

# Valoración pronóstica de pacientes postinfarto mediante la ecocardiografía bidimensional, los potenciales tardíos ventriculares y la sensibilidad barorrefleja

Fernando García Díaz<sup>a</sup>, Rafael Vázquez García<sup>b</sup>, Juan Fajardo López-Cuervo<sup>a</sup> y Francisco Díaz Ortuño<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Cuidados Intensivos y Coronarios y <sup>c</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Militar Universitario Vigil de Quiñones. Sevilla. <sup>b</sup>Unidad de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla.

*factores pronósticos/ fracción de eyección/ función ventricular/ infarto de miocardio/ sensibilidad barorrefleja/ ventrículo izquierdo*

**Fundamento.** Aunque un gran número de variables son útiles predictores de muerte postinfarto, su valor predictivo positivo es débil cuando se aplican de forma individual. El objetivo del estudio fue determinar el valor pronóstico de la combinación de la fracción de eyección ventricular izquierda, los potenciales tardíos ventriculares y la sensibilidad barorrefleja.

**Pacientes y métodos.** Se estudiaron 69 pacientes postinfarto consecutivos. A todos se les practicaron, el día del alta de la unidad coronaria, una ecocardiografía bidimensional, para la determinación de la fracción de eyección y un electrocardiograma de alta resolución para detectar potenciales tardíos. A 49 pacientes se les determinó la sensibilidad barorrefleja mediante el test de la fenilefrina. Los pacientes fueron seguidos  $14 \pm 7$  meses y se consideraron los siguientes eventos finales: muerte súbita cardíaca, muerte cardíaca no súbita y episodios de taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular no fatales.

**Resultados.** Hubo 3 muertes súbitas, 3 muertes no súbitas y 2 taquicardias ventriculares reanimadas. La tasa de fibrinólisis fue del 55%. La fracción de eyección inferior al 45%, la presencia de potenciales tardíos y la sensibilidad barorrefleja inferior a 3,0 ms/mmHg fueron predictores univariados de los acontecimientos finales (valores predictivos positivos del 33, 24 y 16%, respectivamente). La combinación de las 3 variables anteriores permitió elevar el valor predictivo positivo al 50%.

**Conclusión.** La determinación combinada de la fracción de eyección, los potenciales tardíos ventriculares y la sensibilidad barorrefleja permiten definir a un subgrupo de pacientes con alta probabilidad de complicaciones cardíacas graves tras un infarto de miocardio.

## PROGNOSTIC EVALUATION OF POST-MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS BY TWO-DIMENSIONAL ECHOCARDIOGRAPHY, VENTRICULAR LATE POTENTIALS AND BAROREFLEX SENSITIVITY

**Background.** Although many variables are useful predictors of post-infarction mortality, their predictive positive values are weak when applied individually. The aim of this study was to determine the prognostic value of the combination of left ventricular ejection fraction, ventricular late potentials and baroreflex sensitivity.

**Patients and methods.** We studied 69 consecutive post-infarction patients. On the day of their discharge from the coronary unit, all patients underwent a two-dimensional echocardiography, to determine the ejection fraction as well as a high resolution electrocardiogram to detect late potentials. To a subset of 49 patients was carried out to learn their baroreflex sensitivity. The patients were followed for  $14 \pm 7$  months and the following cardiac end points were considered: sudden cardiac death, non sudden cardiac death and non-fatal episodes of sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation.

**Results.** There were 8 end points: 3 sudden cardiac deaths, 3 non sudden cardiac deaths and 2 successfully resuscitated sustained ventricular tachycardia episodes. The rate of fibrinolysis was 55%. An ejection fraction  $< 45\%$ , the presence of late potentials and a baroreflex sensitivity  $< 3.0$  msec/mmHg were univariate predictors with predictive positive values of 33%, 24% and 16%, respectively. When ejection fraction  $< 45\%$ , late potentials and baroreflex sensitivity  $< 3.0$  were combined, we found a significant increase in the positive predictive value (50%).

**Conclusion.** The combined determination of ejection fraction, ventricular late potentials and baroreflex sensitivity allows us to identify subset post-infarction patients with a high rate of cardiac complications.

Correspondencia: Dr. F. García Díaz.  
Unidad de Cuidados Intensivos y Coronarios.  
Hospital Militar Universitario Vigil de Quiñones.  
Avda. de Jerez, s/n. 41012 Sevilla.

Recibido el 5 de marzo de 1997.  
Aceptado para su publicación el 22 de septiembre de 1997.

(Rev Esp Cardiol 1998; 51: 27-34)

## INTRODUCCIÓN

A pesar de la importante disminución de la mortalidad postinfarto alcanzada por el tratamiento fibrinolítico<sup>1-3</sup>, los pacientes que sobreviven a un infarto agudo de miocardio siguen presentando un riesgo más elevado de morir que la población general<sup>4</sup>.

Desde principios de la década de los años 70, un gran número de parámetros han sido evaluados con el objetivo de estratificar el riesgo postinfarto<sup>5</sup>, encontrándose que el grado de disfunción ventricular, expresado mediante la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI)<sup>6</sup>, y la presencia de isquemia residual<sup>7</sup>, son los más importantes determinantes del pronóstico tras un infarto de miocardio.

Más recientemente, se han ido introduciendo nuevos predictores para la estratificación del riesgo postinfarto como la presencia de potenciales tardíos ventriculares (PTV)<sup>8</sup> y los derivados de la detección de desequilibrios en el balance simpaticovagal cardíaco: variabilidad de la frecuencia cardíaca<sup>9</sup> y sensibilidad barorrefleja (SBR)<sup>10</sup>. A pesar de los innegables avances en los últimos 25 años, la valoración del riesgo postinfarto adolece de 2 serias limitaciones: *a*) la gran mayoría de los estudios proceden de la etapa pretrombolítica, por lo que existe en la actualidad la sospecha de que algunas de las variables de riesgo utilizadas entonces han perdido capacidad predictiva paralelamente al crecimiento del grupo de bajo riesgo en la era fibrinolítica<sup>11,12</sup>, y *b*) los estudios pioneros determinaron la capacidad predictiva de diversas variables, pero siempre aplicadas de forma individual y, en promedio, ésta era moderada<sup>13</sup>. Esto suponía que una importante proporción de los pacientes identificados como de alto riesgo no iban a sufrir ningún evento fatal en su evolución posterior y podrían ser tratados innecesariamente.

Debido a los discretos valores predictivos obtenidos por las variables de estratificación usadas de forma aislada, explicable por el carácter multifactorial de la mortalidad postinfarto<sup>14</sup>, pronto comenzaron a aparecer un gran número de trabajos que apuntaban que la utilización de una combinación de predictores podía aumentar la capacidad predictiva<sup>15-19</sup>. En el momento actual, la combinación de variables predictoras con mayor rendimiento pronóstico y su validación en un protocolo clínico de estratificación es una incógnita por despejar y un campo de intensa investigación.

El objetivo del estudio fue evaluar la capacidad pronóstica, para detectar a pacientes postinfarto en alto riesgo de muerte y arritmias ventriculares graves, de la combinación de variables ecocardiográficas (FEVI y presencia de alteraciones significativas de la motilidad regional), PTV, obtenidos por electrocardiografía de alta resolución (ECGAR) y SBR, determinada mediante el test de la fenilefrina. Esta combinación de predictores no ha sido evaluada hasta la fecha en la estratificación del riesgo postinfarto.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Grupo de pacientes

Desde el 1 de abril de 1993 al 31 de diciembre de 1994 fueron ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios (UCIC) del Hospital Militar Universitario Vigil de Quiñones de Sevilla 137 pacientes con el diagnóstico de infarto agudo de miocardio y fueron considerados para entrar en el estudio. Se incluyeron todos los pacientes que pudieron ser dados de alta de la unidad y que no presentaron ningún criterio de exclusión. Estos criterios fueron: fallecimiento ( $n = 16$ ), angina postinfarto refractaria ( $n = 8$ ), rechaizo a ser incluidos en el estudio ( $n = 3$ ), arritmia crónica por fibriloflúter auricular ( $n = 10$ ), ritmo de marcapasos ( $n = 2$ ), enfermedad del seno ( $n = 1$ ), bloqueo de rama ( $n = 12$ ) (estas cuatro últimas anomalías hacen imposible la práctica de la ECGAR o de la SBR), comorbilidad grave ( $n = 6$ ) y problemas logísticos ( $n = 10$ ). Fueron definitivamente incluidos 69 pacientes y definitivamente excluidos 68.

### Protocolo de las pruebas

A todos los pacientes ( $n = 69$ ) se le practicaron, el día que fueron dados de alta de la UCIC, una ecocardiografía bidimensional y un ECGAR. A un subgrupo de 49 pacientes se les determinó, además, la SBR mediante el test presor de la fenilefrina. El día antes de la realización de las pruebas se suspendía toda la medicación cardioactiva.

### Ecocardiografía bidimensional

Fue realizada siempre por el mismo operador, que desconocía el resultado de las pruebas y con el mismo equipo (Toshiba Sonolayer SSH.60A, Tokio, Japón). Se determinó la FEVI y se constató la presencia o ausencia de acinesia/discinesia. Para el cálculo de la FEVI se utilizó el método de la elipse en biplano. Con respecto a la FEVI los pacientes fueron categorizados en pacientes con FEVI deprimida ( $FEVI < 45\%$ ) y conservada ( $> 45\%$ ); con respecto a la motilidad regional, los pacientes fueron clasificados como con acinesia/discinesia presente (AC-DC [+]) y acinesia/discinesia ausente (AC-DC [-]).

### Descripción de la técnica de ECGAR

Todos los registros fueron realizados con un equipo 1200 EPX® (Arrhythmia Research Technology, Austin, EE.UU.), a través de 3 derivaciones ortogonales: horizontal (X), vertical (Y) y sagital (Z). La señal fue promediada, amplificada y filtrada en todos los casos con un filtro bidireccional de 40-250 Hz. La información contenida en las 3 derivaciones ortogonales se

combinó en un vector magnitud:  $V = (X^2 + Y^2 + Z^2)^{1/2}$ . Se promediaron el número de latidos suficientes para disminuir el ruido a menos de  $0,3 \mu\text{V}$  siguiendo las recomendaciones de un comité de expertos<sup>20</sup>.

Los registros fueron transferidos, mediante un módem, a un ordenador personal y almacenados en disquetes. Posteriormente, cada registro fue analizado por las 3 técnicas de análisis informático de PTV actualmente disponibles en clínica.

**Dominio del tiempo.** Se usó el algoritmo de Simson<sup>21</sup> mediante el que se determinaron los siguientes parámetros: duración del QRS filtrado ( $\text{QRS}_f$ ), duración de las señales de baja amplitud  $< 40 \mu\text{V}$  (LAS 40) y raíz cuadrada del voltaje de los 40 ms (RMS 40). Siguiendo al comité de expertos<sup>20</sup>, se consideraron valores anormales los siguientes:  $\text{QRS}_f > 114$  ms, LAS 40  $> 38$  ms y RMS 40  $< 20 \mu\text{V}$ . Se asumió que existía un PTV según esta técnica si dos o más de los anteriores parámetros eran anormales.

**Dominio de las frecuencias.** Para conocer el contenido de frecuencias de cada uno de los registros se utilizó la transformada rápida de Fourier<sup>22</sup>. Dentro del dominio de las frecuencias se usaron las 2 técnicas disponibles:

1. **Mapeo espectrot temporal.** Se usó la metodología de Haberl et al<sup>23</sup>, incluida en el programa de ordenador «FFT-PLUS®». Según este método, se consideró que existía un PTV cuando el factor de normalidad fue inferior al 30% en al menos una de las derivaciones X, Y y Z.

2. **Análisis de la turbulencia espectral.** Se usó la metodología desarrollada por Kelen et al<sup>24</sup>, comercializada en el programa informático 183 Cardiac Early Warning System® (Del Mar Avionics, Irvine, EE.UU.).

El grado de turbulencia espectral fue cuantificado numéricamente mediante 4 índices estadísticos de correlación calculados al comparar el contenido de energía espectral de cada uno de los segmentos. Estos índices son los siguientes: *Inter-slice correlation mean* o correlación media entre segmentos, *inter-slice correlation standard deviation* o desviación estándar de la correlación entre segmentos, *low-slice correlation ratio* o porcentaje de pares de segmentos adyacentes con baja correlación y *spectral entropy* o entropía espectral. Siguiendo a Kelen et al<sup>24</sup>, se definió la presencia de un PTV cuando 3 o más de estos índices fueron anormales.

Según la ECGAR, los pacientes fueron dicotomizados en PTV (+), si se detectó PTV por al menos uno de los 3 métodos y en PTV (-), si no se detectó PTV por ninguno de los 3 métodos.

#### Descripción del test de la fenilefrina

Se usó la metodología de Smyth et al<sup>25</sup>, mediante la cual se cuantifica el enteltecimiento en la frecuencia cardíaca que se produce en respuesta a un estímulo

presor, como es la administración del agente alfa-agonista puro fenilefrina. Tras canalizar la arteria radial y permitir un período de descanso de 30 min, se administraron, en forma de inyección i.v. rápida,  $0,5$  mg de clorhidrato de fenilefrina (Neo-Synefrine®, Sanofi-Winthrop, Bruselas, Bélgica), dosis que en todos los casos consiguió un ascenso de la presión arterial sistólica sobre la lectura basal igual o superior a  $30$  mmHg. Se tabularon los cambios que sobre los intervalos RR producía cada escalón de ascenso de la presión sistólica. La SBR se representó por la pendiente de la recta de regresión obtenida al relacionar ambas variables. Los valores de la pendiente se expresaron en ms/mmHg. Sólo fueron aceptadas para análisis las rectas de regresión con  $r > 0,80$ . La prueba no pudo practicarse en 20 pacientes debido a imposibilidad de acceso vascular ( $n = 12$ ), rectas de regresión no significativas ( $n = 5$ ) y rechazo del paciente ( $n = 3$ ).

Siguiendo a Farrell et al<sup>26</sup> y La Rovere et al<sup>10</sup>, los pacientes fueron clasificados con respecto a los resultados de la SBR en: pacientes con SBR conservada ( $> 3,0$  ms/mmHg) o con SBR patológica ( $< 3,0$  ms/mmHg). Para determinar el valor de la SBR en condiciones óptimas de salud, se practicó la prueba en un grupos de 6 jóvenes voluntarios sanos.

## Seguimiento y objetivos finales

### Seguimiento de los pacientes

Los pacientes fueron seguidos hasta que sufrían un evento cardíaco fatal o se completaba el período de seguimiento. La información clínica fue recogida mediante llamadas telefónicas y visitas trimestrales de los pacientes a la consulta externa de nuestra unidad. Los pacientes recibieron tratamiento tras el alta según el criterio de sus médicos responsables, quienes desconocían el resultado de las pruebas.

### Eventos cardíacos finales (ECF) (end points)

Se consideraron los siguientes: a) muerte cardíaca súbita, según la definición del Estudio Piloto de Arritmias Cardíacas<sup>27</sup>; b) muerte cardíaca no súbita, es decir, la debida a fallo cardíaco progresivo y refractario, y c) taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular no fatales. No se consideraron objetivos finales del estudio los episodios isquémicos (reinfarto no fatal o técnicas de revascularización coronaria).

## Análisis estadístico

Para el análisis de los datos se usó el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences, versión 6.0 para Windows, 1994). Los módulos *means* y *frecuencias* se utilizaron para obtener los estadísticos descriptivos de las variables. Los cálculos univariados

**TABLA 1**  
**Características clínicas de los 8 pacientes que presentaron y de los 61 pacientes que no presentaron un evento cardíaco final**

| Variable                        | Sin eventos (n = 61) | Eventos (n = 8) | p    |
|---------------------------------|----------------------|-----------------|------|
| Edad (años)                     | 61 ± 9               | 59 ± 11         | NS   |
| Días de estancia                | 5,8 ± 1,4            | 6,3 ± 1,9       | NS   |
| Sexo                            |                      |                 |      |
| Varón                           | 50/61 (82%)          | 8/8 (100%)      | NS   |
| Mujer                           | 11/61 (18%)          | 0/8 (0%)        | NS   |
| Hipertensión                    | 27/61 (44%)          | 1/8 (12%)       | NS   |
| Diabetes                        | 17/61 (30%)          | 3/8 (37%)       | NS   |
| Localización                    |                      |                 |      |
| Anterior                        | 17/61 (28%)          | 3/8 (37,5%)     | NS   |
| Inferior                        | 41/61 (67%)          | 3/8 (37,5%)     | 0,10 |
| Sin onda Q                      | 3/61 (5%)            | 2/8 (25%)       | 0,03 |
| CK-MB (U/l)                     | 292 ± 253            | 269 ± 278       | NS   |
| Σ ST (mm)*                      |                      |                 |      |
| < 10                            | 37/58 (64%)          | 4/6 (67%)       | NS   |
| > 10                            | 21/58 (36%)          | 2/6 (33%)       | NS   |
| Elevación del segmento ST alta* |                      |                 |      |
| Sí                              | 34/58 (59%)          | 4/6 (67%)       | 0,10 |
| No                              | 24/58 (41%)          | 2/6 (33%)       |      |
| IAM previo                      |                      |                 |      |
| Sí                              | 9/61 (15%)           | 2/8 (25%)       | NS   |
| No                              | 52/61 (85%)          | 6/8 (75%)       | NS   |
| Fibrinólisis                    |                      |                 |      |
| Sí                              | 36/61 (59%)          | 2/8 (25%)       | 0,06 |
| No                              | 25/61 (41%)          | 6/8 (75%)       |      |
| Clase Killip                    |                      |                 |      |
| 1                               | 41/61 (67%)          | 3/8 (37,5%)     | 0,10 |
| ≥ 2                             | 20/61 (33%)          | 5/8 (62,5%)     |      |
| Betabloqueantes                 | 21/61 (34%)          | 2/8 (25%)       | NS   |
| Calcioantagonistas              | 17/61 (30%)          | 2/8 (25%)       | NS   |
| Revascularización**             | 6/61 (9,8%)          | 1/8 (12,5%)     | NS   |

Σ ST: sumatorio del segmento ST; CK-MB: fracción MB de la enzima creatincinasa; elevación del segmento ST alta: presencia de elevación del segmento ST en las derivaciones con onda Q el día del alta; IAM: infarto agudo de miocardio; NS: no significativo; \*no se incluyeron los infartos sin onda Q (n = 6); \*\*incluye 4 casos de cirugía de injerto coronario y 3 casos de angioplastia.

se realizaron con los módulos *oneway* y *crosstabs*. El módulo *oneway* se empleó para variables cuantitativas, utilizándose como índice de significación estadística la F de Snedecor. El módulo *crosstabs* se usó para las variables cualitativas. En este caso se utilizó la prueba de la  $\chi^2$ . Para estudiar la correlación entre dos variables de medida de carácter cuantitativo se empleó el módulo *Correlations*. El estadístico de correlación empleado fue el coeficiente de correlación de Pearson ( $r^2$ ). Se empleó el módulo *Discriminant* para el análisis discriminante. Se emplearon en el análisis discriminante todas las variables, tanto clínicas como resultantes de las pruebas, que en el análisis univariado tuvieron un valor de  $p \leq 0,10$ . Como criterio para el análisis discriminante se empleó el método de maxi-

mización de diferencias de lambda de Wilks. Para expresar la significación pronóstica se usaron las siguientes:

$$\text{sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN}, \quad \text{especificidad} = \frac{VN}{VN + FP},$$

$$\text{valor predictivo positivo} = \frac{VP}{VP + FP},$$

$$\text{valor predictivo negativo} = \frac{VN}{VN + FN}$$

y seguridad predictiva (SP)  $(VP + VN/\text{total pacientes})$ .

## RESULTADOS

Los pacientes fueron seguidos una media de  $14 \pm 7$  meses (rango, 7-25 meses) y no se perdió ningún paciente para su seguimiento. La edad media fue de  $61 \pm 9$  años, 58 pacientes eran varones y 11 eran mujeres. En la **tabla 1** se exponen las características clínicas de los 8 pacientes que presentaron y de los 61 pacientes que no presentaron un ECF. Como puede verse, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la mayoría de las variables clínicas ni al tratamiento que recibieron al alta. Durante el período de seguimiento hubo 8 ECF, un 11% de la muestra, que se distribuyeron de la siguiente forma: 3 muertes súbitas cardíacas, 3 muertes cardíacas no súbitas y 2 episodios de taquicardia ventricular sostenida no fatales. Hubo 2 casos de reinfarcto no fatal (3%) y siete pacientes (11%) se sometieron a técnicas de revascularización (4 a cirugía de injerto coronario y 3 a angioplastia).

Como se expone en la **tabla 1**, a pesar de que el número de infartos sin Q fue muy reducido (n = 5), los pacientes con eventos tuvieron una mayor incidencia de infarto sin onda Q que los que no los presentaron (2/8 [25%] frente a 3/61 [5%]), lo que alcanzó significación estadística ( $p = 0,03$ ).

Los pacientes que fueron sometidos a fibrinólisis tuvieron una tasa de eventos del 5% (2/38) frente a una tasa del 20% (6/31) que presentaron los no sometidos a fibrinólisis, diferencias que estuvieron muy cerca de la significación estadística ( $p = 0,06$ ). Con respecto a la clase de Killip, los pacientes con eventos tuvieron con mayor frecuencia una peor clase de Killip ( $\geq 2$ ) que los que no los presentaron (el 62,5 frente al 32,8%), diferencia que roza la significación estadística ( $p = 0,10$ ).

En la **tabla 2** se resume el resultado de las pruebas realizadas en el grupo de pacientes que presentó un ECF. Cuatro de los 8 (50%) eventos cardíacos finales se produjeron dentro de los tres primeros meses postinfarto. Ningún paciente de la muestra falleció por causa no cardíaca.

En la **tabla 3** se recogen los resultados de las variables resultantes de las pruebas de estratificación dentro de ambos subgrupos, con o sin ECF. El valor medio de la FEVI fue significativamente menor en el grupo

**TABLA 2**  
**Sumario de los resultados de las pruebas en los pacientes que presentaron un evento cardíaco final**

| N.º de paciente | Localización del IAM | Fibrinólisis | IAM previo | FEVI (%) | AC-DC | PTV | SBR (mmHg/ms) | Tipo de ECF | Mes del evento |
|-----------------|----------------------|--------------|------------|----------|-------|-----|---------------|-------------|----------------|
| 1               | Inferior             | –            | –          | 38       | +     | +   | 2,4           | MCS         | 1              |
| 2               | Sin onda Q           | –            | –          | 60       | –     | –   | 4,5           | MCS         | 2              |
| 3               | Sin onda Q           | –            | +          | 22       | +     | +   | 1,5           | TVS         | 3              |
| 4               | Anterior             | +            | –          | 40       | +     | +   | 4,8           | MCNS        | 9              |
| 5               | Inferior             | +            | +          | 44       | –     | +   | 2,4           | MCNS        | 16             |
| 6               | Anterior             | –            | –          | 42       | +     | +   | 2,5           | MCNS        | 8              |
| 7               | Inferior             | –            | –          | 44       | –     | –   | 3,0           | MCS         | 1              |
| 8               | Anterior             | –            | –          | 30       | +     | +   | 2,0           | TVS         | 4              |

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; AC-DC: acinesia o discinesia; PTV (+/-): presencia/ausencia de potencial tardío ventricular; SBR: sensibilidad barorrefleja; ECF: evento cardíaco final; mes del evento: mes de aparición del evento; MCS: muerte cardíaca súbita; MCNS: muerte cardíaca no súbita; TVS: taquicardia ventricular sostenida.

**TABLA 3**  
**Resultados de las variables pronósticas dentro de ambos subgrupos con o sin eventos cardíacos finales**

| Variable                  | Sin eventos (n = 61) | Eventos (n = 8) | p    |
|---------------------------|----------------------|-----------------|------|
| FEVI (%)                  | 49,6 ± 10,7          | 40,1 ± 11,1     | 0,02 |
| > 45                      | 39/61 (64%)          | 1/8 (12%)       | 0,05 |
| < 45                      | 22/61 (36%)          | 7/8 (87%)       |      |
| AC-DC (+)                 | 35/61 (57%)          | 5/8 (62%)       | NS   |
| SBR (ms/mmHg)*            | 5,8 ± 3,9            | 2,9 ± 1,1       | 0,04 |
| > 3,0                     | 31/41 (75%)          | 3/8 (37,5%)     | 0,03 |
| < 3,0                     | 10/41 (25%)          | 5/8 (62,5%)     |      |
| ECGAR                     |                      |                 |      |
| N.º de ciclos promediados | 311 ± 106            | 311 ± 86        | NS   |
| Ruido (µV)                | 0,21 ± 0,6           | 0,21 ± 0,8      | NS   |
| PTV (+)                   | 31/61 (51%)          | 6/8 (75%)       | 0,05 |

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; AC-DC: acinesia/discinesia; SBR: sensibilidad barorrefleja; SAEKG: electrocardiografía de alta resolución con promediación de la señal; PTV (+): potencial tardío presente; NS: no significativo; \*determinada en 49 pacientes.

de pacientes que presentaron eventos que en el grupo que no los presentaron ( $49,6 \pm 10,7$  frente a  $40,1 \pm 11,1$ ;  $p = 0,02$ ). Cuando se utilizó la FEVI dicotomizada ( $> 45\%$  o  $< 45\%$ ) se encontró que el subgrupo de pacientes con una FEVI  $< 45\%$  tuvo una incidencia de ECF del 24%, mientras que la incidencia en los pacientes con una FEVI  $> 45\%$  fue del 2,5%, alcanzando esta diferencia significación estadística ( $p = 0,05$ ). Con respecto a la incidencia de AC-DC (+), no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con/sin eventos (62% frente al 57%;  $p = 0,75$ ).

Como se observa en la **tabla 3**, la incidencia de PTV en el subgrupo con ECF fue significativamente superior que en el subgrupo que no los presentaba (75 frente al 51%;  $p = 0,05$ ). Expresado de otra forma, la tasa de ECF entre los pacientes que presenta-

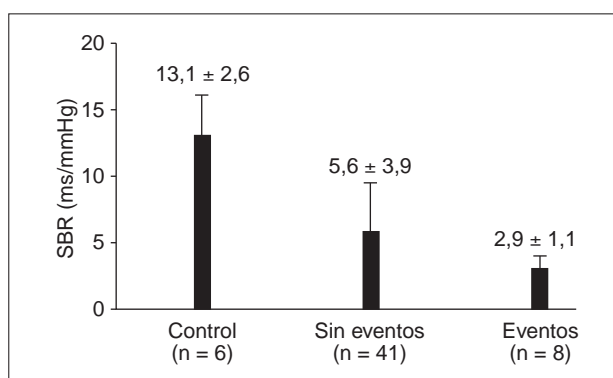


Fig. 1. Valores de la sensibilidad barorrefleja (SBR) (– DE) en pacientes postinfarto con y sin acontecimientos cardíacos y en los pacientes control.

ron un PTV fue del 16% mientras que ésta fue del 6% entre los pacientes que no presentaron un PTV ( $p = 0,05$ ).

El valor medio de SBR en el grupo de 49 pacientes fue de  $5,3 \pm 3,7$  ms/mmHg (rango, 0,9-15,5). Tras la administración de fenilefrina se observó un incremento de la presión arterial sistólica y de los intervalos RR de  $41 \pm 10$  mmHg y  $272 \pm 190$  ms, respectivamente. La duración del cambio presor fue de  $170 \pm 20$  s.

La SBR fue patológica ( $< 3,0$  ms/mmHg) en 10 de los 41 pacientes sin ECF (25%) y en 5 de los 8 pacientes con ECF (62,5%) y estaba conservada ( $> 3,0$  ms/mmHg) en 31 de los 41 pacientes sin ECF (75%) y en 3 de los 8 pacientes con ECF (37,5%), diferencias que alcanzaron significación estadística ( $p = 0,03$ ). Expresado en otros términos, el subgrupo de pacientes con SBR patológica tuvo una tasa de eventos significativamente mayor que el subgrupo de pacientes con SBR conservada (33% frente al 9%;  $p = 0,03$ ).

Los pacientes que no fueron sometidos a fibrinólisis presentaron un valor medio de SBR significativamente más bajo que los que sí lo fueron ( $2,9 \pm 4,2$  ms/mmHg frente a  $4,4 \pm 3,7$  ms/mmHg;  $p = 0,04$ ).

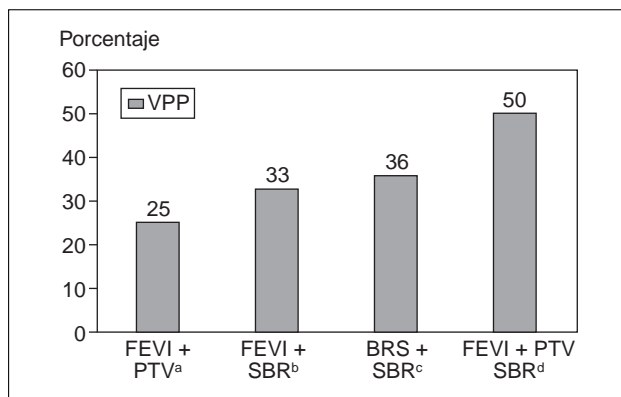


Fig. 2. Valor predictivo positivo (VPP) para acontecimientos cardíacos finales de las diversas combinaciones de variables pronósticas empleadas en el estudio. FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; PTV: potenciales ventriculares tardíos; SBR: sensibilidad barorrefleja; <sup>a</sup> $p = 0,005$ ; <sup>b</sup> $p = 0,002$ ; <sup>c</sup> $p = 0,002$ ; <sup>d</sup> $p = 0,001$ .

Como se expone en la figura 1, los pacientes con ECF tuvieron valores de SBR significativamente más bajos que los pacientes libres de eventos ( $2,9 \pm 1,1$  ms/mmHg frente a  $5,8 \pm 3,9$  ms/mmHg) y ambos grupos tuvieron valores significativamente más bajos que los 6 controles ( $13,1 \pm 2,6$ ;  $p < 0,0001$ ). Los efectos adversos asociados a la administración de fenilefrina fueron en todos los casos menores, y consistieron en: opresión torácica fugaz (5%), nerviosismo (31%), cefalea (14%) y sensación de micción urgente (33%). No se objetivó ningún caso de angina y/o reinfarcto relacionado con la administración de fenilefrina.

En la figura 2 se resumen los resultados, únicamente expresados en forma de valor predictivo positivo (VPP), de la aplicación del análisis pronóstico discriminante a las diversas combinaciones de variables, tanto clínicas como resultantes de la pruebas, con el objetivo de conocer cuál de estas combinaciones clasificaba mejor a los pacientes con respecto a padecer o no un ECF. Con respecto a las variables clínicas, encontramos que, de todas las posibles, la combinación de ausencia de fibrinólisis y una clase Killip  $\geq 2$  fue la que consiguió una mejor capacidad discriminante con un VPP y una SP del 23 y del 71%, respectivamente.

De todas las combinaciones posibles de las pruebas de estratificación utilizadas en el estudio, la combinación de FEVI  $< 45\%$ , PTV positivos y SBR patológica fue la que obtuvo la mejor capacidad pronóstica, alcanzando un VPP y una SP del 50 y del 84%, respectivamente ( $\lambda$  de Wilks = 0,79;  $p = 0,01$ ). Expresado de otra forma, la positividad de las 3 pruebas identificó a un pequeño subgrupo de muy alto riesgo, constituido por 10 pacientes (un 14% del total de la muestra), que presentó una tasa de eventos del 50%.

## DISCUSIÓN

En concordancia con los estudios realizados en la era trombolítica<sup>28</sup>, hemos constatado cómo las varia-

bles clínicas, salvo las que contienen información de la función sistólica residual, apenas suministran información pronóstica. En el presente estudio, únicamente los pacientes que no fueron sometidos a fibrinólisis y los que presentaron una clase de Killip  $\geq 2$  tuvieron una mayor propensión a sufrir un ECF, aunque esta relación sólo rozó la significación estadística, probablemente por lo reducido de la muestra.

Aunque la elevada incidencia de ECF que presentó el subgrupo de pacientes con infarto sin onda Q en el presente estudio podría explicarse por el pequeño tamaño de la muestra, conviene recordar que desde la publicación del metaanálisis de Gibson<sup>29</sup>, se sabe que estos pacientes presentan a largo plazo una mayor incidencia de eventos isquémicos no mortales, aunque también una menor mortalidad, que los pacientes con infartos con onda Q.

Elegimos una dosis fija de 0,5 mg de clorhidrato de fenilefrina, administrada en un bolo intravenoso, porque en un estudio previo de nuestro grupo<sup>30</sup> consiguió en el 100% de estos pacientes un ascenso de la presión arterial sistólica basal igual o superior a 30 mmHg sin superar en ningún caso los 220 mmHg. Esta metodología difiere ligeramente de la utilizada por La Rovere et al<sup>10</sup> y Farrell et al<sup>26</sup>, quienes usaron dosis crecientes de clorhidrato de fenilefrina, empezando por una dosis inicial de 0,1 mg hasta alcanzar el objetivo presor. Nuestro método tiene la ventaja, a nuestro juicio, de ahorrar bastante tiempo y, por tanto, estrés al paciente, y tiene la desventaja, al utilizar una dosis fija no titulada, de que en algunos casos el ascenso de la presión puede ser excesivo. No obstante, la extraordinaria fugacidad de su efecto presor hizo que la prueba fuera muy bien tolerada, no observándose en nuestra serie de 49 pacientes ningún caso de isquemia clínica o eléctrica. Esta buena tolerancia ha sido definitivamente confirmada a raíz de la publicación del estudio multicéntrico ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction)<sup>31</sup>.

Una estimable limitación técnica de la prueba que hemos observado fue la necesidad de canular la arteria radial para la medición de la presión arterial. Esta limitación ha sido definitivamente superada desde la introducción de la técnica fotoplestiomográfica de medición no invasiva de la presión arterial (Finapres BP Monitor 2300, Ohmeda, Englewood, EE.UU.)<sup>32</sup>.

La técnica de la ECGAR, aunque totalmente no invasiva, tiene la limitación de que los pacientes con arritmias arrítmicas crónicas o bloqueos de rama deben ser excluidos por dificultades para la promediación de los latidos en el primer caso y posibilidad de falsos positivos en el segundo.

Si bien la categorización de los pacientes con respecto a la ECGAR en PTV positivos y PTV negativos podría resultar a primera vista excesivamente simplista, tiene un sólido fundamento dado que los potenciales tardíos ventriculares son el reflejo en la superficie

del tórax de la presencia de electrogramas epicárdicos fragmentados procedentes de los bordes de la cicatriz del infarto y este fenómeno es fundamentalmente cualitativo<sup>33</sup>.

Nuestros resultados sugieren que mediante el uso simultáneo de varias variables de estratificación en pacientes postinfarto puede conseguirse un incremento significativo en la capacidad predictiva frente a la conseguida mediante la utilización de variables aisladas. Como subrayan Tavazzi y Volpi<sup>34</sup>, mientras que una variable aislada puede comportarse como un predictor débil, una combinación de ellas puede tener una importante capacidad predictiva siempre y cuando estas variables exploren diferentes mecanismos de riesgo postinfarto.

El presente trabajo tiene, a nuestro juicio, los siguientes aspectos criticables: *a)* el limitado número de pacientes de la serie y el pequeño número de eventos finales requieren confirmar los resultados en un estudio más extenso; *b)* el número de pacientes excluidos en el proceso de selección, aproximadamente la mitad de los pacientes, y el hecho de que en bastantes casos los criterios de exclusión eran también marcadores de gravedad; *c)* la no inclusión de los episodios isquémicos (dos casos de reinfarcto no fatal) como ECF. Esta decisión se estableció a priori al considerar que la combinación de pruebas elegidas en el estudio no servirían para identificar episodios isquémicos. En este sentido, para realizar una valoración del riesgo más exhaustiva, a la combinación de pruebas utilizadas en este estudio debería añadirse otra que detectara isquemia residual; *d)* con respecto a la SBR, el grupo de pacientes utilizado como control debería tener la misma edad que el grupo con infarto pues, como demostraron Farrell et al<sup>26</sup>, los valores de SBR disminuyen con la edad. No obstante, esta relación inversa es muy débil y no creemos que invalide del todo la importante y significativa depresión del reflejo baroceceptor en pacientes después de un infarto agudo de miocardio, y *e)* la inclusión simultánea como eventos cardíacos finales (*end points*) de la muerte súbita cardíaca/arritmias ventriculares graves y de la muerte cardíaca no súbita. Aunque se ha demostrado fehacientemente que tanto la FEVI<sup>6</sup> como la SBR<sup>35</sup> son predictores de ambos tipos de mortalidad, arrítmica y no arrítmica, la relación entre la presencia de PTV y la evolución hacia la muerte por disfunción cardíaca progresiva no ha sido demostrada hasta el momento actual. No obstante, la revisión de la bibliografía aporta información que apoya esta interesante relación: *a)* los PTV han sido relacionados con infartos más extensos<sup>36-39</sup> y con un mayor grado de disfunción ventricular postinfarto<sup>39,40</sup>, y *b)* Zaman et al<sup>41</sup> observaron que la presencia de PTV podría estar relacionada con una tendencia aumentada hacia el remodelado ventricular postinfarto.

Sin duda, son necesarios nuevos estudios, con un mayor número de pacientes, para determinar cuál es la

combinación de predictores de mayor rendimiento pronóstico y definir el plan terapéutico de mayor eficacia «protectora», una vez hayamos sido capaces de identificar al subgrupo de pacientes postinfarto de alto riesgo.

## CONCLUSIÓN

Nuestros resultados sugieren que la determinación combinada de la FEVI, los PTV y la SBR permiten definir a un subgrupo de pacientes con alta probabilidad de complicaciones cardíacas graves tras un infarto de miocardio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptocinasi nell'Infarto Miocardio. Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: final report of the GISSI study. *Lancet* 1987; 2: 871-874.
2. ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 348-360.
3. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-682.
4. Kannel WB, Sorlie P, McNamara PM. Prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1979; 44: 53-59.
5. Subirana Domenech MT, Bayés Genís A, Domínguez de Rozas JM, Guindo Soldevilla J, Tomás Abadal L, Viñolas Prat X et al. Estratificación pronóstica postinfarto de miocardio. *Medicine* 1996; 7: 934-945.
6. The Multicenter Post-infarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 309: 331-336.
7. Théroux P, Waters DD, Halphen C, Bebaixieux JC, Mizgala HF. Prognostic value of exercise testing soon after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1979; 301: 341-345.
8. Simson MB. Noninvasive identification of patients at high risk for sudden cardiac death: signal-average electrocardiography. *Circulation* 1992; 85 (Supl 1): 145-151.
9. Camm AJ, Fei L. Risk stratification following myocardial infarction: heart rate variability and other risk factors. En: Malik M, Camm AJ, editores. *Heart rate variability*. Armonk, NY: Futura Publishing Company, 1995; 369-392.
10. La Rovere MT, Specchia G, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction: a prospective study. *Circulation* 1988; 78: 816-824.
11. Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG, Santoro E, Staszewsky L, Tavazzi L et al. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era: GISSI-2 result. *Circulation* 1993; 87: 312-322.
12. Volpi A, De Vita C, Franzosi MG, Geraci E, Maggioni AP, Mauri F et al. Determinants of 6-months mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis: results of GISSI-2 data base. *Circulation* 1993; 88: 416-429.
13. Moss AJ, Bigger JT, Odoroff CL. Post-infarction risk stratification. *Prog Cardiovasc Dis* 1987; 29: 389-412.
14. Bayés de Luna A, Guindo J, Viñolas X, Bayés Genís A, Sobral J. Sudden cardiac death. En: Moss AJ, Stern S, editores. *Noninvasive electrocardiology*. Londres: WB Saunders Company, 1996; 73-91.

15. Gomes JA, Winters SL, Martinson M, Mahac J, Stewart D, Targonski A et al. The prognostic significance of quantitative signal-averaged variables relative to clinical variables, site of myocardial infarction, ejection fraction and ventricular premature beats: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 377-384.
16. Kuchar DL, Thoburn CW, Samuel NL. Prediction of serious arrhythmic events after myocardial infarction: signal-averaged electrocardiogram, Holter monitoring and radionuclide ventriculography. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 531-538.
17. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, Malik M, Poloniecki J, Bennett DE et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 687-697.
18. Cripps TR, Bennett ED, Camm AJ, Ward DE. High gain signal-averaged electrocardiogram combined with 24-hour monitoring in patients early after myocardial infarction for bedside prediction arrhythmic events. *Br Heart J* 1988; 60: 181-187.
19. McClements BM, Adgey AA. Value of signal-averaged electrocardiography, Holter monitoring and clinical variables for prediction of arrhythmic events in survivor of acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1.419-1.427.
20. Breithardt G, Cain ME, El-Sherif N, Flowers NC, Hombach V, Janse M et al. Standard for analysis of ventricular late potentials using high resolution or signal-averaged electrocardiography: a Statement by a Task Force Committee of the European Society of Cardiology, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 999-1.006.
21. Simson MB. Use of signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation* 1981; 64: 235-242.
22. Mahac J, Gomes JA. Frequency domain analysis. En: Gomes JA, editor. *Signal averaged electrocardiography: concept, methods and applications*. Londres: Kluwer Academic Publishers, 1994; 459-468.
23. Haberl R, Gilje G, Pulter, Steinbeck G. Spectral mapping of the electrocardiogram with Fourier transform of identification of patients with sustained ventricular tachycardia and coronary disease. *Eur Heart J* 1989; 10: 316-322.
24. Kelen GJ, Henkin R, Starr AM, Caref EB, Bloomfield D, El-Sherif N. Spectral turbulence analysis of the signal-averaged electrocardiogram and its predictive accuracy for inducible sustained monomorphic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1991; 67: 965-975.
25. Smyth HS, Sleight P, Pickering GW. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man: a quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ Res* 1969; 24: 109-121.
26. Farrell TG, Odemuyiwa O, Bashir Y, Cripps TR, Malik M, Ward DE et al. Prognostic value of baroreflex sensitivity testing after acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1992; 67: 129-137.
27. Greene H, Richardson D, Barker AH, Roden DM, Capone RJ, Friedman LM et al, and the CAPS Investigators. Classification of deaths after myocardial infarction as arrhythmic or nonarrhythmic. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1-6.
28. Rutherford JD. Risk stratification after myocardial infarction in the thrombolytic era. *Curr Opin Cardiol* 1996; 11: 428-433.
29. Gibson RS. Non-Q wave myocardial infarction: diagnosis, prognosis and management. *Curr Probl Cardiol* 1988; 13: 9-12.
30. García Díaz F, Vázquez García R, Fajardo López-Cuervo J, Giménez Raurell J, Ramos González-Serna A. Sensibilidad barorrefleja y arritmias ventriculares malignas en la fase aguda de pacientes con infarto de miocardio. *Med Intens* 1996; 20: 20-25.
31. Mortara A, Specchia G, La Rovere MT, Bigger JT, Marcus F, Camm JA. Patency of infarct-related artery. Effects of restoration of anterograde flow on vagal reflexes. *Circulation* 1996; 93: 1.114-1.122.
32. Smith NT, Wesseling KH, DeWit B. Evaluation of two prototype devices producing noninvasive, pulsatile, calibrated, blood pressure measurement from a finger. *J Clin Monit* 1985; 1: 17-29.
33. Simson MB. Noninvasive identification of patients at high risk for sudden cardiac death: signal-average electrocardiography. *Circulation* 1992; 85 (Supl 1): 145-151.
34. Tavazzi L, Volpi A. Post-infarction prognostic stratification. En: Julian D, Camm AJ, editores. *Diseases of the heart*. Londres: WB Saunders Company, 1996; 1.076-1.087.
35. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara JT, Hohnloser S, Malik M et al, on behalf of the ATRAMI investigators. Prognostic value of depressed baroreflex sensitivity. The ATRAMI Study. *Circulation* 1995; 92 (Supl 1): 676.
36. Breithardt G, Borggrefe M. Recent advances in the identification of patients at risk of ventricular tachyarrhythmias: role of ventricular late potentials. *Circulation* 1987; 75: 1.091-1.096.
37. Lee CD, Cerqueira MD, Litwin PE. The prevalence of late potentials reflects infarct size following rt-PA for acute myocardial infarction. *Circulation* 1992; 86 (Supl 1): 526.
38. Morris JL, Zaman AG, Cowan JC. Significance of late potential following thrombolysis. *Circulation* 1992; 86 (Supl 1): 527.
39. Pedretti R, Laporta A, Etro E, Sarzi Braga S, Carú B. Influence of thrombolysis on signal-averaged electrocardiogram and late arrhythmic events after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 69: 866-872.
40. Lacroix D, Kacet S, Lekieffre J. Signification pronostique et évolution des potentiels tardifs après pontage aortocoronaire. Étude prospective chez 100 patients. *Arch Mal Coeur* 1991; 84: 71-76.
41. Zaman AG, Morris JL, Smyllie JH, Cowan JC. Late potentials and ventricular enlargement after myocardial infarction. A new role for high-resolution electrocardiography? *Circulation* 1993; 88: 905-914.