

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

**«Valor de la determinación de potenciales tardíos
ventriculares como indicador de la permeabilidad de
la arteria responsable del infarto»**

**Autor: Antonio Miguel Barragán Acea
Director: Dr. D. Diego de Armas Trujillo**

Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría

ÍNDICE

Capítulo I.- Introduccion

I. 1. - IMPORTANCIA EPIDEMIOLOGICA DEL INFARTO	1
I. 2.- FISIOPATOLOGÍA DEL INFARTO	2
I.-3.- FACTORES QUE CONDICIONAN LA EVOLUCIÓN TRAS EL I.A.M.....	7
1.3.1. <i>Factores independientes del actual episodio isguémico</i>	8
1.3.2. <i>Factores relacionados con el actual episodio</i>	8
1.3.2.a. <i>Isquemia residual</i>	9
1.3.2.b. <i>Miocardio dañado</i>	9
1.3.2.b.1. <i>Lesión anatómica</i>	9
1.3.2.b.2 <i>valoración funcional</i>	10
• <i>electrocardiografía</i>	10
• <i>técnicas de imagen</i>	10
• <i>predisposición trombótica</i>	12
1.3.2.c. <i>Disfunción ventricular izquierda</i>	13
1.3.2.c.1. <i>Marcadores sugestivos de disfunción ventricular</i>	13
1.3.2.d. <i>Inestabilidad eléctrica</i>	15
1.3.2.d.1. <i>Factores que condicionan la inestabilidad eléctrica</i>	15
1.4.- IMPORTANCIA DE LA PERMEABILIDAD DE LA ARTERIA RESPONSABLE DEL IN- FARTO	17
1.4.1. <i>Hipótesis de la arteria abierta</i>	18
1.4.1.a. <i>Efecto sobre la función ventricular</i>	20
1.4.1.b. <i>Efecto sobre la estabilidad eléctrica</i>	21
1.4.1.c. <i>Efecto sobre el desarrollo de circulación colateral</i>	22
1.5.- POTENCIALES TARDIOS VENTRICULARES	22
1.5.1. <i>Concepto</i>	22
1.5.2. <i>Metodología de obtención</i>	26
1.5.3. <i>Aplicaciones clínicas</i>	29

Capítulo II .- Objetivos

Capítulo III.- Material y metodos

III.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA	35
III.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	35
III.2.1. <i>Diagnóstico del I.A.M.</i>	35
III.2.1.a. <i>Criterios mayores</i>	36
III.2.1.b. <i>Criterios menores</i>	36
III.2.2. <i>Ausencia de trastornos de conducción</i>	37
III.2.3. <i>Ausencia de arritmias</i>	37
III.2.4. <i>Trastornos del ritmo</i>	37
III.3. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN CLÍNICA	38
III.3.1. <i>Tratamiento trombolítico</i>	38
III.3.1.a. <i>Indicaciones</i>	38
III.3.1.b. <i>Contraindicaciones</i>	38
III.3.1.c. <i>Medidas generales</i>	40
III.3.1.d. <i>Pauta de administración</i>	41
III.3.1.e. <i>Monitorización electrocardiográfica</i>	42
III.3.1.f. <i>Analíticas</i>	43
III.3.2. <i>Tratamiento conservador</i>	44
III.4. ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA SEGÚN LA GRAVEDAD CLÍNICA	45
III.5. PREDICCIÓN CLÍNICA DE LA REPERFUSIÓN	46
III.5.1. <i>Criterios clínicos</i>	46
III.5.2. <i>Criterios eléctricos</i>	46
III.5.3. <i>Criterios enzimáticos</i>	47
III.6. ESTUDIO ELECTROCARDIOGRÁFICO DE ALTA RESOLUCIÓN	47
III.7. ESTUDIO ANGIOGRÁFICO Y HEMODINÁMICO	48
III.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	49

Capítulo IV.- Resultados

IV.1. EDAD	50
IV.2. SEXO	52
IV.3. LOCALIZACIÓN DEL INFARTO	53
IV.3.1. <i>Permeabilidad de la arteria según la localización</i>	56
IV.4. TRATAMIENTO	56
IV.5. ESTADO CLÍNICO DE LOS PACIENTES AL INGRESO	60
IV.6. CATETERISMO	65
IV.6.1. <i>Tiempo transcurrido hasta el cateterismo</i>	65

<i>IV.6.2. Función sistólica ventricular izquierda</i>	67
<i>IV.6.3. Disfunción diastólica</i>	69
<i>IV.6.4. Permeabilidad según el número de vasos con obstrucción significativa</i>	71
<i>IV.7. CRITERIOS CLINICOS DE REPERFUSION EN LA FASE AGUDA</i>	72
<i>IV.8. ESTUDIO DE ALTA RESOLUCIÓN CON PROMEDIACION DE SEÑALES</i>	75
<i>IV.8.1. Comparación cualitativa</i>	75
<i>IV. 8.1.a. Registro de las 24 horas</i>	76
<i>IV.8.1.b. Registro de las 72 horas</i>	78
<i>IV.8.1.c. Registro de las 144 horas</i>	80
<i>IV.8.1.d. Valor diagnóstico de la prueba</i>	82
<i>IV.8.2. Comparación de la evolución cuantitativa</i>	87
<i>IV.8.2.a. Registro de las 24 horas</i>	88
<i>IV.8.2.b. Registro de las 72 horas</i>	90
<i>IV.8.2.c. Registro de las 144 horas</i>	91

Capítulo V.- Discusion

<i>V.1. ESTADO DE LA ARTERIA RESPONSABLE</i>	96
<i>V.1.1. Métodos predictivos del estado de permeabilidad de la arteria</i>	97
<i>V.1.1.a. Métodos clásicos</i>	97
<i>V.1.1.a.1 coronariografía</i>	98
<i>V.1.1.b. Métodos innovadores</i>	101
<i>V.1.1.b.1 tomografía de emisión de positrones (pet)</i>	101
<i>V.1.1.b.2 resonancia magnética nuclear (rmn.)</i>	101
<i>V.1.1.b.3 ecoarafia con contraste</i>	104
<i>V.1.1.b.4 promediación de alta frecuencia</i>	104
<i>V.1.1.b.5 potenciales tardíos ventriculares</i>	105
<i>V.1.2. Criterios clínicos de reperfusión en la fase aguda</i>	110
<i>V.2. POTENCIALES TARDIOS VENTRICULARES</i>	112
<i>V.2.1. Valoración diagnóstica del registro de alta resolución</i>	115
<i>V.2.2. Diferencias en los registros de alta resolución de los grupos I y II</i>	118
VI.- CONCLUSIONES	119
VII.- BIBLIOGRAFIA	121

Capítulo I

Introducción

Introducción

I- INTRODUCCIÓN:

I.1. Importancia epidemiológica del I.A.M:

A pesar de la reducción de aproximadamente un 40% de las muertes por enfermedades cardiovasculares en los últimos treinta años, este grupo de patologías continúa siendo la causa más frecuente de muerte en el mundo occidental. Esta reducción de mortandad se ha substanciado gracias a una detección más precoz del infarto de miocardio, a la progresiva implantación de las unidades coronarias, a el empleo masivo de los tratamientos fibrinolíticos y los métodos de revascularización percutánea, así como a unas estrategias de estratificación de riesgo pos infarto más eficaces. Sin embargo, el progresivo envejecimiento de la población ha limitado el descenso en la incidencia de la patología coronaria. Cada año ocurren en EE.UU. más de 700.000 muertes por cardiopatía isquémica coronaria, más de un millón de norteamericanos sufren un infarto agudo de miocardio, y de éstos alrededor de 250.000 mueren. La mitad de estas muertes ocurren en el momento de sufrir el infarto, antes de poder recibir atención médica. La mayoría de estos

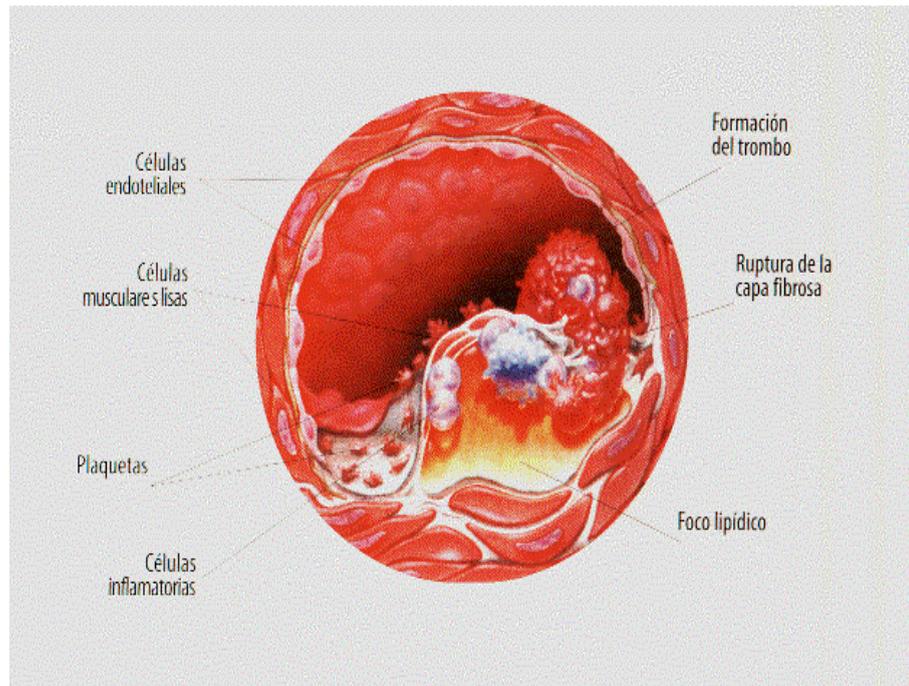
fallecimientos se deben a arritmias graves⁸¹. Entre el grupo de enfermos que llegan al hospital la mortandad es de 7-10% y otro porcentaje similar fallece durante el primer año. En 1987 los 7,2 millones de enfermos coronarios generaron 2 millones de hospitalizaciones y 27 millones de consultas que produjeron un gasto de 15.300 millones de dólares ⁹³. En nuestro país sólo disponemos de estudios parciales. Los datos del Instituto Nacional de Estadística¹¹⁰ indican que la mortandad por enfermedades cardiovasculares es el 42.6% del total, la cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte en los varones con un 31.6% y la segunda causa de muerte en las mujeres. Sin embargo, estos porcentajes siguen siendo bajos comparados con el resto del mundo occidental. La incidencia de infartos en los varones españoles es de unos 197/100.000 habitantes¹¹¹. Estos números nos dan una idea aproximada de la magnitud del problema.

I.2. Fisiopatología del infarto:

El infarto agudo de miocardio se define como la isquemia aguda y prolongada que da lugar a daño celular irreversible y que es seguida de necrosis y fibrosis miocárdica. En la gran mayoría de los casos, el origen del problema es la oclusión

trombótica de un vaso coronario, con o sin espasmo arterial asociado. Los estudios epidemiológicos encuentran una mayor frecuencia de presentación del infarto en las primeras horas de la mañana: esto se ha explicado por las variaciones circadianas del tono vascular, las catecolaminas y la coagulabilidad ⁹². Aunque no se conocen con exactitud los mecanismos que conducen a la formación de la placa arteroesclerótica, estudios anatomopatológicos han puesto de manifiesto que la generación del trombo coronario esta en la rotura del núcleo lipídico de la placa. No hay una correlación entre el grado de obstrucción de una placa y su predisposición a romperse y generar una oclusión trombótica. Más bien al contrario, las lesiones en las que se genera trombosis son muchas veces las menos obstructivas¹¹²

La aterosclerosis:



Virchow formuló en 1856 la teoría de la insudación, con ella proponía que la arteriosclerosis se debía a la infiltración lipídica de la pared arterial, causada por una transformación patológica del proceso normal de reparación tisular. Esta teoría fue desarrollada posteriormente por Dugid y Roquitanky, quienes supusieron que pequeños trombos arteriales actuaban como molde sobre el cual se desarrollaban las lesiones de arteriosclerosis; por ello, esta teoría se denominó de la *incrustación*. Como combinación de ambas, Ross y Glomset enunciaron la hipótesis de la "*respuesta a una lesión*". En esta teoría intervienen la trombogénesis y la infiltración lipídica⁹⁴.

Basándose en que las lesiones de arteriosclerosis tienen una mayor tendencia a situarse en los puntos de bifurcación de los vasos, se ha especulado con que causa de la lesión inicial del endotelio puede ser la presencia de un flujo turbulento. Se han propuesto otras posibles causas de lesión: las lipoproteínas oxidadas, el consumo de tabaco, la homocisteína, el aumento de la tensión de cizallamiento sobre la pared generada por la hipertensión e, incluso, la presencia de agentes infecciosos⁹⁵. Una vez que se ha producido la alteración de la integridad del endotelio, se inician los mecanismos aterogénicos, tales como: la alteración de la permeabilidad endotelial, la secreción de factores de crecimiento tisular y citoquinas y la expresión de moléculas de adhesión para monocitos linfocitos y plaquetas. Un papel fundamental en este proceso lo juega la infiltración y posterior oxidación de la LDL en el espacio subendotelial que favorecen la infiltración de los monocitos en la pared y su posterior transformación en células espumosas.

El endotelio tiene una doble función, de barrera física y de producción de sustancias vaso activas y quimiotácticas. Una de las primeras consecuencias de la aterosclerosis, aún antes de que se produzca la obstrucción, es la disfunción endotelial. El endotelio alterado favorece la permeabilidad a las LDL

plasmáticas que quedan atrapadas en las uniones intercelulares del espacio subendotelial. Seguidamente ocurre su oxidación por parte de la célula endotelial. Se trata inicialmente de una oxidación ligera que, posteriormente, completará el macrófago tanto en su parte lipídica como en la proteica ¹¹³. Las LDL oxidadas son captadas masivamente por los macrófagos, que se transforman en células espumosas y tienen a la vez propiedades quimiotácticas para atraer a los monocitos. Los monocitos activados de esta forma expresan en su superficie moléculas de adhesión al endotelio vascular, como el ICAM-1 y el ICAM-2. Las LDL oxidadas actúan también sobre las células endoteliales induciéndolas a producir otras sustancias con actividad quimiotáctica sobre los monocitos, como el MCP-1, que se adhieren al endotelio, especialmente en las zonas de flujo turbulento. Las LDL oxidadas incrementan los niveles de AMPc e inducen la transcripción de los genes que median la respuesta inflamatoria de la estría grasa. Los monocitos atraviesan la membrana basal formada por colágeno, laminina y proteoglicanos. Con este fin, los monocitos sintetizan hidrolasas con actividad colagenolítica. Es importante destacar que las LDL oxidadas tienen la propiedad de favorecer la expresión del factor tisular, un potente procoagulante, en las células endoteliales y los monocitos. Una vez que se inicia la

respuesta inflamatoria la lesión aterosclerótica tiende a crecer. Por una parte los macrófagos producen un factor que contribuye al crecimiento de las células musculares lisas; por otro, las LDL oxidadas son tóxicas para los macrófagos, lo que acarrea un incremento del proceso inflamatorio. Las vacuolas lipídicas producto de la lisis de los monocitos pueden pasar al interior de las células musculares lisas, que se convierten así en células espumosas, en las que el colesterol es hidrolizado y posteriormente, reesterificado con ácido oleico, acumulándose como oleato de colesterol. Una vez formada la placa, el mecanismo fundamental de progresión de ésta son sucesivos episodios de rotura y cicatrización. Estos por la activación trombótica consiguiente, pueden o no generar clínica, aunque lo más frecuente es que pasen desapercibidos tanto para el enfermo como para el médico. Son las lesiones menos obstructivas las responsables de la mayoría de los episodios isquémicos agudos. Basado en el razonamiento anterior, se ha creado el concepto de *placa vulnerable*, que se refiere a la distinta susceptibilidad de las placas a la rotura según su composición. Las placas ateroscleróticas se componen de un núcleo central rico en colesterol y una cápsula fibrosa de tejido conectivo que lo rodea. Si se pierde la continuidad de la cápsula fibrosa, el núcleo rico en células espumosas entra en contacto con la sangre; esto genera la liberación de factor

tisular que es un potente procoagulante. Diversos factores se han implicado en la rotura de la cápsula fibrosa; entre éstos destaca la acción de los linfocitos T circulantes, que al activarse inhiben la síntesis de colágeno en las zonas vulnerables, con el consiguiente debilitamiento de la cápsula¹¹⁴. El balance entre producción y degradación de colágeno es el que determina la integridad de la cápsula fibrosa. Se ha comprobado que una mayor proporción de macrófagos en las placas puede ser considerado como un marcador de inestabilidad¹¹⁵. En ausencia de células musculares lisas, que son las que sintetizan la matriz celular la presencia de estos macrófagos rompe el equilibrio entre procesos debilitando la estructura fibrosa de la placa. Otro mecanismo que podría jugar un papel trascendente en la rotura es la vasoconstricción sobre la zona de la lesión.



I.3. Factores que condicionan la evolución tras el infarto agudo de miocardio:

Una vez que se produce el infarto agudo de miocardio, la mortalidad hospitalaria durante la fase aguda está alrededor de un 7-10%. Posteriormente, la mortalidad se sitúa entre un 3 y un 6% al año. Es una práctica habitual realizar la estratificación pronóstica basándose en exploraciones y procedimientos que evalúan el riesgo de complicaciones. El objetivo buscado es identificar al grupo de enfermos de mayor riesgo. Los diversos estudios sobre el tema encuentran que los factores que más influyen en el riesgo de presentar complicaciones son: la disfunción ventricular izquierda, la isquemia miocárdica y la inestabilidad eléctrica. El problema práctico se presenta cuando el paciente permanece asintomático tras un infarto agudo de miocardio, sin insuficiencia cardíaca clínica sugestiva de isquemia y no ha presentado arritmias graves. En estos casos han de buscarse factores de riesgo para la estratificación de los enfermos. Estos pueden clasificarse⁹⁶ en:

I.3.1-Factores independientes del actual episodio isquémico:

- a) Edad mayor de 70 años.
- b) Angor o Infarto de miocardio antiguo.
- c) Diabetes mellitus.
- d) Hipertensión arterial.

I.3.2-Factores relacionados con el actual episodio:

- a) Cantidad de miocardio dañado
- b) Función ventricular.
- c) Presencia de isquemia residual.
- d) Inestabilidad eléctrica valorada por:
 - Número de extrasístoles ventriculares por unidad de tiempo.
 - Presencia de potenciales tardíos ventriculares.
 - Variabilidad R-R.

De entre estos criterios comentaremos a continuación los más importantes.

I.3.2.c. -Isquemia residual:

La presencia de isquemia residual recurrente es el factor pronóstico más importante en la estratificación de los enfermos que han sufrido un infarto. Según los conocimientos actuales, la isquemia coronaria causante del infarto se produce por la obstrucción trombótica de una placa ateromatosa complicada con mayor o menor componente espástico acompañante, que impide un adecuado flujo coronario. La isquemia aguda tiene por consiguiente un aspecto anatómico, que corresponde a la lesión causante de la inestabilización y un aspecto funcional, que se refiere al grado en que se compromete el flujo sanguíneo y por tanto, a la repercusión de esta lesión en la irrigación de una porción de miocardio. Cada uno de estos dos aspectos puede ser valorada por procedimientos diagnósticos diferentes.

I.3.2.a.1- Procedimientos para valorar la lesión anatómica:

El procedimiento estándar, y considerado como patrón para determinar la gravedad de la lesión anatómica es la arteriografía coronaria. Este procedimiento puede

complementarse con el empleo de angioscopia o de eco intracoronario procedimientos que pueden darnos además información sobre la naturaleza de la placa y su composición, no sólo en la superficie sino también en su espesor.

Otro procedimiento que ha demostrado su utilidad y que, probablemente, tenga cada vez más importancia en el futuro es la Resonancia nuclear magnética (RNM). Más adelante nos referiremos a estos procedimientos con mayor extensión.

I.3.2.a.2-Procedimientos para la valoración funcional:

-Electrocardiográficos:

- a) Monitorización por Holter.
- b) Prueba de esfuerzo convencional.
- c) Electrocardiografía de alta resolución con registros de alta frecuencia

-Técnicas de imagen:

- a) Ecocardiografía de estrés.
- b) Pruebas isotópicas de estrés.
- c) Resonancia nuclear magnética.

La isquemia, sintomática o silente puede ponerse en evidencia por cualquiera de estos procedimientos. Su presencia es una indicación clara para la coronariografía en el postinfarto.

Parece claro que en estos pacientes el tratamiento agresivo del infarto es más beneficioso que el conservador ⁸³. El beneficio es directamente proporcional al riesgo del enfermo. Una vez que se han superado las primeras 2h la zona de miocardio lesionado presenta cambios histológicos irreversibles. De las arterias que se abren, el 19% se reocluyen en la primera semana si se emplea tratamiento fibrinolítico y el 12% si se utiliza la angioplastia ; en la mayoría de los casos se trata de reoclusiones silentes⁴⁹. No obstante los nuevos conceptos sobre miocardio hibernado, remodelado ventricular y estabilidad eléctrica postinfarto parecen justificar la necesidad de asegurar la permeabilidad tardía de la arteria.

El daño isquémico del tejido miocárdico puede generar trastornos funcionales no permanentes. Esta idea ha suscitado

los conceptos de miocardio hibernado y miocardio aturdido. Se considera **miocardio hibernado** a la hipocontractilidad secundaria a la isquemia crónica severa y persistente, a la que el miocardio responde con un retardo metabólico, preservando su capacidad de recuperación en caso de que la isquemia determinante desaparezca. El concepto de **miocardio aturdido** pretende reflejar el daño funcional transitorio que se genera por la reperfusión tras una isquemia prolongada. La diferencia fundamental entre las dos situaciones está en que en el miocardio aturdido la alteración funcional no depende del bajo flujo de la arteria responsable, que puede existir aún con una reperfusión completa del vaso. En ambas situaciones el miocardio afecto es un miocardio viable cuya funcionalidad puede recuperarse total o parcialmente.

La búsqueda de miocardio viable se ha convertido en objetivo fundamental a la hora de decidir cuál es el mejor procedimiento terapéutico futuro. No está claro, sin embargo, cuál es el mejor método para la determinación de miocardio viable. El PET o la captación tardía de Talio junto con la ecografía con dobutamina son las técnicas que hoy en día se consideran más útiles.

Además de a los marcadores anatómicos y funcionales de isquemia cada día se da más importancia pronóstica, en cuanto a la recurrencia de la isquemia y ,por tanto, como condicionante de la evolución clínica del paciente, a la existencia de marcadores de un estado pretrombótico.

-Marcadores de la predisposición trombótica:

Antes de producirse una trombosis aumentan significativamente los niveles de:

- a) Proteína C reactiva.
- b) Fragmento F₁₊₂ de la protrombina.
- c) Complejos trombina-antitrombina.
- d) Fibrinipéptido A.
- e) Inhibidor del activador del plasminógeno.
- f) Complejos plasmina-antiplasmina.
- g) Dímero D.

Cuando sobre un miocardio predispuesto a isquemia concurren los factores anatómicos funcionales o pretrombóticos mencionados y se desencadenan las

circunstancias precipitantes adecuadas se produce la inestabilización del enfermo.

I.3.2.b. -Disfunción ventricular Izquierda:

Es bien conocido que la clínica de disfunción ventricular es un factor fundamental que condiciona el pronóstico de los enfermos postinfarto. Sin embargo, esta situación de disfunción ventricular no resulta siempre evidente. En efecto, la disfunción sistólica o diastólica puede, en ocasiones, no manifestarse clínicamente y necesitar para ser apreciada de pruebas complementarias como la ecografía, pruebas isotópicas o en el cateterismo.

Se ha comprobado por diversos autores que la medida de la fracción de eyección basal del ventrículo izquierdo, por cualquiera de los métodos posibles, en la primera semana tras un infarto agudo de miocardio, es el factor de riesgo independiente de mayor trascendencia en la posterior evolución⁹⁹⁻¹⁰⁰. Una fracción de eyección disminuida es un factor de mal pronóstico e indicación para la realización de estudios que evalúen la isquemia y la viabilidad.

I.3.2.b.1-Marcadores sugestivos de disfunción

ventricular:

En la insuficiencia cardíaca se producen alteraciones:

Neurohumorales y bioquímicas antes de la aparición de síntomas clínicos. Estas alteraciones causan la variación de los niveles plasmáticos de sustancias como: la adrenalina, noradrenalina, péptido natriurético atrial, y en la actividad del eje renina angiotensina⁹⁷. Así mismo las alteraciones hidroelectrolíticas de Na⁺, K⁺, Mg²⁺ también han sido consideradas como marcadores de insuficiencia cardíaca.

- Las pruebas **morfológicas** pueden resultar de ayuda a la hora de determinar parámetros pronósticos tales como el grosor de las paredes o el diámetro de las mismas. Es conocido el valor de la medición por ecografía de los diámetros ventriculares sistólico y diastólico⁹⁸ Un infarto agudo de miocardio se define por la producción de un daño isquémico permanente de instauración aguda generado por la oclusión, generalmente trombótica, de una arteria coronaria. La consecuencia directa de este daño es la sustitución del tejido miocárdico normal por una cicatriz fibrosa.

Dependiendo de la extensión este proceso puede dar lugar a la mayor o menor pérdida de la función contractil. Esto puede evidenciarse directamente mediante técnicas de imagen como la ecografía.

- La repercusión **funcional** de la disfunción ventricular izquierda puede ponerse de manifiesto con el empleo de numerosas pruebas complementarias: pruebas con distinto grado de complejidad, que van desde una radiografía simple de tórax, pasando por la ecocardiografía doppler, hasta las pruebas con isótopos. La repercusión funcional puede asimismo ser evaluada indirectamente mediante la medición del consumo miocárdico de oxígeno en una prueba de esfuerzo.

La presencia de marcadores de insuficiencia cardiaca muchas veces antecede a la aparición clínica de ésta y es necesaria la concurrencia de factores desencadenantes para que este salto cualitativo se produzca.

I.3.2.c. - Inestabilidad eléctrica:

Este concepto esta basado en la predisposición al desarrollo de muerte súbita en el postinfarto. Aunque alrededor de un 20% de estas muertes se deben a

bradiarritmias, la mayoría corresponden a taquiarritmias malignas¹⁰¹. La muerte súbita no está relacionada necesariamente con un nuevo episodio isquémico, ya que existen unos condicionantes funcionales independientes que pueden precipitarla.

I.3.2.c.1- Factores que condicionan la inestabilidad

eléctrica:

Una vez superado el infarto, el daño miocárdico puede dar lugar a la aparición de una cicatriz con propiedades arritmogénicas. Es bien conocido que en los sujetos en los que se ha formado un aneurisma ventricular hay una mayor predisposición a las arritmias ventriculares. Igualmente, el desarrollo de disfunción ventricular izquierda en el postinfarto es un factor que predispone para la presentación de arritmias ventriculares. Las arritmias muchas veces son debidas a la existencia de un sustrato anatómico que propicia la aparición de microreentradas. Cuando esto es así puede evidenciarse la presencia de potenciales tardíos ventriculares en los registros de alta resolución. Los potenciales tardíos, a los que nos referiremos más extensamente, son señales de baja amplitud

y alta frecuencia presentes en los segmentos terminales del QRS. La presencia de estas señales ha demostrado tener una asociación significativa con la presentación de arritmias ventriculares en el postinfarto. Por este motivo se han propuesto como índice pronóstico del mismo^{53, 57}. Otro método útil es la realización de estudios electrofisiológicos mediante estimulación eléctrica programada, con la finalidad de desencadenar las arritmias ventriculares¹⁰². La demostración de la presencia de extrasístoles ventriculares frecuentes, así como de taquicardias ventriculares no sostenidas en el estudio Holter son factores de riesgo reconocidos para el desarrollo de muerte súbita tras un infarto de miocardio. Este riesgo es mayor si se suman a una disfunción ventricular izquierda.¹⁰³. El desarrollo de bloqueo de rama durante el infarto es también un factor relacionado con una mayor predisposición al desarrollo de arritmias ventriculares.¹⁰⁴ Las alteraciones del sistema nervioso autónomo, que pueden ponerse en evidencia mediante dispositivos que miden la variabilidad R-R o del espacio QT, así como la evaluación de la sensibilidad barorefleja están relacionadas con una mayor predisposición al desarrollo de muerte súbita postinfarto al hacer más vulnerable al miocardio¹⁰⁵⁻⁷.

Estos tres factores **isquemia, inestabilidad eléctrica y función ventricular** están muy relacionados entre sí por lo que las alteraciones de cualquiera de ellos puede repercutir en los otros.

I.4. Importancia de la permeabilidad de la arteria responsable del infarto.

A finales de los setenta, la presencia de la trombosis intra-luminal sobre una placa complicada fue reconocida como el factor etiológico más verosímil para la presentación de un infarto agudo de miocardio. En el estudio efectuado por DeWood¹, el 87% de los 126 pacientes con IAM estudiados a las 4 horas del comienzo de los síntomas presentaban una oclusión trombótica completa de la coronaria responsable. Esta proporción decrecía significativamente al 65% cuando los enfermos eran estudiados después de las 12 horas. En este mismo estudio se sugiere que son precisamente los enfermos en los que persiste la oclusión los que presentan una morbilidad y mortalidad más alta.

Por otro lado, se sabe que la destrucción tisular es progresiva desde el momento de la oclusión¹⁷. Por ello, todos

los esfuerzos han ido encaminados a lograr la apertura precoz de la arteria responsable. Durante la década pasada se iniciaron numerosos protocolos que demostraron una clara relación de la permeabilidad de la arteria responsable del infarto con la supervivencia posterior del paciente así como con la frecuencia de las complicaciones². Los ensayos sobre el uso de fibrinolíticos representaron un considerable avance en el tratamiento del infarto agudo de miocardio. En comparación con el tratamiento conservador, el empleo de fibrinolíticos en el infarto agudo de miocardio logra una reducción de mortalidad del 21% a los 35 días. Lo cual supone salvar 21 vidas por cada 1000 pacientes tratados. El mayor beneficio se logra cuando el tratamiento se realiza dentro de las 6 primeras horas desde el comienzo de los síntomas. Se estima que llegan a salvarse 35 vidas por cada 1000 pacientes tratados en la primera hora desde el comienzo de los síntomas. Si el tratamiento se realiza entre las 7 y las 12 horas, se salvan 16 vidas por cada 1000 tratamientos⁸¹. Ya en el estudio Western Washington realizado en 1981^{3,4} se demostró en el seguimiento de los enfermos una menor mortalidad de los tratados con estreptokinasa intracoronaria en vez de con placebo. Estos resultados se han visto corroborados por estudios posteriores con éste y otros fibrinolíticos⁵⁻⁹. Más recientemente y en la misma línea mencionada, está el

empleo de la angioplastia para obtener una mayor tasa de permeabilidad arterial, tanto de forma primaria como de rescate tras la fibrinólisis.¹⁰⁻¹⁴. El afán revascularizador está apoyado en la certeza de que cuanto antes y más eficazmente se solventa la oclusión tanto más tejido permanecerá viable¹⁵. El efecto beneficioso es más evidente en los casos en que se ha evidenciado disfunción ventricular izquierda³⁵.

I.4.1. - La hipótesis de "la arteria abierta"

Fue enunciada originalmente por Braunwald¹⁸, quien sugería que una apertura precoz y duradera de la arteria responsable es un factor determinante en la supervivencia, independientemente del tamaño del infarto. Así, una reperfusión tardía, después de las 6 horas, que no afecta al tamaño del infarto, sí puede tener un efecto positivo en la supervivencia^{8, 12, 19}. Es de destacar que estos efectos beneficiosos a los que nos referimos se producen aunque la reperfusión no sea precoz. La apertura de la arteria responsable es un factor independiente que favorece la supervivencia en el primer año tras el infarto^{4, 20, 21}. Del mismo modo, la supervivencia en los 5 años siguientes al infarto, cuando la fracción de eyección es menor al 50%, resulta cuatro veces más alta si la arteria responsable está abierta;

este beneficio es mayor entre los que tiene una fracción de eyección más baja⁵¹.

Recientemente se ha realizado un metaanálisis que incluye los 5 estudios con control angiográfico más importantes y que reúne a 3969 enfermos⁹¹. En él se apreció un riesgo relativo de mortalidad de un 8.8% cuando la arteria tiene un flujo anterógrado ausente o mínimo (TIMI 0-1), de un 7% si el flujo ofrece un relleno lento (TIMI 2) y del 3.7% si es un relleno completo y sin retención (TIMI 3). Ello confirma las observaciones anteriores sobre la trascendencia de la permeabilidad de la arteria responsable del infarto en la mortalidad. Es de destacar que la presencia de un TIMI 2, en el que hay flujo anterógrado, no está necesariamente relacionado con un buen pronóstico clínico, aproximándose más a los pacientes que tienen un vaso ocluido funcionalmente¹⁵. Los estudios de supervivencia comprueban que el beneficio a largo plazo depende de la capacidad de desarrollo de circulación colateral entre los que tienen una oclusión de la arteria³⁴. Entre los mecanismos citados como responsables de esta mejor supervivencia están: el remodelado ventricular, la menor arritmogenicidad y el desarrollo de circulación colateral.

I.4.1.a- Efecto sobre la función ventricular:

El remodelado ventricular es el proceso precoz de adelgazamiento y expansión del segmento infartado que da lugar a la dilatación ventricular, y el consiguiente aumento del volumen telesistólico, que favorece la formación de aneurismas²². Los modelos animales nos han permitido evidenciar cómo la reperfusión tardía no limita el tamaño del infarto pero sí la expansión del área infartada²³. Esto podría deberse a la recuperación histológica parcial de la zona epicárdica²⁴. En el estudio GISSI-1 se evidenció, en el seguimiento ecográfico de los sujetos tratados con estreptoquinasa, una evolución más favorable²⁵. La trombolisis y la permeabilidad de la arteria responsable son, especialmente en los infartos anteriores, los factores más importantes en la prevención de la expansión del área infartada por efecto del remodelado⁶²⁻²⁷. El efecto beneficioso de limitar la dilatación del ventrículo izquierdo se produce también cuando la reperfusión ocurre de forma tardía, cuando ya no puede mejorar la función ventricular regional. Esto fue inicialmente evidenciado en modelos caninos³¹ y se ha puesto de manifiesto claramente en posteriores estudios clínicos^{29 32}.

Teniendo en cuenta que 3 horas después de la ligadura de una coronaria únicamente permanece viable el 20% del tejido miocárdico³³, hemos de pensar que en el efecto beneficioso de la reperfusión tardía intervienen otros mecanismos distintos a los de la mera preservación del tejido, uno de los cuales podría ser el desarrollo de circulación colateral. El seguimiento de 21.786 pacientes durante 5 años mostró que no hay diferencia entre la supervivencia de los pacientes jóvenes con infarto anterior y arteria abierta y aquellos otros con arteria cerrada en los que se había desarrollado circulación colateral³⁴. El tamaño del infarto no parece ser tampoco un factor que afecte al beneficio obtenido por la apertura de la arteria en relación con la dilatación ventricular³⁰. No es únicamente importante el que la arteria este abierta sino también el grado de lesión residual que permanezca tras la apertura, que condiciona su flujo y por tanto el remodelado²⁸. Tampoco tienen el mismo curso pronóstico las lesiones residuales TIMI 2 y TIMI 3 aunque ambas tinten mejor evolución clínica que los TIMI 0-1¹⁵. Independientemente de la función ventricular, los volúmenes ventriculares son menores cuando la arteria esta abierta. Una explicación parcial a este fenómeno pudiera estar en que la preservación del esqueleto fibroso del corazón contribuya a disminuir el estrés diastólico

ventricular, que parece ser el estímulo que inicia el remodelado

I.4.1.b- Efecto sobre la estabilidad eléctrica:

Otro importante mecanismo que explica la mayor supervivencia de los sujetos en los que permanece abierta la arteria responsable del infarto es su menor tendencia al desarrollo de arritmias ventriculares. Teniendo en cuenta que, a largo plazo, las causas de muerte de los enfermos tras su alta después de haber sufrido un infarto de miocardio, son fundamentalmente: el reinfarto, la rotura cardiaca y el desarrollo de arritmias ventriculares³⁶, resulta lógico que aquellos sujetos con menor tendencia al desarrollo de arritmias tengan un mejor pronóstico en cuanto a supervivencia. Es un hecho conocido que inducir arritmias ventriculares en un sujeto en el que la arteria responsable del infarto está permeable es muy difícil. Por el contrario en los enfermos en los que la arteria está ocluida, las zonas periféricas a la necrosis donde miocardio viable, isquémico o hibernado está sometido a estrés ventricular las arritmias se generan con más facilidad.

I.4.1.c- Efecto sobre el desarrollo de circulación

colateral:

Un tercer mecanismo que influye favorablemente en la evolución de los enfermos con permeabilidad en la arteria responsable del infarto es un mejor desarrollo de circulación colateral. El desarrollo de circulación colateral favorece a todo el corazón y no sólo a la zona infartada. Permite mantener la viabilidad del tejido a la vez que previene la dilatación.

I.5. Potenciales tardíos ventriculares:

I.5.1- concepto:

Los potenciales tardíos ventriculares son señales de baja amplitud y alta frecuencia presentes en los segmentos terminales del QRS y que e provienen de áreas de miocardio con propiedades electrofisiológicas heterogéneas. Para su detección deben aislarse las señales provenientes del corazón de aquellas otras que corresponden al ruido eléctrico. Dado que las señales de las que hablamos tienen una amplitud muy baja, del rango de μV , deben emplearse para su detección procedimientos especiales como la electrocardiografía de alta resolución. Aunque la técnica fue empleada inicialmente en la

detección de las señales de la actividad eléctrica durante el periodo PR⁵⁴, rápidamente se comenzó a emplear para el estudio de los potenciales tardíos ventriculares. Hasta finales de la década de los 70 no se alcanzó la tecnología necesaria para permitir la evolución de la electrocardiografía de alta resolución, inicialmente por los procedimientos de sumación temporal y posteriormente por el análisis de frecuencia y la espectroturbulencia. Los potenciales generados por pequeñas zonas de tejido miocárdico alrededor del área infartada son demasiado bajos para poder ser detectados desde la superficie corporal. Estas zonas de alrededor de 1,4 cm tienen una conducción más lenta⁵². Cuando el frente de onda atraviesa el tejido normal, el impulso tarda un tiempo similar en desaparecer. Sin embargo, cuando llega a las zonas de conducción más lenta el impulso tarda más tiempo en extinguirse por lo que alrededor del tejido normal puede activarse de nuevo y generar microreentradas, mecanismo favorecedor del desarrollo de arritmias ventriculares. En 1978 Berbari et al³⁷ detectaron en el electrocardiograma promediado de superficie de perros a los que se les había provocado un infarto de miocardio la presencia de actividad eléctrica multifásica en la zona correspondiente al segmento ST. El-Sherif et al³⁸ comprobaron en el mismo modelo canino que esta actividad eléctrica tardía está relacionada con la

aparición de arritmias ventriculares. Estudios electrofisiológicos posteriores, realizados por mapeo subendocárdico en los márgenes de aneurismas de sujetos que habían sufrido un infarto demuestran la presencia de una actividad fragmentada similar³⁹. La utilización de tecnología de alta resolución permite la detección de esta actividad eléctrica tardía desde la superficie en sujetos con taquicardias ventriculares recurrentes y aneurismas ventriculares⁴⁰. La hipoxia tisular miocárdica genera cambios electrofisiológicos importantes, tales como la disminución en la entrada de Na^+ , que dan lugar a un retardo en la despolarización y a la alteración en la excitabilidad, al tiempo que a un aumento en la permeabilidad al K^+ , con una activación de la corriente Cl^- Ca^{2+} , cuya consecuencia es una marcada dispersión de la repolarización. Estos efectos son focales y diferentes en las áreas epi y endocárdicas⁶⁰. Rápidamente, se comprobó que los sujetos que, tras un infarto de miocardio, presentaban arritmias ventriculares tenían un QRS filtrado más largo y con actividad de bajo voltaje fragmentada en su porción terminal, a diferencia de aquellos otros en los que no se había observado la presencia de arritmias ventriculares⁴¹. En su aplicación clínica, se han demostrado útiles para la predicción de la susceptibilidad a la aparición de complicaciones eléctricas postinfarto, tanto a las arritmias ventriculares como a la

muerte súbita. Así, en el seguimiento a un año de los sujetos con infarto en los que se ha detectado la presencia de potenciales tardíos se ha evidenciado que aporta una información pronóstica como factor de riesgo independiente para el desarrollo de eventos arrítmicos⁴². Del mismo modo se ha utilizado la presencia de potenciales tardíos ventriculares obtenidos en el momento agudo como marcador de arritmias en el periodo inicial del infarto con una alta sensibilidad ⁴³. De cualquier forma, su presencia está estrechamente relacionada con la presencia de taquicardia ventricular y fibrilación, eventos que marcan una mayor mortalidad tanto hospitalaria como tardía⁴⁶. La presencia de potenciales tardíos es el mejor de los predictores de eventos arrítmicos serios en el primer año postinfarto⁵⁰. Los potenciales tardíos aparecen de forma precoz, en la primera semana disminuyendo su incidencia en los seis meses siguientes. Es precisamente en este primer periodo cuando tienen un mayor valor pronóstico ⁴⁴. Desde 1991 existe un consenso general sobre la utilidad de la obtención de potenciales tardíos ventriculares como un método útil para la estratificación de los sujetos que han sufrido un infarto agudo de miocardio.⁵³

El desarrollo paralelo de las técnicas de revascularización ha permitido evidenciar la relación existente entre la oclusión

de la arteria responsable y la presencia de potenciales tardíos ventriculares⁴⁵. De forma gráfica se comprueba cómo durante la oclusión temporal de la arteria, que se produce al efectuar una angioplastia, pueden ponerse en evidencia de manera transitoria potenciales tardíos que desaparecen al abrirse la arteria⁴⁷.

Del mismo modo, al abrir mecánicamente mediante angioplastia, de forma tardía la arteria responsable (1 o 2 semanas después del infarto) en sujetos con potenciales tardíos, éstos últimos tienden a desaparecer⁴⁸.

El valor de los potenciales tardíos en otras cardiopatías estructurales distintas a la cardiopatía isquémica no está claramente establecido aunque existen estudios sobre su presencia en sujetos con arritmias ventriculares afectos de miocardiopatía dilatada⁷⁵, displasia arritmogénica de ventrículo derecho⁷⁶ y cardiopatía hipertensiva⁷⁷. Así mismo, recientes estudios apuntan a que podrían ser de utilidad en el seguimiento del trasplante cardíaco⁷⁸.

I.5.2- Metodología de obtención:

Podemos distinguir dos pasos en la técnica de obtención del registro de alta resolución: la adquisición y el análisis de la señal. La adquisición se realiza desde la superficie cutánea por

medio de electrodos y desde derivaciones situadas en disposición ortogonal. La señal obtenida es enviada al amplificador filtrando las frecuencias en el rango que se considera útil, 0.05-300 Hz. El siguiente paso es la transformación de la señal analógica en otra digital para que pueda ser analizada por el ordenador. Para ello se realiza un muestreo en cada derivación 1000-2000 veces por segundo. Dependiendo del dispositivo utilizado así será la resolución de voltaje conseguida. Así mismo, cada dispositivo obtiene una señal de QRS tipo inicial por procedimientos distintos. En algunos, el usuario puede elegir cual es el latido tipo mientras que en otros éste se obtiene como media de 10 latidos despreciando los extrasístoles. Esta fase inicial de adquisición se denomina de aprendizaje y es esencial para que pueda realizarse el siguiente paso, que es la promediación.

Las señales, debido a su bajo voltaje se confunden con las de las diversas fuentes de ruido, principalmente: los potenciales electromiográficos procedentes de los músculos esqueléticos, el ruido de la interfase electrodo-tejido y el ruido del aparato. La técnica que se utiliza para superar estas interferencias es la promediación o sumación de señales con obtención de una señal media a partir de las registradas. Pueden utilizarse distintas señales detectadas de forma

consecutiva o la misma señal obtenida de forma simultánea desde distintos puntos. En el primer caso, la técnica se denomina promediación temporal (Time domain) y en el segundo, promediación espacial. El primer método tiene como ventaja el que se consigue una mayor reducción de ruido, ya que no hay un límite teórico para promediar la señal puede conseguirse una más representativa, mientras que en la promediación espacial hay un límite físico, el número de electrodos que pueden colocarse. No obstante, la técnica espacial tiene la virtud de poder apreciar las diferencias dinámicas entre distintos latidos. La disminución del ruido ambiental es proporcional a la raíz cuadrada del número de latidos promediados, de manera que se pretende conseguir que el nivel de ruido esté por debajo de $1 \mu\text{V}$ para el filtro de 25 Hz y de $0.7 \mu\text{V}$ para el de 40 Hz⁵³. La señal detectada es amplificada, promediada y filtrada. No puede considerarse un número fijo de latidos a promediar éstos dependerán de cada sujeto. En unos puede resultar suficiente con la promediación de 100 latidos para conseguir que el ruido estándar descienda a menos de $0.5 \mu\text{V}$ mientras que en otros es necesario llegar a promediar más de 300 latidos. Por ese motivo, el método más eficaz es limitar la promediación al alcanzar el nivel de ruido requerido. De cualquier manera hay un límite de ruido,

diferente para cada sujeto que resulta muy difícil de superar aún promediando más de 300 latidos.

El siguiente paso, una vez obtenida la señal, es su análisis. La señal media obtenida de la suma vectorial de las registradas en las tres derivaciones es inmediatamente filtrada. La elección del filtro es crucial e influye muy significativamente en el resultado final de la señal que se va a analizar. La mayoría de los estudios se realizan con filtros bidireccionales. No hay unanimidad respecto a cuál es el mejor filtro de análisis para el paso alto de frecuencia, para el paso bajo el filtro es fijo de 250Hz. Los filtros que se consideran más útiles, al proporcionar datos más significativos en el estudio de arritmias son los de 25-250, 40-250 y 80-250 Hz. El primero proporciona una mayor especificidad y el último la mejor sensibilidad, en lo que se refiere al estudio de las arritmias ventriculares después de un IAM.⁵⁵

El registro realizado en las derivaciones ortogonales X,Y,Z una vez que ha sido promediado y filtrado, se suma vectorialmente obteniéndose un vector magnitud que es suma cuadrática de los anteriores y que se conoce con el nombre de QRS filtrado. El punto que se considera como final del QRS filtrado es determinado automáticamente por el dispositivo y se define como el punto medio de un segmento de 5 msec en

el cual la media del voltaje sobrepasa la media del ruido en más de tres veces la derivación estándar del ruido. Esta medida puede ser ajustada manualmente en algunos aparatos⁵³.

La presencia de potenciales tardíos determina una mayor duración del QRS filtrado, dicha prolongación se hará a expensas de las señales de bajo voltaje en la parte terminal de la despolarización ventricular. Los criterios para definir la presencia de potenciales tardíos en señal amplificada promediada y filtrada se basan en tres parámetros: la duración del QRS filtrado, la duración de las señales de baja amplitud y alta frecuencia en la porción terminal del QRSf y el voltaje cuadrático medio en los 40 msec terminales del QRSf.⁵³ Aunque existen unos valores de referencia para los filtros de 40 y 25-250 Hz, sabemos que éstos no pueden ser considerados con criterios absolutos, por ello se recomienda que cada laboratorio establezca, en función de su experiencia, sus propios valores. Factores como: la edad, el sexo o la superficie corporal pueden alterar los criterios de normalidad⁵⁶,⁶¹. Incluso los cambios en el equilibrio neuro-vegetativo repercuten en el resultado del análisis de alta resolución al modificar significativamente la señal que al final se ha analizar⁶². Así mismo habría que tener en cuenta que la

excesiva limitación de la porción de QRS valorada encubre la señal proveniente de otras áreas de miocardio⁵⁷. Por último, las características técnicas del dispositivo empleado son otro factor que introduce variaciones significativas en cuanto a los criterios de positividad^{58, 63}. No pueden sacarse conclusiones válidas en caso de existir bloqueo de rama. Sin embargo y pese a todos estos condicionantes la técnica de determinación de potenciales tardíos por promediación temporal ha demostrado tener una alta reproductibilidad con niveles de ruido bajos, tanto para la positividad como para la negatividad cualidad que se considera fundamental a la hora de sacar conclusiones clínicas^{64 65}.

I.5.3- Aplicaciones clínicas de la técnica:

I.5.3.1- Estratificación de riesgo tras un infarto agudo de miocardio:

Es bien conocida la mayor prevalencia de arritmias ventriculares graves tras el infarto agudo de miocardio. Una causa esgrimida como determinante en estas arritmias es la presencia de una cicatriz que sustituye al tejido sano. De esta forma, el estudio electrofisiológico de la cicatriz puede servir

para determinar la arritmogenicidad de la zona. Del mismo modo, la existencia de zonas de conducción diferencial en el área de la cicatriz puede generar potenciales tardíos, que se detectan en los registros de alta resolución. Estas áreas están, por tanto directamente relacionadas con la generación de arritmias por el mecanismo de reentrada. Los primeros estudios que relacionaban la aparición de las señales terminales en el QRS con la presencia de potenciales tardíos ventriculares datan de principios de la década de los 80¹¹⁷. En estos primeros estudios ya se observó una mayor utilidad predictiva de los potenciales para el caso de los infartos inferiores. Esto podría explicarse como un efecto de la secuencia de activación ventricular que encubre los potenciales generados en la cara anterior en el interior de la señal del QRS. Con el fin de dar objetividad a la prueba, se establecieron, por parte de la Sociedad Americana de Cardiología, unos criterios de positividad⁵³. En un estudio realizado por Kuchar¹¹⁸, se apreció una relación entre la presencia de potenciales tardíos en el postinfarto y la supervivencia. El principal problema detectado es el de un escaso valor predictivo positivo de la técnica, un 17%, aunque no es peor que el del Holter o el de la constatación de una fracción de eyección deprimida, 17 y 23% respectivamente. Con el objeto de mejorar la predictividad de la técnica, se ha

intentado combinar los resultados de ésta con los del Holter y con el cálculo de la fracción de eyección. Así, en un sujeto con fracción de eyección menor del 40% el riesgo arritmias aumenta de un 4 a un 34% si presenta además potenciales tardíos¹¹⁸. También se ha comprobado cómo los sujetos con potenciales tardíos tienen una mayor propensión a las arritmias ventriculares detectadas por Holter¹¹⁹. Por el contrario, cuando tras un infarto no se detectan potenciales tardíos, ni alteraciones en el holter o en la función ventricular, el riesgo de que el paciente presente arritmias ventriculares es prácticamente inexistente. Más recientemente se ha evidenciado una relación entre el riesgo arrítmico y la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Aunque esta técnica tiene también un valor predictivo bajo cuando se utiliza de forma aislada, la combinación de la presencia de una baja variabilidad con la aparición de potenciales tardíos conlleva un riesgo hasta 18 veces más alto de arritmias y resulta ser la combinación que ofrece un riesgo más elevado¹²⁰. La comparación de la importancia, como predictor de muerte por arritmias en el postinfarto, entre el estudio electrofisiológico y la presencia de potenciales tardíos ventriculares es mayor para estos últimos según un reciente estudio de Richards et al¹²¹. Aunque en los sujetos con potenciales tardíos es más frecuente que puedan inducirse arritmias ventriculares, no

existen suficientes datos para poder predecir mediante un registro de potenciales tardíos cuál va a ser el resultado de un estudio electrofisiológico. No obstante, el carácter no invasivo de la prueba la hace la más asequible y útil como método rutinario de estratificación.

Es claro, como se mencionó anteriormente, que existe un mejor pronóstico en los sujetos que tras un infarto agudo de miocardio han tenido una reperfusión exitosa, bien espontánea o bien por otro medios. Estos enfermos que van a evolucionar mejor tienen potenciales tardíos ventriculares en menor proporción que aquellos otros en los que permanece ocluida la arteria⁴⁵⁻¹²².

Se ha publicado recientemente un estudio prospectivo aleatorio sobre el efecto de la terapia fibrinolítica en los potenciales tardíos¹²⁴. En este estudio se observó una mejoría en los parámetros definitorios de los potenciales tardíos cuando se realizó una fibrinólisis tardía, 6-24 horas después, en comparación con el grupo tratado en el mismo tiempo con placebo. Sin embargo, cuando no se elevaba el segmento ST no se observaba esta mejoría. Esto sugiere un efecto beneficioso de la reperfusión, incluso tardía, sobre la génesis de los potenciales. En la misma línea, se ha evidenciado que la reperfusión mecánica mediante la práctica de una angioplastia

en una arteria ocluida de forma completa, puede hacer desaparecer los potenciales tardíos ventriculares tras un corto periodo de seguimiento¹²⁴. La menor presencia de potenciales tardíos ventriculares en los infartos en los que la arteria responsable está permeable es independiente del tamaño teórico del infarto, estimado por el nivel de MB, así como de la presencia o ausencia de ondas Q en el ECG¹²⁹. Una observación interesante es que, cuando una arteria ocluida es abierta, la ausencia de potenciales tardíos predice la recuperación de la contractilidad de la zona siendo por tanto un marcador de viabilidad del tejido infartado¹²⁵. Masui et al¹³⁵ también encuentran una relación entre resolución espontánea de los potenciales tardíos en el postinfarto no sólo con la permeabilización de la arteria sino también con la mejoría de los trastornos contráctiles reversibles de etiología isquémica que se siguen a ésta.

Hay que tener en cuenta que según el pensamiento actual, la arritmogenicidad postinfarto es un fenómeno dinámico que corresponde al desequilibrio entre el retardo de la conducción y la recuperación de la excitabilidad, y que ambas circunstancias, necesarias para que se produzca la reentrada, varían con el tiempo. Una de las circunstancias que influyen con mayor fuerza en este sentido es el grado de

perfusión del área. En esta línea están las investigaciones en las que se ha observado una relación entre la presencia de potenciales tardíos ventriculares y la dilatación posterior del área infartada¹²⁶. Otro factor con el que se ha relacionado la aparición de potenciales tardíos en los sujetos con oclusión de la arteria responsable del infarto es la disminución del tono vagal, reducido en los sujetos con arteria ocluida, en los que presentan potenciales tardíos, y preservado cuando la arteria está abierta¹³².

Sin embargo, debido probablemente a su escasa sensibilidad y a que la permeabilidad del vaso no es el único factor que condiciona su presentación¹³⁵, los potenciales tardíos ventriculares no están relacionados, al contrario que la oclusión de la arteria, con un peor pronóstico de mortalidad en un seguimiento medio de 3 años¹³⁰.

Capítulo II

Objetivos

II - OBJETIVO:

El propósito del presente estudio es determinar la **utilidad de la técnica de determinación de potenciales tardíos ventriculares, obtenidos por el procedimiento de promediación temporal en la primera semana tras un infarto agudo de miocardio, como método para predecir el estado de permeabilidad u oclusión tardía de la arteria coronaria responsable del mismo.**

Aunque la mayoría de los estudios previos sugieren una menor prevalencia de potenciales tardíos en los sujetos sometidos a fibrinólisis, así como una mayor proporción de presencia de potenciales tardíos en los sujetos en los que persiste la oclusión de la arteria responsable⁷⁹, y es conocida la utilidad clínica de estas observaciones como método predictor de la permeabilidad tardía de la arteria responsable tras un infarto de miocardio.

Del mismo modo, se pretende determinar **en qué momento dentro de la primera semana de ingreso del paciente y con qué filtro se obtienen mejores resultados.**

Capítulo III

Material y Métodos

III MATERIAL Y METODO:

Ambito del Estudio:

I.- Pacientes, descripción de la muestra:

Se incluyeron en el estudio 106 pacientes llegados consecutivamente al Hospital Universitario de Canarias, entre los años 95 y 97 con criterios clínicos eléctricos y enzimáticos suficientes para realizar el diagnóstico inmediato de infarto agudo de miocardio transmural, tanto varones como mujeres menores de 75 años. Cada paciente fue tratado de forma conservadora o con fibrinólisis, según el protocolo del centro⁸⁰.

II. - Criterios de inclusión y exclusión:

II.-1. - Diagnóstico de infarto agudo de miocardio transmural (IAM).

Dentro de los criterios de inclusión de los enfermos en el estudio esta el que presenten datos clínicos eléctricos y enzimáticos para infarto agudo de miocardio. Debe tratarse de enfermos que no hayan sufrido un infarto de miocardio con anterioridad. Ya que en caso contrario podrían suscitarse dudas en cuanto al origen de las señales de potenciales tardíos.

El Infarto agudo de miocardio (IAM) transmural viene definido por la sospecha clínica más la presencia de ondas Q o pérdida de fuerza eléctricas, no debidas a trastornos de conducción intraventricular. Los trastornos de repolarización serán los patrones evolutivos de lesión subepicárdica e isquemia subepicárdica. A lo anterior se suma una evolución enzimática típica.

Se realiza el **diagnóstico inmediato de infarto** cuando existe una historia clínica clara un patrón eléctrico típico de lesión en más de 2 derivaciones, en ausencia de otra patología que pueda simularlo.

El **diagnóstico definitivo** se realiza ante la presencia de 2 criterios mayores, 1 mayor y 3 menores o 4 criterios menores.

III.-2. - A.- Criterios mayores:

- Historia clínica.
- Electrocardiograma sugestivo.
- Curva enzimática típica.

III.-2. -B.- Criterios menores:

- Los mayores no típicos pero compatibles
- Datos clínicos tardíos inespecíficos (fiebre)
- Alteraciones analíticas inespecíficas (VSG).
- Indicios indirectos de daño miocárdico por pruebas complementarias:

- Ecocardiograma.
- Ventriculografía isotópica.
- Gammagrafía miocárdica con TC⁹⁹

Los enfermos diagnosticados de infarto agudo de miocardio fueron tratados con tratamiento conservador o fibrinolítico.

II.-2-C.- Ausencia de trastornos de conducción:

Los enfermos no deben presentar trastornos de conducción intraventriculares, pues estos pueden interferir en la positividad de los registros de potenciales tardíos al alargar el tiempo de despolarización ventricular no siendo por ese motivo comparable al de los sujetos en los que no se presenten estos trastornos.

II.-2. -D.- No tomar antiarrítmicos:

No fueron incluidos en el estudio los sujetos que estaban tomando antiarrítmicos en el momento del estudio que pudieran interferir con la realización de la prueba. Según los estudios previos, se ha evidenciado que los resultados de los registros de alta resolución están interferidos por la acción de los antiarrítmicos, que actúan modificando las propiedades electrofisiológicas del miocardio¹²⁷. En ello se han basado los autores que han pretendido evaluar la eficacia de la medicación antiarrítmica por medio de los registros de potenciales tardíos¹²⁸.

II.-2. - E.- Ausencia de trastornos del ritmo:

La presencia de trastornos del ritmo cardiaco en el momento del registro puede interferir con el resultado ya que los datos obtenidos en estas circunstancias no necesariamente se corresponderían con los que obtendríamos en situación basal.

III.- Protocolo de actuación clínica:

III.- 1. - Tratamiento trombolítico:

Para la administración del tratamiento trombolítico se siguió el protocolo vigente en el Hospital Universitario de Canarias, centro donde se desarrolló el estudio⁸⁰.

Indicaciones para Tratamiento Trombolítico:

1. - Elevación del segmento ST mayor de 0,1 mV en dos o más derivaciones consecutivas (cuando la observación clínica lo aconsejó se repitió el ECG inicial si no se consideró diagnóstico).

2. - Menos de 12 horas desde el inicio del dolor que motiva que el enfermo acuda al hospital.

Contraindicaciones al empleo de fibrinolíticos:

A) Absolutas:

1. - Hemorragia interna activa.
2. – Sospecha de disección de aorta.
3. - Resucitación cardiopulmonar prolongada o traumática.
- 4.- Traumatismo craneal reciente o neoplasia cerebral conocida.
5. - Retinopatía diabética hemorrágica u otras hemorragias oftálmicas conocidas.
6. - Embarazo.
7. – Reacción alérgica previa al trombolítico a emplear.
8. – Presión arterial mayor de 200/120 mm de Hg
9. – Accidente cerebrovascular hemorrágico conocido.

B) Contraindicaciones Relativas:

En estos casos se valoró el binomio riesgo beneficio

- 1) Traumatismo o cirugía hace más de 2 semanas.
- 2) Historia de hipertensión severa no tratada.
- 3) Úlcera péptica activa.
- 4) Historia de accidente cerebrovascular que no se conoce si ha sido hemorrágico.
- 5) Historia de diátesis hemorrágica o uso de anticoagulantes.
- 6) Disfunción hepática severa.
- 7) Empleo de estreptokinasa o derivados en los 6 meses previos.

IV.- 2. -1. - Normas generales:

Todos los pacientes fueron ingresados en la Unidad de Coronarias donde se procedió a practicar las siguientes medidas:

1) Vías Venosas:

Se procedió a canalizar una vía venosa central (drum) la cual fue utilizada para la monitorización de la presión venosa central así como para la administración de medicamentos y fluidoterapia. La canalización de una vía venosa periférica sirvió para la administración del agente trombolítico y extracción sanguínea para analíticas.

2) Monitorización electrocardiográfica:

Se obtiene una derivación donde pueda observarse los cambios del segmento ST en la central de monitorización.

3) Punciones:

No se practicaron sobre el enfermo punciones intramusculares ni intravenosas, durante al menos 48 horas, a menos que fuera estrictamente necesario por requerir el paciente intervenciones endovasculares, siendo en este caso realizadas venotomías por disección. Se evitaron lugares no accesibles a la compresión externa.

4) Medicación previa:

Hidrocortisona 200-300 mg i.v.

Dexclorfeniramina 5 mg i.v.

Lidocaina 1 mg /Kg en bolo, 2-4 mg /
min. en perfusión continua durante 24
horas

Nitroglicerina 15 mg en 250 de suero
glucosado al 5% a pasar según tensión
arterial

Acido acetil salicílico 200 mg v.o. si no
hay contraindicación

5) Radiografía de tórax:

Se realizó a todos los enfermos en el momento del ingreso, siempre tras la canalización de una vía central y siempre que se observaron cambios en la situación clínica del enfermo por los que se sospechara la aparición de insuficiencia cardiaca.

IV.-2. -2. - Administración del Trombolítico:

Se emplearon dos tipos de agentes trombolíticos en el presente estudio. El activador tisular del plasminógeno (rTPA) y derivados acilados del complejo estreptokinasa-plasminógeno (APSAC).

1) **Activador tisular del plasminógeno (rTPA):** Como norma general se administró a los sujetos con edad igual o inferior a los 65 años. Se empleó el protocolo de administración acelerada de 100 mg de rTPA en 1 hora y 30 min. Los primeros 15 mg en 2 min seguidos de 50 mg en 30 min y de 35 mg en 60 min La infusión del fármaco fue seguida de *heparina sódica* al 5% a razón de 1 mg / Kg de peso en bolo, su administración comenzó a los 90 min de iniciado el tratamiento con rTPA y se repitió cada 4 horas.

2) **Derivados acilados del complejo estreptokinasa-plasminógeno (APSAC):** como norma general se administró los sujetos de más de 65 años, no se administró cuando fueron tratados previamente con este mismo o con estreptokinasa. Se infundieron 30 unidades diluidas en 5 cc de suero fisiológico en al menos 5 min. La administración de *heparina sódica* al 5% con la misma pauta descrita anteriormente se realizó cuando el APTT estaba debajo de 2 veces el control. De forma genérica se inició a las 24 horas de la administración del fármaco.

IV.-2. -3. - Obtención de electrocardiogramas convencionales:

En protocolo para la obtención de los electrocardiogramas convencionales de doce derivaciones durante el estudio fue el siguiente:

1) Al ingreso del paciente en la unidad de coronarias, se obtuvo un ECG basal que incluyó las 12 derivaciones convencionales y precordiales derechas.

2) Un electrocardiograma con las mismas características se realizó a las 3, 12, 24, 48 y 72 horas del inicio de la administración del fármaco trombolítico.

3) También se realizó un ECG siempre que se observó variaciones sustanciales en la situación clínica del enfermo, cuando se produjo alivio del dolor o se observó la aparición de cambios en la monitorización.

IV.-2. -3. - Analíticas:

Durante el ingreso se extrajeron las siguientes determinaciones analíticas:

1) Al ingreso del enfermo se practicó un hemograma y bioquímica plasmática, tiempos de coagulación, protrombina y fibrinógeno, recuento de plaquetas grupo sanguíneo y Rho.

2) Se hicieron determinaciones enzimáticas de GOT, GPT, LDH CPK total y fracción CPK-MB al ingreso, a la 24, 48 y 72 horas del mismo. Así como determinaciones adicionales de CPK-MB cada 3h las primeras 24 horas del ingreso.

3) Se cruzó y reservó cuatro unidades de sangre total en todos los pacientes a los que se administró fibrinolisis.

III.-2. - Tratamiento conservador:

Los pacientes que no reunieron criterios para tratamiento fibrinolítico se trataron de forma conservadora. En estos casos la terapia aplicada consistió en:

1) Analgesia:

Con Meperidina 15-20 mg IV seguidos de 10 mg cada 2-3 minutos hasta lograr el efecto analgésico deseado. La administración fue progresiva según la tolerancia del paciente.

2) Lidocaina:

No se administró de forma rutinaria, únicamente en caso de que el paciente presentara arritmias ventriculares. La dosis fue de 1,5-3,5 mg/minuto.

3) Nitroglicerina:

Se empleó en todos los pacientes en los que no estaba contraindicada fundamentalmente por hipotensión. Partiendo de dosis bajas, 5-10 µg/min se fue aumentando hasta lograr una caída del 30% de la TA en los HT o del 10% en los normotensos. Trato de evitarse el aumento de la frecuencia cardiaca de más de 10 lpm.

4) Anticoagulación:

Se anticoaguló de forma rutinaria a todos los enfermos con *heparina sódica* al 5% a dosis de 1 mg/Kg/4-6h. Se mantuvo durante el periodo de reposos absoluto o un mínimo de 72h, continuando en caso necesario con anticoagulación oral.

5) Antiagregación:

De forma rutinaria se antiagregó con 100-200 mg de ácido acetil salicílico (AAS), cada 24 h. Como alternativa en caso de intolerancia se usó la Ticlopidina. El tratamiento se mantuvo de forma indefinida.

6) Betabloqueantes:

Se empleó en los pacientes en los que se evidenció un estado hiperadrenérgico con taquicardia e hipertensión. No se empleó en caso de bradicardia intensa, bloqueo o insuficiencia cardiaca.

7) Inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina IECAS.

Se empleó en los casos en los que se evidenció disfunción ventricular izquierda.

La rutina de obtención de electrocardiogramas, radiografías y analíticas fue la misma que se empleó en caso de tratamiento fibrinolítico.

IV.- Estratificación pronóstica:

IV.- 1. - Clasificación según la gravedad clínica:

Los pacientes fueron clasificados por su estado clínico al ingreso según los criterios definidos por Killip y Kimbal¹³⁶. Para ello se tuvo en cuenta la Rx y la exploración física:

Clase	Definición
I	Ausencia de líneas pulmonares en la Rx y de tercer ruido.
II	Líneas pulmonares en menos del 50% de los pulmones y tercer ruido
III	Líneas en más del 50%, edema pulmonar.
IV	Shock.

V. - Predicción Clínica:

Se valoró en los pacientes la presencia criterios eléctricos, clínicos y enzimáticos que sugirieran reperfusión.

1)Criterios clínicos: se refieren al alivio de los síntomas del paciente, principalmente el dolor de forma más o menos brusca y no atribuible al uso de analgésicos.

2)Criterios eléctricos: fueron considerados dos

a) la presencia de arritmias ventriculares tipo TV monomórfica sostenida o no o extrasistolia ventricular frecuente que se presenta en la fase inicial del infarto y que coinciden temporalmente con alguno de los otro criterios.

b) el descenso del segmento ST en las derivaciones en las que se encontraba previamente elevado.

3) Criterios enzimáticos: la presencia de un pico precoz de CPK-MB.

VI.- Estudio de alta resolución:

Se practicó una determinación de potenciales tardíos ventriculares por la técnica de promediación temporal a todos los enfermos. El estudio se realizó con un equipo Marquette MAC 15 de Marquette electronics Inc. Se utilizan electrodos de cloruro de plata situados en las derivaciones ortogonales X, Y, Z⁵³, limpiando previamente la piel con éter. La derivación X va de derecha a izquierda en el cuarto espacio intercostal en la línea medio axilar, la Y va de la parte superior del manubrio a la cresta ilíaca izquierda, y la Z desde el cuarto espacio intercostal en posición V_2 hasta un punto perpendicular a la izquierda de la columna. Se empleó la técnica de promediación temporal para disminuir el ruido por debajo de $0.5 \mu V$ para todos los filtros. Se promediaron al menos 250 latidos. Para el filtrado de la señal promediada se utilizan los filtros altos y bajo de 25-250 Hz, 40-250 Hz y 80-250 Hz. Criterios de positividad: Los parámetros considerados fueron: duración del QRS filtrado; duración de las señales de baja amplitud y alta frecuencia presentes en los 40 mseg terminales del QRS, voltaje cuadrático medio en los 40 mseg terminales. A todos los sujetos se les practicaron tres determinaciones a las 48, 72 y 144 horas del inicio de los síntomas.

VII.- Estudio angiográfico y Hemodinámico:

Todos los enfermos fueron sometidos a cateterismo cardiaco con estudio angiográfico después de la primera semana desde el infarto. Se determina el grado de obstrucción coronaria en relación con la luz proximal y el flujo de contraste que rellena el vaso. Los enfermos se clasificaron en dos grupos en relación con el flujo anterógrado de la arteria responsable del infarto. El estado de flujo de la arteria responsable se evaluó según el código TIMI popularizado por el estudio del mismo nombre⁸: **grupo I** que incluye a los enfermos con TIMI 0-1 (obstrucción completa o mínimo flujo anterógrado de la arteria responsable), **grupo II** con los enfermos que presentan un TIMI 2-3 (arteria abierta con relleno completo rápido o lento). Así mismo, se evaluó la función sistólica global y regional de los pacientes mediante ventriculograma izquierdo en proyección oblicua derecha anterior a 30 grados, con inyección mediante bomba de 40 a 60 ml de contraste en 3 seg. Los defectos segmentarios de contractilidad especifican el tipo de alteración observada: hipokinesia, akinesia, diskinesia. La contractilidad global se

realiza mediante el cálculo de la fracción de eyección. El estudio hemodinámico incluye la toma de presiones en: arteria humeral, aorta y ventrículo izquierdo. La presión intraventricular se registra antes y después de la angiografía coronaria.

VIII.- Análisis estadístico:

Los datos fueron introducidos en un ordenador personal utilizando el software R-Sigma de Horus Hardware.

Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar. La comparación de variables cualitativas se realizó con el test de Chi cuadrado con prueba exacta de Fisher cuando era necesario. La comparación de medias se realizó con el test t de Student o con la prueba U de Mann-Whitney cuando las varianzas no eran homogéneas. Además se realizaron estudios de correlación y regresión lineal.

Capítulo IV

Resultados

IV. RESULTADOS:

Se estudiaron 106 pacientes con Infarto agudo de miocardio (IAM), que constituyen una muestra aleatoria de los enfermos que presentaron esta patología en nuestro medio durante los dos años que duró el estudio. Todos los pacientes fueron sometidos a coronariografía para evaluar el estado de flujo de la arteria responsable, según el código TIMI, divulgado por el estudio del mismo nombre⁸. Los pacientes fueron divididos en dos grupos. Del total de enfermos 36 que ofrecían un escaso o nulo flujo anterógrado de la arteria responsable (TIMI 0 ó 1), se englobaron en el grupo I, los 70 restantes, en los que se constató un relleno completo o algo lento de la arteria responsable (TIMI 2 ó 3), se incluyeron en el grupo II. Ambos grupos fueron homogéneos en relación con las variables estudiadas.

1. - Edad:

La edad media de los 106 pacientes fue de 56.3 ± 11.19 años. De ellos, 94 (88.6%) eran varones, cuya edad media fue de 55.8 ± 11.16 años, y 12 (11.3%) mujeres, con una edad media de 60.08 ± 11.2 años. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la distribución de edades entre ambos sexos. La proporción de enfermos mayores de 65 años era globalmente de un 28.3%. Se apreció una mayor proporción de enfermos de más de 65 años entre las mujeres (41.6%) que entre los varones (26.5%), estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

Variab le	<i>Varones</i>	<i>Mujeres</i>	Total	p
Edad	55.8±11.1	60.08±11.2	56.3±11.19	0.2
Sexo	94(88.6%)	12(11.3%)	106	
>65 años	25(26.5%)	5(41.6%)	30(28.3%)	0.4

La explicación de estos resultados proviene de la constatación de que la enfermedad coronaria se presenta de

forma más tardía en el sexo femenino. Este hecho podría atribuirse principalmente al efecto protector de los estrógenos y a la desigual prevalencia de los hábitos de riesgo en cada sexo.

La media de edad de los grupo I y II no fue significativamente diferente ($p: 0.2$). En el grupo I la media de edad fue de 57.8 ± 12.2 años y en el grupo II de 55.5 ± 10.6 años. Tampoco se apreció una mayor proporción de mayores de 65 años entre los dos grupos ($p: 0.3$): en el grupo I fue de 12.2% y en el grupo II del 16.4%

Grupos	Edad	>65 años
I	57.8 ± 12.2	12.2%
II	55.5 ± 10.6	16.4%

$p: 0.3$

A pesar de que los sujetos mayores fueron tratados con APSAC, fibrinolítico con menores tasas teóricas de reperfusión precoz, de cuya acción cabría esperar una mayor proporción de enfermos mayores en el grupo I. Una posible justificación a este resultado podría estar en que no se estudió la permeabilidad precoz de la arteria sino, lo que no es necesariamente comparable, el estado de flujo tardío. Como

ya se ha mencionado, en el estado de flujo tardío influye la actividad fibrinolítica endógena y los fenómenos de reoclusión espontánea, que son independientes del tratamiento empleado en el periodo agudo.

2. - Sexo:

Del total de la muestra 94, pacientes eran varones (88.6%) y 12 (11.3%) mujeres. Esta proporción se mantuvo cuando consideramos la distribución por sexos de los dos grupos del estudio. Mientras que en el grupo I, 31 enfermos eran varones (86.1%) y 5 mujeres (13.8%), en el grupo II, 63 pacientes eran varones (90%) y 7 mujeres (10%), No hubo por tanto diferencias significativas en la distribución por sexos de ambos grupos (p: 0.78).

Grupos	<i>Varones</i>	<i>Mujeres</i>
I	31(86.1%)	5(13.8%)
II	63(90%)	7(10%)
Total	94(88.6%)	12(11.3%)

p: 0.78

El predominio de enfermos varones en ambos grupos esta justificado por la proyección de las diferencias en la presentación clínica de la enfermedad coronaria en la población general, donde igualmente los varones sufren un IAM con más frecuencia que las mujeres

3. - Localización:

En todos los enfermos se realizó el diagnóstico inmediato de infarto agudo de miocardio según criterios clínicos y eléctricos. En el momento del ingreso, se localizaron los cambios eléctricos presentes en el ECG de superficie convencional clasificando los enfermos según la presumible localización del área infartada. De esta forma, se apreció en nuestra muestra un ligero predominio, no significativo de infartos inferiores (52.8%) frente a los anteriores (45.2%).

Esta proporción fue algo diferente, aunque sin llegar a ser tampoco significativa, entre los dos sexos. En varones el 54.2% de los infartos tenían compromiso inferior y un 44.6% de los infartos fueron anteriores. En las mujeres, por el contrario un 50% de infartos eran anteriores y 41.6% eran inferiores. De los infartos inferiores 58% tenían compromiso

posterior y un 7.1% presentaron afectación de ventrículo derecho. De entre los infartos posteriores solo 2 (5,7%) eran puros sin afectación de cara inferior.

Localización	Frecuencias	Varones	Mujeres
<i>anterior</i>	48(45.2%)	42(44.6%)	6(50%)
<i>inferior</i>	56(52.8%)	51(54.2%)	5(41.6%)
Total	106	94(88.6%)	12(11.3%)

p : 0.7

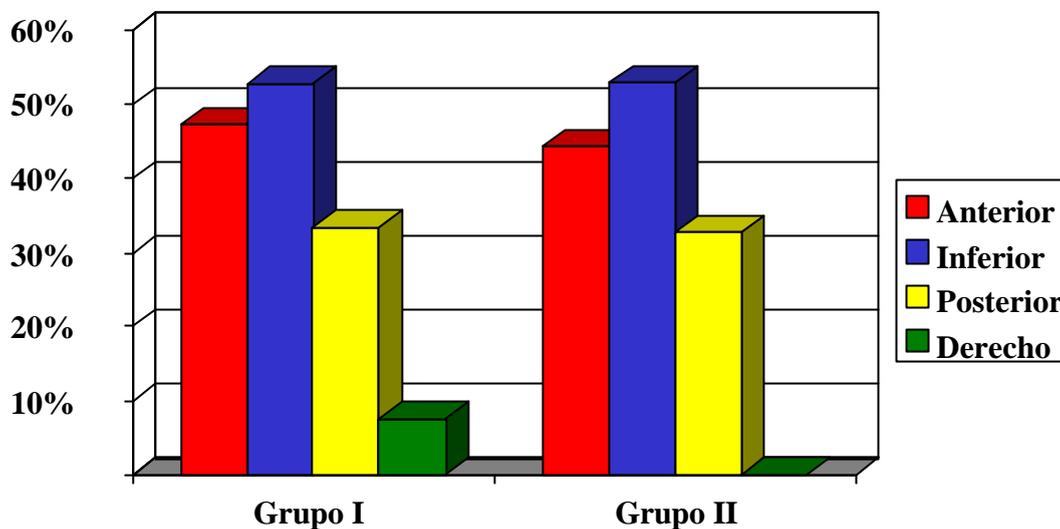
Tampoco se encontraron diferencias significativas cuando se analizó la muestra según su pertenencia a los grupos I (arteria cerrada) o II (arteria abierta).

Localización	Grupo I	Grupo II	p
<i>Anterior</i>	17 (47.2%)	31 (44.2%)	0.93
<i>Inferior</i>	19 (52.7%)	37 (52.8%)	0.84

Posterior	12 (33.3%)	23 (32.8%)	0.86
Derecho	4 (7.6%)	0	0.08
Total	36	70	

En ambos hubo un ligero predominio de infartos inferiores frente a los anteriores. En el grupo I los infartos inferiores presentaron con mayor frecuencia afectación de ventrículo derecho sin que tal diferencia alcanzara tampoco el rango de significación. En definitiva, el estado de permeabilidad tardía de la arteria no tuvo que ver con la localización de ésta en el árbol coronario.

Localización de los Infartos



p : 0.7

Tampoco se observaron diferencias significativas en cuanto a la localización del infarto entre los pacientes mayores de 65 años y los menores de esta edad, aunque se apreció un ligero predominio no significativo de los infartos inferiores entre el grupo de los pacientes más ancianos. No obstante, para ancianos y jóvenes fueron más frecuentes los infartos inferiores que los anteriores.

Localización	> 65 años	< 65 años	p
<i>Anterior</i>	11(36.6%)	37(48.6%)	0.2
<i>Inferior</i>	18(60%)	38(50%)	0.36
Posterior	11	24	0.6
Derecho	1	3	0.8
Total	30	76	106

Permeabilidad de la arteria según la localización:

Es necesaria una distribución homogénea de las distintas localizaciones en ambos grupos para poder sacar conclusiones válidas. Ya que: el pronóstico clínico, la estabilidad eléctrica, así como la distinta tendencia al desarrollo de potenciales tardíos ventriculares varía dependiendo de la localización del infarto. Desde los primeros estudios sobre el tema, ya se observó una mayor utilidad predictiva de los potenciales para el caso de los infartos inferiores. Esto podría explicarse como un efecto de la secuencia de activación ventricular que encubriría en el

interior del QRS los potenciales generados por la cara anterior. Por ese motivo, si las localizaciones no fueran homogéneas ello alteraría la representatividad de los resultados.

4. –Tratamiento:

Del conjunto de 106 infartos estudiados, el 79.78 % de ellos fueron tratados con trombolíticos. La mayoría, el 74.1% con la pauta de rTPA acelerado mientras que 25.9% restante fueron tratados con APSAC. En el 19 % de los enfermos no se empleó tratamiento fibrinolítico. El criterio seguido para la elección del fibrinolítico a emplear fue la edad del paciente. Los mayores de 65 años fueron tratados con APSAC al considerar que presentaban un mayor riesgo potencial de problemas hemorrágicos con la pauta de rTPA acelerado. En este aspecto, se siguió el protocolo vigente en el Servicio de Cardiología de Hospital Universitario de Canarias en el momento de la realización del estudio.

Tratamiento	Número	Porcentaje
<i>Tratados</i>	85	80,1%
rTPA	63	59% (74.1% de los tratados)
APSAC	22	20% (25.9% de los tratados)
<i>Conservador</i>	21	19,8%

Se encontraron diferencias significativas ($p: 00.5$) entre las localizaciones de los infartos tratados con fibrinolíticos y sin fibrinolíticos. Aunque en ambos grupos predominaron los infartos de localización inferior, entre los pacientes tratados la proporción relativa de infartos de localización anterior es mayor. No obstante, la proporción de las distintas localizaciones no fue significativamente diferente entre los enfermos que se trataron con uno u otro tipo de fibrinolítico, APSAC o rTPA.

Localización	conservado <i>r</i> (21)	Fibrinolítico (85)	p
<i>Anterior</i>	7(33.3%)	41(48.2%)	0.005
<i>Inferior</i>	13(61.9%)	43(50.5%)	0.04
Posterior	9	26	n.s
Derecho	2	2	0.03

Localización <i>n</i>	APSAC	rTPA	p
<i>Anterior</i>	10(45.45%)	31(49.215%)	0.63
<i>Inferior</i>	12(54.5%)	31(49.2%)	0.47
Posterior	8	18	0.24
Derecho	0	2	

Los dos grupos de pacientes en relación con el estado de permeabilidad la arteria responsable no se diferenciaron en cuanto al empleo no de fibrinolítico ni al tipo de tratamiento empleado.

Tratamiento	Grupo I	Grupo II	<i>p</i>
<i>Tratados</i>	26 (72%)	59(84,2%)	
<i>rTPA</i>	20 (55,5%)	43 (61,4%)	0.2
<i>APSAC</i>	6 (16,6%)	16 (22,8%)	
<i>Conservador</i>	10 (27.7%)	11 (15.7%)	0.1
<i>Total</i>	36	70	

Entre los pacientes tratados con fibrinolíticos se apreció una mayor proporción de enfermos con arteria permeable de forma tardía que entre los no tratados, aunque tales diferencias no alcanzaron la significación.

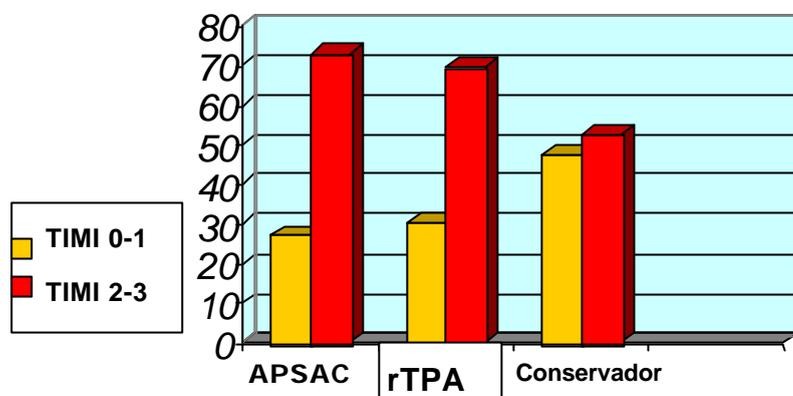
El que la tasa de permeabilidad de los enfermos tratados con fibrinolíticos fuera mayor que la de los enfermos en los que únicamente se empleó tratamiento conservador era de esperar. En el estudio efectuado por DeWood¹, el 87% de los 126 pacientes con IAM estudiados a las 4 horas del comienzo de los síntomas presentaban una oclusión trombótica completa de la coronaria responsable. Esta proporción decrece

significativamente al 65% cuando los enfermos fueron estudiados después de las 12 horas. Es de suponer que tales diferencias se debieron a la actividad fibrinolítica endógena. Hay que tener en cuenta los fenómenos de permeabilización espontánea y de reoclusión silente en las horas siguientes al infarto. Estos fenómenos atenúan las diferencias, que probablemente fueron mayores, en la tasa de permeabilidad de los tratados y no tratados con fibrinolíticos. Lo que explica que las diferencias en la tasa de permeabilidad de uno y otro fibrinolítico desaparezcan al evaluarse el estado de permeabilidad, días después del infarto.

<i>Permeabilidad</i>	APSAC	rTPA	Conservador
TIMI 0-1	27.2%	30.5%	47.6%
TIMI 2-3	72.7%	69.4%	52.3%

p : 0.31

Permeabilidad Tardía de la arteria



$p:0,3$

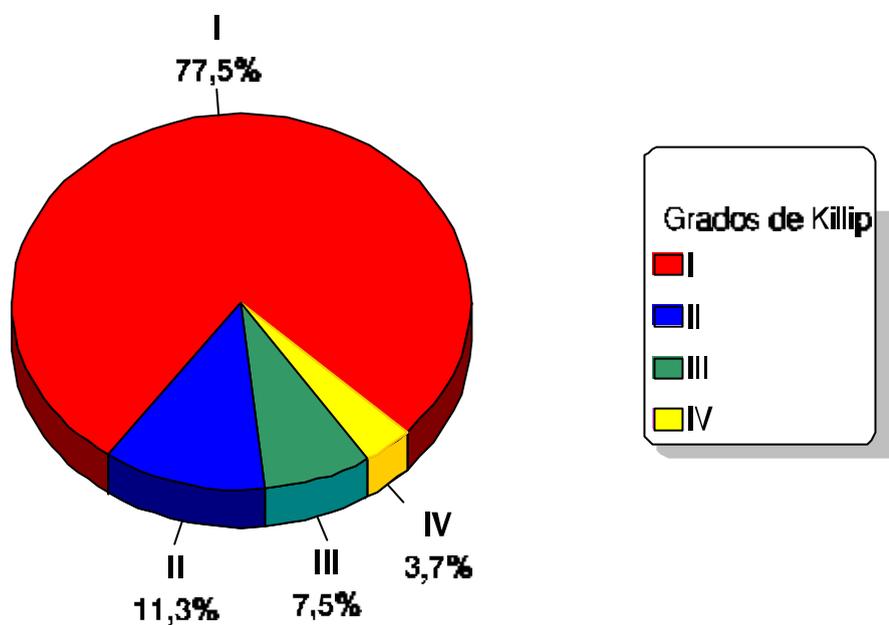
5. - Estado Clínico de los pacientes al ingreso:

Los pacientes fueron valorados a su llegada a la unidad de coronarias del hospital y clasificados según su gravedad en función de su estado clínico y signos radiológicos, siguiendo las pautas marcadas por la clasificación de Killip y Kimball ¹³⁶. De esta forma una gran mayoría de enfermos estaban en Killip I (77.3%), mientras que un porcentaje bajo de enfermos se encontraba en Killip IV (3.7%).

<i>Clase Killip</i>	<i>Número de pacientes</i>	<i>Porcentaje</i>

<i>I</i>	82	77.5%
<i>II</i>	12	11.3%
<i>III</i>	8	7.5%
<i>IV</i>	4	3.7%

Clasificación Clínica de los pacientes al ingreso.



Las puntuaciones de varones y mujeres al ingreso fueron comparables no apreciándose diferencias significativas entre los dos sexos.

Killip	<i>varones</i>	<i>mujeres</i>	p
I	72 (76.5%)	10 (83.3%)	0.8
II	11(11.7%)	1 (8.3%)	0.7
III	7 (7.4%)	1 (8.3%)	0.9
IV	4 (4.2%)	0	

Sí parecen observarse diferencias, aunque no alcanzan el nivel de significación estadística, en cuanto al estado clínico al ingreso en relación a la posterior permeabilidad de la arteria responsable del infarto. La proporción de enfermos graves fue mayor entre los pacientes en los que permanece la arteria ocluida. Entre el grupo de enfermos que tenía la arteria ocluida hay un 13.8 % con Killip III o IV al ingreso, frente a un 10% cuando la arteria está abierta. De la misma manera, la proporción de enfermos con Killip I al ingreso es mayor, 82.8 % frente a 66.6%, entre los sujetos en los que posteriormente se evidencia la arteria abierta con TIMI 2 o 3.

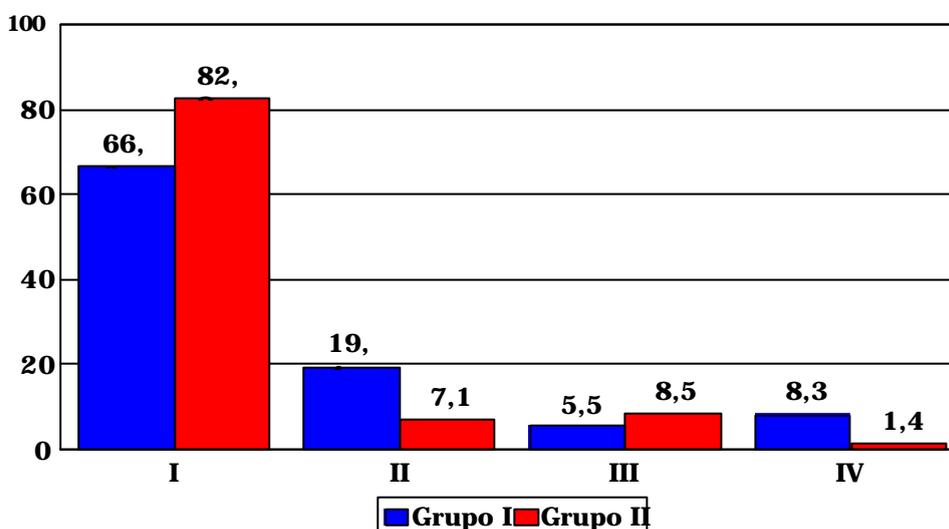
Clase	Grupo II <i>TIMI 2-3</i>	Grupo I <i>TIMI</i> <i>0-1</i>	Total	p
I	58(82.8%)	24(66.6%)	82	0.1

II	5(7.1%)	7(19.4%)	12	0.1
III	6(8.5%)	2(5.5%)	8	0.8
IV	1(1.4%)	3(8.3%)	4	0.2
Total	70	36	106	

Asociación no significativa **p: 0.063**; Coeficiente de asociación 0.261

Gravedad clínica al ingreso

Segun el estado de permeabilidad tardío de la arteria



Clasificación de Killip

Asociación no significativa p: 0.063.

A pesar de que se observó un peor estado clínico inicial en los sujetos tratados con APSAC, estas diferencias no llegan a ser significativas para ninguno de los niveles de gravedad

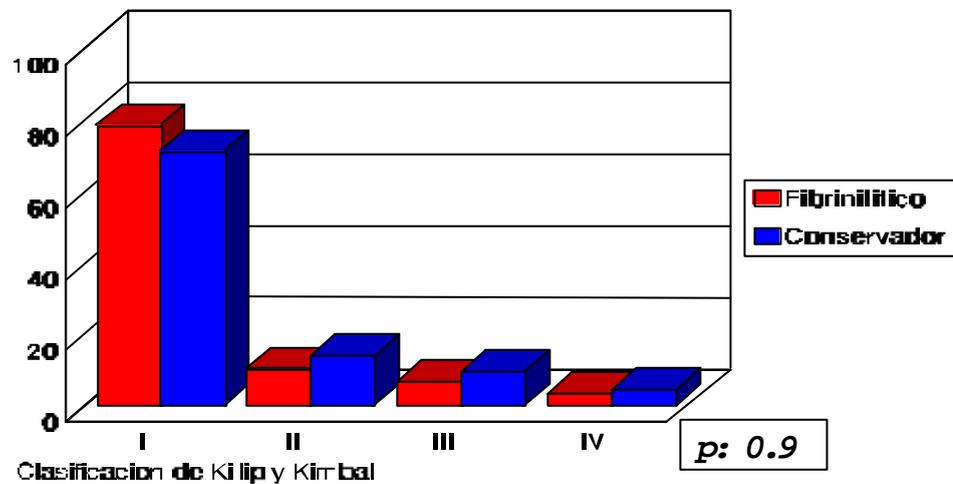
clínica al ingreso, independientemente del tipo de tratamiento fibrinolítico empleado.

Killip	APSAC	rTPA	<i>p</i>
I	15(68.1%)	52(82.5%)	0.2
II	2(9.0%)	7(11.1%)	0.8
III	4(18.1%)	2(3.1%)	0.059
IV	1(4.5%)	2(3.1%)	0.7
total	22	63	

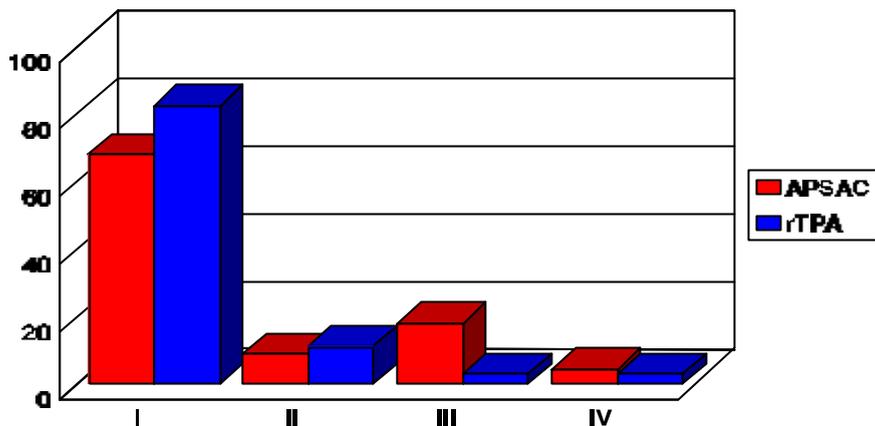
p: 0.42.

Estado clínico al ingreso.

En relación al tratamiento.



**Gravedad Clínica en el momento del ingreso
En función al tipo de fibrinolítico empleado.**



p: 0,42

Tampoco encontramos entre nuestros enfermos una relación significativa entre la localización del infarto y el estado de gravedad clínica inicial evaluado según Killip:

Killip	I	II	III	IV	
Anterior	38	7	2	1	48
Inferior	42	5	6	3	56
Posterior	26	3	4	2	
Derecho	2	0	0	2	

p : 0.9

6. - Cateterismo:

6- a. Tiempo Transcurrido hasta el cateterismo:

Todos los sujetos de nuestro estudio fueron evaluados mediante coronariografía a los 17.4 ± 13.8 días de producirse el infarto. El tiempo transcurrido hasta el cateterismo fue el mismo entre los pacientes con la arteria abierta (Grupo II) y cerrada (Grupo I).

Global	17.46 ± 13.8 días
<i>Grupo I TIMI 0-1</i>	16.0 ± 9.6 días
<i>Grupo II TIMI 2-3</i>	18.7 ± 15.5 días

p: 0.2

Tampoco son significativamente diferentes las medias del tiempo transcurrido hasta el estudio entre los sujetos tratados de forma conservadora o mediante fibrinólisis.

Tratamiento	Tiempo días
Conservador	24.6 ± 21.3 días
Fibrinolítico	15.7 ± 10.7 días

p: 0.6

Una media de 17.46 ± 13.8 días se consideró un tiempo suficiente como para que en las conclusiones del presente estudio nos refiramos al estado de permeabilidad tardía de la arteria, una vez superados los fenómenos dinámicos de trombosis y fibrinólisis inherentes al estado agudo. De manera intencionada se pretende buscar fuera del periodo agudo una caracterización más estable del flujo de la arteria. De las arterias que se abren el 19% se reocluyen en la primera semana, si se emplea tratamiento fibrinolítico y el 12% si se utiliza la angioplastia y en la mayoría de los casos se trata de reoclusiones clínicamente silentes⁴⁹. Como ya se ha mencionado, la llamada hipótesis de la arteria abierta, enunciada originalmente por Braunwald¹⁸, sugiere que una apertura precoz y duradera de la arteria responsable es un factor determinante de la supervivencia, independientemente del tamaño del infarto. Sin embargo, una reperfusión tardía, después de las 6 horas, que no afecta al tamaño del infarto, también puede tener un efecto positivo en la supervivencia^{8,12,19}. Es de destacar que estos efectos beneficiosos a los que nos referimos se producen en los pacientes aunque la reperfusión no sea precoz. La apertura de

la arteria responsable es pues un factor independiente que favorece la supervivencia en el primer año tras el infarto^{4, 20, 21}.

6-b. Función sistólica ventricular izquierda:

Se evaluó la función sistólica global y regional de los pacientes mediante ventriculograma izquierdo en proyección oblicua derecha anterior a 30 grados, con inyección mediante bomba de 40 a 60 ml de contraste en 3 seg. La fracción de eyección obtenida de esta forma siguió una distribución normal con una media global de $57 \pm 13.4\%$. La fracción de eyección de los sujetos en los que no se evidenció permeabilidad de la arteria (Grupo I) es más baja que la de los pacientes donde sí se comprobó permeabilidad tardía de la arteria coronaria responsable del infarto (Grupo II), aunque tales diferencias no llegan a ser significativas.

	<i>FE Media</i>
<i>Total</i>	<i>57.0 ± 13.4</i>
<i>Grupo I</i>	<i>54.0 ± 15.7</i>
<i>Grupo II</i>	<i>58.5 ± 11.9</i>

p: 0.09

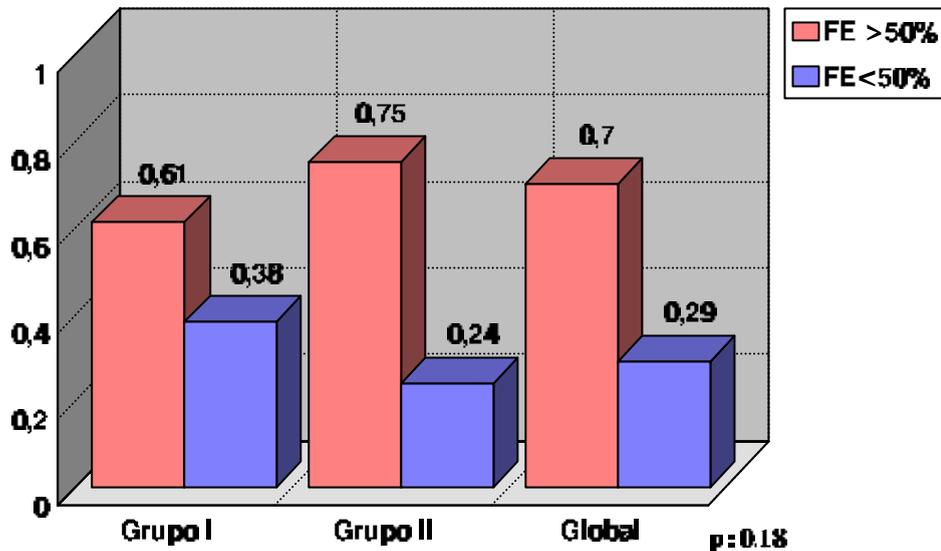
Considerando como disfunción sistólica la depresión de la contractilidad global del ventrículo Izquierdo por debajo del 50%, encontramos una mayor proporción de enfermos con disfunción sistólica entre el grupo de pacientes con escaso flujo anterógrado (grupo I) en la coronariografía, en comparación con aquellos otros en los que la arteria estaba permeable (grupo II), aunque tales diferencias tampoco llegan a ser significativas.

Variable	Grupo II	Grupo I	Total
FE<50%	17(24,2%)	14(38%)	31(29%)
FE>50%	53(75,7%)	22(61%)	75(70%)
	70	36	106

P: 0.1

Disfuncion sistolica

Permeabilidad coronaria



Trastornos segmentarios de contractilidad:

La repercusión funcional de la oclusión coronaria, por la presencia de trastornos segmentarios de contractilidad, tiene dos vertientes. En el periodo agudo, la pérdida de tejido contráctil con el consiguiente deterioro de la función sistólica y diastólica regional y más tarde, por la modificación anatómica conocida con el término remodelado ventricular. Es en ésta última en la que se fundamenta el pronóstico a medio plazo de la función ventricular de estos enfermos.

Es conocido por estudios previos que la supervivencia a los 5 años, cuando la fracción de eyección es menor al 50%, es cuatro veces mayor cuando la arteria responsable está abierta; este beneficio es más evidente entre los que tiene una menor fracción de eyección⁵¹. El mantenimiento de la función ventricular en los enfermos del grupo II podría estar relacionado con el efecto protector que tiene la persistencia de flujo en la arteria responsable, aunque como se ha mencionado tales diferencias no alcanzan la significación estadística.

6-c. Disfunción diastólica:

Es conocido el hecho de que la isquemia persistente, entre otros, es un factor causal en la elevación de las presiones de llenado de ventrículo izquierdo. Este fenómeno se conoce con el término de disfunción diastólica. Considerados de forma global, el 71% (76 enfermos) de nuestros pacientes tienen unas presiones telediastólicas de ventrículo izquierdo elevadas, mayores de 12 mm Hg. Se consideró que existía disfunción diastólica cuando en el estudio hemodinámico, realizado en el mismo procedimiento que la arteriografía

coronaria, se observa una presión telediastólica ventricular izquierda mayor de 12 mm de Hg. En nuestra muestra se observa una correlación inversa entre fracción de eyección y la presión telediastólica ventricular Izquierda (C/c. -0.233).

<i>P. telediastólica V Izq.</i>	<i>Número</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>>12 mm de Hg</i>	76	71.6%
<i><12 mm de Hg</i>	30	28.3%

La disfunción diastólica fue más frecuente en el grupo II , con arteria funcionalmente abierta que en el grupo I, aunque tales diferencias no alcanzan el rango de significación estadística.

<i>Presión TdVIzq</i>	<i>Grupo II</i>	<i>Grupo I</i>	<i>Total</i>
<i>>12 mm de Hg</i>	51(72.8%)	25(69.4%)	76(71.6%)
<i><12 mm de Hg</i>	19(27.1%)	11(30.5%)	30(28.4%)

)	
Total	70	36	106

p : 0.8

Aunque la arteria este abierta la presencia de lesiones residuales importantes que comprometan el flujo eleva las presiones de llenado del ventrículo Izquierdo. En este sentido hay que tener en cuenta que en el presente estudio se han incluido en un mismo grupo los pacientes con un TIMI 2 y TIMI 3. Esto introduce un elemento perturbador en el análisis de los resultados. Como ya se ha mencionado, recientemente se ha realizado un metanálisis que reúne los 5 estudios con control angiográfico más importantes⁹¹; del que se ha obtenido la evidencia de un riesgo relativo de mortalidad del 8.8% cuando la arteria tiene un flujo anterógrado ausente o mínimo (TIMI 0-1), de un 7% si el flujo ofrece un relleno lento (TIMI 2) y del 3.7% si es un relleno completo y sin retención (TIMI 3). Es de destacar que la presencia de un TIMI 2, en el que hay flujo anterógrado, no está necesariamente relacionada con un buen pronóstico clínico, aproximándose más, en este aspecto, a los pacientes que tienen en vaso ocluido funcionalmente¹⁵.

6-d. Permeabilidad según el número de vasos con obstrucciones

significativas:

La extensión de la enfermedad coronaria, valorada como el número de vasos con lesiones obstructivas de más de un 70% de su luz, fue similar entre los sujetos del grupo I y del grupo II, clasificados según el flujo de la arteria responsable del infarto. No se apreciaron diferencias significativas entre los dos grupos para ningún grado de enfermedad. En ambos grupos hay un porcentaje similar de pacientes con enfermedad de la arteria descendente anterior (DA).

Nº de vasos	Grupo I	Grupo II	Total	p
Uno	15(41.6%)	31(44.2%)	46(43.3%)	0.9
Dos	10(27.7%)	25(35.7%)	35(33%)	0.5
Tres	8(22.8%)	10(14.28%)	18(16.9%)	0.4
>3 vasos	3(8.3%)	4(5.7%)	7(6.6%)	0.9

Total	36	70	106	
DA	18(50%)	36(51.4 %)	54(50.9 %)	0.9

p : 0.5

Es importante que esto sea así, ya que muestra que en ambos grupos de pacientes el resto de los vasos epicárdicos presentan un grado de lesión comparable, lo que los hace más homogéneos. No sólo son homogéneos ambos grupos en cuanto al número de vasos afectados sino que si consideramos el número de pacientes de cada grupo en los que existe enfermedad de la descendente anterior también resultan comparables.

No obstante, como hoy sabemos la enfermedad coronaria no es un problema únicamente mecánico, pues resulta más trascendente el grado de repercusión fisiológica de una lesión que su gravedad anatómica. Así mismo, dos lesiones con idéntico grado de obstrucción al flujo pueden tener un pronóstico diferente dependiendo de su composición. Desgraciadamente tales circunstancias no han podido ser evaluadas en el presente estudio lo que constituye una limitación para extender sus conclusiones.

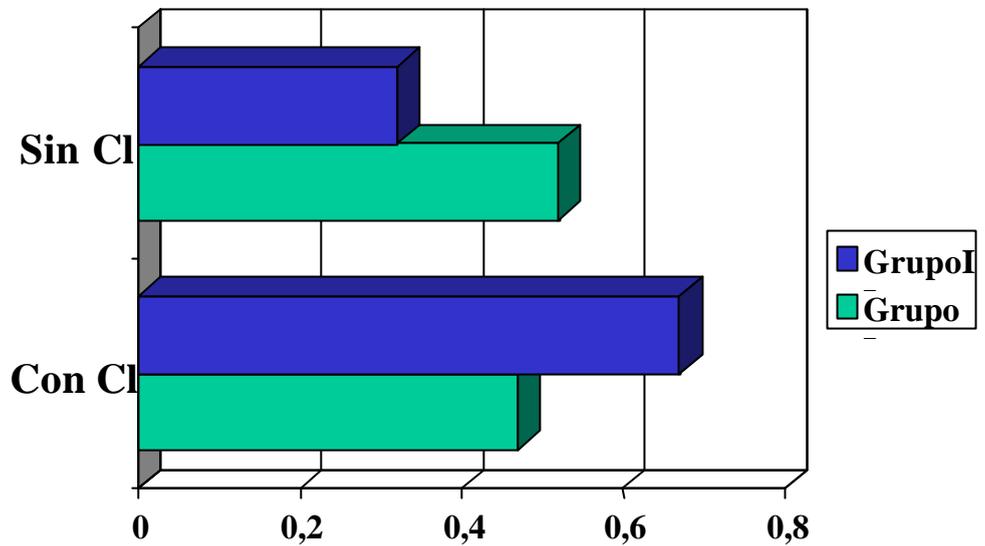
6-e. Criterios clínicos de reperfusión en la fase aguda:

En la fase aguda del infarto se consideraron como criterios clínicos sugestivos de reperfusión: el alivio del dolor, el descenso del ST, y la presentación de arritmias ventriculares. En las horas siguientes se debe observar la aparición de un pico precoz de CPK-MB. Teniendo en cuenta esto, se dividió a los enfermos según se apreciaran o no criterios clínicos eléctricos y analíticos de reperfusión tras la administración del fibrinolítico. Aunque los sujetos con la arteria funcionalmente abierta (grupo II) habían tenido con mayor frecuencia criterios clínicos de reperfusión, tales diferencias no alcanzaron la significación estadística.

	Con Criterios	Sin Criterios	Total
<i>Grupo I</i> TIMI 0-1	17(47.2%)	19(52.7%)	36
<i>Grupo II</i> TIMI 2-3	47(67.1%)	23(32.8%)	70
Total	64(60.3%)	42(39.6%)	106

p: 0.075 Coeficiente de asociación: 0.19

Criterios de clínicos



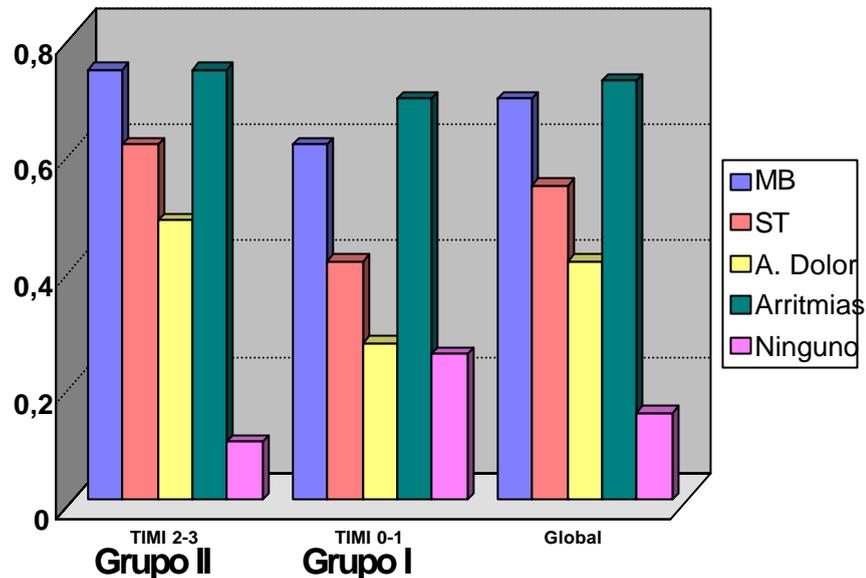
Si consideramos cada uno de estos parámetros por separado, observamos que no se apreciaron diferencias significativas entre los grupos I y II para ninguno de ellos. Tampoco la ausencia de estos parámetros diferencia a los pacientes en relación con el estado de flujo de la arteria responsable del infarto en la posterior arteriografía.

Parámetro	Grupo I	Grupo II	Global	p
Pico P. MB.	22(61.1%)	52(74.2%)	74(69.8 %)	0.23

Descenso de ST	15(41.6%)	43(61.4%)	58(54.7 %)	0.08
Alivio del dolor	25(69.4%)	52(74.2%)	77(72.6 %)	0.7
Arritmias de R.	10(27.7%)	34(48.5%)	44(41.5 %)	0.06
Ninguno	9(25%)	7(10%)	16(15%)	0.07

Estos criterios descritos como indicadores de éxito de la fibrinólisis, y por tanto de la permeabilidad precoz de la arteria, tienen una escasa sensibilidad. Los estudios de permeabilidad precoz (a los 90 minutos) muestran que la mayoría (56%) de los sujetos que tienen la arteria permeable no ofrecen signos clínicos ni eléctricos previos⁶⁹. Hay que considerar además que los cambios isquémicos cíclicos en el flujo coronario en los primeros minutos tras la infusión del tratamiento fibrinolítico, responsables de las variaciones en el segmento ST, no son necesariamente reflejo del estado de permeabilidad tardía de la arteria⁷³.

Criterios clínicos de reperfusión



7. - Estudio de alta resolución con promediación de señales:

7-a. Comparación cualitativa:

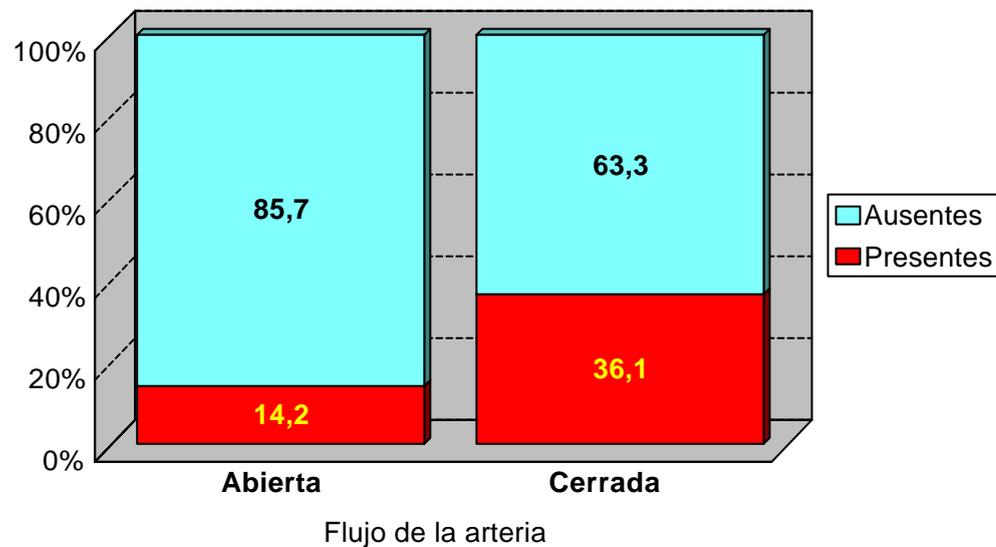
La presencia de potenciales tardíos ventriculares fue definida por la aparición de señales de menos de 40 μV en los 40 mseg terminales del QRS filtrado. La observación de estas señales define el registro como anormal. La ausencia de potenciales tardíos en el registro efectuado a las 24 horas se asoció significativamente con la pertenencia al grupo II y su presencia con la pertenencia al grupo I. Tal asociación fue significativa para los tres filtrados de señal considerados: 25, 40 y 80-250 Hz.

Presencia de potenciales Tardíos ventriculares en el registro de las 24 horas.

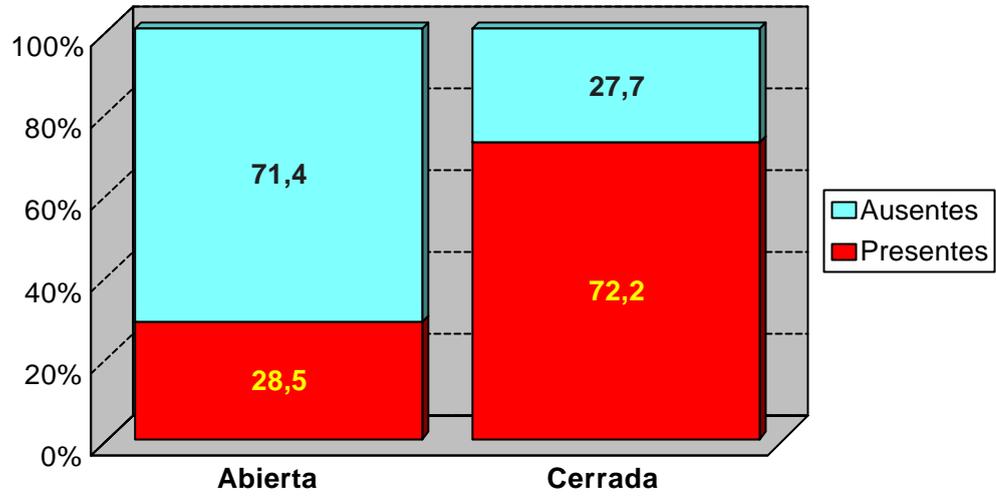
Filtros	Grupo I	Grupo II	Total	p
PT25 ₁ (+)	13(36,1%)	10(14,2%)	23(21.6%)	
PT25 ₁ (-)	23(63.3%)	60(85,7%)	83(78.3%)	0.019
PT40 ₁ (+)	26(72,2%)	20(28,5%)	46(43.3%)	
PT40 ₁ (-)	10(27,75%)	50(71,4%)	60(56.6%)	0.00004
PT80 ₁ (+)	30(83,3%)	24(34,2%)	54(50.9%)	
PT80 ₁ (-)	6(16,6%)	46(65,7%)	52(49.1%)	< 0.00001

Potenciales Tardíos a las 24h

Filtro 25-250 Hz



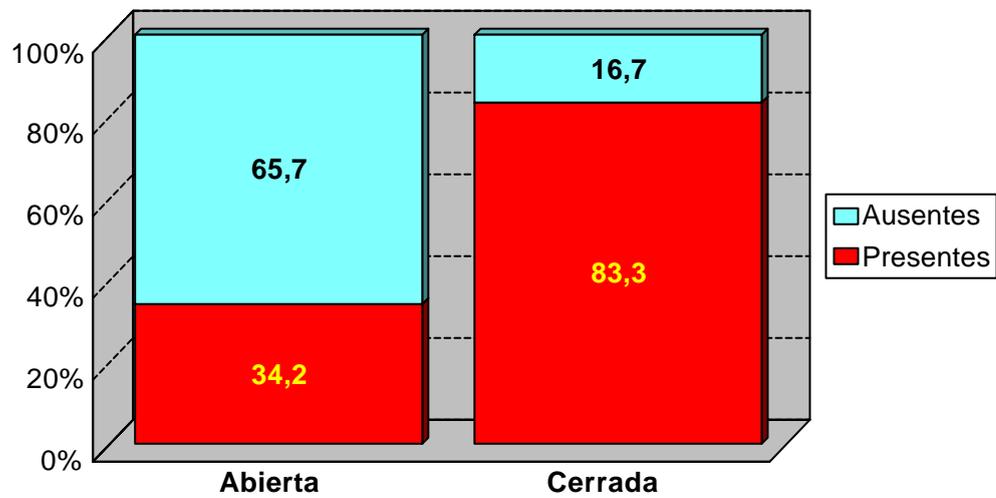
Filtro 40-250 Hz



Flujo de la arteria

Potenciales Tardíos a las 24h

Filtro 80-250 Hz



Flujo de la arteria

Potenciales Tardíos a las 24h

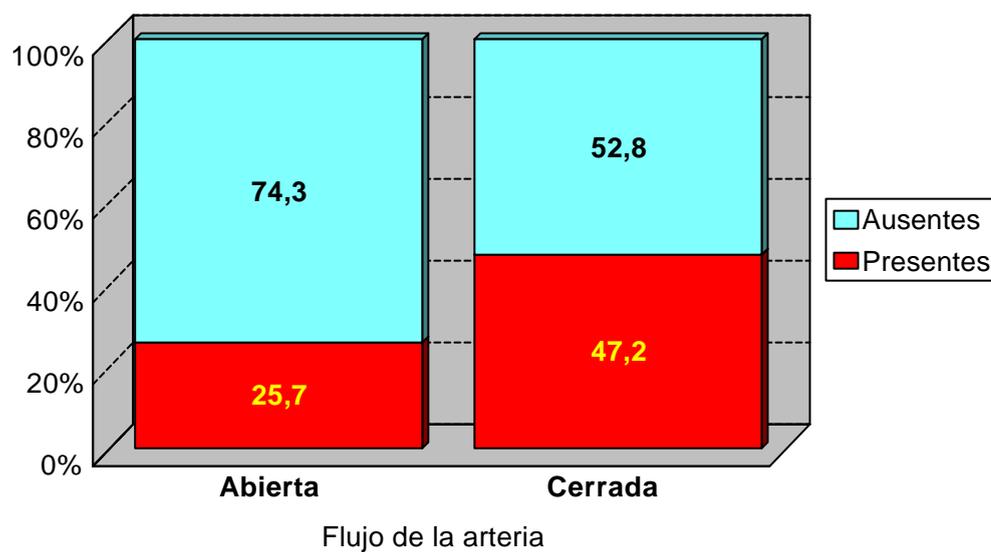
Presencia de potenciales tardíos ventriculares en el registro de las 72h.

El registro efectuado a las 72 horas presenta la misma tendencia observada en el registro de las 24 horas. Se evidenció una relación significativa entre la pertenencia al grupo de arteria abierta y la ausencia de potenciales tardíos ventriculares. Esta relación se comprobó con los tres filtros estudiados.

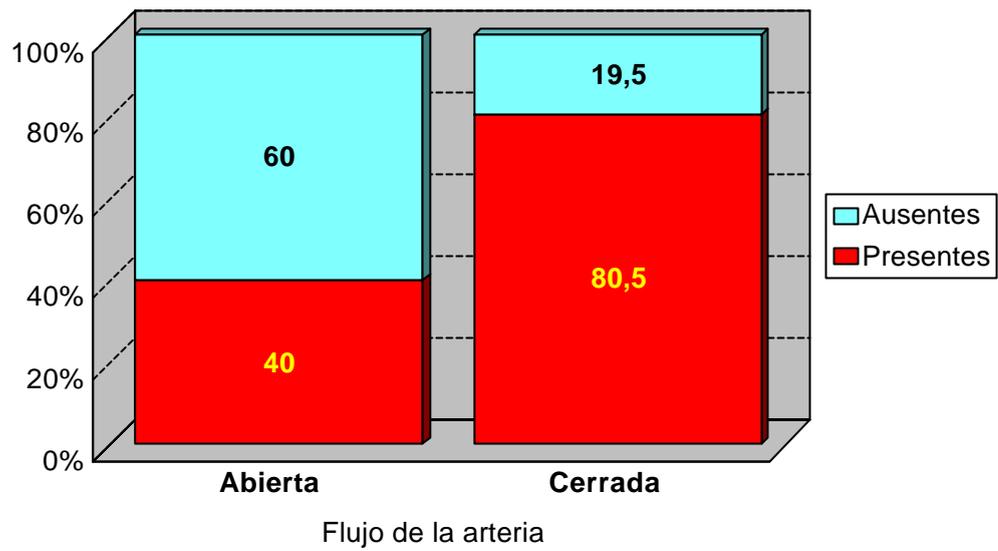
	Grupo I	Grupo II	Total	p
PT25 ₂ (+)	17(47,2%)	18(25,7%)	35(33%)	
PT25 ₂ (-)	19(52,8%)	52(74,3%)	71(66.9%)	0.04
PT40 ₂ (+)	29(80,5%)	28(40%)	57(53%)	
PT40 ₂ (-)	7(19,5%)	42(60%)	49(46.2%)	0.0001
PT80 ₂ (+)	32(88,9%)	27(38,6%)	59(55.6%)	
PT80 ₂ (-)	4(11,1%)	43(61,4%)	47(44.3%)	< 0.00001

Potenciales Tardíos a las 72h

Filtro 25-250 Hz

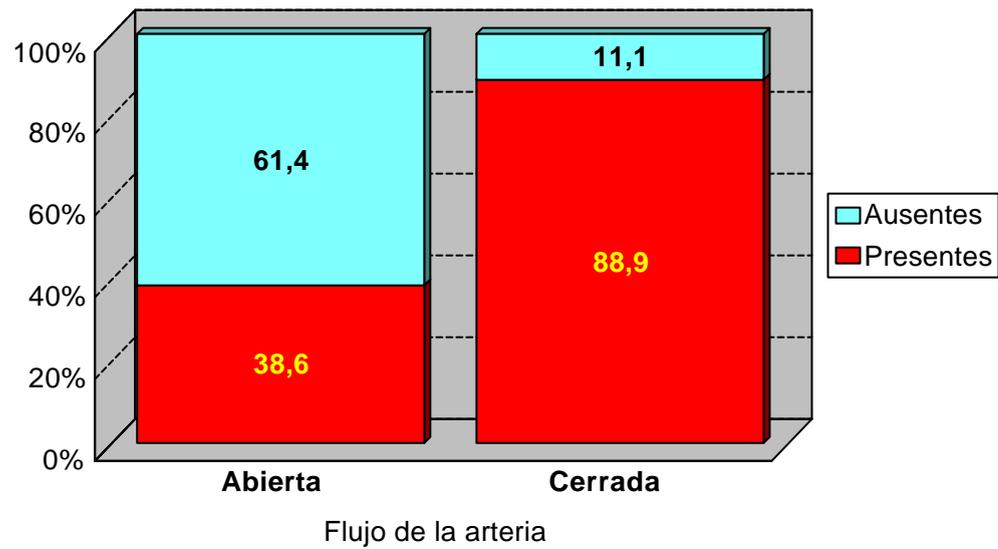


Filtro 40-250 Hz



Registro a las 72 h

Filtro 80-250 Hz



Registro a las 72 horas

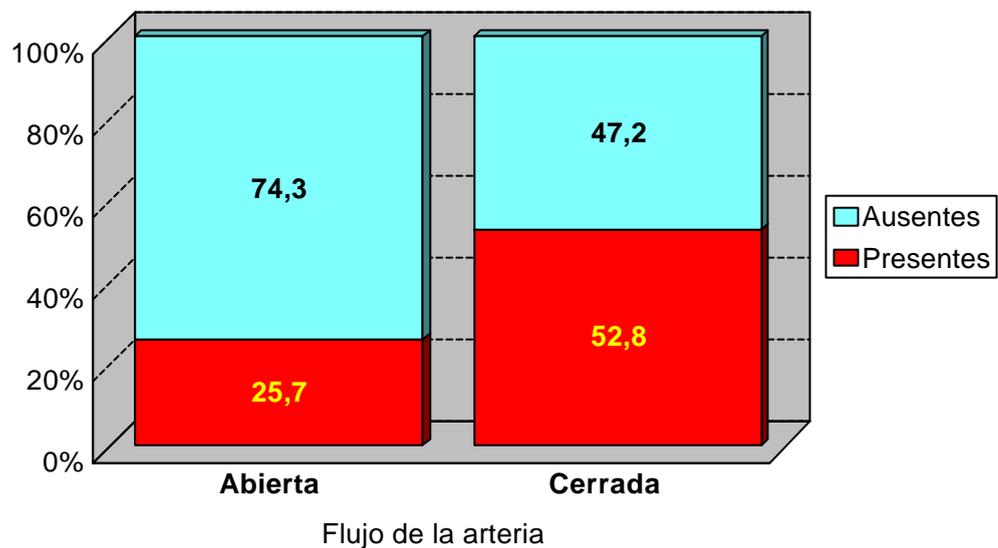
Presencia de potenciales tardíos en el registro de las 144 horas en relación con el flujo de la arteria responsable.

Unos resultados comparables se obtienen con el registro de las 144 horas, en todos los casos la proporción de pacientes con potenciales positivos y arteria abierta aumenta al utilizar los filtro de frecuencias más altas. Igualmente se observa como registros que inicialmente eran negativos van positivizándose en las determinaciones más tardías.

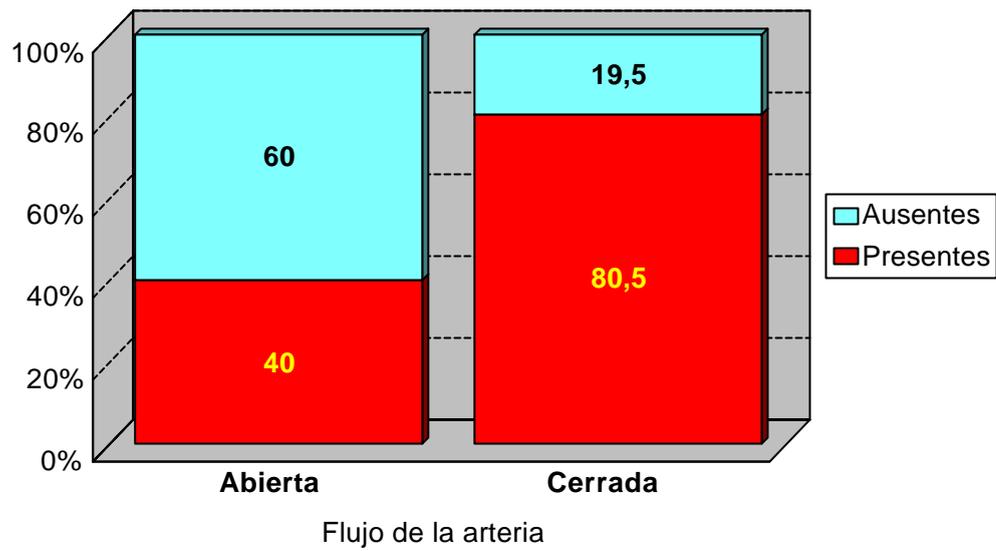
	Grupo I	Grupo II	Global	p
PT25 ₃ (+)	19(52,8%)	18(25,7%)	37(34%)	
PT25 ₃ (-)	17(47,2%)	52(74,3%)	69(65%)	0.01
PT40 ₃ (+)	29(80,5%)	28(40%)	57(53.7%)	
PT40 ₃ (-)	7(19,5%)	42(60%)	49(46.2%)	0.0001
PT80 ₃ (+)	33(91,7%)	28(40%)	61(57.5%)	
PT80 ₃ (-)	3(8,3%)	42(60%)	45(42.4%)	< 0.00001

Potenciales Tardíos a las 144h

Filtro 25-250 Hz

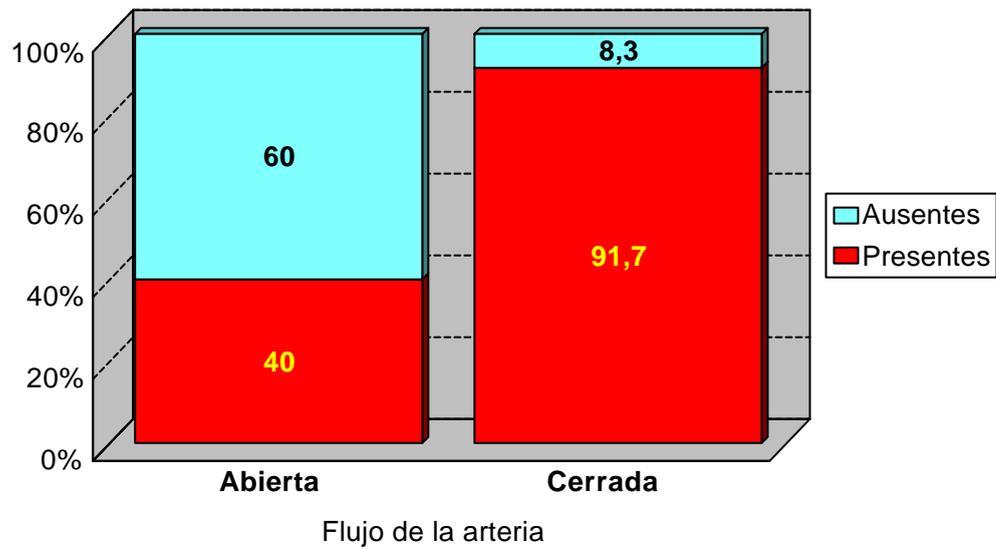


Filtro 40-250 Hz



Registro de las 144 horas

Filtro 80-250 Hz



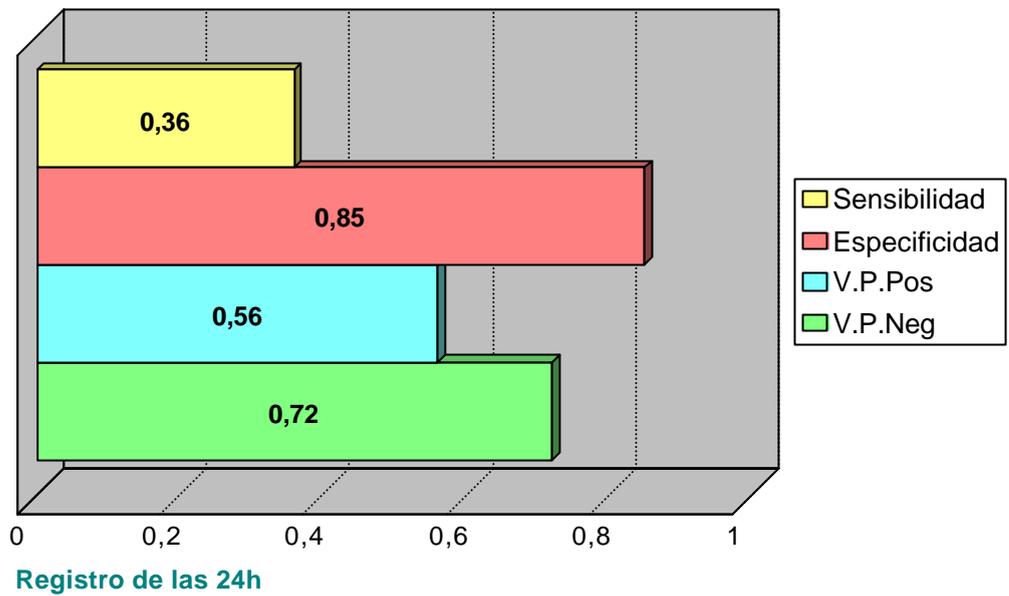
Registro de las 144 horas

Valor diagnóstico de la prueba

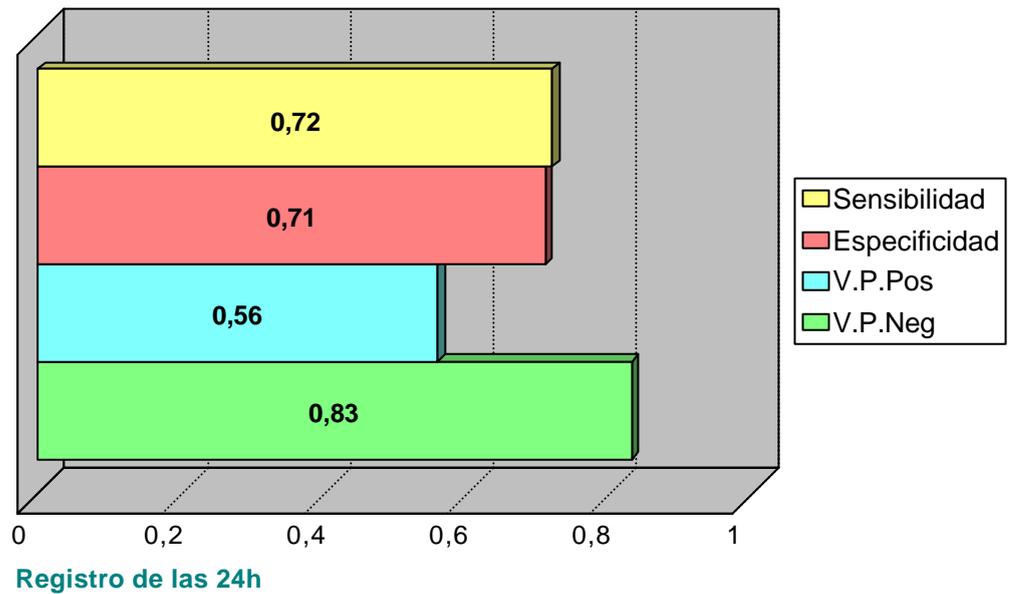
Valoración Diagnóstica del registro de alta resolución en relación con el resultado de la arteriografía coronaria.

La observación de los resultados evidencia cómo la sensibilidad de cada registro es inversamente proporcional a la frecuencia de filtrado. Un fenómeno contrario ocurre con la especificidad. Mientras que el valor predictivo positivo se mantiene relativamente estable y bajo para todos los filtros, el valor predictivo negativo es muy alto.

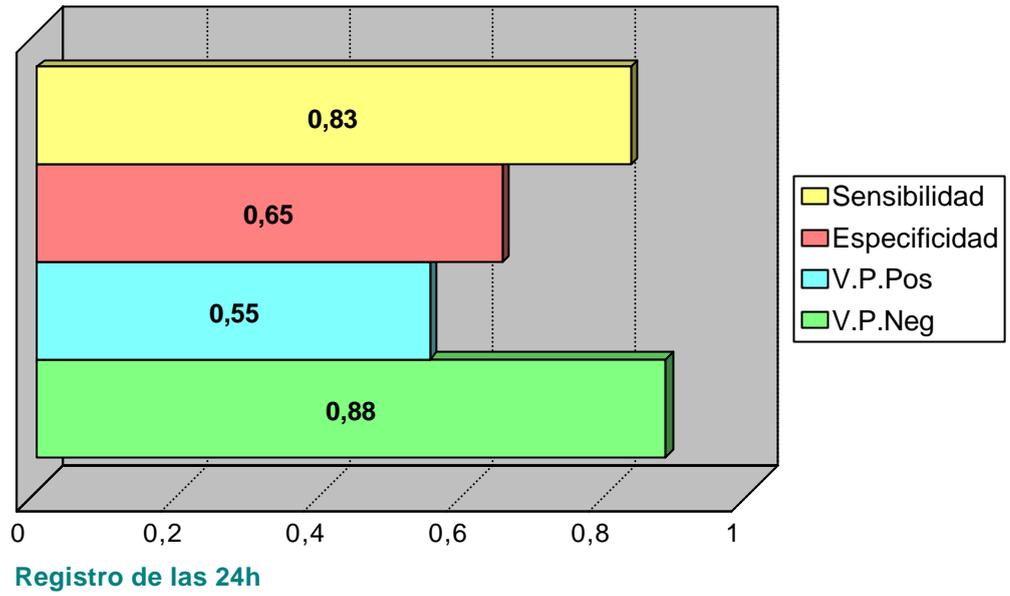
Filtro de 25-250 Hz



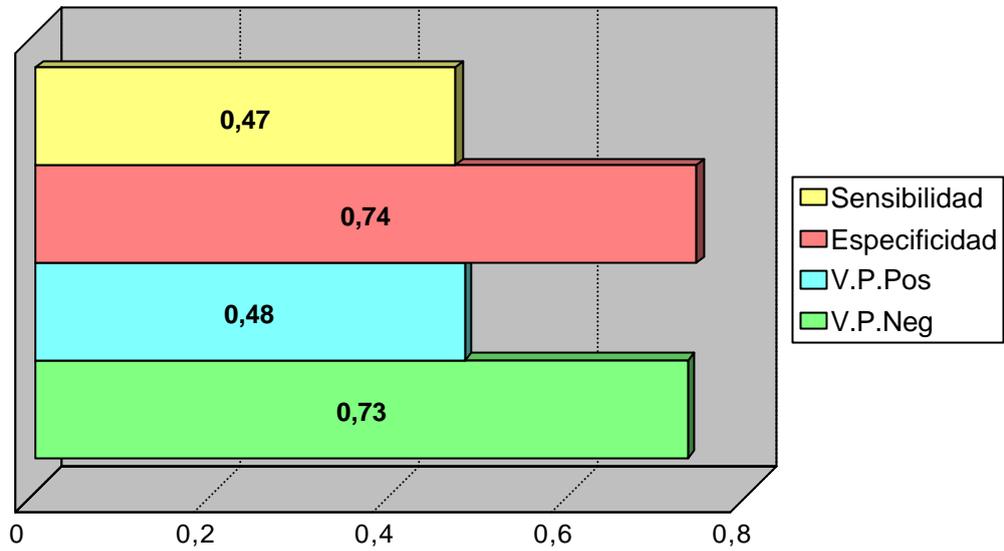
Filtro de 40-250 Hz



Filtro de 80-250 Hz

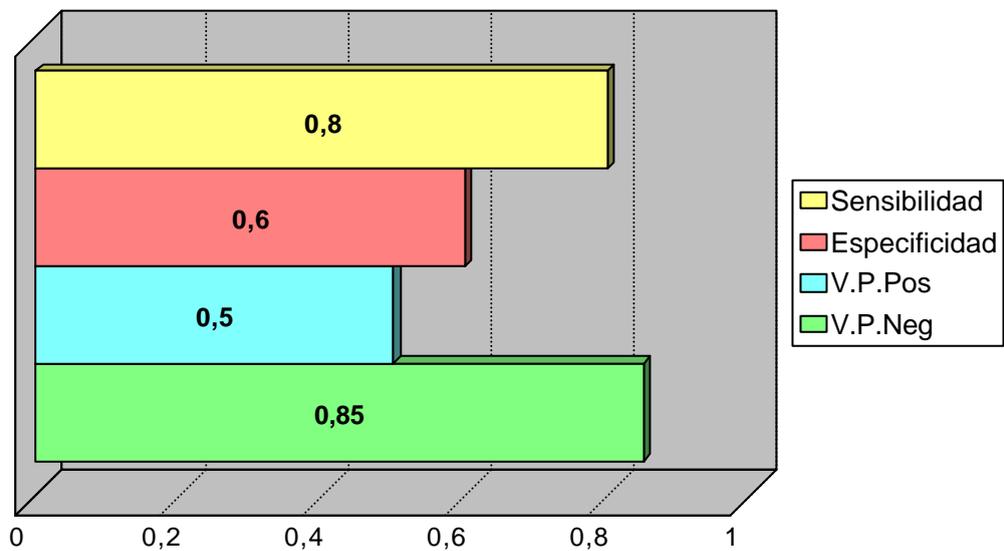


Filtro de 25-250 Hz



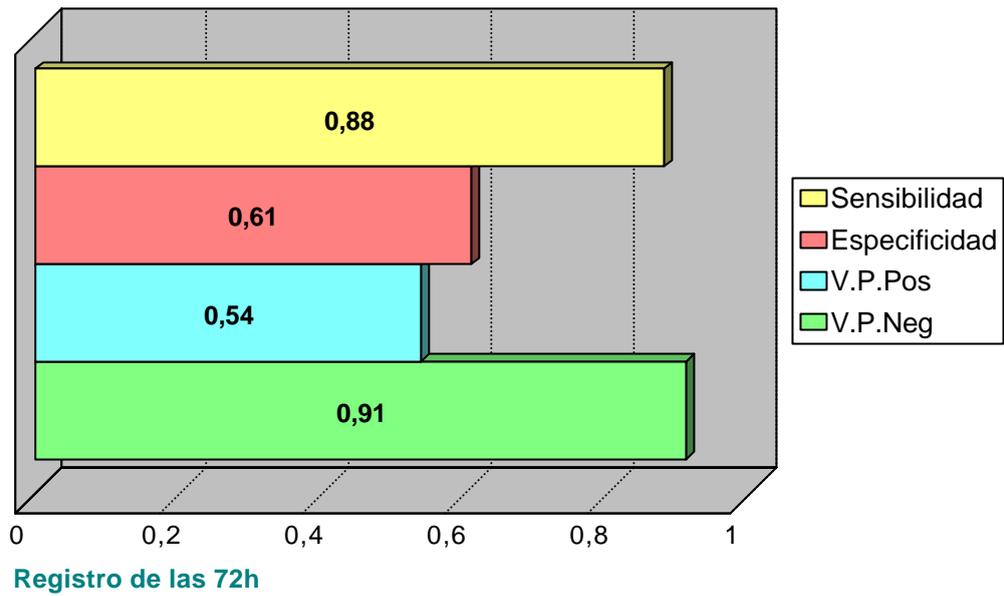
Registro de las 72h

Filtro de 40-250 Hz

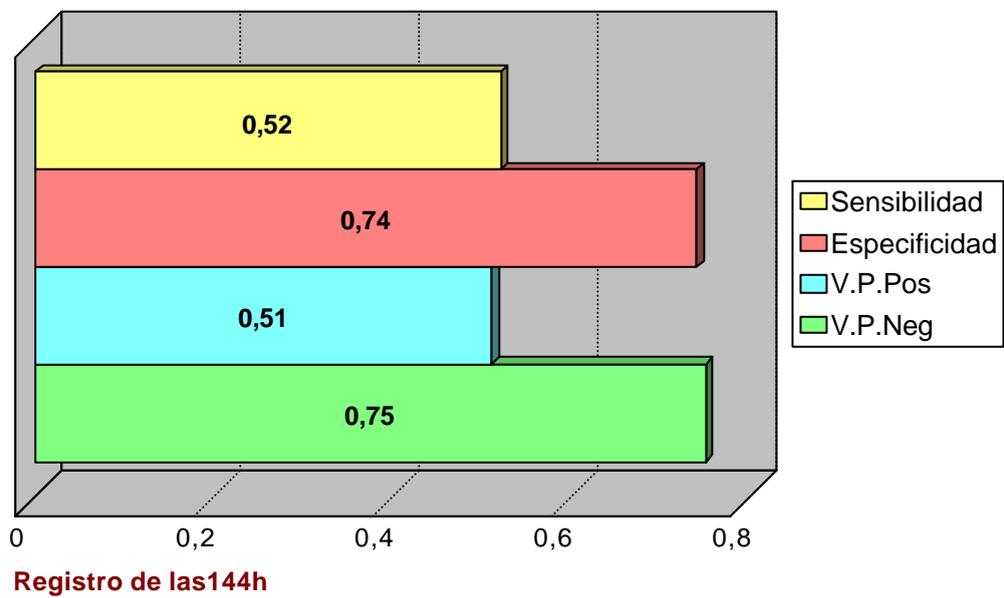


Registro de las 72h

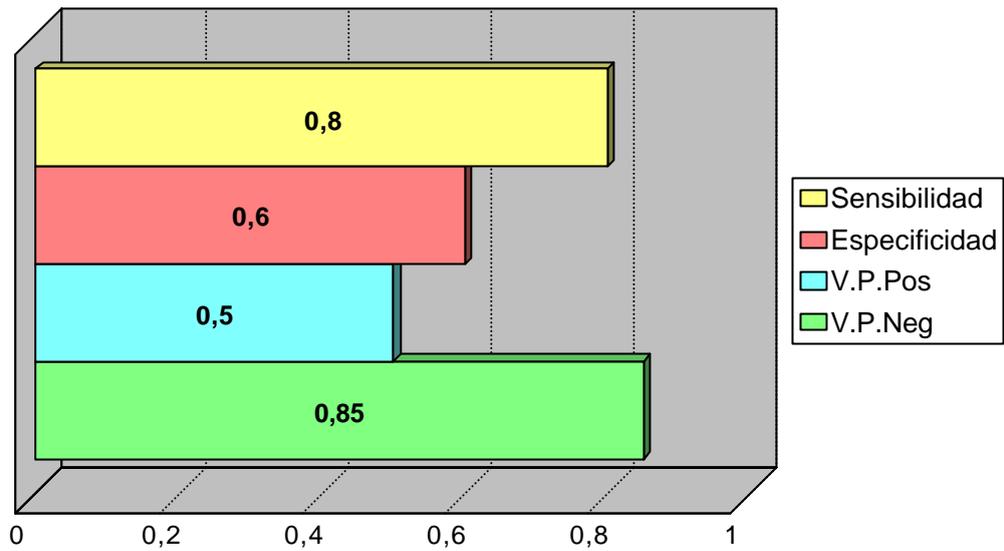
Filtro de 80-250 Hz



Filtro de 25-250 Hz

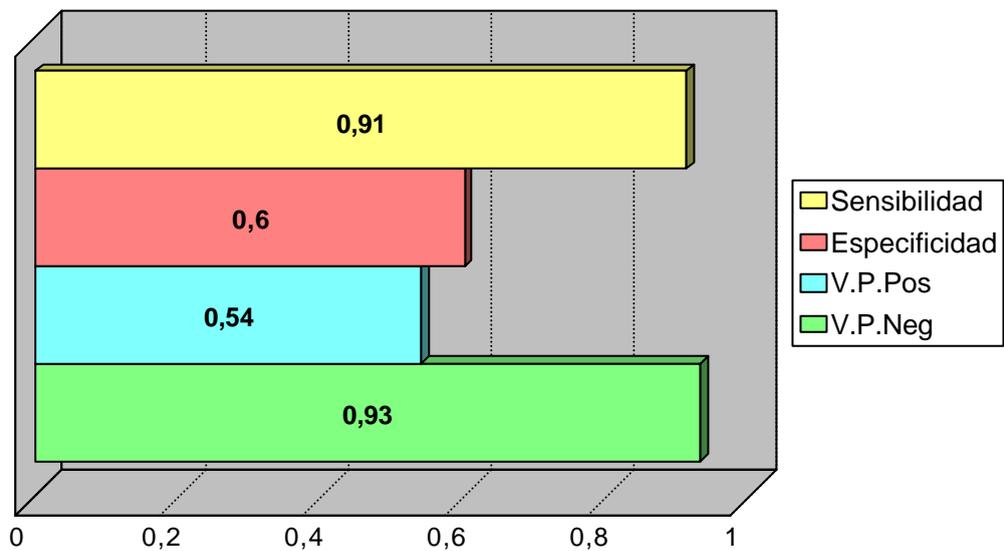


Filtro de 40-250 Hz



Registro de las144h

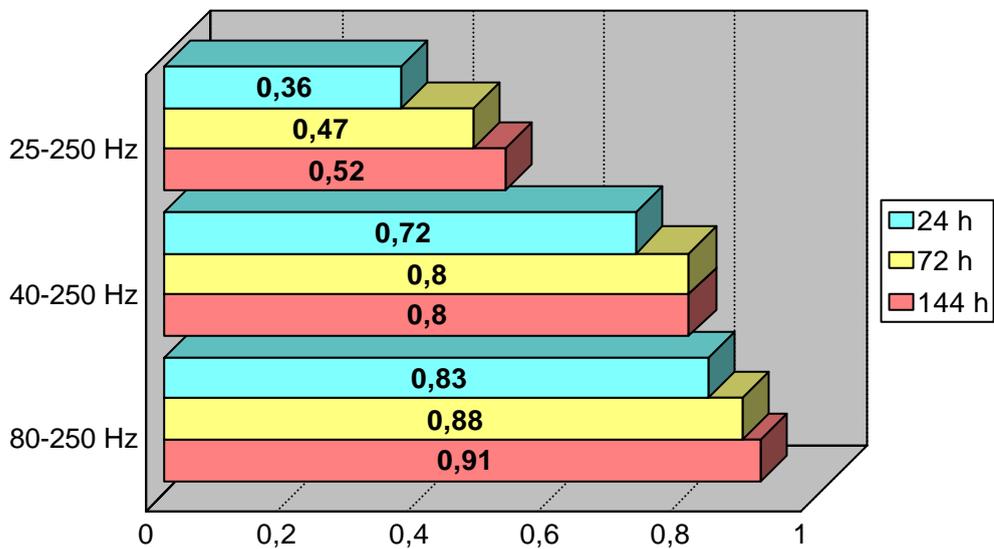
Filtro de 80-250 Hz



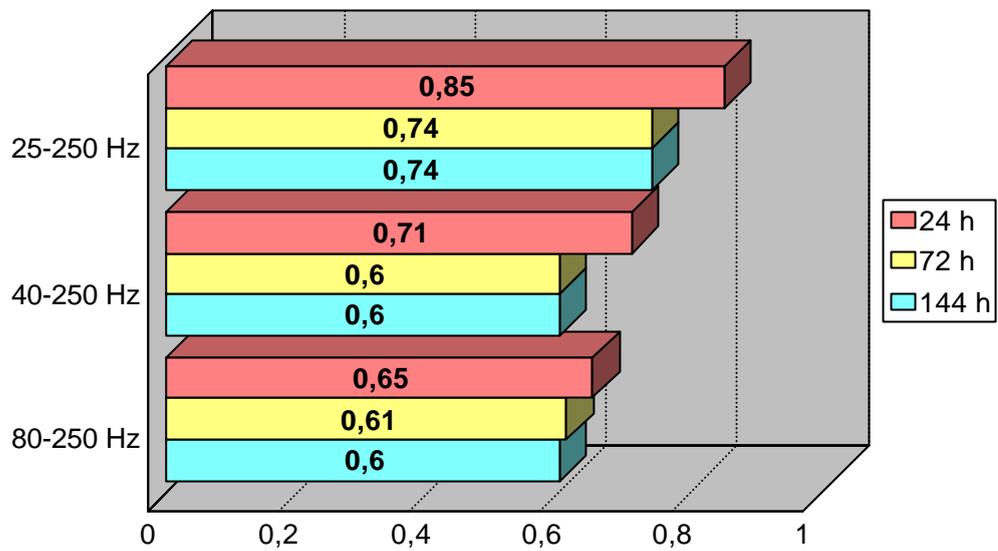
Registro de las144h

Ya en los estudios previos realizados para la predicción de arritmias después del infarto los filtros que se consideraron más útiles, fueron 25-250, 40-250 y 80-250 Hz comprobándose que el primero proporcionaba una menor sensibilidad y una mayor especificidad y el último la mejor sensibilidad pero una menor especificidad. El filtro de 40 proporciona una sensibilidad y especificidad intermedias a los de 25 y 80.⁵⁵ Parece, pues, que se mantiene ésta misma pauta ya descrita.

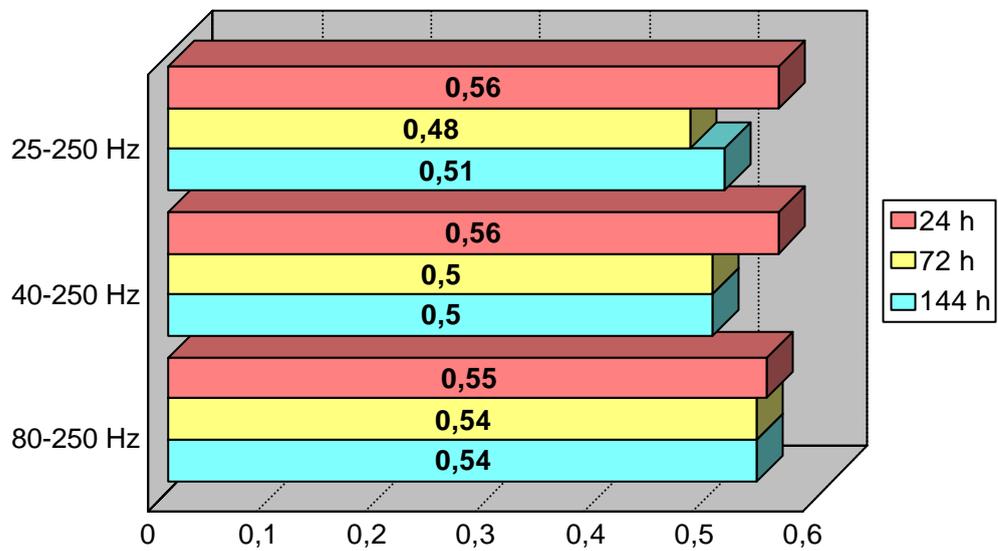
Evolution de la Sensibilidad



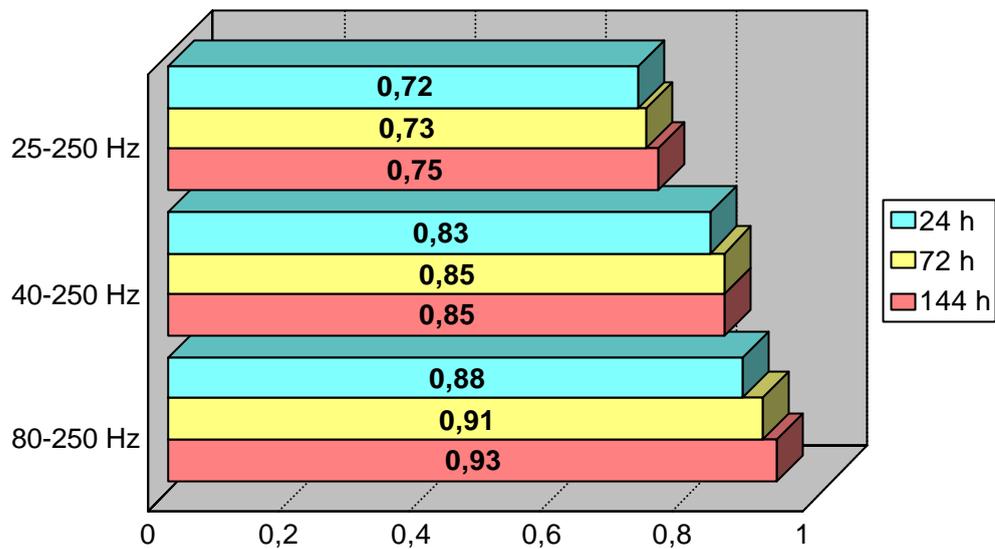
Evolucion de la Especificidad



Evolucion del V.P. Positivo

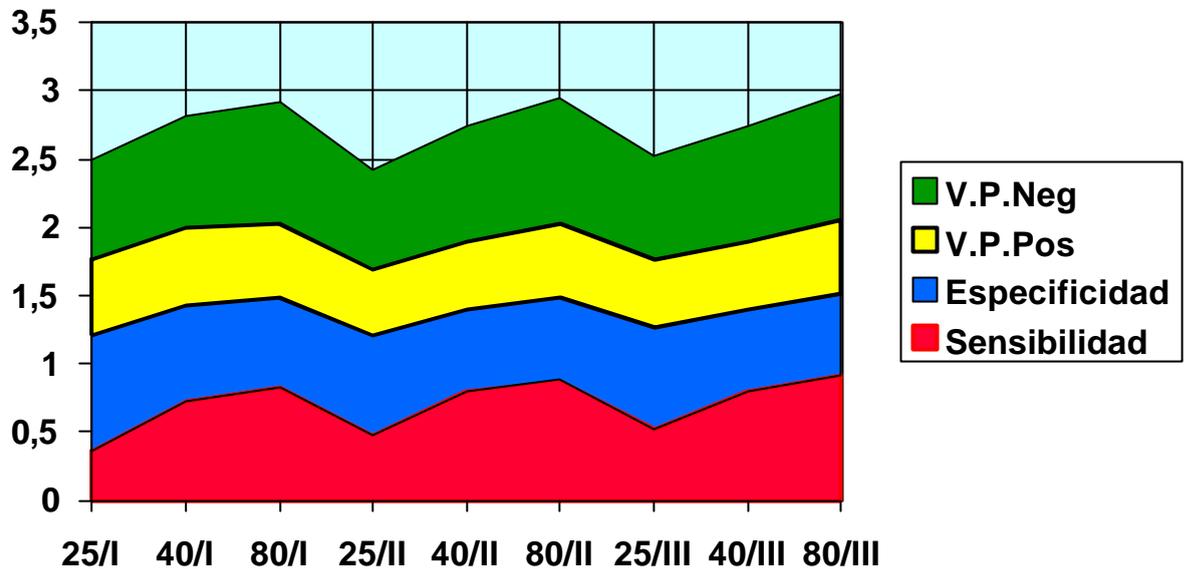


Evolucion del V.P. Negativo



En nuestro caso el valor predictivo negativo corre paralelo a la especificidad aumentando con la frecuencia de filtrado y alcanzando su máximo (93%) en el registro de 80 efectuado a las 144 horas del evento isquémico.

Evolución del valor diagnóstico



7-b. Comparación de la evolución cuantitativa de los parámetros de los registros de alta resolución:

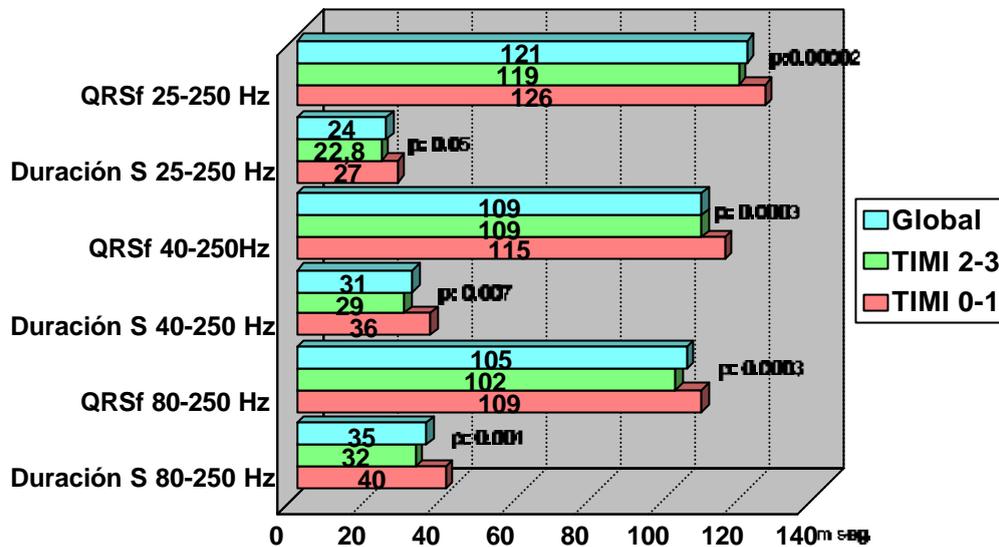
Se encontró una diferencia significativa en la duración media del QRS filtrado entre el grupo I (TIMI 0-1) frente al grupo II en el que la arteria tenía un flujo mayor (TIMI 2-3). Esta diferencia se observó para los tres filtros empleados en el estudio a las 24 horas. Igualmente se encontraron diferencias significativas en la duración de las señales de baja amplitud y alta frecuencia entre los dos grupos mencionados y para los tres filtros estudiados a las 24 horas.

Es conocido que el voltaje medio no sigue una distribución normal, por lo que siguiendo los procedimientos recomendados en estudios previos hemos utilizado el logaritmo neperiano de este parámetro que sí la tiene¹³⁴. De esta forma se evidencian diferencias significativas entre los voltajes de los dos grupos y para los tres filtros en el registro de alta resolución para la detección de potenciales tardíos, realizado a las 24 horas del comienzo de los síntomas.

Estudio a las **24 horas**:

Parámetro	TOTAL	Grupo II	Grupo I	p
QRSf 25-250 Hz	121±8.2	119±7.4	126±8.2	0.00002
Duración SBAAF25	24.3±10.4	22.8±8.0	27.3±13.5	0.05
Ln Volt.25	3.7±0.54	3.9±0.52	3.5±0.5	0.00006
QRSf 40-250 Hz	109±8.6	109±7.2	115±9.5	0.0003
Duración SBAAF40	31.8±12.1	29.5±10.1	36.3±14.3	0.007
Ln Volt.40	3.2±0.5	3.4±0.52	2.9±0.52	< 0.00001
QRSf 80-250 Hz	105±9.9	102±8.9	109±10.4	0.0003
Duración SBAAF.80	35.3±12.2	32.6±10.5	40.6±13.5	0.001
Ln Volt.80	2.3±0.71	2.5±0.64	1.8±0.64	0.00001

Estudio de alta resolución a las 24 horas

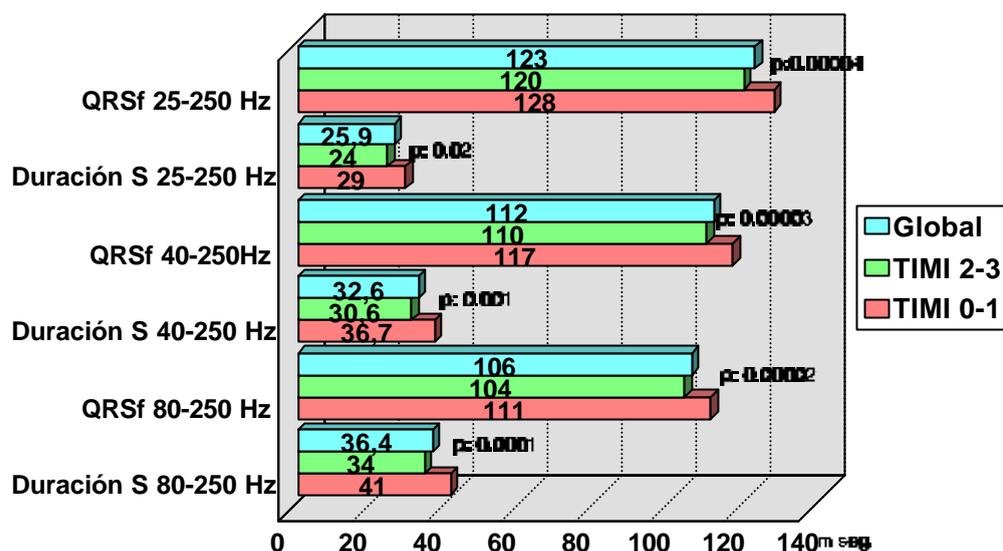


Del mismo modo se observaron diferencias entre las medias de: la duración de QRS filtrado, duración de señales de baja amplitud y alta frecuencia y el Ln del voltaje para los tres filtros en los dos grupos (arteria abierta y cerrada) y para los tres tipos de filtros en los registros efectuados a las 72 y 144 horas del infarto,

Estudio a las **72 horas**:

Parámetro	TOTAL	Grupo II	Grupo I	p
QRSf 25-250 Hz	123±9.2	120±8.1	128±9.5	0.00004
Duración SBAAF25	25.9±11.0	24.0±8.8	29±13.9	0.02
Ln Volt.25	3.6±0.62	3.8±0.61	3.3±0.57	0.0001
QRSf 40-250 Hz	112±8.8	110±9.1	117±9.4	0.00003
Duración SBAAF40	32.6±11.3	30.6±11.2	36.7±10.7	0.001
Ln Volt.40	3.1±0.65	3.3±0.67	2.8±0.51	< 0.00001
QRSf 80-250 Hz	106±9.9	104±10.0	111±8.2	0.00002
Duración SBAAF.80	36.4±11.6	34.0±11.8	41±9.8	0.0001
Ln Volt.80	2.2±0.77	2.4±0.78	1.88±0.64	< 0.00001

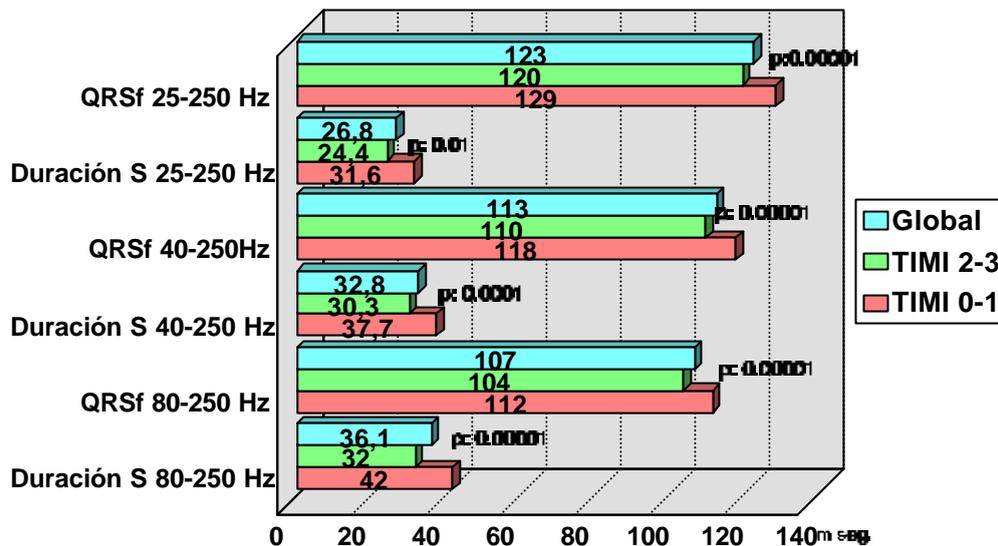
Estudio de alta resolución a las 72 horas



Estudio a las 144 horas:

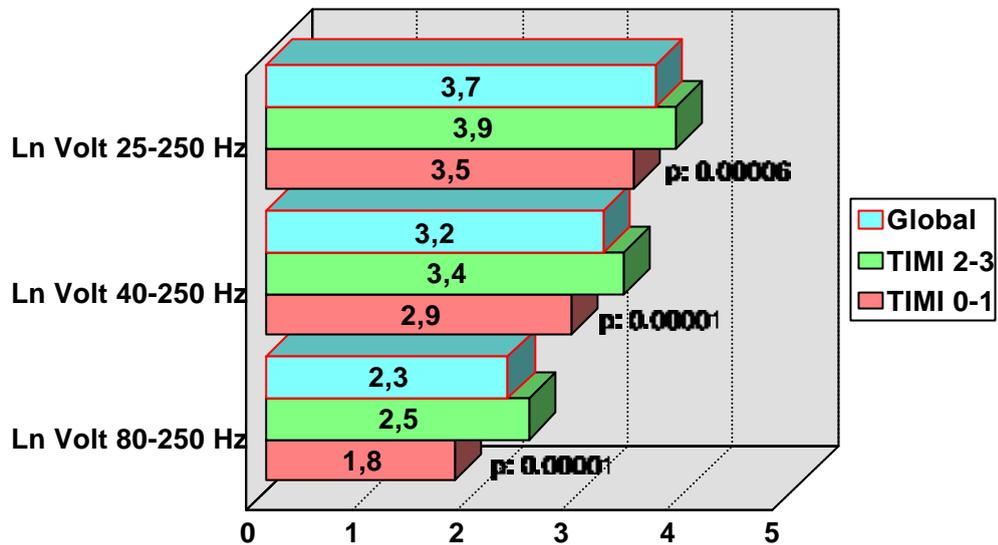
<i>Parametro</i>	<i>Grupo I</i>	<i>Grupo II</i>	<i>Global</i>	<i>p</i>
<i>QRSf 25-250 Hz</i>	<i>129±8.5</i>	<i>120±8.9</i>	<i>123±9.7</i>	<i>< 0.00001</i>
<i>Duración SBAAF25</i>	<i>31.6±12.6</i>	<i>24.4±9.9</i>	<i>26.8±11.4</i>	<i>0.001</i>
<i>Ln Volt.25</i>	<i>3.2±0.54</i>	<i>3.8±0.63</i>	<i>3.6±0.65</i>	<i>< 0.00001</i>
<i>QRSf 40-250 Hz</i>	<i>118±8.9</i>	<i>110±8.7</i>	<i>113±9.5</i>	<i>< 0.00001</i>
<i>Duración SBAAF40</i>	<i>37.7±10.3</i>	<i>30.3±10.4</i>	<i>32.8±10.9</i>	<i>0.0001</i>
<i>Ln Volt.40</i>	<i>2.82±0.45</i>	<i>3.3±0.63</i>	<i>3.1±0.62</i>	<i>< 0.00001</i>
<i>QRSf 80-250 Hz</i>	<i>112±8.6</i>	<i>104±9.5</i>	<i>107±9.9</i>	<i>< 0.00001</i>
<i>Duración SBAAF.80</i>	<i>42±9.5</i>	<i>32±11.1</i>	<i>36.1±11.5</i>	<i>< 0.00001</i>
<i>Ln Volt.80</i>	<i>1.9±0.53</i>	<i>2.4±0.8</i>	<i>2.2±0.75</i>	<i>< 0.00001</i>

Estudio de alta resolución a las 144 horas

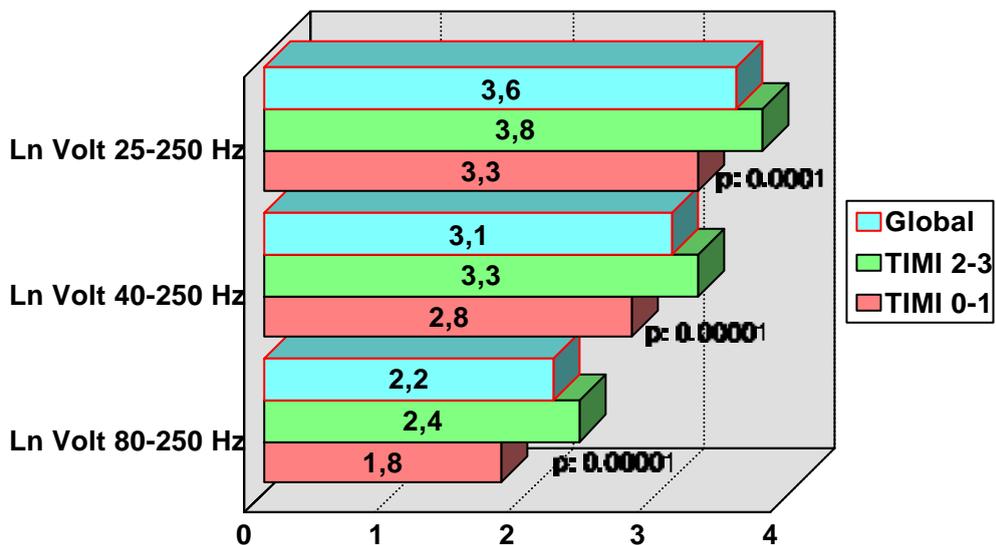


La misma tendencia observada en el registro de alta resolución efectuado a las 24 horas respecto al Ln del voltaje medio en los 40 mseg terminales, se aprecia las 72 y 144 horas. Se encontraron diferencias significativas en el Ln de este parámetro entre los dos grupos estudiados, diferenciados por el flujo de la arteria responsable del infarto. Estas diferencias ocurrieron en los dos registros las 72 y a las 144 horas y con los tres filtros de 25, 40 y 80 250 Hz.

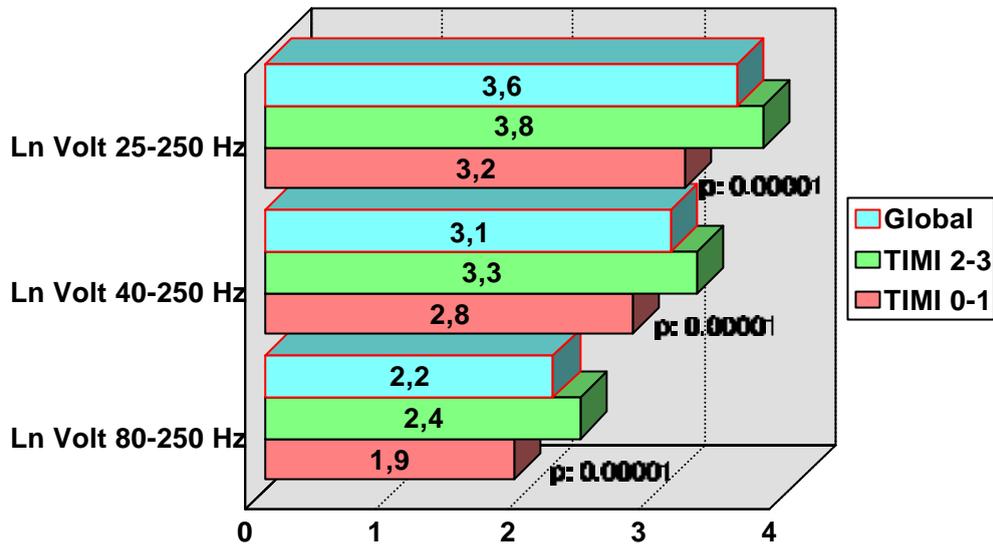
Estudio de alta resolución a las 24 horas



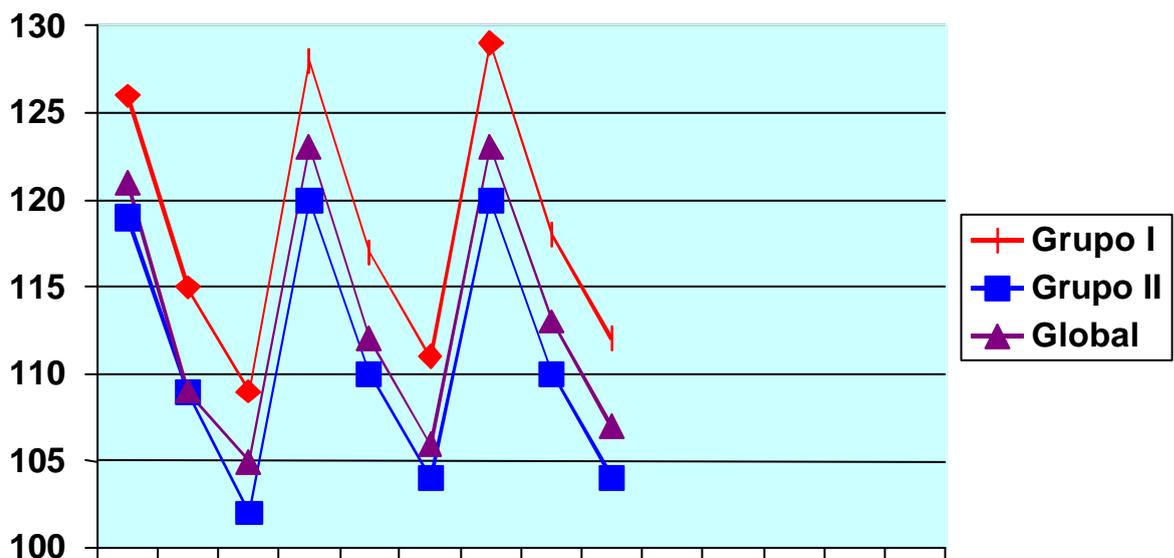
Estudio de alta resolución a las 72 horas



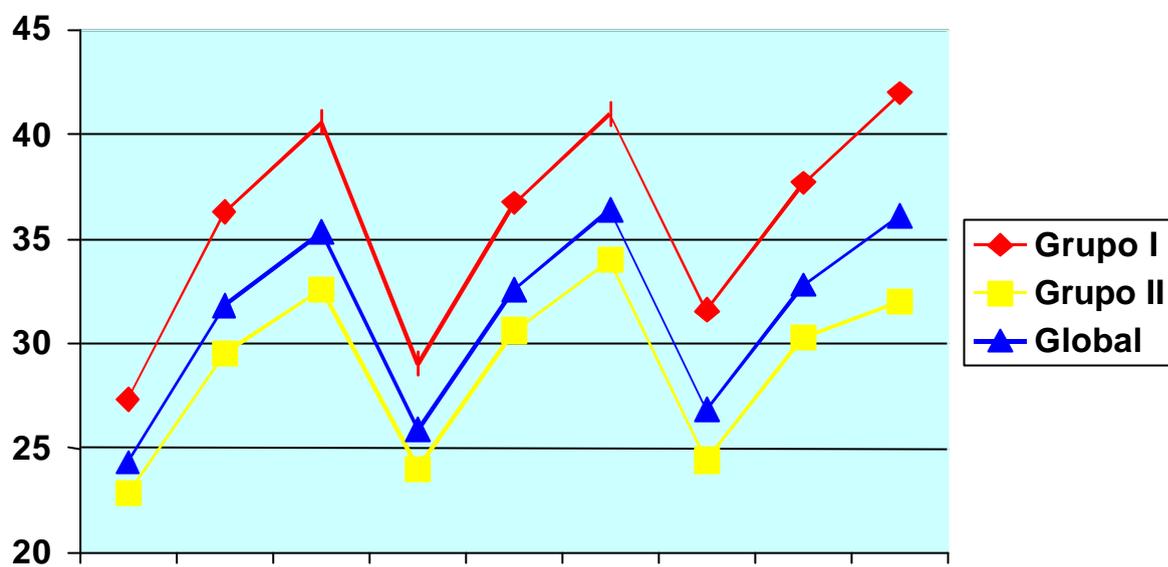
Estudio de alta resolución a las 144 horas



Duración del QRS filtrado



Duración de las señales de baja amplitud y alta frec.



Capítulo V

Discusión

IV.- DISCUSION:

IV.1.- Estado de la arteria responsable:

El estado de permeabilidad de la arteria responsable o más concretamente su flujo constituye un factor pronóstico de primer orden tras un infarto agudo de miocardio. La estabilidad eléctrica del tejido infartado, el desarrollo de circulación colateral y el fenómeno de remodelado como consecuencia de la pérdida de tejido contráctil están influidos de forma dramática por el estado de flujo de la arteria. Existe, a la luz de estos datos, una inquietud cada vez más extendida entre los clínicos, por conocer este importante factor pronóstico.

Hasta el momento no se dispone de una alternativa fiable y económica a la arteriografía coronaria como método para conocer el flujo coronario. Sin embargo, la arteriografía es un método invasivo no exento de riesgos. En los casos en los que se presentan complicaciones o se demuestra isquemia el estudio encuentra una justificación suficiente. En

cambio para aquellos otros enfermos en los que no se presentan complicaciones y que se encuentran asintomáticos el empleo de procedimientos agresivos no esta suficientemente justificado. Este grupo de pacientes es frecuentemente dado de alta en la mayoría de los hospitales sin ser sometidos a una arteriografía coronaria. La inquietud clínica frente a estos es lo que ha motivado la realización del presente estudio.

IV.I.1.- Métodos para predecir la el estado de permeabilidad de la arteria:

a.- Métodos clásicos

Sabemos que existen parámetros tanto clínicos como de pruebas complementarias que pueden resultar útiles para predecir en un primer momento tras la trombolisis cuando se ha conseguido la permeabilidad de la arteria. Tanto la normalización del segmento ST como el alivio del dolor^{66 67} así como el desarrollo de las llamadas arritmias de reperfusión⁶⁸, son datos útiles en la detección clínica precoz de una trombolisis exitosa. Sin embargo, esta utilidad se ve

mediatizada por el hecho de su escasa sensibilidad para predecir la permeabilidad de la arteria. A los 90 minutos del infarto el 56% de los sujetos que tienen la arteria permeable no ofrecen signos clínicos ni eléctricos previos que hagan suponer que se ha logrado la reperfusión⁶⁹. Otros ensayos, sin embargo, hablan de que la monitorización de los cambios del segmento ST, concretamente el descenso de éste en más de un 50% es un indicador de permeabilidad precoz a los 60 minutos del tratamiento fibrinolítico⁷⁰. La opinión más extendida es que las variaciones en el segmento ST son reflejo de los cambios isquémicos cíclicos en el flujo coronario que se presentan en los primeros minutos tras la infusión del tratamiento fibrinolítico⁷³ y no son necesariamente indicativas del estado de permeabilidad tardía de la arteria.

Coronariografía tras un infarto.

La alta prevalencia de la cardiopatía isquémica coronaria en los países desarrollados hace inviable en la práctica comprobar mediante coronariografía en todos los casos el estado de la arteria responsable¹⁶. De los 21.772 enfermos incluidos en el estudio GUSTO-1 (Estudio global del empleo de Estreptoquinasa y rTPA para el tratamiento de la oclusión coronaria aguda) sólo un 71% fueron sometidos a

coronariografía⁸², de éstos el 58% necesitaron revascularización. El principal factor condicionante para practicar una coronariografía fué la edad, de manera que únicamente se sometieron a esta técnica el 53 % de los pacientes mayores de 73 años porcentaje que disminuyó al 34% entre los enfermos entre 70 y 80 años. Puesto que no se practicará en todos los casos, es necesario aplicar criterios de selección de riesgo para elegir a los sujetos que se deben someter a una coronariografía tras un infarto agudo de miocardio. Sin embargo, el grado y extensión de la enfermedad coronaria es uno de los mayores condicionantes pronósticos. Los pacientes con enfermedad de 1 vaso tienen una mortalidad a 1 año del infarto del 1%, si son 2 los vasos afectados la mortalidad es de un 8%, y cuando se afectan 3 vasos la mortalidad llega al 15%¹⁰⁸. Esta mortalidad esta condicionada por la fracción de eyección en todos los grados de afectación coronaria.

En la guía de actuación del Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón¹¹⁶ se considera como clase I (indicación no discutida) para los sujetos que presentan isquemia de reposo o con mínimos esfuerzos durante el periodo de recuperación de un infarto, tras complicaciones mecánicas o inestabilidad hemodinámica. En cualquier caso no se consideró apropiada la realización de

una arteriografía coronaria de rutina tras el infarto. Algunos autores han evidenciado que el empleo de la coronariografía no es superior a el empleo de otros estudios no invasivos en la estratificación de riesgo tras un infarto¹⁰⁹, por lo que la opinión más extendida es que la coronariografía no es una técnica de rutina tras un infarto agudo de miocardio sino que debe reservarse a aquellos pacientes en los se sospeche o se evidencie isquemia y en los que se prevea la necesidad de revascularización. Los sujetos con un infarto no complicado en los que se realiza una prueba de esfuerzo que resulta negativa y en los que se evidencia una buena contractilidad ventricular izquierda **no** son subsidiarios de coronariografía.

Limitaciones del estudio coronariográfico:

La presencia de una alta tasa de permeabilización espontánea podría ser un problema a la hora de tratar de evaluar la eficacia del tratamiento fibrinolítico con un estudio angiográfico realizado de forma tardía. Sin embargo, nuestro objetivo es determinar en que enfermos la arteria responsable permanecerá abierta de forma tardía, independientemente de si el enfermo fue o no tratado, por lo que no creemos que el

espacio de tiempo transcurrido hasta la arteriografía limite nuestras conclusiones.

El tiempo transcurrido, entre la oclusión clínica de la arteria y la realización de la arteriografía coronaria, es lo suficientemente grande como para poder hablar en nuestra serie del estado de permeabilidad o de oclusión tardía de la arteria, ya que si esta cualidad permanece en los días siguientes resulta de gran trascendencia pronóstica posterior.

Sin embargo, el grado de flujo es una variable cuantitativa y la repercusión de este depende no sólo del grado de obstrucción observado por el hemodinamista sino de la coexistencia de circulación colateral, del estado del lecho distal o de la presencia de otras lesiones. Todo esto relativiza la importancia de una visión simplificada del problema. No obstante, nuestra intención ha sido ser eminentemente prácticos dirigiendo nuestra mirada a aquel factor que creemos de mayor trascendencia. Así, al referirnos al estado de la arteria responsable del infarto utilizamos el código TIMI, popularizado por el estudio del mismo nombre⁸ con el que conseguimos diferenciar dos grupos de enfermos: aquellos en los que la arteria responsable no presenta un flujo anterior suficiente por la presencia de una oclusión total o casi total de la arteria, enfermos con TIMI 0 ó 1 en la arteria responsable (grupo I) y los restantes enfermos que en los que se observó

un adecuado flujo anterógrado, TIMI 2-3 que se incluyeron en el grupo II.

Con los datos clínicos que establecen la localización eléctrica del área infartada y la presencia en la ventriculografía de los trastornos segmentarios de contractilidad ventricular se estableció el territorio coronario que presumiblemente dañado en el infarto. Es en este territorio donde se evaluó el estado de permeabilidad y flujo de su coronaria epicárdica correspondiente.

La repercusión funcional de la oclusión coronaria con la presencia de trastornos segmentarios de contractilidad tiene importancia desde dos vertientes. En el periodo agudo la pérdida de tejido contractil con el consiguiente deterioro de la función sistólica y diastólica y más tarde por la modificación anatómica conocida con el término remodelado ventricular. Es en esta última vertiente en la que radica el pronóstico a medio plazo de los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio.

b.- Métodos innovadores.

A) La tomografía de emisión de positrones (PET):

Esta técnica no sólo permite conocer si el área afecta esta perfundida, sino también permite determinar la existencia de discrepancias entre la perfusión y el metabolismo celular que resultan fundamentales para la determinación del pronóstico de viabilidad del área infartada. Sin embargo, requiere de una infraestructura técnica muy costosa que no esta disponible hoy en día sino en contados centros. Es difícil pensar por tanto, en utilizarla de forma indiscriminada en el infarto de miocardio.

B) La R N M (Resonancia nuclear magnética):

La visualización de las coronarias mediante RNM es difícil debido a su escaso calibre, el recorrido tortuoso de los vasos por el miocardio y al movimiento permanente del corazón y los pulmones. Sin embargo, los modernos avances técnicos y en empleo de dispositivos que logran una más rápida adquisición de imágenes, con mayor atenuación por la grasa circundante, han logrado soslayar, al menos en parte, estos inconvenientes. Estudios recientes donde se compara la eficacia de la RNM en relación con la arteriografía convencional, para la detección de estenosis coronarias significativas, encuentran una eficacia del 85-92% ⁸⁴⁻⁸⁶. Entre las dificultades detectadas esta una

sobrestimación de la longitud de la lesión que es proporcional a la severidad de esta. Esto parece ser debido a la turbulencia generada tras la lesión. Con el fin de disminuir el tiempo de adquisición de las imágenes se ha desarrollado la técnica de obtención planar en la que se estudia un solo plano. Esta técnica gana en definición por lo que se la considera con un gran potencial futuro. También puede calcularse la velocidad de flujo regional con lo que puede deducirse el estado de permeabilidad de una arteria coronaria⁷¹ por lo que se ha llegado a proponer como alternativa no cruenta al cateterismo para casos seleccionados. Aún esta técnica no permite, sin embargo, la visualización de las lesiones más distales y en algunos casos no se consigue obtener una imagen con la nitidez suficiente como para permitir emitir un diagnóstico. Además, se ha observado como lesiones que en la angiografía se califican como menores provocan, a causa de su irregularidad o por estar ulceradas, un flujo turbulento local que produce una pérdida de señal en la RNM. Son también una causa de pérdidas de calidad y, por tanto, de efectividad diagnóstica la presencia de un ritmo cardíaco o respiración irregulares. La efectividad depende así mismo de la localización de la lesión a evaluar, de manera que es más útil en las lesiones de tronco y coronaria derecha y menos útil para la descendente anterior y la circunfleja⁸⁴. Esto puede aplicarse

tanto para las arterias nativas como para los injertos⁷¹. Hay numerosos estudios, especialmente en relación con la permeabilidad de los injertos, en los que se obtiene una sensibilidad, en relación con los resultados de la angiografía de contraste convencional del 88-100%⁸⁷⁻⁸⁸. Dos estudios realizados por Keegan⁸⁹ y Hundley⁹⁰ identificaron la ausencia de flujo anterógrado en la arteria responsable del infarto en el 100% de los casos en los que tal circunstancia se había probado por con anterioridad por arteriografía convencional. Igualmente se ha utilizado con resultados similares sensibilidad cercana al 100% en el estudio de permeabilidad de stent¹⁴⁴. La RNM se ha empleado igualmente para evidenciar cambios en la señal proveniente del miocardio, tras infundir un bolo intravenoso. La adquisición ultrarápida de imágenes miocárdicas en cada latido puede proporcionar información sobre la perfusión miocárdica. Con la ventaja sobre otras técnicas que valoran la perfusión de una mayor resolución (1 mm), lo que permite evidenciar diferencias en la perfusión de la pared ventricular desde el endocardio al epicardio así como los trastornos segmentarios.

Hay, por tanto, una atractiva base teórica que probablemente tendrá su desarrollo en los próximos años una vez que la técnica supere sus actuales limitaciones prácticas en cuanto a disponibilidad y precio.

c) La Ecocardiografía con contraste:

Es una técnica que está aún en un nivel experimental. Se basa en la utilización de una sustancia que genere ecos. Suelen ser gases incluidos en burbujas más o menos estables, cuya presencia dentro del torrente vascular aumenta la ecogenicidad de los tejidos. De esta forma podemos suponer que un tejido está perfundido si al inyectar el contraste este aumenta su ecogenicidad. Si al mismo tiempo estudiamos su movilidad por los métodos clásicos es fácil suponer que estas técnicas tendrán una aplicación futura en el estudio de la relación perfusión, viabilidad del tejido miocárdico. También puede emplearse según demuestran recientes estudios en comprobar el flujo tanto de la arteria mamaria interna como de los injertos aorto-coronarios¹⁴⁵. No obstante no se ha encontrado aún un medio de contraste ecográfico ideal por lo que se trata de una técnica que aún no es habitual en la clínica¹³³.

d) Promediación de alta frecuencia:

Se basa en la presencia de zonas de amputación eléctrica en los registros de alta frecuencia generadas por la presencia

de tejido isquémico. Realizada durante e inmediatamente después de la fibrinólisis como técnica para predecir el éxito del tratamiento ofrece una alta rentabilidad diagnóstica, superior a la de los métodos clásicos para predecir la reperfusión precoz⁷⁴, aunque su utilidad para predecir el estado de flujo tardío esta aún por demostrar.

E) Potenciales Tardíos Ventriculares:

Los potenciales tardíos ventriculares son señales de baja amplitud y alta frecuencia, presentes en los segmentos terminales del QRS y que corresponden a áreas de miocardio con propiedades electrofisiológicas heterogéneas. En un estudio reciente que cuantifica la cicatrización colágena tras un infarto de miocardio se observó como este proceso fue más intenso en los infartos extensos y entre los pacientes en los que permanece ocluida la arteria responsable¹³⁹. La conducción de los estímulos eléctricos tanto por la zona infartada como por el tejido circundante, con un grado variable de lesión y cicatriz colágena, esta alterada. Tales cambios se han puesto en relación con la generación de reentradas que suelen ser el sustrato eléctrico de las arritmias ventriculares en el postinfarto. Las señales de baja amplitud que provienen de

estas zonas pueden separarse lo suficiente de las generadas por el resto del miocardio como para poder apreciarse mediante registros de alta resolución con promediación.

En 1981 Simson⁴¹ publicó el primer estudio en el que se evidenció una relación entre la detección de señales de baja amplitud y alta frecuencia en los segmentos terminales del QRS y la mayor predisposición al desarrollo de arritmias ventriculares tras el infarto. El mismo autor en 1983¹³⁷ encontró una relación entre la actividad eléctrica fragmentada recogida directamente en la superficie del ventrículo y los potenciales tardíos en sujetos que habían sufrido un infarto. Ya en este segundo estudio se observó que cuando las señales se generaban en la cara inferior y, por tanto, se alejaban más temporalmente de la despolarización del resto del miocardio, se detectaban con mayor facilidad. En los años siguientes los esfuerzos fueron encaminados a la definición de unos criterios cuantitativos que pudieran utilizarse de forma más objetiva en la práctica clínica. En este aspecto los trabajos de Simson fueron fundamentales. Este autor propuso el empleo de la duración del QRSf y la media cuadrática del voltaje en los 40 msec terminales. Denes¹³⁸ en 1983 introdujo la duración de las señales menores de 40 μ v como un tercer parámetro a considerar. Una vez que fueron establecidos los parámetros que deben ser evaluados en un registro quedaba la definición

los valores de normalidad para cada filtro. En 1991 se publicó el Task Force⁵³ de la Sociedad Europea de Cardiología, la Asociación Americana del Corazón y El Colegio Americano de Cardiología, publicación que marcó una referencia obligada para los estudios posteriores, en la que se aconsejaban unos valores límite para los filtros de 25 y 40-250 Hz. Establecida la firme relación entre la presencia de potenciales tardíos y la predisposición a las arritmias ventriculares, su implantación generalizada en la clínica se ha encontrado con el problema de su escaso valor predictivo positivo (de alrededor de un 20%) y la interferencia de factores individuales que pueden alterar los parámetros del registro y que dificultan su interpretación. Sin embargo, su carácter de prueba no invasiva y la relativa simplicidad técnica de su realización, no muy diferente que la de un electrocardiograma convencional, ofrecen indudables ventajas que han impulsado la búsqueda de nuevas aplicaciones. A continuación se citan los principales estudios en relación con la predisposición a las arritmias ventriculares después de un infarto.

<i>CITA</i>	Días	Reg +	Seg _{meses}	Sen	Es	Vp +	Vp -	R.rl
AJC 92; 69:866	26±10	24%	14±8	75	82	18	98	13
AJC 92; 70 :21	5-11	15%	20	48	88	25	95	6,9
JACC 93; 21:1419	14	20%	13	64	81	11	98	7.5
Circ 94; 90 :1747	10-20	24%	12±5	56	78	12	97	4.4
AJC 94; 74 :216	5-30	12%	10±3	90	61	21	98	13

La mayoría de los estudios de estratificación de riesgo tras el infarto de miocardio, por medio de la detección de potenciales tardíos se han practicado en la era trombolítica. De esta forma ya desde el año 1989 Gang¹²² observó como en los sujetos en los que la trombolisis tiene éxito no suelen aparecer potenciales tardíos. Se establece pues una relación protectora, derivada teóricamente de la permeabilidad de la arteria, sobre el desarrollo de potenciales tardíos ventriculares. El estudio prospectivo, randomizado publicado por Steinberg¹²³ en 1994 encontró como la reperfusión tardía reduce la duración del QRSf en el registro de alta resolución. En esta línea Boehrer¹²⁴ evidenció que la apertura tardía de la arteria mediante angioplastia daba lugar a la desaparición de los

potenciales tardíos. Sin embargo, esta última observación fue puesta en duda por un estudio posterior realizado por Ragosta¹²⁵ en 1993, donde se apreció que un registro de alta resolución normal predice la mejoría de la contractilidad de la zona infartada tras la reperfusión. Esto puede significar que la ausencia de potenciales es un índice de viabilidad miocárdica. La presencia de potenciales también se ha relacionado por Zaman¹²⁶ en un trabajo de 1993 con la evolución hacia la dilatación del área infartada varias semanas después del infarto. Más recientemente Chillou¹⁴³ en 1997 ha encontrado que la presencia de potenciales tardíos en un seguimiento a largo plazo y en combinación con la fracción de eyección es el mejor marcador para predecir el desarrollo de muerte súbita. Bruna en un estudio publicado en 1998 encontró que la realización de angioplastia primaria por sí misma no reduce la prevalencia de potenciales tardíos en comparación con la trombolisis sistémica. En un análisis multivariado de 18 variables clínicas y eléctricas encontró que la oclusión de la arteria en el momento del alta es el único factor que influye en el desarrollo de los potenciales tardíos¹⁴⁸.

El cambio en las propiedades eléctricas del tejido que dan lugar a la aparición de los potenciales tardíos es multifactorial siendo una de las variables, y no la menos importante el estado de permeabilidad de la arteria. Una explicación a este

fenómeno podría estar en la influencia de la apertura de la arteria en el proceso de cicatrización colágena de la zona infartada¹³⁹. Desde hace tiempo es un hecho conocido por los electrofisiólogos que el estado de permeabilidad de la arteria tras un infarto es un factor crítico que determina la susceptibilidad del miocardio para el desarrollo de arritmias ventriculares tanto espontáneas como inducidas. Hohnloser¹⁴⁰ en 1994 observó que la presencia de potenciales tardíos predice aunque no de forma independiente la permeabilidad de la arteria responsable del infarto.

En una revisión sobre las aplicaciones de la técnica, publicada en 1996 Jonathan Steinberg¹⁴⁶, un pionero en el estudio de los potenciales tardíos, señalaba la necesidad de realizar investigaciones adicionales sobre el empleo de la determinación de potenciales tardíos como método para predecir del estado de permeabilidad angiográfico de la arteria responsable. Tales afirmaciones se han seguido confirmando en estudios posteriores. En una reciente publicación firmada por Chillou et al¹⁴³ en 1997 se apreciaron diferencias significativas en todos parámetros del registro de alta resolución de sujetos con arteria abierta y ocluida de 244 enfermos con un primer infarto de miocardio.

La intención del presente estudio ha sido no sólo corroborar esta relación ya conocida, sino determinar cual es el

filtro y en momento más apropiado dentro de la primera semana del infarto para realizar la determinación.

En el estudio realizado por Vatterott en 1991⁴⁵ en el que se evalúan 124 pacientes con IAM realizando arteriografía después de las 48h y el electrocardiograma de alta resolución antes del alta, la incidencia de potenciales tardíos fue del 24% entre los pacientes con arteria abierta y del 83% cuando la arteria estaba cerrada. Encontrando que es precisamente la oclusión de la arteria responsable el mejor predictor del desarrollo de potenciales tardíos. Aunque este autor realiza la determinación de potenciales con los tres filtros empleados por nosotros establece su positividad únicamente en relación con el filtro de 40-250 Hz y para un único registro en el momento del alta sin precisar la relación temporal existente con el episodio isquémico. Aún así nuestros resultados son congruentes con los exhibidos por este autor.

En 1993 Chillou¹⁴⁸ observó la presencia de potenciales tardíos únicamente en el 12% de los sujetos con arteria abierta y 41% cuando la arteria estaba ocluida. Sin embargo el mencionado estudio que se realizó de forma retrospectiva sin relación temporal con el episodio agudo y utilizando únicamente un filtro 40-250 Hz.

No obstante, otros trabajos previos realizados con la perspectiva de la estratificación arrítmica encuentran una clara

variación temporal en la incidencia de los potenciales en el tiempo observándose en estudios seriados como el realizado por Verzoni¹⁴¹ en 1989 y posteriormente por Rodríguez¹⁴² en 1990 la normalización de hasta el 20% entre los 15 días y los 6 meses postinfarto. Desde nuestra perspectiva sería razonable que tales variaciones estén en relación con cambios en el estado de flujo de la arteria responsable.

IV.1.2.- Criterios clínicos de reperfusión en la fase aguda:

Se consideraron como criterios clínicos sugestivos de reperfusión en la fase aguda del infarto: el alivio del dolor, el descenso del ST, y la presentación de arritmias ventriculares. En las horas siguientes se debe observar la aparición de pico precoz de CPK-MB. Estos criterios que han sido descritos como indicadores de éxito de la fibrinólisis, y por tanto de la permeabilidad precoz de la arteria tienen una escasa sensibilidad. Los estudios de permeabilidad precoz (a los 90 minutos) muestran que la mayoría (56%) de los sujetos que tienen la arteria permeable no ofrecen signos clínicos ni eléctricos previos⁶⁹. Los cambios isquémicos cíclicos en el flujo coronario observados en los primeros minutos tras la infusión

del tratamiento fibrinolítico, responsables de las variaciones en el segmento ST no son necesariamente reflejo del estado de permeabilidad tardía de la arteria⁷³.

Con el fin de comparar la presencia de estos factores clínicos, eléctricos y analíticos con el estado de permeabilidad tardía de la arteria se determinó su presencia en los dos grupos de estudio. Para ello se dividió a los enfermos según se apreciaran o no dichos criterios tras la administración del fibrinolítico. No se encontraron diferencias en relación con el estado de flujo de la arteria responsable del infarto evidenciado en la arteriografía posterior. Considerados cada uno de estos parámetros por separado tampoco se apreciaron diferencias significativas en la frecuencia de ninguno de ellos en relación al flujo de la arteria responsable. Tampoco la ausencia de estos se asoció significativamente con la pertenecía a uno u otro grupo. Esto es congruente con el hecho de que estos criterios fueron definidos para predecir el estado de permeabilidad precoz de la arteria en relación con el tratamiento fibrinolítico y son consecuencia de los cambios generados de forma aguda en el tejido miocárdico con la reperfusión. Por tanto no tienen por que estar relacionados con el estado de permeabilidad tardío de la arteria. La presencia de criterios clínicos de reperfusión no se relaciona tampoco significativamente con la ausencia de potenciales tardíos.

IV.II.- Potenciales tardíos ventriculares:

Se conocen como tales las señales de baja amplitud y alta frecuencia presentes en la región terminal del QRS. Tales señales no son visibles en un ECG convencional por lo que es necesario emplear un registro de alta resolución con el fin de poder observar su presencia. Su origen parece estar relacionado con la presencia de zonas de miocardio con propiedades electrofisiológicas heterogéneas. Tras un infarto de miocardio la frontera entre el tejido sano y el cicatricial es una banda irregular de tejido parcialmente dañado. La transmisión de la señal eléctrica por estas zonas puede dar lugar a la aparición de potenciales tardíos ventriculares. La mayoría de los problemas arrítmicos serios tras un infarto se generan en sujetos en los que se han detectado previamente señales de potenciales tardíos ventriculares. Del mismo modo su ausencia hace muy improbable la presentación de arritmias ventriculares graves en el seguimiento. Así, en un sujeto con fracción de eyección menor del 40% el riesgo de presentar arritmias aumenta de un 4 a un 34% si presenta, además, potenciales tardíos¹¹⁸. Estos pacientes en los que se detecta la presencia de potenciales tardíos tienen en los registros Holter¹¹⁹ una mayor propensión a las arritmias ventriculares. Si por el contrario, tras un infarto agudo de miocardio no se detectan

potenciales tardíos, ni alteraciones en el holter o en la función ventricular el riesgo de arritmias ventriculares es prácticamente inexistente.

Por otro lado es un hecho bien conocido que los sujetos con un infarto agudo de miocardio que se someten a fibrinolisis en las primeras seis horas del comienzo de los síntomas presentan una menor prevalencia de potenciales tardíos ventriculares que aquellos otros a los que no fué posible tratar. En un estudio randomizado prospectivo sobre el efecto de la terapia fibrinolítica en los potenciales tardíos publicado recientemente¹²⁴ se observa una mejoría en los parámetros que definen la presencia de los potenciales tardíos cuando se realizó una fibrinolisis tardía 6-24 horas en comparación con el grupo tratado en el mismo tiempo con placebo. Un dato que consideramos trascendente en este estudio es que cuando no se elevaba el segmento ST no se apreció esta mejoría. Esto nos sugiere que la reperfusión tardía protege del mecanismo que da lugar a la aparición de los potenciales tardíos ventriculares. Esta idea se ve apoyada por la observación de que tras practicar una angioplastia sobre una arteria ocluida de forma completa pueden desaparecer los potenciales tardíos ventriculares en un corto periodo de seguimiento¹²⁴. En estudios previos se comprobó que cuando una arteria ocluida es abierta la desaparición de los potenciales tardíos precede a

la recuperación de la contractilidad de la zona de miocardio afecta, siendo, por tanto, un marcador de viabilidad del tejido infartado¹²⁵. La menor frecuencia de potenciales tardíos ventriculares en los infartos en los que la arteria esta permeable es independiente del tamaño teórico del infarto (estimado por el nivel de MB así como de la presencia o ausencia de ondas Q en el ECG¹²⁹). Una explicación a estos hechos podría estar en la existencia de una relación directa entre el estado de perfusión tisular y la presencia de potenciales tardíos ventriculares y en consecuencia entre la permeabilidad de la arteria responsable del infarto y la presencia de estas señales. Masui et al¹³⁵ encuentra una relación entre resolución espontánea de los potenciales tardíos en el pos infarto y no sólo con la permeabilización de la arteria sino también con la mejoría de los trastornos contráctiles reversibles de etiología isquémica que se siguen a esta.

Basándonos en estas observaciones previas nos planteamos la posible utilidad de la determinación de potenciales tardíos ventriculares para predecir, de forma incruenta el estado de permeabilidad de la arteria responsable del infarto.

La presencia de potenciales tardíos es una propiedad eléctrica que viene definida por la existencia, en el registro de alta resolución de unas condiciones de frecuencia y duración de

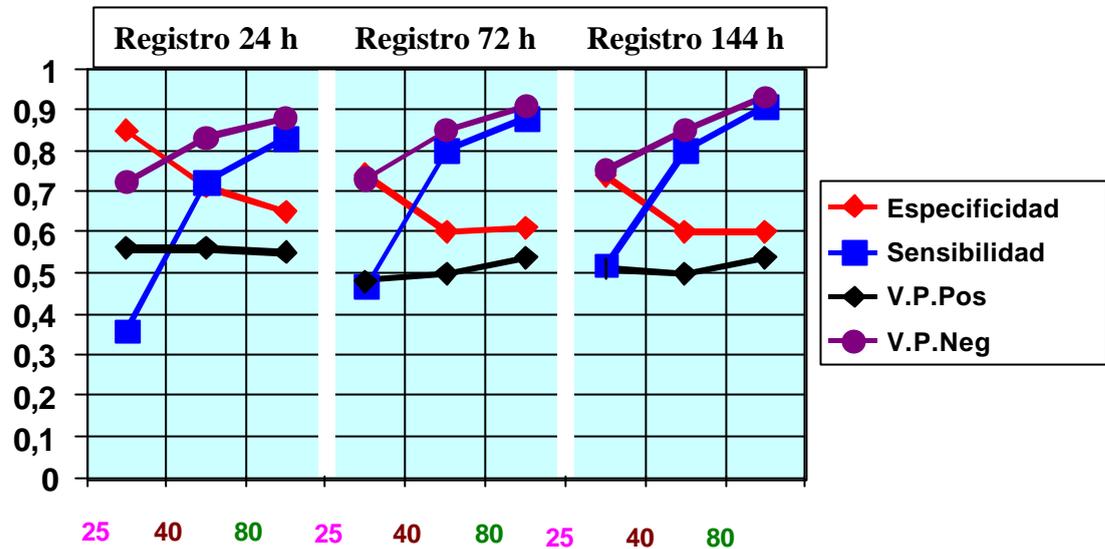
las señales determinadas. Tales condiciones fueron definidas como conclusión de un consenso establecido por las sociedades Europea y Americana de Cardiología en 1991⁵³. Los criterios se basan en tres parámetros: la duración del QRS filtrado, la duración de las señales de baja amplitud y alta frecuencia en la porción terminal del QRSf y el voltaje cuadrático medio en los 40 msec terminales del QRSf⁵³. Aunque existen unos valores de referencia para los filtros de 40 y 25 estos no deben ser considerados como criterios absolutos. Factores como la edad el sexo o la superficie corporal alteran los valores de normalidad^{56,61}. No está tampoco claramente establecido cuál es el mejor momento, después del periodo agudo para buscar la presencia de potenciales tardíos. Por ello hemos querido realizar tres determinaciones en la primera semana tras el infarto. Cada uno de estos estudios se realizó con los filtros de 25-250, 40-250 y 80-250 Hz.

En nuestra serie encontramos una relación significativa entre la presencia de potenciales tardíos y la pertenencia al grupo I, que incluye a los enfermos en los que se evidencia un TIMI 0-1 de la arteria responsable en la arteriografía tardía tras el infarto. Igualmente la ausencia de potencia les tardíos ventriculares está relacionada con la pertenencia al grupo II, formado por los pacientes con TIMI 2-3.

IV.II.1.- Valoración Diagnóstica del registro de alta resolución:

La observación de los resultados evidencia como la sensibilidad referida a la oclusión de la arteria, de cada registro es directamente proporcional a la frecuencia de filtrado. Un fenómeno contrario ocurre con la especificidad. Mientras que el valor predictivo positivo se mantiene relativamente estable y bajo para todos los filtros, el valor predictivo negativo fué muy alto para todos los filtros y en todos los registros. Ya en los estudios previos realizados para la predicción de arritmias en después del infarto los filtros que se consideran más útiles, fueron 25-250, 40-250 y 80-250 Hz. Comprobándose que el primero proporcionaba una mayor especificidad y el último la mejor sensibilidad.⁵⁵ Parece pues que se mantiene esta misma pauta ya descrita en los estudios referidos a la predisposición hacia las arritmias ventriculares. En nuestro caso el valor predictivo negativo corre paralelo a la sensibilidad aumentando con la frecuencia de filtrado y alcanzando su máximo (93%) en el registro de 80 efectuado a las 144 horas del evento isquémico.

Evolución del valor diagnóstico



El análisis de estos datos nos lleva a pensar en la presencia de falsos positivos en los registros efectuados más tardíamente y con un filtrados de mayor frecuencia. Hemos de pensar así mismo que el estado de flujo de la arteria es sobretodo en las primeras horas, un fenómeno dinámico y que una arteria inicialmente ocluida puede posteriormente abrirse y al contrario. En esta línea y tal como se ha comprobado en estudios previos¹³¹, la elevación del ST por segunda vez una vez que ha descendido y el daño de reperfusión tras un infarto de miocardio de localización anterior están relacionadas con la

presencia de potenciales tardíos ventriculares en sujetos en los que se evidenció la permeabilidad de la arteria. Esto se explica si pensamos que con la nueva elevación del ST ocurrió la reoclusión del vaso que produjo la alteración el tejido miocárdico en que se basa la generación de los potenciales tardíos. La estabilidad eléctrica del tejido es mayor conforme van pasando las primeras horas desde el fenómeno isquémico lo cual puede tener también reflejo en los registros de alta resolución. En el estudio efectuado por Ragosta et al ¹²⁵ se observó un escaso efecto de la reperfusión tardía sobre la presencia de los potenciales. Un factor que parece influir en la aparición de potenciales tardíos es la disminución del tono vagal. Los sujetos con potenciales tienen un tono vagal disminuido respecto a los que no los presentan. Por otro lado, los pacientes en los que la arteria responsable del infarto esta abierta tienen un tono vagal preservado. Relacionando ambos hechos se ha propuesto la alteración del tono vagal como uno de los mecanismos que desencadenen la presencia de potenciales tardíos en los sujetos en los que la arteria esta ocluida¹³²

Nos parece especialmente destacable la capacidad de la prueba para detectar a los pacientes en los que la arteria responsable no está ocluida (grupo II). La concordancia del examen con el resultado de la arteriografía aumenta conforme

se aproximan temporalmente en este aspecto. Así la mejor sensibilidad y valor predictivo negativo son los obtenidos con el último registro. En el estudio ya mencionado de Ragosta et al¹²⁵ la ausencia de potenciales se asimila más al estado de viabilidad del tejido miocárdico lo cual podría hacer aún más útil la prueba.

IV.II.2.- Diferencias en los registros de alta resolución de los grupos I y II:

Los registros de alta resolución, efectuados a los enfermos pertenecientes a los enfermos en que la arteria responsable del infarto esta ocluida (grupo I) se diferencian de los del grupo II en: una mayor duración del QRS filtrado, una mayor duración de las señales de baja amplitud y alta frecuencia y en un menor voltaje medio en los 40 mseg terminales del QRS. Existe una diferencia significativa de las medias de estos parámetros entre los dos grupos. Tales diferencias se producen en los tres registros y para los tres filtros estudiados en cada registro. Es conocido que el voltaje medio terminal no tiene una distribución normal por lo que, siguiendo los procedimientos recomendados en estudios previos¹³⁴, hemos estudiado el logaritmo neperiano de este parámetro que sí la

tiene. Hecha esta corrección observamos así mismo una diferencia significativa entre las medias del logaritmo neperiano de los voltajes medios en los dos grupos. Estos tres parámetros son los que definen la positividad de los registros por lo que el resultado expresado es congruente con la diferencia observadas en la comparación cualitativa.

-

-

-

-

6

—

—

Conclusiones

V.- CONCLUSIONES :

Las conclusiones que se derivan del presente estudio pueden concretarse en dos puntos :

1) En primer lugar la utilidad del registro de alta resolución para la detección de potenciales tardíos ventriculares en la predicción del estado de flujo tardío de la arteria responsable del infarto .

Se demuestra un poder predictivo positivo bajo ,de alrededor de un 50% en todos los registros y para los tres filtros estudiados.

El valor predictivo negativo es sin embargo muy alto, entre un 72 y un 93 % . Aumentando con el tiempo desde el infarto y con la frecuencia del filtrado en cada momento. Alcanza su máximo valor con el registro efectuado a los seis días del infarto con el filtro de 80-250 Hz.

El filtro más sensible para predecir la oclusión de la arteria es el de 80-250 Hz , mientras que el más específico es el de 25-250 Hz. El filtro de 40 mantiene en todos los registros una sensibilidad y especificidad intermedias.

Estos resultados nos permiten afirmar :

- a) Que la ausencia de potenciales tardíos ventriculares en un registro de alta resolución se acompaña de un mayor grado TIMI tardío de la arteria responsable y por tanto de mejor pronóstico.
 - b) Que el mejor momento para efectuar esta determinación son las 144 horas desde el infarto.
 - c) Que el mejor filtro para su obtención es el de 80-250 Hz.
 - d) Que dado el escaso valor predictivo positivo del test no debe emplearse para sacar consecuencias positivas en cuanto a predecir la oclusión de la arteria responsable.
- 2) Los registros de alta resolución de los pacientes en los que posteriormente de evidenció un peor flujo anterógrado de la arteria responsable se diferencian significativamente de los de aquellos pacientes en los que la arteria permanece abierta. Estas diferencias consisten :
- a) En una mayor duración de la señal del QRS filtrado y de las señales de baja amplitud y baja frecuencia, cualquiera que sea el momento y el filtro empleado.
 - b) En un menor voltaje medio en los 40 msg terminales del QRS, también para los tres filtros estudiados y en los tres registros de cada filtro.

c) La duración del QRS filtrado y de las señales de baja amplitud aumenta con el tiempo desde el infarto, para todos los filtrados estudiados .

Bibliografia

VI.-BIBLIOGRAFIA:

1-DeWood MA,Spores J,Notske R,Lowell T,Mourer L,Burroughs R,Golden M,Lang H. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transluminal myocardial infraction. N Engl. J Med. 1980;303:897-902.

2-Braunwald E .The path of myocardial salvage by thrombolytic therapy. Circulation 1987;76 (supp II),II-2,II-7.

3-Kennedy JW,Ritchie JL,Davis KB,Fritz JK The Western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. N Engl. J Med. 1983;309:1477-82.

4-Stadius ML,Davis K,Maynard C,Riitchie JL,Kennedy JW. Risk stratification for one year survival based on characteristics identified in the early hours of acute myocardial infarction. Circulation 1986;74:703-11.

5-Bassand JP, Machecourt J, Cassagnes J, et al. Multicenter trial of intravenous anisoylated streptokinase activator complex (APSAC) in acute myocardial infarction: effects of infarct size and left ventricular function. *J Am Coll. Cardiol* 1989;13:988-97.

6-Relik-van Wely L ,Visser RF ,Van der Pol JMJ ,et al. Angiographically assessed coronary arterial patency and reocclusion in patients with acute myocardial infarction treated with anistreplase: results of the anistreplase reocclusion multicenter study. *Am J Cardiol* 1991;68:296-300.

7-Verstraete M,Bleifeld W,Brower RW,et al.Double-blind randomised trial of intravenous tissue-type plasminogen activator versus placebo in acute myocardial infarction. *Lancet* 1985; II: 965-9.

8-Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al. Trombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987;76:142-54.

9-Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto miocardico. Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: final report of the GISSI study. *Lancet* 1987;II:871-4.

10-Whitow PL; Basshore TM. Catheterization/rescue angioplasty following Thrombolysis (CRAFT) study: acute myocardial infarction treated with recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase. *J Am Coll. Cardiol* 1991;17(supp A): 276A.

11-Simoons ML, Arnold AE, Betriu A, et al. Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: no additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty. *Lancet* 1988; i:197-203.

12-Topol EJ, Calif RM, George BS, et al. A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl. J Med.* 1987;317:581-8.

13-Grines CL, Browne KF, Marco J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl. J Med.* 1993;328:673-9.

14-Whitlow PL, Bashore TM. Catheterization rescue angioplasty following thrombolysis study: acute myocardial infarction treated with recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase. *J Am Coll. Cardiol* 1991;17(supp A):276A.

15-Lincoff MA, Topol EJ, Califf RM, et al. Significance of a coronary artery with thrombolysis in myocardial infarction grade 2 flow "patency" (outcome in the thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction trials. *Am J Cardiol* 1995;75:871-6.

16-Guidelines for coronary angiography: A report of the American College of Cardiology and American Heart Association task force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures. *J Am Coll. Cardiol* 1987;10:935-50.

17-Maroko PR, Kjekshus JK, Sobel BE, et al. Factors influencing infarct size following experimental coronary artery occlusion. *Circulation* 1971;43:67-73.

18-Bramwald E. Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, an improved survival: should the paradigm be expanded? *Circulation* 1989;79:441-444.

19-Stack RS, O'Connor C, Mark DB, et al. Coronary perfusion during acute myocardial infarction with combined therapy of coronary angioplasty and high dose intravenous streptokinase. *Circulation* 1988;77:151-161.

20-Cigarroa RG, Lange RA, Hillis LD. Prognosis after acute myocardial infarction in patients with and without residual anterograde coronary blood flow. *Am J Cardiol* 1989;64:155-60.

21-Galvari M, Ottani F, Ferrini D. Patency of the infarct related artery left ventricular function as the major determinants of survival after Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993;71:1-7.

22-Mitchell GF, Lamas AG, Vaughan DE, Pfeffer MA. Left ventricular remodeling in the year after first anterior myocardial infarction *J Am Coll. Cardiol* 1992;19:1136-44.

23-Hockman JS, Choo H. Limitation of myocardial infarct expansion by reperfusion independent of myocardial salvage. *Circulation* 1987;75:299-306.

24-Ono S, Waldman LK, Yamashita H, Covell JW, Ross J. Effect of coronary artery reperfusion on transmural myocardial remodeling in dogs. *Circulation* 1995;91:1143-53.

25-Marino P, Zamola L, Zardini P. Effect of streptokinase on left ventricular modeling and function after myocardial infarction: the GISSI trial. *J Am Coll. Cardiol* 1989;14:1149-58.

26-Popovic AD, Neskovic AN, Bavic R, et al. Independent impact of thrombolytic therapy on vessel patency on left ventricular dilation after myocardial infarction: serial echocardiography follow-up. *Circulation* 1994;90:800-7.

27-Popovic AD, Neskovic AN, Marinkovic J, Thomas JD. Acute and long term effects of thrombolysis after anterior wall acute myocardial infarction with serial assessment of infarct expansion and late ventricular remodeling. *Am J Cardiol* 1996;77:446-50.

28-Leung WH, Lau CP. Effects of severity of the residual stenosis of the infarct related coronary artery on left ventricular dilation and function after myocardial infarction. *J Am Coll. Cardiol* 1992;20:307-13.

29-Hirayama A, Adachi T, Asada S, Mishima M, Nanto S, KusuoKa H, Yamamoto K, Matsumura Y, Hori M, Inoue M, Kodama K. Late reperfusion for acute myocardial infarction limits de dilatation of the left ventricular without the reduction of the infarct size. *Circulation* 1993;88:2565-74.

30-Jeremy RW, Hackworthy RA, Bautovich G, Hutton BF, Harris PI. Infarct artery perfusion and changes in left ventricular volume in the month after acute myocardial infarction. *J Am Coll. Cardiol* 1987;9:989-95.

31-Force T, Kemper A, Leavitt M, Parsi AF. Acute reduction in functional infarct expansion with late coronary reperfusion: assessment with quantitative two dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:192-200.

32-Topol EJ, Califf RM, Vandormael M. A randomized trial of late reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:2090-9.

33-Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wave front phenomenon of ischaemic cell death. *Circulation* 1977;56:786-94.

34-McCully RB, elZeky F, vanderZwaag R, Ramanathan KB, Sullivan JM. Impact of patency of the left anterior descending coronary artery on long term survival. *Am J Cardiol* 1995;76:250-4.

35-Welty FK, Murray A, Mittleman MA, Lewis SM, et al. A patent infarct related artery is associated with reduced long term mortality after percutaneous transluminal coronary angioplasty for post infarction ischemia and an ejection fraction < 50% *Circulation* 1996;93:1496-501.

36-Goldstein S, Landis RJ, Leighton R, et al. Characteristics of the resuscitated out of hospital cardiac arrest victim with coronary artery disease. *Circulation* 1981;64:977-84.

37-Berberi EJ, Scherlag BJ, Hoppe RR, Lazzara R: Recording for the body surface of arrhythmogenic ventricular activity during the ST segment. *Am J Cardiol* 1978;41:697-

38-El-Sherif N, Scherlag BJ, Lazzara R, Hoppe RR. Re-entrant arrhythmias in the late myocardial infarction period, Conduction characteristics in the infarct zone. *Circulation* 1977;55:686-

39-Josephson ME, Horowitz LN, Farshidi A, Spiaelman RS, et al. Sustained ventricular tachycardia: evidence for protected localized re-entry. *Am J Cardiol* 1978;42:416-

40-Rozanski JJ, Mortara D, Myerburg RJ, Castellanos A. Body surface detection of delayed depolarization in patients with recurrent ventricular tachycardia an left ventricular aneurysm. *Circulation* 1981;63:1172-8.

41-Simson MB. Use of signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation* 1981;64:235-241.

42-Kuchar DL, Thorburn CW, Sammel NL. Late potentials detectec after myocardial infarction natural history and prognostic significance. *Circulation* 1986;74:1280-9.

43-McGrire M, Kuchar DL, Ganis J, Sammel NL, Thorburn CW. Natural history of late potentials in the first ten days after

acute myocardial infarction and relation to early ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1988;61:1187-90.

44-Rodriguez LM, Krijne R, Van den Doll A, Brugada P, Smeets J, Wellens JJ. Time course and prognostic significance of serial signal averaged electrocardiograms after a first acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;66:1199-1202.

45-Vatterot PJ, Hammill SC, Bailey KR, Wiltgen CM, Gersh BJ. Late potentials on signal averaged electrocardiograms and patency of the infarct related artery in survivors of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:330-7.

46-Hong M, Peter T, Peters W, Wang FZ, Xiu YX, Vaughn C, Gang ES. Relation between acute ventricular arrhythmia, ventricular late potentials and mortality in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991;68:1403-9.

47-Rubin DA, Sorbera C, Cook J, McAllister A, Burke R, Weiss M. Reversible late potentials due to ischemia. *Pace* 1992;15:2250-4.

48-Boehrer JD, Glamann B, Lange R, Willard JE, et al. Effect of coronary angioplasty on late potentials one to two weeks

after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1992;70:1515-1519.

49-Ohman EM, Califf RM, Topol EJ, et al. Consequences of reocclusion after successful reperfusion therapy in acute myocardial infarction. Circulation 1990;82:781-91.

50-El Sherif N, Denes P, Katz R, et al. Definition of the best prediction criteria of the time domain signal averaged electrocardiogram for serious arrhythmic events in the post infarction period. J Am Col. Cardiol 1995;25:908-14.

51-Welty FK, Mittlemam MA, Lewis SM, Kowalker WL, et al. A patent infarct related artery is associated with reduced long term mortality after percutaneous transluminal coronary angioplasty for post infarction and an ejection fraction < 50%. Circulation 1996;93:1496-1501.

52-DeBakker JM, Coronel R, Tasserson S, et al. Reentry as a cause of ventricular tachycardia in patients with chronic heart disease electrophysiologic and anatomic correlation. Circulation 1988;77:589-606.

53-Breithardt G, Cain ME, El-Sherif, et al, Standards for analysis of ventricular late potentials using high-resolution or signal averaged electrocardiography. A statement by task force committee of the European Society of Cardiology, the American College of Cardiology, the American Heart Association and the American College of Cardiology. Eur Heart J 1991;12:473-80.

54-Bearbari EJ Lazzara R, Samet P, Scherlag BJ. Noninvasive technique for detection of electrical activity during the PR segment. Circulation 1973;48:1005-13.

55-Gomes A, Winters S, Stewart D, Targonski A, Barreca P. Optimal band pass filters for time domain analysis of the signal averaged electrocardiogram. A J Cardiol 1987;60:1290-8.

56-Fallad-Najmabadi H, Dahdah ND, Palcko M, Mehta SK. Normal Values and methodologies recommendations for signal-averaged electrocardiography in children and adolescents. Am J Cardiol 1996;77:408-12.

57-Hood MA, Pogwizd SM, Peirick J, Cain ME. Contribution of myocardium responsible for ventricular tachycardia to abnormalities detected by analysis of signal averaged ECGs. Circulation 1992;86:1888-1901.

58-Zimmerman M, Adamec R, Simonin P, Fromer M, Richez J. Noninvasive detection of ventricular late potentials : Direct comparison of 7 different high gain recording systems. Am J Noninvas Cardiol 1992 ;6:154-167.

60- Lukas A, Antzeleviich C. Differences in the electrophysiological response of canine ventricular epicardium and endocardium to ischemia. Circulation 1993;88:2903-15.

61- Lander P, Berbari EJ, Rajagopalan VC, Vatterott P, Lazzara R. Critical analysis of the signal averaged electrocardiogram .Circulation 1993;87:105-7.

62- Goldberger JJ, Ahmed MW, Parker MA, Kadish AH. Assessment of effects of autonomic stimulation and blockacde on the signal averaged electrocardiogram. Circulation 1994;89:1656-1664.

63- Hnatkova K, Kulakowsski P, Staunton A, Keeling P, Yi G, Camm J, Malik M. Influence of filtering techniques on the time domain analysis diagnosis and clinical use of signal averaged electrocardiogram. Pace 1994;17:1107-1117.

64- Bobola J, Denes P . Short and long term reproducibility of the signal averaged electrocardiogram in the coronary artery disease. Am J Cardiol 1988;61:1123-4.

65- Sager PT, Widerhorn J, Pascual M, Leon C, Rahimtoola SH, Bhandari K. A prospective evaluation of the immediate reproducibility of the signal averaged electrocardiogram. Am Heart J 1991;121:1671-8.

66- Ganz W, Geft Y, Shah PK , et al .Intravenous streptokinase in evolving acute myocardial infarction . Am J Cardiol 1984;53:1209-16.

67- Kircher BJ, Topol EJ , O´Neill WW,Pitt B. Prediction of infarct coronary artery recanalization after intravenous thrombolytic therapy. Am J Cardiol 1987;59:513-5.

68- Goldberg S, Greenspon AJ, Urbar PL , et al. Reperfusion arrhythmia a marker of restoration of anterograde flow during intracoronary thrombolysis for acute myocardial infarction . Am Heart J 1983; 105:26-32.

69- Califf R M, O´Neill W, Stack RS, Aronson L, et al. Failure of Simple clinical measurements to predict perfusion status

after intravenous thrombolysis. *An Int. Med.* 1988; 108 : 658-662.

70- Fernandez A, Sequeira R, Chakko S, Correa LF, Marchena E, Chaine RA, Franceour DA, Myerburg RJ . ST segment tracking for rapid determination of patency of the infarct -related artery myocardial infraction. *Am Coll Cardiol* 1995; 26: 675-83.

71- Hundley GW, Lange RA, Geoffrey D, Clarke D, Meshack BM, et al .Assessment of coronary arterial flow and flow reserve in humans with magnetic resonance imaging. *Circulation* 1996; 93:1502-1508.

72- Galjee AM, Van Rossum A, Doesburg T, Van Eenige MJ, Visser CA. Value of magnetic resonance imaging in assessing patency and function of coronary artery bypass grafts. *Circulation* 1996; 93: 660-666.

73- Veldkamp RF, Geen CL, Wilkins ML, Pope JE, Sawchak ST. Comparison of continuous ST segment recovery analysis with assessment during acute myocardial infarction . *Am J Cardiol* 1994; 73 (15) : 1069-74.

74- Aversano T , Rudikoff B, Washinton A, Saskia T, Coombs V, Raqueno J. High frequency QRS electrocardiography in the detection of reperfusion following thrombolytic therapy. Clin Cardiol 1994;17 :175-192.

75- Turitto G, Ahuja R K, Bekheit S, Caref E B, Ibrahim B, EL-Sherif N. Incidence and prediction of induced ventricular tachyarrythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy . A J Cardiol 1994; 73: 770-3.

76- Wichter T, Fetsch T. Time domain analysis and spectral turbulence analysis of the signal averaged electrocardiogram identify high risk subgroups in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Circulation 1994;90 (4):Y-229.

77- Vester EG, Kuhls S, Ochiulet-Vester J, Vogt M, Strauer E. Electrophysiological and therapeutic implications of cardiac arrhythmia in hypertension . Eur Heart J 1992;13:70-81.

78- Keren A, Gillis AM, Freedman RA. Heart transplant rejection monitored by signal averaged electrocardiography in patients receiving cyclosporine . Circulation 1984; 70 (Sup I) :124-9.

79- Lange RA, Cigarroa RG, Wells P, Kremers MS, Hillis D. Influence of anterograde flow in the infarct artery on the incidence of late potentials after acute myocardial infarction. *A J Cardiol* 1990 ; 65: 554-8.

80- De Armas D, Marrero F , Laynez Y, Bosa F, Lara A, Lacalzada J, Gonzalez V, Castro M, García M, Barragán A, Miralles J. Infarto agudo de Miocardio .En: *Protocolos diagnósticos y terapeuticos en cardiología. La Laguna. Sección de relaciones externas del Hospital Universitario de Canarias* 1995; 19-36

81- Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, et al . ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1996 ;94 :2341-50.

82-Pilote L, Miller DP, Calif RM, Rao JS, Weaver WD, Topol EJ. Determinants of the use of coronary angiography and revascularization after thrombolysis for acute myocardial infarction. *N Engl. J Med.* 1996;335: 1198-205.

83-Fergusson JJ. Meeting highlights. American Heart Association 68th Scientific Sessions, Anaheim, California .*Circulation* 1996 ; 93:843-6.

84-Manning WJ, Li W, Edelman RR. A preliminary report comparing magnetic resonance coronary angiography with conventional angiography . N Engl. J Med. 1993 ;328 :828-32.

85-Duerinckx AJ , Urman MK . Two dimensional coronary MR angiography . Analysis of initial clinical results . Radiology 1994 ;193 :731-8.

86-Pennell DJ Bogren HG, Keegan J, Firmin DN, Underwood SR. Assessment of coronary artery stenosis by magnetic resonance imaging .Heart 1996 ; 75:127-33.

87-Hoogendorn LI, Panymana PM, Buis B, et al . Noninvasive evaluation of aorto coronary bypass grafts with magnetic resonance flow mapping. Am J Cardiol 1995 ; 75 845-8.

88-Galjee MA, Van Rossum AC, Doesburg T, et al . Value of magnetic resonance imaging in assessing patency and function of coronary artery bypass grafts. Circulation 1996 ;93 :660-6.

89-Keegan J ,Firmin D, Gatehouse P, Longmore D. The application of breath hold phase velocity mapping techniques to

the measurement of coronary artery blood flow velocity . Mag Reson Med 1994 ;31 :526-36.

90-Hundley WG , Clarke GD, Landau C, et al. Non invasive determination of infarct artery patency by cine resonance angiography Circulation 1995 ; 91 : 1347-53.

91-Anderson JL, Kargonis LA, Califf RM. Metaanalysis of five reported stuies on the relation of early coronary patency grades with mortality and outcomes after acute myocardial infraction. Am J Cardiol 1996;78 :1-8.

92-Willich SN, Linderer T, Wegscheider K, et al Increased morning incidence of myocardial infarction in the ISAM Study. Circulation 1989;80:853-58.

93-National Heart and Blood Institute : Data fact sheet: morbidity fom coronary heart disease in the united States , Bethesda , Maryland . Education Program Information Center, June 1990.

94-Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. N England J Med. 1976;295:369-77.

95-Lip JH, Fuster V, Badimond L. Syndromes of accelerated injury : role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation J Am Coll Cardiol 1990 ; 15 :1667-1687.

96-Subirana MT, Bayés A, Dominguez JM, Guindo J, Abadal T, Viñolas X, Bayés A. Estratificación pronóstica postinfarto de miocardio. Medicine 1996; 7 (23): 934-45.

97-Francis CG, Cohn JN, Johnson G, et al. Plasma norepinephrine plasma renin activity an congestive heart failure .Relations to survival and effects as therapy in the V-HeFT II. The V-HeFT VA cooperative studies group. Circulation 1993; 87(supp): 140.

98-White HD, Norris RM, Brown M, et al. Left ventricular end diastolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. Am J Cardiol 1986;58: 387-93.

99-Van Reet RE, Quinones MA, Polimer LR, et al. Comparasion of two-dimensional echocardiography in the evaluation of global and regional left ventricular function in acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1994; 3: 243-52.

100-The Multicenter Post infarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction . N Engl. J Med. 1983;309:331-6.

101- Bayés de luna A, Coumel Ph, Leclercq JF. Ambulatory sudden death: Mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. Am Heart J 1989; 117:157-59.

102- Roy D, Marchand D, Theroux P, Watres DD, Pelletier GB, Cartier R, Bourasssa MG. Long term reproducibility and significance of provokable ventricular arrhythmias after myocardial infraction . J Am Col Cardiol 1986; 8:32.

103-Lown B, Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease . Circulation 1981 ;64 :297.

104-Hauer RN Lie KL, Liem KL, Durrer C, Long term prognosis in patients with bundle brach block complicating acute antroseptal myocardial infarction. Am J Cardiol 1982 ; 49 :1581.

105-Kleiger RE , Miller J, Bigger JT, Moss A. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction Am J Cardiol 1987, 59, 256.

106-Martí V, Bayés de Luna A, Arriolo J, Songa V, Guindo J , Domingues de Rozas Jn . Value of dynamic QTc as a marker of malignant ventricular arrhythmias. Eur Heart J 1989 ;9 (supp 1) :42.

107-Billman GE, Schwartz PJ, Stone HL. Baroreceptor reflex control of heart rate : A predictor of sudden death. Circulation 1982 ; 66 :874.

108-Sanz G, Castañer A, Betriu A, et al. Determinants of prognosis in survivors of myocardial infarction. A prospective clinical angiographic study. N Engl. J Med. 1987 ; 306 :1065-70.

109-Arnold A, Simoons M, Detry J, 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 :306-15.

110-Banegas JR, Vilar F, Martín J, Rodriguez F, Gonzalez J. Relevancia de la mortalidad por enfermedad del aparato circulatorio en España . Rev Clin Esp 1992 ;190 :3231-327.

111-Paluzie G, Sanz S, Puig de Fabregas A, Balager-Vintró I. Incidencia y tendencia del infarto agudo de miocardio en Cataluña. Rev Lat Cardiol 1992 ;13 :131.

112-Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction . J Am Coll Cardiol 1988 ;12 :56-62.

113-Witztum J. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. Lancet 1994 ;344 :793-5.

114-Van der Wall AC, Becker AE, Van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. Circulation 1994; 89: 36-44.

115-Libby P, Molecular bases of acute coronary syndromes. Circulation 1995;91:2844-50.

116-Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary. *Circulation* 1996;94:2341-2350.

117-Breithardt J, Schwaarzmaier M, Borggrefe K, et al. Prognostic significance of late ventricular potentials after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1983; 4: 487-95.

118-Kuchar DL, Thorburn CW, Sammel NL Prediction of serious arrhythmic events after myocardial infarction using the signal-averaged electrocardiogram , holter monitoring and radionuclide ventriculography *J Am Coll Cardiol* 1987 ;9 :531-8.

119- Gomes JA, Winters L, Steward D, et al. A new noninvasive index to predict sustained ventricular tachycardia and sudden death in the first year after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1987 ;10 :349-57.

120- Farrell TG , bashir Y, Cripps, et al Risk stratification for arrhythmic events in post nfarction patients based on heart rate variability, ambulatory

electrocardiographic variables and the signal averaged electrocardiogram J Am Coll Cardiol 1991 ;18 :687-97.

121- Richards DA, Byth K, Ross DL, et al. What is the best predictor of spontaneous ventricular tachycardia and sudden death after myocardial infarction? Circulation 1991 ;83 :756-63.

122-Gang ES, Lew AS, Hong M, et al. Decreased incidence of ventricular late potentials after successful thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1989 ;321 :712-6.

123-Steinberg JS, Hochman JS, Morgan CD, et al. Effects of thrombolytic therapy administered 6 to 24 hours after myocardial infarction on the signal averaged ECG. Results of multicenter randomized trial. Circulation 1994 ; 90 :746-52.

124-Boehrer JD, Glamann DB, Lange RA, et al. Effect of coronary angioplasty on late potentials one to two weeks after myocardial infarction . Am J Cardiol 1992 ;70 :1515-19

125-Ragosta M, Sabia PJ, Kaul S, et al. Effects of late reperfusion after acute myocardial infarction on the signal averaged electrocardiogram. *Am J Cardiol* 1993 ;71 :19-23.

126- Zaman AG, Morris JL, Smyllie J, et al. Late potentials and ventricular enlargement after myocardial infarction . *Circulation* 1993 ;88 :905-14.

127- Denniss AR, Ross DL, Richards DA, Cody DV, Russell PA, Young AA, Uther JB. Effect of antiarrhythmic therapy of delayed potentials detected by the signal averaged electrocardiogram in patients with VT after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1986; 58:261-265.

128- Hopson JR, Kiemzle MG, Aschoff AM, Shirkey DR. Noninvasive prediction of efficacy of type IA antiarrhythmic drugs by the signal averaged electrocardiogram in patients with coronary artery disease and sustained ventricular tachycardia. *An J Cardiol* 1993; 72: 288-293.

129- Lew AS, Hong M, Xu YX, Peter T, Gang E. The relation of ventricular late potentials to the patency of the infarct artery: possible implications for late reperfusion (abstr). *Circulation* 1988;78(Suppl): II-578.

130- Kawalsky DL, Garrat KN, Hammil SC, Balley KR, Gersh BJ Effect of infarct related artery patency on late mortality after acute myocardial infarction .Mayo Clin Proc 1997;May 72(5):414-21.

131- Ochiai M, Isshiki T, Oshima A, Toyozumi H, Kondo K, Takeshita S, Sato T, Miyashita H. ST reevaluation at reperfusion is associated with the occurrence of late potentials in patients with acute anterior infarction. Pacing Clin Electrophysiol 1996;19:1914-17.

132- Dorado M, Gonzalez -Hermosillo JA, García-Arenal F, Colín L, Kershenovich S, Romero L, Iturralde P. Influencia de la permeabilidad de la arteria responsable del infarto sobre la variabilidad de la frecuencia cardiaca y potencia les tardíos. Su importancia en la estratificación del riesgo postinfarto. Rev Esp Cardiol 1993;46:71-83.

133- Camarano GP, Ismail S, Goodman NC, et al. Assessment of risk area during coronary occlusion and infarct size after reperfusion can be determined With myocardial contrast echocardiography using intravenous injection of FS-069. Circulation 1994;90: 1-68.

134- Caref EB, Turitto G, Ibrahim BB, Henkin R, El-Sherif N. Role of band-pass filters in optimizing the value of the signal averaged electrocardiogram as a predictor of the results of programmed stimulation. *Am J Cardiol* 1989;64:16-22.

135- Masui A, Tamura K, Tarumi N, Kamihata H, Karakawa M, Takehana K, Sugiura T, Iwasaka T, Inada M. Resolution of late potentials with improvement left ventricular systolic function in patients with first acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1997 ; 20:466-70.

136- Killip T, Kimball J. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20: 457-63.

137- Simson MB, Untereker WJ, Sipelman RS, et al. Relation between late potentials on the body surface and directly recorded fragmented electrocardiograms in patients with ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1983;51:105-12.

138- Denes P, Santarelli P, Hauser RG, Uretz EF. 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;67:1129-38.

139- Uusimaa P, Risteli J, Niemelä M, Lumme J, Ikaheimo M, Jounela A, Peuhkurinen K. Collagen scar formation after acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:2565-72.

140- Hohnloser SH, Franck P, Klingenhöben T, et al, Open infarct artery, late potentials, and other prognostic factors in patients after acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *Circulation* 1994; 90: 1747-56.

141- Verzoni A, Romano S, Pozzoni L, Tarricone D, Sangiorgio S, Croce L. Prognostic significance and evolution of late potentials in the first year after myocardial infarction : a prospective study *PACE* 1989; 12: 41-51.

142- Rodriguez LM, Krijne R, Van den Dool A, Brugada P, Smeets J, Wellens HJ. Time and prognostic significance of serial signal averaged electrocardiograms after a first acute myocardial infarction . *Am J Cardiol* 1990; 66:1199-1202.

143- Chillou C, Sadoul N, Bizeau O, Feldmann L, Gazacuré E, Ismail M, Magnin-Poull I, Blankoff I, Aliot E. Prognostic value

of thrombolysis, coronary artery patency, signal averaged electrocardiography, left ventricular ejection fraction and holter electrocardiography monitoring for life threatening ventricular arrhythmia after a first acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1997; 80:852-58.