del procesamiento de la señal un filtro bidireccional ("Butterworth filter") con el objetivo de disminuir el "zumbido o resonancia". Otra contribución trascendental de Simson fué la idea de calcular un vector magnitud a partir de las señales filtradas de las tres derivaciones ortogonales X, Y, Z. Esta técnica de análisis de las señales del EKG de superficie se denominó **Análisis en el Dominio del Tiempo**. Finalmente, este investigador pudo definir valores de longitud del vector magnitud a partir del

cual indicaban la presencia de PT y observó su utilidad como marcadores de TV espontánea e inducida en pacientes postinfarto.

Poco tiempo después, Breithardt et al (24,133), Gomes et al (134) y Dennis et al (29), demostraron que la presencia de potenciales tardíos, registrados al alta del hospital en pacientes con IAM, se relacionaba con una mayor incidencia de arritmias ventriculares graves (TVS/FV), tanto espontáneas como inducidas, durante la fase crónica postinfarto.

Sin embargo, no fué hasta 1987, con la publicación de los estudios de Gomes et al (25) y de Kuchar et al (135), cuando pudo demostrarse definitivamente el valor predictivo independiente de los PT en la estratificación del riesgo postinfarto.

Cain et al en 1984 (136), realizaron una aportación importante en el campo del estudio de los PT, introduciendo el análisis de dichas señales mediante su componente de frecuencias (**análisis en el Dominio de la Frecuencia**), mediante la aplicación de un método matemático basado en la Transformada Rápida de Fourier (TRF). En 1989, Harbel et al (137), introdujeron una mejora en la detección de los PT, en el dominio de la frecuencia, mediante el análisis de múltiples segmentos del intervalo ST del electrocardiograma de superficie denominado **Mapeo Espectrotemporal (MET)**. Más recientemente, en 1991, Kelen et al (138) han puesto a punto la técnica de **Análisis de Turbulencia Espectral (ATE)**.

También en 1991, como consecuencia de las reuniones de la comisión mixta de expertos de la Sociedad Europea de Cardiología, la Asociación Americana del Corazón y el Colegio Americano de Cardiólogos, se establecieron criterios unificados para la identificación de PT mediante el análisis en el dominio del tiempo (139).

1.4.1.2. Fisiopatología de los potenciales tardíos en el postinfarto.

Tanto en modelos de infarto experimental (126,140) como en estudios electrofisiológicos endocárdicos (128,129,141) ó en mapeos epicárdicos durante la cirugía cardíaca en humanos (142), pueden registrarse en los bordes del infarto electrogramas marcadamente anómalos, esto es, de muy baja amplitud (< 0.5 mV), aspecto fragmentado y larga duración (> 133 msec) que sobrepasan ampliamente el final del QRS de superficie.

Estos electrogramas anormales ponen en evidencia zonas miocárdicas con velocidad de conducción enlentecida y/o incremento en la longitud del camino de conducción ó ambos. A su vez, el descenso de la velocidad de conducción puede ser debido a depresión de las propiedades de membrana, generalmente secundarias a isquemia y/o a cambios en las propiedades de la conducción anisotrópica, resultado del aumento en la resistencia eléctrica de los discos intercalares entre miocitos (Fig. 12). Estas alteraciones electrofisiológicas, especialmente el enlentecimiento de la velocidad de conducción, son un prerrequisito fundamental, aunque no el único, para el fenómeno de la **reentrada**: el mecanismo más importante de arritmogénesis ventricular en pacientes con cardiopatía isquémica (143).

La presencia de un mayor número de electrogramas anómalos y el grado de anormalidad se relaciona con un aumento en la incidencia de taquicardia ventricular sostenida tanto espontánea como inducida por extraestímulos. La asociación de electrogramas anómalos y graves alteraciones de la motilidad regional en la zona del infarto es un marcador aún más poderoso de taquiarritmias ventriculares graves (144).

El sustrato anatómico de estos electrogramas anómalos es la presencia de islotes de miocitos viables incluidos entre haces de colágeno del borde de la cicatriz postinfarto, generalmente localizados en la capa

subendocárdica. Esta fina capa subendocárdica se defiende algo mejor de la isquemia aguda al poder recibir perfusión directamente de la sangre de la cavidad ventricular (145). La presencia de miocitos viables, pero con propiedades eléctricas algo alteradas, junto a miocardio absolutamente normal, conlleva un trastorno bioeléctrico adicional: la dispersión de la duración de los potenciales de acción (ó su correlato electrofisiológico: la dispersión de los periodos refractarios efectivos). Surawicz (146) ha postulado la hipótesis de que la heterogeneidad de la refractariedad podría permitir el desarrollo de líneas de bloqueo funcional alrededor de las cuales podría iniciarse un frente de ondas circulares de reentrada.

Como se comentó anteriormente, estos electrogramas anómalos se pueden detectar en la superficie del cuerpo, de forma no invasiva, mediante el SAEKG como **potenciales tardíos (PT)** (147). Por tanto los PT, al igual que los electrogramas anómalos, puede ser considerados como marcadores de sustrato proclive a la reentrada (es decir, de **sustrato arritmogénico**). No obstante, se requieren mecanismos adicionales "gatillo", como una ó más CVP, ó moduladores, como desbalances en la interacción simpático-vagal cardíaca para, finalmente, disparar y perpetuar la taquiarritmia ventricular.

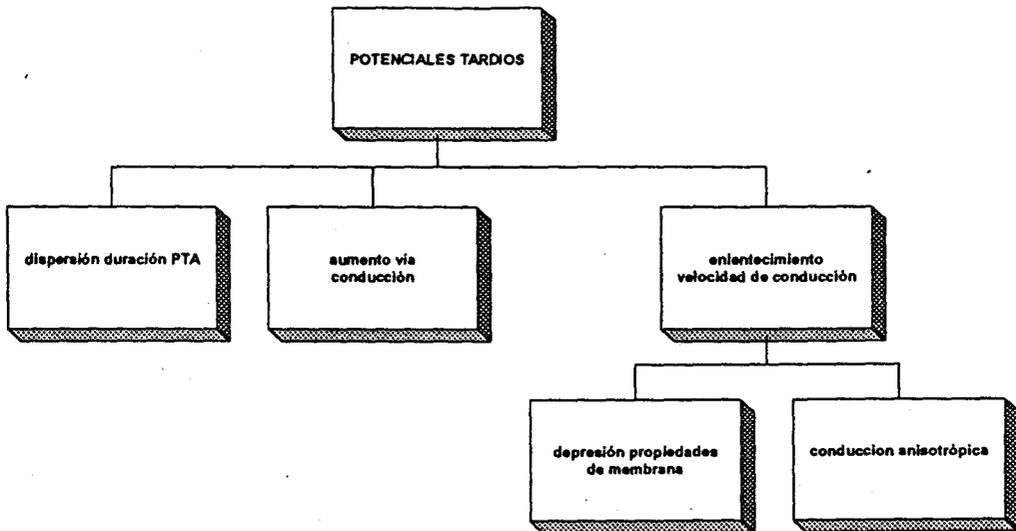


Fig 12. Fisiopatología de los potenciales tardíos ventriculares (PT).

1.4.1.3. Descripción técnica del procesamiento de la señal cardiaca mediante SAEKG

La amplitud de los electrogramas anómalos provenientes de la cicatriz postinfarto son de pequeña amplitud y están incluidos en el rango de los ruidos parasitarios. El promediado de señales es un método para reducir el nivel de ruido, el cual puede contaminar el registro de señales eléctricas repetitivas verdaderas. El método puede descomponerse en las siguientes etapas (148,149) (Fig. 13):

Adquisición de datos. La señal analógica procedente de las 3 derivaciones ortogonales X,Y,Z es preamplificada mediante un amplificador de bajo ruido y alta ganancia. Después de la amplificación, las señales son digitalizadas con un convertidor analógico/digital (A/D) de 12 bit de precisión y con una velocidad de muestreo de al menos 1.000 Hz/seg/ derivación.

Con el objeto de disminuir al máximo la impedancia de la interfase electrodo-piel, es muy importante preparar la piel rasurándola y frotándola vigorosamente con una gasa empapada en alcohol (para inducir cierto grado de vasodilatación) y utilizar electrodos-adhesivos de CIAg.

Creación de una plantilla y promediado. Tras analizar algunos QRS iniciales, el sistema construye una plantilla del complejo QRS dominante y lo guarda en memoria como patrón para comparar los sucesivos QRS. Un punto fiduciario dentro del latido plantilla es calculado automáticamente para servir como punto de referencia para alinear convenientemente los nuevos latidos con el QRS plantilla. Mediante este artificio electrónico todas los latidos que se correlacionan bien con la plantilla son aceptados y promediados y los que no (por ejemplo CVP y ruidos parásitos groseros) son rechazados. De esta forma, el ruido es atenuado en un valor equivalente a la raíz cuadrada del número de latidos promediados. En la práctica 200-400 latidos deben ser promediados para que el nivel de ruido sea aceptable (generalmente $< 0.3 \mu V$).

Filtrado. A pesar de la promediación de varios cientos de latidos, siempre quedará algún ruido residual, con una amplitud muy pequeña, que pueden ser confundidos con los PT. Por ello es necesario la aplicación de filtros especiales en un intento de eliminar dicho ruido residual.

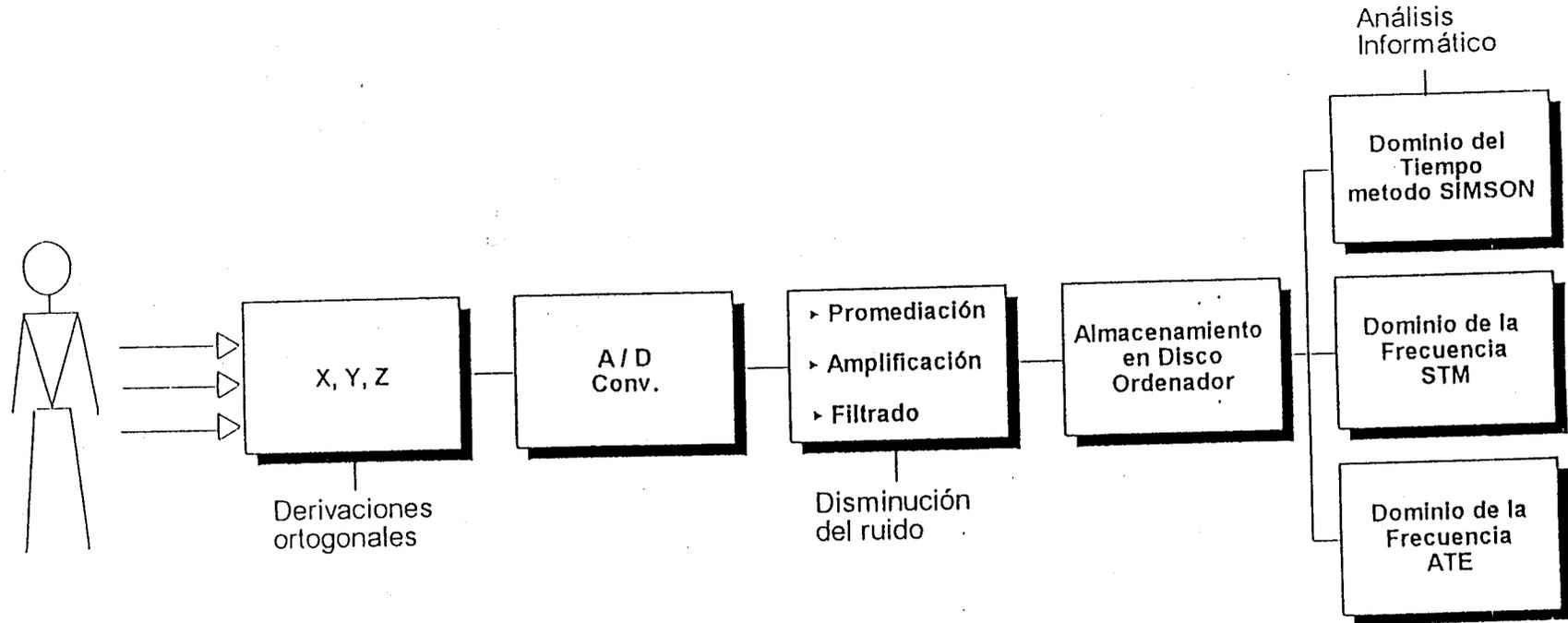


Fig 13 . Diagrama mostrando el proceso de adquisición y procesado de la señal mediante la electrocardiografía de alta resolución con promediado de señales (SAEKG). A/D Conv: convertidor analógico-digital; STM: mapeo espectrotemporal; ATE: análisis de la turbulencia espectral.

Las señales son filtradas a través de un filtro de paso bajo de 250 Hz y por un filtro de paso alto de 25 ó 40 Hz (un filtrado de paso alto superior a 40 hz filtraría también señales compatibles con PT y haría descender la sensibilidad de la técnica de SAEKG). Para evitar el fenómeno de la "resonancia ó zumbido", muy frecuente en el proceso de filtrado, Simson (132) desarrolló un sistema de filtrado usando el filtro Butterworth bidireccional de 4 polos.

Procesamiento y análisis de los datos. Dominio del tiempo. Una vez filtradas, y siguiendo el procedimiento de Simson, las señales procedentes de las tres derivaciones son combinadas en un vector magnitud $(X^2+Y^2+Z^2)^{1/2}$, una suma de la información de alta frecuencia contenida en las tres derivaciones espaciales. Este vector magnitud, denominado también **QRS filtrado**, puede ser visualizado directamente en la pantalla LCD del módulo de SAEKG ó dibujado en papel mediante impresora, sirve como base para la evaluación cualitativa y cuantitativa de los PT.

Desde un punto de vista cualitativo, en un vector magnitud normal el final del QRS termina abruptamente y la duración del QRS es nítida. En un vector magnitud anormal, es decir conteniendo un PT, la parte final del QRS exhibe un "cola" elongando la duración del QRS. Esta "cola" consiste en una serie de señales de baja amplitud, gradualmente decrecientes, que terminan fundiéndose con la línea de base (ver Fig.14). La identificación de los PT mediante análisis cualitativo ó visual, es lógicamente arbitraria y subjetiva por lo que actualmente está en desuso siendo sustituida por el análisis cuantitativo.

Mediante el análisis cuantitativo, puesto a punto por Simson, un algoritmo del ordenador identifica automáticamente los puntos inicial y final del vector magnitud, y mide la duración en mseg entre ambos

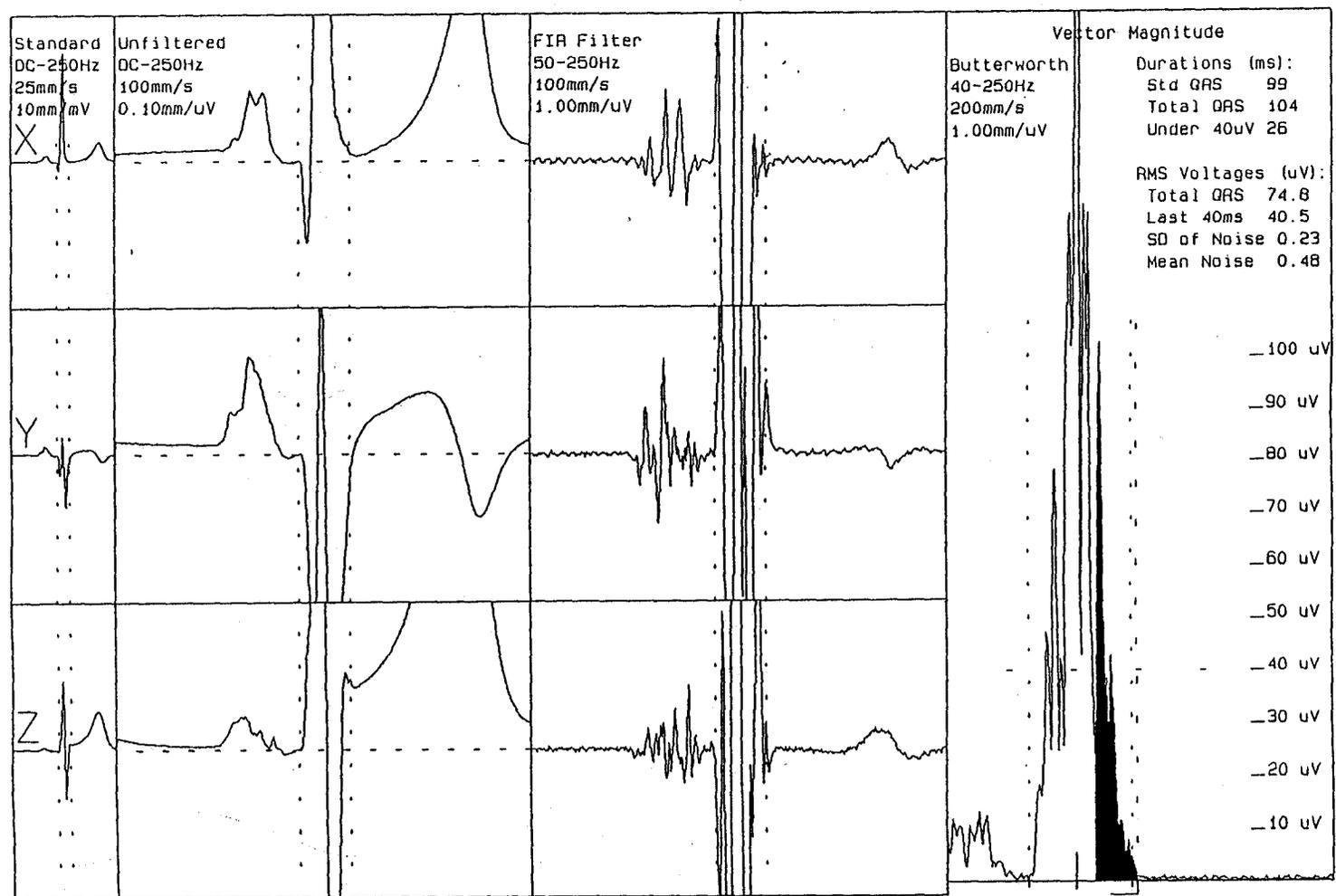


Fig 14. Registro de un SAEKG normal en el dominio del tiempo (es decir, libre de potenciales tardíos). Note como se muestran los QRS amplificados y filtrados de las 3 derivaciones (X,Y,Z) y el ríido final del vector magnitud.

puntos (también denominado **duración del QRS filtrado ó QRSf**). Una duración del QRSf excesiva es una forma cuantitativa de identificar la presencia de PT. Otros dos parámetros calculados por el algoritmo del ordenador son: **La raíz cuadrada del voltaje promedio de los 40 últimos mseg (RMS40) y la duración de las señales de baja amplitud por debajo de los 40 microvoltios (LAS40)** (Fig. 15).

Para calcular RMS40 el ordenador escudriña en dirección retrógrada desde el final del QRS una porción de 40 mseg, muestrea los valores de amplitud cada mseg y, finalmente, calcula la raíz cuadrada del promedio de los valores de potencial. Cuanto mayor filtro de paso alto utilizemos más señales contenidas en la porción terminal del QRS se eliminarán y más bajos valores de RMS40 se obtendrán. En el equipo usado para este estudio (1200 EPX[®] de Arrhythmia Research Technology, Austin, Texas, USA), la zona del vector magnitud que corresponde al RMS40 se muestra sombreada para facilitar su visualización (Fig. 14).

Para calcular LAS40, el ordenador escudriña retrógradamente la porción del vector magnitud que va desde el final del QRS hasta el punto en que se alcanza una amplitud de 40 microvoltios. Una marca junto al eje vertical señala el punto de los 40 microvoltios en el gráfico del vector magnitud en el sistema 1200 EPX[®] de ART.

Procesamiento y análisis de los datos. Dominio de la frecuencia.

Aunque la SAEKG en el dominio del tiempo es una técnica de probada utilidad clínica y es la más ampliamente usada, presenta una serie de inconvenientes. Estos incluyen: la no detección de PT inherente a la inadecuada utilización de filtros de paso alto y las dificultades para "desenmascararlos" en pacientes que presentan tiempos de activación ventricular alargados como consecuencia de bloqueos de la conducción intraventricular y/o bloqueos de rama ($QRS \geq 120$ mseg).

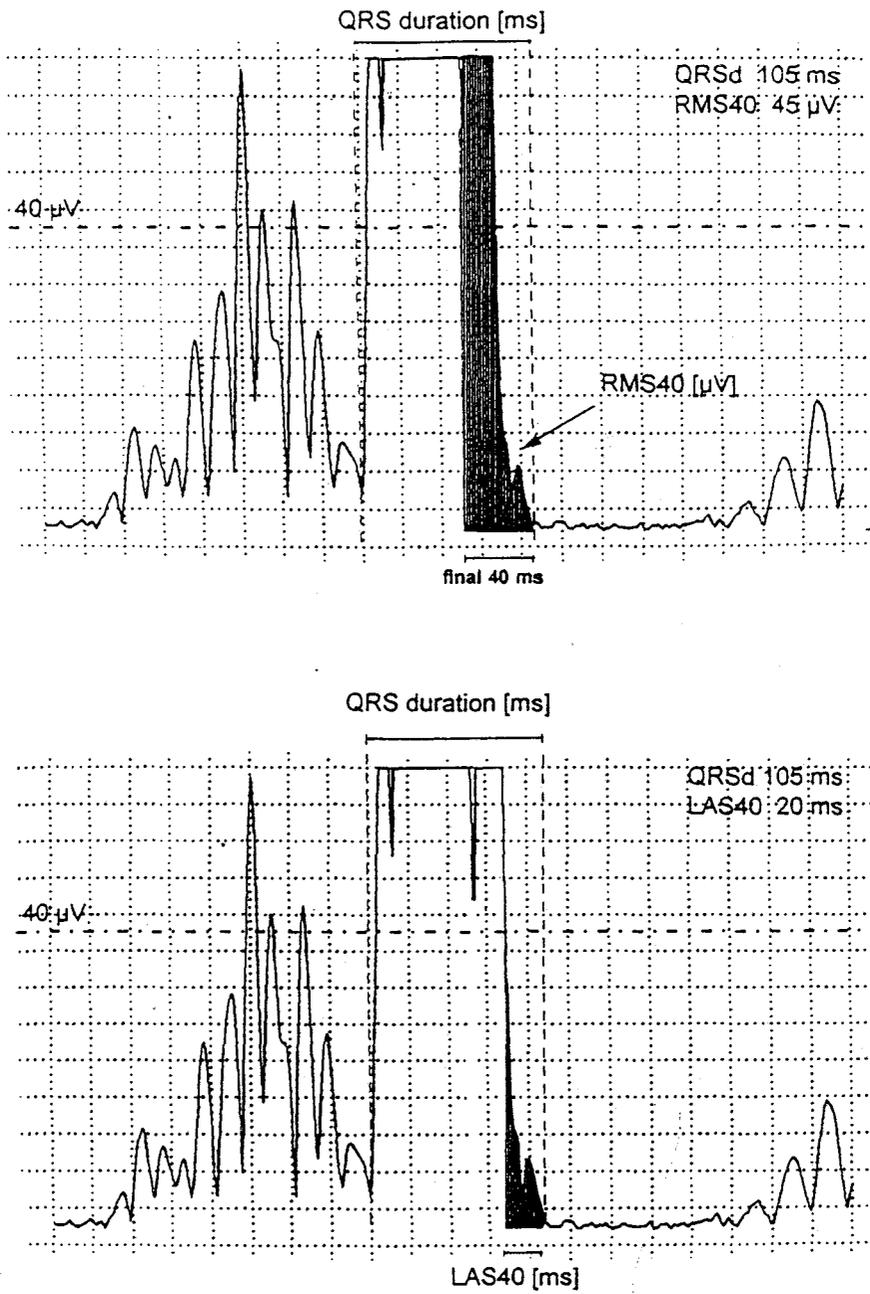


Fig 15. Forma de determinación, en el vector magnitud, de los parámetros principales de la SAEKG en el dominio del tiempo.

En 1984 Michael Cain (150) fué el primero en analizar el contenido de las frecuencias de las señales promediadas utilizando el método matemático del físico francés Fourier, denominado análisis de la **Transformada de Fourier (TF)**. En esencia, toda señal en el dominio del tiempo puede ser considerada como la suma de muchos componentes sinusoidales independientes de distintas amplitudes y frecuencias. Los valores de amplitud se expresan en microvoltios (μV). El número de oscilaciones por segundo de cualquier señal ó componente de una señal es la frecuencia y se expresa en Hertz (Hz).

La TF es un algoritmo matemático que separa una señal en sus sinusoides individuales y aporta información de la amplitud y frecuencia de cada uno de estos componentes individuales. Cuando la señal continua es digitalizada la TF es usada para calcular el espectro de frecuencias de esta señal. La **Transformada Rápida de Fourier (TRF)** es un ingenioso algoritmo que reduce el número de computaciones y, así, el tiempo requerido al aplicar la TF a un segmento de una señal promediada en el dominio del tiempo.

Para realizar el análisis de frecuencia las señales son primero obtenidas y analizadas en el dominio del tiempo como ya se ha descrito previamente. Posteriormente se elige un segmento del SAEKG que generalmente corresponde a la porción terminal del QRS e inicial del segmento ST, porción que suele contener los potenciales tardíos. La TRF cuantifica el segmento en un gráfico de frecuencias (en Hz) y amplitudes (en decibelios-Db-).

En la modificación del análisis de la frecuencia, desarrollada por Harbel et al, denominada **mapeo espectrotemporal (MET)**, el segmento ST y la porción final del QRS se divide en 25 subsegmentos de 80 mseg de tamaño, el subsegmento 1 comienza a 52 mseg del final del QRS y el subsegmento 25 se ubica a 20 mseg ya dentro del QRS. Los componentes de frecuencia de cada subsegmento, previa multiplicación por la ventana de

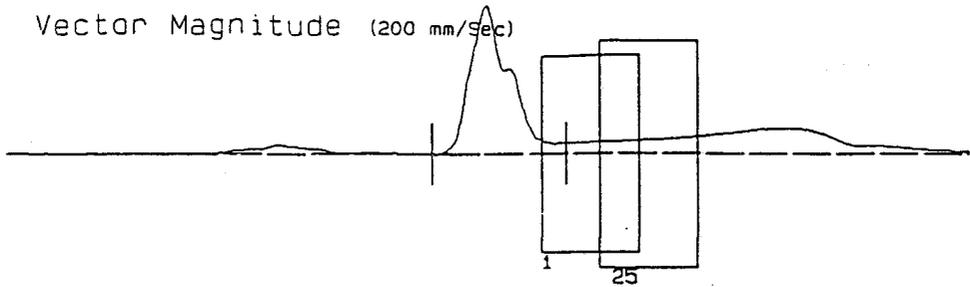
Blackman-Harris, son calculados mediante la transformada rápida de Fourier (TRF). El ordenador construye un gráfico tridimensional dónde se expresan la amplitud espectral en decibelios (dB) versus las frecuencias (en el rango 0-200 Hz) de los 25 segmentos consecutivos (Fig. 16).

El espectro de frecuencia del segmento 1 se utiliza como referencia, comparándose los otros 24 segmentos (del 2 al 25) con el segmento de referencia mediante una correlación dentro del rango de frecuencias entre 40 y 150 Hz. La similitud del espectro se expresa por el coeficiente de correlación: igual a 1 si ambos son iguales ó igual a 0 si no muestran ninguna similitud.

El resultado se expresa como factor de normalidad (FN) calculado al dividir los coeficientes de correlación medios de los segmentos 20-25 por los coeficientes de los segmentos 1-5 y multiplicado por 100. El FN oscila entre 0% (máxima evidencia de PT) y 100% (ninguna evidencia de PT).

La técnica de **análisis de turbulencia espectral (ATE)** introducida por Kelen et al (138). Se basa en que la activación eléctrica del sustrato arritmogénico es típicamente inhomogénea, ésto se va a traducir en cambios bruscos en la velocidad (turbulencias) del frente de onda que lo atraviesa y este fenómeno se superpone a la activación uniforme del resto del ventrículo normal. Esto causará cambios en el contenido de frecuencias de la señal del QRS, las cuales pueden explicitarse a través de la técnica de Kelen et al como turbulencias en el espectro de frecuencias.

Para analizar cambios dinámicos en el contenido de frecuencias de una señal, son necesarias la obtención de pequeñas ventanas (windows)



QRS end point : 465 mS	Number of steps : 25
QRS duration : 111 mS	Step increment : 2 mS
Window width : 80 mS	Window type : Blackman-Harris
Initial segment starts at : 445 mS	Cutoff level : 0 dB
Low frequency point : 60 Hz	High frequency point : 160 Hz
Normality Factor: 100 %	

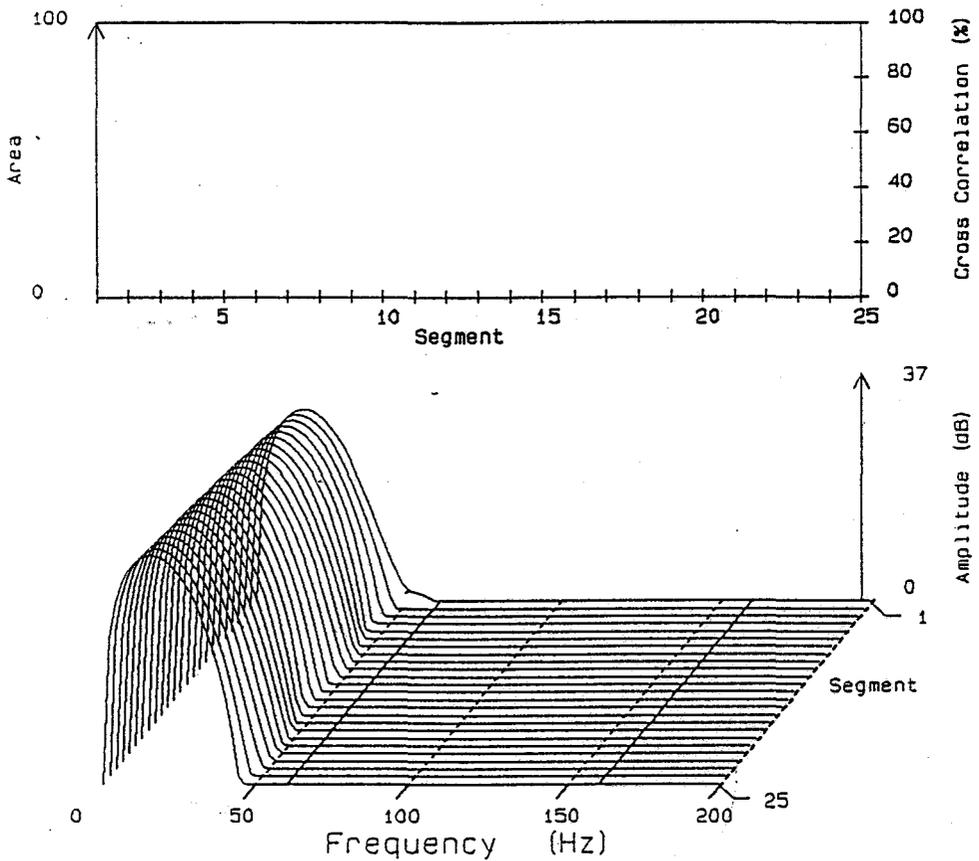


Fig 16. Gráfico correspondiente a un mapeo espectraltemporal normal (FN 100%).

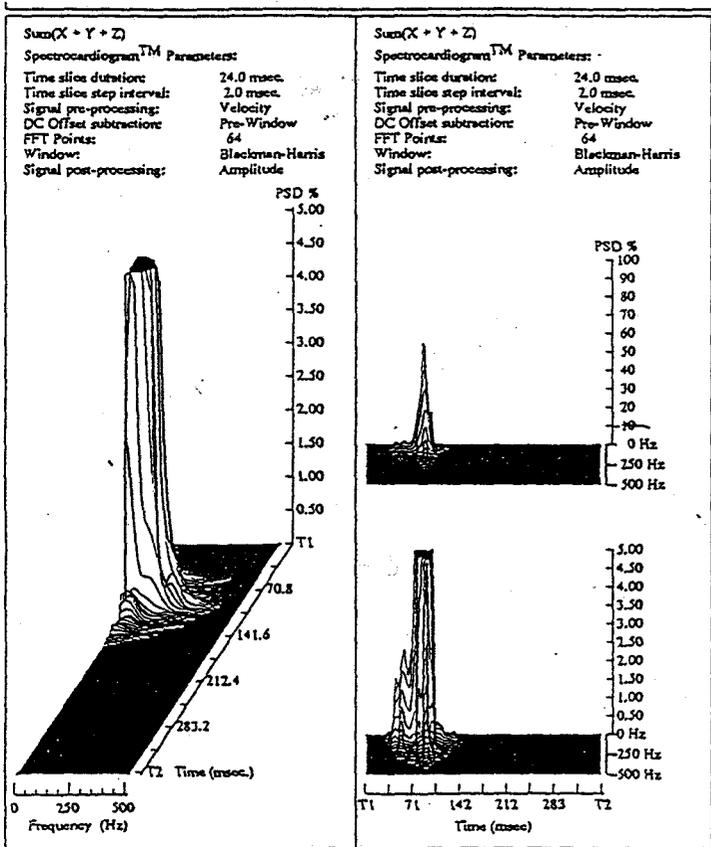
ó segmentos de tiempo (slices) lo que resulta inevitablemente en una inadecuada resolución de la frecuencia. Estos autores usaron la primera derivada de los datos del EKG para el cálculo de la TRF consiguiendo aumentar el espectro de frecuencia a un rango más alto. El resultado fué un balance equilibrado entre una buena resolución de frecuencia y la posibilidad de detectar procesos dinámicos.

Kelen et al (138) usaron segmentos de 24 mseg, empezando 25 mseg antes del comienzo del QRS (T1) y "barriendo" progresivamente en escalones de 2 mseg el interior del QRS para terminar 125 mseg después del final del QRS (T2). El programa de ordenador calcula entonces una curva de la TRF para cada uno de los escalones y para cada una de las tres derivaciones ortogonales (X,Y,Z) y lo representa en un gráfico de tres dimensiones denominado **espectrocardiograma** (Fig. 17). Estas dimensiones incluyen la densidad de energía del espectro (power spectral density ó PSD), escala de tiempo entre T1-T2 y frecuencia en Herz (Hz).

La presencia de turbulencia puede observarse ya directamente por el contorno del espectro en el gráfico. El programa de ordenador calcula una serie de índices estadísticos de correlación con el fin de cuantificar más exactamente del grado de disimilitud (turbulencia) de las curvas. En general, se calculan, para cada derivación X,Y,Z, los siguientes índices:

Inter-slice correlation mean (ISCM). Es la media de los distintos coeficientes de correlación de Pearson entre cada segmento y su inmediato adyacente.

Inter-slice correlation standard desviation (ISCSD). Es la desviación estándar de los coeficientes de correlación de Pearson entre cada segmento y su inmediato adyacente.



HOSPITAL MILITAR SEVILLA
 SERVICIO DE URGENCIAS

Nombre

PPG Hellige EK33

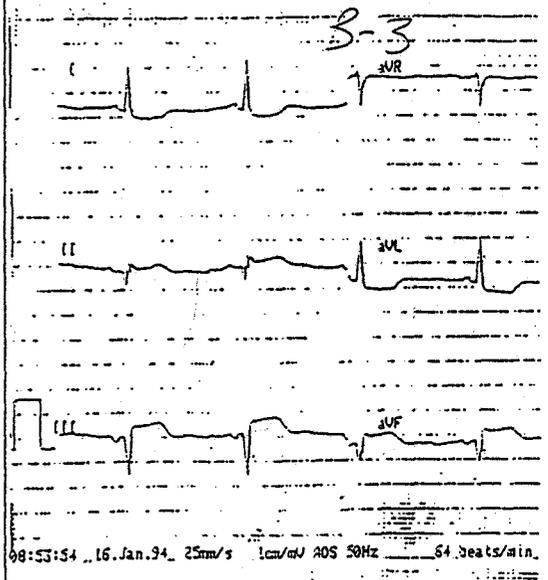


Fig 17. Espectrocardiograma normal perteneciente a un paciente con un IAM inferior de la serie.

Low slice correlation ratio (LSCR). Es el porcentaje de pares de segmentos adyacentes con coeficiente de correlación < 0.985 .

Spectral entropy (SE). Es el promedio de discordancia de cada segmento de tiempo comparado con un segmento imaginario "promedio". El segmento imaginario es calculado como la media aritmética del poder espectral de cada frecuencia incluida en toda la región del QRS.

Finalmente, los índices cuyo valor salen fuera del rango normal se le da una puntuación de 1. Sumando las puntuaciones de cada índice obtenemos un "puntuación de anormalidad" representado por un número arábigo de 0 a 4. Una puntuación de 0 es el máximo de normalidad y un tanteo de 4 expresa el máximo de anormalidad. Kelen et al consideran un registro como potencial tardío positivo cuando posee una puntuación > 2 .

1.4.1.4. Detección y definición de potenciales tardíos (PT). En los primeros tiempos de la SAEKG la identificación de los PT se realizaba por simple detección visual, al observar pequeñas señales que hacían una impronta al final del QRS y/o principio del segmento ST. Con la introducción del método de análisis en el dominio del tiempo de Simson (132), fué posible la cuantificación precisa de los PT y el establecimiento de valores de corte de normalidad para las distintas variables: QRSf, LAS40 y RMS40. No obstante, hasta la fecha los criterios usados para la definición de la presencia de PT no han sido homogéneos debido fundamentalmente a: 1) uso de diferentes equipos comerciales que funcionaban con distintos algoritmos de identificación, 2) distintos tipos de filtro de paso alto utilizados (25, 40 y 80 Hz), 3) distintos parámetros ó combinación de parámetros para definir la presencia de PT y 4) dentro de un mismo parámetro se han usado diferentes corte para definir la normalidad.

La comisión mixta de expertos de la Asociación Europea de Cardiología (**European Heart Journal, EHJ**), la Asociación Americana del

Corazón (**American Heart Association, AHA**) y el Colegio Americano de Cardiólogos (**American College of Cardiology, ACC**) establecieron la metodología para analizar los PT (equipos, derivaciones, nivel de ruido permitido, latidos promediados, etc) y los criterios para definir en el dominio del tiempo la presencia de potenciales tardíos. Estos criterios son los siguientes en ausencia de trastorno de conducción:

- 1) Duración del QRS filtrado (**QRSf**) superior a 114 mseg.
- 2) Duración de las señales de baja amplitud por debajo de los 40 μV (**LAS40**) superior a 38 mseg.
- 3) Raíz cuadrada del voltaje promedio de los últimos 40 mseg (**RMS40**) inferior a 20 μV si el filtro de paso alto utilizado es de 40 Hz e inferior a 25 μV

No obstante, la comisión mixta recomienda que cada grupo de trabajo tenga sus propios valores de normalidad. En presencia de trastornos de la conducción intraventricular se afecta la detección de PT en el sentido de que el bloqueo de rama izquierda (BRI) tiende a remedar los PT mientras que el bloqueo de rama derecha (BRD) tiende a enmascararlo. Buckingham et al (151) recomiendan un reajuste en los valores de corte de los parámetros para evitar este problema y mantener un aceptable balance en la sensibilidad/especificidad de la prueba. Estos criterios de Buckingham son: $\text{QRSf} \geq 145$ mseg, $\text{LAS40} \geq 45$ mseg y $\text{RMS40} \leq 17$ μV .

Hasta el momento actual no existen criterios estandarizados de normalidad en el dominio de las frecuencias como los hay para el dominio del tiempo. No obstante, dentro de la técnica más difundida en la práctica clínica como es el mapeo espectral (STM) se considera la presencia de potencial tardío cuando el factor de normalidad es inferior al 30% (132). Con respecto a la técnica de análisis de turbulencia espectral (ATE) se considera que existe un potencial tardío cuando la "puntuación de anormalidad" es > 2 .

1.4.1.5. Historia natural de los potenciales tardíos en pacientes con IAM.

La incidencia de PT, en el dominio del tiempo, registrados en los primeros días tras un IAM varía algo entre las más importantes series publicadas: entre un 24-45%, con una incidencia promedio del 32% para un total de 1.068 pacientes (24,25,26,27,28,29,30): En la serie de 69 casos que constituye la presente tesis la incidencia encontrada es del 40%. Esta significativa variabilidad en la incidencia depende de:

a) Momento de la realización del registro. Según un estudio de Mc Guire y Kuchar (152) la tasa de PT fué del 32% al ingreso y aumentó progresivamente hasta el momento del alta hospitalaria (7^o-10^o día). En aproximadamente una 1/5 parte de los pacientes postinfarto con PT éstos desaparecen dentro de los 6 primeros meses de seguimiento y a los 60 meses lo han hecho en el 58% de los pacientes (135) (Fig. 18) El grupo de El-Sherif et al (153) en un estudio orientado a resolver este problema encontraron que el momento óptimo para realizar el registro era entre el 6^o y 14^o días tras el IAM, es decir, coincidiendo con el alta hospitalaria. El grupo de McClements et al (154), en un estudio sobre 314 pacientes postinfarto, concluyeron que la SAEKG debería ser obtenida el 6^o día después del IAM y, si era negativa, debería repetirse antes del alta hospitalaria.

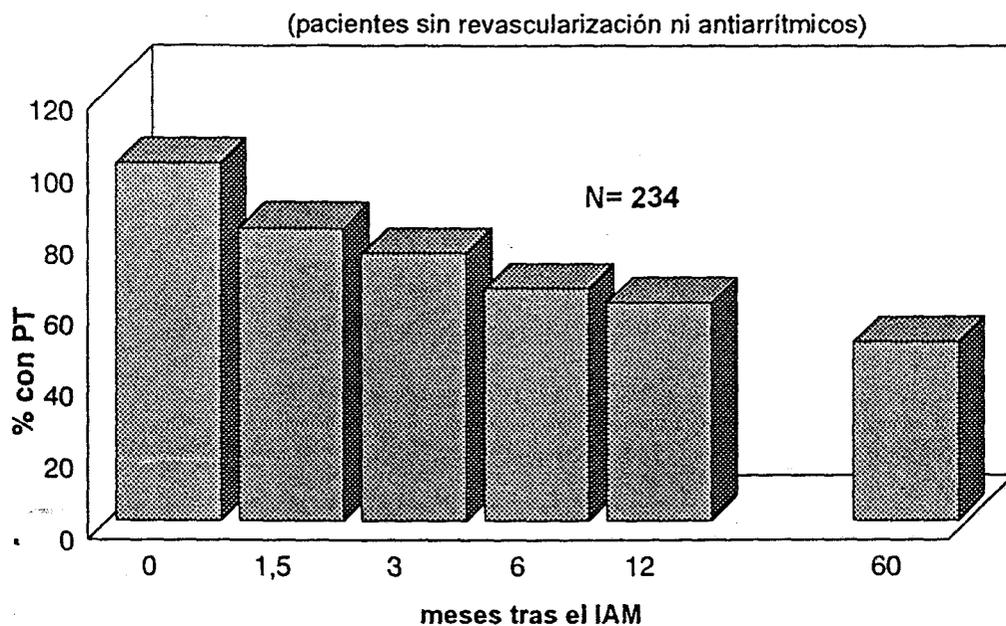


Fig 18. Prevalencia de PT post- IAM (Kuchar et al) (135).

b) Problemas metodológicos. Los mayoría de los estudios citados no son homogéneos con respecto a los valores de corte de positividad para PT y/o utilización de filtros de paso alto (25 ó 40 Hz) lo que afecta al balance entre sensibilidad/especificidad de la prueba.

c) Localización del infarto. La incidencia de PT es significativamente más alta en infartos de cara inferior que en los de cara anterior (30,133), lo que puede explicarse debido a que las porciones posterobasales del ventrículo son las últimas en activarse y los electrogramas fragmentados provenientes de infartos localizados en dicha zona tienen más probabilidades de sobrepasar la porción terminal del QRS normal. En la serie de esta tesis la incidencia de PT fue también más alta en los inferiores que en los anteriores (46.5% vs 30%).

d) impacto de la fibrinólisis. El uso de fibrinólisis y, sobre todo, la permeabilidad de la arteria relacionada con el IAM se asocia a una significativa reducción en la incidencia de PT (153, 154).

1.4.1.6. Usos clínicos de la SAEKG.

1.4.1.6.1. Estratificación del riesgo tras el IAM.

Como ya se adelantó en el apartado "patogenia integradora de la muerte súbita cardíaca" (vide supra), los PT son marcadores de sustrato arritmogénico y su presencia en pacientes supervivientes de un IAM identifica a un subgrupo de pacientes en alto riesgo de TVS/FV y/o MSC. Reuniendo los estudios de Breithard et al (24), Gomes et al (25), Kuchar et al (26), Cripps et al (28), Dennis et al (29) y El-Sherif et al (30), tenemos que la presencia de PT en pacientes postinfarto tiene una importante significación pronóstica con respecto a la aparición de MSC /eventos arrítmicos graves con una sensibilidad del 77%, especificidad del 72%, valor predictivo positivo del 20% y con un riesgo relativo del 6.6% (Tabla IV). Este último dato es especialmente impresionante ya que es un riesgo relativo más grande que el de los pacientes que tienen disfunción VI ó arritmias ventriculares complejas espontáneas.

Varios grupos de investigación, en concreto los de Gomes et al (25) y Kuchar et al (26), usando un modelo de regresión logística encontraron que la significación pronóstica de los PT era independiente de la función ventricular y de la presencia de arritmias ventriculares complejas en el Holter.

TABLA IV . Estudios sobre la significación pronóstica de los potenciales tardíos (PT) tras el infarto agudo de miocardio.

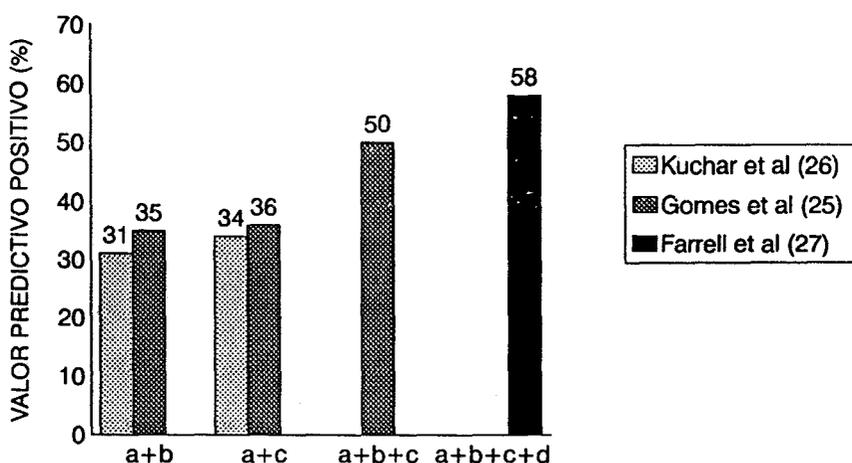
Estudio	No. de pacientes	PT+ (%)	PT - (%)	Sen. (%)	Esp. (%)	VPP (%)	VPN (%)
Breithard et al (24)	132	45	55	78	54	12	97
Deniss et al (29)	306	26	74	63	77	19	96
Kuchar et al (26)	200	39	61	93	65	17	99
Gomes et al (25)	115	42	58	81	65	27	95
Cripps et al (28)	159	24	76	91	81	26	99
El-Sherif et al (30)	156	25	75	69	79	23	97
Total	1068	32	58	77	72	20	97

(*) En todos los estudios se usó el análisis en el dominio del tiempo.

La capacidad de los PT como predictores independientes ha sido demostrada también en la era trombolítica. Así, McClement et al (157) en un estudio prospectivo con 301 sobrevivientes de un IAM, de los cuales un 68% recibieron trombolíticos, observaron que la presencia de PT y la fracción de eyección isotópica eran variables predictivas independientes de eventos arrítmicos postinfarto, pero no lo fué el Holter. Ellos concluyeron que para identificar óptimamente a los pacientes en alto riesgo de arritmias letales lo ideal sería una combinación de variables clínicas y la SAEKG.

El efecto de la trombolisis sobre el valor predictivo de los PT es un tema controvertido. Malik et al (158) encontraron que un SAEKG anormal era menos predictivo en pacientes que habían recibido fibrinolíticos. En un estudio más reciente, Denes et al (159), sobre un importante subgrupo de 787 pacientes pertenecientes al registro CAST, encontraron que el uso de trombolisis ó angioplastia en pacientes postinfarto se asoció una disminución significativa en la prevalencia de PT y que el valor pronóstico de la SAEKG no se afectaba por la trombolisis/angioplastia.

En vista del discreto VPP de la SAEKG para la detección de eventos arritmicos malignos/MSD en el postinfarto, varios grupos de investigadores han estudiado el efecto acumulativo de la combinación de varias variables independientes con el objetivo de elevar el VPP de los PT. Así, Gomes et al (25) y Kuchar et al (26), encontraron que cuando se asociaban la presencia de PT y una FEVI < 40% el VPP se duplicaba desde un valor promedio del 20% hasta aproximadamente un 40%. El grupo de Farrell et al (27) practicaron a una muestra de 416 paciente postinfartos la siguiente combinación de test: VFC, SAEKG, FEVI y registros Holter de 24 horas. Estos investigadores observaron que la combinación de pruebas que mostraron una mejor capacidad predictiva para eventos arrítmicos mayores fué la asociación de PT, VFC < 20 mseg y la presencia formas repetitivas en el Holter de 24 horas (VPP = 58%) (Fig. 19).



(a) SAEKG, (b) HOLTER, (c) FEVI, (d) VFC

Fig 19. Aumento del VPP mediante la combinación de diversos predictores.

Otra asociación estudiada ha sido la combinación de la SAEKG y la estimulación programada (EP). Dennis et al (29) encontraron que la asociación de PT y TVS inducible en la EP identificó a un subgrupo de pacientes postinfarto en alto riesgo de TVS/MSD con un VPP del 33%.

A pesar de la euforia del valor pronóstico de la SAEKG en pacientes postinfarto, esta técnica tiene una serie de limitaciones a la hora de analizar los resultados:

a) Elevada incidencia de PT positivos en los pacientes que no tienen ningún evento arrítmico en el seguimiento, oscilando entre un 7-51%. Ello hace que el valor predictivo positivo (VPP) de la técnica sea bajo (el promedio de los 6 trabajos citados previamente es del 20%). Este discreto VPP no debe extrañarnos si observamos que el sustrato arrítmogénico no es el único factor de la ecuación de la muerte súbita (vide supra).

b) En algunos estudios la SAEKG parece más sensible para la predicción de TVS que de MSD (133, 160). Esto puede explicarse por el hecho de que la TVS depende más directamente de la existencia de un sustrato arrítmogénico permanente (siendo los PT su marcador más específico). Por el contrario, como ya se comentó en el apartado anterior, el mecanismo ó los

mecanismos desencadenantes de la MSC son multifactoriales y a menudo de naturaleza transitoria.

c) La sensibilidad y la especificidad del test (y, por tanto, el VPP) dependen del tipo de filtro de paso alto utilizado (25, 40 ó 80 Hz). En este sentido, Gómez et al (161) observaron, en un trabajo posterior, que el filtro de paso alto de 25 Hz rendía una baja sensibilidad y la máxima especificidad, mientras que el de 80 Hz presentaba la máxima sensibilidad pero una baja especificidad. El filtro de 40 Hz exhibía el mejor balance entre sensibilidad y especificidad.

d) Los criterios de positividad de los PT en los distintos trabajos no han sido homogéneos haciendo muy difícil la comparación de resultados entre ellos al afectar decisivamente a la sensibilidad y especificidad del test.

El papel de la SAEKG y la combinación más eficiente de pruebas, a ser posible no invasivas, para la estratificación del riesgo arritmico postinfarto está aún por definir y es un campo de intensa investigación en el momento presente. La presente tesis es una aportación en este sentido.

1.4.1.6.2. Valoración de pacientes reanimados de muerte súbita ó con TVS espontáneas ó inducidas.

La incidencia de PT en la población general es de alrededor de un 1%. Sin embargo, la incidencia puede elevarse hasta un 30-35% en pacientes diagnosticados de cardiopatía isquémica (162).

En pacientes con infartos antiguos que han sufrido episodios espontáneos de TVS ó han sido reanimados de MSC, la incidencia de PT en el dominio del tiempo es muy alta variando, según los estudios, entre el 61% y el 100% (162). Estas variaciones en la incidencia son explicables por dos razones: 1) diferentes criterios para la definición de PT utilizados en estos

trabajos y 2) diferencias cualitativas en las muestras de pacientes. En unas se incluyeron únicamente pacientes con TVS y en otras también incluyeron pacientes con FV (vide infra).

Diversos estudios han encontrado que la incidencia de PT varía según que la arritmia ventricular sea TVS ó FV: los pacientes con FV tienen una significativa menor incidencia de PT que los pacientes con TVS (161, 162, 165). Mas recientemente, Dolak et al (166), han corroborado estos hallazgos en una muestra de 71 pacientes, de los cuales 25 tuvieron TVS y 46 FV. Este grupo halló que la incidencia de PT en pacientes con TVS fué del 83% mientras que fué del 50% ($p < 0.005$) en pacientes con FV.

Los resultados anteriores también se han comprobado en el dominio de las frecuencias. Cain et al (167), en un grupo de 26 pacientes con infarto antiguo y episodios espontáneos de TVS/FV, detectaron la presencia de PT en el 85% de los pacientes que con TVS. Esta incidencia fué superior a la observada al usar la metodología en el dominio del tiempo (74% de SAEKG anormales al usar el filtro de 40 Hz).

Más recientemente Harbel et al (168), usando la técnica del mapeo espectrotemporal (MET) en un grupo de 59 pacientes (38 con TVS y 21 sin ella), encontraron una mayor incidencia de PT en el grupo con TVS que en el grupo sin TVS (59% vs 14%). En este estudio no hubo necesidad de excluir a pacientes portadores de bloqueos de rama como con la técnica en el dominio del tiempo.

Kelen et al (169,170), usaron el metodo del análisis de la turbulencia espectral (ATE) y sugieren, a la vista de sus resultados, que esta técnica es un marcador más exacto de sustrato para la producción de TVS. Al igual que el MET la ATE también es aplicable a pacientes con trastornos de la conducción intraventricular.

En pacientes con MSC arrítmica abortada la estimulación programada (EP) resulta en una inducción de TVS/FV en el 70-80% de estos pacientes (171,172,173). Algunos autores han encontrado, además, en esta población de pacientes de alto riesgo, que la presencia de PT predice la inducibilidad de TVS en el laboratorio de electrofisiología (163, 172, 173)

La más baja incidencia de PT en pacientes con FV se correlaciona con una más baja incidencia de inducibilidad de TVS en el ulterior eselectrofisiológico. Dicho de otra forma, la presencia de PT en pacientes reanimados de una MSC por FV no predice la inducibilidad de TVS (163). Por otro lado la ausencia de PT en pacientes con TVS clínicas ó MSC abortada no implica la no inducibilidad de la TVS en la EP (162).

Con los datos disponibles actualmente en mente, es evidente que la presencia ó ausencia de PT no puede ser utilizado para la toma de decisiones clínicoterapéuticas en este subgrupo de pacientes, las cuales deberían basarse en datos de la historia clínica, anatomía coronaria, función y geometría ventricular izquierda y resultados de la EP (162). La SAEKG, no obstante, es aconsejada por algunos autores como un método de cribaje para seleccionar pacientes postinfarto en alto riesgo de arritmias ventriculares graves que deben ser sometidos a estimulación programada (174,175). Por otra parte, la presencia de TVS recurrentes y/o MSC resucitada es indicación de estudio electrofisiológico independientemente de la presencia o no de PT. Podemos decir que la SAEKG es una herramienta valiosa pero su papel actual para la estratificación del riesgo arrítmico postinfarto está todavía sin definir siendo necesarios más estudios para perfilar su papel.

1.4.1.6.3. La SAEKG en la valoración de los pacientes con síncope.

El síncope es una patología frecuente que representa aproximadamente el 1% de los ingresos en los hospitales generales (176). Su diagnóstico es generalmente difícil debido a la naturaleza transitoria del evento, pudiendo ser éste establecido en aproximadamente un tercio de los pacientes (176). En la gran mayoría de los pacientes que sufren un síncope cardiovascular la etiología es una alteración en el balance del tono simpático/parasimpático (el llamado "síncope vasovagal") y no se asocia a enfermedad cardiovascular. No obstante, un 20% de los síncope cardiovasculares son de origen arritmogénico, tanto taquiarrítmico (TVS) como bradiarrítmico (bloqueos A-V paroxísticos), se asocian a patología cardíaca estructural y amenazan la vida de los pacientes (177).

En pacientes con síncope asociado a comorbilidad cardíaca significativa, generalmente isquémica, la inducción de una TVS, mediante estimulación programada (EP), es considerada una explicación lógica del evento clínico. Hasta en un 40% de los pacientes con síncope y un infarto antiguo puede inducirse una TVS en la EP (178). El registro de Holter de 24 horas, aunque es útil para la evaluación inicial del síncope arrítmico, la naturaleza transitoria de éstos lo convierte en instrumentos de limitado valor cuando sus resultados son negativos o no concluyentes (179). Por otra parte, se ha demostrado que los pacientes con síncope y TVS inducibles tienen una menor supervivencia que aquellos con TVS no inducibles (180).

A finales de los años 80, tres estudios que agrupan a 194 pacientes, concretamente los de Kuchar et al (181), Gang et al (182) y Winters et al (183), encontraron que el 86% de los pacientes con síncope y PT tuvieron una TVS inducible en el estudio electrofisiológico. En contraste únicamente el 13% de los que no tenían alterado el SAEKG presentaron una TVS

inducible. Así, tomando los tres trabajos en conjunto, la presencia de PT en la SAEKG podía predecir la inducibilidad de TVS con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 91%. Vatterot et al (184), estudiaron un grupo de 129 pacientes con síncope y encontraron que la ausencia de PT presentaba un fuerte valor predictivo negativo para inducibilidad de TVS (alrededor del 97-98%).

Gomes et al (178), en un reciente estudio con 213 pacientes con síncope, demostraron que aunque la presencia de PT (QRSf > 114 mseg y RMS40 < 20 mseg) mostró el mayor VPP (83%) para inducibilidad de TVS, otras variables evaluadas como la presencia de cardiopatía coronaria, FEVI < 40% e infarto antiguo eran también importantes predictores independientes de inducibilidad. En su estudio concluyeron que la asociación de FE<40% y presencia de PT es la que exhibe el balance más favorable entre VPP y VPN (73% y 83% respectivamente) y debería ser la combinación de pruebas de elección para la predicción de inducibilidad en pacientes con síncope.

Estos estudios sugieren que la SAEKG puede de gran ayuda para la evaluación de los pacientes con síncope de causa desconocida. En este sentido la ausencia de PT podría desaconsejar la candidatura del paciente para la EP. No obstante, un estudio electrofisiológico aún sería necesario en pacientes con episodios sincopales con el fin de descartar la posibilidad de trastornos de la conducción A-V y/o disfunción sinusal paroxística.

Por otra parte, la presencia de PT no puede considerarse una indicación directa de EP ya que puede inducirse TVS en pacientes sin anomalías en el SAEKG. Por todo lo anterior podemos concluir que, hasta el momento presente, la utilidad clínica de la SAEKG en la evaluación de pacientes con síncope no está completamente definida (139).

1.4.2. METODOS DE EVALUACION DEL SISTEMA NERVIOSO AUTOMOMO Y ESTRATIFICACION DEL RIESGO: SENSIBILIDAD BARORREFLEJA (BRS) Y VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA (VFC).

En los últimos 30 años hemos sido testigos de un impresionante aumento del conocimiento sobre la génesis y el tratamiento de las arritmias cardíacas. Como ya se adelantó en el apartado "patogenia integradora de la muerte cardíaca súbita" (vide supra), se ha ido acumulando un importante cuerpo de evidencia experimental y clínico a favor de que el sistema nervioso autónomo (SNA) juega un papel modulador crítico en el desencadenamiento de arritmias ventriculares malignas y muerte súbita cardíaca (MSC) en el corazón isquémico (50, 52, 185, 186).

1.4.2.1. Sistema nervioso autónomo y arritmias ventriculares/ muerte súbita cardíaca. Fundamentos experimentales y clínicos.

El corazón recibe inervación tanto simpática como parasimpática y ambos estímulos deben estar equilibrados para que exista una buena estabilidad eléctrica del miocardio (50). El incremento del tráfico simpático al corazón reduce la refractariedad del miocardio y hace descender el umbral para la inducción de fibrilación ventricular (FV), este fenómeno es especialmente acentuado durante los episodios de isquemia miocárdica severa (50, 52, 53). En el extremo opuesto, como se ha demostrado en modelos animales de oclusión coronaria aguda/reperfusión, la estimulación

vagal es protectora contra la FV y éste efecto beneficioso no se explica únicamente por el enlentecimiento de la frecuencia cardíaca (54, 61)

Diversos estudios y observaciones clínicas realizadas en los últimos años refuerzan la evidencia del papel clave del sistema nervioso autónomo en la génesis de las arritmias ventriculares y la MSC.

Ya Adgey et al (187) y Webb et al (51), pioneros en la atención precoz al infarto, fueron los primeros en observar desequilibrios en el tono autonómico durante las primeras horas de evolución del IAM (vide supra). Estos investigadores hicieron la interesante observación de que los pacientes que tenían isquemia miocárdica transmural, especialmente a nivel de la cara anterior, mostraban signos de hiperactividad simpática (taquicardia-hipertensión); mientras que aquellos que presentaban isquemia a nivel de la cara posteroinferior exhibían el síndrome de bradicardia-hipotensión mediado por un incremento en las aferencia vagales al corazón.

Observaron también una alta incidencia de FV durante las primeras horas postinfarto, especialmente en aquellos infartos que cursaban con hiperactividad simpática. Estas importantísimas observaciones clínicas relacionaban por primera vez desequilibrios en la interacción simpático-vagal e inestabilidad eléctrica ventricular en el contexto de la isquemia coronaria aguda.

Existe desde hace años, tanto en la práctica clínica como en la literatura médica, una fuerte evidencia de que la muerte súbita cardíaca puede ser desencadenada por situaciones de estrés físico y mental (188,189). Otra interesante relación entre el aumento de la actividad simpática y el desencadenamiento de arritmias ventriculares malignas/MSC lo tenemos en pacientes portadores del síndrome de Q-T largo congénito. Estos pacientes muestran una alta susceptibilidad a padecer eventos arrítmicos graves/MSC en situaciones de estrés psicológico y las únicas intervenciones que se han mostrado eficaces son aquellas que bloquean las

aferencias simpáticas al corazón (β -bloqueantes y resección del ganglio estrellado) (190, 192).

Finalmente, la más poderosa evidencia clínica del papel del incremento del tono simpático en la aparición de arritmias ventriculares letales fué la demostración incuestionable de que los betabloqueantes disminuyen la incidencia de MSC en pacientes postinfarto (44).

1.4.2.2. Marcadores clínicos de actividad autonómica.

Las dificultades técnicas que existen para detectar directamente la actividad tanto de los nervios simpáticos como de los ramos del vago que inervan el corazón ha estimulado a los investigadores a desarrollar diversos métodos para medir de forma indirecta el estado del control autonómico del corazón.

Hasta la fecha las dos metodologías no invasivas más utilizadas como marcadores indirectos del control vagal sobre el corazón son: Aquella que explora la respuesta cronotrópica negativa que induce un estímulo de alta presión sobre los barorreceptores, denominado también **sensibilidad barorefleja (BRS)** y la que cuantifica el grado de variabilidad espontánea que muestra la frecuencia cardíaca en ritmo sinusal, generalmente en registros de 24 horas, denominada **variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC)**. La utilización de ambos marcadores de la actividad parasimpática sobre el corazón, tanto en modelos de animales con infarto cicatrizado como en pacientes postinfarto, ha permitido demostrar que el tono vagal puede deprimirse precozmente tras un IAM y que éste fenómeno está relacionado con una mayor susceptibilidad para desarrollar arritmias ventriculares potencialmente letales (185).

1.4.2.2.1. Sensibilidad barorefleja (BRS).

Fundamentos. Levy et al (192), fueron los primeros en demostrar en animales anestesiados la existencia de una relación lineal entre el nivel de estimulación eléctrica vagal y el alargamiento de los intervalos RR. Estos resultados fueron posteriormente confirmados en perros conscientes, y por tanto libres de la posible interferencia anestésica, por el grupo de Stramba-Badiale (193).

La utilización de los reflejos cardíacos desencadenados por diversos estímulos vasoactivos como test de función autonómica se conoce desde hace ya unos 30 años. Dos grupos de investigadores describieron dos diferentes metodologías para evaluar la bradicardia refleja resultante de un incremento agudo de la presión arterial. El grupo de Korner et al (194) usaron infusiones continuas de fenilefrina y estudiaron el comportamiento de la frecuencia cardíaca a diferentes niveles de ascenso de la presión arterial en condiciones de equilibrio. Smyth y su grupo de Oxford (195) usaron la técnica de aumento agudo de la presión arterial mediante la infusión en "bolus" de fenilefrina.

El que la presión arterial aumente lentamente durante una infusión continua a velocidad creciente ó más agudamente por una inyección intravenosa en "bolus" de fenilefrina es lo de menos; lo fundamental de ambos métodos es que permiten tabular los cambios que sobre los intervalos RR produce cada escalón de ascenso de la presión arterial sistólica y representarlos gráficamente mediante un sistema de coordenadas XY. La relación entre ambas variables es lineal sobre un rango de presiones limitado y la medida de la pendiente (slope) de la recta de regresión permite

la cuantificación de la sensibilidad del reflejo. La medida de la sensibilidad barorefleja se expresa, pues, en mseg de las variaciones de los intervalos

RR por cada mmHg de incremento de la presión arterial sistólica (mseg/mmHg) (185).

Al evaluar la BRS, tanto en animales como en humanos, se ha podido constatar dos patrones extremos de respuesta (ver fig 33 y 34). Una recta de regresión de pendiente "empinada" indicaría un poderoso reflejo vagal y un débil reflejo simpático. Por el contrario, una relativamente aplanada recta de regresión indicaría un reflejo vagal débil, probablemente asociado con un incremento del tono simpático (185, 196).

Una teórica limitación de esta aproximación matemática es que la relación entre la estimulación del barorreceptor y la respuesta del nodo sinusal, cuando se considera el rango total del reflejo, es de perfil sigmoideo más que lineal. Este inconveniente puede obviarse si se administra la dosis de fenilefrina suficiente para producir un moderado ascenso de la presión arterial (por ejemplo, de hasta 30-40 mmHg sobre la lectura basal), de esta forma no se sobrepasarán los niveles de saturación de los barorreceptores y, así, únicamente exploraremos el componente lineal del reflejo (196).

De las dos metodologías para la realización del test de la fenilefrina (TF), la de Smyth et al (195) es la más usada, pues presenta sobre la otra las siguientes ventajas: 1) mide la respuesta refleja latido a latido y no como un promedio de varios latidos, 2) no conlleva problemas de adaptación del receptor y 3) puede repetirse varias veces en un corto espacio de tiempo. Este último punto es importante ya que a mayor duración de la prueba, más repercusión emocional, mayor descarga simpática, con la consiguiente afectación de la medida.

1.4.2.2.2. Variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC).

Fundamentos. El mantenimiento de la homeostasis es dependiente de la presencia de fluctuaciones en los diversos parámetros hemodinámicos, siendo la variabilidad espontánea de la frecuencia cardiaca (VFC) uno de los más importantes. Desde hace años es bien conocida las fluctuaciones cíclicas de la frecuencia cardiaca producidas por la actividad respiratoria denominada "arritmia sinusal respiratoria".

La VFC es el resultado de la respuesta del sistema nervioso central a un conjunto de señales biológicas detectadas por barorreceptores, quimiorreceptores, receptores de estiramiento pulmonares y las provenientes del sistema termorregulador. La VFC refleja el balance de la influencia de ambas ramas del sistema nervioso autónomo (SNA) sobre frecuencia de descarga del nodo sinusal: el simpático induciendo aceleración y el parasimpático desaceleración (Fig. 20).

Las variaciones del ciclo cardiaco, al igual que el SAEKG, se pueden analizar en el dominio del tiempo (197) ó en el dominio de las frecuencias (198), usando tanto registros electrocardiográficos cortos (desde 0.5 a 5 minutos) como largos (Holter de 24 horas). En todos los casos se requiere un preprocesamiento de las cintas de Holter que incluye la aplicación de un algoritmo de identificación/selección de QRS normales y un sistema muy exacto de medición de tiempo entre intervalos RR. De esta manera son rechazados para el análisis artefactos y/o contracciones ventriculares prematuras que podrían inducir errores en la medición de los intervalos RR .

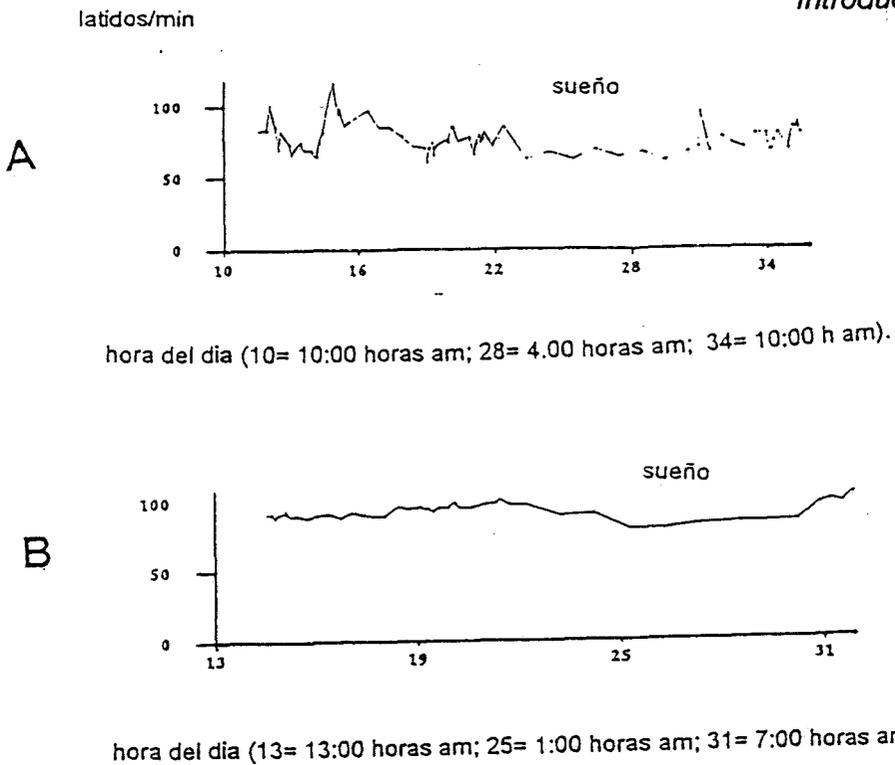


Fig 20. Variabilidad de la frecuencia cardiaca normal (A) y deprimida (B).

En el **dominio del tiempo** se usan parámetros estadísticos sencillos obtenidos del análisis de registros de EKG, tales como desviación estándar de los intervalos RR, coeficiente de variación de las sucesivas diferencias de los RR, etc. En la Tabla V se presentan los parámetros para cuantificar la VFC en el dominio del tiempo más empleados en la mayoría de los ensayos clínicos.

El análisis de la VFC en el **dominio de las frecuencias** requiere, al igual que en el caso de la electrocardiografía con promediado de la señal (SAEKG), la aplicación previa del artificio matemático conocido como la transformada rápida de Fourier (TRF).

La VFC se representa, en el dominio de las frecuencias, como la amplitud de las fluctuaciones, expresado en latidos por minuto al cuadrado partido por la frecuencia en hertzios (lpm^2/Hz), presente en los diferentes intervalos de frecuencia de oscilación, expresado en Hertzios (Hz). Los resultados se explicitan gráficamente en un eje de coordenadas XY donde la magnitud de la variabilidad (eje X) se muestra como una función de la frecuencia de la serie temporal de los ciclos RR (eje Y).

Akselrod et al (198) primero en perros y Pomeranz et al (199) después en humanos, fueron los pioneros en examinar los componentes de frecuencia de las variaciones fisiológicas de la frecuencia cardiaca. Estos investigadores comprobaron que el espectro, considerado normal, estaba compuesto por 3 bandas u componentes de frecuencias principales: Una banda de alta frecuencia (comprendida entre 0.15 y 0.40 Hz) que se corresponde con las fluctuaciones rápidas ó respiratorias de la frecuencia cardiaca y se deben fundamentalmente a influencia vagal. Un componente de baja frecuencia (alrededor de 0.15-0.20 Hz) que se corresponde con las oscilaciones relacionadas con la modulación barorrefleja de la tensión arterial. Y, finalmente, se observa una banda de muy baja frecuencia (0.05-0.15 Hz) la cual está relacionada con el sistema de control termorregulador y son el resultado de la doble influencia simpática y vagal (200).

Varios sistemas comerciales de electrocardiografía ambulatoria de Holter emplean ya la VFC incluido dentro del algoritmo de análisis con un coste adicional razonable. Además de la determinación de los parámetros ya comentados, el algoritmo de análisis de estos dispositivos calcula también el cociente entre los componentes de baja y alta frecuencia lo que se considera un índice del balance simpaticovagal. En la Tabla VI se exponen los parámetros utilizados para cuantificar la VFC en el dominio de la frecuencia en registros electrocardiográficos del 24 horas.

TABLA V. DEFINICION DE LAS MEDIADAS DE VFC EN EL DOMINIO DEL TIEMPO (*).

PARAMETRO	UNIDADES	DEFINICION
SDNN	mseg	Desviación estándar de los NN en 24 h.
SDANN	mseg	Desviación estándar de las medias de periodos de 5 min en 24 h.
INDICE SDNN	mseg	Media de las desviaciones estándar de periodos de 5 min en 24 h.
r-MSSD	mseg	Raíz cuadrada del sumatorio de sucesivas NN al cuadrado en 24 h.
pNN50	%	Porcentaje de NN sucesivos que superen en 50 mseg al anterior.

VFC: variabilidad de la frecuencia cardiaca; NN: intervalos RR normales.

(*) Bigger JT et al (204).

TABLA VI. MEDIDAS UTILIZADAS EN EL DOMINIO DE LAS FRECUENCIAS PARA CUANTIFICAR LA VFC (*).

Banda de frecuencia ultrabaja (ULF): < 0.0033 Hz

Banda de frecuencia muy baja (VLF): 0.0033-0.04 Hz

Banda de frecuencia baja (LF): 0.04 - 0.15 Hz

Banda de alta frecuencia (HF): 0.15 - 0.40 Hz

Banda de frecuencia total (TP): > 0.40 Hz

Cociente frecuencia baja/frecuencia alta (LF/HF)

VFC: variabilidad de la frecuencia cardiaca; Hz: herzio.

(*) Bigger JT et al (204).

Al igual que ocurre con la BRS, los parámetros de la VFC se deprimen tras el IAM y este fenómeno se correlaciona con un incremento en la mortalidad postinfarto tanto súbita como no súbita (201,202). Esta depresión postinfarto de la VFC muestra una tendencia hacia la recuperación durante los meses siguientes aunque sin alcanzar nunca los valores de sus controles normales (203).

Bigger et al (204), con los pacientes incluidos en la base de datos del estudio MPIP (N=867), analizaron la correlación existente entre los parámetros de VFC obtenidos en el dominio del tiempo y los obtenidos en el dominio de la frecuencia. Observaron que cada una de las cuatro bandas del espectro de frecuencias del ciclo cardiaco se correlacionaba con 1 ó 2 variables en el dominio del tiempo, por lo que concluyeron que ambas parejas de variables eran equivalentes y estaban moduladas por influencias similares.

Más recientemente, el mismo grupo de Bigger et al (205) ha establecido, en personas sanas de mediana edad, los valores normales de los distintos parámetros de VFC, tanto en el dominio del tiempo como el de la frecuencia. Cuando compararon estos parámetros de VFC con las de un grupo de la misma edad, pero diagnosticados de cardiopatía isquémica crónica, encontraron que los parámetros de VFC de este último grupo eran significativamente más bajos. Este importante trabajo ha venido a paliar, en parte, una importante limitación de la VFC: la necesidad de estandarizar las mediciones de la VFC y cuantificar valores de normalidad en ciertos grupos de edad y en ciertas circunstancias patológicas (206).

Como ocurre con la mayoría de los marcadores de tono autonómico, la VFC, además de por el IAM, puede afectarse por otras condiciones que producen un desequilibrio del control autonómico del corazón. Así, el envejecimiento y la diabetes suelen deprimir los parámetros de VFC. Con respecto a la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) la cuestión no está tan clara, pues aunque en los estudios de Farrell et al (27) y Cassolo et al (207),

se observó una buena correlación inversa entre FEVI y VFC, en el trabajo de Klienze et al (208) no se encontró una correlación entre ambas variables.

Un aspecto aparentemente contradictorio es la escasa correlación encontrada hasta el momento presente entre ambos marcadores de actividad vagal: la BRS y la VFC. Bigger et al (209), encontraron una débil correlación entre BRS y VFC sugiriendo que ambos marcadores pueden medir diferentes pero complementarios componentes del tono vagal. Hohnloser et al (210) han elaborado la hipótesis de que las dos pruebas que exploran el componente vagal del control autonómico del corazón no son redundantes sino que aportan una información complementaria entre sí: la VFC informaría de la actividad tónica vagal y la BRS lo haría de la capacidad del tono vagal para aumentar bruscamente su influencia sobre el corazón ante un determinado estímulo.

1.4.2.2.3. Estratificación del riesgo postinfarto mediante la BRS y VFC.

Estudios experimentales. Un escalón fundamental en la investigación de las relaciones entre el SNA y la muerte súbita postinfarto fué la puesta a punto por el grupo de Schwartz et al (211) de un modelo experimental de MSC en perros conscientes. Este modelo consistía en perros con un infarto de cara anterior cicatrizado, producido por la ligadura de la arteria descendente anterior, a los que, tras someterlos a una prueba de esfuerzo submáxima, se les inducía un periodo de isquemia transitoria a través de un dispositivo ocluser ubicado en la arteria circunfleja. La prueba desencadenaba FV en aproximadamente el 55% de los perros. Los resultados de la prueba eran altamente reproducibles en el tiempo y dentro del mismo animal y permitió una nítida separación entre dos grupos de perros: los "suceptibles", es decir, aquellos que desarrollaban FV y los "resistentes", es decir, aquellos que no desarrollaban la arritmia letal.

Este modelo, también denominado "test de isquemia-esfuerzo", combina tres elementos relevantes para el desencadenamiento de arritmias ventriculares malignas en humanos: infarto antiguo, isquemia miocárdica aguda e hipertonía simpática. Una observación causal fué la comprobación de que los perros "resistentes" tendían a presentar una menor frecuencia cardiaca basal que los "suceptibles". Este hallazgo suscitó la hipótesis de que la hipertonía vagal que mostraban los perros "resistentes" funcionaba como un elemento protector antifibrilatorio (211).

En un estudio posterior, este mismo grupo demostró en 45 perros "resistentes", que el pretratamiento con un agente vagolítico como la atropina, causó en el 51% de los perros la aparición de FV de "novo" ó un deterioro en el patrón de respuesta (212). El mismo grupo de Schwartz, en otro conjunto de estudios con el mismo modelo experimental, observó que las intervenciones que aumentaban el tono vagal tales como electroestimulación del vago derecho (213), estimulación farmacológica de los receptores muscarínicos con oxotremorina (214) y el entrenamiento físico (215), ejercían una fuerte protección para la inducción de FV en un grupo de perros "suceptibles". A pesar de que en un trabajo muy reciente de Hull et al (216), del mismo grupo de Schwartz, se observó que aunque la escopolamina mejoró los índices de tono vagal, no mostró una clara acción antifibrilatoria; existe un importante cuerpo de evidencia de que la hiperactividad vagal puede prevenir el desencadenamiento de FV en condiciones de isquemia aguda.

El siguiente paso lógico, después de las observaciones anteriores, fué la de evaluar en este grupo de perros los dos marcadores de tono y reactividad vagal ya comentados: BRS y VFC.

La determinación de la BRS unos días después del test de isquemia-esfuerzo, fué significativamente más baja en los animales "suceptibles" que en los "resistentes" (2.4 ± 1.5 vs 8.2 ± 4.8 mseg/mmHg, $p=0.004$)(61). Lo mismo ocurrió cuando se evaluó la VFC, la cual fué significativamente más baja en

los perros "suceptibles" que en los perros "resistentes" (106 ± 9 vs 209 ± 13 mesg, $p < 0.001$) (217). Al contrario que ocurrió con la depresión de la BRS postinfarto, que primero se constató en el animal experimental y luego en humanos, las observaciones de la depresión postinfarto de la VFC fueron primero observadas en humanos y ulteriormente corroboradas en el modelo canino de muerte súbita de Schwartz.

Así fué como se llegó a la fuerte evidencia de que la presencia de un vigoroso tono y/o reactividad vagal era un mecanismo protector contra las arritmias ventriculares malignas/MSD mediadas por la isquemia y que la constatación de una BRS ó VFC deprimidas identificaba a un grupo de perros en alto riesgo de MSD (61,200). Este estudio sirvió como fundamento experimental para el uso de los marcadores clínicos de actividad autonómica (BRS y VFC) como herramienta de estratificación del riesgo en pacientes postinfarto.

Estudios clínicos. El primer estudio en humanos fué el de La Rovere et al (62) en 78 pacientes postinfarto. Durante un periodo de seguimiento de 2 años 7 pacientes murieron y 4 de ellos de forma súbita. Cuando la BRS de los fallecidos fué comparada con la de los supervivientes se observó que la de los primeros era significativamente más reducida (2.4 ± 1.5 vs 8.2 ± 4.8 mseg/mmHg, $p = 0.004$). Constataron que el riesgo de morir era 17 veces mayor en el grupo de pacientes cuya BRS estaba fuertemente deprimida ($BRS < 3$ mseg/mmHg). No obstante, estos datos fueron tomados con cautela dado el pequeño número de pacientes con BRS muy deprimida ($n = 10$).

El segundo estudio en humanos, más amplio, fué llevado a cabo por Ferrell et al, cuyos resultados fueron publicados en dos estudios sucesivos el primero con 68 pacientes (63) y el segundo con una serie más larga de 122 pacientes (64). A todos los sobrevivientes de un IAM se les determinó al 7º-10º día la BRS, VFC, SAEKG, FEVI isotópica, prueba de esfuerzo (PE) y

coronariografía (ésta última sólo a aquellos que expresaban isquemia en la PE).

Los pacientes fueron seguidos durante un año y durante el citado periodo hubo 13 muertes y 10 eventos arrítmicos mayores (5 muertes súbitas y 5 TVS). Ellos observaron, al igual que el grupo de La Rovere, que los pacientes que desarrollaron eventos arrítmicos mayores presentaban una significativa depresión tanto de los índices de actividad autonómica (BRS y VFC) como de la función sistólica y de las tres variables pronósticas la depresión de la BRS fué la que conllevó un mayor riesgo relativo para la aparición de eventos arrítmicos/MSD (23.1, 95% IC 7.7 a 69.2), muy por encima de la función VI (10.4, 95% IC 3.3 a 32.6) y de la VFC (10.1, 95% 5.6 a 18.1). Una conclusión adicional del presente estudio fué el hallazgo de que la VFC fué casi igualmente efectiva para identificar a pacientes tanto con muerte global como con muerte súbita mientras que la BRS fué mejor predictor sólo para la MSD.

Con respecto a la VFC de forma aislada, el primer estudio clínico publicado sobre VFC en pacientes postinfarto fué el de Kleiger et al (60), estos autores estudiaron 808 pacientes con registro Holter incluidos en el Multicenter Post-Infarction Program (MPIP) y pudieron demostrar que la disminución de la VFC (medida como la desviación estándar de los intervalos RR en el registro de 24 horas) era un indicador independiente de mortalidad tanto súbita como no súbita en pacientes postinfarto.

Farrell et al (27) en un estudio ya citado sobre 487 pacientes postinfarto, encontraron que la depresión de la VFC fué mejor predictor de eventos arrítmicos mayores que las variables derivadas de la SAEKG, Holter, fracción de eyección y prueba de esfuerzo. El análisis multivariado identificó que la combinación de PT y la reducida VFC fué la combinación con mayor potencia predictiva de todas las combinaciones.

Bigger et al (202) analizaron, pero ahora en el dominio de la frecuencia, los registros de Holter de los pacientes incluidos en el MPIP (ya

estudiados previamente en el trabajo de Kleiger) y encontraron que la banda de muy baja frecuencia (VLF) era el parámetro de variabilidad que más fuertemente se asociaba con la incidencia de muerte arrítmica en el seguimiento.

Para definir el papel exacto de ambos marcadores autonómicos, BRS y VFC, como predictores de muerte súbita postinfarto, se diseñó específicamente el estudio multicéntrico internacional ATRAMI (218), acrónimo de **Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction** (tono y reactividad autonómica tras el infarto de miocardio). El estudio ha agrupado a 1.284 pacientes, con un seguimiento promedio de 21 meses y ha contabilizado 49 muertes. Sus resultados preliminares comunicados muy recientemente (Octubre de 1995) confirman que la depresión marcada de la BRS (< 3 mseg/mmHg) se relacionó significativamente con la mortalidad tanto en el análisis univariado (RR: 5.5, IC: 2.7-12.5) como en el análisis multivariado (RR: 2.7, IC: 1.1-6.3). Los resultados de este importante estudio prospectivo confirman definitivamente que el análisis de la BRS es una prueba útil para la identificación precoz de pacientes postinfarto en alto riesgo.

Resumen. El IAM desequilibra el control autonómico cardíaco al deprimir la influencia vagal al corazón y este fenómeno está relacionado con un aumento de la incidencia de eventos arrítmicos/muerte súbita en el postinfarto. La BRS y la VFC son indicadores del grado de influencia parasimpática sobre el corazón y son pruebas útiles para identificar a un subgrupo de pacientes con un riesgo aumentado de muerte en el postinfarto.

No obstante, al igual que ocurre con la SAEKG, la aplicabilidad de ambas pruebas en la práctica clínica tropieza con el inconveniente del gran número de falsos positivos que tales pruebas rinden. Expresado en términos de probabilidad podemos decir que estos test exhiben un valor predictivo positivo (VPP) bastante bajo, aproximadamente de un 20-44%, lo que

supone una gran limitación a la hora de decidir intervenciones diagnósticas y/o terapéuticas a un gran número de pacientes positivos que, aunque no reciban tratamiento, nunca sufrirán evento arrítmico alguno en su evolución.

Para superar este escollo del bajo VPP algunos investigadores, como ya se ha comentado previamente en esta tesis (27,62) han intentado la combinación de estos marcadores vagales con otras variables de estratificación más clásicas consiguiendo un aumento, aunque desde luego discreto, de la exactitud predictiva positiva para eventos arrítmicos/MSU en el postinfarto. El número y tipo de pruebas, incluyendo a los nuevos indicadores autonómicos BRS y VFC, que deben asociarse para conseguir la más alta capacidad predictiva para eventos arrítmicos/MSU en pacientes postinfarto está aún por definir y es objeto de intensa investigación en el momento actual. La presente tesis es una aportación en este sentido.

Es interesante señalar, por último, que recientes avances en la tecnología de Holter permite el registro simultáneo en un sólo estudio de los datos del Holter convencional, la identificación de potenciales tardíos y los parámetros de la VFC, tanto en el dominio del tiempo como en el de la frecuencia.

**PARTE 2:
PLANTEAMIENTO
DEL
PROBLEMA**

Aunque la tasa de mortalidad (súbita y no súbita) y de eventos arrítmicos graves en el primer año postinfarto ha descendido significativamente como resultado de la difusión de las nuevas terapéuticas (fibrinólisis, betabloqueantes, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, etc.), en la actualidad su incidencia se encuentra estabilizada alrededor del 5-10%. Es, por tanto evidente, la necesidad de conseguir una estratificación, lo más exacta posible, de los pacientes postinfarto en grupos de alto y bajo riesgo.

De esta manera, una correcta estrategia de estratificación permitirá identificar precozmente a un subgrupo de pacientes de bajo riesgo que pueden ser dados de alta de forma precoz con un mínimo de estudios diagnósticos. En el otro extremo, permitirá identificar a un pequeño subgrupo de pacientes de muy alto riesgo (10-15% del total) sobre los que estará justificado concentrar todos los esfuerzos diagnósticos y terapéuticos.

Como ya se comentó en el apartado introducción, el gran inconveniente de todos los predictores de mortalidad en el postinfarto es el bajo valor predictivo positivo (VPP) de los mismos. Este "handicap" se acentúa a la hora de decidir realizar algún tipo de intervención terapéutica "protectora" ya sea "invasiva" (revascularización), farmacológica (betabloqueantes, amiodarona, etc) ó incluso, costosísimas (desfibrilador implantable), tomando como base la positividad de un test con un VPP de un 25%. La traducción práctica es que para proteger a 25 pacientes será necesario "pagar el tributo" de tratar a 75 que no lo necesitan porque no sufrirán ningún evento en los siguientes años.

El bajo VPP conseguido con la utilización de estas pruebas de forma aislada no es sorprendente si analizamos la ecuación de la muerte cardíaca súbita (vide supra) y constatamos su carácter multifactorial. Desde mediados de la década de los 80 se hizo evidente que la mejora de la capacidad

predictiva vendría de la mano de la asociación de diversas pruebas, actuales y futuras, que explorasen simultáneamente los distintos factores de la citada ecuación de la muerte súbita. La introducción en la práctica clínica en los últimos años de nuevas variables para la cuantificación del balance autonómico cardíaco (VFC y BRS) y, muy recientemente, la variabilidad de los intervalos QT (219) como índice de la dispersión de la repolarización, ha permitido a los investigadores asociar a las variables clásicas estas nuevas con el objetivo de incrementar la potencia predictiva. El importante cuerpo de evidencia experimental y clínica (50,51,52,56,57) que avala el papel modulador crítico que el sistema nervioso autónomo juega en el desencadenamiento de la MSC/arritmias ventriculares graves, explica el gran interés que ha despertado en los investigadores la aplicación de los nuevos test de función autonómica para la estratificación del riesgo postinfarto.

En esa línea, los grupos de Gomes et al (25) y de Kuchar et al (26) han estudiado el VPP de la asociación de potenciales tardíos (PT), fracción de eyección isotópica y monitorización Holter de 24 horas. La combinación de las tres pruebas elevó la potencia predictiva para eventos arrítmicos mayores/MSA hasta alrededor del 50%.

Más recientemente el grupo de Farrell et al (27), del St. George's Hospital de Londres, ha evaluado la combinación de PT, variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), fracción de eyección y arritmias ventriculares en el Holter determinados antes del alta hospitalaria y encontraron que la positividad de los cuatro pruebas consiguió elevar el VPP hasta el 58%.

Pedretti et al (220), sobre un grupo de 303 pacientes postinfarto, observaron que la asociación de FEVI < 40%, QRSf \geq 106 msec y \geq 2 rachas de TVNS en el Holter, fué la combinación que exhibió mayor potencia predictiva para la aparición de MSC/eventos arrítmicos graves en el seguimiento (VPP y VPN de 44% y 99% respectivamente).

Fué precisamente teniendo en la mente las limitaciones anteriores, como se planteó **el objetivo principal de la presente tesis**: averiguar la capacidad pronóstica para la detección de pacientes postinfarto en alto riesgo de muerte, tanto súbita como no súbita y arritmias ventriculares graves de la combinación de la electrocardiografía de alta resolución con promediado de la señal (SAEKG), la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), medida por ecocardiografía bidimensional y la sensibilidad barorrefleja (BRS), determinada mediante test de la pendiente de fenilefrina (TF).

Objetivos secundarios del presenta estudio son:

- (1) Estudiar la reproductibilidad de los 3 métodos de procesado de la señal promediada empleados en este estudio para la detección de los potenciales tardíos ventriculares: método de Simsom en el dominio de tiempo (DT); mapeo espectrotemporal (STM) y análisis de la turbulencia espectral (ATE); éstos dos últimos en el dominio de las frecuencias.
- (2) Estudiar, finalmente, la reproductibilidad del test de la pendiente de fenilefrina para la cuantificación de la sensibilidad barorrefleja.

El interés del presente estudio se basa, a nuestro juicio, en dos razones:

- (1) Combina tres pruebas que exploran sendas variables incluidas en tres de las cuatro categorías de factores implicados en la génesis de eventos arrítmicos graves/MSD en el periodo postinfarto (sustrato arritmogénico-SAEKG-; modulación autonómica-BRS-; función sistólica/motilidad regional -EB-) y (2) La significación pronóstica de esta asociación de variables no ha sido estudiada hasta el momento actual.

**PARTE 3:
MATERIAL
Y
METODO**

3.1. POBLACION A ESTUDIO

Desde el 1 de Abril de 1993 al 31 de Diciembre de 1994, fueron ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios (UCIC) del Hospital Militar de Sevilla 137 pacientes con el diagnóstico de infarto agudo de miocardio (IAM) y fueron considerados para entrar en el estudio. Se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión. Pacientes sin límite de edad, diagnosticados de IAM, con Q ó sin Q, que pudieron ser dados de alta de la UCIC y que no presentaban ningún criterio de exclusión.

Criterios de exclusión. No se incluyeron en el estudio los pacientes diagnosticados de IAM que entraban en al menos uno de los siguientes apartados:

- (1) Fallecidos mientras estaban ingresados en la UCIC.
- (2) Angina postinfarto refractaria (todos fueron trasladados a un hospital de referencia para valoración coronariográfica).
- (3) Rechazo expreso del paciente a entrar en el estudio tras la solicitud del consentimiento informado.
- (4) Presencia de fibrilación auricular, ritmo marcapasos, enfermedad del nodo sinusal y/o bloqueos de rama ($QRS \geq 120$ msec) . Todas estas alteraciones del ritmo y/o de la conducción artefactan el resultado del test de la fenilefrina (TF) y hacen imposible el promedido de señales en el SAEKG.
- (5) Coexistencia de comorbilidad severa con disminución de la supervivencia < 1año (p ej. encefalopatía anóxica, tumor maligno, etc).

(6) Dificultades logísticas para la realización de las pruebas fundamentales del estudio (SAEKG, TF).

Del total de 137 pacientes con IAM escrutados fueron finalmente incluidos en el estudio 69 (50.5%) y definitivamente excluidos 68 (49.5%). Los motivos de la exclusión fueron: fallecimiento (n= 16), angina postinfarto refractaria (n= 8), rechazo a entrar (n= 3), arritmia crónica por fibrilofluter auricular (n= 10), ritmo marcapasos (n= 2), enfermedad del seno (n=1), bloqueo de rama (n=12), comorbilidad severa (n=6) y problemas logísticos (n=10).

El diagnóstico de IAM se estableció si se cumplían al menos dos de los siguientes criterios: (1) dolor precordial de características típicas de más de 30 minutos de duración, (2) elevación de la fracción miocárdica de la enzima creatín fosfocinasa (CK-MB) de al menos dos veces el rango superior de la normalidad y su ulterior normalización y (3) cambios electrocardiográficos característicos. El infarto fué catalogado en cuanto a transmuralidad en Q y en non Q. Los infartos se clasificaron en cuanto a su localización eléctrica en: anterolateral (nuevas ondas Q en V1-V6, D1-aVL), inferoposterior (nuevas ondas Q en D2, D3 y aVF) y sin Q.

A todos los pacientes, una vez informados, se les solicitó consentimiento oral para entrar en el estudio. El estudio fué autorizado por el comité de ensayos clínicos del Hospital Militar de Sevilla.

3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

A todos pacientes incluidos en el estudio se les practicó el día de su alta de la UCIC las siguientes pruebas (ver Fig 21):

(1) Ecocardiografía bidimensional (EB), para cuantificar fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y motilidad regional.

(2) Electrocardiografía con promediado de la señal (SAEKG) para detectar la presencia de potenciales tardíos ventriculares (PT).

y **(3) Determinación de la sensibilidad barorrefleja (BRS)** mediante el test de la fenilefrina (TF), para la cuantificación de la reactividad vagal.

En una hoja de recogida de datos se recolectaron los datos demográficos y las siguientes variables clínicas: localización del IAM, número de ondas Q, sumatorio del segmento ST (Σ ST) al ingreso, pico de CK /CK-MB, presencia ó ausencia de cambios recíprocos, presencia ó ausencia de ST elevado al alta, IAM antiguo, número total de infartos, peor clase Killip durante su ingreso en la UCIC, presencia ó ausencia de fibrinólisis y presencia ó ausencia de criterios clínicos de reperfusión.

Todos los pacientes, incluidos o no en el estudio, fueron tratados según un rígido protocolo de tratamiento del IAM vigente en la UCIC durante el citado periodo de reclutamiento y que incluía los siguientes aspectos fundamentales:

(a) Fibrinolíticos si no había contraindicación e ingresaban dentro de las 6 primeras horas desde el inicio de los síntomas.

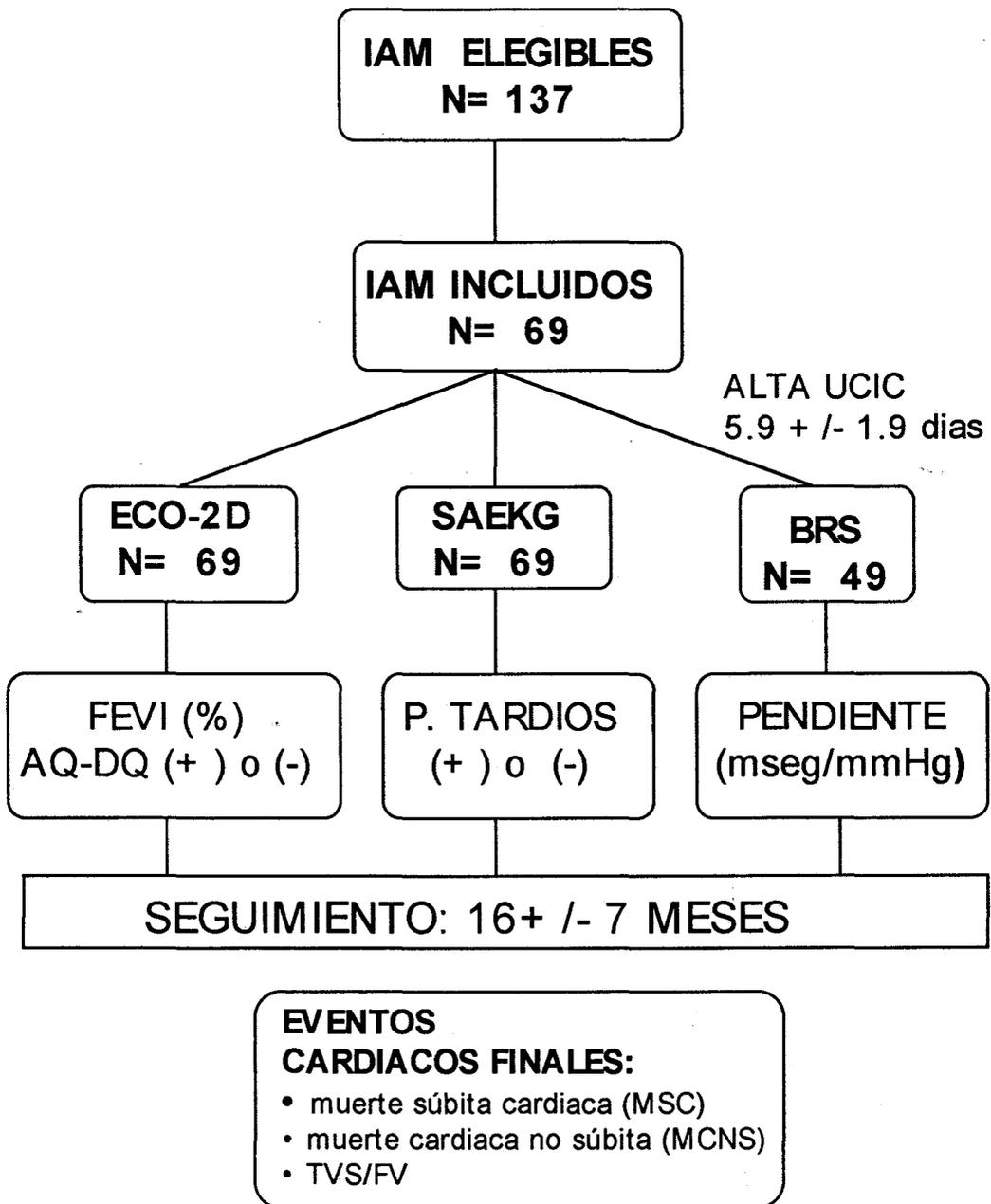


Fig 21. Diseño del estudio. UCIC: unidad cuidados intensivos coronarios; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; AQ-DQ: aquinesia/disquinesia; BRS: sensibilidad barorrefleja.

- (b) Solinitrina en infusión intravenosa continua durante las primeras 24 horas.
- (c) Betabloqueantes a partir de las 24 horas si no existía contraindicación o intolerancia.
- (d) Aspirina diaria desde el ingreso.
- (e) Diltiazem a partir de las 24 horas en los infartos sin Q.
- (f) Alta de la UC a las 48-72 horas desde normalización de la CK (si el paciente se encontraba asintomático).

A los pacientes que estaban bajo tratamiento con betabloqueantes o calcioantagonistas se les suspendía los mismos 24 horas antes de la realización de las pruebas. Los resultados de la SAEKG y de la BRS no fueron reseñados en los informes de alta y, por tanto, esta información nunca pudo influir en el tratamiento ulterior de los pacientes.

3.2.1. Ecocardiografía bidimensional (EB).

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó una EB con el objetivo de cuantificar la FEVI y obtener información sobre la grado de afectación de la motilidad regional postinfarto. La prueba fué practicada en todos los casos por el mismo operador (un cardiólogo del centro) que desconocía la localización eléctrica de la necrosis y con el mismo aparato (Toshiba Sonolayer SSH.60A).

La FEVI fué calculada según el método de la elipse en biplano, el cual permite el cálculo de los volúmenes telediastólico y telesistólico del

ventrículo izquierdo. Se efectuaron dos determinaciones de la FEVI una primera en el plano apical 2 cámaras y una segunda en el apical 4 cámaras y se calculó luego la media de los dos valores.

La motilidad regional fué evaluada por un método visual semicuantitativo descrito por Gibson et al (221). El ventrículo izquierdo es dividido en 11 segmentos usando las proyecciones paraesternal (ejes largo y corto) y apical (2 y 4 cámaras). El movimiento de cada segmento fué valorado mediante una "puntuación de movimiento" (0= normal, 1= hipoquinesia, 2= aquinesia y 3= disquinesia). Cuando un determinado segmento fué visualizado en más de una proyección se le asignaba la puntuación menor. Finalmente, se calculó la suma de la puntuación de todos los segmentos obteniéndose por cada paciente una "puntuación de motilidad regional". Así, un ventrículo normal tendría una puntuación= 0, mientras que un ventrículo máximamente alterado tendría una puntuación= 33.

A efectos del estudio los pacientes fueron dicotomizados en dos grandes grupos:

(1) Puntuación ≥ 8 : aquinesia/disquinesia presente [AQ-DQ (+)] y

(2) Puntuación < 8 (aquinesia/disquinesia ausente [(AQ-DQ(-)].

3.2.2. Descripción de la técnica de electrocardiografía con promediado de la señal (SAEKG).

Con el paciente colocado en posición supina confortable, una vez frotada la piel hasta producir hiperemia con una gasa empapada en alcohol, se conectaron a la piel mediante electrodos adhesivos de cloruro de plata 6

cables correspondientes a las 3 derivaciones bipolares ortogonales: **horizontal (X)**, con los electrodos posicionados en el 4º espacio intercostal derecho e izquierdo a nivel de la línea axilar anterior, **vertical (Y)**, con los electrodos ubicados en la fosa supraesternal y en V₃ y **sagital (Z)**, con los electrodos colocados en la posición correspondiente a V₂ anterior y posterior. Un adicional cable de "tierra" se conectó a un electrodo ubicado en el 8º espacio intercostal derecho a nivel de la línea axilar media (Fig 22).

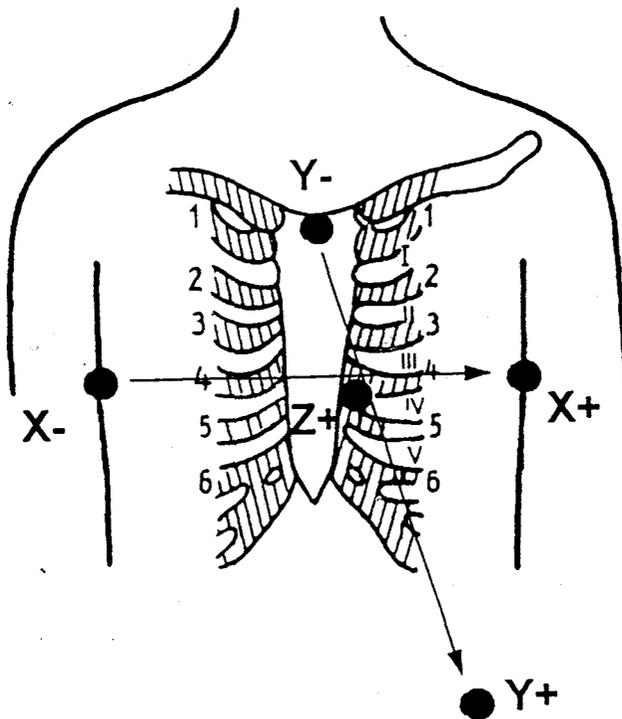


Fig 22. Derivaciones bipolares ortogonales de la SAEKG.

El SAEKG fué obtenido, en todos los casos con el módulo de adquisición de datos de la firma Arrhythmia Research Technology Inc (Austin, Texas, EEUU), modelo 1200 EPX[®], a través de las previamente descritas derivaciones ortogonales X,Y,Z. La frecuencia de muestreo de la señal cardiaca fué de 1000 muestras/seg. Se promediaron el número de QRS necesarios para conseguir un nivel de reducción de ruido < 0.3 µV. El rango de latidos promediados en la presente serie fué entre 202 y 644.

3.2.2.1. Análisis en el dominio del tiempo.

Las señales procedentes de las tres derivaciones se filtraron en todos los casos con un filtro bidireccional de 40-250 Hz. Se eligió en todos los casos un filtro de paso alto de 40 Hz debido a que proporciona un mejor balance entre sensibilidad y especificidad (161). Inmediatamente después las señales procedentes de las 3 derivaciones fueron combinadas en un vector magnitud $V = (X^2 + Y^2 + Z^2)^{1/2}$.

Los registros grabados en el módulo de adquisición de datos fueron transferidos a un ordenador personal, IBM compatible con MS-DOS, a través de un módem incluido en el equipo. Los registros convenientemente identificados fueron entonces grabados en disquete de 1.44 pulgadas para su almacenamiento y ulterior análisis informático.

Un programa de ordenador suministrado por el fabricante, basado en el algoritmo de Simson (132), identificó automáticamente el comienzo y el final del QRS, realizó las medidas de tiempo y generó un gráfico de dos dimensiones donde las medidas de voltaje se mostraban en el eje de ordenadas y las de tiempo en el eje de abscisas. El gráfico correspondiente a cada paciente se editó en soporte papel mediante una impresora Hewlett-Packard LaserJet III.

Se consideró que existía, en el dominio del tiempo, un potencial tardío (PT) cuando estuvieron presente al menos dos de los siguientes criterios:

(1) Duración del QRS filtrado (QRS-f) > 120 mseg.

(2) Duración de las señales de baja amplitud < 40 μ V (LAS-40) > 40 mseg.

(3) Raíz cuadrada de la media del voltaje en los últimos 40 mseg
(RMS-40) < 20 μ V.

Estos criterios son los recomendados en la reunión de consenso de la comisión mixta de expertos de la Asociación Europea de Cardiología (EHJ), la Asociación Americana del Corazón (AHA) y el Colegio Americano de Cardiólogos (ACC) (139).

3.2.2.2. Análisis en el dominio de la frecuencia.

Mapeo espectrotemporal (STM). Una vez analizados en el dominio del tiempo la información contenida en cada una de las derivaciones X,Y,Z, se les aplicó el análisis de la frecuencia según la técnica puesta a punto por Harberl et al (137). Esta metodología consistió en la aplicación del análisis de la transformada rápida de Fourier (TRF) a 25 segmentos de tiempo incluidos en la porción final del QRS e inicial del segmento ST mediante el programa de ordenador FFT-PLUS[®] suministrado por Arrhythmia Research Technology Inc (Austin, Texas, EEUU). Este análisis fué aplicado únicamente a una porción muy concreta del QRS (porción comprendida entre los 20 mseg antes del fin del QRS y los 60 primeros mseg del segmento ST). La elección de esta porción se debe a que es la zona donde se localizan con máxima frecuencia los potenciales tardíos ventriculares (PT).

La TRF fué calculada por el ordenador previa multiplicación de cada uno de los segmentos de la porción del QRS de interés por la ventana de Blackman-Harris de 4 polos con el objetivo de reducir al mínimo la pérdida espectral. Finalmente, el ordenador construyó un gráfico tridimensional dónde se expresa la amplitud espectral en decibelios (dB) versus las frecuencias (en el rango 0-200 Hz) de los 25 segmentos consecutivos.

El grado de similitud/disimilitud de los diferentes segmentos es calculado automáticamente por el programa del ordenador a través del denominado factor de normalidad (FN). Este factor se obtiene al dividir los coeficientes de correlación medios de los segmentos 20-25 por lo coeficientes de los segmentos 1-5 y multiplicado por 100. Los rangos del FN oscila entre 0% (máxima evidencia de PT) y 100% (ninguna evidencia de PT).

Definición de potencial tardío (PT) en STM. Siguiendo las recomendaciones de Harbel et al (137), en el presente estudio se consideró que existía un PT cuando el FN calculado era igual ó inferior al 30% en cualquiera de las 3 derivaciones X,Y,Z. A diferencia de los PT, la interferencia por ruido produce una impronta muy semejante en todos los segmentos de tiempo, y morfológicamente se le identifica como el "efecto túnel". Esta afectación uniforme y generalizada a todos los segmentos es específicamente reconocida por el algoritmo FFT-PLUS sin afectar la determinación del FN.

Análisis de la turbulencia espectral (ATE). Los registros almacenados en disquetes fueron, finalmente, analizados por la técnica de análisis de turbulencia espectral (ATE) desarrollada por Kelen et al (138). Se usó el programa de ordenador 183 Cardiac Early Warning System (183-CEWS®) comercializado por la firma Del Mar Avionics.

El algoritmo del programa escudriñó una región del registro empezando 25 mseg antes del comienzo del QRS (T1) y terminando 125 mseg después del final del QRS (T2). Se analizaron múltiples segmentos de tiempo de 24 mseg de duración que fueron progresivamente solapándose en escalones de 2 mseg desde el T1 hasta el T2. Previa multiplicación por una ventana de Blackman-Harris de 4 polos, el programa de ordenador calculó entonces una TRF de 64 puntos para cada uno de los 24 segmentos y para cada una de las tres derivaciones ortogonales (X,Y,Z) y generó un gráfico de tres dimensiones denominado **espectrocardiograma**. Estas 3 dimensiones incluyen: densidad de energía del espectro (power spectral density ó PSD), escala de tiempo entre T1-T2 y frecuencia en Herz (Hz).

Debido a la naturaleza tridimensional de la información espectral el programa construye varias proyecciones para ayudar a identificar turbulencias no demasiado aparentes en una simple proyección. Se utilizan 3 proyecciones ó vistas: oblicua, horizontal, a alta y baja magnificación y la que muestra el segmento ST visto desde la onda T. Esta última proyección, a diferencia de las dos primeras, explicita todo el contorno espectral correspondiente al QRS pero desprovisto de los segmentos de tiempo más cercanos al observador, por lo que también se la denomina proyección "transparente". En la misma hoja de informe el programa presenta simultáneamente el resultado del análisis en el dominio del tiempo mostrando las medidas de tiempo correspondientes al vector magnitud.

Definición de potencial tardío (PT) en ATE. Como ya se comentó en el apartado introducción (vide supra), la detección de PT mediante el ATE puede hacerse por simple inspección del grado de turbulencia de las distintas curvas correspondientes a los múltiples segmentos de tiempo. No obstante, el programa de ordenador permite el cálculo de una serie de índices estadísticos de correlación con el fin de cuantificar más exactamente el grado de disimilitud (o turbulencia) de las curvas.

Los resultados del ATE fueron cuantificados usando los índices y límites de anormalidad descritos por Kelen et al (138) y universalmente aceptados:

Inter-slice correlation mean (ISCM). Es la media de los distintos coeficientes de correlación de Pearson entre cada segmento y su inmediato adyacente. Se consideró muy anormal un ICM < 92.3 .

Inter-slice correlation standard deviation (ISCSD). Es la desviación estándar de los coeficientes de correlación de Pearson entre cada segmento y su inmediato adyacente. Se consideró muy anormal un ICSD > 104.8 .

Low slice correlation ratio (LSCR). Es el porcentaje de pares de segmentos adyacentes con coeficiente de correlación < 0.985 . Se consideró muy anormal un LSC > 73.5 .

Spectral entropy (SE). Es el promedio de discordancia de cada segmento de tiempo comparado con un segmento imaginario "promedio". El segmento imaginario es calculado como la media aritmética del poder espectral de cada frecuencia incluida en toda la región del QRS. Se consideró muy anormal una SE > 14.4 .

Siguiendo el método de Kelen et al (138), los índices cuyo valor salieron fuera del rango normal se le dió una puntuación de 1. Sumando las puntuaciones de cada índice se determinó una "puntuación de anormalidad espectral" representado por un número arábigo de 0 a 4. Una puntuación de 0 se consideró el máximo de normalidad y un tanteo de 4 se consideró el máximo de anormalidad.

Se estimó que un determinado registro presentaba un potencial tardío (PT) cuando se contabilizaba una puntuación de anormalidad espectral > 2 .

Como es habitual con esta técnica una puntuación de anormalidad de 0,1,2 se catalogó como normal (es decir, ausencia de PT), mientras que puntuaciones de 3 ó 4 se consideraron definitorias de la existencia de un PT.

3.2.3. Descripción del Test de la fenilefrina (TF).

Tras canalizar la arteria radial (Leader cath[®], Vygon), previo test de Allen, y permitir un periodo de reposo de 30 minutos, se administró un "bolus" iv de 0.5 mg de *clorhidrato de fenilefrina* (Neo-Synefrine[®], Sanofi-Winthrop), dosis que en todos los pacientes consiguió un ascenso de la presión arterial sistólica (TAS) igual ó superior a 30 mmHg sobre la lectura basal. Ambas variables, TAS y frecuencia cardiaca (FC), fueron registradas simultáneamente sobre papel en una registradora bicanal Hewlett-Packard[®] a una velocidad de 25 mm/s. Se tabularon los cambios que sobre los intervalos RR producía cada escalón de ascenso de la TAS y se calculó la pendiente (expresada en mseg/mmHg) de la recta de regresión obtenida al relacionar las variaciones de los intervalos RR en msecs (ordenadas) con las variaciones de la TAS en mmHg (abscisas). Se usó el paquete de estadística gráfica Statgraphics[®] (Statistical Graphics System, versión 5.0). Sólo fueron aceptadas para análisis rectas de regresión con $r^2 \geq .80$ ó estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

La determinación de la BRS mediante el TF se practicó a un subgrupo de 49 pacientes (71%). En 20 pacientes (29%) de la presente serie la prueba o bien no pudo realizarse ($n = 15$) o bien el coeficiente de correlación (r^2) de las rectas de regresión obtenidas era inferior a .80, siendo rechazadas para su análisis ($n = 5$). En los 15 casos en que el TF no pudo practicarse la razones fueron: imposibilidad para obtener acceso a a arteria radial ($n = 12$) y rechazo expreso del paciente a ser canalizado ($n = 3$).

En 28 de los 49 pacientes (57%) a los que se le practicó el TF, se realizaron dos estudios consecutivos separados por un intervalo de descanso de 30 minutos con el objetivo de evaluar la reproductibilidad de la prueba. En estos casos se consideró como valor definitivo de BRS la media de los dos estudios.

Siguiendo a La Rovere et al (60) y a Farrell et al (61) se consideró que la BRS presentaba un índice patológico cuando su valor era inferior a 3 mseg/mmHg.

Para determinar el valor de BRS en las condiciones óptimas de salud, se realizó el TF en un grupo control de 6 soldados sanos (edad 19 ± 1 años), ingresados en el servicio de Traumatología del Hospital Militar de Sevilla a la espera de sufrir una intervención ortopédica reglada.

3.2.4. Definición de los eventos cardíacos finales del estudio.

Los eventos cardíacos finales del presente estudio fueron definidos prospectivamente de la siguiente forma:

Muerte súbita cardíaca (MSC). Se utilizó la definición Myerburg et al (17) que fué también la usada en el estudio Framingham (18) y en el Estudio Piloto de Arritmias Cardíacas (CAPS) (222): muerte instantánea e inesperada ó sin ser instantánea la que aparece dentro de la primera hora de aparición de los síntomas coronarios. Se consideró también MSC la muerte sin testigos y la ocurrida durante el sueño.

Muerte cardíaca no súbita (MCNS). Muerte debida a fallo circulatorio progresivo y refractario.

Evento arritmico mayor (EAM). Este apartado engloba a la aparición de taquicardia ventricular sostenida (TVS) constatada por EKG y/o fibrilación ventricular reanimada (FV).

La TVS fué definida como toda taquicardia ventricular, con una frecuencia mayor de 120 /min y con una duración igual o mayor a 30 seg ó la que durando menos requirió cardioversión por mala tolerancia hemodinámica.

3.2.5. Seguimiento de pacientes.

Los pacientes fueron seguidos una media de 14 ± 7 meses, con un rango de 7 y 25 meses, ningún paciente fué perdido en el seguimiento. La información clínica fué recabada a través de la comunicación telefónica periódica con el propio paciente y mediante visitas cada tres meses en la consulta externa de la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios.

El manejo y control clínico ulterior de los pacientes de la serie fué realizada en unos casos en las consultas externas de cardiología de los cuatro Hospitales Universitarios de Sevilla (Hospital General "Virgen del Rocio", Hospital Universitario "Virgen Macarena", Hospital Universitario "Virgen de Valme" y Hospital Militar) y en otros casos por los médicos atención primaria.

Cuando se producía una hospitalización por un evento cardiaco se obtenía información directamente del médico responsable del paciente, si éste estaba ingresado ó bien se solicitaba al archivo central su historia clínica, si había sido dado de alta bien por mejoría ó fallecimiento.

No se tomó en cuenta ni fué registrado en la base de datos ni los tratamientos de salida del Hospital ni los ulteriores cambios terapéuticos. Los

médicos responsables del seguimiento clínico de los pacientes desconocían el resultados de la SAEKG y de la sensibilidad barorrefleja por lo que los mismos nunca pudieron influir en las decisiones terapéuticas posteriores.

3.3. METODO ESTADÍSTICO.

El análisis de los datos se realizó empleando el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences, v. 6.0 for Windows, 1994). En concreto se utilizaron los módulos MEANS, FREQUENCIES, CROSSTABS, ONEWAY, CORRELATIONS y DISCRIMINANT.

Los módulos MEANS y FRECUENCIES se utilizaron para obtener los estadísticos descriptivos de las variables. El primero de ellos se aplicó a las variables cuantitativas, permitiendo calcular la media, desviación tipo y el rango de valores. El segundo se utilizó con las variables descriptivas, aportando datos sobre frecuencias de aparición y porcentajes de distribución en función de los distintos niveles de las variables.

Los cálculos univariados se realizaron con los módulos ONEWAY y CROSSTABS. El módulo ONEWAY se utilizó para analizar las variables cuantitativas del estudio. Su uso permitió establecer si existían diferencias significativas entre los distintos valores de las variables de medida de los sujetos en función de que estos hubieran padecido o no un evento cardíaco. Estos cálculos de significación se basan en la F de Snedecor. El módulo CROSSTABS se utilizó para contrastar si había diferencias significativas entre sujetos que habían padecido eventos cardíacos y no, cuando las variables de medida eran de carácter cualitativo. En este caso se utilizó el estadístico Chi Cuadrado (X^2).

Para estudiar la correlación entre dos variables de medida de carácter cuantitativo se empleó el módulo CORRELATIONS. El estadístico de correlación empleado fue el coeficiente de correlación de Pearson (r^2). Las correlaciones entre categorías de variables cuantitativas se establecieron usando tablas de contingencia cuadradas del módulo CROSSTABS y el estadístico χ^2 .

El módulo DISCRIMINANT se empleó para realizar un análisis discriminante que permitiera identificar que variables permitían agrupar en mejor medida los sujetos para predecir la posibilidad de un evento cardíaco. El análisis discriminante se aplicó sobre variables dicotomizadas. El criterio de dicotomización se eligió en función de los estándares de la literatura médica científica. Como criterio para el análisis discriminante se empleó el método de maximización de diferencias de Lambda de Wilks. La selección de las variables incluidas en los modelos de agrupación se realizó mediante procedimientos *forward* de inclusión progresiva. La incorporación de una variable al modelo se producía para valores del error α de 0.10, y la salida para valores de α de 0.15. La función discriminante se estableció utilizando los coeficientes canónicos no estandarizados. El análisis discriminante se realizó empleando en primer lugar variables clínicas de modo exclusivo. En segundo lugar se realizó el análisis discriminante con las 3 variables obtenidas con las pruebas que fueron seleccionadas (FEVI < 45%, PT + y BRS < 3.0 msec/mmHg), primero agrupándolas por parejas en diversas combinaciones y, finalmente, combinándolas todas juntas.

Para expresar la significación pronóstica se usaron las siguientes definiciones: Sensibilidad (S) = verdaderos positivos (VP) / verdaderos positivos + falsos negativos (FN); Especificidad (E) = verdaderos negativos (VN) / VN + falsos positivos (FP); Valor predictivo positivo (VPP) = VP / VP + FP; Valor predictivo negativo (VPN) = VN / VN + FN; Odds ratio (OR): VP · VN / FP · FN; Seguridad predictiva (SP): VP + VN / N.

PARTE 4: RESULTADOS

4.1. CARACTERISTICAS BASALES DE LA MUESTRA

La muestra objeto del estudio se compone de 69 pacientes que sobrevivieron a un infarto agudo de miocardio (IAM) y fueron dados de alta de la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios (UCIC) del Hospital Militar de Sevilla en el periodo comprendido entre el 1 de abril de 1993 y el 31 de Diciembre de 1994. La edad media del grupo fué de 61 ± 9 años (rango 40-79 años).

La duración de la estancia en la UCIC fué de 5.9 ± 1.5 días (rango: 4-11 días). Con respecto al sexo, 58/69 (84%) fueron hombres y 11/69 (16%) fueron mujeres.

Durante el periodo de selección de pacientes en el estudio fallecieron como consecuencia del IAM 16/137 pacientes, lo que significó una mortalidad aguda del 11.6%.

Con respecto a la localización del infarto, ésta se distribuyó en la muestra de la siguiente forma: anteriores 20/69 (29%), inferiores 44/69 (63.8%) y sin Q 5/69 (7.2 %).

La elevación máxima promedio de la CK-MB fué de 290 ± 254 U/l. En los 64 pacientes identificados por sufrir un infarto con onda Q, el sumatorio de la supradesnivelación del segmento ST (Σ ST) fué menor de 10 mm en 41/64 (64%) y mayor de 10 mm en 23/64 (36%). Siguiendo con el subgrupo de pacientes con infarto con onda Q, 45/64 (70%) presentaron cambios recíprocos en el EKG de ingreso frente a 19/64 (30%) de pacientes que no lo presentaron.

Del total de la muestra de 69 pacientes, fueron sometidos a fibrinólisis (ya sea con activador tisular del plasminógeno -tapa- o estreptoquinasa -SK-) 38 pacientes (55%). Del conjunto de pacientes fibrinolizados, en 30 se pudo constatar la presencia de criterios clínicos de reperfusión (80%).

En 28/69 (40%) existía el diagnóstico de hipertensión arterial (HTA) y en 20/69 (29%) el de diabetes mellitus (DM). Once de los 69 pacientes (16%) presentaban antecedentes de uno o más infartos previos.

En el EKG del día del alta, el segmento ST permenció manifiestamente supradesnivelado en 38/64 (59%) de los pacientes y se mostró isoeléctrico en el resto del grupo 26/64(41%). En la Tabla VIII se exponen las características basales de la muestra con respecto a los datos demográficos, antecedentes, variables clínicas y electrocardiográficas.

**TABLA VIII . CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA.
DATOS DEMOGRÁFICOS Y VARIABLES CLÍNICAS.**

Nº PACIENTES.....	69
EDAD (años).....	61± 9 (R: 40-79)
DIAS ESTANCIA UCIC	5.9± 1.5 (R: 4-11)
SEXO	
H.....	58/69 (84%)
M	11/69 (16%)
HIPERTENSION ARTERIAL	
si.....	28/69 (40.5%)
no.....	41/69 (59.5%)
DIABETES	
si.....	20/69 (29%)
no.....	49/69 (71%)
LOCALIZACION IAM	
anterior.....	20/69 (29%)
inferior.....	44/69 (63.8%)
sin Q	5/69 (7.2%)
CK-MB (U/l)	290 ± 254
ST ELEVADO AL ALTA*	
si.....	38/64 (59%)
no.....	26/64 (41%)
SUMATORIO ST (Σ ST) (mm)*	
<10	41/64(64%)
>10	23/64 (36%)
CAMBIOS RECÍPROCOS ST*	
si.....	45/64 (70%)
no	19/64 (30%)
FIBRINOLISIS.....	38/69 (55%)
REPERFUSIÓN (+).....	30/69(43.4%)
IAM PREVIO.....	11 (6%)
CLASE KILLIP	
I	44/69 (64%)
II-III	25/69 (36%)

(*) No se tienen en cuenta los IAM sin Q (n=5).

4.2. DATOS DEL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES.

Todos los pacientes fueron seguidos una media de 14 ± 7 meses (rango: 1-25 meses). Ningún paciente fué perdido en el seguimiento. Durante este periodo se registraron 8 eventos cardiacos finales ("end points") según las definiciones expresadas en el apartado material y método (vide supra).

Los 8 eventos cardíacos finales se distribuyeron de la siguiente forma:

- Muerte súbita cardíaca (MSC) (n=3).
- Muerte cardíaca no súbita (MCNS) (n=3)
- Taquicardia ventricular sostenida (TVS) (n=2).

En el grupo de MSC, uno de los pacientes falleció durante el sueño, otro tuvo un colapso súbito en su domicilio y un tercero falleció en el hospital de fibrilación ventricular fatal mientras esperaba ser intervenido de cirugía de injerto coronario. Los pacientes que fallecieron de MCNS lo hicieron todos de fallo cardiaco refractario. Finalmente, dos pacientes presentaron signos de descompensación cardíaca congestiva y en urgencias se detectó un episodio de TVS que fué controlado mediante shock eléctrico sin confirmarse ulteriormente la presencia de necrosis aguda.

En la Tabla IX se muestra el perfil clínico y el resumen de las investigaciones realizadas en el grupo de pacientes que sufrieron un evento cardíaco final (n=8). Cuatro de los 8 (50%) eventos cardíacos finales ocurrieron dentro de los tres primeros meses postinfarto. Ningún paciente de la muestra falleció de causa no cardíaca.

A 20/69 (29%) pacientes se les realizó estudio coronariográfico y a 5/69 (7%) se les practicó, durante el periodo de seguimiento, cirugía de injerto coronario. Un paciente (1.4%) tras la coronariografía fue sometido a revascularización mediante angioplastia coronaria. Ninguno de los pacientes con ECF fue sometido a estudio coronariográfico.

TABLA IX. SUMARIO DE RESULTADOS DE LAS PRUEBAS EN LOS PACIENTES QUE PRESENTARON UN EVENTO CARDIACO FINAL.

Nº Paciente	LOCAL	FIB	IAM PREVIO	FEVI (%)	AQ-DQ	PT	BRS (mmHg/mseg)	TIPO ECF	MESEV
1	INF	no	no	38	+	+	2.4	MCS	1
2	SIN Q	no	no	60	-	-	4.5	MCS	2
3	SIN Q	no	si	22	+	+	1.5	TVS	3
4	ANT	si	no	40	+	+	4.8	MCNS	9
5	INF	si	si	44	-	+	2.4	MCNS	16
6	ANT	no	no	42	+	+	2.5	MCNS	8
7	INF	no	no	44	-	-	3.0	MCS	1
8	ANT	no	no	30	+	+	2.0	TVS	4

LOCAL: localización IAM; FIB: fibrinólisis; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; AQ-DQ (+/-): presencia/ausencia de aquinesia o disquinesia; PT (+/-) : presencia/ausencia de potencial tardío ventricular; BRS: sensibilidad barorrefleja; ECF: evento cardiaco final. MESEV: mes aparición evento; MCS: muerte cardíaca súbita; MCNS: muerte cardíaca no súbita; TVS: taquicardia ventricular sostenida.

4.3. ANALISIS DE LAS VARIABLES RESULTANTES DE LAS PRUEBAS REALIZADAS A LOS PACIENTES: ECOCARDIOGRAFIA, SAEKG Y SENSIBILIDAD BARORREFLEJA.

4.3.1. ECOCARDIOGRAFÍA BIDIMENSIONAL (EB).

Se practicó un estudio ecocardiográfico a la totalidad de los pacientes (n=69) y se determinó específicamente la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y la presencia o ausencia de aquinesia/disquinesia (AQ-DQ).

La FEVI media del grupo fué de $48 \pm 11\%$ (rango: 22-71). En 40/69 (60%) de los pacientes, la FEVI se consideró razonablemente conservada (FEVI>45%) mientras que en 29/69 (40%) de éstos se consideró que estaba significativamente deprimida (FEVI<45%).

Con respecto a la motilidad regional los pacientes fueron clasificados en dos subgrupos: aquinesia/disquinesia presente (AQ-DQ +) o aquinesia/disquinesia ausente (AQ-DQ -). Se observó la presencia de aquinesia/disquinesia en 40/69(60%) de los pacientes y la ausencia en 29/69(40%).

4.3.1.1. Relación entre fibrinólisis y FEVI. Aunque la incidencia de pacientes con FEVI<45% dentro de los pacientes fibrinolizados fué menor que entre los no fibrinolizados, esta diferencia no alcanzó significación estadística (13/38 (34%) frente a 16/31 (51%); p= .14). Lo mismo ocurrió para el caso de la AQ-DQ.

4.3.1.2. Relación entre infarto previo y FEVI. Por el contrario, la incidencia de FEVI < 45% fué significativamente mayor entre los pacientes con antecedentes de infarto previo que entre los que no los tenían (9/11 (82%) frente a 19/58 (33%); $p = .002$).

4.3.2. ELECTROCARDIOGRAFIA DE ALTA RESOLUCION CON PROMEDIADO DE LA SEÑAL (SAEKG).

En el total de pacientes que componen la muestra ($n = 69$) se realizó al menos un registro de SAEKG. Además, en 64 pacientes (93%) se realizó un segundo estudio, a los 30 minutos de finalizar el primero, con el objetivo de evaluar la reproductibilidad de la prueba.

Se promediaron los latidos necesarios para hacer descender el nivel de ruido igual o menor a $0.3 \mu\text{V}$. En general se promediaron una media de 311 ± 102 latidos cardíacos y el nivel de ruido conseguido fué de $0.2 \pm 0.06 \mu\text{V}$.

4.3.2.1. Incidencia de potenciales tardíos en el dominio del tiempo (DT).

Las variables obtenidas, tras analizar el registro de señal promediada mediante un programa de ordenador basado en el algoritmo de Simson (132) y sus valores medios ($\pm\text{DE}$), fueron:

- Duración del QRS estándar (QRSstd): 100 ± 14 mseg.
- Duración del QRS filtrado (QRSf): 105 ± 15 mseg .
- Duración de las señales de baja amplitud por debajo de $40 \mu\text{V}$ (LAS40): 37 ± 14 mseg.
- (RMS40): $39 \pm 48 \mu\text{V}$.

Se detectó la presencia de un potencial tardío ventricular (PT) en el dominio del tiempo (DT) en 29/69 (42%) de los pacientes y no se detectó en 40/69 (58%) de los pacientes. En la Fig 23 se muestra un registro perteneciente a un paciente de la serie con un prominente PT ventricular según la técnica en el dominio del tiempo.

4.3.2.2. Incidencia de potenciales tardíos en el dominio de las frecuencias. Mapeo espectraltemporal (STM).

Siguiendo la metodología propuesta por Harberl et al (137) se determinó el factor de normalidad (FN), expresado en porcentaje, en cada una de las 3 derivaciones ortogonales de Frank (X,Y,Z). Los valores medios (\pm DE) y rango fueron los siguientes:

- FN X: 78 ± 30 (R: 1-100);
- FN Y: 69 ± 34 (R: 1-100);
- FN Z: 75 ± 32 (R: 1-100).

Se detectó la presencia de un PT según la técnica de STM en 20/69 (30%) y no se detectó en 49/69 (70%). En la fig 24 se observa el característico "abombamiento" que produce la presencia de un PT a nivel de los segmentos 1-15, expresión de un aumento de la energía en el rango de frecuencias entre 60 y 120 Hz.

4.3.2.3. Incidencia de potenciales tardíos en el dominio de la frecuencia. Análisis de la turbulencia espectral (ATE).

El programa de ordenador facilita el cálculo de 4 índices estadísticos de correlación con el objetivo de cuantificar más exactamente el grado de disimilitud (o turbulencias) de las distintas

curvas visualizadas en el gráfico tridimensional que corresponden a los diferentes segmentos de tiempo escudriñados por el programa informático.

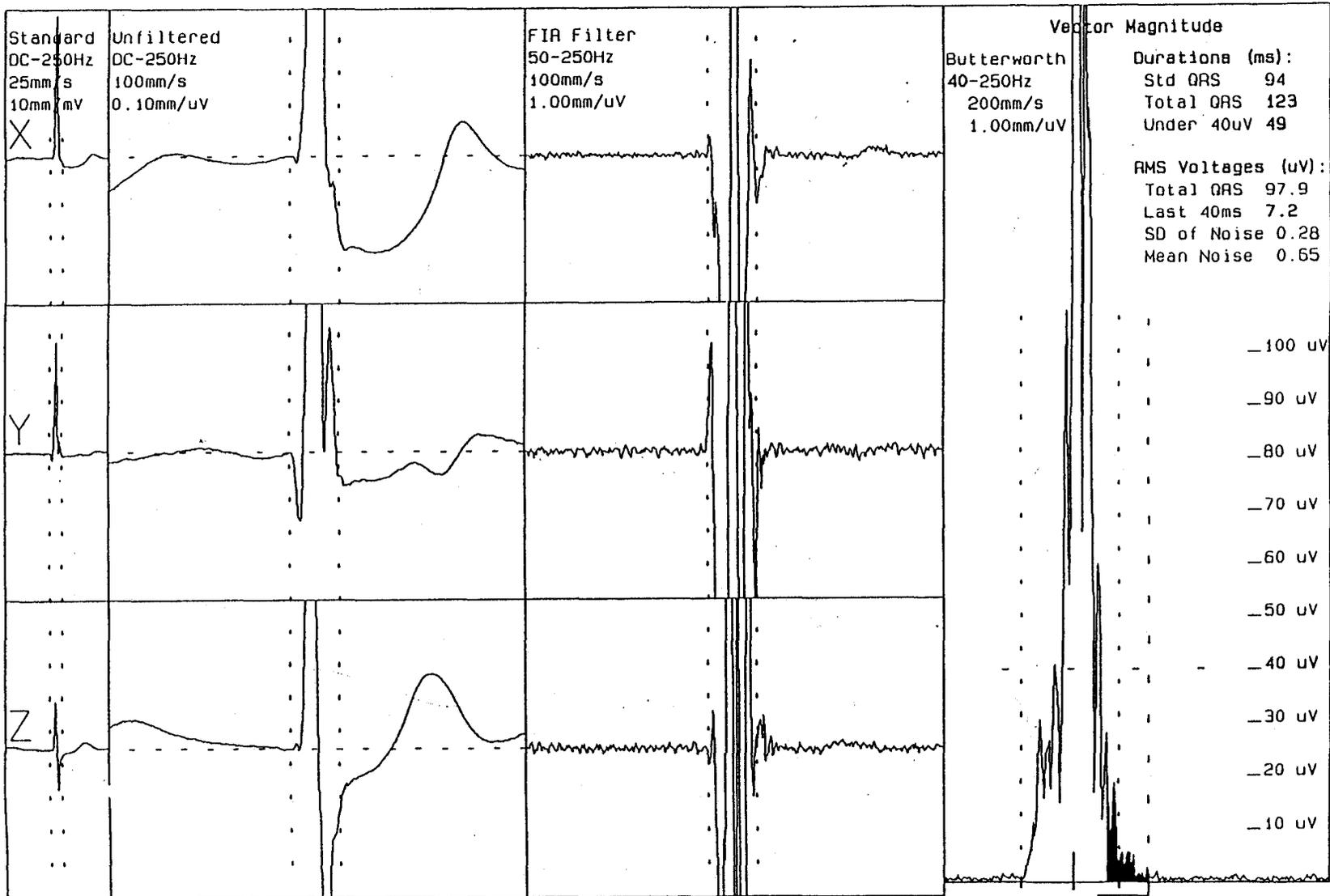
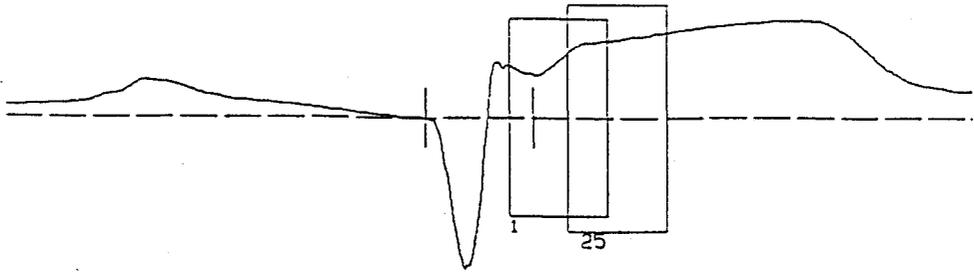


Fig 23. Identificación de un PT en el dominio del tiempo. Nótese la elongación característica al final del vector magnitud.

Patient File : C:\ART\DATA\004537.R01
 Name :
 ID : 004537
 Option :
 Signal Averaged 242 Cycles FFT-PLUS
 Date : 10/28/94
 Time : 13:41
 Age : 70
 Gender : Female
 Height : 160
 Weight : 74
 Race : Hispanic
 Interpretation :

Y Lead (200 mm/Sec)



QRS end point : 438 mS
 QRS duration : 89 mS
 Window width : 80 mS
 Initial segment starts at : 418 mS
 Low frequency point : 60 Hz
 Normality Factor: 1 %
 Number of steps : 25
 Step increment : 2 mS
 Window type : Blackman-Harris
 Cutoff level : 0 dB
 High frequency point : 160 Hz

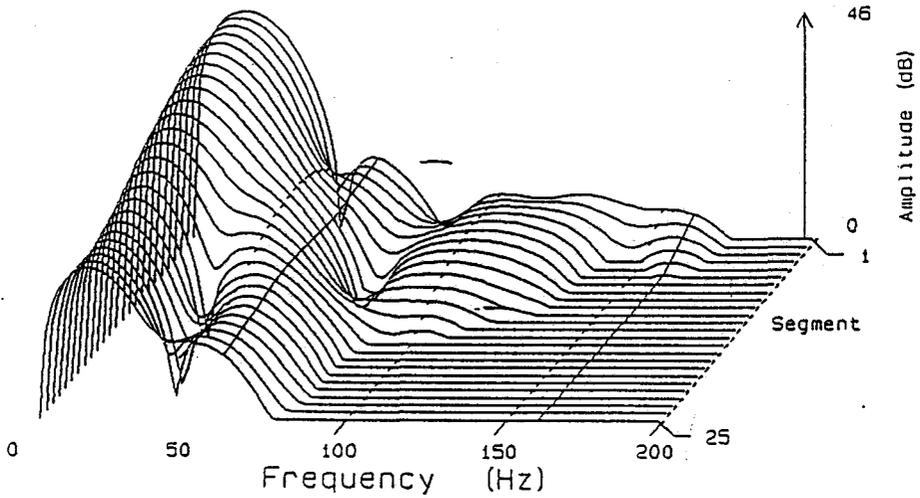
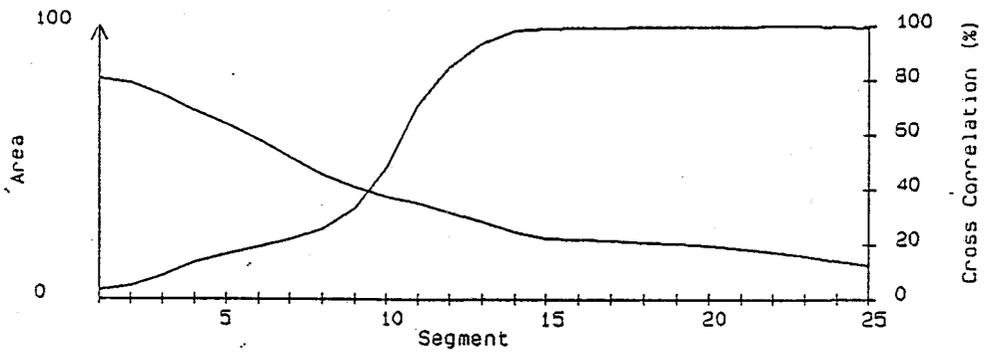


Fig 24. Aspecto de un PT según el STM . Nótese el característico "abombamiento" a nivel de los segmentos 1-15, expresión de un aumento de energía en el rango de frecuencias 60-120 Hz.

Los valores medios (\pm DE) y los rangos de estos índices estadísticos fueron los siguientes:

- Low-slice correlation ratio (LSCR): 81 ± 82.8 msec (R: 55.3-75.7).
- Inter-slice correlation mean (ISCM): 92.4 ± 3.3 msec (R: 68.2-96.0)
- Inter-slice correlation standard desviation (ISCSD): 96.0 ± 21.3 (R: 52.9-161.0).
- Spectral entropia (SE): 12.8 ± 3.4 (R: 6.9-22.7).

Se observó que hubo un PT ventricular por la técnica ATE en 19/69 (27%) de los pacientes y no se detectó 49/69 (73%). En la Fig 25 se puede observar un electrocardiograma mostrando un importante índice de disimilitud (o turbulencia) espectral característico de un PT ventricular.

4.3.2.4. Incidencia de potenciales tardíos mediante la combinación de las 3 técnicas.

Cuando se combinaron las 3 técnicas de análisis de la señal del electrocardiograma de alta resolución (SAEKG) se consiguió un aumento significativo de la incidencia de PT. En concreto, se detectó la presencia de PT en 38/69 (55%) y no se detectó en 31/69 (45%) de los pacientes.

4.3.2.5. Reproducibilidad de la SAEKG.

En 64 casos pudo realizarse un segundo registro de SAEKG tras un periodo de descanso de 30 minutos con la idea de evaluar la reproducibilidad de las 3 metodologías para la investigación de PT: DT, STM y ATE. Con respecto al DT observamos una correlación excelente en todos y cada unos de los parámetros calculados en el DT: Duración

QRSf ($r = .94$), LAS40 ($r = .96$) y RMS40 ($r = .98$). En la Fig 26 se expone el gráfico correspondiente a la regresión lineal obtenida con la QRSf calculada a partir de ambos registros. El grado de concordancia para la detección de un PT en el dominio del tiempo fué del 100% (es decir, siempre que un paciente fué identificado como PT (+) en el primer registro lo fué también en el segundo) (Fig 27).

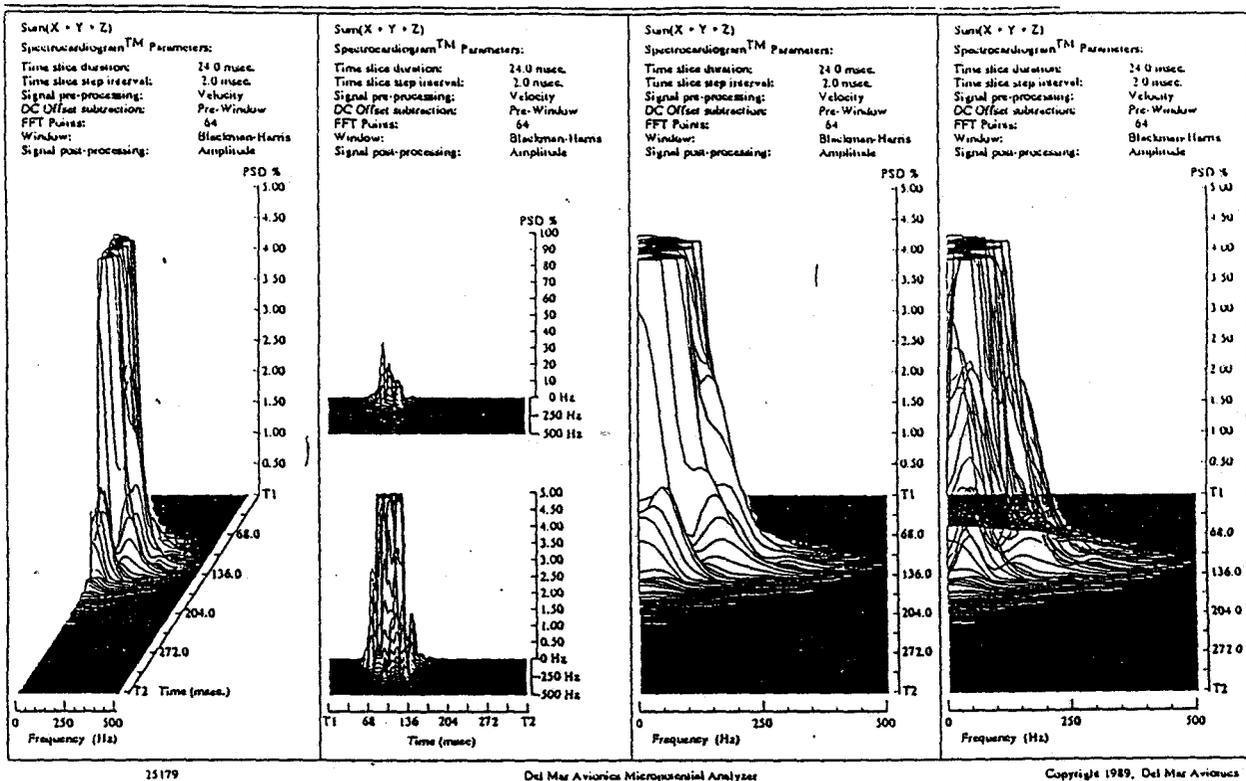


Fig 25. Espectrocardiograma patológico mostrando un PT ventricular.

Con respecto a la técnica del STM, el grado de correlación del parámetro factor de normalidad (FN) en cada una de las 3 derivaciones X, Y, Z entre ambos estudios fué: FN X1/FNX2 ($r = .85$); FN Y1/FNY2 ($r = .72$); FN Z1/FNZ2 ($r = .75$). En la Fig 28 se presenta la correlación lineal obtenida con el FN en la derivación ortogonal Y entre ambos registros.

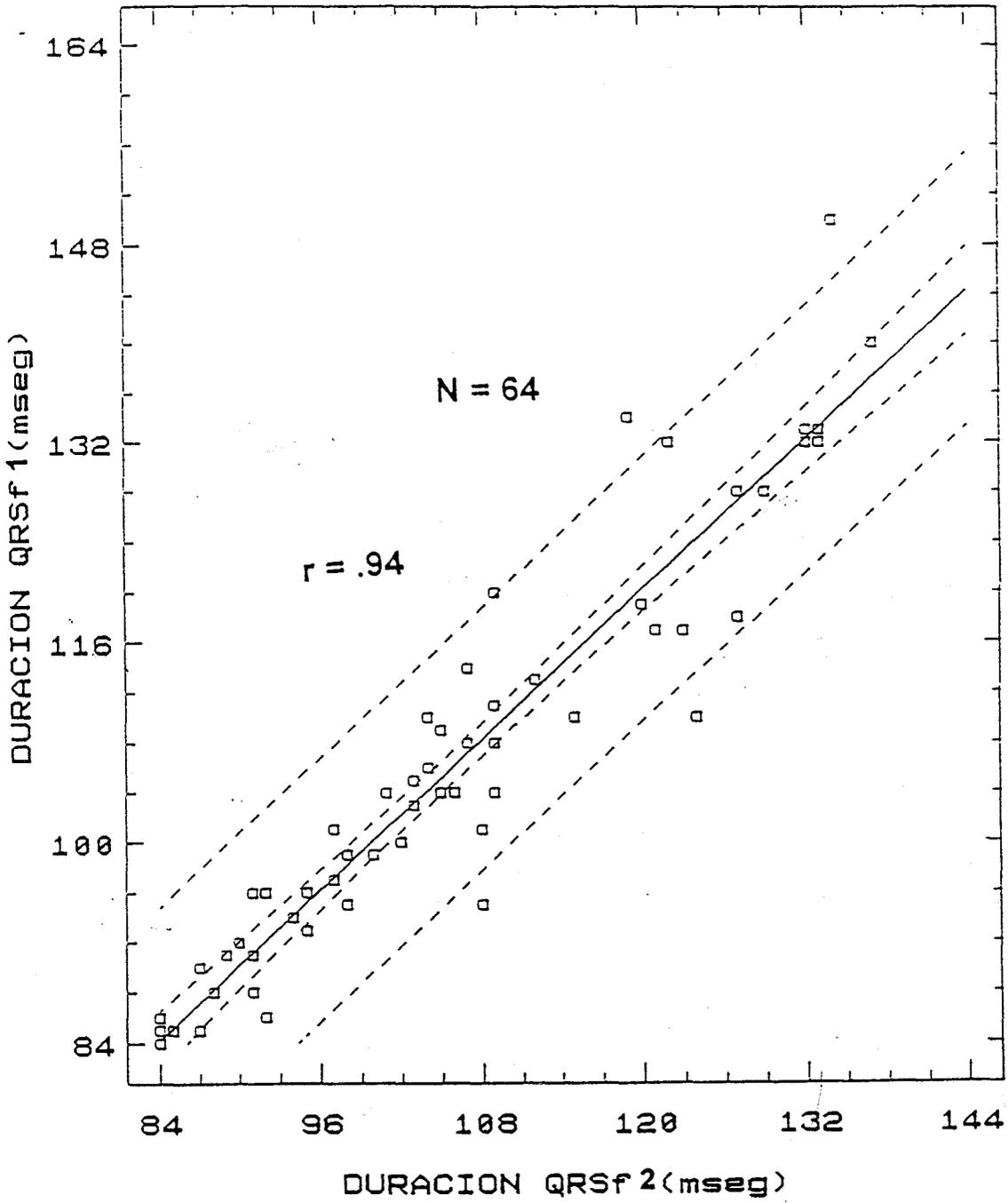


Fig 26. Correlación lineal entre los valores de QRSf de los 2 estudios.

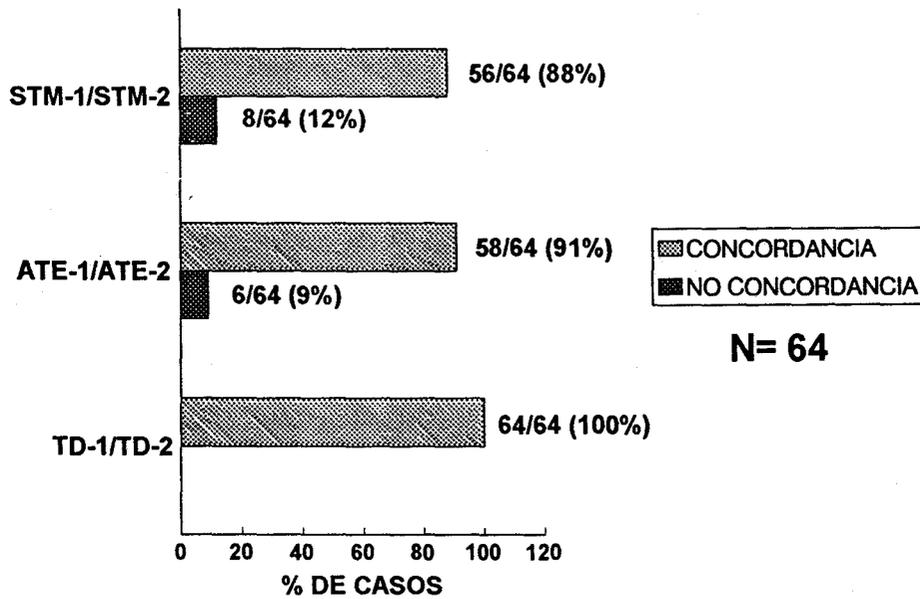


Fig 27. Reproducibilidad de la SAEKG según los 3 métodos.

STM: mapeo espectral-temporal; ATE: analisis de la turbulencia espectral; TD: análisis en el dominio del tiempo:

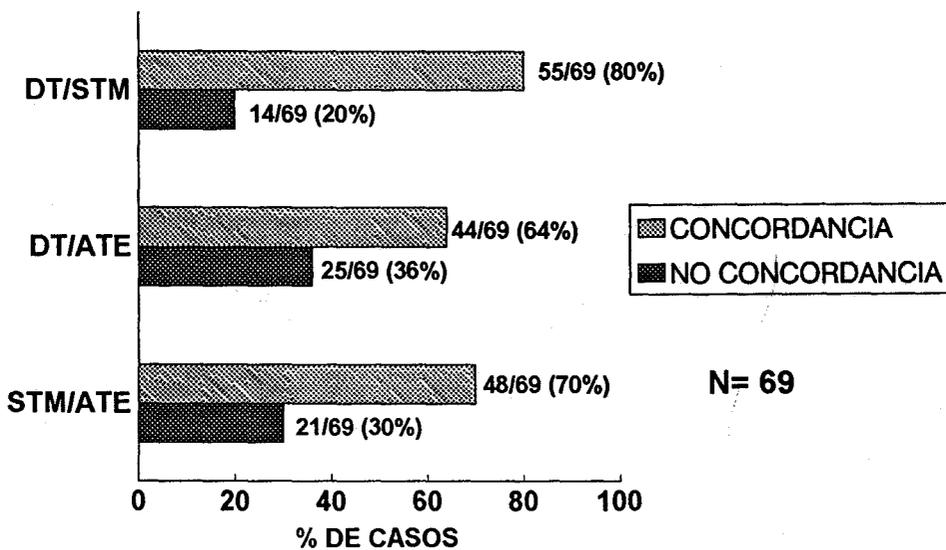


Fig 27 bis. Concordancia entre resultados entre los distintas técnicas de análisis del SAEKG.

(Abreviaturas como en la Fig 27)

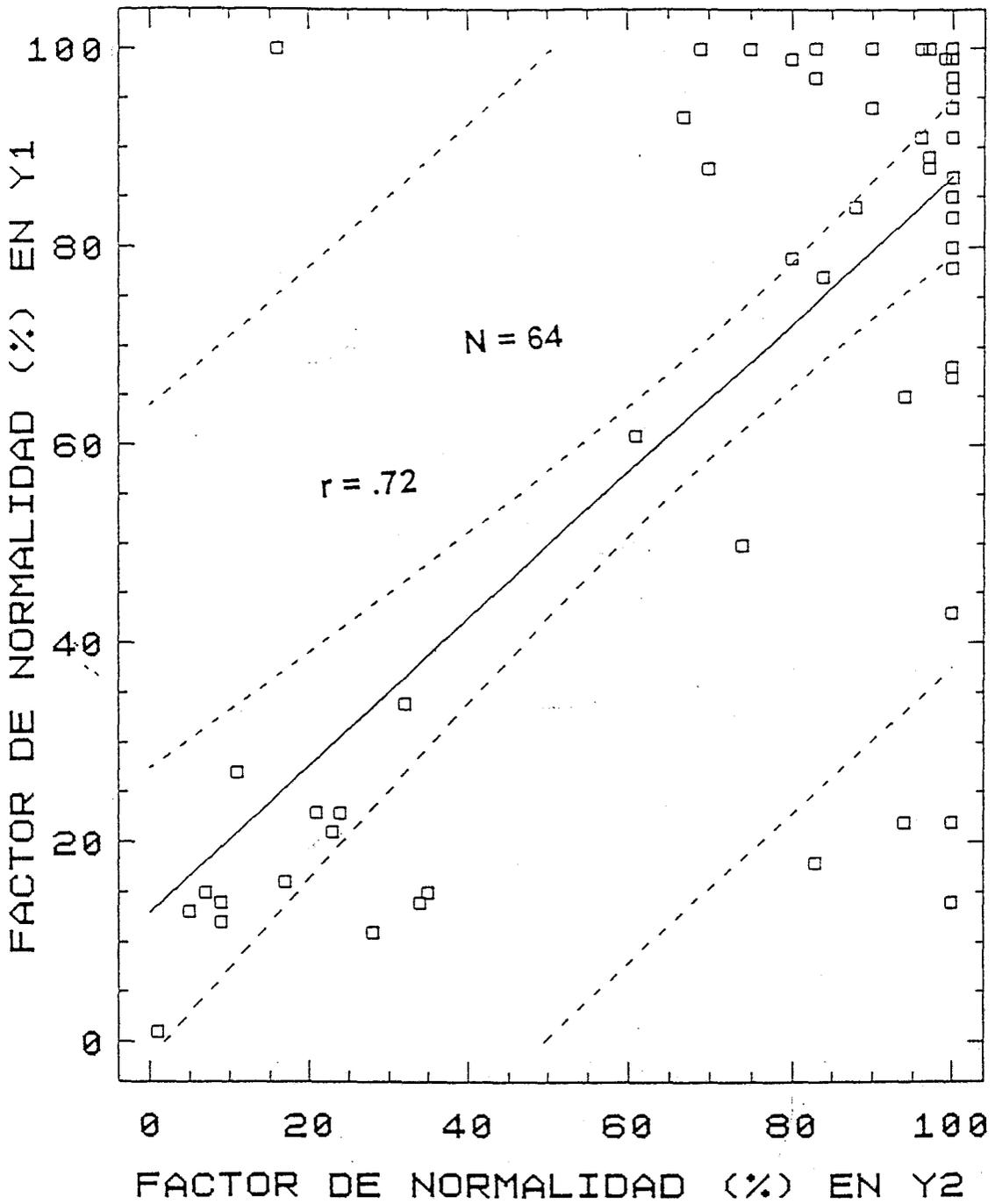


Fig 28. Correlación lineal entre los FN calculados a partir de la derivación Y obtenidos mediante dos registros consecutivos de SAEKG procesados por el método de STM.

En 56/64 (87.5%) de los pacientes el nivel de concordancia para la identificación de un PT ventricular fué correcto (Fig 27).

Finalmente, los grados de correlación obtenidos para los diversos parámetros derivados del ATE son los siguientes: LSCR1/LSCR2 ($r = .82$); ISCM1/ISCM2 ($r = .87$); ISCD1/ISCD2 ($r = .67$); SE1/SE2 ($r = .92$). En la Fig 29 se expone el gráfico con la correlación observada de LSCR entre ambos estudios. El grado de concordancia entre ambos estudios fué del 90.6% (Fig 27).

4.3.2.6. Concordancia entre las distintas técnicas de análisis de SAEKG.

En la Fig 27 bis se presenta el grado de concordancia con respecto al resultado PT positivo/negativo entre cada una de las técnicas de análisis informático para la detección de potenciales tardíos ventriculares. Como puede observarse el mayor grado de concordancia (80% de resultados similares) se obtuvo entre las técnicas del dominio del tiempo (DT) y la de mapeo espectrotemporal (STM).

Entre la STM y el análisis de la turbulencia espectral (ATE) el grado de concordancia fué algo menor (70% de resultados similares) y, finalmente, la peor concordancia fué la correspondiente al DT/ATE con un 64% de resultados similares).

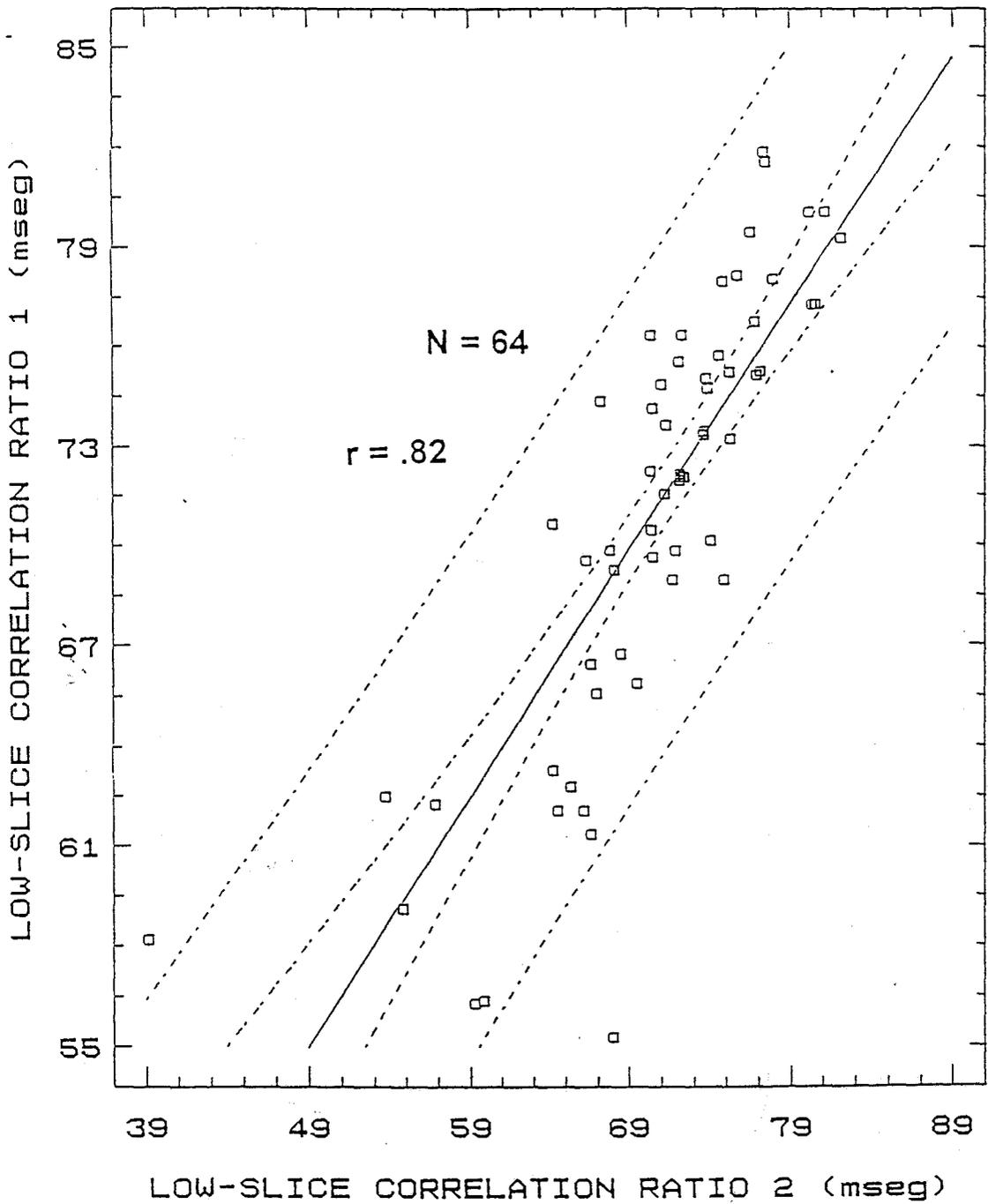


Fig 29. Grado de correlación lineal entre los valores de LSCR-1/ LCSR-2 obtenidos por la técnica de ATE.

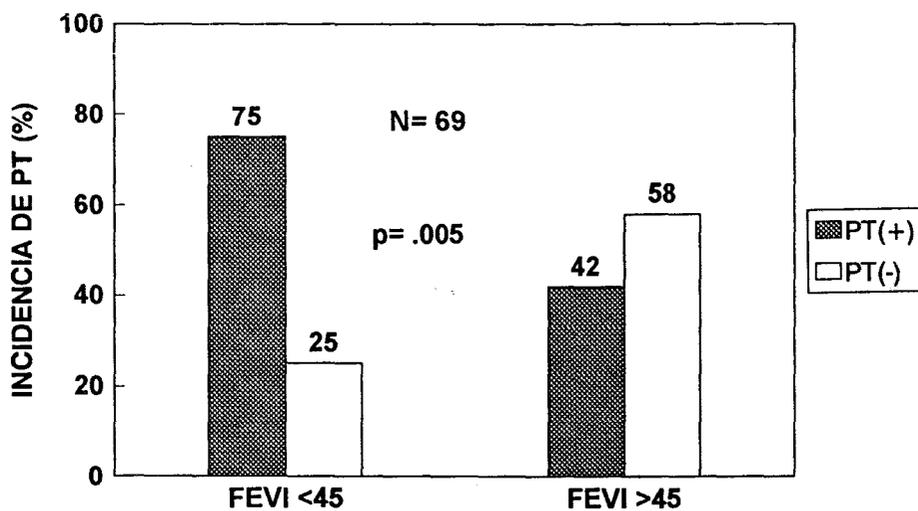


Fig 30. Relación entre FEVI e incidencia de PT.

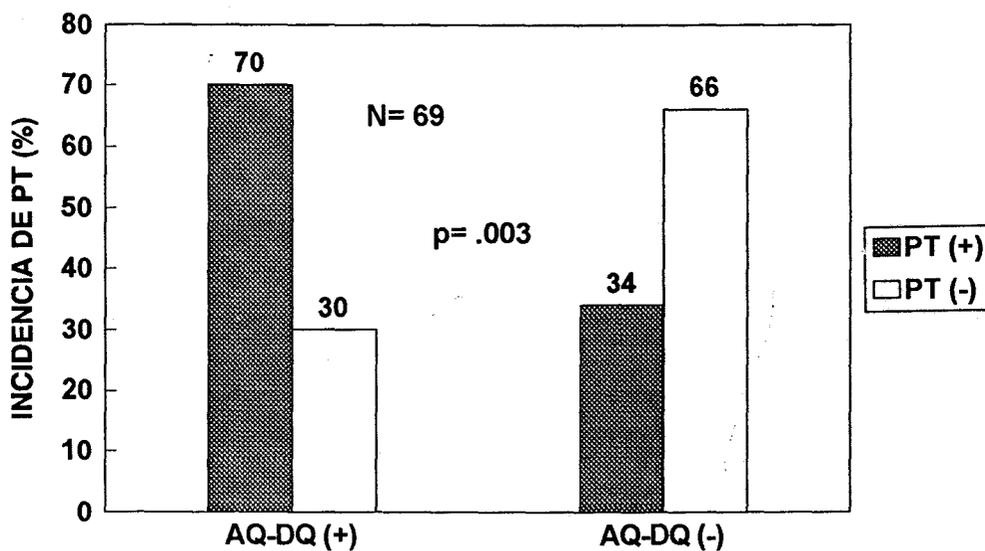


Fig 31. Relación entre alteraciones de la motilidad e incidencia de PT.

4.3.2.7. Relación entre las variables de la ecocardiografía bidimensional y la incidencia de PT.

La incidencia de PT fué mayor en pacientes con la FEVI deprimida (<45) que en aquellos con FEVI preservada (<45) (75% frente a 42%). Esta diferencia de incidencias mostró una clara significación estadística ($p = .005$; $OR = 4.24$) (Fig 30). Igualmente ocurrió con los pacientes que presentaron importantes alteraciones de la motilidad frente a los que no las presentaron (34% frente a 70%; $p = .003$) (Fig 31).

4.3.2.8. Relación entre fibrinólisis e incidencia de PT.

Como se refleja en el diagrama de barras de la Fig 32 la incidencia de PT (por los 3 métodos combinados) fué significativamente menor en pacientes fibrinolizados que en no fibrinolizados ($p = .016$; $OR = 3.36$).

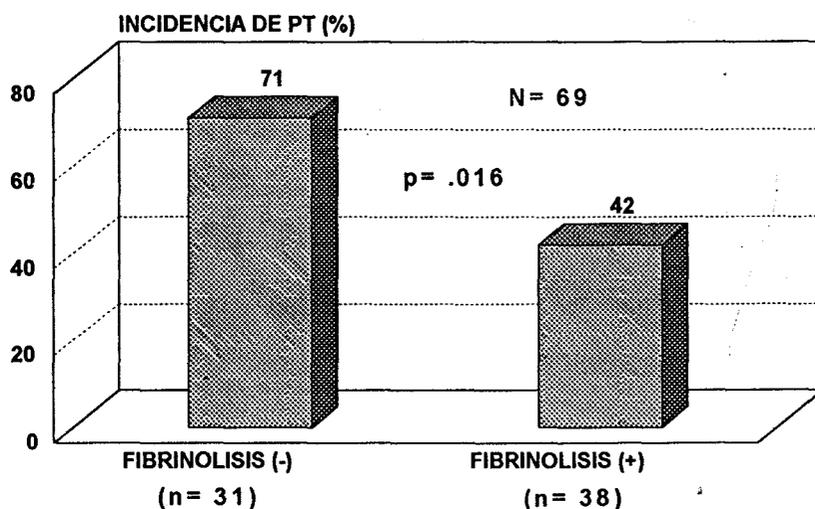


Fig 32. Relación entre fibrinólisis e incidencia de PT por los 3 métodos.

4.3.3. SENSIBILIDAD BARORREFLEJA (BRS): TEST DE LA PENDIENTE DE FENILEFRINA (TF).

La BRS mediante el test de la pendiente de fenilefrina se realizó en 49 pacientes (N=49) del total de la muestra de pacientes que componen el presente estudio (N=69). Con el objetivo de valorar la reproductibilidad de la prueba en los 28 primeros pacientes del grupo (N=28) se practicó un segundo estudio, separado del primero por un periodo de descanso de 30 minutos. Finalmente, se realizó la prueba a un grupo control de 6 pacientes jóvenes (19 ± 1 años) y sanos.

4.3.3.1. Perfil de la respuesta cardiovascular a la administración de fenilefrina.

La administración intravenosa de 0.5 mg de fenilefrina en "bolus" rápido (30") produjo una respuesta presora estereotipada y, por tanto, reproducible en un periodo de tiempo que no sobrepasa los 3 minutos. En general, tras un periodo de latencia de 20-30 seg, se observa a lo largo del siguiente minuto un incremento progresivo en la tensión arterial sistólica (TAS), asociado a un enlentecimiento en la frecuencia cardiaca (FC), tras alcanzarse un pico presor y un valle en la FC, la TAS y la FC regresan gradualmente a los valores basales pretest a largo del siguiente minuto.

Considerando el grupo completo de 49 pacientes, tras la administración de 0.5 mg de fenilefrina se observó un incremento de la TAS y de los intervalos RR de 51 ± 14 mmHg y 294 ± 219 mseg respectivamente. Cuando se compararon ambos grupos con o sin eventos cardiacos finales (ECF) se observó cómo los primeros

presentaron un menor alargamiento de los intervalos RR que los segundos (145 ± 133 frente a 314 ± 221 mseg) para un incremento medio de TAS que fué incluso algo superior en el grupo con ECF (65 ± 10 frente a 50 ± 15 mmHg); diferencia que alcanzó significación estadística ($p=.04$).

4.3.3.2. Valores de sensibilidad barorrefleja.

El valor medio de BRS (\pm DE) en la muestra de 49 pacientes fue de 5.3 ± 3.7 mseg/mmHg (R: 0.9 -15.5). Siguiendo a La Rovere et al (60) y a Farrell et al (61) un valor de BRS inferior a 3 mseg/mmHg se consideró muy deprimido.

La BRS fué menor 3 mseg/mmHg en el 30% (15/49) de los pacientes y fué mayor o igual a 3 mseg/mmHg en el 70% restante (34/49). En la Fig 33 se muestra un ejemplo de BRS muy deprimida en un paciente de la serie evidenciada por una pendiente de 1.2 mseg/mmHg mientras que en la Fig 34 se presenta un caso con BRS conservada (pendiente de 5.2 mseg/mmHg).

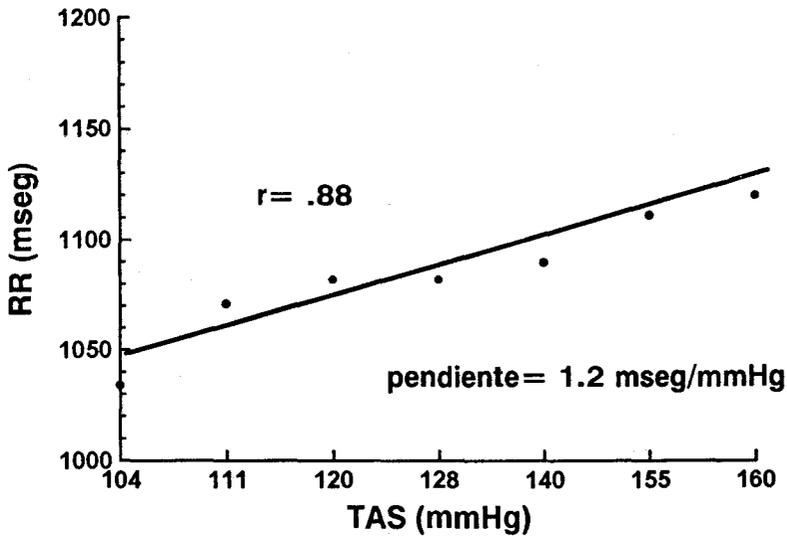


Fig 33. Ejemplo de BRS deprimida en un paciente con IAM.

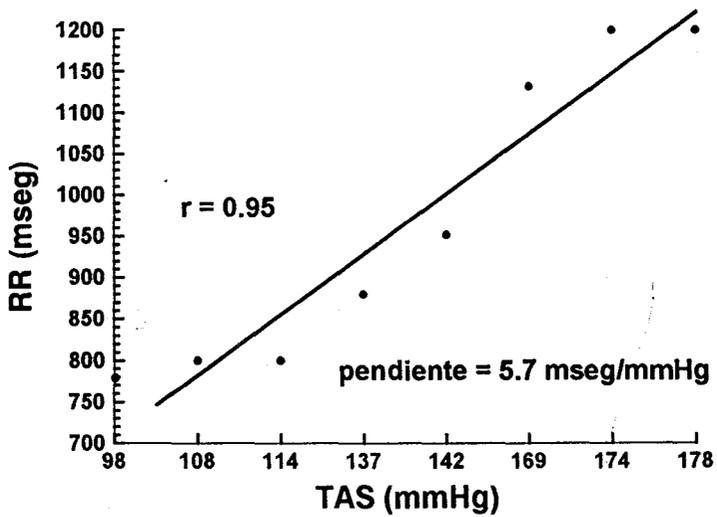


Fig 34. Ejemplo de BRS preservada en un paciente con IAM.

4.3.3.3. Relación entre edad y BRS.

Como puede apreciarse en la Fig 35 la BRS y la edad presentan una débil, pero estadísticamente significativa, correlación inversa ($r = -.33$; $p = .01$).

4.3.3.4. Relación entre FEVI y BRS.

Cuando se estudió el grado de relación entre las dos variables cuantitativas FEVI y BRS no se constató correlación entre ambas ($r = .20$) (Fig 36). Sin embargo, cuando se relacionaron las dos variables dicotomizadas, se observó que la incidencia de $BRS < 3.0$ en el subgrupo de pacientes con FEVI deprimida (< 45) fué significativamente superior que en el subgrupo con FEVI conservada (> 45) (50% frente a 18%; $p = .01$) (Fig 37).

4.3.3.5. Relación entre hipertensión arterial, diabetes y BRS.

Los valores medios de BRS ($\pm DE$) entre pacientes con o sin hipertensión fueron prácticamente superponibles (5.8 ± 4.2 frente a 5.1 ± 3.5). Con respecto a los pacientes diabéticos, éstos presentaron una BRS media algo más baja que los no diabéticos aunque esta diferencia sólo alcanzó tendencia estadística (4.6 ± 3.7 frente 5.6 ± 3.8 ; $p = .10$).

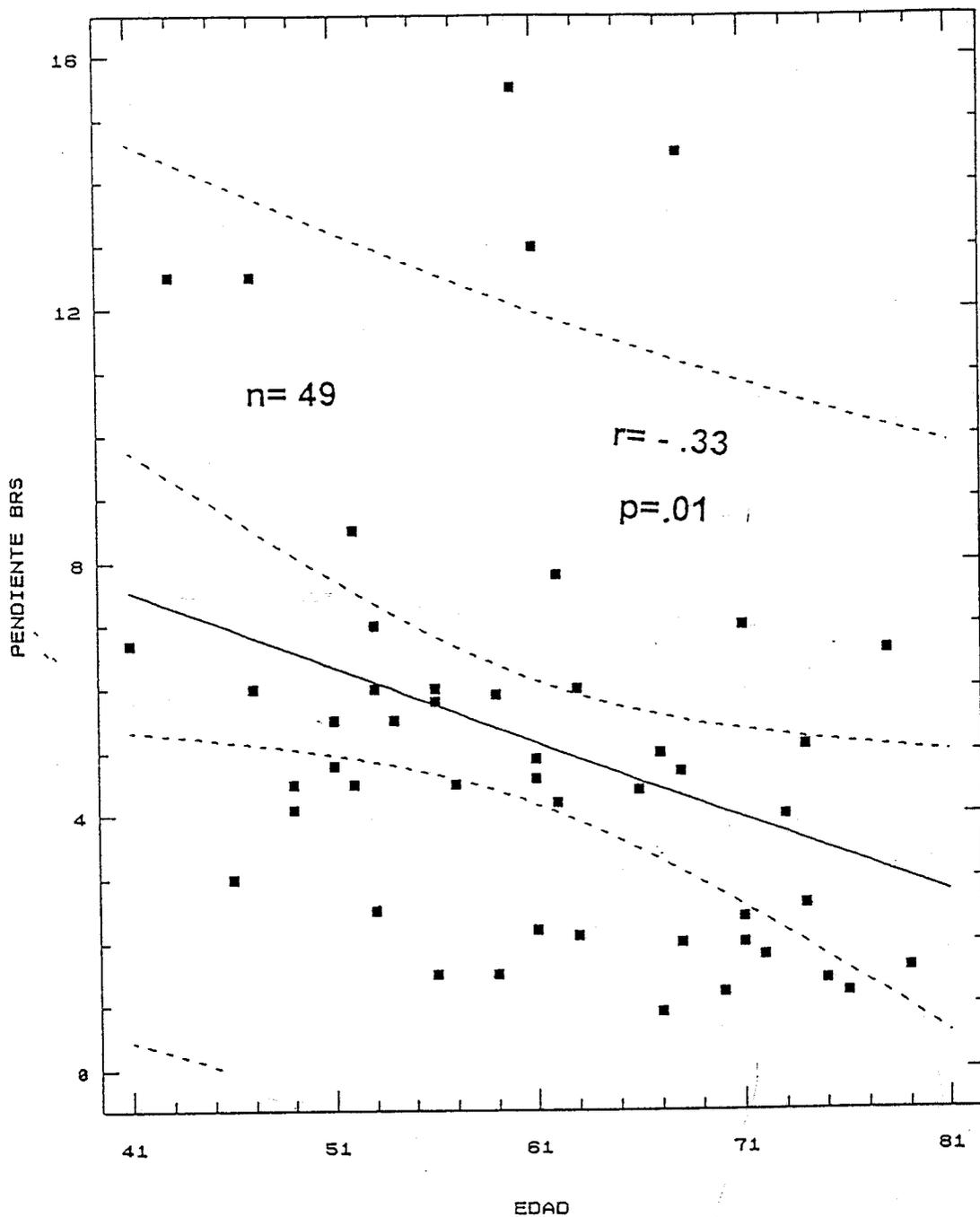


Fig 35. Correlación entre la edad y los valores de la BRS en el grupo de pacientes del estudio.

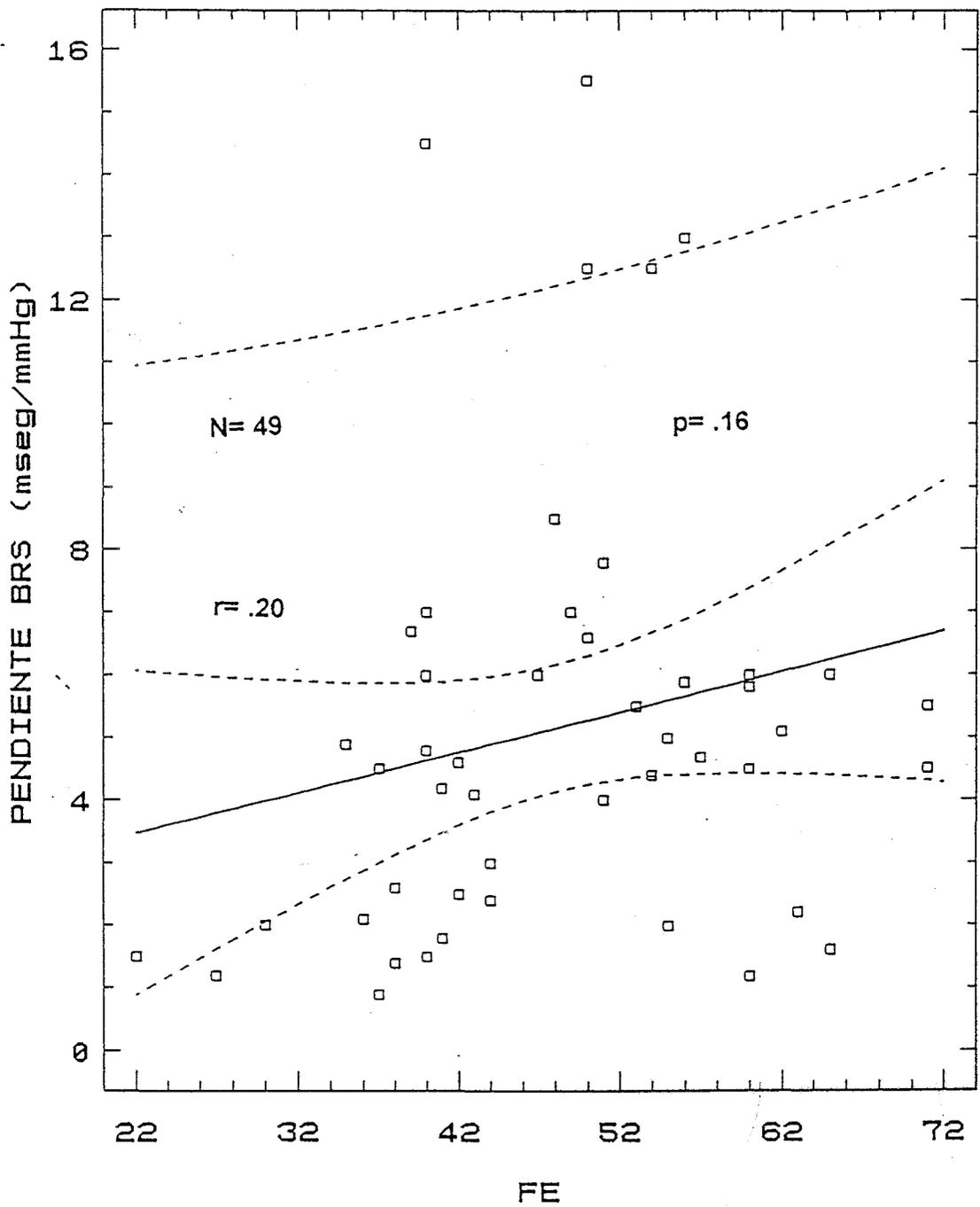


Fig 36. Correlación entre la FEVI y la BRS en el grupo de pacientes del estudio.

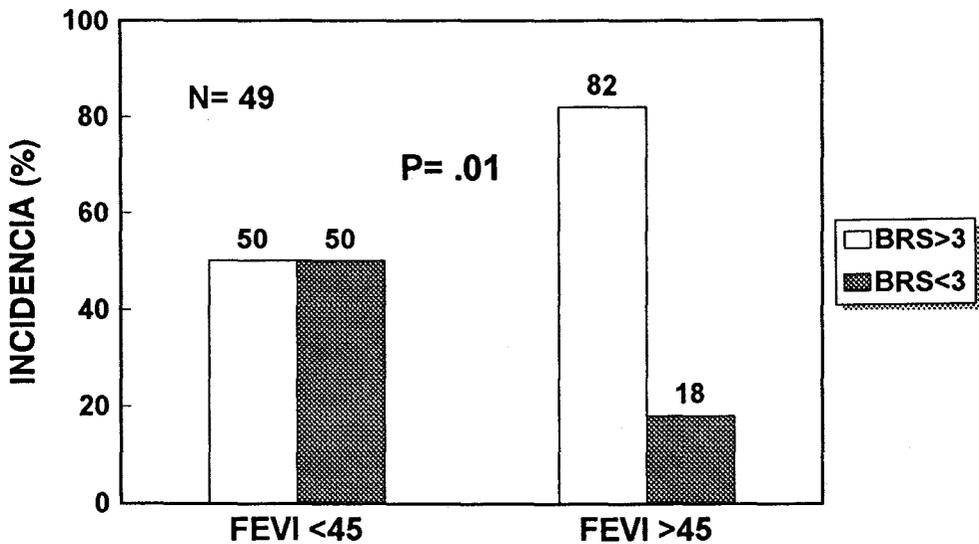


Fig 37. Influencia de la FEVI sobre la incidencia de BRS deprimida.

4.3.3.6. Relación entre fibrinólisis y BRS.

Los pacientes que no fueron sometidos a fibrinólisis mostraron un valor medio (\pm DE) de BRS más bajo que los que sí lo fueron (2.9 ± 4.2 frente a 4.4 ± 3.7 ; $p = .04$). La relación fue mucho más explícita, como puede comprobarse en la Fig 38, cuando se relacionaron las dos variables dicotomizadas: en el grupo no fibrinolizado 9/19 (47%) pacientes presentaron una BRS muy deprimida (< 3.0) mientras que en el grupo que fueron fibrinolizados sólo hubo 6/30 (20%) de pacientes que la presentaron, diferencia que alcanzó significación estadística ($p = .04$).

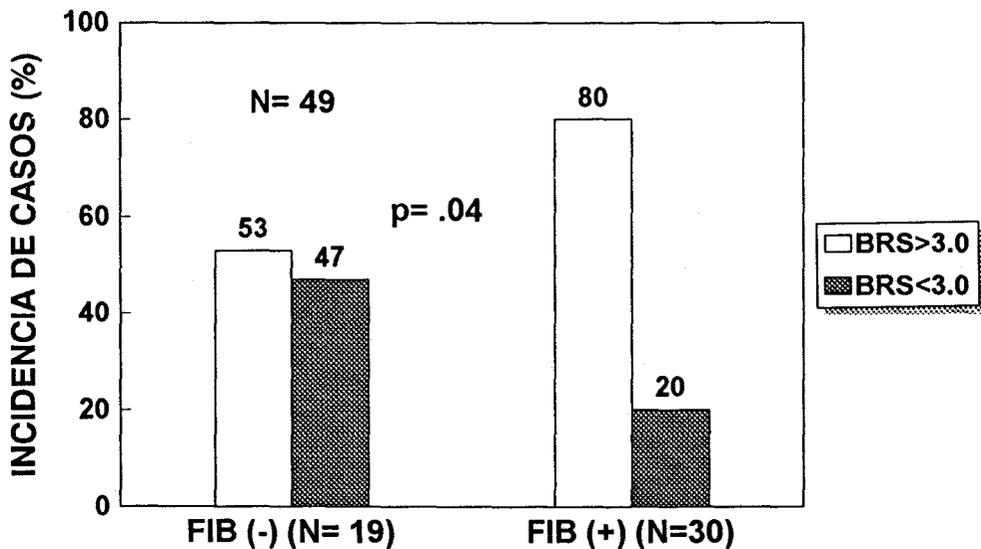


Fig 38. Influencia de la fibrinólisis sobre la incidencia de BRS deprimida (<3.0).

4.3.3.7. Reproducibilidad de la BRS.

En 28/49 casos (57%) se pudo disponer de los valores de BRS obtenidos a partir de un segundo estudio. Como se puede comprobar al observar la Fig 39 ambos valores exhiben una muy buena correlación lineal ($r = .86$; $p < .0001$).

Finalmente, en la Tabla X se resumen valores medios (\pm DE) de todas las variables resultantes de la ecocardiografía bidimensional, la SAEKG y la BRS.

4.3.3.8. Efectos adversos de la administración de fenilefrina.

Los efectos adversos asociados a la administración de fenilefrina fueron en todos los casos menores consistiendo en: opresión torácica fugaz (5%), nerviosismo (31%), cefalea (14%) y sensación de micción urgente (33%). No se objetivó ningún caso de ángor y/o reinfarto relacionado con la administración de fenilefrina.

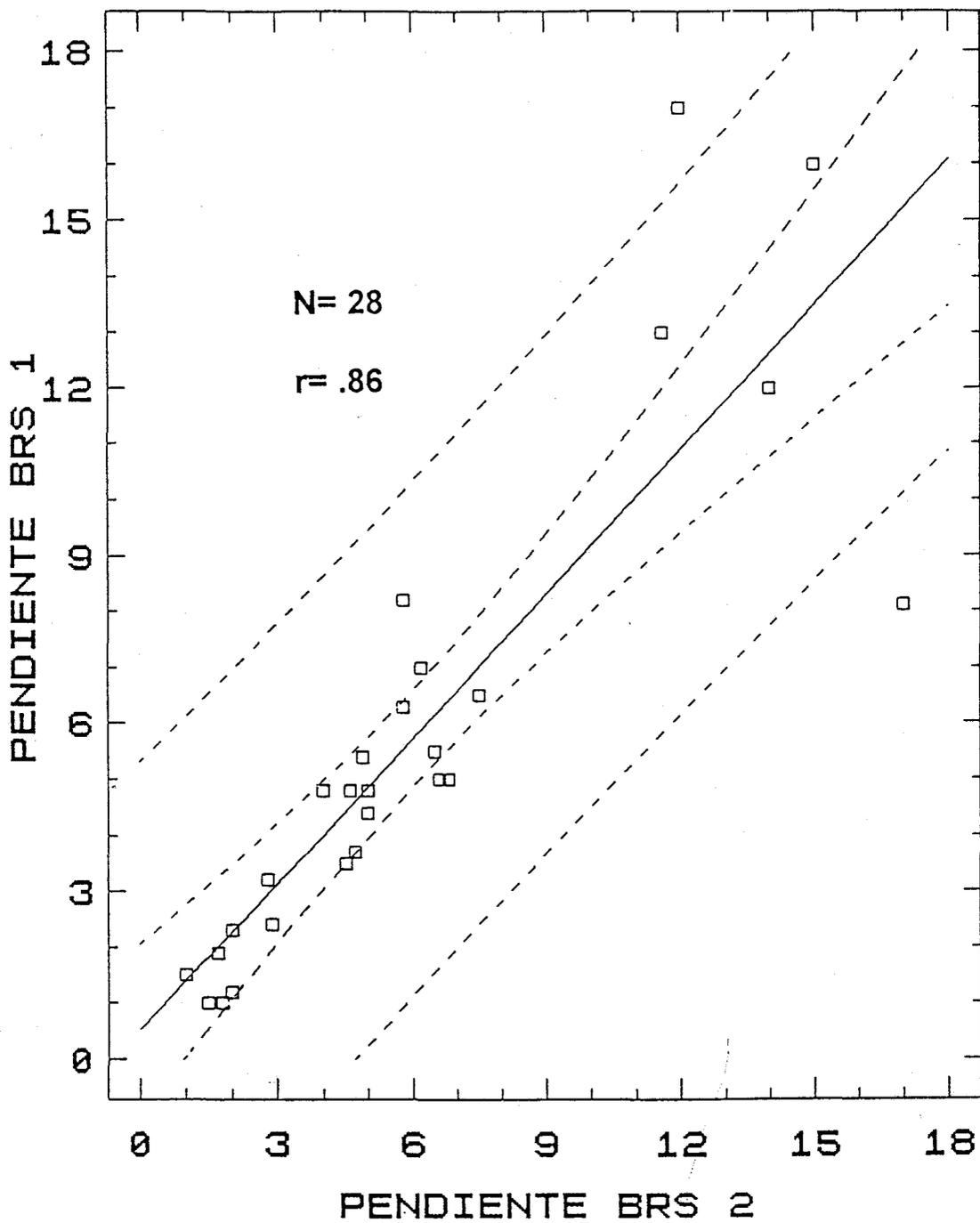


Fig 39. Correlación lineal entre los valores de BRS 1 y BRS 2.

TABLA X. VALORES MEDIOS DE LAS VARIABLES RESULTANTES DE LA ECOCARDIOGRAFÍA, SAEKG Y BRS .

ECO-2D

FEVI.....48 ± 11 (R: 22-71)

AQ-DQ (+)41 (59%)

SAEKG DT

QRS std (mseg)100 ± 14 (R:73-143)

QRS f (mseg).....105 ± 15 (R: 84-150)

LAS 40 (mseg)37 ± 14 (R: 9-74)

RMS 40 (μV)39 ± 48 (R: 4- 115)

PT (+)29 (42%)

PT (-)40 (58%)

SAEKG STM

FN X (%).....78 ± 30 (R: 1-100)

FN Y (%).....69 ± 34 (R: 1-100)

FN Z (%).....75 ± 32 (R: 1-100)

PT (+)20 (30%)

PT (-)49 (70%)

SAEKG ATE

LSCR (mseg)81.0±82.8 (R:55.3-75.7)

ISCM (mseg).....92.4 ± 3.3 (R: 68.2-96.0)

ISCSD (mseg).....96.0 ± 21.3 (R: 52.9-161.0)

SE.....12.8 ± 3.4 (R: 6.9-22.7)

PT (+)19 (27%)

PT (-)49 (73%)

CICLOS PROMEDIADOS.....311 ± 102

NIVEL RUIDO (μV)0.2 ± 0.06

BRS (mseg/mmHg)5.3 ± 3.7 (R: 0.9-15.5)

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; AQ-DQ: aquinesia-disquinesia; SAEKG: electrocardiografía con promediado de la señal; QRS SD: duración QRS estándar; QRS f: duración QRS filtrado; LAS 40: duración de las señales del QRS filtrado < 40 μV; RSM 40: raíz cuadrada del voltaje en los últimos 40 mseg; DM: dominio del tiempo; STM: mapeo espectrot temporal; ATE: análisis de la turbulencia espacial; PT: potencial tardío; FN: factor de normalidad en cada una de las derivaciones ortogonales X, Y, Z; LSCR: low-slice correlation ratio; ISCM: inter-slice correlation mean; ISCSD: inter-slice correlation standard deviation. SE: entropía espectral; BRS: sensibilidad barorreleja.

4.4. VALORACION PRONOSTICA

Todos los pacientes de la muestra fueron divididos en dos grupos con respecto a la presencia o ausencia de eventos cardíacos finales (ECF). Se consideraron ECF en el presente estudio los siguientes: muerte súbita cardíaca (MSC), muerte cardíaca no súbita (MCNS) y la aparición de TVS/FV no fatales.

En una primera fase se realizó un análisis pronóstico univariado tanto de las variables clínicas como de las derivadas de las pruebas empleadas en el estudio: ecocardiografía bidimensional (EB), electrocardiografía de alta resolución con promediado de la señal (SAEKG) y sensibilidad barorrefleja (BRS) mediante el test de la fenilefrina (TF).

En una segunda fase se realizó un análisis discriminante multivariado con el objetivo de averiguar qué variables, o combinación de ellas, permitían clasificar mejor a los pacientes con respecto a la aparición o no de ECF durante el periodo de seguimiento postinfarto empleado en el presente estudio. En este tipo de análisis sólo se usaron las variables (clínicas o derivadas de las pruebas) que alcanzaron significación estadística o tuvieron tendencia significativa ($p < .10$) en el análisis univariado.

A cada una de las variables seleccionadas en el análisis discriminante le correspondía un coeficiente no estandarizado de la función discriminante (CNEFD), el cual expresa la contribución absoluta de una variable en la determinación de la puntuación discriminante. El cálculo de la función discriminante (F) obtenida a partir de los CNEFD era la que permitía clasificar individualmente a los pacientes con respecto a

presentar o no los "end points" o eventos cardíacos finales durante el periodo de seguimiento clínico.

4.4.1. ANALISIS PRONOSTICO UNIVARIADO

4.4.1.1. VALORACION PRONOSTICA UNIVARIADA DE LAS VARIABLES CLINICAS.

En la Tabla XI se recogen todas las variables clínicas basales analizadas con respecto a la presencia o ausencia de ECF en el seguimiento. Como puede verse no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a: edad (61 ± 9 frente a 59 ± 11 años), incidencia de hipertensión (41% frente a 37.5%), incidencia de diabetes (30% frente a 37%), valor máximo de CK-MB (292 ± 253 frente a 269 ± 278 U/l) y sumatorio del ST(Σ ST) > 10 mm al ingreso (36.3% frente a 33.4%).

Los pacientes que sufrieron eventos presentaron una mayor incidencia de infarto previo y de persistencia de la supradesnivelación segmento ST el día del alta, pero sin alcanzar ambos significación/tendencia estadística (15% frente a 25% y 58.6% frente a 66.6%, respectivamente).

Con respecto a la localización del infarto, los pacientes con eventos tuvieron una incidencia discretamente mayor de infartos anteriores pero sin alcanzar significación estadística (28% frente a 37.5%; $p = .52$). Los pacientes con eventos tuvieron una menor incidencia de infartos de cara inferior alcanzando esta variable tendencia estadística (37.5% frente a 67%; $p = .10$). A pesar de que el número de infartos sin Q fué muy pequeño ($N=5$), los pacientes con eventos tuvieron una mayor incidencia de infarto sin Q que aquellos que no presentaron eventos

[2/8 (25%) frente a 3/61 (5%)] lo que alcanzó una clara significación estadística ($p = .03$).

Otras variables que exhibieron tendencia estadística fueron la fibrinólisis y la peor clase de Killip durante la estancia en la UCIC. Como se observa en la Fig 40, los pacientes que fueron sometidos a fibrinólisis tuvieron una tasa de eventos del 5% (2/38) frente a una tasa del 20% (6/30) que exhibieron los no sometidos a fibrinólisis ($p = .06$). Con respecto a la clase de Killip, los pacientes con eventos tuvieron con mayor frecuencia una peor clase de Killip (II-III) que los que no presentaron eventos (62.5% frente a 32.8%) alcanzando esta diferencia tendencia significativa ($p = .10$).

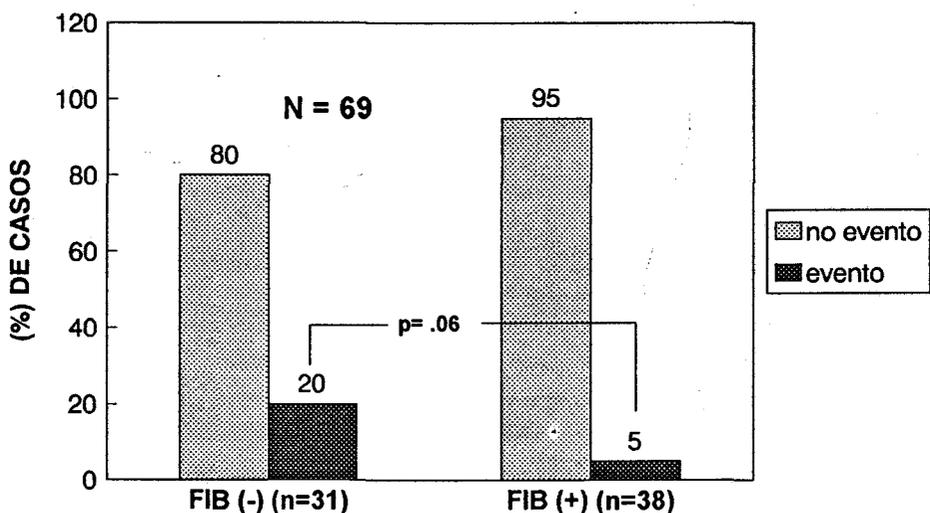


Fig 40. Relación entre fibrinólisis e incidencia de eventos cardíacos finales.

VARIABLE	NO EVENTOS (N=61)	EVENTOS (N=8)	SIGNIFICACION
EDAD (años)	61± 9	59± 11	NS
DIAS	5.8 ± 1.4	6.3± 1.9	NS
SEXO			
hombre	50/61 (82%)	8/8 (100%)	NS
mujer	11/61(18%)	0/8 (0%)	
HIPERTENSION			
DIABETES	25/61 (41%)	3/8 (37.5%)	NS
LOCALIZACION	17/61 (30%)	3/8 (37%)	NS
anterior			
inferior	17/61 (28%)	3/8 (37.5%)	NS
sin Q	41/61(67%)	3/8 (37.5%)	p= .10
CK-MB (U/l)	3/61 (5%)	2/8 (25%)	p=.03
ΣST (mm) [*]	292± 253	269± 278	NS
< 10			
> 10	37/58 (63.7%)	4/6 (66.6%)	
ST ELEV ALTA [*]	21/58 (36.3%)	2 /6 (33.4%)	NS
si	34/58 (58.6%)	4/6 (66.6%)	
no	24/58 (41%)	2 /6(33.4%)	NS
IAM PREVIO			
si	9/61 (15%)	2/ 8 (25%)	
no	52/61 (85%)	6/8 (75%)	NS
FIBRINOLISIS			
si	36/61 (59%)	2/8 (25%)	
no	25/61 (41%)	6/8 (75%)	p=.06
CLASE KILLIP			
I	41/61 (67.2%)	3/8 (37.5%)	
II - III	20/61 (32.8%)	5/8 (62.5%)	p= .10

TABLA XI. ANALISIS UNIVARIADO PRONOSTICO DE LAS VARIABLES CLINICAS ENTRE PACIENTES CON Y SIN EVENTOS CARDIACOS FINALES (MSC, MCNS Y TVS/FV). (*) No se incluyen los infartos sin Q (n=5).

4.4.1.2. VALORACION PRONOSTICA UNIVARIADA DE LAS VARIABLES DERIVADAS DE LAS PRUEBAS.

Se realizó un análisis univariado pronóstico entre las distintas variables obtenidas de las pruebas utilizadas en el estudio. En la Tabla XII se recogen los resultados del análisis.

4.4.1.2.1. Ecocardiografía bidimensional.

El valor medio (\pm DE) de la FEVI fué significativamente menor en el grupo de pacientes que presentaron eventos que en el grupo que no los presentaron (49.6 ± 10.7 frente a 40.1 ± 11.1 ; $p=.02$). Como se aprecia en la Fig 41, al valorar la relación entre eventos y la FEVI dicotomizada (>45 ó <45) se encontró que el grupo de pacientes con una FEVI <45 tuvo una incidencia de ECF del 24% mientras que la incidencia de los pacientes con una FEVI >45 fué del 2.5%, alcanzando esta diferencia significación estadística ($p= .005$).

Con respecto a la incidencia de AQ-DQ (+); no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con/sin eventos (62% frente a 62%; $p=.75$).

4.4.1.2.2. Electrocardiografía de alta resolución con promediado de la señal (SAEKG).

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos con o sin eventos en el número de latidos promediados (311 ± 66 frente a 311 ± 106) ni en el nivel de ruido alcanzado ($.21 \pm .08$ frente a $.21 \pm .06 \mu V$).

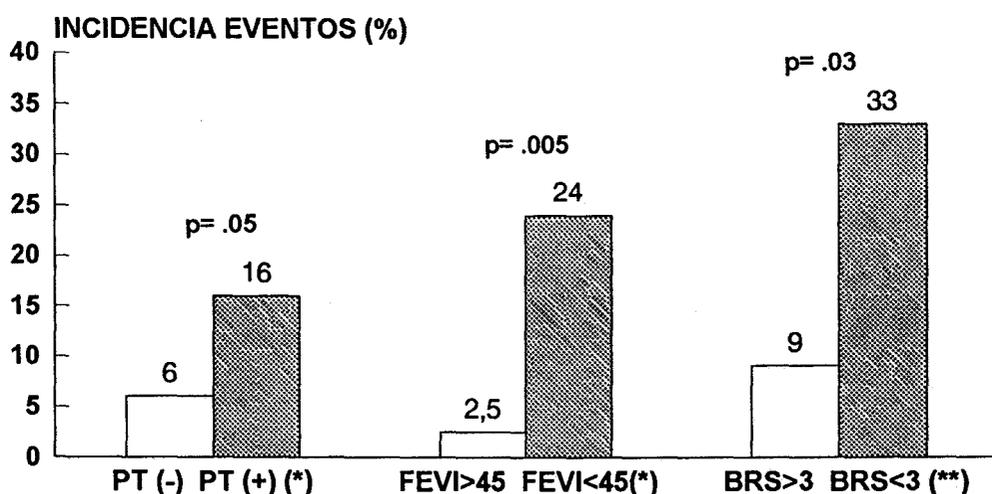


Fig 41. Resultados de los test de estratificación e incidencia de eventos cardiacos finales. (*) (N=69); (**) (N= 49).

SAEKG en el dominio del tiempo (SAEKG-DT). Los parámetros QRSf y LAS40 mostraron valores medios (\pm DE) más alargados entre los pacientes con eventos, pero únicamente QRSf alcanzó tendencia estadística ($p= .10$). La RMS40 mostró, como era lo esperable, valores de voltaje más bajos entre los pacientes con eventos (28 ± 25 frente a 32 ± 27) pero sin alcanzar esta diferencia significación estadística.

La incidencia de potenciales tardíos (PT +) en el subgrupo de pacientes con eventos fue algo más elevada que en el subgrupo libre de eventos pero la diferencia no llegó a alcanzar significación estadística (50% frente a 41%; $p= .59$).

SAEKG en el dominio de la frecuencia: mapeo espectraltemporal (SAEKG-STM). Ninguna de las variables cuantitativas del STM (factores de normalidad en X,Y,Z) mostraron diferencias significativas entre ambos grupos con o sin eventos. Tampoco la incidencia de PT por este método,

aunque fué mayor en el grupo con eventos, alcanzó significación estadística (37.5% frente a 28%; $p = .11$).

SAEKG en el dominio de la frecuencia: análisis de la turbulencia espectral (SAEKG-ATE). Al igual que en el STM, ninguna de los parámetros derivados del ATE mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con o sin eventos. Los pacientes con eventos presentaron una mayor incidencia de PT por ATE que los pacientes sin eventos y esta diferencia sí alcanzó tendencia significativa (50% frente a 24.6%; $p = .11$).

SAEKG por los 3 métodos [PT (+)]. Cuando se combinaron los 3 métodos de análisis del SAEKG la incidencia de PT en el subgrupo con eventos fué claramente superior que en el subgrupo sin eventos alcanzando esta diferencia significación estadística (87.5% frente a 51%; $p = .05$). Expresado de otra forma la tasa de eventos en los pacientes con PT (+) fué del 16% frente al 6% en los pacientes con PT(-) ($p = .05$) (Fig 41).

4.4.1.2.3. Sensibilidad barorrefleja (BRS).

Como se muestra muy explícitamente en la Fig 42, los pacientes con eventos tuvieron valores medios (\pm DE) de BRS significativamente más bajos que los pacientes libres de eventos (2.9 ± 11 frente a 5.8 ± 3.9 mseg/mmHg) y ambos grupos, con/sin eventos, acusadamente más bajos que los controles (2.9 ± 11 y 5.8 ± 3.9 frente a 13.1 ± 2.6 mseg/mmHg; $p < .0001$).

Cuando la variable BRS se dicotomizó (>3 ó <3) se observó cómo el grupo con BRS <3.0 tuvo una significativa mayor tasa de eventos que el grupo con BRS >3.0 (33% frente al 9%; $p = .03$) (ver la Fig 41).

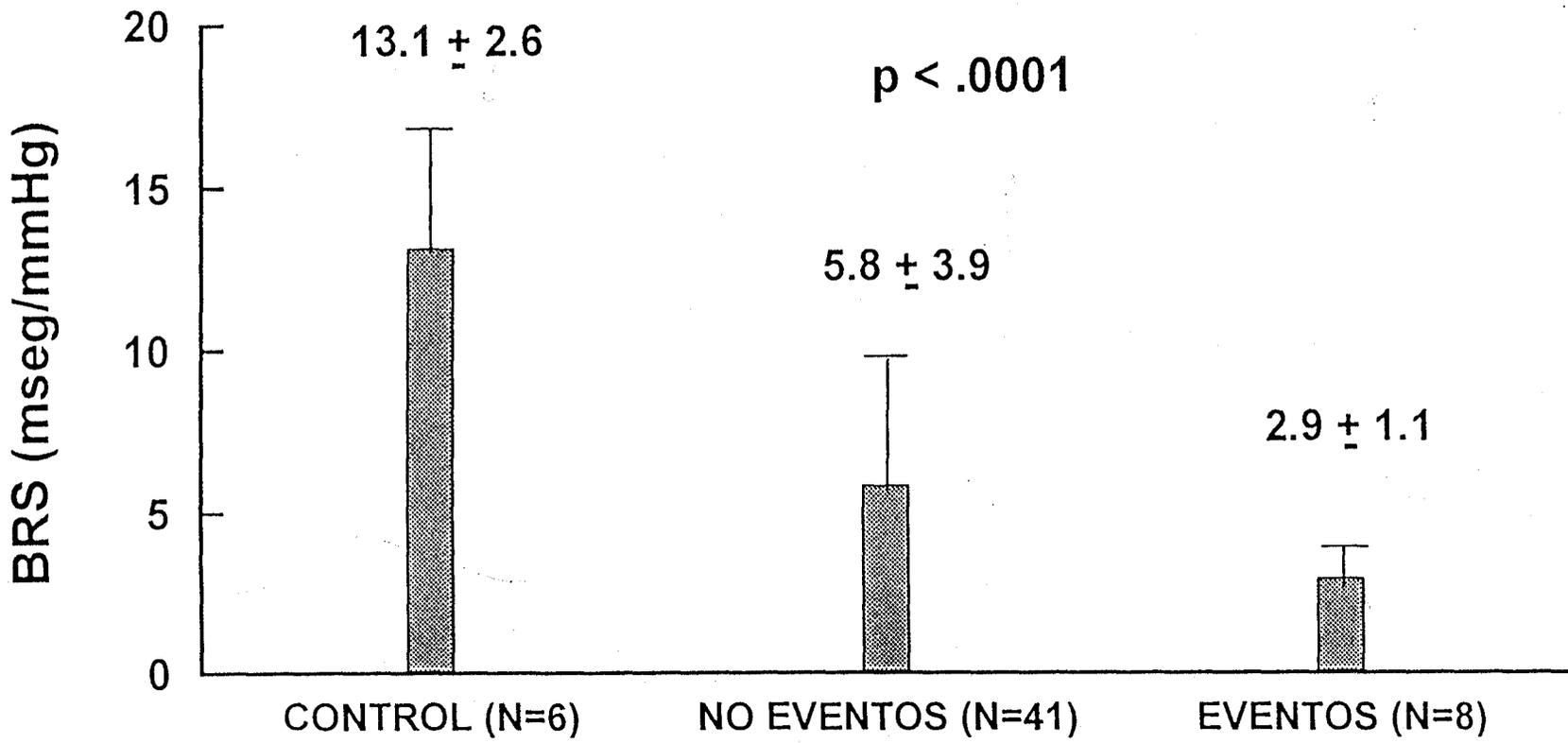


Fig 42. Valores medios(+/- DE) de BRS en pacientes con/sin eventos y en controles.

VARIABLES	NO EVENTOS (N=61)	EVENTOS (N=8)	SIGNIFICACION
FEVI (%)	49.6 ± 10.7	40.1 ± 11.1	p= .02
> 45	39/61 (64%)	1/8 (12%)	p= .005
< 45	22/61 (36%)	7/8 (87%)	
AQ-DQ (+)	35/61 (57%)	5/8 (62%)	NS
BRS (mseg/mmHg)*	5.8 ± 3.9	2.9 ± 1.1	p= .04
> 3	31 /41 (75.6%)	3/8 (37.5%)	p= .03
< 3	10/41 (24.4%)	5/8 (62.5%)	
SAEKG-DT:			
QRS f (mseg)	104.6 ± 14.2	113.0 ± 22.7	p= .10
LAS 40 (mseg)	36.9 ± 13.7	40.8 ± 20.5	NS
RMS 40 (μV)	32 ± 27	28 ± 25	NS
PT-DT (+)	25/61 (41%)	4/8 (50%)	NS
CICLOS PROMED.	311 ± 106	311 ± 66	NS
RUIDO (μV)	.21±.06	.21±.08	NS
SAEKG- STM:			
FN X (%)	78.9 ± 31.1	75.1 ± 27.0	NS
FN Y (%)	69.5 ± 34.8	70.1 ± 36.2	NS
FN Z (%)	76.2 ± 31.6	73.1 ± 34.9	NS
PT-STM (+)	17/61 (28%)	3/8 (37.5%)	NS
SAEKG- ATE:			
LSCR (mseg)	71.2 ± 6.5	74.6 ± 4.3	NS
ISCM (mseg)	92.4 ± 3.5	92.0 ± .9	NS
ISCSD (mseg)	95.5 ± 22.3	99.5 ± 12.1	NS
SE	12.6 ± 3.5	14.1 ± 2.7	NS
PT-ATE (+)	15/61 (24.6%)	4/8 (50%)	p= .13
PT (+) 3 METODOS	31/61 (51%)	6/8 (75%)	p= .05

TABLA XII. ANALISIS UNIVARIADO PRONOSTICO: VARIABLES DERIVADAS DE LAS PRUEBAS EMPLEADAS EN EL ESTUDIO DENTRO DE AMBOS SUBGRUPOS CON Y SIN EVENTOS CARDIACOS FINALES. (*) Determinada en 49 pacientes. Abreviaturas como en la tabla X.

4.4.2. ANALISIS PRONOSTICO DISCRIMINANTE MULTIVARIADO

El análisis discriminante se realizó empleando en primer lugar variables clínicas de modo exclusivo. En segundo lugar se realizó el análisis discriminante con las 3 variables obtenidas con las pruebas que fueron seleccionadas (FEVI<45%, PT + y BRS< 3.0 mseg/mmHg), primero agrupándolas por parejas en diversas combinaciones y, finalmente, combinándolas todas juntas. Finalmente, se hizo un análisis discriminante combinando las variables clínicas y las derivadas de los test empleados en el estudio.

4.4.2.1. ANALISIS DISCRIMINANTE DE LAS VARIABLES CLINICAS.

En la Tabla XIII se muestran las variables clínicas incluidas y las seleccionadas (marcadas con un asterisco), con el valor de los estadísticos wilk'lambda, chi cuadrado y con el nivel de significación (p). Como se puede comprobar fueron seleccionadas para el análisis discriminante las siguientes variables por el siguiente orden: infarto sin Q, fibrinólisis, peor clase de Killip y la presencia de infarto inferior.

En la Tabla XIV se expone la significación pronóstica según el análisis discriminante de las variables clínicas tomadas por parejas en diversas combinaciones y, finalmente, combinadas todas juntas. Podemos observar como la máxima capacidad discriminante se obtiene con la asociación fibrinólisis + clase de Killip con una sensibilidad (S) del 37.5% (3/8), una especificidad (E) del 83.6% (51/61), un valor predictivo positivo (VPP) del 23% (3/13) y una seguridad predictiva (SP), es decir, con una capacidad para clasificar correctamente a los pacientes de un 78.25% (54/69) (Wilk's-Lambda= .85; p= .03).

Podemos constatar, además, como la adición de las otras variables clínicas seleccionadas (infarto de cara inferior e infarto sin Q) no permitió mejorar significativamente la capacidad discriminante (o clasificadora) de la combinación fibrinólisis y de la clase de Killip.

Al final de la Tabla XIV se recogen los coeficientes no estandarizados de la función discriminante (CNEFD) de cada una de las variables seleccionadas y las fórmulas de la función discriminante (F) construidas con tales coeficientes.

TABLA XIII. ANALISIS DISCRIMINANTE CON LAS VARIABLES CLINICAS. SELECCION DE VARIABLES.

VARIABLE	WILKS´LAMBDA	CHI	SIGNIFICACION (p)
SEXO	.97513	1.7090	.1956
EDAD	.99985	.0098	.9214
HTA	.99920	.4075	.8252
ANTERIOR	.9939	.3075	.5283
INFERIOR	.9567	2.8934	.0800*
SIN Q	.9390	4.1192	.0424*
ST ELEV ALTA	.9985	.0946	.7583
CK-MB	.99992	.0054	.9417
CK-TOTAL	.99899	.0679	.7953
IAM PREVIO	.99197	.5423	.4640
FIBRINOLISIS	.95207	3.3733	.0707*
CLASE KILLIP	0.9567	2.8934	.088*

SEXO: hombre o mujer; EDAD: > ó < 65 años; HTA: hipertensión arterial si/no; CK-MB: > ó < 500; CK-TOTAL: > ó < 3000; IAM PREVIO: si/no; FIBRINOLISIS: si/no; REPERFUSION: si/no. Clase Killip: I ó II-III; ST ELEV ALTA: si/no; INF: infarto de cara inferior; SIN Q: infarto sin Q; CHI: chi cuadrado. (*) Seleccionadas para el análisis discriminante.

TABLA XIV. SIGNIFICACION PRONOSTICA SEGUN EL ANALISIS DISCRIMINANTE DE LAS VARIABLES CLINICAS SELECCIONADAS.

VARIABLES CLINICAS	SENS (%)	ESP (%)	VPP (%)	VPN (%)	SP (%)	W-L	P
INF+SIN Q¹	5/8 62.5	42/61 69	5/24 21	42/45 93.3	47/69 68	.92	.07
FIB + KILLIP²	3/8 37.5	51/61 84	3/13 23	51/56 91	54/69 78	.85	.03
FIB+ KILLIP + + SIN Q³	4/8 50	49/61 80	4/16 25	49/53 92	53/69 77	.85	.03
FIB +KILLIP+ +INF⁴	5/8 62.5	44/61 72	5/22 23	44/47 93	49/60 71	.86	.03
FIB + KILLIP + + INF + SIN Q⁵	5/8 62.5	44/61 72	5/22 23	44/47 93	49/69 71	.86	.04

FIB: fibrinolis; SENS: sensibilidad; ESP: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo. OR: odds ratio; SP: seguridad predictiva; W-L: Wilks'-Lambda; CHI: chi cuadrado; P: significación; INF: infarto inferior, SIN Q: infarto sin onda Q.

(1) **F = 1.03 (IAM INFERIOR) - 2.79 (IAM SIN Q) - 0.46**

(2) **F= 1.23 (KILLIP ≥ 2) - 1.20 (FIB +) - 1.10**

(3) **F= 1.01 (KILLIP ≥ 2) - 0.80 (FIB +) + 1.9 (IAM SIN Q) - 1.15**

(4) **F= 0.93 (KILLIP ≥ 2) - 1.16 (FIB +) - 1.10 (IAM INFERIOR) - 0.01**

(5) **F= 1.19 (IAM SIN Q) - 0.81 (IAM INFERIOR) - 0.92 (FIB +) + 0.88 (KILLIP ≥ 2) - 0.31**

4.4.2.2. ANALISIS DISCRIMINANTE DE LAS VARIABLES RESULTANTES DE LAS PRUEBAS.

En la Tabla XV se muestran las variables derivadas de las pruebas incluidas y las seleccionadas (marcadas con un asterisco), con el valor de los estadísticos wilk'lambda, chi cuadrado y con el nivel de significación (p). Como se puede comprobar fueron seleccionadas para el análisis discriminante las siguientes variables por el siguiente orden: fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), sensibilidad barorrefleja (BRS) y potenciales tardíos positivos mediante la combinación de los tres métodos de análisis [PT (+)].

En la Tabla XVI y más gráficamente en la Fig 43 se exponen la significación pronóstica según el análisis discriminante de las variables derivadas de las pruebas, realizado de la siguiente forma: tomadas cada una de ellas por separado, agrupándolas por parejas y, finalmente, combinándolas todas juntas. Los resultados pueden resumirse así:

- (1) Los PT detectados por las diferentes técnicas tomadas de forma aislada (PT-DT, PT-STM y PT-ATE) no han exhibido capacidad para clasificar adecuadamente a los pacientes de la muestra con respecto a la presencia/ausencia de un evento cardiaco final en el seguimiento.
- (2) La BRS, tomada de forma aislada, exhibe la mayor capacidad discriminante con un VPP del 33% (5/15) y una SP del 73% (36/49), seguida muy de cerca por la FEVI con un VPP del 24% (7/29) y una SP del 67% (46/69). Los potenciales tardíos por las 3 técnicas (PT) muestran los valores más débiles de VPP y la SP (19% y 52% respectivamente).
- (3) La combinación de FEVI y PT no aporta capacidad discriminante adicional con respecto a la exhibida por la FEVI tomada de forma aislada.

(4) La combinación de la FEVI y de la BRS mejora la significación pronóstica de la FEVI aislada, pero no aporta capacidad clasificatoria adicional con respecto a la BRS sola.

(5) La asociación de BRS y PT aumenta notablemente la capacidad discriminante de los pacientes para ECF con respecto a cada una de las variables por separado. Se comportan, además, como la pareja de variables con mayor poder predictivo de todas (VPP del 36% y SP del 79%).

(6) Con la combinación de todas las variables resultantes de las pruebas se consigue una optimización ulterior de la capacidad discriminante ($wilks' \text{-}\lambda = .79$). La significación pronóstica de la combinación es la siguiente: VPP del 50% (5/10), SP del 84 (41/49), S del 62% (5/8) y E del 88% (36/41).

Al final de la Tabla XVI se recogen los coeficientes no estandarizados de la función discriminante (CNEFD) de cada una de las variables seleccionadas y las fórmulas de la función discriminante (F) construidas con tales coeficientes.

TABLA XV. ANALISIS DISCRIMINANTE DE LAS VARIABLES RESULTANTES DE LAS PRUEBAS EMPLEADAS EN EL ESTUDIO.

VARIABLE	WILKS` LAMBDA	CHI	SIGNIFICACION (p)
FEVI	.88180	8.2336	.0054*
AQ-DQ	.99855	.0946	.7583
PT-DT	.99571	.2813	.5958
PT-STM	.99570	.2757	.5994
PT-ATE	.96207	2.5324	.1115
PT	.94115	3.9726	.0462*
BRS	.90909	4.3366	.0373*

FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda dicotomizada: >45 ó <45; AQ-DQ: aquinesia/disquinesis dicotomizada +ó -; PT-DT: potencial tardío en el dominio del tiempo; PT-STM: potencial tardío por mapeo espectrot temporal; PT-ATE: potencial tardío por turbulencia espectral. PT: potencial tardío por cualquiera de las 3 técnicas. Todos los PT están dicotomizados a + ó - ; CHI: chi cuadrado.

(*) Variables seleccionadas para el análisis discriminante.

TABLA XVI. SIGNIFICACION PRONOSTICA SEGUN EL ANALISIS DISCRIMINANTE DE LA FEVI, PT Y BRS TOMADAS AISLADAMENTE O EN DIVERSAS COMBINACIONES.

VARIABLES	SENS (%)	ESP (%)	VPP (%)	VPN (%)	SP (%)	W-L	p
FEVI	7/8	39/61	7/29	39/40	46/69	.88	.005
	87	64	24	97	67		
PT	6/8	30/61	6/37	30/32	36/69	.94	.04
	75	49	16	94	52		
BRS	5/8	31/41	5/15	31/34	36/49	.90	.03
	62	76	33	91	73		
FEVI + PT ¹	6/8	40/61	6/24	40/45	46/69	.86	.005
	75	65	25	89	67		
FEVI + BRS ²	5/8	26/41	5/15	26/34	31/49	.85	.002
	62	63	33	77	76		
BRS + PT ³	5/8	34/41	5/14	34/35	39/49	.82	.002
	62	83	36	97	79		
FEVI+PT+BRS ⁴	5/8	36/41	5/10	36/39	41/49	.79	.001
	62	88	50	92	84		

Abreviaturas y dicotomización como en la tabla XIV y XV.

$$(1) F = 1.71 (FEVI < 45) + 0.89 PT (+) - 1.19$$

$$(2) F = 1.58 (FEVI < 45) + 1.05 (BRS < 3.0) - 1.05$$

$$(3) F = 1.41 PT (+) + 1.18 (BRS < 3.0) - 1.08$$

$$(4) F = 1.28 (FEVI < 45) + 0.96 PT (+) + 0.65 (BRS < 3.0) - 1.27$$

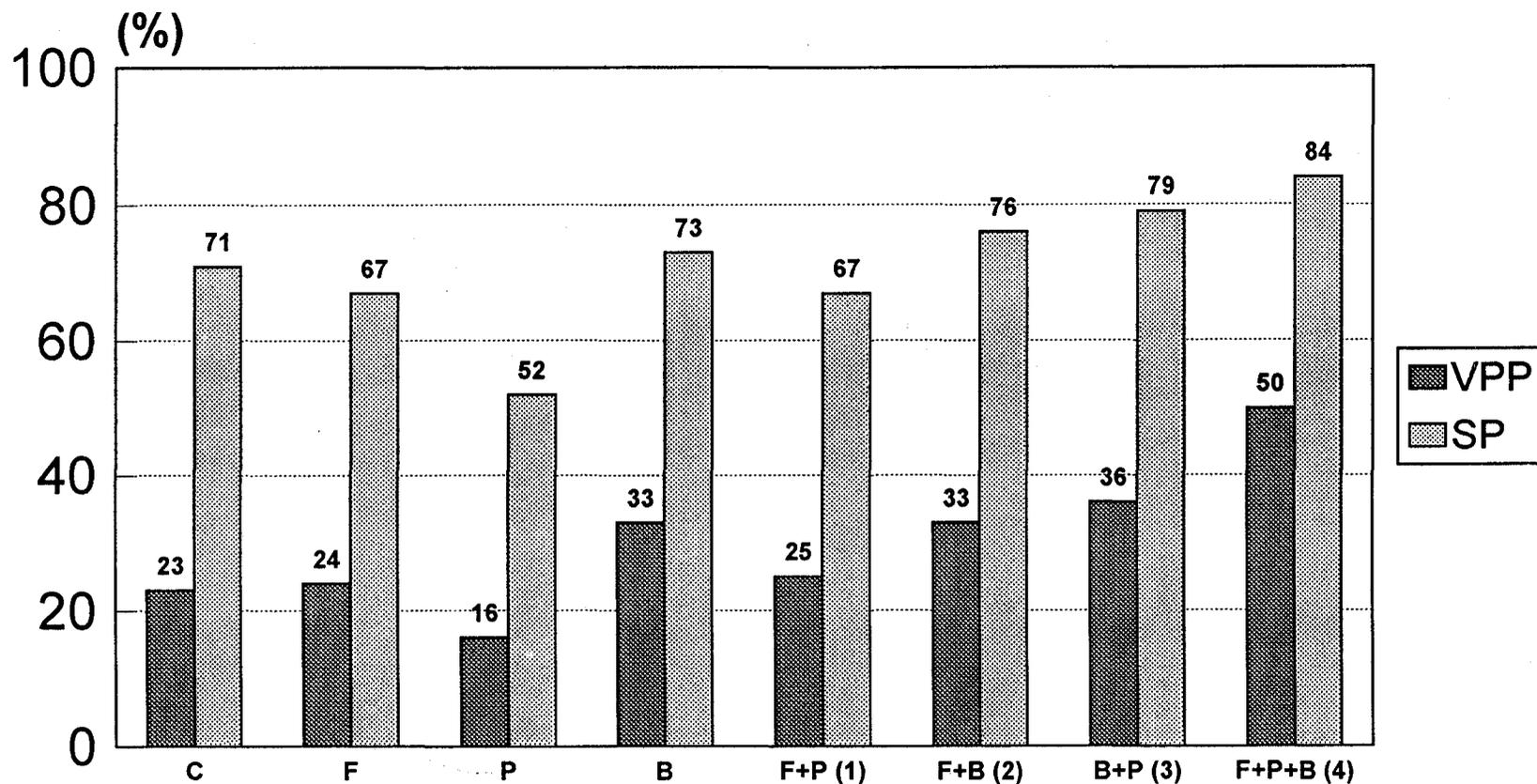


Fig 43. Valor predictivo positivo (VPP) y seguridad predictiva (SP) para eventos cardiacos finales de las diversas combinaciones de variables de estratificación empleadas en el estudio. C: clínicas; F: fracción de eyección; P: potenciales tardios; B: sensibilidad barorrefleja.

(1) $P = .003$ (2) $p = .002$ (3) $p = .002$ (4) $p = .001$

PARTE 5:
DISCUSION

5.1. CARACTERISTICAS GENERALES DE LA MUESTRA.

La muestra de 69 pacientes proviene de un grupo mayor de 137 pacientes consecutivos que ingresaron y fueron dados de alta de la UCIC con el diagnóstico de IAM durante un periodo de 18 meses. El porcentaje de excluidos, 68/137 (49.5%), es moderadamente superior al 35.4% (777/1204) informado en el estudio Post-Infarction Late Potential (PILP) (223), el cual está considerado hasta la fecha como el más amplio estudio sobre la significación pronóstica de la SAEKG en pacientes postinfarto.

Como se expone en el apartado material y método, una importante parte de los excluidos lo formaron pacientes con arritmias arrítmicas crónicas (fibriloflutter atrial) y bloqueos de rama, anomalías que hacen imposible ó muy difícil la promediación y/o la interpretación del SAEKG. Por otra parte, la sistemática asistencial de nuestra UCIC obligaba a evacuar precozmente a un centro de referencia a todos los casos de angina postinfarto que no podían controlarse tras 48-72 horas de tratamiento médico. Completan el grupo de excluidos el inevitable grupo de fallecidos como consecuencia del IAM: 11.6% del total de pacientes evaluados. Este índice de fallecidos está colocado en una zona intermedia dentro del rango de mortalidad aceptado en la era fibrinolítica (entre el 5 y el 15%, según las tasas de fibrinólisis empleadas) (224).

La tasa de fibrinólisis en nuestro estudio fué del 55%. Esta cifra es levemente superior si la comparamos con el promedio de fibrinólisis (aproximadamente de un 50.5%) comunicado en los estudios de Farrell et al (27), McClements et al (157), Pedretti et al (220), Chillou et al (156) y Gonzalez Cocina et al (225). Este conjunto de estudios, relativamente recientes, engloban a 1.385 pacientes y son trabajos de estratificación del riesgo con un diseño equiparable al nuestro.

Cuando comparamos nuestra tasa de fibrinólisis con la comunicada en grandes estudios multicéntricos como el CONSENSUS II (N= 6.090 pacientes), ensayo que valoró el efecto sobre la supervivencia postinfarto del fármaco *enalapril*, vemos como ambas son prácticamente idénticas (55% frente al 56%).

Estamos convencidos de que el índice de fibrinólisis alcanzado en nuestro estudio es un indicador fiable de la sistemática asistencial del IAM en nuestro medio, donde las tasas de trombolisis sistémica son iguales o incluso superiores al resto de países desarrollados.

5.2. SEGUIMIENTO Y PUNTOS FINALES DEL ESTUDIO

El seguimiento de los pacientes ha sido de 25 meses en los primeros y de 7 meses en los últimos pacientes de la serie. Aunque esté último periodo de seguimiento podría considerarse corto comparado con el periodo de seguimiento mínimo de 1 año empleado en los estudios clásicos de estratificación, la precocidad de aparición de la complicaciones graves demostrada en todos estos estudios puede atenuar la trascendencia de esta limitación. Así, en el estudio de McClement et al (157), 9 de los 17 pacientes (53%) que murieron durante el seguimiento lo hicieron dentro de los primeros 6 meses. En el estudio de Candell-Riera et al (226), el 70% de las complicaciones graves (muerte, reinfarto fatal, angina severa) ocurrieron durante el primer mes de seguimiento. Lee et al (227), en un estudio de predictores de mortalidad a los 30 días postinfarto con los 41.021 pacientes incluidos en el multicéntrico GUSTO-I, comprobaron que el 55% de las muertes habían ocurrido ya dentro de las primeras 48 horas de randomización.

En el presente estudio, 5 de los 8 eventos cardiacos finales (62.5%) (ECF) ocurrieron dentro de los primeros 6 meses del seguimiento y todos fueron considerados como de causa arrítmica (3 muertes súbitas y 2 episodios de taquicardia ventricular sostenida).

Debido a esta precocidad en la aparición de complicaciones graves, fatales y no fatales, es por lo que se recomienda que la estratificación del riesgo postinfarto se realice lo antes posible. De hecho, esta valoración del riesgo tiene que hacerse antes del alta hospitalaria so pena de que un número significativo de pacientes fallezcan antes de que puedan ser convenientemente identificados (86).

Mientras que la relación entre MSC/eventos arrítmicos graves en el postinfarto y la presencia de PT está definitivamente demostrada tanto en la era pre como en la trombolítica (24,25, 26, 28, 29, 30, 157,158,159,220), la relación entre la presencia de PT y la evolución hacia la disfunción ventricular progresiva y el fallo cardíaco no es tan evidente y podría ser criticable la inclusión de la muerte por fallo cardíaco refractario como punto final ("end point") en el presente estudio.

No obstante, creemos que la revisión de la literatura aporta información que apoya una interesante relación entre la presencia de PT y una mayor probabilidad de evolución hacia la dilatación y disfunción ventricular en el periodo postinfarto:

- La supervivencia tras el IAM está fundamentalmente determinada por la función ventricular residual (16).
- La función ventricular postinfarto depende de un triple proceso fisiopatológico: (1) extensión del infarto, (2) expansión del segmento infartado durante los primeros días y (3) la posterior remodelación del miocardio infartado y no infartado durante los siguientes meses (228).

- La función ventricular, global y segmentaria, es el principal determinante de la arritmogenicidad ventricular. Siendo el aneurisma ventricular el paradigma de ésta importante interrelación (229).
- Pfeffer y Braunwald (105), estudiando a pacientes con un primer infarto anterior, demostraron que aquellos que mantenían ocluida la arteria relacionada con el infarto (ARIAM) presentaron una mayor tendencia a evolucionar hacia la dilatación y disfunción ventricular progresivas. La fibrinólisis con éxito contribuye a prevenir este fenómeno y mejora la supervivencia (230).
- Varios estudios han demostrado que los pacientes fibrinolizados tienen una menor incidencia de PT y una mayor estabilidad eléctrica que los no fibrinolizados (155,156,231). Además, en los estudios de Gang et al (155) y de Vatterot et al (234), la permeabilidad de la arteria responsable del infarto fué la variable que más poderosamente se relacionó con la aparición de PT. Dicho de otra manera, la presencia de PT tras un IAM es un marcador específico de ARIAM ocluida.
- Lee et al (232) y Morris et al (233), estudiando pacientes con un primer infarto fibrinolizado, encontraron que el tamaño del infarto se relacionó con la incidencia de PT. En sendos estudios de Pedretti et al (235) y de Lacroix et al (236), la presencia de PT se relacionó con un mayor grado de disfunción ventricular. También Breithardt y Borggreffe (237) han sugerido que los PT pueden comportarse como indicadores de daño miocárdico extenso.
- Otros estudios han observado que la presencia de PT está relacionada con una mayor tendencia hacia la dilatación ventricular (238). En un reciente trabajo de Junker et al (239), usando un subgrupo de pacientes del CONSENSUS, observaron que los pacientes con PT

postinfarto presentaban una ausencia de mejoría en la función ventricular izquierda y que el tratamiento con *enalapril* pareció disminuir la incidencia de estos PT paralelamente a su acción protectora sobre el tamaño y función cardíaca en la fase postinfarto.

En resumen, los infartos extensos, sobre todo los que se siguen con la arteria responsable del infarto (ARIAM) persistentemente ocluida, tienen una mayor proclividad a presentar graves alteraciones de la motilidad regional y evolucionar hacia la expansión y la dilatación progresivas. En estos casos se ha comprobado una mayor incidencia de PT. Concordante con lo anterior, nos planteamos en nuestro estudio la hipótesis de que los PT podrían comportarse como indicadores de daño miocárdico extenso asociado a arteria responsable del infarto ocluida y que esta combinación es la máxima responsable del desarrollo y autoperpetuación de un sustrato arritmogénico. De esta forma, sustrato arritmogénico y evolutividad hacia la dilatación y disfunción ventricular progresivas podrían ser las dos caras de una misma condición fisiopatológica: infarto extenso y ARIAM persistentemente ocluida. Esta es la base argumental que nos decidió a incluir dentro de los eventos cardíacos finales (o "end-points") del estudio a la muerte cardíaca no súbita (es decir, la debida a fallo cardíaco refractario).

Los siguientes resultados obtenidos en la presente tesis son concordantes con esta hipótesis de trabajo:

(1) Los pacientes que fueron fibrinolizados tuvieron una menor incidencia de FEVI <45% aunque esta tendencia no alcanzó significación estadística probablemente por el pequeño tamaño de la muestra (34% frente a 51%; $p = .14$).

(2) La incidencia de PT (combinando los 3 métodos) fué significativamente más elevada en pacientes con función ventricular

postinfarto deprimida (FEVI<45%) que en aquellos con función ventricular izquierda conservada (FEVI>45%) ($p = .005$).

(3) La incidencia de PT también fué significativamente mayor en los pacientes que exhibieron las alteraciones de la motilidad más pronunciadas ($p = .003$).

(4) La incidencia de PT fué significativamente menor en pacientes fibrinolizados que en no fibrinolizados ($p = .016$).

(5) Los 3 pacientes de nuestra serie que fallecieron de muerte cardíaca no súbita presentaron potenciales tardíos ventriculares. De ellos dos tenían un infarto anterior extenso y el tercero tenía un infarto posteroinferior y apical (considerado también como una necrosis extensa).

Por contra, ha sido repetidamente observada una fuerte relación entre la depresión de los marcadores de tono autónomo, variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) y sensibilidad barorrefleja (BRS) (62, 64, 200, 240), y la mortalidad cardíaca postinfarto de cualquier causa. En concreto, y con respecto a la BRS, una comunicación preliminar muy reciente de los resultados obtenidos con los primeros 1085 pacientes del estudio multicéntrico ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) parece demostrar definitivamente esta relación (218).

5.3 ELECTROCARDIOGRAFIA DE ALTA RESOLUCION CON PROMEDIADO DE LA SEÑAL (SAEKG).

5.3.1. Aspectos metodológicos generales.

Los potenciales tardíos ventriculares son señales eléctricas de baja amplitud y alta frecuencia que suelen aparecer al final del QRS y comienzos del segmento ST y que representan la despolarización retrasada/desorganizada de zonas lesionadas del miocardio que pueden servir como sustrato a las arritmias por reentrada. En pacientes que han sufrido un IAM los PT suelen originarse en los bordes de la cicatriz necrótica donde existen islotes de miocitos viables rodeados de tejido fibroso. Los PT se consideran por esta razón "marcadores" de sustrato arritmogénico y su detección en pacientes postinfarto identifica a un subgrupo de alto riesgo de muerte súbita y complicaciones arrítmicas graves (22,23,24).

Dado que la amplitud de los PT es similar a la del ruido de fondo de la señal electrocardiográfica (1-20 μ V), es crucial para la detección de los PT la reducción del ruido. Así, pues, un trazado muy ruidoso artefacta al algoritmo para la identificación del final del QRS y, como ha demostrado recientemente El-Sherif et al (241), la duración del QRS filtrado (QRSf) es la variable cuantitativa más importante para la identificación de los PT.

Idealmente la relación señal/ruido mejora con la raíz cuadrada del número de latidos QRS promediados, de tal manera que la promediación de 100 latidos es capaz de reducir el ruido 10 veces. Como el nivel de ruido en cada paciente individual es variable e impredecible, el número de latidos promediados nunca será fijo y variará de paciente en paciente.

La comisión mixta de expertos de la Asociación Europea de Cardiología (**European Heart Association-EHA-**), la Asociación Americana del Corazón (**American Heart Association-AHA**) y el Colegio Americano de Cardiología (**American College of Cardiology-ACC-**) recomiendan que el ruido sea menor de $1\mu\text{V}$ cuando se use un filtro de paso alto de 25 Hz y menor de $0.7\mu\text{V}$ cuando el filtro sea de 40 Hz. Steinberg y Bigger (242), compararon la prevalencia de PT a dos diferentes niveles de reducción de ruido (1 y $0.3\mu\text{V}$) y encontraron que la reducción de ruido de $0.3\mu\text{V}$ consiguió maximizar la detección de PT. La mayor detección de PT con un nivel de ruido de $0.3\mu\text{V}$ es el resultado de la mejora en la resolución del segmento terminal del QRS.

Basado en el estudio de Steinberg y Bigger (242), nosotros elegimos un nivel de reducción de ruido igual o inferior a $0.3\mu\text{V}$ con el objetivo de conseguir la máxima sensibilidad para la detección de PT sin ninguna pérdida estimable en la especificidad. Se consiguió para el total de la serie un nivel de ruido de $0.2 \pm 0.06\mu\text{V}$ para lo cual se necesitaron promediar 311 ± 110 latidos.

Hemos constatado, al igual que Dunbar y Denes (243), la importancia para la disminución del ruido de utilizar electrodos de ClAg y de frotar vigorosamente la piel con una gasa empapada en alcohol, hasta producir hiperemia de la misma, antes de conectar los electrodos adhesivos, de esta forma se consigue una menor impedancia cutánea y coadyuva a una mayor eficiencia en la reducción del ruido.

5.3.2. Análisis en el dominio del tiempo (DT).

El análisis de los PT en el DT requiere la utilización de filtros digitales de paso alto para conseguir una correcta separación de los potenciales tardíos de alta frecuencia del ruido de fondo. Un inconveniente observado desde la introducción de esta técnica es que el uso de distintos tipos de filtros de paso alto puede afectar también a las variables cuantitativas de la SAEKG usadas para la identificación de los PT. El uso de diversos tipo de filtros fué en parte responsable de que los resultados sobre prevalencia, sensibilidad y especificidad de los PT no fueran totalmente concordantes entre los distintos estudios aparecidos hasta la fecha sobre la significación pronóstica de los PT.

Careff et al (244) y Gomes et al (161) estudiaron el efecto de diferentes tipos de filtros de paso alto sobre los parámetros de la SAEKG utilizados para la detección de los PT. Estos autores comprobaron que los filtros < 20 Hz no eran útiles para la identificación de PT por el excesivo ruido de fondo que permitían. Por el contrario, con los filtros de 100 Hz la disminución de ruido era máxima pero la amplitud del vector magnitud y la RMS40 fueron ostensiblemente atenuados y el análisis de LAS40 fué imposible en un 13 % de los casos debido a la sencilla razón de que ninguna parte del QRS excedió de los 40 microvoltios.

Gomes et al (161) observaron, usando como objetivo específico la inducibilidad de taquicardia ventricular sostenida en la estimulación programada, que la RMS40 con un filtro de 80 Hz tuvo la máxima sensibilidad (88%) pero la más baja especificidad (69%). Cuando usaron un filtro de 25 Hz la RMS40 exhibió la máxima especificidad (90%) pero la más baja sensibilidad (42%). Finalmente, los filtros de 40 Hz mostraron valores intermedios de sensibilidad y especificidad (61% y 88% respectivamente). En consonancia con estos hallazgos, decidimos

aplicar a todos los registros de nuestra serie un filtro de paso alto de 40 Hz, pues según estos resultados de Gomes et al (161) se consigue un balance más equilibrado entre sensibilidad y especificidad.

La incidencia de PT en el dominio del tiempo en nuestra serie fue del 42%. Esta cifra resulta llamativamente alta si la comparamos con la incidencia media del 32% obtenida agrupando los estudios "pioneros" de Gomes et al (23), Kuchar et al (24), Breithard et al (25), Cripps et al (26), Deniss et al (27) y El-Sherif et al (28) (ver la tabla IV). Esta diferencia puede sorprendernos aún más si tenemos en cuenta que: (1) en los estudios "pioneros" los criterios de positividad fueron menos exigentes que los usados en nuestro estudio y, que además, (2) son trabajos de la época prefibrinolítica dónde el índice de pacientes fibrinolizados era muy escasa.

Si comparamos nuestra incidencia (índice de fibrinolizados del 55%) con series más modernas de la era trombolítica, y por tanto, más equiparables a la nuestra, como la de Pedretti et al (220) (N= 303, 54 % de fibrinólisis) con un 25% de PT y la del estudio PILP (223) (N=1.204, 45 % de fibrinólisis) con un 30% de incidencia de PT, vemos como también existe una significativa diferencia.

No obstante, también encontramos en la literatura estudios con incidencias de PT similares a las de nuestro estudio. Así, vemos, como en las series de Gomes et al (23), Kuchar et al (24), Breithard et al (25), y en una reciente de Borasteros et al (245) se observan incidencias equivalentes a la de nuestra serie: 42%, 39%, 51% y 39.4% respectivamente.

Es conveniente recordar, como se demostró en los trabajos de Kuchar et al (135), McGuire et al (152) y El-Sherif et al (153), que la incidencia de los PT es dependiente del tiempo transcurrido desde el

comienzo del infarto hasta el momento del registro, observándose un pico de incidencia entre la primera y la segunda semana postinfarto. Por tanto, es crítico a la hora de comparar las incidencias de PT entre las distintas series, percatarse del momento de la evolución postinfarto en que se practicaron los registros para, de esta forma, inferir conclusiones fiables.

Dos explicaciones razonables pueden justificar, a nuestro juicio, la mayor incidencia de PT observada en nuestro estudio: (1) el número tan elevado de infartos inferiores que presentó nuestra serie: exactamente el doble de infartos inferiores que de anteriores (63.8% versus 29%) y (2) la diferencia de los trabajos "clásicos" que usaron exclusivamente la técnica en el dominio del tiempo, en el presente estudio se utilizó una combinación de técnicas en dominio del tiempo y en el dominio de las frecuencias y, como es sabido, éstas últimas pueden dar falsos positivos cuando se aplican a pacientes con infartos anteriores (sobre todo si se emplea la técnica del ATE) (246).

Desde Gomes et al (25) se conoce que la incidencia de PT, en el dominio del tiempo, es más alta en pacientes con infarto inferior que con infartos de cara anterior. Este hallazgo puede explicarse porque la porción posterobasal del ventrículo izquierdo tiene fisiológicamente una activación más retrasada con respecto a la zona anteroseptal. Así, la activación tardía y fragmentada originada a partir de una necrosis posteroinferior tiene muchas más posibilidades de "emerger" al final del QRS convencional que en los casos de infarto de cara anteroseptal. Dicho en otras palabras, la incidencia de PT en el DT en una serie de pacientes determinada depende de la prevalencia relativa de infartos de cara inferior presentes en la citada serie.

5.3.3. Análisis en el dominio de la frecuencia.

La técnica de análisis de los PT en el DT presenta importantes limitaciones, algunas de ellas ya comentadas en el apartado anterior, las cuales pueden afectar a la sensibilidad, especificidad y valor predictivo para la estratificación del riesgo en pacientes postinfarto.

Las limitaciones más importantes del DT son: (1) las variables cuantitativas de la SAEKG se afectan por el tipo de filtro de paso alto usado (25,40 ó 80 Hz), (2) el algoritmo que detecta el inicio y el final del QRS es dependiente del nivel de ruido (por ejemplo, en el mismo paciente un mismo equipo puede dar un resultado anormal con un nivel de ruido bajo y un resultado normal con un nivel de ruido más alto), (3) la existencia de retrasos en la activación ventricular, como consecuencia de bloqueos de rama, hace difícil la distinción de los PT aumentando la proporción de falsos positivos y (4) los potenciales tardíos incluidos en las porciones anteriores y medias del QRS son muy difícilmente detectados en el DT, dando lugar a una alta incidencia de falsos negativos en los infartos anteriores (246).

Con el objetivo de obviar estos inconvenientes y mejorar la sensibilidad, especificidad y el valor predictivo de la SAEKG, algunos investigadores aconsejan el uso combinado de técnicas en el DT y en el dominio de la frecuencia (DF). Así, Nogami et al (247) observaron un incremento en el valor predictivo de la SAEKG al combinar el DT y el dominio de la frecuencia para identificar pacientes postinfarto que tuvieron una TVS en la estimulación programada (EP). Ahuja et al (248), encontraron un aumento en el valor predictivo positivo para eventos arrítmicos graves en pacientes postinfarto mediante la combinación DT y ATE.

Basado en los hallazgos anteriores, decidimos asociar a la técnica clásica de análisis en el dominio del tiempo las dos técnicas de análisis en el dominio de la frecuencia disponibles en el momento actual para uso clínico: el mapeo espectrotemporal según la metodología de Haberl et al (137) y el análisis de la turbulencia espectral según el método de Kelen (138). Esta triple combinación tiene el interés de no haber sido utilizada hasta la fecha.

Las técnicas de análisis de PT en el DF poseen las siguientes ventajas sobre el análisis "clásico" en el DT: (1) no se necesita filtrado de la señal, (2) los pacientes con bloqueos de rama no tienen que ser excluidos y (3) pueden detectar potenciales tardíos a cualquier nivel del QRS.

Como se demuestra en nuestro estudio, cuando se usaron por separado las técnicas de análisis de SAEKG, la incidencia de PT, aunque superior en el grupo con eventos que en el grupo sin eventos, la diferencia no alcanzó significación estadística. Sólo cuando se combinaron las 3 técnicas, la diferencia en la incidencia de PT entre los dos grupos sí alcanzó significación estadística (87.5% frente a 51%; $P = .05$). Esto nos sugiere la idea de que en las series pequeñas como la presente, con limitada incidencia de eventos, serían las que más podrían beneficiarse de la minimización de los falsos negativos mediante el empleo de la triple combinación de técnicas (246).

5.3.4. Reproducibilidad de la SAEKG.

La validez diagnóstica de una prueba depende de su reproducibilidad. La falta de reproducibilidad de una medida concreta obliga a asumir con mucha cautela que un cambio en un determinado

parámetro después de una intervención sea el resultado de dicha intervención y no simplemente el resultado de la variabilidad normal del parámetro. En la SAEKG los tres factores que más afectan a la reproductibilidad son: el nivel de ruido, la técnica de análisis de potenciales tardíos usada y el tiempo transcurrido entre la primera y la segunda determinación (249).

En nuestro estudio evaluamos la reproductibilidad, tanto cualitativa como cuantitativa, de dos determinaciones separadas por un espacio de tiempo de 30 minutos. Nuestros resultados conceden un mayor nivel de reproductibilidad a los parámetros en el DT sobre los parámetros en el DF. En consonancia con el trabajo de Sager et al (250), la reproductibilidad cuantitativa de los parámetros en el DT en nuestro estudio fué muy buena (siempre $r > .90$), aunque a diferencia del estudio de Sager et al (250), el mayor nivel de reproductibilidad no fué para el QRSf ($r = .94$) sino para la RMS40 ($r = .98$).

Con respecto a la reproductibilidad cualitativa entre ambos estudios (es decir, la concordancia entre un resultado positivo o negativo), fué del 100% para la técnica en el DT, levemente más alta que la concordancia del 94% comunicada por Seifert et al (251). En algunos casos las pequeñas discrepancias de reproductibilidad que pueden observarse entre las distintas series podrían explicarse por los diferentes filtros de paso alto usados en ellas (25 ó 40 Hz), pues se ha podido demostrar una mejor reproductibilidad en las variables de la SAEKG en el DT a 40 Hz que a 25 Hz (252).

Hay menos información con respecto a la reproductibilidad con las técnicas en el dominio de la frecuencia. En consonancia con el hallazgo de Malik et al (253), hemos encontrado que la reproductibilidad que exhiben las técnicas en el DF, aunque buena, es inferior a la que muestra la técnica en el DT.

Nuestros resultados son coincidentes con los de Kulakowski et al (254) al constatar una reproductibilidad significativamente superior del DT sobre las técnicas en el dominio de la frecuencia (STM o ATE) y, dentro de éstas, observamos una mejor concordancia de resultados de la ATE (91% de concordancia) sobre el STM (88% de concordancia de resultados). No obstante, la reproductibilidad del STM observada por nosotros (concordancia del 88%) es muy superior a la observada en el trabajo del grupo de Kulakowski (únicamente un 22% de resultados concordantes). Conviene decir que la reproductibilidad en el trabajo de Kulakowski se calculó sobre parámetros cuantitativos, calculando los cocientes entre las desviaciones estándar (DE) de las mediciones individuales y las DE del total de mediciones, mientras que en nuestro estudio se compararon valores cualitativos (PT ausente o presente).

Nuestros resultados también son muy similares a los comunicados muy recientemente por Vázquez et al (255), en un amplio grupo de 225 pacientes postinfarto y en 85 sujetos normales. Este grupo encontró una concordancia de resultados (los dos resultados positivos o los dos negativos) del 97% para DT, del 94% para ATE y del 83% para STM.

Al evaluar la concordancia con respecto a la presencia/ausencia de un PT entre las tres técnicas de análisis de SAEKG usadas en el presente estudio, observamos que el mayor grado de concordancia (80% de resultados similares) se obtuvo entre la técnica del DT y el STM. Cuando cualquiera de éstas dos se compararon con el ATE la concordancia disminuyó, sobre todo cuando se comparó la ATE con el DT (sólo un 64% de resultados similares). Esta falta de concordancia del DT o STM con el ATE puede explicarse por el hecho de que el ATE estudia el contenido de frecuencias a lo largo de la totalidad del QRS, mientras que cuando se usan el STM o el DT únicamente se explora la porción final del QRS e inicial del segmento ST.

5.4. SENSIBILIDAD BARORREFLEJA (BRS).

5.4.1. Aspectos metodológicos generales.

La elección de la BRS mediante el test de la pendiente de *fenilefrina* (TF) se basó en: (1) el hecho de que es el método más ampliamente utilizado para el estudio del control barorreflejo de la frecuencia cardíaca desde su introducción por Smyth et al (195) hace más de 30 años y (2) se ha comprobado que es un método útil para evaluar la susceptibilidad a la fibrilación ventricular en estudios de experimentación con animales (211).

Tras la realización de una serie de ensayos con diferentes dosis de *fenilefrina* en un grupo de pacientes objeto de una publicación previa (256), elegimos la dosis de 0.5 mg de *fenilefrina*, administrada en un "bolus" intravenoso, porque consiguió en el 100% de estos pacientes un ascenso de la tensión arterial sistólica basal igual o superior a 30 mmHg. Esta metodología difiere ligeramente de la utilizada por La Rovere et al (62) y Farrell et al (63), los cuales usaron dosis crecientes de *fenilefrina*, empezando por dosis inicial de 0.1 mg, hasta alcanzar el objetivo presor. Nuestro método tiene la ventaja, a nuestro juicio, de ahorrar bastante tiempo y, por tanto estrés al paciente, y por contra tiene la desventaja, al utilizar una dosis fija no titulada, de que en algunos casos el ascenso tensional puede ser excesivo.

Hemos observado en el presente estudio que la principal limitación técnica del test de la *fenilefrina* para evaluar la BRS es la necesidad de medir de forma invasiva la presión arterial. Esta necesidad de canular una arteria periférica, en nuestro caso sólo se usó la arteria radial, convierte a esta técnica en invasiva e inviable en un número significativo

de pacientes (12 casos en nuestra serie), dadas las dificultades que presenta la canulación de arterias periféricas en una población donde la prevalencia de arteriopatía extracoronaria avanzada es mucho más elevada que en la población general.

Recientemente ha sido puesta a punto la técnica fotopletimográfica digital para la medición continua, no invasiva, de la presión arterial (Finapres BP Monitor 2300, Ohmeda, USA) (257). Los valores de presión arterial obtenidos mediante el equipo Finapres han mostrado una fuerte correlación con los valores intravasculares ($r = .92$; $p < .001$) según se ha podido conocer a partir de los primeros 457 pacientes del estudio multicéntrico ATRAMI (258).

La técnica fotopletimográfica, al obviar el problema práctico de la canulación arterial, facilita la evaluación clínica de rutina de la BRS a todos los pacientes y ha renovado el interés por la medición de los reflejos barorreceptores mediante la administración de *fenilefrina*.

5.4.2. Valor de la BRS en el periodo postinfarto.

El valor medio de la BRS en nuestra serie de 49 pacientes fue de 5.3 ± 3.7 mseg/mmHg este valor es sólo ligeramente inferior al valor de la BRS de las series de La Rovere et al (7.8 ± 4.9 mseg/mmHg) (62), Farrell et al (7.3 ± 4.6 mseg/mmHg) (64), Osculati et al (7.8 ± 0.9) (259) y prácticamente superponible a la comunicada muy recientemente en el estudio ATRAMI (BRS: 6.1 ± 4.0 mseg/mmHg) (218), el cual constituye hasta la fecha la serie más numerosa de pacientes postinfarto a los que se les ha determinado la BRS.

5.4.3. Relación entre BRS y otras variables clínicas: edad, hipertensión arterial y diabetes.

Como también observaron Gribbin et al (260) y Farrell et al (63), hemos constatado, como se muestra en la Fig 35, una correlación inversa entre la edad y el valor de BRS. Esta disminución de los valores de BRS con la edad probablemente sea el resultado de la disminución gradual de la compliance de la pared de la aorta producida por el envejecimiento (261).

Aunque se conoce que tanto la hipertensión arterial (262) como la diabetes mellitus (263) pueden deprimir los valores de BRS, en la presente serie no hemos confirmado tal diferencia entre los subgrupos con/sin hipertensión y con/sin diabetes. Únicamente hemos encontrado que los pacientes diabéticos mostraron una BRS algo más baja que los no diabéticos, pero sin alcanzar tal diferencia significación estadística. Es muy probable que si la serie hubiese sido más numerosa, la influencia de ambas entidades sobre la BRS, aunque moderada, hubiera podido ser detectada.

5.4.4. BRS y fibrinólisis.

En el presente trabajo observamos como los pacientes no fibrinolizados presentaron un valor de BRS significativamente menor que los fibrinolizados (2.9 ± 4.2 frente a 4.4 ± 3.7 , $p = .04$). Cuando se analizó esta relación usando la BRS dicotomizada pudimos constatar mejor la saludable influencia de la terapia trombolítica sobre este indicador de tono vagal: la incidencia de BRS patológica ($BRS < 3.0$ msec/mmHg) fué también significativamente mayor en el subgrupo de enfermos que no

se beneficiaron de la fibrinólisis (20% frente a un 47% ; $p = .04$) (ver Fig 38).

Estos resultados están en consonancia con los publicados por Odemuyiwa et al (264) en un grupo de 76 pacientes postinfarto. Este grupo encontró que la BRS, determinada precozmente tras el IAM, fué más alta en los pacientes tratados con fibrinólisis comparado con los no tratados con esta terapia. No hubo diferencias entre ambos grupos con/sin fibrinólisis con respecto a edad, fracción de eyección ventricular izquierda y tratamiento con betabloqueantes. Los autores no encontraron una explicación definitiva al efecto beneficioso de la fibrinólisis pero, desde luego, este efecto fué parcialmente independiente de la previsible preservación de la función ventricular conseguida por el agente fibrinolítico. Una explicación plausible a este efecto sería que la fibrinólisis al disminuir el tamaño del infarto, produciría una menor disrupción de fibras aferentes simpáticas y vagales a nivel del miocardio. No obstante, nuestra convicción es que la depresión de la BRS observada en los pacientes no fibrinolizados sería básicamente un indicador del desequilibrio autonómico (aumento del tono simpático y descenso del tono vagal) consecuencia de la mayor tendencia a la disfunción cardíaca postinfarto que exhibe este subgrupo de pacientes.

5.4.5. Relación entre BRS y disfunción ventricular.

La falta de correlación entre la BRS y la FEVI, expresadas como variables numéricas, observada en nuestro estudio fué ya confirmada por Farrell et al (64) y La Rovere et al (62) en un grupo de pacientes postinfarto. La misma falta de correlación la observaron para otros marcadores derivados de la función ventricular como: presión de enclavamiento capilar al esfuerzo, capacidad de trabajo máxima, dP/dt

máxima, etc. Esta ausencia de correlación entre la BRS y los diversos marcadores de función ventricular encontrada en estos estudios puede parecer discordante con la depresión de los valores de BRS observada por Eckberg et al (265) en pacientes con fallo cardiaco congestivo.

Esta desconcertante discordancia es todavía más elocuente si tenemos en cuenta que la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC), otro importante marcador de tono vagal, sí se correlaciona fuertemente con la FEVI, índices hemodinámicos y clase de Killip (266, 267). No obstante, como también observó en su estudio Farrell et al (64), existe una ausencia de correlación entre los valores de VFC en el dominio del tiempo y la BRS. Este hallazgo refuerza la idea, ya comentada en el apartado introducción de esta tesis, de que ambos marcadores de tono vagal no son redundantes sino que aportan información complementaria sobre dos aspectos distintos del componente vagal del corazón: la reactividad vagal ante un estímulo presor (BRS) y la actividad vagal tónica (VFC) (vide supra). Por tanto, el que la VFC se correlacione bien con los índices de función ventricular y la BRS no lo haga no es del todo inexplicable ni contradictorio.

Aunque las razones de esta discordancia entre los valores de FEVI y BRS en pacientes postinfarto no están actualmente del todo aclaradas, sugerimos algunas posibles explicaciones:

(1) La depresión de la BRS constatada por Eckberg et al (265) fué en una serie con fallo cardíaco florido y presumiblemente con una importante activación neurohormonal. Las series de Farrel et al (64), La Rovere et al (62) y la nuestra, son series de pacientes postinfarto que en el momento de la realización de la prueba no se encontraban en fallo de bomba clínico. En concreto, en nuestra serie de 69 pacientes únicamente un 7% (5/69) habían estado en clase III de Killip durante algún momento de su estancia en la UCIC.

(2) La causa de depresión precoz de la BRS en pacientes supervivientes de un IAM es muy probablemente doble: por un lado, debido a la denervación miocárdica local producida por la necrosis y, por otro lado, a la posible disfunción ventricular y subsiguiente respuesta neuroendocrina. Un apoyo a este último mecanismo es la mayor incidencia de BRS patológica (< 3.0 mseg/mmHg) observada en el grupo de pacientes no fibrinolizados encontrada por Odemuyiwa et al (264) y por nosotros.

(3) Este doble mecanismo de depresión de la BRS en pacientes postinfarto podría explicar los resultados contradictorios con respecto a la recuperación de los reflejos barorreceptores: precozmente en un estudio de Osculatti et al (259) y tan tardíamente como un año en el trabajo de Hohnloser et al (268).

No obstante, como se muestra en la Fig 37, cuando las variables BRS y FEVI fueron convenientemente dicotomizadas, se observó nítidamente como la incidencia de BRS patológica (< 3.0 mseg/mmHg) fué significativamente superior en el subgrupo de pacientes con función ventricular deprimida (FEVI $< 45\%$) que en aquellos con función ventricular conservada (FEVI $> 45\%$). Estos datos son perfectamente superponibles con los encontrados al relacionar las variables dicotomizadas: presencia/ausencia de fibrinólisis y la BRS (vide supra).

5.4.6. Reproducibilidad de la BRS.

Como ya se comentó en el apartado "reproducibilidad de la SAEKG" (vide supra), la validez de una prueba para la estratificación del riesgo en una extensa población de pacientes depende, entre otras

cosas, de su reproductibilidad. El estudio ATRAMI (196) encontró una excelente correlación ($r = .93$) entre dos determinaciones seguidas de BRS en 40 pacientes. Este concepto fué evaluado también en los primeros 28 pacientes de nuestra serie a los que se les determinó el TF en dos ocasiones separadas por unos 30 minutos. Nuestros resultados, como se muestra en la Fig 39, demuestran que el TF exhibe en nuestras manos una excelente reproductibilidad ($r = .86$).

Más conflictivos son los datos de la literatura con respecto a la reproductibilidad de la BRS a medio y largo plazo. Así, Osculatti et al (259), observaron una falta de reproductibilidad de la BRS entre dos determinaciones separadas por una media de 10 días; mientras que Hohnloser et al (268) encontraron que la reproductibilidad de la BRS se conservó por un periodo de tiempo tan largo como un año. Hasta el momento presente no existe una explicación convincente a estas discrepancias en cuanto a la reproductibilidad y tiempo transcurrido tras el infarto.

5.4.7. Tolerancia al test de la fenilefrina (TF).

La baja incidencia de efectos adversos tras la administración intravenosa de 0.5 mg de *clorhidrato de fenilefrina*, nos permite afirmar que el test de la pendiente de fenilefrina (TF), realizado el día de alta de la UCIC, es una prueba muy bien tolerada y segura en pacientes convalescientes de un IAM. En nuestra serie de 49 pacientes postinfarto no tuvimos ni un sólo caso de isquemia eléctrica o clínica. Incluso los efectos adversos menores como sensación de constricción torácica, nerviosismo o cefalea suelen desaparecer en minutos paralelamente a la fugacidad del efecto vasoactivo de la droga.

5.5. ANALISIS UNIVARIADO PRONOSTICO.

5.5.1. ANALISIS PRONOSTICO UNIVARIADO DE LA VARIABLES CLINICAS.

Las características clínicas de los pacientes con y sin eventos cardíacos finales (ECF) en nuestro estudio se presentan en la Tabla XI. Como podemos observar los pacientes que presentaron ECF tuvieron una mayor incidencia de infarto anterior, infarto sin Q, persistencia de supradesnivelación del segmento ST al alta, infarto previo, clase II-III de Killip y menor incidencia de infarto inferior y de fibrinólisis. Estas diferencias alcanzaron significación estadística únicamente con respecto al infarto sin Q ($p = .03$) y tendencia a la significación para la incidencia de fibrinólisis, infarto inferior ($p = .10$) y clase de Killip II-III ($p = .10$). Estos resultados están en concordancia con los estudios de Killip y Kimball (269), Peell et al (270), Norris et al (13), MPIP (16), Kannel et al (9), DeBusk et al (101) y Arnold et al (78) que demuestran cómo las variables clínicas sencillas obtenidas durante la fase aguda, y que indican mala función ventricular, son útiles predictoras de mortalidad postinfarto, incluso en la era trombolítica. Estos resultados están expresando, sin duda, la importancia crítica que la presencia de disfunción ventricular tiene sobre el pronóstico ulterior de los pacientes que sobreviven a un IAM.

La utilidad de estas variables clínicas como marcadores de disfunción ventricular postinfarto fue puesta de manifiesto en un estudio por McNamara et al (271). Este grupo encontró que se podía predecir la función ventricular en pacientes después de un IAM a partir de las siguientes variables clínicas: (1) infarto anterior versus inferior, (2) presencia de infarto previo, (3) éstasis pulmonar en la radiografía de tórax, y (4) creatín-fosfoquinasa superior a 1000 U/l. El 84% de los

pacientes que presentaron tres o más de estas variables, tuvieron una FEVI inferior al 40%.

No obstante, la correlación entre marcadores clínicos de fallo de bomba y presencia de disfunción ventricular residual no es del todo exacta ya que en un número estimable de pacientes tendrán en la fase aguda del infarto clínica de fallo cardíaco sin una ulterior depresión de la FEVI (272). La explicación de esta aparente discordancia puede ser doble:

(1) La causa del fallo cardíaco congestivo sería secundaria en ciertos casos más a disfunción ventricular diastólica (disminución de la compliancia) que a disfunción sistólica (272). A pesar de todo, los pacientes con edema agudo de pulmón en presencia de IAM y FEVI normal tienen un peor pronóstico que aquellos que no lo presentan (272).

(2) Presencia de una importante cantidad de miocardio con insuficiencia contráctil postisquémica, también denominado miocardio "aturdido", que puede evolucionar de manera reversible hacia la recuperación total o parcial de su funcionalidad, según demostraron Braunwald y Kloner (273) a primeros de los años 80.

Nuestra observación de que los pacientes con infarto sin Q tuvieron una tasa más alta de ECF merece un comentario especial. Aunque, en términos generales, se acepta que los infartos sin Q suelen ser de menor tamaño y presentan una menor incidencia de insuficiencia cardíaca y, por tanto, un mejor pronóstico a corto plazo que los infartos con Q, ésto no se mantiene así a lo largo del tiempo (274). Por el contrario, la mortalidad a medio y largo plazo de los pacientes con IAM sin Q es superior a la registrada en el seguimiento de grupos control con infarto con onda Q.

Gibson et al (275), al revisar 18 estudios (N= 10.556) donde se comparó la mortalidad, tanto hospitalaria como a largo plazo, de los infartos con onda Q frente a los sin onda Q, encontró que mientras en la fase hospitalaria la mortalidad de los infartos con Q fué superior a los sin Q (17% frente a 9.2%; $p < .001$), la mortalidad a largo plazo se invertía a favor de los infartos sin onda Q (28% frente a 21.3%; $p < .001$).

La explicación del peor pronóstico a largo plazo en los pacientes con infarto sin Q se encuentra en el análisis de las complicaciones isquémicas, mucho más frecuentes en este tipo de infartos. Así, se ha demostrado que la incidencia de angina, reinfarto y necesidad de cirugía de revascularización miocárdica es tres veces superior en los pacientes con infartos sin onda Q que en los infartos con onda Q (275). Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que el infarto sin Q se comporta como un infarto incompleto, de menor tamaño, con mayor isquemia residual y mucho más riesgo de nuevos episodios isquémicos, tanto fatales como no fatales.

En cierto número de casos los pacientes con infartos sin Q, son pacientes más viejos, con una cardiopatía isquémica más antigua, con infartos previos, con hipertensión asociada e hipertrofia ventricular y, por tanto, con un mayor grado de disfunción ventricular previa al infarto. Este aspecto es una razón adicional para explicar la mayor mortalidad tardía que estos infartos exhiben. En nuestro estudio, dos de los ocho pacientes que presentaron ECF en el seguimiento habían sufrido un infarto sin onda Q. De éstos dos pacientes, uno de ellos sufrió muerte súbita cardíaca (MSC) y presentó la más alta FEVI (60%) y el otro, exhibió la más baja FEVI (22%) y sufrió un episodio de TVS no fatal. Este último paciente había presentado dos infartos previos. Probablemente en el primer caso el mecanismo del ECF fué debido a un episodio de isquemia miocárdica aguda (MSC de tipo I o isquémico), mientras que en

el segundo caso la TVS sería responsabilidad directa de un importante sustrato arritmogénico.

La mayor incidencia de ECF entre los pacientes con infarto sin onda Q observada en nuestro estudio es, por tanto, totalmente concordante con los datos aportados por la literatura.

5.5.2. ANÁLISIS PRONÓSTICO UNIVARIADO DE LA VARIABLES RESULTANTES DE LAS PRUEBAS EMPLEADAS EN EL ESTUDIO: EB, SAEKG Y BRS.

Durante un periodo de seguimiento de 14 ± 7 meses (rango: 7-25 meses) tras el alta de la UCIC, 8 de los 69 pacientes de la serie (11.5%) presentaron un evento cardíaco final (ECF): 3 muertes cardíacas súbitas (MCS), 3 muertes cardíacas no súbitas (MCNS) y 2 pacientes sufrieron sendos episodios de taquicardia ventricular sostenida (TVS) no fatal.

Aunque, como se ha visto en el apartado anterior, los datos clínicos son todavía muy útiles para la identificación del riesgo en pacientes postinfarto, es obligado la realización de estudios complementarios para la obtención de una más exacta información pronóstica.

A continuación vamos a comentar los resultados del análisis univariante de las variables obtenidas a partir de las pruebas de estratificación realizadas en nuestro estudio con respecto a la presencia/ausencia de ECF en el seguimiento.

5.5.2.1. Valor pronóstico de la ecocardiografía bidimensional (EB).

A partir de esta prueba se obtuvieron dos variables ecocardiográficas: la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y la presencia o ausencia de aquinesia/disquinesia.

En el presente estudio (ver la Tabla XII) observamos que el grupo de pacientes que presentó ECF tenían una FEVI en reposo significativamente menor que el grupo que no presentó ningún ECF (40.1 ± 11.1 frente a 49.6 ± 10.7 ; $p = .02$). Cuando se separó a los pacientes en dos grupos, según tuvieran la FEVI por encima o por debajo del 45%, se pudo observar más nítidamente la poderosa influencia pronóstica que esta variable ecográfica ejerció sobre la incidencia de ECF: 7/29 pacientes que mostraron una $FEVI < 45\%$ sufrieron un ECF, lo que significa una tasa de eventos del 24%. Por contra, únicamente 1/40 pacientes que tenían una $FEVI > 45\%$ presentaron un evento, lo que traduce una tasa del 2.5%. Esta diferencia en la tasa de ECF alcanzó una contundente significación estadística ($p = .005$).

Por el contrario, cuando se dividió a los pacientes en dos grupos, según presentaran o no aquinesia/disquinesia, se pudo observar que en el grupo con ECF tuvieron una incidencia discretamente mayor de alteraciones graves de la motilidad regional que el grupo sin eventos (62% frente al 57%) pero esta diferencia no alcanzó significación estadística. Este resultado está en desacuerdo con los trabajos de Kan et al (276) y Bhatnagar et al (277), que encontraron que la determinación de "índices o puntuaciones de movimiento de la pared ventricular", mediante ecocardiografía, eran útiles para la predicción de mortalidad

tardía postinfarto. Esta escasa diferencia en la incidencia de AQ-DQ (+) entre ambos grupos, con y sin eventos, probablemente es explicable por lo limitado de la muestra. No obstante, la valoración del riesgo postinfarto mediante "índices ecográficos de movimiento" de la pared ventricular no tiene el mismo respaldo en la literatura que la determinación de la FEVI residual como variable pronóstica en pacientes postinfarto (10,15,16,25,26). Además, los métodos de cuantificación ecográficas de la motilidad regional muestran un importante grado de variabilidad interobservador y requieren un alto grado de destreza técnica.

De las tres pruebas de estratificación del riesgo empleadas en nuestro estudio (FEVI, potenciales tardíos y sensibilidad de los reflejos barorreceptores), la FEVI < 45% fué la variable aislada que en análisis pronóstico univariado presentó una mayor significación estadística cuando se relacionó a la presencia/ausencia de ECF. No obstante, aunque exhibió la mayor sensibilidad (S= 87.5%), el VPP fué inferior al de la BRS (24% frente a 33%).

El VPP de la FEVI obtenido por nosotros es totalmente superponible al encontrado por Gomes et al (25), Kuchar et al (26) y Pedretti et al (220) y es algo superior al observado por McClements et al (157) y Farrell et al (27).

Este resultado es absolutamente concordante con la "tradicional" observación de que la FEVI, el marcador clínico más usado de función ventricular izquierda, es el predictor de mortalidad más importante después de un IAM (10,15,16,25,26,75). No obstante, su utilidad en la práctica como predictor se encuentra limitada por su modesto VPP. Esta es la razón por la que muchos autores lo asocian siempre a otras pruebas no invasivas para conseguir una mejora en la capacidad predictiva en pacientes postinfarto.

Nuestros hallazgos coinciden también con los Zaret et al (278), del grupo de investigadores del estudio TIMI, al constatar como ellos que la FEVI mantiene toda su capacidad pronóstica en la era trombolítica.

5.5.2.2. Valor pronóstico de la electrocardiografía de alta resolución con promediado de la señal (SAEKG).

Como puede observarse en la Tabla XII, el número de latidos promediados y el nivel de reducción del ruido conseguidos en ambos grupos, con y sin eventos cardíacos finales (ECF), fueron similares. Todos los registros fueron analizados por los 3 métodos de análisis de potenciales tardíos actualmente disponibles para uso clínico:

(1) análisis en el dominio del tiempo (DT) mediante el algoritmo de Simson (132), (2) mapeo espectrotemporal (STM), mediante el método de Harberl (168), y (3) análisis de la turbulencia espectral (ATE), según la metodología de Kelen (169) (ver material y métodos).

Con respecto a los parámetros en el dominio del tiempo (DT), encontramos que la duración del QRS filtrado (QRSf), con un filtro de 40 Hz, tendió a ser más prolongado en los pacientes que presentaron ECF que entre los que no los presentaron (113 ± 22.7 versus 104.6 ± 14.2 mseg). Aunque esta diferencia fué estimable únicamente rozó la significación estadística ($p = .10$). En el resto de los parámetros en el DT encontramos menos diferencias entre ambos grupos con o sin ECF.

Nuestros resultados son totalmente coincidentes con un reciente estudio de El-Sherif et al (238), diseñado para dilucidar cuál era la mejor variable predictiva, en el dominio del tiempo, para eventos arrítmicos graves en el postinfarto. Este grupo encontró, en una cohorte de 1.160 pacientes, que la QRSf fué el parámetro que mejor diferenció a ambos

grupos con y sin eventos arrítmicos graves (115.2 versus 101.4 msec; $p < .00001$). Este alargamiento del QRSf refleja, a nuestro juicio, el enlentecimiento de la activación de una importante masa de miocardio ventricular, lo que vuelve al corazón más vulnerable al desencadenamiento de arritmias ventriculares por reentrada y muerte súbita.

Desde el punto de la variable cualitizada: presencia [PT-DT(+)]o ausencia de potenciales tardíos [PT-DT(-)], la incidencia de PT (+), por cada uno de los 3 métodos, fué siempre superior en el grupo con ECF que en el grupo libre de eventos, pero sin llegar a alcanzar significación estadística. Sólo la incidencia de PT mediante la ATE mostró la mayor diferencia entre ambos grupos con y sin ECF (50% frente a 24.6%) pero no llegó a alcanzar significación estadística ($p = .13$). Esta falta de significación estadística pensamos que es debida al pequeño tamaño de la muestra y, probablemente, a la elevada tasa de fibrinólisis (55%).

Cuando se combinaron los 3 métodos para la detección de PT, encontramos que 6 de los 8 pacientes que sufrieron ECF, es decir el 75%, presentaron un PT (+), mientras que únicamente lo presentaron 31 de los 61 pacientes, es decir un 51%, de los que permanecieron libres de eventos, alcanzando esta diferencia una nítida significación estadística ($p = .05$).

Expresado de otra manera, mediante la combinación de los 3 métodos informáticos de investigación de PT, uno en el dominio del tiempo y dos en el dominio de las frecuencias, se consiguió identificar a los pacientes con ECF con una sensibilidad del 75%, especificidad del 49%, valor predictivo positivo (VPP) del 16%, y un valor predictivo negativo (VPN) del 94%. Como vemos, los pacientes que presentaron por cualquiera de los 3 métodos un PT (+), tuvieron una tasa de ECF del 16%

mientras que los pacientes que no presentaron un PT su tasa de eventos fué del 6% ($p = .05$).

Nuestros resultados son coincidentes con los múltiples trabajos aparecidos hasta la fecha, tanto en la época prefibrinolítica (22-30) como en la trombolítica (223,242), que encontraron que los pacientes postinfarto que presentaban PT tenían una mayor probabilidad de sufrir arritmias ventriculares graves y muerte súbita en el seguimiento ulterior. Así mismo, hemos comprobado, una vez más, el relativamente bajo VPP (16% en nuestra serie frente a una media del 20% en el conjunto de los estudios) y el muy alto VPN (94% frente a un 97% en la literatura) que poseen los PT con respecto a la detección del riesgo arrítmico postinfarto.

La baja especificidad y el bajo VPP de la SAEKG nos indica que la gran mayoría de los pacientes postinfarto con PT positivos no van a sufrir ningún evento en su seguimiento (gran número de falsos positivos). Este aspecto, obviamente, constituye una importante limitación de los PT como predictores de riesgo postinfarto, sobre todo a la hora de decidir alguna intervención terapéutica sobre la base de un resultado positivo (vide supra apartado introducción). Por contra, un resultado negativo prácticamente excluye la posibilidad de sufrir un evento cardíaco tras el infarto. Esta es la razón por la que se ha sugerido que la SAEKG no se emplee como predictor único sino formando parte de un algoritmo en conjunción con otros predictores de riesgo postinfarto. El presente estudio intenta ser una aportación en esta línea de investigación.

Nuestro estudio parece apuntar la posibilidad de que los PT también puedan ser predictores de muerte cardíaca no súbita como encontraron Jordaens et al (279). Como se expone en la Tabla IX los 3 pacientes que fallecieron de fallo cardíaco refractario presentaron un PT, lo que supone una sensibilidad del 100% para la detección de este

particular ECF, mientras que sólo 1 de los 3 pacientes que sufrieron MSC exhibieron un PT (sensibilidad del 33%). En el apartado "seguimiento y puntos finales" de la presente discusión se discute en profundidad la relación entre PT y la evolución hacia la disfunción ventricular progresiva postinfarto (vide supra).

En el presente estudio se demuestra también que la utilización conjunta de los 3 métodos de análisis de PT puede mejorar significativamente la capacidad pronóstica para ECF sobre cada uno de ellos por separado. Como ya se comentó en el apartado "aspectos metodológicos generales de la SAEKG" (vide supra), este punto ya había sido demostrado también por Nogami et al (245) y por Ahuja et al (246), al encontrar que la combinación de DT y el ATE consiguió elevar el VPP para eventos arrítmicos y muerte súbita cardíaca en pacientes postinfarto (del 14% al 35%; $p < .05$). Vazquez et al (280) han confirmado muy recientemente este aspecto, en un amplio grupo de 602 pacientes postinfarto, al demostrar un incremento muy significativo del VPP (aproximadamente de un 20% a un 38%) mediante la uso combinado de DT y ATE con respecto a cada uno de ellos por separado.

Se han postulado algunas explicaciones sobre la mejoría pronóstica que exhiben las combinaciones de técnicas de análisis de PT: (1) las técnicas en el DF contrarrestarían la alta incidencia de falsos negativos en pacientes con infarto anterior que tiene la técnica en el DT, y (2) la técnica del ATE al escudriñar el contenido de frecuencias a lo largo de todo el QRS facilitaría la detección de señales de baja amplitud en zonas más "ocultas" del miocardio (miocardio septoapical). Por contra, este aumento de sensibilidad se hace pagando el tributo de un descenso en la especificidad, al aumentar el número de falsos positivos (desde un 30% a un 51%). Como se comentó previamente, las técnicas en el dominio de las frecuencias pueden dar falsos positivos en casos de infartos anteriores (sobre todo con la técnica del ATE) (244).

5.5.2.3. Valor pronóstico de la sensibilidad barorrefleja (BRS).

Como se reseñó previamente, el valor medio de la BRS en nuestra serie de 49 pacientes fué de 5.3 ± 3.7 mseg/mmHg. Como se muestra muy gráficamente en la Fig 42, y en consonancia con los resultados de Osculati et al (2598), observamos como el valor de la BRS en una población con un infarto reciente es marcadamente inferior a la exhibida por un grupo de pacientes sanos tomados como control. Así, en el estudio de Osculati los pacientes con infarto tuvieron un valor de BRS un 37% más bajos que los controles, un índice de reducción casi superponible al obtenido por nosotros, ésto es, una reducción de la BRS de un 40% con respecto a los controles (5.3 ± 3.7 frente a 13.1 ± 2.6).

Como se muestra en la tabla XII, y más gráficamente en la Fig 42, los valores de BRS fueron significativamente más bajos entre el subgrupo de pacientes que presentaron ECF que entre los que no los presentaron (2.9 ± 1.1 frente a 5.8 ± 3.9 mseg/mmHg; $p = .04$). Cuando, siguiendo los criterios del grupo de La Rovere, la variable se dicotomizó en BRS conservada (> 3.0 mseg/mmHg) y BRS patológica (< 3.0 mseg/mmHg), encontramos que la incidencia de BRS patológica fué tres veces superior en el grupo con eventos que en el grupo libre de ellos (62% frente a 24%; $p = .03$). Expresado en términos de significación pronóstica, la BRS identificó a nuestros pacientes postinfarto con una sensibilidad del 62%, especificidad del 76%, VPP del 33% , VPN del 91% y una seguridad predictiva total del 73% (Wilks'Lambda= .90; $p = .03$). Esto significa que de las 3 variables de estratificación empleadas en el presente estudio (FEVI, PT y BRS), es la BRS la que exhibe el mejor VPP y la mejor capacidad global de clasificación de los pacientes con respecto a la presencia/ausencia de eventos cardíacos finales. Esta mejor capacidad de clasificación se hace a expensas de mostrar el menor grado de sensibilidad (62% frente a 87% y 75% de la FEVI y PT respectivamente).

Estos resultados están en consonancia con los trabajos ya citados de La Rovere et al (N= 78) (62) Farrell et al (N= 122) (64) que encontraron que una severa depresión de los valores de BRS en pacientes con un primer infarto estaba significativamente asociada con un riesgo aumentado de muerte cardíaca súbita y arritmias ventriculares graves. Una comunicación preliminar muy reciente del multicéntrico ATRAMI (218), ha confirmado definitivamente que una depresión marcada de la BRS (< 3.0 mseg/mmHg) se relaciona significativamente con todas las formas de mortalidad cardíaca en un grupo de 1.284 pacientes postinfarto.

En los últimos 50 años se ha ido acumulando un gran cuerpo de evidencia experimental en favor de que los desequilibrios en el control autonómico del corazón pueden favorecer el desencadenamiento de arritmias ventriculares malignas y muerte súbita (50-57). A pesar de la intensa relación demostrada entre valores deprimidos de tono vagal (determinados mediante BRS o VFC) y susceptibilidad a la fibrilación ventricular en perros sometidos al "test de isquemia-esfuerzo" (211) o propensión a la muerte súbita en pacientes postinfarto (60-64), no está suficientemente aclarado si la depresión de la BRS en pacientes convalcientes de un IAM es un predictor de riesgo totalmente independiente o es simplemente un indicador de depresión severa de la función ventricular.

Como ya se comentó previamente en este mismo apartado de discusión (vide supra), La Rovere et al (62) y Farrell et al (64), no observaron correlación entre las variables BRS y FEVI (expresada como variable continua). Por otro lado, desde los trabajos de Eckberg et al (264) es conocida la depresión en la BRS que exhiben los pacientes aquejados de fallo cardíaco congestivo establecido. En nuestro estudio no encontramos, al igual que La Rovere et al y Farrell et al, una

correlación entre BRS y FEVI tomadas como variables continuas, pero cuando se hizo la comparación con la FEVI convenientemente dicotomizada, entonces sí observamos una significativa relación entre FEVI deprimida (FEVI<45%) y depresión del reflejo barorreceptor (ver Fig 37). Una influencia equivalente se observamos entre ausencia de fibrinólisis y una incidencia aumentada de BRS patológica (<3.0 mseg/mmHg).

No está tampoco suficientemente aclarado (vide supra) porqué la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VCF), aceptada como marcador clínico de tono vagal, sí se deja influir fuertemente por el grado de disfunción cardíaca (266,267).

Para confirmar, entre otras cuestiones, si la BRS es un predictor de riesgo independiente o no de la función ventricular, habrá que esperar a la publicación definitiva de todos los resultados contenidos en el estudio prospectivo ATRAMI (218). Aunque nuestro estudio no se diseñó para responder a esta cuestión, nuestros resultados sugieren que la función ventricular residual tras el infarto ejerce una influencia significativa sobre la cuantía del reflejo barorreceptor.

5.6. ANALISIS PRONOSTICO DISCRIMINANTE.

5.6.1. Análisis pronóstico discriminante de las variables clínicas.

Se evaluó la significación pronóstica, según el análisis discriminante, de las variables clínicas, que alcanzaron significación estadística o tendencia a la significación en el análisis univariado, asociadas primero en diferentes parejas y posteriormente combinándolas todas juntas. Como se muestra en la Tabla XIV, la asociación de clase de Killip ≥ 2 y la ausencia de fibrinólisis fué la asociación que mejor

clasificó a los pacientes con respecto a presentar o no eventos cardíacos finales (ECF) en el seguimiento ulterior, con un valor predictivo positivo (VPP) del 23%, un valor predictivo negativo (VPN) del 96% y una seguridad predictiva (SP) del 78%.

Al menos en nuestro trabajo, podemos comprobar cómo las variables clínicas que informan del grado de preservación de miocardio lesionado (fuertemente relacionado con la administración o no de fibrinolíticos) y de la función ventricular residual (del cual la clase de Killip es un útil marcador clínico), se comportan como predictores de mortalidad postinfarto de una eficiencia aceptable, dado que son variables que pueden recogerse fácilmente de la historia clínica del paciente y tienen, por tanto, un coste nulo. Además, como se demuestra en el presente estudio, las variables clínicas también mantienen su capacidad predictora en la era fibrinolítica.

Nuestros resultados sugieren, en consonancia con los de Arnold et al (78) y de Brugada et al (281), que la estratificación del riesgo postinfarto mediante datos sencillos obtenidos de la historia del paciente es una estrategia estimable, de utilidad limitada, sin ningún riesgo para el paciente y con una relación coste/eficacia mucho más favorable que muchas de las pruebas empleadas actualmente para la estratificación del riesgo postinfarto.

En cualquier caso, los valores de VPP y de SP de las variables clínicas son parecidos a los conseguidos por la SAEKG y la FEVI, y algo inferior a los alcanzados por la BRS, usadas de forma aislada.

5.6.2. Análisis discriminante de las variables resultantes de los test de estratificación.

Como se demuestra en el presente estudio (ver apartados resultados y planteamiento del problema) la mayoría de las variables de estratificación del riesgo postinfarto son de valor práctico limitado. Esto es debido al hecho de que, mientras la sensibilidad y especificidad son relativamente altas, el valor predictivo positivo (VPP) es relativamente bajo (generalmente alrededor del 20%). En contraste, el valor predictivo negativo (VPN) suele ser muy alto (generalmente >90%). Un VPP bajo traduce el hecho de que la gran mayoría de los pacientes con la prueba positiva no tendrán en su seguimiento ulterior ningún evento cardíaco grave, esto limita enormemente la utilidad de estas pruebas para seleccionar subgrupos de pacientes de alto riesgo candidatos para un tratamiento protector específico. Un VPN muy alto significa, por contra, que los pacientes con prueba negativa tienen por lo general un buen pronóstico y evolucionan libre de eventos (ver Tabla XVI).

Este bajo VPP de las variables de estratificación tomadas de forma aislada tiene su explicación en el carácter multifactorial de las arritmias ventriculares graves y la muerte súbita cardíaca en los pacientes que sobreviven a un infarto agudo de miocardio (17,21). Por esta razón, desde los trabajos pioneros de Gomes et al (25) y Kuchar et al (26) se han probado diversas combinaciones de variables con el objetivo de mejorar el VPP y la capacidad de clasificación de los pacientes postinfarto con respecto a sufrir o no eventos cardíacos graves.

Basado en los datos anteriores, mediante un análisis discriminante multivariante, investigamos la capacidad discriminante o de clasificación de las 3 variables usadas en el presente estudio, primero en diversas parejas de combinaciones y, finalmente, combinadas todas juntas. Como

se puede ver en la Tabla XVI, la asociación de BRS patológica (<3.0 mseg/mmHg) y PT (+) fué la que mostró la mejor significación pronóstica, con un estimable aumento en el VPP y seguridad predictiva con respecto a las variables aisladas (36% y 79% respectivamente; Wilk's- Lambda= .82; p= .002).

La combinación de FEVI < 45% y PT(+) no se tradujo en un incremento significativo del VPP y SP con respecto de la capacidad discriminante de la FEVI aislada (25% y 67% respectivamente). Este aspecto podría explicarse debido a: (1) importancia de la función de bomba como predictor postinfarto, (2) lo reducido de la muestra, y (3) la influencia de la función ventricular deprimida en la incidencia de PT constatada en nuestra serie. Esta última explicación ha sido también sugerida por Breithard y Borggreffe (133), Lee et al (232) y Morris et al (233) que apuntan la posibilidad de que los PT (+) sean también marcadores de daño miocárdico extenso en pacientes postinfarto (vide supra en este mismo apartado).

Con la combinación FEVI < 45% y BRS patológica (<3.0 mseg/mmHg), observamos un incremento discreto del VPP y de la SP con respecto a la FEVI sola (33% y 76% respectivamente), pero ninguna mejora de la significación pronóstica con respecto a la BRS tomada aisladamente. La explicación que damos a este hallazgo es que la mayoría de los pacientes "marcados" por una FEVI deprimida lo fueron también por una BRS patológica, dejándose influir la BRS de forma significativa por el grado de disfunción ventricular postinfarto (Fig 37).

Finalmente, cuando se combinaron las 3 variables de estratificación obtenidas de los test efectuados, encontramos una importante optimización en la significación pronóstica para identificar a pacientes en alto riesgo postinfarto, alcanzándose un VPP del 50% (5/10) y una SP del 84% (41/49) (Wilk's-Lambda= .79; p= .001).

Estos resultados significan que la asociación de FEVI deprimida (<45%) , PT presentes y BRS patológica (< 3.0 mseg/mmHg) pudo identificar a un pequeño subgrupo de pacientes postinfarto, exactamente 10 de los 69 de la serie (14%), de los cuales de la mitad (exactamente un 50%) presentaron un evento cardíaco final en el seguimiento ulterior. Este resultado supone duplicar el VPP de las variables clínicas y de las derivadas de los test, usadas por separado y, por tanto, traduce un notable efecto acumulativo de estas variables en su capacidad predictiva de muerte y complicaciones arrítmicas graves tras el IAM.

Estos resultados están en consonancia con los estudios de Gomes et al (25) y Kuchar et al (26), que demostraron que cuando se asociaban una FEVI<40% y la presencia de PT el VPP se duplicaba desde un valor promedio del 20% hasta aproximadamente un 40%. Farrell et al (27) , en un trabajo parecido al nuestro, encontraron que la presencia de PT, una variabilidad de la frecuencia cardíaca deprimida y la presencia de arritmias complejas en el Holter optimizó el VPP hasta un 58%, un nivel prácticamente superponible al nuestro.

A nuestro juicio esta asociación de pruebas tiene las siguientes ventajas: (1) explora 3 mecanismos distintos de mortalidad postinfarto (disfunción ventricular, desequilibrio autonómico y presencia de sustrato arritmogénico, (2) alcanza un importante VPP (50%), (3) son todas no invasivas (recordemos que el test de la fenilefrina no requiere canalización arterial con la tecnología fotopleetismográfica, (4) no suponen riesgo alguno para el paciente con un IAM reciente, y (5) tienen un cociente coste/beneficio muy ventajoso.

Actualmente es un campo de intenso debate si los predictores de riesgo postinfarto definidos en la era prefibrinolítica siguen manteniendo o no su validez en la época actual fibrinolítica. A partir de la publicación

de los estudios de intervención fibrinolítica, GISSI-2 (282) e ISIS-2 (283), surgió la preocupación sobre el hecho de que la fibrinólisis pueda afectar la validez de muchas variables predictoras de riesgo empleadas para la estratificación del riesgo postinfarto. En concreto, en ambos estudios no fueron identificados como predictores algunas variables muy "clásicas" de la era prefibrinolítica, como son: el infarto anterior, la angina postinfarto o una prueba de esfuerzo positiva. En general, se acepta que la prueba de esfuerzo mantiene su validez en la era fibrinolítica especialmente si, además de las variables de isquemia, se valoran variables relacionados con la función de bomba (por ejemplo, ausencia de respuesta presora al ejercicio) (78,92,93, 284).

También han surgido dudas sobre el impacto de la fibrinólisis sobre la capacidad de los PT como predictores de riesgo tras el IAM (285,286). Aunque este aspecto no está del todo dilucidado, los trabajos de Pedretti et al (235), Gang et al (155) y también nuestros resultados, parecen sugerir que los PT retienen su capacidad pronóstica en la era fibrinolítica.

Existen escasos estudios sobre si los marcadores de tono autonómico, como la VFC y la BRS, retienen su validez predictora con la fibrinólisis. Farrell et al (287), comprobaron que la VFC sí mantenía su capacidad predictiva en la era fibrinolítica y nuestros resultados apuntan lo mismo con respecto a la BRS.

Los resultados de la presente tesis sugieren que los pacientes que sobreviven a un IAM deben ser convenientemente valorados con el objetivo de detectar a un pequeño subgrupo de alto riesgo cuya tasa de eventos graves puede alcanzar hasta un 50%. Aunque este aspecto no está del todo clarificado, en el proceso de estratificación del riesgo, completado lo más precoz posible, se empleará una combinación de variables no invasivas, entre las cuales, debería incluirse: un parámetro

de función autonómica (variabilidad de la frecuencia cardíaca o sensibilidad barorrefleja) y un marcador de sustrato arritmogénico como los potenciales tardíos. Estas dos variables deberán combinarse con una variable de función ventricular, generalmente la FEVI, debido a la capital importancia de la función de bomba en el postinfarto.

Nosotros pensamos que, dada la importancia de la isquemia en el desencadenamiento de la muerte súbita cardíaca, para completar esta estrategia de estratificación del riesgo postinfarto sería recomendable asociar a esta combinación de pruebas un test para la detección de isquemia residual, como la ergometría convencional.

Una vez identificado un subgrupo de pacientes de alto riesgo, éstos deberían ser sometidos a un protocolo agresivo de intervención diagnóstico y terapéutico (estimulación programada, coronariografía, desfibrilador implantable, etc). El diseño definitivo de este protocolo todavía está por resolver y es el objetivo de varios estudios multicéntricos de intervención actualmente en marcha (288,289).

Los pacientes con ≥ 2 pruebas negativas, y dado el elevado VPN ($>90\%$) para muerte y eventos arrítmicos graves que tiene este hecho, serán considerados de muy bajo riesgo, recibirán precozmente el alta domiciliaria, se le citará para una ergometría máxima y serán animados a retomar en poco tiempo sus actividades sociolaborales. Esta sistemática, al acortar la estancia hospitalaria y minimizar la duración de las "interminables" bajas laborales, redundará en un considerable reducción de los costes económicos.

Sin dudas, la investigación en el campo de la estratificación del riesgo postinfarto tiene un futuro lleno de enormes expectativas.

PARTE 6: CONCLUSIONES

Las observaciones realizadas y el análisis de los resultados obtenidos en el presente trabajo nos ha permitido elaborar las siguientes conclusiones. Hemos dividido éstas en principales y secundarias en función de los objetivos marcados.

Hemos considerado conclusiones principales las derivadas de la evaluación de la capacidad pronóstica de las variables de estratificación del riesgo empleadas en el presente trabajo. Se consideraron conclusiones secundarias las derivadas del análisis de la reproductibilidad de la pruebas realizadas y del estudio de la relación entre ellas.

CONCLUSIONES PRINCIPALES

- 1.- La mitad de los eventos cardíacos finales que sufrieron los pacientes de nuestra serie se presentaron dentro de los 3 primeros meses postinfarto.
- 2.- El 50% de la muertes fueron de naturaleza súbita e inesperada.
- 3.- Las variables clínicas, aunque de fácil recogida, brindan escasa información pronóstica. Únicamente, el infarto sin Q, la clase de Killip ≥ 2 y la ausencia de fibrinólisis tuvieron una relación significativa con la aparición de eventos cardíacos finales.
- 4.- En pacientes con un IAM, la sensibilidad barorrefleja (BRS), determinada al alta de la unidad coronaria mediante el test de la fenilefrina, se encuentra deprimida, cuando se la compara con la de un grupo control.

5.- La fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 45%, la BRS patológica (<3.0 mseg/mmHg) y la presencia de PT, determinados al alta de la UCIC, fueron, por éste orden, predictores univariados de eventos cardíacos finales en un grupo de 69 pacientes postinfarto.

6.- Aunque, en el presente estudio, la FEVI deprimida, la presencia de PT y una BRS patológica se asociaron de forma significativa con un aumento en la tasa de eventos cardíacos, sus valores predictivos positivos respectivos fueron muy modestos (24%, 16% y 33% respectivamente). Esto limita enormemente su utilidad como predictores para seleccionar subgrupos de pacientes de alto riesgo candidatos a protocolos terapéuticos agresivos.

7.- Al evaluar la significación pronóstica, mediante el análisis discriminante, de las diversas combinaciones de variables tomadas por parejas, encontramos que la combinación de BRS patológica (<3.0 mseg/mmHg) y presencia de PT, es la que posee mayor significación pronóstica de todas ellas, alcanzando un valor predictivo positivo del 36% y una seguridad predictiva del 79%.

8.- Finalmente, cuando se combinaron las 3 variables obtenidas de los test efectuados, encontramos una importante mejoría ulterior en la capacidad predictiva para identificar a pacientes postinfarto en alto riesgo, alcanzándose un valor predictivo positivo del 50% y una seguridad predictiva del 84% ($p = .001$). Dicho en otras palabras, que de los 10 pacientes de nuestra serie que tuvieron las tres pruebas positivas, la mitad de ellos fallecieron o tuvieron una arritmia ventricular grave en su evolución posterior.

CONCLUSIONES SECUNDARIAS

1.- La determinación de la BRS, mediante el test de la fenilefrina, en pacientes con IAM, realizada el día del alta de la UCIC, es una prueba muy bien tolerada y segura, que actualmente puede hacerse de forma totalmente no invasiva.

2.- Los pacientes sometidos a fibrinólisis tuvieron una significativa menor incidencia de PT y de BRS patológica (<3.0 mseg/mmHg). Este hallazgo sugiere que el impacto favorable de la fibrinólisis sobre la supervivencia en pacientes postinfarto se ejercería, además de por limitar el tamaño del infarto, por el aumento de la estabilidad eléctrica del micardio, a través de un doble efecto: evitando la aparición de sustrato arritmogénico y preservando la reactividad vagal protectora.

3.- La adición de técnicas en el dominio de las frecuencias a la técnica convencional en el dominio del tiempo, tiene un efecto de potenciación de la capacidad de predicción de cada uno de ellas por separado. Esto podría deberse, básicamente, a la mejor detección de los PT que tienen las técnicas de análisis en el dominio de las frecuencias sobre las técnicas en el dominio del tiempo en los infartos de cara anterior.

4.- Del conjunto de las técnicas de análisis de PT, la técnica en el dominio del tiempo es la que exhibe el mayor grado de reproductibilidad, tanto cualitativa como cuantitativa, seguida por el análisis de la turbulencia espectral y el mapeo espectral-temporal.

CONCLUSION FINAL

El uso combinado de la FEVI, estimada por ecocardiografía bidimensional, potenciales tardíos ventriculares, identificados mediante electrocardiografía de alta resolución y sensibilidad barorrefleja, determinada por el test de la *fenilefrina*, es una estrategia útil para la valoración del riesgo postinfarto.

PARTE 7: RESUMEN

INTRODUCCION

Los pacientes que sobreviven a un IAM presentan un riesgo aumentado de padecer futuros eventos cardiovasculares mortales y no mortales (reinfarto, MSC, etc..) y su mortalidad global el primer año es de aproximadamente seis veces la mortalidad de la población general de la misma edad.

Aproximadamente la mitad de las muertes se concentran durante los primeros meses postinfarto y, también en la mitad de los casos ocurren de forma súbita e inesperada.

El 75% de los pacientes postinfarto que fallecen súbitamente lo hacen por fibrilación ventricular o por taquicardia ventricular sostenida que degenera en fibrilación ventricular fatal. La patogenia de la muerte súbita cardíaca (MSC) es el resultado de una compleja interacción entre sustrato arritmogénico (bordes de la cicatriz postinfártica), factores desencadenantes (isquemia miocárdica) y factores moduladores (desequilibrios en el control autonómico cardíaco). Todos estos factores están fuertemente influenciados por el grado de deterioro de la función ventricular residual.

La evolución de los pacientes tras un IAM es incierta y heterogénea: mientras un amplio grupo tiene un riesgo muy bajo de mortalidad (inferior al 5%), otros presentan un riesgo elevado, con una tasa de mortalidad que puede alcanzar el 50%. Ante esta incertidumbre y heterogeneidad evolutiva, es obligada la valoración, antes del alta hospitalaria, de todos los pacientes que sobreviven a un IAM, con el objeto de discriminar a los pacientes de bajo riesgo, que no necesitan apenas tratamiento, de aquellos otros de mayor riesgo, sobre los que estaría justificado concentrar todos los esfuerzos diagnósticos y terapéuticos.

Esta faceta de la cardiología, cuyo objetivo es la valoración de los pacientes postinfarto, conocida popularmente como estratificación del riesgo, es un campo de intensa investigación clínica y de unas enormes repercusiones asistenciales y de gestión sanitaria, dada la elevada prevalencia de la cardiopatía isquémica en nuestro medio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las variables predictoras de mortalidad más importantes tras un IAM son: la cuantía de la disfunción ventricular, la existencia de isquemia residual y el grado de inestabilidad eléctrica. Siendo el grado de disfunción ventricular (directamente relacionado con el tamaño del infarto) la variable de mayor peso pronóstico de todas.

Los predictores de mortalidad postinfarto usados hasta la fecha tienen el inconveniente del modesto valor predictivo positivo (VPP) de los mismos. Esto limita enormemente su utilidad práctica para la selección de subgrupos de alto riesgo, candidatos a protocolos agresivos diagnósticos y terapéuticos. El bajo VPP conseguido por estas variables predictoras, cuando se usan de manera aislada, es explicable si tenemos en cuenta el carácter multifactorial de la MSC. Por estas razones, es evidente que la mejora de la capacidad predictiva vendrá de la mano de diversos algoritmos de estratificación donde se emplen conjuntamente diversas combinaciones de predictores.

Siguiendo esta línea de investigación nos planteamos el objetivo principal del presente estudio: evaluar la capacidad pronóstica para la detección de pacientes postinfarto en alto riesgo de muerte y arritmias ventriculares graves de la combinación de variables ecocardiográficas, de los potenciales tardíos (PT), obtenidos por electrocardiografía de alta resolución con promediado de la señal (SAEKG) y la sensibilidad

barorrefleja, determinada mediante el test de la pendiente de fenilefrina (TF). Combinación de predictores no estudiado hasta la fecha.

MATERIAL Y METODO

La muestra consistió en 69 pacientes diagnosticados de IAM, con Q o sin Q, que pudieron ser dados de alta de la unidad de cuidados intensivos coronarios (UCIC) del Hospital Militar de Sevilla y que no presentaban bloqueos de rama, arritmias crónicas, ritmo marcapasos o comorbilidad severa con disminución de la supervivencia < 1 año.

A todos los pacientes (N=69) se les practicó, el día de alta de la UCIC, una ecocardiografía bidimensional (EB), para determinar la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) e identificar la presencia o ausencia de aquinesia/disquinesia, una electrocardiografía con promediado de la señal (SAEKG) para detectar la presencia de PT mediante la aplicación de los 3 métodos de análisis de PT actualmente en uso clínico, a saber: dominio del tiempo (DT), mapeo espectrotemporal (STM) y análisis de la turbulencia espectral (ATE), éstos 2 últimos métodos en el campo de las frecuencias. En 49 pacientes se determinó, además, la sensibilidad barorrefleja (BRS), mediante el test de la fenilefrina (TF) con el objeto de cuantificar el grado de reactividad vagal.

En una hoja de recogida de datos se recolectaron los datos demográficos y las siguientes variables clínicas: localización del IAM, número de ondas Q, sumatorio del segmento ST (Σ ST) al ingreso, pico de CK /CK-MB, presencia ó ausencia de cambios recíprocos, presencia ó ausencia de ST elevado al alta, IAM antiguo, número total de infartos, peor clase Killip durante su ingreso en la UCIC, presencia ó ausencia de fibrinólisis.

Se definieron los siguientes eventos cardíacos finales (ECF): (1) muerte súbita cardíaca (MSC), (2) muerte cardíaca no súbita (MCNS) y (3) taquicardia ventricular sostenida no fatal y/o fibrilación ventricular (FV) reanimada.

Los pacientes fueron seguidos una media de 14 ± 7 meses, ningún paciente fué perdido en el seguimiento. La información clínica fué recabada a través de la comunicación telefónica periódica con el propio paciente y mediante visitas cada tres meses en la consulta externa de la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios.

RESULTADOS

Características basales y datos del seguimiento de los pacientes.

Todos los pacientes fueron seguidos una media de 14 ± 7 meses (rango: 1-25 meses). Ningún paciente fué perdido en el seguimiento. Durante este periodo se registraron 8 eventos cardíacos finales ("end points"). Los 8 eventos cardíacos finales se distribuyeron de la siguiente forma: MSC (N=3), MCNS (N= 3) y TVS no fatal (N=2).

La edad media del grupo fué de 61 ± 9 años (rango: 40-79 años). Con respecto al sexo, 58/69 (84%) fueron hombres y 11/69 (16%) fueron mujeres. Con respecto a la localización del infarto, ésta se distribuyó en la muestra de la siguiente forma: anteriores 20/69 (29%), inferiores 44/69 (63.8%) y sin Q 5/69 (7.2 %).

Del total de la muestra de 69 pacientes, fueron sometidos a fibrinólisis (ya sea con activador tisular del plasminógeno -rtpa- o estreptoquinasa -SK-) 38 pacientes (55%). Del conjunto de pacientes fibrinolizados, en 30 se pudo constatar la presencia de criterios clínicos de reperfusión (80%).

Durante la fase aguda, el 36% de los pacientes exhibió una peor clase de Killip II-III y en el resto de los pacientes (64%) ésta se mantuvo en todo momento dentro de la clase I.

Resultados de las pruebas de estratificación. La FEVI media del grupo fué de $48 \pm 11\%$ (rango: 22-71). En 40/69 (60%) de los pacientes, la FEVI se consideró razonablemente conservada ($FEVI > 45\%$) mientras que en 29/69 (40%) de éstos se consideró que estaba significativamente deprimida ($FEVI < 45\%$). Se observó la presencia de aquinesia/disquinesia en 40/69(60%) de los pacientes y la ausencia de ésta en 29/69(40%).

Se detectó la presencia de un potencial tardío ventricular (PT) en el dominio del tiempo (DT) en 29/69 (42%) de los pacientes y no se detectó en 40/69 (58%) de los pacientes. Se identificó la presencia de un PT según la técnica de STM en 20/69 (30%) y no se detectó en 49/69 (70%). Se observó que hubo un PT ventricular por la técnica ATE en 19/69 (27%) de los pacientes y no se detectó 49/69 (73%).

Cuando se combinaron las 3 técnicas de análisis de la señal del electrocardiograma de alta resolución (SAEKG) se consiguió un aumento significativo de la incidencia de PT. En concreto, se detectó la presencia de PT en 38/69 (55%) y no se detectó en 31/69 (45%) de los pacientes.

En 64 casos pudo realizarse un segundo registro de SAEKG, tras un periodo de descanso de 30 minutos, con la idea de evaluar la reproductibilidad de las 3 metodologías para la investigación de PT: DT, STM y ATE. Con respecto al DT observamos una correlación excelente en todos y cada unos de los parámetros calculados en el DT: Duración QRSf ($r = .94$), LAS40 ($r = .96$) y RMS40 ($r = .98$). En cuanto a la reproductibilidad cualitativa, el grado de concordancia para la detección de un PT en el dominio del tiempo fué del 100%.

Con respecto a la técnica del STM, el grado de correlación del parámetro factor de normalidad (FN) en cada una de las 3 derivaciones X,Y,Z entre ambos estudios fué: FN X1/FNX2 ($r = .85$); FN Y1/FNY2 ($r = .72$); FN Z1/FNZ2 ($r = .75$). El nivel de concordancia para el STM fué del 87.5%.

Finalmente, los grados de correlación obtenidos para los diversos parámetros derivados del ATE fueron los siguientes: LSCR1/LSCR2 ($r = .82$); ISCM1/ISCM2 ($r = .87$); ISCSD1/ISCSD2 ($r = .67$); SE1/SE2 ($r = .92$). El grado de concordancia entre ambos estudios fué del 90.6%.

La incidencia de PT (mediante la combinación de los 3 métodos de análisis) fué significativamente menor en pacientes fibrinolizados que en no fibrinolizados ($p = .016$; OR= 3.36). La incidencia de PT fué mayor en pacientes con la FEVI deprimida (<45%) que en aquellos con FEVI preservada (>45%) (75% frente a 42%). Esta diferencia de incidencias mostró una clara significación estadística ($p = .005$; OR= 4.24).

La incidencia de PT fué mayor en pacientes con la FEVI deprimida (<45%) que en aquellos con FEVI preservada (>45%) (75% frente a 42%). Esta diferencia de incidencias mostró una clara significación estadística ($p = .005$; OR= 4.24)

La BRS fué menor 3 mseg/mmHg en el 30% (15/49) de los pacientes y fué mayor o igual a 3 mseg/mmHg en el 70% restante (34/49).

La BRS y la edad presentaron una débil, pero estadísticamente significativa, correlación inversa ($r = -.33$; $p = .01$). Cuando se estudió el grado de relación entre las dos variables cuantitativas FEVI y BRS no se constató correlación entre ambas ($r = .20$) (Fig 36). Sin embargo, cuando se relacionaron las dos variables dicotomizadas, se observó

que la incidencia de BRS < 3.0 en el subgrupo de pacientes con FEVI deprimida (< 45) fué significativamente superior que en el subgrupo con FEVI conservada (> 45) (50% frente a 18%; p= .01).

Los pacientes que no fueron sometidos a fibrinólisis mostraron un valor medio (\pm DE) de BRS más bajo que los que sí lo fueron (2.9 ± 4.2 frente a 4.4 ± 3.7 ; p= .04). La relación fué mucho más explícita, cuando se relacionaron las dos variables dicotomizadas: en el grupo no fibrinolizado, 9/19 (47%) pacientes presentaron una BRS muy deprimida (<3.0), mientras que en el grupo que fueron fibrinolizados sólo hubo 6/30 (20%) de pacientes que la presentaron, diferencia que alcanzó significación estadística (p= .04).

En 28/49 casos (57%) se pudo disponer de los valores de BRS obtenidos a partir de un segundo estudio. La reproductibilidad cuantitativa, a corto plazo, de ambos estudios fué excelente (r= .86; p<.0001).

Los efectos adversos asociados a la administración de fenilefrina fueron en todos los casos menores -consistiendo en: opresión torácica fugaz (5%), nerviosismo (31%), cefalea (14%) y sensación de micción urgente (33%). No se objetivó ningún caso de ángor y/o reinfarto relacionado con la administración de fenilefrina.

Análisis pronóstico univariado. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a: edad (61 ± 9 frente a 59 ± 11 años), incidencia de hipertensión (41% frente a 37.5%), incidencia de diabetes (30% frente a 37%), valor máximo de CK-MB (292 ± 253 frente a 269 ± 278 U/l) y sumatorio del ST(Σ ST) > 10 mm al ingreso (36.3% frente a 33.4%).

Los pacientes que sufrieron eventos presentaron una mayor incidencia de infarto previo y de persistencia de la supradesnivelación segmento ST el día del alta, pero sin alcanzar ambas significación estadística (15% frente a 25% y 58.6% frente a 66.6%, respectivamente).

Únicamente se observó una relación estadísticamente significativa, o rozando la significación, con respecto a la aparición de ECF, en el caso del infarto sin Q ($p = .03$), ausencia de fibrinólisis ($p = .06$), y clase de Killip ≥ 2 ($p = .10$).

El grupo de pacientes con una FEVI $< 45\%$ tuvo una incidencia de ECF del 24% mientras que la incidencia de los pacientes con una FEVI $> 45\%$ fue del 2.5%, alcanzando esta diferencia significación estadística ($p = .005$). Con respecto a la incidencia de AQ-DQ (+), no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con/sin eventos (62% frente a 62%; $p = .75$).

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos con o sin eventos en el número de latidos promediados (311 ± 66 frente a 311 ± 106) ni en el nivel de reducción de ruido alcanzado ($.21 \pm .08$ frente a $.21 \pm .06 \mu V$).

La incidencia de PT, por los 3 métodos, en el subgrupo con eventos fue claramente superior que en el subgrupo sin eventos alcanzando esta diferencia significación estadística (87.5% frente a 51%; $p = .05$). Expresado de otra forma, la tasa de eventos en los pacientes con PT (+) fue del 16% frente al 6% en los pacientes con PT(-) ($p = .05$).

Los pacientes con eventos tuvieron valores medios ($\pm DE$) de BRS significativamente más bajos que los pacientes libres de eventos (2.9 ± 11 frente a 5.8 ± 3.9 mseg/mmHg) y ambos grupos, con/sin eventos, acusadamente más bajos que los controles (2.9 ± 11 y 5.8 ± 3.9 frente a 13.1

± 2.6 mseg/mmHg; $p < .0001$). Cuando la variable BRS se dicotomizó (>3 ó <3) se observó cómo el grupo con BRS <3.0 tuvo una significativa mayor tasa de eventos que el grupo con BRS >3.0 (33% frente al 9%; $p = .03$).

Análisis pronóstico discriminante multivariado. Con respecto a las variables clínicas, la máxima capacidad discriminante se obtiene con la asociación fibrinólisis (+) y clase de Killip ≥ 2 con una sensibilidad (S) del 37.5% (3/8), una especificidad (E) del 84% (51/61), un valor predictivo positivo (VPP) del 23% (3/13) y una seguridad predictiva (SP), es decir, con una capacidad para clasificar correctamente a los pacientes de un 78.25% (54/69).

La BRS, tomada de forma aislada, exhibe la mayor capacidad discriminante con un VPP del 33% (5/15) y una SP del 73% (36/49), seguida muy de cerca por la FEVI con un VPP del 24% (7/29) y una SP del 67% (46/69). Los potenciales tardíos por las 3 técnicas (PT) muestran los valores más débiles de VPP y la SP (16% y 52% respectivamente).

La combinación de FEVI y PT no aporta capacidad discriminante adicional con respecto a la exhibida por la FEVI tomada de forma aislada.

La combinación de la FEVI y de la BRS mejora la significación pronóstica de la FEVI aislada, pero no aporta capacidad clasificatoria adicional con respecto a la BRS sola.

La asociación de BRS y PT aumenta notablemente la capacidad discriminante de los pacientes para ECF con respecto a cada una de las variables por separado. Se comportan, además, como la pareja de variables con mayor poder predictivo de todas (VPP del 36% y SP del 79%).

Con la combinación de todas las variables resultantes de las pruebas se consigue una optimización ulterior de la capacidad discriminante (wilks'-lambda= .79). La significación pronóstica de la combinación es la siguiente: VPP del 50% (5/10), SP del 84 (41/49), S del 62% (5/8) y E del 88% (36/41).

CONCLUSIONES

PRINCIPALES

- 1.- La mitad de los eventos cardíacos finales que sufrieron los pacientes de nuestra serie se presentaron dentro de los 3 primeros meses postinfarto.
- 2.- El 50% de la muertes fueron de naturaleza súbita e inesperada.
- 3.- Las variables clínicas, aunque de fácil recogida, brindan escasa información pronóstica. Unicamente, el infarto sin Q, la clase de Killip ≥ 2 y la ausencia de fibrinólisis tuvieron una relación significativa con la aparición de eventos cardíacos finales.
- 4.- En pacientes con un IAM, la sensibilidad barorrefleja (BRS), determinada al alta de la unidad coronaria mediante el test de la fenilefrina, se encontró significativamente deprimida, cuando se la comparó con la de un grupo control. Dentro del grupo de pacientes con infarto, los que presentaron un evento cardíaco final tuvieron valores de BRS significativamente más bajos que aquellos que no los presentaron.

5.- La fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 45%, una BRS patológica (<3.0 mseg/mmHg) y la presencia de PT, determinados al alta de la UCIC, fueron, por éste orden, predictores univariados de eventos cardíacos finales en un grupo de 69 pacientes postinfarto.

6.- La utilidad de estos predictores para seleccionar subgrupos de pacientes postinfarto de alto riesgo, candidatos a tratamientos intervencionistas agresivos, está seriamente limitada por los modestos valores predictivos positivos que cada uno de ellos exhibe (16%, 24% y 33%, respectivamente). En consecuencia, es obligada una estrategia que contemple la combinación de varios predictores para, de esta forma, optimizar la capacidad predictiva.

7.- Al evaluar la significación pronóstica, mediante el análisis discriminante, de las diversas combinaciones de variables tomadas por parejas, encontramos que la combinación de BRS patológica (<3.0 mseg/mmHg) y presencia de PT, es la que mostró la mayor significación pronóstica de todas ellas, alcanzando un valor predictivo positivo del 36% y una seguridad predictiva del 79%.

8.- Finalmente, cuando se combinaron las 3 variables obtenidas de los tests efectuados, encontramos una importante mejoría ulterior en la capacidad predictiva para identificar a pacientes postinfarto en alto riesgo, alcanzándose un valor predictivo positivo del 50% y una seguridad predictiva del 84% ($p = .001$). Dicho en otras palabras, de los 10 pacientes de la serie que tuvieron las tres pruebas positivas, la mitad de ellos fallecieron o tuvieron una arritmia ventricular grave en su evolución posterior.

SECUNDARIAS

1.- La determinación de la BRS, mediante el test de la pendiente de fenilefrina, en pacientes con IAM, realizada el día del alta de la UCIC, es una prueba muy bien tolerada, segura y reproducible ($r = .86$), que actualmente puede hacerse de forma totalmente no invasiva.

2.- Los pacientes sometidos a fibrinólisis tuvieron una significativa menor incidencia de PT y de BRS patológica (<3.0 mseg/mmHg). Este hallazgo sugiere que el impacto favorable de la fibrinólisis sobre la supervivencia en pacientes postinfarto se ejercería, además de por la limitación en el tamaño del infarto, por el aumento de la estabilidad eléctrica del miocardio, a través de un doble efecto: evitando la aparición de sustrato arritmogénico y preservando la reactividad vagal protectora.

3.- La significativa influencia, observada en nuestro estudio, de la depresión severa de la función ventricular sobre la incidencia de PT y BRS patológica (<3.0 mseg/mmHg), sugiere la posibilidad de que ambas variables, además de marcadores de riesgo arrítmico, se comporten como indicadores de daño miocárdico extenso y tendencia aumentada hacia el deterioro progresivo de la función ventricular postinfarto.

4.- La adición de técnicas en el dominio de las frecuencias a la técnica convencional en el dominio del tiempo, tiene un efecto de potenciación de la capacidad de predicción de cada uno de ellas por separado. Esto podría deberse, básicamente, a la mejor detección de los PT que

tienen las técnicas de análisis en el dominio de las frecuencias sobre las técnicas en el dominio del tiempo en los infartos de cara anterior.

5.- Del conjunto de las técnicas de análisis de PT, la técnica en el dominio del tiempo es la que exhibe el mayor grado de reproductibilidad, tanto cualitativa como cuantitativa, seguida por el análisis de la turbulencia espectral y el mapeo espectral-temporal.

CONCLUSION FINAL

El uso combinado de la FEVI, estimada por ecocardiografía bidimensional, potenciales tardíos ventriculares, identificados mediante electrocardiografía de alta resolución y sensibilidad barorrefleja, determinada por el test de la fenilefrina, es una estrategia útil para la estratificación del riesgo postinfarto.

PARTE 8:
ABREVIATURAS
y
ACRONIMOS

AQ-DQ (+): Presencia de aquinesia y/o disquinesia.

AQ-DQ (-): Ausencia de aquinesia y/o disquinesia.

ARIAM: Arteria responsable del infarto.

ATE: Análisis de la turbulencia espectral.

ATRAMI: Acrónimo de *Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction*

BRS: *Baroreflex sensitivity* o sensibilidad barorrefleja.

CK: Enzima creatínfosfoquinasa.

CK-MB: Fracción miocárdica de la enzima creatínfosfoquinasa.

CASS: *Coronary Artery Surgery Study* o Estudio sobre Cirugía Arterial Coronaria.

CAST: *Cardiac Arrhythmia Supression Trial* o Estudio sobre Supresión de las Arritmias Cardiacas.

CONSENSUS: Acrónimo de *Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study*.

CVP: Contracciones ventriculares prematuras.

dB: Decibelio.

EB: Ecocardiografía bidimensional.

EKG: Electrocardiografía convencional.

EP: Estimulación programada del corazón.

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

FFT-PLUS: marca registrada del programa informático para el cálculo de la transformada rápida de Fourier (*Arrhythmia Research Technology*®, Inc, Austin, Texas, USA).

FV: Fibrilación ventricular.

GISSI: Acrónimo de *Gruppo Italiano per lo Studio della sopravvivenza nell'Infarto miocardio*.

GT: Gammagrafía con talio-201.

GTD: Gammagrafía con talio-dipiridamol.

GUSTO: Acrónimo de *Global Utilitation of Streptokinase and t-PA for Ocluded Coronary Arteries Study*.

HTA: Hipertensión arterial.

Hz: Hertzio.

IAM: Infarto agudo de miocardio.

ICM: *Inter-slice correlation mean* o media de los distintos coeficientes de correlación de Pearson entre cada segmento y su inmediato adyacente.

ICSD: *Inter-slice correlation standard desviation* o desviación estándar de los coeficientes de correlación de Pearson entre cada segmento y su inmediato adyacente.

ISIS: Acrónimo de *International Study of Infarct Survival*.

LAS40: Duración de las señales de baja amplitud $< 40 \mu\text{V}$.

LSC: *Low slice correlation ratio* o porcentaje de pares de segmentos adyacentes con coeficiente de correlación < 0.985 .

METS: Unidad metabólica de consumo de oxígeno.

MILIS: *Multicenter Investigation of the Limitations of Infarct Size* o Estudio Multicéntrico sobre Limitación del Infarto Agudo de Miocardio.

MPIP: *Myocardial Postinfarction Investigation Program* o Estudio Multicéntrico sobre Investigación del Infarto Agudo de Miocardio.

MCNS: Muerte cardiaca no súbita.

MCG: Muerte cardiaca global.

MSC: Muerte súbita cardiaca.

PE: Prueba de esfuerzo.

PES: Prueba de esfuerzo submáxima.

PEM: Prueba de esfuerzo máxima ó limitada por los síntomas.

PT: Potenciales tardíos ventriculares.

QRSf: Duración del QRS filtrado.

RCP-A: Reanimación cardiopulmonar avanzada.

RMS40: Raiz cuadrada de la media del voltaje en los últimos 40 mseg.

SAEKG: *Signal-averaged electrocardiography* o electrocardiografía da alta resolución con promediado de la señal.

SE: *Spectral entropy* o promedio de discordancia de cada segmento de tiempo comparado con un segmento imaginario "promedio".

STM: *Spectrotemporal mapping* o Mapeo espectrotemporal.

TAMI: Acrónimo de Thrombolysis and Angioplasty in Miocardial Infarction.

TIMI: Acrónimo de Thrombolysis In Myocardial Infarction.

TRF: Transformada rápida de Fourier.

TF: Test de la pendiente de fenilefrina.

TVS: Taquicardia ventricular sostenida.

TVNS: Taquicardia ventricular no sostenida.

VPP: Valor predictivo positivo.

VPN: Valor predictivo negativo.

SP: Seguridad predictiva.

UCIC: Unidad de cuidados intensivos coronarios.

PARTE 9:
BIBLIOGRAFIA

- 1) Bosch X, Vázquez A, López A. Pronóstico postinfarto: separando la isquemia del fallo cardíaco y la muerte. *Rev Esp Cardiol* 1993; 46: 540-43.
- 2) National Center for Health Statistics. *Monthly Vital Statistics Report*. Vol 36, No 13, July 29, 1988.
- 3) Graves EJ. 1989 *National Hospital Discharge Survey: Annual Summary, 1987*. National Center for Health Statistics. *Vital Health Statistics* 1987; 13 (99).
- 4) Barrado MJ, Medrano MJ, Almazán J. Mortalidad por cardiopatía en España: tendencia y distribución geográfica. *Rev Esp Cardiol* 1995; 48: 106-114.
- 5) Arós Borau F, Marrugat de la Iglesia J, Bayón Fernández J, Mayordomo López JA. Datos epidemiológicos y fisiopatología del infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 1994; (supl 1) 47: 11-16.
- 6) Paluzie G, Sans S, Puigdefábregas A, Balaguer Vintó I. Incidencia y tendencias del infarto agudo de miocardio en Cataluña: Datos del MONICA-Cataluña (1985-88). *Rev Lat Cardiol* 1992; 13:131.
- 7) Lown B, Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation* 1971; 44: 330-335.
- 8) Gillou RF. Sudden coronary death in the United States. *Circulation* 1989; 79: 756-765.
- 8a) Cosín J, Andrés F, Hernández A, Solaz J, Bayés A. A different prevalence of sudden death in different countries. *Cardiovasc Risk Factors* 1991; 1: 194-203.

- 9) Kannel WB, Sorlie P, McNamara PM. Prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1979; 44: 53-59.
- 10) Cruz-Fernández JM, Rojas J, López V et al. Estratificación del riesgo después del infarto agudo de miocardio. En: *El libro del año de Cardiología*. Editorial Saned, 1992; pp (375-386).
- 11) Savage DD, Castelli WP, Anderson SJ et al. Sudden unexpected death during ambulatory electrocardiographic Holter, the Framingham study. *Am J Med* 1983; 74:148-154.
- 12) Bayés de Luna A, Coumel P, Leclerc JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989; 151-159.
- 13) Norris RM, Brandt PWT, Caughey DE et al. A coronary prognostic index. *Lancet* 1969; 1: 274.
- 14) Théroux P, Waters DD, Halphen C et al. Prognostic value of exercise testing soon after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1979; 301:341-345.
- 15) Sanz G, Castañer A, Betriu A et al. Determinants of prognostic in survivors of myocardial infarction. A prospective clinical angiographic study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1065-1070.
- 16) The Multicenter Postinfarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 309: 331-336.
- 17) Jiménez RA and Myerburg RJ. Sudden cardiac death: magnitud of the problem, substrate/trigger interaction and population at high risk. *Cardiology Clinics* 1993; 11: 1-9.

- 18) Goldstein S. The necessity of a uniform definition of sudden coronary death: witnessed death within 1 hour of the onset of acute symptoms . *Am Heart J* 1982; 103: 156-159.
- 19) Gordon T, Kannel WB. Premature mortality from coronary heart disease. *JAMA* 1971; 215: 1617-1621.
- 20). Greene H, Richardson D, Barker AH, Roden DM, Capone RJ, Friedman LM, Gillespie MJ, Hillstrom AP, Verter and the CAPS Investigators. Classification of deaths after myocardial infarction as arrhythmic or nonarrhythmic. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1-6.
- 21) Vlay SC. Sudden cardiac death. En: *Cardiac Arrhythmias: a practical approach*. Nacarrelli GV (ed). Mount Kisco, NY, Futura Publishing Co., 1991.
- 22) Simson MB, Unteneker WJ, Spielman SR et al: The relation between late potentials on the body surface and directly recorded fragmented electrograms in patients with ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1983; 51: 105-112.
- 23) Simson MB: Noninvasive identification of patients at high risk for sudden cardiac death: Signal-average electrocardiography. *Circulation* 1992; 85 (supl I): 145-151.
- 24) Breithardt G, Borggrefe M, Haerten K. Role of programmed ventricular stimulation and noninvasive recording of ventricular late potentials for the identification of patients at risk of ventricular tachyarrhythmias after acute myocardial infarction. En: Zipes DP, Jalife J (eds). *Cardiac electrophysiology and arrhythmias*. Grune & Stratton. New York, 1985; pp (553-561).
- 25) Gomes JA, Winters SI, Martinson M et al. The prognostic significance of quantitative signal-averaged variables relative to clinical variables, site of

myocardial infarction, ejection fraction and ventricular premature beats: A prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 377-384.

26) Kuchar DL, Thoburn CW and Samuel NL. Prediction of serious arrhythmic events after myocardial infarction: signal-averaged electrocardiogram, Holter monitoring and radionuclide ventriculography. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 531-538.

27) Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, Malik et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 687-697.

28) Cripps TR, Bennett Ed Camm AJ, et al. High gain signal-averaged electrocardiogram combined with 24-hour monitoring in patients early after myocardial infarction for bedside prediction arrhythmic events. *Br Heart J* 1988; 60: 181-187.

29) Denniss AR, Richards DA, Cody DV. Prognostic significance of ventricular tachycardia and fibrillation induced at programmed stimulation and delayed potentials detected on the signal-averaged electrocardiograms of survivors of acute myocardial infarction. *Circulation* 1986; 74: 731-745.

30) El-Sherif N, Ursell SN, Bekheit S, et al. Prognostic significance of the signal-averaged electrocardiogram depends on the time of recording in the postinfarction period. *Am Heart J* 1989; 118: 256-264.

31) Wilber DJ, Garan H, Finkelstein et al. Out-of-hospital cardiac arrest: use of electrophysiologic testing in the prediction of long-term outcome. *N Engl J Med* 1988; 318: 19-24.

- 32) Morady F, Scheinman MM, Hess DS et al. Electrophysiologic testing in the management of survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol* 1983;51:85-89.
- 33) Richards DAB, Byth K, Ross DL et al. What is the best predictor of spontaneous ventricular tachycardia and sudden death after myocardial infarction? *Circulation* 1991; 83: 756-763.
- 34) Bhandari AK, Hong R, Kotlewski A. Prognostic significance of programmed stimulation in survivors of acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1989; 61: 410-416.
- 35) Marchlinski FE, Buxton AE, Waxman HL, Josephson ME. Identifying patients at risk of sudden death after myocardial infarction: values of the response to programmed stimulation, degree of ventricular ectopic activity and severity of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1983; 52: 1190-1196.
- 36) Roy D, Marchand E, Théroux P, Waters DD; Pelletier GB, Bourassa MG. Programmed stimulation ventricular in survivors of an acute myocardial infarction. *Circulation* 1985; 72: 487-494.
- 37) McAlpin RN. Cardiac arrest and sudden unexpected death in variant angina: complications of coronary spasm that can occur in the absence of severe coronary stenosis. *Am Heart J* 1993; 125:1011-1017.
- 38) Perper JA, Kuller LH, Cooper M. Arteriosclerosis of coronary arteries in sudden, unexpected death. *Circulation* 1975; 52(supl III): 25-33.
- 39) Davies MJ and Thomas A. Thrombosis and acute coronary artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984; 310: 1137-1140.

- 40) Weaver WD, Lorch GS, Alvarez HA et al. Angiographic findings and prognostic indicators in patients resuscitated from sudden cardiac death. *Circulation* 1976; 54: 895-902.
- 41) Sharma B, Asinger R, Francis G et al. Demonstration of exercise-induced painless in survivors of out-of-hospital ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* 1987; 59: 740-745.
- 42) Holmes JDR, Davis KB, Mock MB et al. The effect of medical and surgical treatment on subsequent sudden cardiac death in patients with coronary artery disease: a report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *Circulation* 1986; 73: 1254-1263.
- 43) Lewis HD, Davis JW, Archibald DG et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. *N Engl J Med* 1983; 309: 396-403.
- 44) β -Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality result. *JAMA* 1982; 247: 1707.
- 45) Moss AJ, Decamilla J, Engstrom F et al. The posthospital phase of myocardial infarction. Identification of patients with increased mortality risk. *Circulation* 1974; 49: 460-466.
- 46) Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg JD et al. Ventricular premature beats and mortality after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1977; 297: 750-757.
- 47) Kolter MN, Tabatznik B, Mower MN, Tominaga S. Prognostic significance of ventricular ectopic beats with respect to sudden death in the late postinfarction period. *Circulation* 1973; 47: 959-966.

- 48) Schultze RA, Strauss HW y Pitt B. Sudden death in the year following myocardial infarction. Relation to ventricular premature contractions in the late hospital phase and left ventricular ejection fraction. *Am J Med* 1977; 62: 192-198.
- 49) Mukharji J, Rude RE Poole WK and MILIS Study Group. Risk factors of sudden death after acute myocardial infarction: Two-years follow-up. *Am J Cardiol* 1984; 54: 31-36.
- 50) Eckberg DL, Halliwill JR, Smith ML and Minisi AJ: Autonomic complicity in catastrophic cardiac rhythms. En: *Cardiovascular reflex control in health and disease*. Hainsworth R and Mark AL (Eds.). WB Saunders. London 1993; pp 397-423.
- 51) Webb SW, Adgey AAJ and Pantridge JF: Autonomic disturbance at onset of acute myocardial infarction. *British Med J* 1972; 3: 89-92.
- 52) Lown B, Verrier RL: Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1976; 294: 1165-1170.
- 53) Han J, García de Jalón P, Moe GK: Adrenergic effects on ventricular vulnerability. *Cir Res* 1964; 14: 516-524.
- 54) Myers RW, Pearlman A, Hyman RM et al: Beneficial effects of vagal stimulation and bradycardia during experimental acute myocardial ischemia. *Circulation* 1974; 49: 943-947.
- 55) Inoue H, Zipes DP: Results of sympathetic denervation in the canine heart: Hypersensitivity that may be arrhythmogenic. *Circulation* 1987; 75: 877-887.

- 56) Malliani A, Schwartz PJ, Zanchetti A: Neural mechanism in life-threatening arrhythmias. *Am Heart J* 1980; 100: 705-715.
- 57) Lombardi F, Verrier RL, Lown B: Relationship between sympathetic neural activity and coronary dynamics and vulnerability to ventricular fibrillation during myocardial ischemia and reperfusion. *Am Heart J* 1983; 105: 958-965.
- 58) Leclercq JF, Maison Blanche P, Cauchemez B, Coumel P: Mechanism of sudden death during Holter monitoring: a study of 74 cases. En: *Cardiac Arrhythmias*. Bayés de Luna A, García Civera R, Cabades A (Eds). Oxford. Pergamon Press, 1988.
- 59) May GS, Eberlein KA, Furberg CD, Pasamani ER, De Mets DL: Secondary prevention after myocardial infarction: a review of long-term trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1982; 24: 331-352.
- 60) Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, et al: Decrease heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-262.
- 61) Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992; 85 [suppl I]: I-77-I-91.
- 62) La Rovere MT, Specchia G, Mortara A and Schwartz PJ: Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction: a prospective study. *Circulation* 1988; 78: 816-824.

- 63) Farrell TG, Paul V, Cripps TR et al: Baroreflex sensitivity and electrophysiological correlates in patients after myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: 945-952.
- 64) Farrell TG, Odemuyiwa O, Bashir Y et al: Prognostic value of baroreflex sensitivity testing after acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1992; 67: 129-137.
- 65) Fuster V: Manejo del enfermo con cardiopatía isquémica. En: *Cardiopatía Isquémica: Jornadas con el Dr. Fuster*. Pajarón A, San José JM, Vazquez de Prada JA (Eds). Ed. MCR, Barcelona 1991; pp (127-204).
- 66) Meissner MD, Akhtar M, Lehmann H: Nonischemic sudden tachyarrhythmic death in atherosclerotic heart disease. *Circulation* 1991; 84: 905-912.
- 67) Felices Nieto A: Valor pronóstico de la estimulación auricular asociada a un ejercicio isométrico (handgrip) y del estudio de la reserva coronaria en pacientes con infarto de miocardio no complicado. Tesis Doctoral. Universidad de Sevilla. 1992.
- 68) Brown KWG, McMillan RL, Forbath N, Melgrano F: Coronary unit: An intensive care center for acute myocardial infarction. *Lancet* 1963; 2: 349.
- 69) Day KW: An intensive coronary area. *Dis. Chest* 1963; 44: 423.
- 70) Forrester J, Diamong G, Chatterjee K et al. Medical therapy of acute myocardial infarction by the application of hemodynamic subsets. *N Engl J Med* 1976; 295: 1356-1362.

- 71) Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: final report of the GISSI study. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptocinasi nell'Infarto Miocardio. *Lancet* 1987; 2: 871-874.
- 72) Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin both or neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-2 Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2: 348-360.
- 73) Ahnve S, Gilpin E, Dittrich H et al: First myocardial infarction: Age and ejection fraction identify a low-risk group. *Am Heart J* 1988; 116: 925-932.
- 74) Kannell WB, Schatzkin A: Sudden death: Lesions from subsets in population studies. *J Am Coll Cardiol* 1985; 46: 141B-149B.
- 75) O'Rourke R: Risk stratification after myocardial infarction: Clinic overview. *Circulation* 1991; 84 (suppl I): 177-181.
- 76) Martín Huerta E, Valle Tudela V, Abeytua Jiménez M y componentes del Grupo de Estudio sobre Infarto de Miocardio de la Sección de Cardiopatía Isquémica y U.C. de la S.E.C. *Rev Esp Cardiol* 1994; 47: (supl I) 49-61.
- 77) Krone RJ: The role of risk stratification in the early management of a myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1992; 116: 223-237.
- 78) Arnold AER, Simoons ML, Detry JMR et al. Prediction of mortality following hospital discharge after thrombolysis for acute myocardial infarction: is there a need for coronary angiography?. *Eur Heart J* 1993; 14: 306-315.
- 79) The Multicenter Diltiazem Post-Infarction Research Group. The effect of Diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319: 385-382.

- 80) Norris RM, Brandt PWT, Caughey DE et al: A new coronary prognostic index. *Lancet* 1969; 1: 274-276.
- 81) Peel AAF, Semple T, Wang I et al: A coronary prognostic index for grading the severity of infarction. *Br Heart J* 1962; 24: 745-747.
- 82) Forrester JS, Diamond GA, Swan HJC: Correlative classification of clinical and hemodynamic function after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1977; 39: 137-145.
- 83) White HD, Norris RM, Brown MA et al: Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987; 1: 44-51.
- 84) Pierard LA, De Landsheere CM, Berthe C et al: Identification of viable myocardium by echocardiography during dobutamine infusion in patients with myocardial infarction after thrombolytic therapy: comparison with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1021-1031.
- 85) Iliceto S y Rizzon P: Stress echocardiography: ready for routine clinical use? *Eur Heart J* 1991; 12: 262-265.
- 86) López-Sendón J: Enfoque terapéutico después del infarto agudo de miocardio. Valoración del riesgo y prevención secundaria. En: *Infarto Agudo de Miocardio*. Caturla J (Ed). Barcelona. Editorial MCR, 1994.
- 87) Schuster EH and Bulkley BH: Early postinfarction angina: Ischemia at a distance and ischemia in the infarct zone. *N Engl J Med* 1981; 305: 1101-1105.

88) Velasco J, Tormo V, Ferrer LM: Early exercise test for evaluation long-term prognosis after uncomplicated myocardial infarction. *Eur Heart J* 1981; 2: 401-407.

89) Weld FM, Chou KL, Bigger JT, Rolnitzky LM: Risk stratification with low-level exercise testing 2 weeks after acute myocardial infarction. *Circulation* 1981; 64: 306-314.

90) Starling MR, Crawford MR, Kennedy GT: Exercise testing early after myocardial infarction: predictive value for subsequent unstable angina and death. *Am J Cardiol* 1980; 46: 909-914.

91) Gibson RS, Watson DD, Craddock GB et al: Prediction of cardiac events after uncomplicated myocardial infarction: A prospective study comparing pre-discharge exercise thallium-201 and coronary angiography. *Circulation* 1983; 63: 321-336.

92) Krone JR, Gillespie JA, Weld FM, Miller JP, Moss AJ and Multicenter Postinfarction Research Group: Low-level exercise after myocardial infarction: usefulness in enhancing clinical risk stratification. *Circulation* 1985; 71: 80-90.

93) Fioretti P, Brower RW, Simoons ML, Boss RJ et al: Prediction of mortality during the first year after acute myocardial infarction from clinical variables and stress test at hospital discharge. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1313-1318.

94) Moss AJ, DeCamilla J, Engstrom F et al: The posthospital phase of myocardial infarction. Identification of patients with increased mortality risk. *Circulation* 1974; 49: 460-466.

- 95) Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg JD et al: Ventricular premature beats and mortality after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1977;297: 750-757.
- 96) Kolter MN, Tabatznik B, Mower MN, Tominaga S: Prognostic significance of ventricular ectopic beats with respect to sudden death in the late postinfarction period. *Circulation* 1973; 47: 959-966.
- 97) Lown B, Wolf: Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation* 1971; 48: 130-142.
- 98) Myerburg RJ, Kessler KM, Luceri RM et al: Classification of ventricular arrhythmias based on parallel hierarchies of ventricular frequency and form. *Am J Cardiol* 1984; 54: 1355-1358.
- 99) Ip JH, Winters SL and Gomes JA: Risk stratification post myocardial infarction identification of patients at high risk of sudden cardiac death. **En: *Signal averaged electrocardiography: Concept, Methods and Applications*. Gomes JA (Ed). Kluwer Academic Publishers. London 1994 (pp 459-468).**
- 100) CAST Investigators. Preliminary report: Effect on encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 321: 40
- 101) De Busk RF, Blomqvist CG, Kouchoukos NT et al: Identification and treatment of low-risk patients after acute myocardial infarction and coronary-artery bypass graft surgery. *N Engl J Med* 1986; 314: 161-166.
- 102) ACC/AHA Task Force Report: Guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 249-292.

103) Schulman SP, Achuff SC, Griffith LSC et al: Prognostic cardiac catheterization variable in survivors of acute myocardial infarction: a five-years prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 1164-1172.

104) Vlay SC, Buerger L, Vlay LC, Yen O et al: Prediction of sudden cardiac arrest: Risk stratification by anatomic substrate. *Am Heart J* 1993; 126: 807-815.

105) Pfeffer MA, Braunwald E: Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81: 1161-72.

106) Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE et al: Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319: 80-86.

107) Fuster V, Badimón L, Badimón JJ et al: Mechanisms of disease: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (two parts). *N Engl J Med* 1992; 326: 242-251 y 310-319.

108) De Franco AC, Topol EJ: Angiographic strategies for myocardial infarction. **En:** *Management of Acute Myocardial Infarction*. Julian D and Braunwald E (Eds). WD Saunders 1994. pp (107-146).

109) Kulik DL, Rahimtoola SH: Risk stratification in survivors of acute myocardial infarction: routine cardiac catheterization and angiography is reasonable approach in most patients (Editorial). *Am Heart J* 1991; 641-656

110) Rogers W, Babb J Baim D et al for the TIMI-II investigators: Selective versus routine predischage coronary arteriography after therapy with tissue-type plasminogen-activator, heparin and aspirin for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1007-1016.

111) Simoons ML, Arnold AER, Betriu A et al: Thrombolysis with tissue plasminogen activators in acute myocardial infarction: No additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty. *Lancet* 1988; i: 197-203.

112) Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ et al: Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988; 78: 1157-1166.

113) Domingo E, Bermejo B, Candell-Riera J et al: Cost-benefit analysis of several prognostic strategies after a non complicated myocardial infarction. *Eur Heart J* 1992; 13 (Abstract Suppl): 306.

114) Figueredo V, Cheitlin MD: Risk stratification in postinfarction patients. **En:** *Management of Acute Myocardial Infarction*. Julian D and Branwald E (Eds). WD Saunders 1994. pp (107-146).

115) Topol EJ, Holmes DR, Rogers WJ: Coronary angiography after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1991; 114: 877-885.

116) Cairns Ja, Connolly SJ, Robert R. Post-myocardial infarction mortality in patients with ventricular premature depolarizations. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Pilot Study. *Circulation* 1991; 84: 550-557.

117) Buxton AE, Fisher JD, Josephson ME, Lee KL, Pryor DB, Prytowsky EN, Simson MB, DiCarlo L, Echt DS, Packer D, Greer GS, Talajic M, the MUSTT Investigators: Prevention of sudden death in patients with coronary disease: The Multicenter Nonsustained Tachycardia Trial (MUSTT). *Prog Cardiovasc Dis* 1993; 36: 215-226.

118) Gardner PI, Ursell PC, Fenoglio JJ, Wit AL. Electrophysiologic and anatomic basis for fractionated electrograms recorded from healed myocardial infarcts. *Circulation* 1985; 72: 596-611.

119) Perry NW, Childers DG: The human visual evoked response: Method and theory. Springfield, IL. Charles C Thomas, 1969.

120) Han J: Mechanisms of ventricular arrhythmias associated with myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1969; 24: 800-805.

121) Berbari EJ, Lazzara R, Samet P, Scherlag BJ: Non invasive technique for detection of electrical activity during the P-R segment. *Circulation* 1973; 48: 1005-1010.

122) Flowers NC, Horan LG: His-bundle and bundle branch recordings from the body surface. *Circulation* 1973; 48 (Suppl IV) IV: 102.

123) Wajszczuk WJ, Sopczyk MJ, Moskowitz MS et al: Non- invasive recording of His-Purkinje activity in man by QRS-triggered signal averaging. *Circulation* 1978; 58: 95-101.

124) Boineau JP, Cox JL: Slow ventricular activation in acute myocardial infarction: a source of reentrant premature ventricular contraction. *Circulation* 1973; 48: 702-713.

125) Waldo AI, Kaiser GA: Study of ventricular arrhythmias associated with acute myocardial infarction in the canine heart. *Circulation* 1973; 47: 1220-1228.

126) El-Sherif N, Scherlag BJ, Lazzara R et al: Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. I. Conduction characteristics in the infarction zone. *Circulation* 1977; 55: 686-702.

- 127) El-Sherif N, Scherlag BJ, Lazzara R et al: Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. II. Patterns of initiation and termination of reentry. *Circulation* 1977; 55: 702-719.
- 128) Josephson ME, Horowitz LN, Frarshidi A, Spear JF et al: Recurrent sustained tachycardia. 1. Mechanisms. *Circulation* 1978; 57: 431-437.
- 129) Josephson ME, Horowitz LN, Frarshidi A, Spear JF et al: Recurrente sustained tachycardia. 2. Endocardial mapping. *Circulation* 1978; 57: 440-449.
- 130) Josephson ME, Horowitz LN, Frarshidi A, Spear JF et al: Continuous local electrical activity. A mechanism of recurrent ventricular tachycardia. *Circulation* 1978; 57: 659-665.
- 131) Berbari EJ, Sherlag BJ, Hope R et al: Recordings from the body surface of arrhythmogenic ventricular activity during the ST segment. *Am J Cardiol* 1978; 41: 697-704.
- 132) Simson MB. Use of signal in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation* 1982; 64: 235-242.
- 133) Breithardt G, Borggrefe M. Recent advances in the identification of patients at risk of ventricular tachyarrhythmias: role of ventricular late potentials. *Circulation* 1987; 75: 1091-1096.
- 134) Gomes JA, Mehra R, Barreca P et al. Quantitative analysis of the high-frequency components of signal-averaged QRS complex in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation* 1985; 72: 105-112.

- 135) Kuchar L, Thorburn CW, Sammel NL. Late potentials detected after myocardial infarction: natural history and prognostic significance. *Circulation* 1987; 74: 1280-1289.
- 136) Cain ME, Ambos HD, Witkoski FX et al. Fast-Fourier transform analysis of signal-averaged electrocardiograms for identification of patients prone to sustained ventricular tachyarrhythmia. *Circulation* 1984; 69: 711-720.
- 137) Haberl R, Jilge G, Pultar et al. Spectral mapping of the electrocardiogram with Fourier transform of identification of patients with sustained ventricular tachycardia and coronary disease. *Eur Heart J* 1989; 10:316-322.
- 138) Kelen GJ, Henkin R, Starr AM et al. Spectral turbulence analysis of the signal-averaged electrocardiogram and its predictive accuracy for inducible sustained monomorphic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1991; 67: 965-975.
- 139) Breithardt G, Cain ME, El-Sherif N et al. Standard for analysis of ventricular late potentials using high resolution or signal-averaged electrocardiography: A Statement by a Task Force Committee of the European Society of Cardiology, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 999-1006.
- 140) Cardinal R, Savard P, Carson DL, Perry JB et al. Mapping of ventricular tachycardia induced by programme stimulation in canine preparations of myocardial infarction. *Circulation* 1984; 70: 136-148.
- 141) Wellens HJ, Düren DR, Lie KI. Observations on mechanisms of ventricular tachycardia in man. *Circulation* 1976; 54: 237-244.

- 142) Klein H, Karp RB, Kouchoukos NT et al. Intraoperative electrophysiologic mapping of the ventricles during sinus rhythm in patients with previous myocardial infarction. Identification of the electrophysiologic substrate of ventricular arrhythmias. *Circulation* 1982; 66: 847-853.
- 143) Hanna MS, Josephson ME: Mecanismos de la taquicardia ventricular en la coronariopatía crónica del ser humano. **En:** *Muerte Cardíaca Súbita*. Josephson ME (Ed). Editorial JIMS, Barcelona, 1994; pp (81-127).
- 144) Josephson ME: Recurrent tachycardia ventricular. **En:** *Clinical Cardiac Electrophysiologic: Thechniques and Interpretations*. Josephson ME (Ed), Lea and Febiger 1993; pp (417-615).
- 145) Gardner P, Ursell PC, Fenoglio JJ et al. Electrophysiological and anatomical basis for fractionated electrograms recorded from healed myocardial infarcts. *Circulation* 1985; 72: 596-611.
- 146) Surawicz B: Dispersion de la refractoriness in ventricular arrhythmias. **En:** *Cardiac Electrophysiology: from cell to bedside*. Zipes D, Jalife J (Eds). WB Saunders, Philadelphia, 1990; pp (377-385).
- 147) Simson MB, Untereker WJ, Spielman SR et al. Relation between late potentials on the body surface and directly recorded fragmented electrocardiogram in patients with ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1983; 51: 105-112.
- 148) Berbari EJ, Lander P: The methods and analysis of the signal averaged ECG. **En:** *Signal averaged electrocardiography: Concept, Methods and Applications*. Gomes JA (Ed). Kluwer Academic Publishers, London 1994; (pp 459-468).

149) Winters SL, Gomes JA. A practical guide to signal-averaged electrocardiography and late potential analysis. Arrhythmia Research Technology, Inc (Ed). Austin, Texas, 1990.

150) Cain ME, Ambos HD, Witkowski FX, Sobel BR. Fast-Fourier transform analysis of signal-averaged electrocardiograms for identification of patients prone to sustained ventricular tachycardia. *Circulation* 1984; 69: 711-720.

151) Buckingham TA, Thessen CC, Stevens LL, Redd RM, Kennedy HL. Effect of conduction defects on the signal-averaged electrocardiographic determination of late potentials. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1265-1271.

152) McGuire M, Kuchar D, Ganis J et al. Natural history of late potential in the first ten days after acute myocardial infarction and relation to early ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1187-1190.

153) El Sherif N, Ursell SN, Bekheit S. Prognostic significance of the signal-averaged ECG depends on the time of recording in the postinfarction period. *Am Heart J* 1989; 118: 256-264.

154) McClements BM, MacKenzie G, Adgey AAJ. Evolution of the late potentials on the signal-averaged electrocardiogram after acute myocardial infarction: implications for optimum recording time. *Europace`93*, abs n°393. *PACE* 1993; 16: 1210.

155) Gang ES, Lew AS, Hong M et al. Decreased incidence of ventricular late potentials after successful thrombolysis therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 721-726.

156) Chillou C, Sadoul N, Briançon S et al. Factors determining the occurrence of late potentials on signal-averaged electrocardiogram after a

first myocardial infarction: A multivariate analysis. *J Am Coll Cardiol* 1991, 18: 1638-1642.

157) McClements BM, Adgey AA. Value of signal-averaged electrocardiography, Holter monitoring and clinical variables for prediction of arrhythmic events in survivor of acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *JACC* 1993; 21: 1419-27.

158) Malik M, Kulakowski P, Odemuyiwa O et al. Effect of thrombolysis therapy on the predictive value of signal-averaged electrocardiography after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 70: 21-25.

159) Denes P, El-Sherif N, Katz R et al. Prognostic significance of signal-averaged electrocardiogram after thrombolysis therapy and/or angioplasty during acute myocardial infarction (CAST substudy). *Am J Cardiol* 1994; 74: 216-220.

160) Breithard G, Borggrefe M, Fetsch T, Budde T. New stratification after myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17: S82-S86.

161) Gomes JA, Winters SI, Stewart D et al. Optimal bandpass filters for time-domain analysis of the signal-averaged electrocardiogram. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1290-1298.

162) Gomes JA, Winters SL, Ip JH, Kjellgren O. The signal-averaged ECG in patients with sustained ventricular tachycardia in the setting of coronary artery disease. *En: Signal averaged electrocardiography: Concept, Methods and Applications*. Gomes JA (Ed). Kluwer Academic Publishers. London 1994 (pp 311-326).

163) Freedman RA, Gillis AM, Keren A et al. Signal-averaged electrocardiographic late potentials in patients with ventricular fibrillation or

tachycardia ventricular: Correlation with clinical arrhythmia and electrophysiologic study. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1350-1353.

164) Denniss AR, Holley LK, Cody DV et al. Ventricular tachycardia and fibrillation: Differences in ventricular activations times and ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 606 (abstr).

165) Breithard G, Borggreffe M. Pathophysiological mechanism and clinical significance of ventricular late potentials. *Eur Heart J* 1986; 7: 364-385.

166) Dolack GI, Callehan DB, Bardy GH et al. Signal-averaged electrocardiographic late potentials in survivors of out-of-hospital ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1102-1109.

167) Cain ME, Lindsay D, Ambos HD. Value of frequency domain analysis in identifying patients with ventricular tachyarrhythmias. En: *High Resolution Electrocardiography*. El-Sherif, Turito G (Eds). Futura Publishing Co. Mount Kisko, NY, 1992; pp (593- 608).

168) Haberl R, Jilge G, Steinbigler P et al. Spectro-temporal mapping of the surface electrocardiogram. En: *High Resolution Electrocardiography*. El-Sherif, Turito G (Eds). Futura Publishing Co. Mount Kisko, NY, 1992; pp (635- 642).

169) Kelen GJ, Henkin R, Starr AM et al. Spectral turbulence analysis of the signal-averaged electrocardiogram and its predictive accuracy for inducible sustained monomorphic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1991; 67: 965-975.

170) Kelen GJ, Henkin R, Starr AM et al. Improved noninvasive identification of the substrate for inducible sustained monomorphic tachycardia by spectral

turbulence analysis. En: *High Resolution Electrocardiography*. El-Sherif, Turito G (Eds). Futura Publishing Co. Mount Kisko, NY, 1992; pp (593- 608).

171) Morady F, Scheinman MM, Hess DC et al. Electrophysiologic testing in the management of survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol* 1983; 52: 85-89.

172) Ruskin JN. Role of invasive electrophysiologic testing in the evaluation and treatment of patients at high risk for sudden cardiac death. *Circulation* 1992; 85 (suppl I): 152-159.

173) Sanjuán R, Morell S, Samper J et al. Incidencia y significado de los potenciales tardíos en pacientes con muerte súbita abortada. *Rev Esp Cardiol* 1994; 47: 157-164.

174) Nalos PC, Gang ES, Mandel WJ et al. The signal-averaged electrocardiogram as a screening test for inducibility of sustained ventricular tachycardia in high risk patients: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 539-548.

175) Turitto G, Fontaine JM, Ursell SN et al. Value of signal-averaged electrocardiogram as a predictor of the results of programmed stimulation in nonsustained ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1272-1278.

176) García Civera R, Fenollar Aparicio JV, Ruiz Granell R et al. Syncope of arrhythmic origin. Diagnostic possibilities. En: *Cardiac Arrhythmias*. Bayés de Luna A, García Civera R, Cabades A (Eds). Oxford. Pergamon Press, 1988. pp (419-433).

177) McAnulty. Syncope. En: *Cardiac Arrhythmias: a practical approach*. Nacarrelli GV (ed). Mount Kisco, NY, Futura Publishing Co., 1991. pp (377-396).

- 178) Gomes JA, Winters SL, Martinsson M. The signal-averaged ECG in the diagnosis of syncope. **En:** *Signal-averaged electrocardiography: Concept, Methods and Applications*. Gomes JA (Ed). Kluwer Academic Publishers. London 1994 (pp 389-398).
- 179) Gibson TC, Heitzman MR. Diagnosis efficacy of 24-hour electrocardiographic monitoring for syncope. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1013-1018.
- 180) Bass EB, Elson JJ, Fogoros RN et al. Long-term prognosis of patients undergoing electrophysiologic studies for syncope of unknown origin. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1186-1194.
- 181) Kuchar DL, Thorburn CW, Sammel NL. Signal-averaged electrocardiogram for evaluation of recurrent syncope. *Am J Cardiol* 1986; 58: 949-953.
- 182) Gang ES, Peter T, Rosenthal ME et al. Detection of late potentials on the surface electrocardiogram in unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1986; 58: 1014-1020.
- 183) Winters SL, Stewart D, Gomes JA et al. Signal-averaging of the QRS complex predicts inducibility of ventricular tachycardia in patients with syncope of unknown origin: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 775-781.
- 184) Vatterot PJ, Hammill SC, Bailey KR et al. Signal-averaged electrocardiography: A new noninvasive test to identify patients at risk for ventricular arrhythmias. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 931-942.
- 185) Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C. Papel del sistema nervioso vegetativo en la muerte súbita. **En:** *Muerte Súbita Cardíaca*. Josephson ME (Ed). Editorial Jims SA, Barcelona, 1994; pp (17-36).

- 186) Chorro FJ, Sanchiz J, Martínez ML. Arritmias cardíacas y sistema nervioso autónomo. En: *El libro del año de Cardiología*. Editorial Saned, 1992; pp (105-116)
- 187) Adgey AJ, Geddes JS, Mulholland HC et al. Incidence, significance and management of early bradyarrhythmia complicating acute myocardial infarction. *Lancet* 1968; 2:1097- 1102.
- 188) Roberts WC. Muerte súbita cardíaca: causas diversas con un enfoque en la cardiopatía aterosclerótica. En: *Muerte Cardíaca Súbita*. Josephson ME (Ed). Editorial JIMS, Barcelona, 1994; pp (1-15).
- 189) Lown B. Mental stress, arrhythmias and sudden death. *Am J Med* 1982; 72: 177-185.
- 190) Zipes DP. The long QT interval syndrome. A rosetta stone for sympathetic related ventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1991; 84: 1414-1419.
- 191) Schwartz PJ, Locati EH, Moss AJ et al. Left cardiac sympathetic denervation in the therapy of the congenital long QT syndrome: A worldwide report. *Circulation* 1991; 84: 503-509.
- 192) Levy MN, Zieske H: Autonomic control of cardiac pace-maker activity and atrioventricular transmission. *J Appl Physiol* 1969; 27: 465-472.
- 193) Stramba-Badiale M, Vanoli E, De Ferrari GM et al. Sympathetic-parasympathetic interaction and accentuated antagonism in conscious dogs. *Am J Physiol* 1991; H 335-H 340.

- 194) Korner PI, West MJ, Shaw J et al. Steady-state properties of the baroreceptors-heart rate reflex in essential hypertension in man. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1974; 1: 65-76.
- 195) Smyth HS, Sleight P, Pickering GW. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man: A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ Res* 1969; 24: 109-121.
- 196) Vanoli E, La Rovere MT, Mortara A, Schwartz PJ. Methods for assessment of vagal reflexes. **En:** *Vagal control of the heart: experimental basis and clinical implications*. Levy MN y Schwartz PJ (Eds). Futura Publishing Co. Inc. 1994. pp (455-480).
- 197) Ewing DJ, Neilson JMM, Travis P. New method for assessing cardiac parasympathetic using 24-hour electrocardiogram. *Br Heart J* 1984; 52: 396-402.
- 198) Akselrod S, Gordon FA, Ubel DC et al. Power spectral analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213: 220-223.
- 199) Pomeranz B, MacAulay RBJ, Caudill MA et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; H151-H153.
- 200) Bigger JT Jr, Schwartz PJ. Markers of vagal activity and the prediction of cardiac death after myocardial infarction. **En:** *Vagal control of the heart: experimental basis and clinical implications*. Levy MN y Schwartz PJ (Eds). Futura Publishing Co, Armonk, 1994; pp (455-480).
- 201) Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr et al. The multicenter postinfarction research group: Decreased heart rate variability and its association with

increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-262.

202) Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC et al. Frequency domain measures of heart variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164-171.

203) Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC et al. Time course of recovery of heart period variability after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1643-1649.

204) Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC et al. Correlation among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 69: 891-898.

205) Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC et al. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 1939-1943.

206) Dreifus LS, Agarwal JB, Botvinick EH. Heart rate variability for risk stratification of life-threatening arrhythmias. American College of Cardiology cardiovascular technology assessment committee. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 948-950.

207) Casolo GC, Stroder P, Signorini C, Calzolari F, Zuchini M, Balli E et al. Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 2073-2079.

208) Klienze MG, Fergusson DW, Birkett CL, Myers GA, Berg WJ, Mariano DJ. Clinical, hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 69: 761-767.

- 209) Bigger JT Jr, La Rovere MT, Steinman RC, Fleiss JL, Rottman JN, Rolnitzki LM. Comparison of baroreflex sensitivity and heart period variability after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1511-1518.
- 210) Hohnloser SH, Kligenheben T, van de Loo A, Hablawetz E, Hanjörg J, Schwartz. Reflex versus tonic vagal activity as a prognostic parameter in patients with sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *Circulation* 1994; 89: 1068-1073.
- 211) Schwartz PJ, Billman GE, Stone HL. Autonomic mechanisms in ventricular fibrillation induced by myocardial ischemia during exercise in dogs with healed myocardial infarction. An experimental preparation for sudden cardiac death. *Circulation* 1984; 69: 780-790.
- 212) De Ferrari GM, Vanoli E, Stramba-Badiale M et al. Vagal reflexes and survival during acute myocardial ischemia in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Am J Physiol* 1991; 261: H63-H69.
- 213) Vanoli E, De Ferrari GM, Stramba-Badiale M et al. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circ Res* 1991; 68: 1471-1481.
- 214) De Ferrari GM, Salvati P, Grossoni M et al. Pharmacologic modulation of the autonomic nervous system in the prevention of sudden cardiac death. A study with propranolol, methacolina and oxotremorine in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 283-290.
- 215) Hull SS Jr, Vanoli E, Adamson PB et al. Exercise training confers anticipatory protection from sudden death during acute myocardial ischemia. *Circulation* 1994; 89: 548-552.

- 216) Hull SS, Vanoli E, Adamson PB et al. Do increases in markers of vagal activity imply protection from sudden death? The case of scopolamine. *Circulation* 1995; 91: 2516-2519.
- 217) Hull SS, Evans AR, Vanoli E et al. Heart rate variability before and after myocardial infarction in conscious dogs at high and low risk of sudden death *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:978-988.
- 218) La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI et al for the ATRAMI investigators. Prognostic value of depressed baroreflex sensitivity. The ATRAMI Study. *Circulation* 1995; 92: 3246 (suppl). Abstrac.
- 219) Glancy JM, Garratt CJ, Woods KL et al. Dispersión del QT y mortalidad tras el infarto agudo de miocardio. *The Lancet (Ed. Esp.)* 1995; 27: 152-156.
- 220) Pedretti R, Etro MD, Laporta M et al. Prediction of late arrhythmic events after acute myocardial infarction from combined use of noninvasive prognostic variables and inducibility of sustained monomorphic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1993, 71: 1131-1141.
- 221) Gibson RS, Bishop HL, Stamm RB et al. Values of early two-dimensional echocardiography in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1110-1118.
- 222) Greene H, Richardson D, Barker AH, Roden DM, Capone RJ, Friedman LM, Gillespie MJ, Hollstrom AP, Verter and the CAPS Investigators. Classification of deaths after myocardial infarction as arrhythmic or nonarrhythmic. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1-6.
- 223) Borgrefee M, Schäfer J, Breithard G. Postinfarction Late Potential study (PILP study). prognostic significance of ventricular late potentials (abstract). *Circulation* 1990; 82 (suppl III), III-356.

- 224) Antman EM. General hospital management of myocardial infarction. **En:** *Management of Acute Myocardial Infarction*. Julian D and Braunwald E (Eds). WD Saunders, London, 1994; pp (107-146).
- 225) González-Cocina E, Sáenz de la Calzada C, García Alcántara A et al. Diferencias en la predicción de mortalidad y complicaciones no fatales postinfarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 1993; 46: 531-543.
- 226) Swedberg K, Kjeshus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H, on behalf of the COSENSUS II Study Group. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1992; 327: 678-684.
- 227) Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ et al. Predictors of 30-days mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from a international trial of 41021 patients. *Circulation* 1995; 91: 1659-1668.
- 228) Braunwald E, Kim CB. Late establishment of patency of the infarct-related artery. **En:** *Management of Acute Myocardial Infarction*. Julian D and Braunwald E (Eds). WD Saunders, London, 1994; pp (157-162).
- 229) Wiener I, Mindich B, Pitchon R. Determinants of ventricular tachycardia in patients with ventricular aneurysm: results of intraoperative epicardial and endocardial mapping. *Circulation* 1982; 65: 856-861.
- 230) Force T, Kemper A, Leavitt M et al. Acute reduction in functional infarct expansion with late coronary reperfusion: assesment with quantitative two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 192-200.

- 231) Aguirre FV, Kern MJ, Hsia J et al. Importance of myocardial infarct artery patency on the prevalence of ventricular arrhythmia and late potentials after thrombolysis in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1410-1416.
- 232) Lee CD, Cerqueira MD, Litwin PE. The prevalence of late potentials reflects infarct size following rt-PA for acute myocardial infarction. *Circulation* 1992; 86: (suppl I) I-526.
- 233) Morris JL, Zaman AG, Cowan JC. Significance of late potential following thrombolysis. *Circulation* 1992; 86: (suppl I) I-527.
- 234) Vatterot PJ, Hammill SC, Bailey KR et al. Late potentials on signal-averaged electrocardiograms and patency of the infarct-related artery in survivors of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 330-337.
- 235) Pedretti R, Laporta A, Etró E et al. Influence of thrombolysis on signal-averaged electrocardiogram and late arrhythmic events after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 69: 866-872.
- 236) Lacroix D, Kacet S, Lekieffre J. Signification pronostique et évolution des potentiels tardifs après pontage aortocoronaire. Etude prospective chez 100 patients. *Arch Mal Coeur* 1991; 84: 71-76.
- 237) Breithardt G, Borggrefe M, Karbenn U et al. Prevalence of late potentials in patients with and without ventricular tachycardia: correlation with angiographic findings. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1932-1937.
- 238) Zaman AG, Morris JL, Smyllies JH et al. Late potentials and ventricular enlargement after myocardial infarction. A new role for high-resolution electrocardiography?. *Circulation* 1993; 88: 905-914.

239) Junker A, Ahlquist P, Thayssen P et al. Ventricular late potentials and left ventricular function after early enalapril treatment in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; 76: 1300-1301.

240) Camm AJ, Fei L. Risk stratification following myocardial infarction: Heart rate variability and other risk factors. En: *Heart rate variability*. Malik M, Camm AJ (Eds). Futura Publishing Company. Armonk, NY, 1995; pp (369-392).

241) El-Sherif N, Denes P, Katz R, Capone R, Mitchell B, Carlson M, Reynolds-Haertle R, for the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial/Signal-Averaged Electrocardiogram (CAST/SAEKG) Substudy Investigators. Definition of the best prediction criteria of the time domain signal-averaged electrocardiogram for serious arrhythmic events in the postinfarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 908-914.

242) Steinberg JS, Bigger JT Jr. Importance of endpoint of noise reduction in analysis of the signal-averaged electrocardiogram. *Am J Cardiol* 1989; 63: 556-560.

243) Dunbar DN, Denes P. Operational aspects of signal-averaged electrocardiography. *Prog Cardiovasc Dis* 1993; 25:329-348.

244) Caref EB, Turitto G, Ibramin BB. Role of bandpass filters in optimizing the value of the signal-averaged electrocardiogram as a predictor of the results of programmed stimulation. *Am J Cardiol* 1989; 64: 16-26.

245) Borasteros C, Lázaro, J, Ascensión A, et al. Late potentials after AMI, implications for the first year (Abstrac). *PACE* 1993; 16 (suppl II): II-1210.

- 246) El-Sherif. High resolution electrocardiography. En: *Noninvasive electrocardiography : Clinical aspects of Holter monitoring*. Moss A J, Stern S (Eds). WD Saunders. London. 1995, pp (249-253).
- 247) Nogami A, Iesaka Y, Akiyama J et al. Combined use of time and frequency domain variables in signal-averaged ECG as a predictor of sustained monomorphic ventricular tachycardia in myocardial infarction. *Circulation* 1992; 86: 780-789.
- 248) Ahuja RK, Turitto G, Caref EB et al. Combined time domain and spectral turbulence analysis of signal-averaged electrocardiogram improve its predictive accuracy in post-infarction patients. *J Electrocardiol* 1994; 27 (suppl): 206-209.
- 249) Engel TB, Pierce DL, Murphy SP. Variation in late potentials and the reproducibility of their measurement. *Prog Cardiovasc Dis* 1993; 25: 247-262.
- 250) Sager PT, Widerhorn J, Pascual M, Leon C et al. A prospective evaluation of immediate reproducibility of the signal-averaged ECG. *Am Heart J* 1991; 121: 1671-1678.
- 251) Seifert T, Karbenn U, Borggreffe M et al. Reproducibility of signal-averaging for detection of late potentials in the time-domain. *PACE* 1993; 16: 54-61.
- 252) Denes P, Santarelli P, Hauser RG et al. Quantitative analysis of the high frequency components of the terminal portion of the body surface QRS in normal subjects and in patients with ventricular tachycardia. *Circulation* 1983, 76: 1129-1138.

253) Malik M, Kulakowski P, Poloniecki J et al. Frequency versus time domain analysis of signal-averaged electrocardiogram. I. Reproducibility of the results. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 127-134.

254) Kulakowski P, Malik M, Staunton A et al. Frequency versus time analysis of signal-averaged electrocardiogram: reproductibility of the spectral turbulence analysis. *PACE* 1993; 16: 1027-1036.

255) Vázquez R, Caref E, Torres F et al. Short-term reproductibility of time-domain, spectral temporal mapping, and spectral turbulence analysis of the signal-averaged electrocardiogram in normal subjects and patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1995; 130: 1011-1019.

256) García F, Vazquez R, Fajardo J et al. Sensibilidad barorrefleja y arritmias ventriculares malignas en la fase aguda de pacientes con infarto de miocardio. *Med Intensiva* 1996; 20: 20-25.

257) Smith NT, Wesseling KH, DeWit B. Evaluation of two prototype devices producing noninvasive, pulsatile, calibrated, blood pressure measurement from a finger. *J Clin Monit* 1985; 1: 17-29.

258) La Rovere MT, Mortara A, Bigger JT Jr et al for the ATRAMI investigators. Reability of non-invasive asesment of baroreflex sensitivity after myocardial infarction. ATRAMI study (abstract 1391). *Eur Heart J* 1993; 14 (suppl): 253.

259) Osculati G, Grassi C, Giannattasio G et al. Early alterations of the baroreceptor control of heart rate in patiens with acute myocardial infarction. *Circulation* 1990, 939-948.

260) Gribbin B, Pickering Tg, Sleight et al. Effect of age and blood pressure on baroreflex sensitivity in man. *Cir Res* 1971; 29: 424-431.

261) Gozna ER, Marble AE, Shaw A et al. Age-related changes in the mechanics of the aorta and pulmonary artery of man. *J Appl Physiol* 1974; 36: 407-411.

262) Parmer RJ, Cervenka JH, Stone RA. Baroreflex sensitivity and heredity in essential hypertension. *Circulation* 1992; 85: 496-503.

263) Vanoli E, La Rovere MT, Mortara A, Schwartz PJ. Methods for assesment of vagal reflexes. En: *Vagal control of the heart: Experimental basis and clinical implications*. Levi MN, Schwartz PJ. (Eds). Futura Publishing Company. Armonk, NY, 1994, pp (455-480).

264) Odemuyiwa O, Farrell T, Staunton A et al. Influence of thrombolytic therapy on the evolution of baroreflex sensitivity after myocardial infarction. *Am Heart J* 1993; 125: 285-291.

265) Eckberg DL, Drabinsky M, Braunwald E. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl J Med* 1971; 877-883.

266) Casolo GC, Stroder P, Signorini C et al. Heart rate variability during acute phase of myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85. 2073-2079.

267) Arribas A, Martín C, Pérez a et al. Estudio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en el infarto agudo de miocardio y su relación con la función ventricular y otras variables clínicas. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49: 29-34.

268) Hohnloser SH, Kligenheben T, Zabel. Long-term stability of measures of cardiac autonomic tone: implications for risk stratification after myocardial infarction (Abstracts 683). *Circulation* 1995; 92 (suppl): I-144.

269) Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967; 20: 457-461.

270) Pell AAF, Semple T, Wang Y et al. A coronary prognostic index for grading the severity of infarction. *Br Heart J* 1962; 24: 745-750.

271) McNamara RF, Carleen E, Moss AJ. Estimating left ventricular ejection fraction after myocardial infarction by various clinical parameters. *Am J Cardiol* 1988; 62: 192-196.

272) Warnowicz MA, Parker H, Cheitlin MD. Prognosis of patients with acute pulmonary edema and normal ejection fraction after acute myocardial infarction. *Circulation* 1983; 67: 330-334.

273) Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged post-ischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66: 1146-1149.

274) Piérard LA. Non-Q-wave infarct, incomplete infarction. **En:** *Management of Acute Myocardial Infarction*. Julian D and Braunwald E (Eds). WD Saunders, London, 1994; pp (315-330).

275) Gibson RS. Non-Q wave myocardial infarction : prognosis, changing incidence and management. **En:** *Acute myocardial infarction*. Gersh BJ y Rahimtoola SH (Eds). Elsevier PC, New York, 1991; pp (284-307).

276) Kan G, Visser CA, Koolen et al. Short and long term predictive value of admission wall motion score in acute myocardial infarction: a cross sectional echocardiography study of 345 patients. *Br Heart J* 1986; 56: 422-427.

277) Bhatnagar SK, Moussa MAAA, Al-Yssuf AR. The role of prehospital discharge of two-dimensional echocardiography in determining the prognosis of survivors of first myocardial infarction. *Am Heart J* 1985; 109: 472-477.

278) Zaret BL, Wackers FJ, Terrin M and the TIMI investigators. Does left ventricular fraction ejection following thrombolytic therapy have the same prognostic impact described in the thrombolytic era?. Results of the TIMI Trial. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 214A.

279) Jordaens L, Schoenfeld D, Demester C et al, for the Belgian Working Group of Signal Averaging. Late potentials and ejection fraction at hospital discharged: prognostic value in thrombolized and non-thrombolized patients. *Acta Cardiologica* 1991; 46: 531-541.

280) Vazquez R, Reina M, Espina A et al. Riesgo arrítmico postinfarto: potenciales tardíos y función ventricular. (Abstracts 28). *Revista de la Sociedad Andaluza de Cardiología* 1995; Núm XXV, 40.

281) Brugada P, Talajic J, Smeets R et al. The value of the clinical history to assess prognosis of patients with ventricular fibrillation after myocardial infarction. *Eur Heart Journal* 1989; 10: 747-752.

282) Volipi A, De Vita C, Franzosi et al. Determinant of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis. Results of the GISSI-2 data base. *Circulation*; 88: 416-429.

283) ISIS-2 Collaborative Group: A randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 349-360.

284) Arós F, Loma-Osorio a, Torres A. Estratificación del riesgo arritmico y opciones terapéuticas en los supervivientes a infarto agudo de miocardio. Rev Esp Cardiol 1996; 49: 157-165.

285) Winters SL, Gomes JA. Thrombolytic therapy, infarct vessel patency and late postentials: can the arhythmic sustrate be altered?. J Am Coll Cardiol 1990; 15: 1277-1278.

286) Breithardt G, Borggreffe M, Karbenn U et al. Late potentials as predictors of risk after thrombolytic treatment? Br Heart J 1990; 64: 174-176.

287) Farrell T, Bashir Y, Poloniecki J et al. The effects of thrombolysis on the risk stratification for arrhythmic events in post-infarction patients (Abstracts). J Am Coll Cardiol 1991; 17: 17.

288) Camm AJ, Julian D, Janse G, on behalf of the EMIAT investigators. The European Myocardial Infarct Amiodarone Trial (EMIAT). Am J Cardiol 1993; 72: 95F-98F.

289) Kolettis TM, Saskena S. Profilactic implantable cardioverter desfibrillator therapy in high risk patients with coronary artery disease. Am Heart J 1994; 127: 1.164-1.170.

1977

1977

1977

1977

Fernando Garcia Trias

"Valoración pronóstica mediante la ecocardiografía bidimensional, la electrocardiografía de alta resolución y la sensibilidad baroreflexa de pacientes con infarto agudo del miocardio"

Apt con laude.

14

Junio

96