

Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina

**ARRITMIAS VENTRICULARES EN EL REINFARTO AGUDO DE MIOCARDIO.  
COMPARACIÓN ENTRE REINFARTO A DISTANCIA Y ALREDEDOR DE LA  
CICATRIZ ANTIGUA.**

Tesis realizada por:

Pedro BLANCH GRACIA

Para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

## **Agradecimientos**

Esta tesis doctoral ha sido dirigida por el profesor Joan Cinca Cuscollola. Su contribución ha sido decisiva para la realización material de la misma. Gracias a mi paso por el Laboratorio de Cardiología Experimental del Hospital Vall d'Hebrón dirigido por él, desde el inicio de este trabajo me animó a la realización de la tesis doctoral. El presente trabajo no podría haberse realizado sin la infraestructura del laboratorio, su supervisión científica, y el asesoramiento en todos los aspectos técnicos. Posteriormente me aconsejó en su diseño, y corrigió su redacción definitiva. Me consta que ha dedicado muchas horas, por lo que por todo ello le estoy sumamente agradecido.

La inestimable ayuda de todo el equipo (médicos, biólogos, ingenieros, celadores) del Laboratorio de Cardiología Experimental ha sido también fundamental para llevar a cabo el presente trabajo. Su colaboración ha sido muy importante en las labores de intervención quirúrgica en los animales, estimulación eléctrica, registro de arritmias y parámetros hemodinámicos, y análisis de resultados. Asimismo agradezco al Servicio de Medicina Nuclear su ayuda en la cuantificación de la actividad del tecnecio-tetrofosmín.

Agradezco también a todos los demás miembros del Servicio de Cardiología del Hospital Vall d'Hebrón su contribución a mi formación cardiológica, a parte de todo lo que me han enseñado.

Finalmente, doy las gracias a mis padres por su constante estímulo, y a mi esposa Cinta por su inestimable comprensión y apoyo que en todo momento me ha prestado.

**ÍNDICE**

<b><u>INTRODUCCIÓN</u></b> .....	p.10
<b>1. EFECTOS ELECTROFISIOLÓGICOS DE LA ISQUEMIA AGUDA</b> .....	p.11
<b>1.1. Alteraciones metabólicas locales del entorno celular</b> .....	p.11
<b>1.2. Alteraciones en las propiedades eléctricas inducidas por la isquemia miocárdica</b> .....	p.14
<b>1.2.1. Alteración de las propiedades eléctricas activas</b> .....	p.14
<b>1.2.1.1. Potencial de reposo transmembrana</b> .....	p.14
<b>1.2.1.2. Excitabilidad y refractariedad postrepolarización</b> .....	p.16
<b>1.2.1.3. Velocidad de conducción</b> .....	p.17
<b>1.2.1.4. Corrientes de lesión</b> .....	p.17
<b>1.2.2. Alteración de las propiedades eléctricas pasivas</b> .....	p.18
<b>1.3. Reperusión coronaria</b> .....	p.19
<b>1.3.1. Mecanismos moduladores de arritmias de reperusión</b> .....	p.20
<b>1.3.1.1. Duración del periodo isquémico que precede a la reperusión coronaria</b> .....	p.20
<b>1.3.1.2. Velocidad con que se restablece el flujo coronario</b> .....	p.20
<b>1.3.1.3. Presencia de episodios de isquemia-reperusión previos</b> .....	p.21
<b>1.3.1.4. Frecuencia cardiaca durante la isquemia y la reperusión</b> .....	p.21
<b>1.3.2. Arritmias de reperusión en el modelo clínico de trombolisis</b> .....	p.22

<b>2. MECANISMOS ARRITMOGÉNICOS INDUCIDOS POR LAS ALTERACIONES METABÓLICAS DE LA ISQUEMIA AGUDA.....</b>	<b>p.23</b>
2.1. Mecanismos reentrantes.....	p.23
2.2. Mecanismos no reentrantes (focales).....	p.24
<b>3. ARRITMIAS VENTRICULARES ESPECÍFICAS ASOCIADAS AL INFARTO DE MIOCARDIO.....</b>	<b>p.26</b>
3.1. Extrasístoles ventriculares.....	p.26
3.2. Taquicardia ventricular.....	p.26
3.2.1. Taquicardia ventricular no sostenida.....	p.28
3.2.2. Taquicardia ventricular sostenida monomórfica.....	p.29
3.2.3. Taquicardia ventricular sostenida polimórfica.....	p.29
3.3. Fibrilación ventricular.....	p.31
<b>4. DISTRIBUCIÓN TEMPORAL DE LAS ARRITMIAS VENTRICULARES EN LA ISQUEMIA MIOCÁRDICA.....</b>	<b>p.34</b>
<b>5. FACTORES MODULADORES QUE DETERMINAN LA EXISTENCIA DE ARRITMIAS EN LA ISQUEMIA AGUDA.....</b>	<b>p.35</b>
5.1. Influencias del sistema nervioso autónomo.....	p.35
5.2. Extensión del área isquémica.....	p.37
5.2.1. Localización de la oclusión.....	p.37
5.2.2. Papel de colaterales preexistentes.....	p.37
5.2.3. El tamaño del infarto como factor arritmogénico.....	p.38

<b>5.3. Modelo experimental</b> .....	<b>p.39</b>
<b>5.3.1. Tipo de anestesia utilizada</b> .....	<b>p.39</b>
<b>5.3.2. Método de oclusión coronaria utilizado</b> .....	<b>p.39</b>
<b>6. ARRITMOGÉNESIS DEL REINFARTO</b> .....	<b>p.40</b>
<b>6.1. Papel de la cicatriz como sustrato arritmogénico</b> .....	<b>p.40</b>
<b>6.2. Respuesta electrofisiológica a la isquemia sobreañadida a un .</b> <b>infarto previo</b> .....	<b>p.42</b>
<b>6.2.1. Dispersión de la refractariedad</b> .....	<b>p.42</b>
<b>6.2.2. Áreas de unión cicatriz-isquemia aguda</b> .....	<b>p.43</b>
<b>6.2.3. Arritmias ventriculares espontáneas</b> .....	<b>p.43</b>
<b>6.2.4. Arritmias inducidas</b> .....	<b>p.44</b>
<b>6.2.5. Alteraciones hemodinámicas</b> .....	<b>p.45</b>
<b>6.3. Modelos de isquemia sobreañadida a un infarto crónico</b> .....	<b>p.46</b>
<b>6.3.1. Estudios clínicos</b> .....	<b>p.46</b>
<b>6.3.2. Estudios experimentales</b> .....	<b>p.47</b>
<b>6.3.2.1. Isquemia aguda en la zona del infarto</b> .....	<b>p.47</b>
<b>6.3.2.2. Isquemia aguda a distancia del infarto primitivo</b> .....	<b>p.49</b>
<b><u>OBJETIVOS E HIPÓTESIS</u></b> .....	<b>p.52</b>
<b><u>MÉTODOS</u></b> .....	<b>p.54</b>
<b>1. PREPARACIÓN EXPERIMENTAL</b> .....	<b>p.55</b>
<b>1.1. 1ª Intervención</b> .....	<b>p.55</b>

1.2. 2ª Intervención.....	p.58
2. ANÁLISIS DE LAS ARRITMIAS.....	p.62
3. MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA.....	p.66
4. ESTIMULACIÓN VENTRICULAR PROGRAMADA.....	p.67
5. TAMAÑO DEL INFARTO.....	p.69
6. ACTIVIDAD MIOCÁRDICA CON TC-99M-TETROFOSMÍN.....	p.70
7. PROTOCOLO DEL ESTUDIO.....	p.71
8. ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	p.72
<b><u>RESULTADOS</u></b> .....	p.73
1. CONDICIONES HEMODINÁMICAS BASALES.....	p.75
2. EXTENSIÓN DEL INFARTO.....	p.76
3. PERFUSIÓN MIOCÁRDICA.....	p.83
4. ARRITMIAS VENTRICULARES.....	p.84
4.1. Arritmias espontáneas.....	p.84
4.1.1.Extrasístoles ventriculares.....	p.84
4.1.2.Taquicardia ventricular.....	p.86
4.1.3.Fibrilación ventricular.....	p.89
4.2. Arritmias inducidas.....	p. 94
<b><u>DISCUSIÓN</u></b> .....	p.96
1. MODELOS DE ISQUEMIA SOBREAÑADIDA A UN INFARTO PREVIO....	p.97

<b>2. FACTORES QUE DETERMINAN LA EXISTENCIA DE ARRITMIAS EN LA ISQUEMIA MIOCÁRDICA.....</b>	<b>p.100</b>
2.1. Frecuencia cardiaca.....	p.100
2.2. Extensión del área isquémica.....	p.101
2.3. Flujo miocárdico colateral.....	p.102
2.4. Condiciones hemodinámicas basales.....	p.103
<b>3. MECANISMO ELECTROFISIOLÓGICO SUBYACENTE A LA DIFERENTE INCIDENCIA DE ARRITMIAS VENTRICULARES.....</b>	<b>p.104</b>
<b>4. COMPARACIÓN ANATÓMICA ENTRE LA OCLUSIÓN DE LA ARTERIA CIRCUNFLEJA Y DE LA ARTERIA DESCENDENTE ANTERIOR....</b>	<b>p.109</b>
<b>5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>p.111</b>
<b>6. IMPLICACIONES CLÍNICAS.....</b>	<b>p.113</b>
<b><u>CONCLUSIONES</u>.....</b>	<b>p.115</b>
<b><u>RESUMEN</u>.....</b>	<b>p.117</b>
<b><u>BIBLIOGRAFÍA</u>.....</b>	<b>p.121</b>

## **INTRODUCCIÓN**

Un gran número de estudios experimentales han hecho posible que en el momento presente comiencen a conocerse las bases metabólicas y los mecanismos electrofisiológicos de las arritmias provocadas por la isquemia miocárdica y la reperfusión coronaria. Las aportaciones en este campo son de gran trascendencia para la prevención de las taquiarritmias ventriculares que son una de las causas más frecuentes de muerte súbita (Gettes,1992-Janse,1989).

El presente estudio contempla, a través de un modelo experimental, un problema de la cardiología clínica que actualmente no está resuelto. Se pretende profundizar en el conocimiento de la incidencia de las arritmias en el reinfarto, el cual es una entidad clínica cada vez más frecuente debido a la progresiva reducción de la tasa de mortalidad del primer infarto.

## **1. EFECTOS ELECTROFISIOLÓGICOS DE LA ISQUEMIA AGUDA.**

### **1.1. Alteraciones metabólicas locales del entorno celular.**

La interrupción del flujo coronario tiene como consecuencia una privación de oxígeno y sustratos metabólicos, y por otro lado origina un déficit en el drenaje venoso y linfático de los metabolitos tóxicos que se acumulan en el espacio extracelular (Cinca,1988).

La disminución de oxígeno disponible deprime la vía aerobia de aporte de glucosa a través de la betaoxidación mitocondrial y se reducen los niveles de reserva energética en forma de adenosín-trifosfato (ATP) (Opie,1976). La glicólisis

anaerobia sobreviene como primera fuente de fosfatos de alta energía (Braasch,1968), pero al encontrar la función mitocondrial deprimida se acumulan metabolitos intermedios y se reduce la concentración de dinucleótido de adenín-nicotamida (NADH). El piruvato se reduce a lactato en un intento de incrementar la concentración de NADH, pero finalmente el lactato, en exceso en el interior de la célula, se acumula en el intersticio (Opie,1976). La falta de energía para mantener el transporte iónico de la membrana conducirá a una acumulación intracelular de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{++}$  y  $\text{H}_2\text{O}$  y a una pérdida de  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{++}$  y fosfato inorgánico que se acumula en el espacio intersticial (Friedrich,1981). La acidosis local se origina por la acumulación de  $\text{CO}_2$  procedente de la descarboxilación oxidativa y por la liberación de  $\text{H}^+$  a partir de la degradación de NADH. La inhibición de la función oxidativa mitocondrial, origina así mismo una depleción de  $\text{Ca}^{++}$  mitocondrial que conduce a un aumento de la concentración de  $\text{Ca}^{++}$  iónico citoplasmático (Jennings,1976).

No es bien conocido el papel que juegan estas sustancias en la génesis de las arritmias ventriculares de la isquemia. A pesar de todo, el  $\text{K}^+$  parece jugar un papel central en las alteraciones electrofisiológicas celulares del tejido isquémico. Aunque la captación de  $\text{K}^+$  extracelular por los miocitos está reducida por la inhibición de la  $\text{Na}^+,\text{K}^+$ -ATPasa por la isquemia, la causa más importante de su acumulación extracelular es el flujo aumentado desde los miocitos isquémicos (Weiss 1982). La acumulación extracelular de  $\text{K}^+$  ha sido bien documentada, y se ha establecido una relación temporal entre la concentración extracelular de potasio y el inicio de las arritmias de la isquemia (Hirche,1980) .

La acumulación extracelular de  $\text{K}^+$  se inicia a los pocos segundos de la oclusión coronaria y sigue un curso en tres fases (Hill,1980): La fase inicial abarca

los primeros 5-15 minutos de isquemia y se caracteriza por una acumulación rápida. Le sigue una segunda fase de meseta durante la que se detecta una ligera recuperación de la salida de  $K^+$  que dura unos 5-10 minutos. Esta fase podría ser debida a una activación de la bomba  $Na^+ - K^+$  inducida por la liberación local de catecolaminas (Hirche,1980-Scöming,1991). Finalmente se observa una tercera fase de acumulación lenta y progresiva de  $K^+$  a los 60 minutos de isquemia (Hill,1980).

En fases más avanzadas de la isquemia la acidosis facilita la hidrólisis y destrucción de la membrana celular y se acumulan lípidos y ácidos grasos no oxigenados en el intersticio (Corr,1982). Este hecho modifica las propiedades de la membrana de forma que aumenta el número de receptores alfa-adrenérgicos en las células isquémicas, circunstancia que favorece la génesis de las arritmias (Sheridan,1980). A partir de los 25-30 minutos de oclusión coronaria las catecolaminas liberadas localmente en el intersticio estimulan la producción de AMP-cíclico, el cual tendrá junto con los metabolitos anteriores un efecto proarrítmico (Podzuweit,1982).

Las alteraciones metabólicas en el interior del área isquémica tienen las siguientes características:

a) Son heterogéneas: su intensidad tiende a ser mayor en el centro y disminuye hacia los márgenes de la misma (Jennings, 1974). La zona limítrofe o de transición (*border zone*) que separa el miocardio isquémico del sano suele ser abrupta (Janse,1979). Dentro de una misma zona concéntrica existirán zonas con distinto deterioro metabólico.

b) Existe desigual afectación de los tejidos miocárdicos: Las fibras de Purkinje pueden sobrevivir al infarto debido a su elevado contenido en glucógeno (Farré, 1992).

c) La velocidad de las alteraciones no es constante: viene determinada por factores de especie, hormonales, nutricionales, edad y gravedad de la isquemia entre otros (Farré, 1992).

## **1.2. Alteraciones en las propiedades eléctricas inducidas por la isquemia miocárdica.**

### **1.2.1. Alteración de las propiedades eléctricas activas.**

#### **1.1.2.1. Potencial de reposo transmembrana.**

En los primeros 10-15 minutos de isquemia, el potencial de reposo disminuye progresivamente y la membrana celular se despolariza, descendiendo a valores de hasta -65 a -70 mV. La pérdida del potencial de reposo se acompaña de una disminución de la amplitud del potencial de acción y de la velocidad máxima de la fase 0 ó de ascenso rápido (Cranefield, 1977-Russell, 1979-Morena, 1980). Esta alteración da lugar a potenciales de acción deprimidos (*slow potentials*) que pueden ser el resultado tanto de una corriente rápida de Na<sup>+</sup> reducida (*depressed fast response*) o de la activación de la corriente lenta de Ca<sup>++</sup> (*slow response*), o por una combinación de ambas (Cranefield, 1975-Wit, 1993).

Dentro de los primeros 1-3 minutos la duración del potencial de acción se acorta, debido a la reducción de la fase de meseta. Es el resultado de un efecto indirecto producido por la despolarización de la membrana descrita anteriormente y de un efecto directo de los lactatos, acidosis y ácidos grasos libres que aceleran la fase 4 de despolarización (Wissner,1974).

Durante los primeros 10 minutos de isquemia puede observarse alternancia latido a latido en la amplitud y duración del potencial de acción (Cinca,1988). Dicha alternancia ha sido descrita como predecesora de arritmias ventriculares en estudios experimentales y en humanos manifestándose en éstos como alternancia en la altura del segmento ST en el electrocardiograma de superficie. Después de 15-20 minutos de la oclusión coronaria, las células en la zona central de la isquemia tienen potenciales transmembrana de reposo de -50 a -60 mV y se convierten en inexcitables (Whalley, 1995).

Mediante el registro simultáneo de los potenciales de acción transmembrana y de los electrogramas extracelulares con corriente directa en la vecindad del área isquémica del corazón del cerdo, se ha observado que la pérdida del potencial de reposo se traduce por depresión del segmento TQ, mientras que las alteraciones de la amplitud y duración del potencial de acción se reflejan por elevación del segmento ST en los electrogramas extracelulares. La fase de inexcitabilidad celular se manifiesta por la aparición de complejos monofásicos (Cinca, 1988).

### **1.2.1.2. Excitabilidad y refractariedad postrepolarización.**

Durante la oclusión coronaria, el acortamiento del potencial de acción se acompaña inicialmente de una disminución del periodo refractario del miocardio isquémico (Downar,1977). Cuando la duración y severidad de la isquemia aumentan, el periodo refractario se prolonga a pesar del continuo acortamiento de la duración del potencial de acción y puede ir más allá de la fase de repolarización. Por tanto, a pesar de una disminución significativa en la duración del potencial de acción, los periodos refractarios no están uniformemente acortados. Este retraso tiempo-dependiente de la refractariedad del tejido puede ser el resultado de alteración en la cinética de los canales de Na<sup>+</sup> (Morena, 1980). La discrepancia entre la duración del potencial de acción y la recuperación de la excitabilidad, llamada refractariedad "postrepolarización", genera una conducción lenta de los impulsos o la no propagación de los mismos; así pues se crean regiones localizadas de bloqueo de la conducción funcional que predispone a la reentrada (Wit,1993). En los electrogramas locales el enlentecimiento de la conducción se manifiesta por un retraso en la inscripción de la deflexión intrínseca (Cinca,1980). Los cambios en la refractariedad no se distribuyen homogéneamente dentro de la región isquémica, siendo esta heterogeneidad un factor importante en la génesis de arritmias (Rusell,1978)

### **1.2.1.3. Velocidad de conducción.**

Después de 3-10 minutos de isquemia global, las velocidades de conducción en las direcciones longitudinal y transversal a la orientación predominante de los miocitos disminuyen un 40-50%, y la activación del miocardio isquémico está marcadamente retrasada (Kleber,1986). Después de 15-20 minutos, la velocidad de conducción puede en ocasiones aumentar durante un breve periodo, que coincide con recuperaciones transitorias de la amplitud y del potencial de reposo, posiblemente mediado por la liberación local de catecolaminas (Morena,1980). Posteriormente, la conducción se enlentece hasta el fraccionamiento del frente de activación y ulterior bloqueo del mismo de la zona central del área isquémica (Kleber,1986). La conducción presenta la característica de que es frecuencia dependiente. De este modo los impulsos generados a frecuencias más altas pueden ser conducidos lentamente o pueden sufrir grados variables de bloqueo, probablemente debido a la refractariedad postrepolarización prolongada (Janse,1980).

### **1.2.1.4. Corrientes de lesión.**

Son el resultado de la diferencia de potencial que se crea entre el área isquémica (despolarizada) y el área normal vecina. Estos gradientes pueden permitir el paso de corriente eléctrica (corriente de lesión) de una a otra área. El flujo de corriente se interrumpe cuando la resistencia alcanza valores extremos y por lo tanto se produce un desacoplamiento (*uncoupling*) entre ambas zonas. Las corrientes de lesión pueden inducir arritmias, ya sea reexcitando células

miocárdicas sanas (mecanismo reentrante) o bien generando oscilaciones del potencial de membrana que al alcanzar el umbral de excitabilidad darían lugar a latidos ventriculares desencadenados (*triggered activity*) (Janse,1980). Coronel et al estudiaron las corrientes de lesión entre el tejido normal e isquémico en corazones de cerdos aislados en perfusión de Langendorff. A lo largo del borde isquémico se observó una zona limítrofe de excitabilidad tisular aumentada (aproximadamente de 8 mm de ancho). Se observó una pequeña despolarización del potencial transmembrana, lo que llevaba el potencial de reposo cerca del potencial umbral. Una corriente de lesión desde la región infartada (concentración de  $K^+$  elevada) al miocardio sano adyacente (concentración de  $K^+$  normal) fue la responsable de la despolarización a lo largo del margen externo del infarto (Coronel,1991).

### **1.2.2. Alteraciones de las propiedades eléctricas pasivas.**

Las alteraciones de las propiedades activas de la membrana (depresión de la fase de ascenso rápido y la amplitud del potencial de acción) son probablemente responsables del enlentecimiento de la conducción en los primeros 10-15 minutos de isquemia (Kleber,1987), mientras que los cambios en las propiedades pasivas son los mayores determinantes de la depresión de la conducción después de 15-20 minutos de isquemia (Janse,1992-Kleber, 1987).

La acidosis local y el aumento del  $Ca^{++}$  intracelular son responsables del aumento de la resistencia de las *gap junctions* (regiones especializadas de la membrana que proporcionan una vía de baja resistencia eléctrica para el flujo de una corriente local entre miocitos adyacentes). De esta forma se produce un

aumento progresivo de la resistencia al paso de la corriente eléctrica que en fases avanzadas de la isquemia conduce a un estado de aislamiento eléctrico entre las células isquémicas y las sanas, denominado desacoplamiento eléctrico celular (*uncoupling*) (Wit,1993-de Groot,2001). Se ha observado que el aumento de la impedancia eléctrica en el modelo porcino ocurre en dos fases: una primera de ascenso lento hasta los 10-15 minutos, y otra más rápida a partir de entonces (Cinca, 1997,1998).

### **1.3. REPERFUSIÓN CORONARIA.**

La reperfusión miocárdica después de un periodo de isquemia puede producir arritmias ventriculares severas en modelos animales (Manning,1984), y por esta causa ha sido considerada como un importante factor de muerte súbita en pacientes afectos de episodios isquémicos transitorios.

Los mecanismos que intervienen en la génesis de las arritmias de reperfusión se cree que son: el rápido lavado de  $K^+$  y  $H^+$  que genera gradientes electroquímicos rápidamente cambiantes, la acumulación de  $Ca^{++}$  intracelular y la generación de radicales libres (Avkiran,1992). Estas alteraciones metabólicas producidas en la reperfusión inducen mecanismos arritmogénicos reentrantes y noreentrantes (*triggered activity*) (Pogwizd 1987, Priori 1990).

### **1.3.1. Mecanismos moduladores de arritmias de reperfusión.**

#### **1.3.1.1. Duración del periodo isquémico que precede a la reperfusión coronaria.**

La incidencia de fibrilación ventricular (FV) y taquicardia ventricular (TV) sostenida durante la reperfusión guarda relación directa con la duración de la isquemia precedente (Cinca,1992). La capacidad arritmogénica de la reperfusión es máxima después de periodos de isquemia de 20 a 30 minutos, pero disminuye cuando el tiempo de oclusión se alarga más allá de los 30-60 minutos. Este hecho podría ser debido a que la isquemia prolongada produce lesión celular irreversible e incapacidad para generar arritmias (Penny,1983), o bien a que la isquemia prolongada dificulta el llenado de los vasos coronarios durante la reperfusión (*no reflow phenomenon*) (Jeremy,1990).

#### **1.3.1.2. Velocidad con que se restablece el flujo coronario.**

El arrastre de electrolitos y sustancias tóxicas provoca una recuperación electrofisiológica de las células isquémicas pero a su vez altera los potenciales de las células normales circundantes (Coronel,1992). Estas diferencias crean gradientes de potencial eléctrico y favorecen la aparición de arritmias por reentrada. De hecho, la FV se desarrolla frecuentemente dentro de los primeros 30 segundos de la reperfusión (Cinca,1992). La reperfusión brusca acelera la aparición de FV, aunque no consigue modificar significativamente su incidencia (Ibuki, 1992).

### **1.3.1.3. Presencia de episodios de isquemia-reperfusión previos.**

El miocardio sometido a uno o más episodios isquémicos de corta duración desarrolla una protección frente a sucesivos accidentes isquémicos. Este fenómeno conocido como "precondicionamiento" comporta una reducción significativa de las arritmias de reperfusión (Hagar,1991). El mecanismo de este efecto beneficioso no se conoce. Se ha sugerido que se activarían los receptores de adenosina y éstos favorecerían la apertura de canales de  $K^+$  sensibles a la ATP. La activación de dichos canales durante la isquemia disminuye la duración del potencial de acción, atenúa el grado de despolarización de la membrana y disminuiría la concentración de  $Ca^{++}$  citosólico y retrasaría la aparición de la lesión celular (Gross,1992).

### **1.3.1.4. Frecuencia cardiaca durante la isquemia y la reperfusión.**

El aumento de la frecuencia cardiaca favorece el desarrollo de arritmias ventriculares malignas tanto durante la isquemia como durante la reperfusión. Sin embargo este efecto se produce si el periodo isquémico es relativamente corto y el aumento de la frecuencia debe estar presente durante la isquemia (Bernier, 1989).

### **1.3.2. Arritmias de reperfusión en el modelo clínico de trombolisis.**

En comparación con la elevada incidencia de FV observada en modelos experimentales de reperfusión, la mayoría de estudios clínicos de trombolisis en pacientes con infarto agudo de miocardio demuestran que la FV se produce raramente (Gressin,1992). La arritmia más frecuente en pacientes con fibrinolisis coronaria fue la taquicardia ventricular lenta o ritmo idioventricular acelerado. Estas diferencias entre los estudios clínicos y experimentales pueden ser debidas a:

- a) Limitaciones metodológicas o el establecimiento de criterios de reperfusión sin la comprobación angiográfica.
- b) Factores moduladores de las arritmias: el tiempo de isquemia antes de la fibrinolisis en la mayoría de estudios clínicos es superior a las 3 horas, por lo que la capacidad arritmogénica de la reperfusión está limitada por el daño celular irreversible (Wit, 1993). La velocidad con que se reestablece el flujo en los estudios clínicos es mucho más lenta que la que sigue al despinzado de la arteria en los modelos experimentales, por lo que el potencial arritmogénico es menor. La presencia de crisis de isquemia precediendo al infarto tendría claros efectos de preconditionamiento isquémico.

## **2. MECANISMOS ARRITMOGÉNICOS INDUCIDOS POR LAS ALTERACIONES METABÓLICAS DE LA ISQUEMIA AGUDA.**

### **2.1 Mecanismos reentrantes.**

Constituyen uno de los mecanismos más importantes. La reentrada se genera por la presencia de zonas de conducción lenta o de bloqueo unidireccional, de forma que una vez el frente de activación las ha atravesado puede reexcitar al miocardio circundante que ya ha recuperado su excitabilidad, y así se produce una activación en círculo o reentrada. Las alteraciones metabólicas del miocardio isquémico se distribuyen de forma heterogénea, lo cual determina diferencias regionales en el potencial de membrana que se traducen en desigualdades en la velocidad de conducción y en los períodos refractarios. Estos dos factores son los determinantes para que el circuito de reentrada se auto mantenga, varíe su tiempo de revolución (ciclo de la taquicardia) o se interrumpa (Farré,1992).

Mediante registros epicárdicos o endocárdicos con múltiples electrodos (mapeo cardíaco) en corazones de perro (Janse,1980-EI-Sherif,1982) y de gato (Pogwizd,1987-Cardinal,1988), o con técnicas de mapeo óptico (basados en la utilización de marcadores sensibles a los cambios de voltaje, y en los que las variaciones en la fluorescencia de la señal indican los cambios del potencial transmembrana) en corazón de conejo (Gray,1995-Jalife,1996-Assano 1997) se han documentado circuitos de reentrada durante episodios de TV inducida por la isquemia aguda. Cuando el circuito de reentrada deja de ser sincrónico y en su

lugar aparecen múltiples circuitos de dirección cambiante, da lugar a un episodio de FV.

La mayoría de los episodios de TV durante la isquemia aguda se mantienen por mecanismos de reentrada. Asimismo, el 75% de las extrasístoles ventriculares que inician episodios de TV en el corazón del gato se originan por reentrada debido a un retardo en la conducción endocárdica del latido sinusal precedente (Cardinal,1988).

## **2.2. Mecanismos no reentrantes (focales).**

Pueden originarse por:

1) La adquisición de automatismo propio en células que carecen de esta propiedad, debido a una alteración de la fase 4 del potencial de acción (automatismo anormal).

2) La presencia de una actividad desencadenada (*triggered activity*) originada por oscilaciones del potencial de membrana después de la fase de despolarización (despolarizaciones tardías o *afterdepolarizations*). Existen dos tipos de despolarizaciones tardías: unas precoces en la fase 2 o 3 del potencial de acción (*early afterdepolarizations*), y otras más tardías cuando la repolarización es completa, en la fase 4 (*delayed afterdepolarizations*) (Wit,1991). Cuando la amplitud de las oscilaciones alcanza el umbral de excitabilidad puede producir como consecuencia una actividad desencadenada repetitiva. Una arritmia generada por mecanismos focales posteriormente puede mantenerse por mecanismos de reentrada (Pogwizd,1987, Farré,1992).

El automatismo anormal de las fibras de Purkinje es raro durante la isquemia porque se inhibe por la elevada concentración de  $K^+$  (Katzung,1975), en cambio son posibles las arritmias por actividad desencadenada. Las *early afterdepolarizations* pueden generarse en fibras de Purkinje sometidas a elevada concentración de  $K^+$ ,  $H^+$ , y a un enlentecimiento de la frecuencia cardiaca. Las *delayed afterdepolarizations* aparecen en las fases de la isquemia en que hay además acumulación intracelular de  $Ca^{++}$  (más allá de los 15 minutos de oclusión coronaria) y su amplitud aumenta al incrementar la frecuencia cardiaca. En las fibras musculares inespecíficas no se inducen *afterdepolarizations* debido a la concentración de  $K^+$  (Farré,1992).

Las alteraciones mecánicas (discinesia) que se producen en el miocardio isquémico pueden generar tensión o estiramiento de las fibras musculares y las de Purkinje. Este efecto induciría *early afterdepolarizations* responsables de arritmias por mecanismo focal (Farré,1992).

A partir de los 15-20 minutos de isquemia se produce una liberación local de catecolaminas al espacio intersticial, las cuales pueden generar arritmias mediante un efecto directo a través de la inducción de *afterdepolarizations* (Schömig,1984).

### **3. ARRITMIAS VENTRICULARES ESPECÍFICAS ASOCIADAS CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO.**

#### **3.1 Extrasístoles ventriculares.**

La incidencia de extrasístoles ventriculares después de un infarto agudo de miocardio varía desde el 5% al 100% (Pantridge 1981-Gressin,1992), dependiendo de la duración, tiempo y tipo de monitorización. La mayor incidencia acontece durante las primeras 24-72 horas del infarto. Existe un segundo aumento después de 1-3 semanas. Varios estudios han demostrado que la actividad ectópica ventricular con período de acoplamiento corto (R sobre la T), en contra de interpretaciones anteriores, no es un predictor de FV en la fase aguda del infarto ya que las extrasístoles con período de acoplamiento largo igualmente inducen FV (Lie,1975-Reeder,1996).

#### **3.2. Taquicardia ventricular (TV).**

El mecanismo de reentrada es el responsable de la gran mayoría de TV en el corazón con isquemia regional aguda y en el corazón con infarto crónico (Dubois, 1986). Aunque durante la isquemia aguda también se ha descrito un mecanismo no reentrante para el inicio y el mantenimiento de la TV (Pogwizd,1987).

Durante la isquemia aguda, los circuitos reentrantes son inestables, y sus propiedades vienen determinadas por los cambios en el potencial de acción

transmembrana. La taquicardia es causada por un único circuito reentrante inestable. Este tipo de reentrada tiene las siguientes características (Janse,1989):

- 1) Los circuitos reentrantes son grandes (diámetro de 6-20 mm).
- 2) La velocidad de conducción a través del circuito es relativamente alta (20-30 cm/seg).
- 3) El centro de los circuitos puede ser inestable, cambiando su posición latido a latido.
- 4) Las células inexcitables en el centro permitirán, cuando se recuperan después del periodo apropiado, la conducción del impulso alrededor de otro grupo de células temporalmente inexcitables durante subsiguientes latidos de la taquicardia.

Los circuitos reentrantes son estables debido a la estructura anatómica de los haces de células supervivientes dentro del infarto de miocardio (de Bakker,1988-Janse,1992). Dichos haces de fibras miocárdicas viables, que se hallan entre el tejido fibroso, son un hallazgo común en el infarto de miocardio (de Bakker,1990).

La razón para que existan células supervivientes en el subendocardio se puede explicar por la presencia de un plexo vascular subendocárdico y la difusión de oxígeno y sustratos desde la sangre intracavitaria (de Bakker,1990). La localización subendocárdica de los haces de fibras supervivientes puede explicar el origen subendocárdico de la mayoría de taquicardias (Josephson,1978). La ubicación de dichos tractos no sólo está confinada a la superficie del subendocardio, éstos pueden ser también intramurales o incluso subepicárdicos (de Bakker,1990). En estas láminas supervivientes en la zona del infarto, la estructura anisotrópica de las fibras cardíacas es el mayor determinante para la

reentrada (Wit,1993). Los tractos supervivientes dentro de un área de infarto pueden simplemente constituir la vía de retorno de un circuito macroreentrante. También es posible que éstos constituyan un circuito reentrante por sí mismos (microreentrada)(de Bakker,1990).

### **3.2.1. Taquicardia ventricular no-sostenida.**

En los estudios clínicos que utilizaron monitorización continua ambulatoria, la incidencia de TV no-sostenida en la fase aguda del infarto tratado con trombolíticos osciló entre el 60% al 90% (Gressin, 1992). Un metanálisis de las arritmias ventriculares en estudios de tratamiento trombolítico del infarto agudo de miocardio encuentra una incidencia de TV (sostenida y no-sostenida) hospitalaria del 10.8% en pacientes tratados con trombolisis y del 7.5% en pacientes tratados con placebo (Solomon, 1993). Eldar et al mostraron que la mortalidad al cabo de un año de los pacientes en clase Killip I con TV no-sostenida primaria, detectada durante las primeras 48 horas del infarto agudo, no fue significativamente diferente de la observada en pacientes sin TV no-sostenida. Sin embargo, la mortalidad hospitalaria fue menor en el grupo con TV no-sostenida (3.7% vs 5.4%) (Eldar, 1992).

Por contra, la TV no-sostenida detectada en la fase subaguda o crónica del infarto de miocardio se ha asociado con un aumento de la mortalidad total y súbita en muchos estudios. Un análisis de la población del estudio GISSI-2 demostró que las arritmias ventriculares frecuentes o complejas detectadas después de la fase aguda del infarto se asociaron a un aumento entre 2 y 3 veces en el riesgo de mortalidad total y súbita (Maggioni, 1993).

### **3.2.2. Taquicardia ventricular sostenida monomórfica.**

El pronóstico y los mecanismos de la TV sostenida monomórfica que ocurre en la fase subaguda y crónica del infarto de miocardio han sido extensamente analizados en pacientes y en modelos experimentales (Wit, 1993). Sin embargo, el conocimiento de los factores predisponentes y el pronóstico de la TV monomórfica sostenida en las primeras horas del infarto es muy limitado. Mont et al en su estudio clínico concluyen que la presencia de TV monomórfica sostenida en la fase aguda del infarto es un marcador de un infarto extenso asociada a una elevada mortalidad intrahospitalaria. En este trabajo la incidencia reportada de TV monomórfica sostenida en la fase aguda del infarto (< de 48 horas) es del 1.9% (Mont, 1996).

El mecanismo responsable generalmente aceptado para la mayoría de casos de TV monomórfica es la reentrada (Davidenko,1993-Motté,1994).

### **3.2.3. Taquicardia ventricular sostenida polimórfica.**

Se ha sugerido que las TV polimórficas difieren de las TV monomórficas en su impacto hemodinámico, substrato anatómico, pronóstico y respuesta a varios tratamientos (Davidenko,1993-Birnbaum 1993-Reinhart 1993). En el estudio de Adhar et al la inducción de TV polimórfica durante el estudio electrofisiológico fue la única variable que pudo discriminar a los pacientes que sufrieron parada cardiaca de aquellos en los que la TV era bien tolerada (Adhar,1988). Asimismo, la TV polimórfica se ha asociado a menor daño miocárdico y una incidencia menor de aneurismas ventriculares que la TV monomórfica. Además, la cardioversión

transtorácica de la TV monomórfica requirió menor grado de energía que la requerida para la TV polimórfica (Davidenko,1993).

A pesar de estas observaciones, existe la evidencia de que los mecanismos electrofisiológicos de la TV polimórfica y monomórfica deben estar interrelacionados. Por ejemplo, Bardy et al muestran que aproximadamente el 50% de los episodios de TV monomórfica espontánea ocurrían después de una fase inicial durante la cual la arritmia era polimórfica (Bardy,1990). También se ha observado el fenómeno inverso en que una TV monomórfica se ha convertido en TV irregular y por último en FV (Davidenko,1993).

Por otra parte, el mecanismo de la TV polimórfica está en controversia. Durante los últimos 25 años, varias explicaciones han sido desarrolladas para explicar el patrón ondulante característico de las torsades de pointes, o de las morfologías complejas observadas en otras formas de TV polimórfica. Entre estas hipótesis se encuentran:

a) Bloqueo de conducción tipo Wenckebach de salida intermitente desde un único lugar reentrante (Inoue,1986).

b) El circuito reentrante responsable de la arritmia contiene más de una vía alternativa a través de la cual el impulso reentrante puede excitar el tejido colindante (de Bakker,1988).

c) Coexistencia de dos circuitos independientes reentrantes ampliamente separados dando lugar a dos diferentes ondas de excitación que compiten entre sí para la activación del ventrículo (Davidenko,1993).

d) Coexistencia de dos circuitos independientes dentro de la misma área en proximidad cercana (Miller,1992).

e) Conducción invertida dentro del circuito reentrante (Kuck,1989).

f) Migración del lugar de activación precoz desde un circuito reentrante, con cambios concurrentes en la secuencia de activación (Bardy,1983).

g) Teoría de la actividad de onda espiral (*spiral wave activity*). Una actividad repetitiva autoperpetuada puede ser generada por ondas en espiral de un único foco reentrante. El comportamiento del centro de la espiral (*core*) juega un papel importante en determinar la manifestación electrocardiográfica de la arritmia. De este modo, una posición estacionaria resulta en un patrón de activación monomórfico. Por otra parte, cambios latido a latido en su posición del *core* conducen a patrones de activación irregulares (Davidenko, 1993-Gray,1995).

### **3.3. Fibrilación ventricular (FV).**

La FV es la principal arritmia causante de muerte súbita cardiaca. Sin embargo, su mecanismo íntimo es aún difícil de explicar. De acuerdo con la hipótesis de las múltiples ondas, formulada hace más de 30 años por Moe y Abildskov (Moe,1962), la FV es debida a la presencia de un número independiente de frentes de ondas que se propagan al azar a través del miocardio alrededor de múltiples islotes o segmentos de tejido refractario (Janse,1995). Los estudios de mapeo de la FV que se desarrolla espontáneamente durante la fase aguda de la isquemia y la reperfusión en modelos experimentales animales, y la FV inducida eléctricamente en corazones normales, estaban en concordancia con la hipótesis de la onda múltiple, aunque también se ha observado la participación de mecanismos focales (Pogwizd,1987).

La estructura tridimensional de los ventrículos obviamente hace que sea difícil el obtener un mapeo de activación completo durante la FV. Existen trabajos en los que se ha abordado su análisis con técnicas tridimensionales (Pogwizd,1987). La metodología aplicada es compleja y requiere la inserción de electrodos ventriculares que pueden alterar el proceso que se analiza. En casi todos los estudios de mapeo de FV los registros son realizados en un área limitada, que generalmente es en la superficie epicárdica ( electrodos múltiples o con sistemas ópticos) o en un número limitado de localizaciones intramurales, y por lo tanto, no se conoce realmente si la FV es siempre causada por reentrada por múltiples ondas, o si podría ser debida a un único frente de onda errante. Janse et al, en un modelo de tejido subepicárdico de corazón porcino aislado y perfundido con la técnica de Langendorff, concluyen que la FV puede ser causada por diferentes formas de reentrada: reentrada por múltiples ondas (del orden de 6 frentes de onda diferentes), dos ondas independientes errantes que provocan reentrada, e incluso una única onda errante (Janse,1995). Resultados experimentales publicados recientemente, revelan que la FV depende de la rotación de líneas convergentes alrededor de “puntos singulares” dando la apariencia de torbellinos eléctricos que rotan a frecuencias altas. Dichos puntos singulares, formados como consecuencia de la interacción de frentes de onda con obstáculos que se encuentran en su camino, son escasos en número y de vida relativamente corta (Jalife,1996- Pachón Iglesias, 2001- Samie,2001).

Una vez que el circuito reentrante se desarrolla, la FV se auto perpetúa porque el frente de onda complejo caótico se propaga a través del corazón y siempre encuentra tejido excitable que ha recuperado excitabilidad (Agarwal 1985-Pogwizd, 1987-1990).

Dado que los pacientes que experimentan FV extrahospitalaria asociada a infarto agudo de miocardio generalmente no sobreviven, la incidencia de FV en la fase aguda del infarto de miocardio puede estar infravalorada en los estudios clínicos. La FV puede clasificarse como precoz o tardía si ocurre más de 48 horas después del inicio del infarto, y también como primaria o secundaria si resulta de un estado de resultante de shock, hipotensión o insuficiencia cardiaca (Behar, 1993). La incidencia de FV asociada con infarto agudo de miocardio oscila entre el 2% al 15% (Campbell 1981-Solomon,1993-Fiol 1994). Aunque a la FV primaria no se le atribuyó impacto significativo en el pronóstico a corto o largo plazo en el estudio MILIS (Tofler,1987), otros estudios más recientes han demostrado sin embargo que los pacientes con FV primaria tienen al menos el doble de riesgo de mortalidad hospitalaria en comparación con pacientes sin FV (Chiriboga,1994). La incidencia de arritmias malignas también ha sido estudiada después de trombolisis. La incidencia de FV en ensayos clínicos con tratamiento trombolítico para el infarto de miocardio va desde el 0 al 7.5% en los grupos control y del 0 al 9.3% en los grupos trombolizados . En un metaanálisis de estos ensayos (Solomon,1993) la incidencia de FV en pacientes tratados con trombolisis versus placebo no aumentó dentro de las primeras 6 horas (3.15% vs 3.23%) y tampoco en el primer día (2.99% vs 2.99%) después del infarto. Mientras que la incidencia global de FV que ocurre durante la estancia hospitalaria por infarto disminuyó en los pacientes que habían recibido la terapia trombolítica (5.04% vs 6.01%,  $p<0.0001$ ).

#### **4. DISTRIBUCIÓN TEMPORAL DE LAS ARRITMIAS VENTRICULARES EN LA ISQUEMIA MIOCÁRDICA.**

Varios estudios experimentales han constatado que durante los primeros tres días que siguen a una oclusión coronaria las arritmias ventriculares se agrupan en tres fases:

La primera fase abarca los primeros 30-40 minutos y tiene una distribución en dos subfases en corazones caninos y porcinos. Estos períodos de arritmias ventriculares, separados por un intervalo libre, fueron descritos por primera vez por Haase y Schiller, y posteriormente caracterizadas por y definidas por Kaplinsky et al (Kaplinsky, 1979-Smith,1995). El primer pico se agrupa en torno a los 5-10 minutos (fase Ia o inmediata) y el segundo alrededor de los 20-30 minutos (fase Ib). La fase Ia se produce por mecanismo reentrante. Evidencias concretas de la existencia de reentrada en esta fase Ia se encuentran en los experimentos con mapas de activación en corazones porcinos y caninos (Smith,1995-Camm,1995-Cinca,1988). La fase Ib coincide con el comienzo de la pérdida de la interacción eléctrica célula a célula (*uncoupling*) que ocurre a los 10-20 minutos de la oclusión coronaria, lo cual produce una alteración en la conducción del impulso y de la excitabilidad del tejido (Smith,1995).

La segunda fase se inicia hacia las 8-10 horas y puede alcanzar hasta las 72 horas. El mecanismo no se conoce, pero una posibilidad es la excitación de las fibras de Purkinje, un mecanismo focal o corrientes de lesión. Sin embargo, la existencia de zonas inexcitables hace que el mecanismo de reentrada se halle presente desde el inicio de la isquemia (Cinca,1988). En ésta y la siguiente fase,

las arritmias ventriculares más frecuentes son extrasístoles ventriculares (aislados o en salvas de 2-3 latidos), TV, y ritmo idioventricular acelerado (Camm,1995).

La tercera fase se inicia a partir de los tres días y puede prolongarse a lo largo de dos semanas. El origen de estas arritmias puede ser debido a las fibras de Purkinje que sobreviven en el endocardio del área de infarto o a partir de mecanismos de reentrada (Cinca,1988).

## **5. FACTORES MODULADORES QUE DETERMINAN LA EXISTENCIA DE ARRITMIAS EN LA ISQUEMIA AGUDA.**

### **5.1. Influencias del sistema nervioso autónomo.**

Estudios clínicos y experimentales apoyan fuertemente el papel del aumento de la actividad simpática como un factor arritmogénico clave en pacientes con cardiopatía isquémica. Se ha demostrado que tras la oclusión de una arteria coronaria se produce un aumento de la actividad de las fibras nerviosas simpáticas cardíacas eferentes, una elevación de los niveles plasmáticos de catecolaminas, y un aumento en la liberación de éstas en el tejido isquémico (Schöming,1991- Wit,1993). Varios estudios han mostrado que disminuye el grado de severidad de las arritmias después de la denervación cardíaca, bloqueo adrenérgico o depleción de catecolaminas (Cinca,1989- Aidonidis,1993-Patel,1994). También se ha constatado que la estimulación simpática disminuye el umbral de FV, mientras que la estimulación vagal atenúa significativamente este efecto (Weiss,1991).

El mecanismo por el que el sistema nervioso simpático es arritmogénico no es bien conocido pero se cree que influiría en las corrientes de membrana de las fibras musculares cardíacas. Efectos indirectos serían la taquicardia sinusal inducida o un aumento en el tamaño del área isquémica que conduciría a más circuitos de reentrada. (Weiss,1991- Wit, 1993). Existe la evidencia que la isquemia causa un incremento en la liberación de noradrenalina sólo después de 10-20 minutos de la oclusión coronaria. Este hecho es debido a que la recaptación neuronal de noradrenalina está aumentada y su neurotransmisión deprimida durante los primeros 10 minutos de isquemia. Así pues, la acumulación de catecolaminas en el espacio extracelular de la región isquémica puede jugar un papel en la génesis de las arritmias de la fase Ib. Los mecanismos sugeridos para la inducción de arritmias por parte de las catecolaminas consisten en una hiperpolarización del potencial de reposo transmembrana tanto por aumento de la actividad de la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  o la conductancia del  $\text{K}^+$  (Wit,1993), el acortamiento de la duración del potencial transmembrana y de los periodos refractarios, y por otro lado el aumento de la concentración de AMP cíclico en las células isquémicas lo que incrementa la corriente entrante de  $\text{Ca}^{++}$  que puede aumentar el automatismo celular e inducir potenciales de respuesta lenta (*slow response*) (Cinca,1988).

## **5.2. Extensión del área isquémica.**

### **5.2.1. Localización de la oclusión coronaria.**

La severidad de las arritmias ventriculares agudas que ocurren después de una oclusión experimental de una arteria coronaria está en relación con el tamaño del área isquémica, la cual depende del área irrigada por una determinada arteria y del nivel de la oclusión. De este modo, la oclusión de la arteria circunfleja en el perro a nivel de su origen tiene un efecto arritmogénico mayor que la oclusión de la arteria descendente anterior cerca de su origen, ya que en el modelo canino la arteria circunfleja irriga un área mayor del ventrículo que la descendente anterior. Cuando la oclusión de la arteria circunfleja es más distal, la incidencia de FV disminuye, porque el tamaño de la región isquémica es significativamente menor (Wit, 1992).

### **5.2.2. Papel de colaterales preexistentes.**

Dependiendo del modelo experimental utilizado, el flujo residual en el área isquémica tras la oclusión coronaria es variable ya que el patrón de circulación colateral difiere entre las distintas especies de animales.

Así en el modelo canino existe flujo coronario residual en las zonas isquémicas, a través de anastomosis que van desde la arteria ocluida hasta los vasos no ocluidos o colaterales preexistentes. El grado de flujo residual condiciona el tamaño del área isquémica y la severidad de las arritmias resultantes además del lugar de la oclusión. Sin embargo, en el cerdo la

circulación coronaria está prácticamente desprovista de colaterales, así pues la oclusión de una arteria coronaria cerca de su origen produce una gran zona isquémica transmural sin flujo coronario. (Patterson,1982-Cinca,1995-Wit,1992). Así pues, la incidencia de FV después de una oclusión coronaria proximal es más elevada en el cerdo que en el perro.

### **5.2.3. El tamaño del infarto como factor arritmogénico.**

En el estudio de Bolli et al, se constató que el tamaño del lecho ocluido tenía una correlación positiva con la existencia de FV, pero estaba débilmente asociado con la presencia de extrasístoles ventriculares y TV. El flujo coronario colateral mostró una fuerte correlación negativa con todas las formas de arritmias. No se desarrolló FV en lechos ocluidos menores del 28% de la masa ventricular total; por encima de esta masa crítica, la incidencia de FV estaba inversamente relacionada con la perfusión colateral (Bolli,1986). Así pues, la FV está determinada por la asociación de una gran masa miocárdica ocluida con una pobre circulación colateral.

### **5.3. Modelo experimental.**

#### **5.3.1. Tipo de anestesia utilizada.**

La presencia o ausencia de anestesia y el agente anestésico utilizado ejercen influencia en la incidencia de arritmias causadas por una oclusión coronaria. Los diferentes niveles de actividad del sistema nervioso autónomo entre animales con o sin anestesia pueden contribuir a los diferentes efectos de una oclusión coronaria. La profundidad de la anestesia también es de importancia por su influencia en el sistema nervioso autónomo (Bardají, 1990- Wit, 1992).

#### **5.3.2. Método de oclusión coronaria utilizado.**

La incidencia de FV en estudios experimentales con modelos animales, en general, es más alta que en los estudios clínicos en pacientes. Aunque es muy difícil poder compararlos, un factor causal de este hecho se explicaría porque la oclusión coronaria en estudios experimentales es más abrupta que en las situaciones clínicas, y por el hecho de que no ha existido preconditionamiento isquémico en la oclusión coronaria experimental, que se ha demostrado que es un factor protector (Wit, 1992).

## **6. ARRITMOGÉNESIS DEL REINFARTO.**

La presencia de una cicatriz de infarto está asociada a una mayor incidencia de muerte arrítmica súbita (Wit,1992). La elevada tasa de recurrencia de una FV en pacientes recuperados de muerte súbita coronaria está bien documentada (Patterson,1982), y sugiere que las arritmias pueden ser el resultado de episodios de isquemia aguda en el corazón con un infarto preexistente. Además, se ha demostrado experimentalmente en perros que la TV y FV espontánea ocurren más frecuentemente cuando la isquemia aguda se superpone a un infarto de miocardio previo que en la isquemia aguda sola (Kimura,1988). Se han desarrollado modelos animales para imitar esta situación clínica (Wit,1992), pero en contraste con el ingente número de estudios clínicos y experimentales que han permitido definir el patrón de arritmias inducido por la isquemia aguda, se conoce todavía poco el potencial arritmogénico de la isquemia miocárdica aguda en presencia de un infarto previo (reinfarto).

### **6.1. Papel de la cicatriz como sustrato arritmogénico.**

Las células miocárdicas isquémicas pueden recuperarse o evolucionar a la necrosis. El proceso de cicatrización precisa días o semanas y puede producir como consecuencia el desarrollo de un sustrato electrofisiológico que puede ser arritmogénico. Se han desarrollado modelos animales de oclusión coronaria permanente en los que se ha observado que sobrevive una fina capa de células en el epicardio y endocardio así como células de Purkinje. En general, los infartos de mayor tamaño con capas epicárdicas supervivientes más finas tienen mayores

probabilidades de experimentar arritmias ventriculares mantenidas inducibles. Se calcula que el porcentaje de inducibilidad es aproximadamente de un 20-25% para la TV sostenida y del 50-60% para la TV no-sostenida (Josephson,1994).

En un miocardio con una cicatriz ocurren arritmias ventriculares que en la mayor parte de los casos son del tipo reentrada. (Wellens,1974-Wellens,1976-Josephson,1978). Los estudios cartográficos de la activación durante TV han demostrado circuitos de macroreentrada y microreentrada en corazones de pacientes (Harris,1987). Para que la reentrada sea operativa debe existir una conducción lenta. Se requiere un equilibrio entre las alteraciones de la conducción y de la refractariedad para permitir que se inicie una arritmia por reentrada. No obstante, el mecanismo de conducción lenta evoluciona durante la cicatrización del infarto. Así en los primeros días o una semana es probable que la velocidad de conducción lenta y el bloqueo de la conducción se deban a una depresión de las propiedades activas de la membrana. Además, aunque las células supervivientes en las zonas limítrofes con el área infartada tienen características histológicas normales, se han observado alteraciones en la expresión de la conexina 43, que forma parte de las *gap junctions* (Peters,1993-1997), por lo que se afectarían también las propiedades eléctricas pasivas de la membrana. En las fases más crónicas del infarto existe una formación de tejido fibroso que provoca una interrupción progresiva de las conexiones célula a célula y de la arquitectura. Por tanto, en los estadios más crónicos, la conducción lenta y el bloqueo de la conducción son debidos a una resistencia de acoplamiento elevada entre las células más que a una disminución de la amplitud de los potenciales transmembrana (Josephson,1990).

## **6.2. Respuesta electrofisiológica a la isquemia sobreañadida a un infarto previo.**

Estudios previos han sugerido que la presencia simultánea de isquemia miocárdica aguda sobreañadida a un infarto previo es más arritmogénica que la isquemia aguda sola (Wit,1993).

### **6.2.1. Dispersión de la refractariedad.**

La combinación de isquemia aguda e infarto antiguo produce poblaciones celulares con una amplia dispersión de la duración del potencial de acción y la correspondiente dispersión de los periodos refractarios locales: las células con isquemia aguda tienen duración del potencial de acción más corto de lo normal, mientras que las células que rodean la cicatriz tienen valores más largos de lo normal (Myerburg,1982). Esta dispersión eléctrica puede facilitar el desarrollo de arritmias. Se han descrito varios mecanismos que pueden contribuir a este fenómeno. Las células endocárdicas supervivientes en la zona infartada pueden obtener oxígeno directamente de la sangre de la cavidad ventricular. En un tejido cicatricial existe una menor difusión de iones y productos metabólicos generados por la isquemia y este hecho podría facilitar la resistencia a un segundo insulto isquémico. Los potenciales de acción epicárdicos se deterioran más que los endocárdicos durante la isquemia lo cual produce gran dispersión de la refractariedad e inhomogeneidad electrofisiológica. Este fenómeno puede contribuir a la génesis de arritmias. El subepicardio de la zona infartada es el lugar donde las alteraciones electrofisiológicas son más severas (Kimura 1988). En las

zonas limítrofes epicárdicas entre el tejido normal y la cicatriz se ha observado una mayor incidencia de rotura del frente de activación durante la FV que provoca una fuente continua de activaciones reentrantes y/o no reentrantes que sostiene dicha arritmia (Ohara, 2001)

### **6.2.2. Áreas de unión cicatriz-isquemia aguda.**

Las alteraciones electrofisiológicas en el área limítrofe entre la necrosis y las áreas isquémicas agudas sugieren la posibilidad de que una microreentrada, basada en la dispersión de la refractariedad en esas áreas, sea la responsable de las arritmias (Ursell,1985). Además, el hecho de que el mapeo endocárdico no mostró ninguna macroreentrada y que se registró actividad continua en las áreas de unión isquemia aguda-infarto apoyan el mecanismo de microreentrada en el subendocardio. Estos hallazgos no se observan en arritmias de infartos sin isquemia aguda añadida (Wit, 1993).

### **6.2.3. Arritmias ventriculares espontáneas.**

Se ha podido constatar experimentalmente el concepto de que para el desarrollo de una FV se requiere una zona de reentrada suficiente. De este modo, el solapamiento de dos regiones de reentrada origina una gran zona de activación eléctrica capaz de sostener el mecanismo que conduce a una FV (Wit,1993-Moroe 1994). La incidencia de FV espontánea está relacionada con la masa miocárdica expuesta a la combinación de isquemia aguda e infarto crónico. Las observaciones de Furukawa et al (Furukawa,1991) apoyan la hipótesis de que la

isquemia adicional sobreimpuesta incrementa la incidencia de la degeneración espontánea de TV a FV, lo que está de acuerdo con hipótesis previas que sostenían que la isquemia inducida por aumento de la frecuencia cardíaca sobreañadida a áreas de miocardio con flujo coronario comprometido es un posible mecanismo para la degeneración de TV a FV. Una posible implicación clínica sería que en pacientes con infarto previo que desarrollan TV, ésta sería estable si no acontece una segunda obstrucción coronaria crítica, mientras que la TV degeneraría más fácilmente a FV en aquellos pacientes que presentan un segundo accidente coronario.

#### **6.2.4. Arritmias inducidas.**

El punto de activación más precoz durante la TV fue observado en el subendocardio de los bordes de unión entre el infarto y la zona de isquemia aguda. Asimismo la prolongación de los electrogramas locales producida por la isquemia en la zona limítrofe del infarto era mayor en perros con TV inducible durante isquemia adicional que en aquellos que no era inducible (Sakai, 1989). Estos hallazgos sugieren que el sustrato estructural de las arritmias inducidas por el infarto previo sufre una modificación electrofisiológica adicional provocada por una isquemia sobreimpuesta. Aunque varios estudios clínicos han sugerido que la isquemia aguda aumenta la inducibilidad de la TV, este hecho no ha sido estudiado sistemáticamente. Los datos del estudio de Furukawa et al muestran claramente que la isquemia sobreimpuesta a un infarto incrementa significativamente la inducibilidad de TV. Además, la probabilidad de inducir TV se observó con menor grado de reducción del flujo coronario en la arteria circunfleja

en corazones con infarto previo comparado con el grado de reducción del flujo para la presencia de FV espontánea (Furukawa,1991).

La estimulación en determinadas localizaciones alrededor del infarto antiguo tiene influencia en la tasa de arritmias inducidas. Se ha observado que la tasa de mayor éxito de inducción en corazones con un infarto de 3 a 30 días ocurrió en la estimulación de tejido alrededor de 2 centímetros del infarto, mientras que la estimulación en lugares más alejados fue menos eficaz (Myerburg,1982).

#### **6.2.5. Alteraciones hemodinámicas.**

Las consecuencias hemodinámicas negativas de una isquemia sobreimpuesta a un infarto antiguo podrían contribuir en la génesis de las arritmias. En el modelo experimental de Myerburg et al de isquemia añadida a un infarto antiguo el tamaño de dicha isquemia es de sólo un 5% de la masa ventricular, y sin embargo el modelo es más arritmogénico que uno sin infarto previo (Myergurg,1982). Garan et al estudian los efectos de la isquemia sobre un corazón con infarto que no es suficientemente extensa para causar deterioro hemodinámico y producir una FV secundaria, y en cambio se observa una alta incidencia de FV espontánea (54%) (Garan,1988).

### **6.3. Modelos de isquemia sobreañadida a un infarto crónico.**

En la revisión de la literatura se encuentra únicamente un estudio clínico-patológico (Schuster,1980), un estudio clínico (Schuster,1981), y un moderado número de estudios experimentales (Schwartz,1984-Furukawa,1991-Garan,1988-Kimura,1988-Myerburg,1982-Patterson,1982-Sakai,1989-Cinca,1994) encaminados a delimitar el patrón arritmogénico de la isquemia aguda añadida a un miocardio con infarto previo.

#### **6.3.1. Estudios clínicos.**

El estudio clínico-patológico realizado por Schuster et al incluye pacientes con angor postinfarto divididos en dos grupos según si las alteraciones del electrocardiograma durante las crisis anginosas se producían en la vecindad del infarto (isquemia en la zona del infarto) o alejadas del mismo (isquemia a distancia del infarto). Los pacientes con isquemia a distancia del infarto presentaron una clase Killip menor, mayor mortalidad por arritmias ventriculares, e infartos significativamente más pequeños en la autopsia en comparación con los pacientes con alteraciones isquémicas en la zona del infarto. Así pues, la muerte en los pacientes con isquemia a distancia se relacionaba más con los episodios isquémicos que con la cantidad de miocardio perdido (Schuster,1980).

En el estudio clínico de Schuster en 1981 se realizó un seguimiento (medio de 6 meses) sobre 70 pacientes con dos formas de angina postinfarto precoz: a distancia o en la zona del infarto. La mortalidad en el grupo de isquemia a

distancia fue del 72%, mientras que en el grupo de isquemia en la zona del infarto fue del 33%. La incidencia de TV fue del 27% y del 18% respectivamente.

Estos hallazgos permitirían sentar la hipótesis de que las arritmias del reinfarto de miocardio dependen, entre otros factores, de que éste asiente en la vecindad o a distancia del infarto primitivo. Aunque esta hipótesis no ha sido ensayada específicamente en ningún estudio, disponemos de argumentos que hacen sospechar que pueda ser cierta.

### **6.3.2. Estudios experimentales.**

Los modelos experimentales de isquemia en la zona del infarto son escasos y poco comparables entre sí. Estos estudios analizan tanto las arritmias ventriculares espontáneas como las inducidas, pero no existe ninguno que desarrolle en un mismo modelo el papel arritmogénico de la localización de la isquemia añadida (a distancia o alrededor) del infarto antiguo.

#### **6.3.2.1. Isquemia aguda en la zona del infarto.**

Myerburg et al realizaron un modelo experimental con gatos en los que se producía una isquemia aguda en los bordes de un infarto anteroseptal de dos a cuatro meses de evolución, y se comparaba con un grupo sin infarto previo. Se observó una mayor incidencia de arritmias ventriculares espontáneas en el grupo de isquemia añadida a un infarto antiguo (62% vs 42%). Asimismo presentó más actividad ventricular sostenida este mismo grupo (67% vs 34%) (Myerburg, 1982).

Kimura et al utilizaron preparaciones de corazón de gato perfundido que contenían un área de infarto antiguo de miocardio de 2 a 4 meses rodeado por miocardio normal. Cuando estas preparaciones fueron sometidas a una situación similar a la isquemia aguda (interrupción de la perfusión de Tyrode) desarrollaron actividad ventricular rápida espontánea el 50% de los casos, mientras que no se observaron arritmias en las preparaciones control sin necrosis antigua (Kimura, 1988). Myerburg y Kimura observaron que la isquemia sobreimpuesta en la zona del infarto inducía mayores diferencias regionales en la duración del potencial de acción que la isquemia sola. Esta heterogeneidad electrofisiológica explicaría que la sobreimposición de isquemia aguda sobre un infarto pueda facilitar las arritmias

Sakai et al realizaron una oclusión de la arteria descendente anterior en perros con un infarto anteroseptal subagudo previo. El infarto no era crónico porque fue inducido por inflación transitoria de un balón. Las arritmias ventriculares fueron inducibles con estimulación ventricular programada en ocho de diez animales (80%) con isquemia aguda sobreañadida y sólo en uno de los catorce controles (7%). No se analizaron arritmias espontáneas(Sakai,1989).

En un modelo experimental de reinfarto (Cinca,1994) se demostró que la isquemia en la zona del infarto inducida por una segunda ligadura de la arteria descendente anterior en cerdos con un infarto anteroseptal de un mes, producía menos arritmias ventriculares que una oclusión similar de la arteria descendente anterior en animales sin infarto previo. En este modelo, el interior de la zona necrótica y la zona periinfarto mostraba una banda de denervación simpática y parasimpática secundaria a la necrosis. Se sugirió que esta denervación de la zona periinfarto podría ser en último extremo la responsable de una menor

incidencia de arritmias cuando la isquemia asienta en el área periinfarto, ya que la denervación miocárdica se conoce que atenúa las arritmias en la isquemia aguda.

### **6.3.2.2. Isquemia aguda a distancia del infarto primitivo.**

Existen modelos experimentales de isquemia aguda a distancia de un infarto previo, como por ejemplo el de Furukawa et al en el que se estudia un modelo canino con un infarto apical de 3 semanas de evolución y en el que se lleva a cabo una constricción de la arteria circunfleja para producir diferentes reducciones graduales del flujo de la misma. El grupo control no tenía infarto previo. Este último grupo desarrolló FV espontánea en el 10% de animales y en el 22% fue inducida TV sostenida. El grupo con necrosis antigua presentó una incidencia de arritmias ventriculares superior cuando se realizaba una reducción total del flujo de la arteria circunfleja: FV espontánea el 48% y TV sostenida inducida el 55%. Además, se constató que con una reducción del 50% del flujo coronario de la arteria circunfleja ya se producía la inducibilidad de TV sostenida, mientras que la reducción del flujo de la arteria circunfleja necesaria para producir FV espontánea era por lo menos del 75%, lo cual sugiere una patofisiología diferente entre estas dos arritmias (Furukawa,1991).

Otro modelo de isquemia a distancia es el de Garan et al en el cual se estudia el efecto arritmogénico de la isquemia aguda reversible en un modelo canino antes y después de un infarto de cara anterior de 2 semanas. Se observa que la incidencia de FV espontánea durante la oclusión reversible de la arteria circunfleja aumentó de un 13% a un 54% en los animales después del infarto. Hubo una correlación entre la FV espontánea y el flujo miocárdico regional en el

borde del infarto y zonas periinfarto medido con técnica de microesferas. En contraste, el tamaño total del infarto se correlacionó con las arritmias inducidas pero no con las espontáneas (Garan,1992).

Patterson et al desarrollaron el modelo de isquemia a distancia en perros no anestesiados con un infarto de 4 días. Indujeron una trombosis en la arteria circunfleja aplicando una corriente sobre un electrodo de plata que se había colocado en el lumen de la arteria circunfleja en la primera operación. Objetivaron que la isquemia a distancia aumentaba la incidencia de FV primaria (97%) comparado con un grupo sin infarto previo (20%) (Patterson,1982).

Schwartz et al también trabajaron en el modelo de perro no anestesiado, al que se le llevaba a cabo una isquemia en la arteria circunfleja en animales con un infarto anterior de un mes, mientras realizaban ejercicio en *treadmill*. Observaron que los animales con infarto previo tenían mayor incidencia de FV (66%) que los animales sin infarto previo (40%). También demostraron que la denervación del ventrículo izquierdo previa (estelectomía izquierda) en 14 perros con un infarto antiguo redujo la incidencia de FV a 0% (Schwartz, 1980). Los animales que no presentaron muerte súbita por FV tampoco presentaron aumento significativo en la frecuencia cardíaca durante el ejercicio, lo que sugiere la presencia de reflejos vagales activos que podrían tener un papel importante en el mantenimiento de la estabilidad eléctrica cardíaca (Schwartz, 1984). La isquemia excita las fibras aferentes tanto simpáticas como parasimpáticas. La protección de la FV está asociada a reflejos vagales dominantes derivados de la isquemia aguda, mientras que la susceptibilidad a la FV está ligada reflejos simpáticos dominantes. Después de una oclusión en la arteria circunfleja pueden activarse receptores vagales en el

modelo canino que son más numerosos en la pared inferior del ventrículo izquierdo.

## **OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

## **OBJETIVOS**

- 1) Creación de un modelo experimental de infarto crónico sobre el que se realiza una isquemia aguda.
  
- 2) Analizar la influencia de la localización de la isquemia aguda sobre el patrón de arritmias ventriculares durante la misma.
  
- 3) Estudiar el papel de los factores hemodinámicos, extensión de la isquemia y flujo colateral en la génesis de arritmias ventriculares.

## **HIPÓTESIS**

La localización de una isquemia aguda en un corazón con necrosis previa, ya sea a distancia de la misma o en la zona periinfarto, influirá en el patrón de arritmias ventriculares.

**MÉTODOS**

## **1. PREPARACIÓN EXPERIMENTAL.**

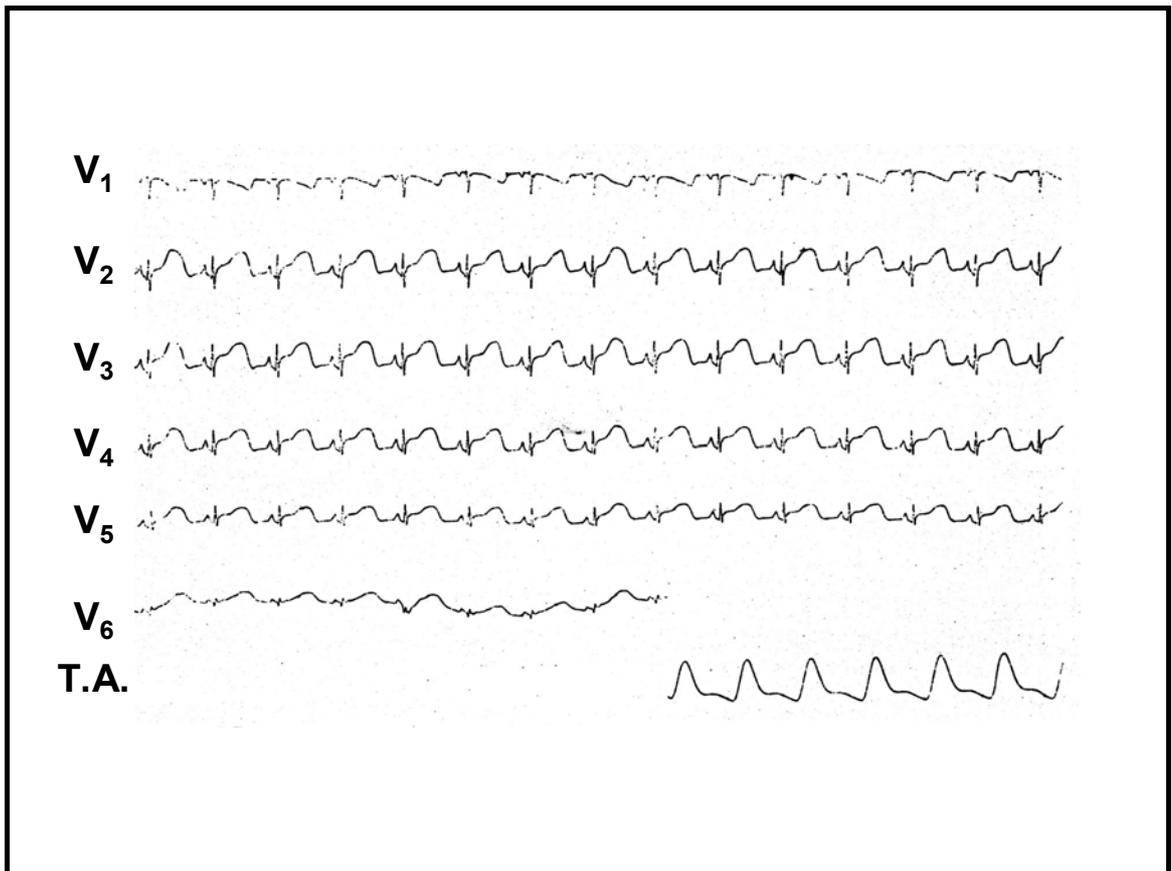
El estudio completo se realizó en cerdos de raza común de 20-30 Kg. de peso, a los que se les realizaron dos intervenciones bajo anestesia general y ventilación mecánica asistida.

### **1.1 Primera intervención.**

Setenta y dos cerdos fueron intervenidos para inducir un infarto de miocardio a través de una toracotomía lateral izquierda a nivel del 5º espacio intercostal.

La intervención se realizó bajo condiciones quirúrgicas estériles habituales. La anestesia se consiguió tras la administración de metomidato (4mg/Kg intramuscular), un hipnótico no barbitúrico de corta acción, seguido de tiobarbital sódico (30 mg/Kg por vía intravenosa). Posteriormente se procedió a la intubación del animal con un tubo orotraqueal de 6 mm y se mantuvo la ventilación mediante un respirador de presión. Tras la toracotomía lateral izquierda se extrajo la 5ª costilla y se llevó a cabo la apertura del pericardio y pleura subyacente, de esta manera quedaba expuesto el corazón. Se identificó el trayecto de la arteria coronaria descendente anterior y se ligó de manera definitiva dicha arteria justo por debajo de la primera rama diagonal con una sutura de prolene 5/0. Se administró lidocaína 100 mg intramuscular una vez practicada la oclusión. La herida quirúrgica se cerró por planos y al final de la intervención se extrajo el aire contenido en la cavidad torácica mediante la aspiración a través de un drenaje.

Los animales se recuperaron de la intervención bajo cuidados postoperatorios habituales que incluían tratamiento analgésico y antibiótico durante 48 horas (metamizol magnésico 2 gr intramuscular, y bencilpenicilina sódica 5.000.000 U.I. intramuscular). Para reducir la mortalidad inmediata del infarto se procedió a la monitorización del electrocardiograma durante las dos primeras horas mediante un monitor Siemens Sirecust 402, para así poder tratar las arritmias ventriculares malignas. Los episodios de FV y TV sostenida que aparecieron en dicho periodo fueron tratados con desfibrilación eléctrica con palas externas de 200-300 w/s.



Registro electrocardiográfico en el que se analizan los cambios producidos tras la inducción del infarto mediante la ligadura de la arteria descendente anterior debajo del nacimiento de la primera diagonal. Se observan las derivaciones precordiales y el registro de presión arterial (T.A.)

## 1.2. Segunda intervención.

Un mes después de la primera operación 55 animales (76%) sobrevivieron y se sometieron a esta segunda intervención que tuvo como finalidad la inducción de una isquemia aguda sobre el miocardio con necrosis previa (reinfarto).

La intervención se realizó bajo anestesia con metomidato (4mg/Kg) seguido por alfa-cloralosa (100 mg/Kg) intravenosa. La ventilación se mantuvo con un respirador a presión de igual forma que en la primera operación. En esta intervención se accedió a la cavidad torácica por medio de una esternotomía media longitudinal amplia. Se observó en muchos casos una reacción inflamatoria del pericardio secundaria a la toracotomía y al infarto previo. El pericardio se separó cuidadosamente y los márgenes libres se suturaron a los bordes de la esternotomía, con lo que se expuso el corazón haciendo un lecho con el tejido pericárdico. Ocho de los 55 cerdos murieron durante esta intervención. Así los restantes 47 animales conformaron la población de estudio.

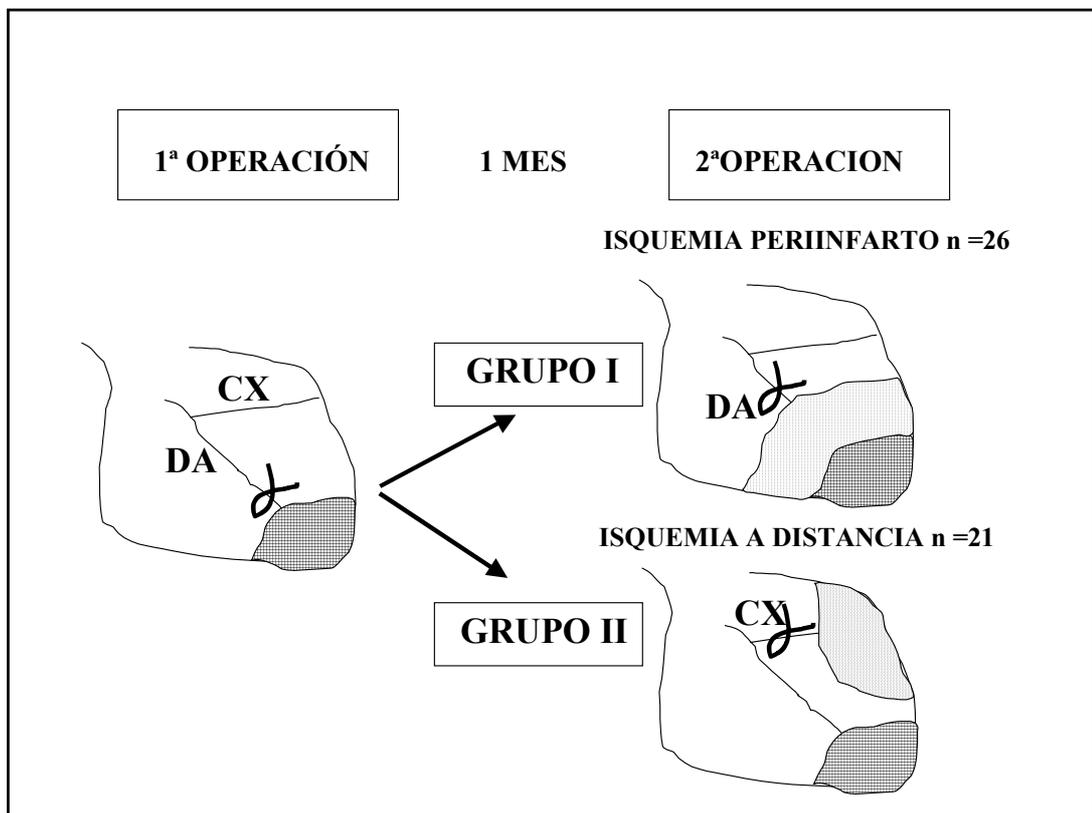
En 26 animales se realizó una oclusión coronaria en la arteria descendente anterior (DA) 2-3 centímetros por encima de la primera ligadura, por tanto se indujo una **isquemia aguda alrededor del infarto primitivo, (grupo I)**.

En los restantes 21 animales la ligadura coronaria se llevó a cabo en la arteria circunfleja (CX) en su porción proximal. Por tanto, se trataba de una **isquemia aguda a distancia del infarto antiguo, (grupo II)**.

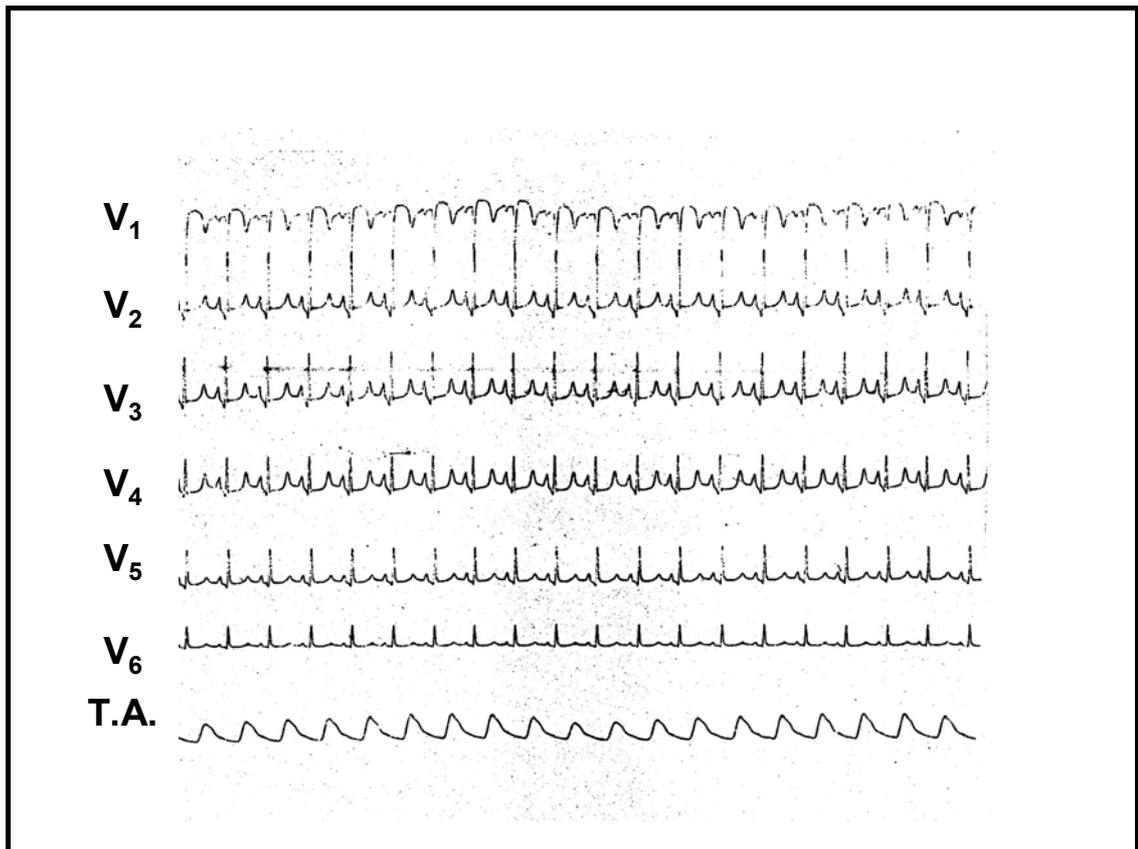
La presión arterial sistémica se monitorizó con una cánula intravascular colocada en la arteria femoral a la que se accedió mediante disección. Las pérdidas hemáticas se compensaron con perfusión intravenosa de solución salina.

De forma periódica se midieron los gases arteriales obteniendo muestras de la arteria femoral para mantenerlos dentro de límites normales.

El protocolo de investigación se ajustó a las normas de la American Heart Association y Comunidad Europea para el cuidado y uso de animales de laboratorio. Este estudio se aprobó por el Comité de Ética del Hospital General Universitari Vall d'Hebrón.



Esquema de la obtención de los dos grupos de estudio (Isquemia periinfarto e Isquemia a distancia) según la localización de la ligadura de la arteria coronaria (DA o CX).



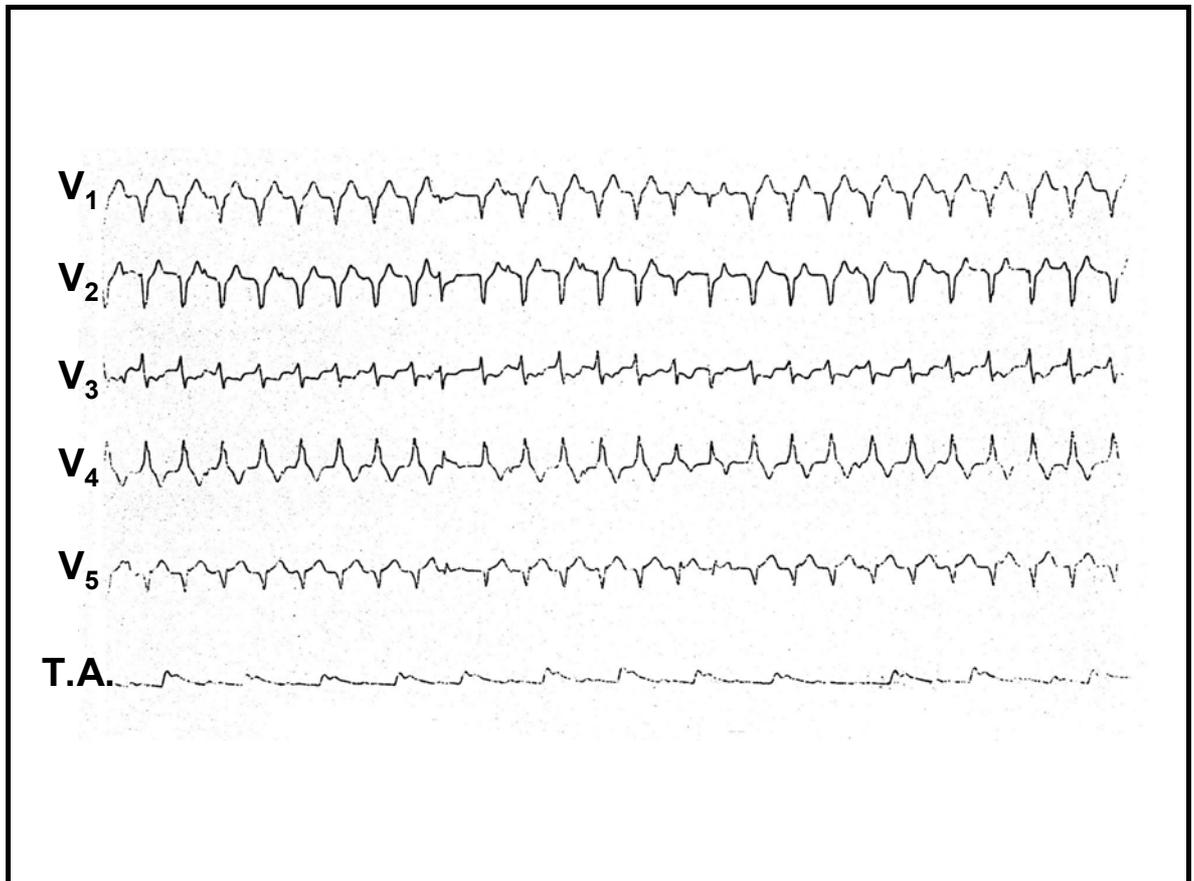
Registro electrocardiográfico en el que se analizan los efectos de la ligadura de la arteria coronaria en un corazón con un infarto previo. Se observan las derivaciones precordiales y el registro de presión arterial (T.A.)

## **2. ANÁLISIS DE LAS ARRITMIAS.**

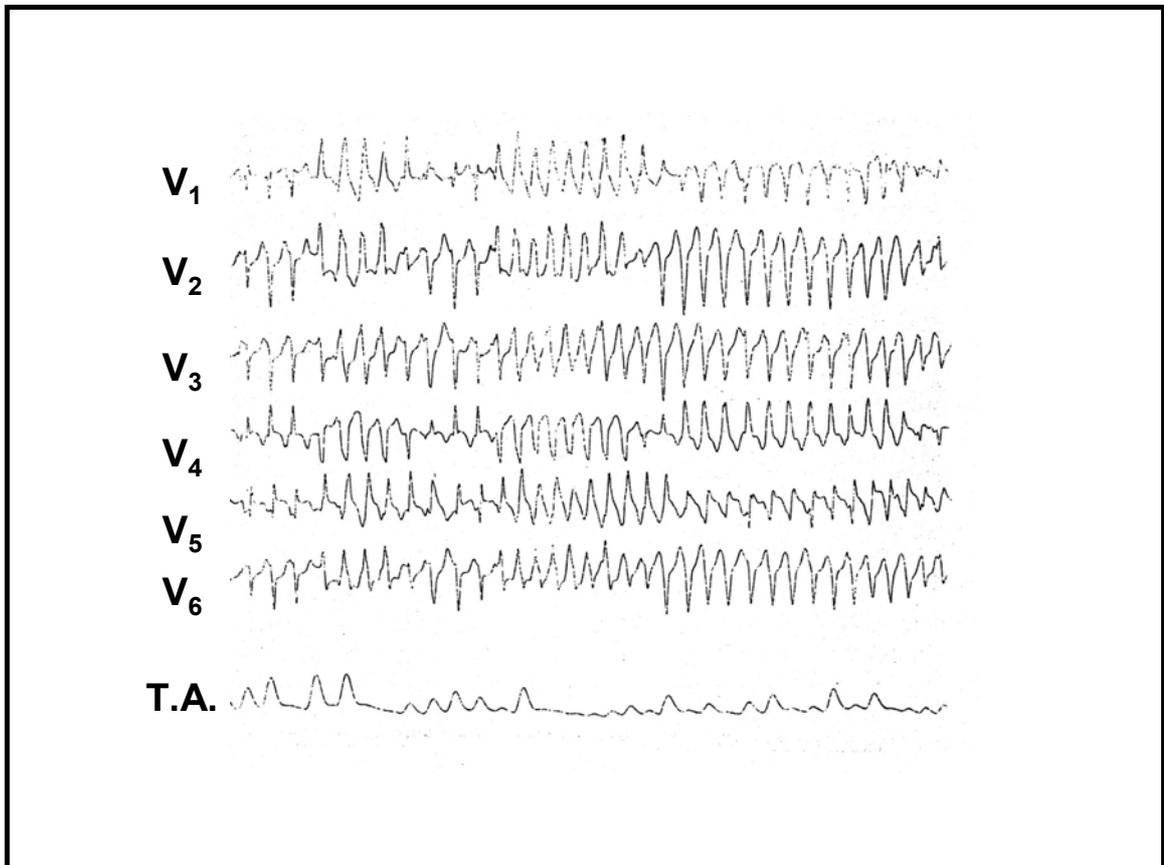
Las alteraciones del ritmo cardíaco: extrasistolia ventricular, TV y FV se analizaron durante los 60 minutos que siguen a la segunda oclusión coronaria (reinfarto) de forma continua mediante un polígrafo Elema Mingograf 82 ink jet a una velocidad del papel de 25 mm/s y una amplitud de señal de 1mV/mm.

Se consideró TV sostenida la secuencia de tres o más latidos ventriculares consecutivos, con una frecuencia mayor de 100/minuto y con duración más de 30 segundos. Según su morfología se clasificó como monomórfica o polimórfica.

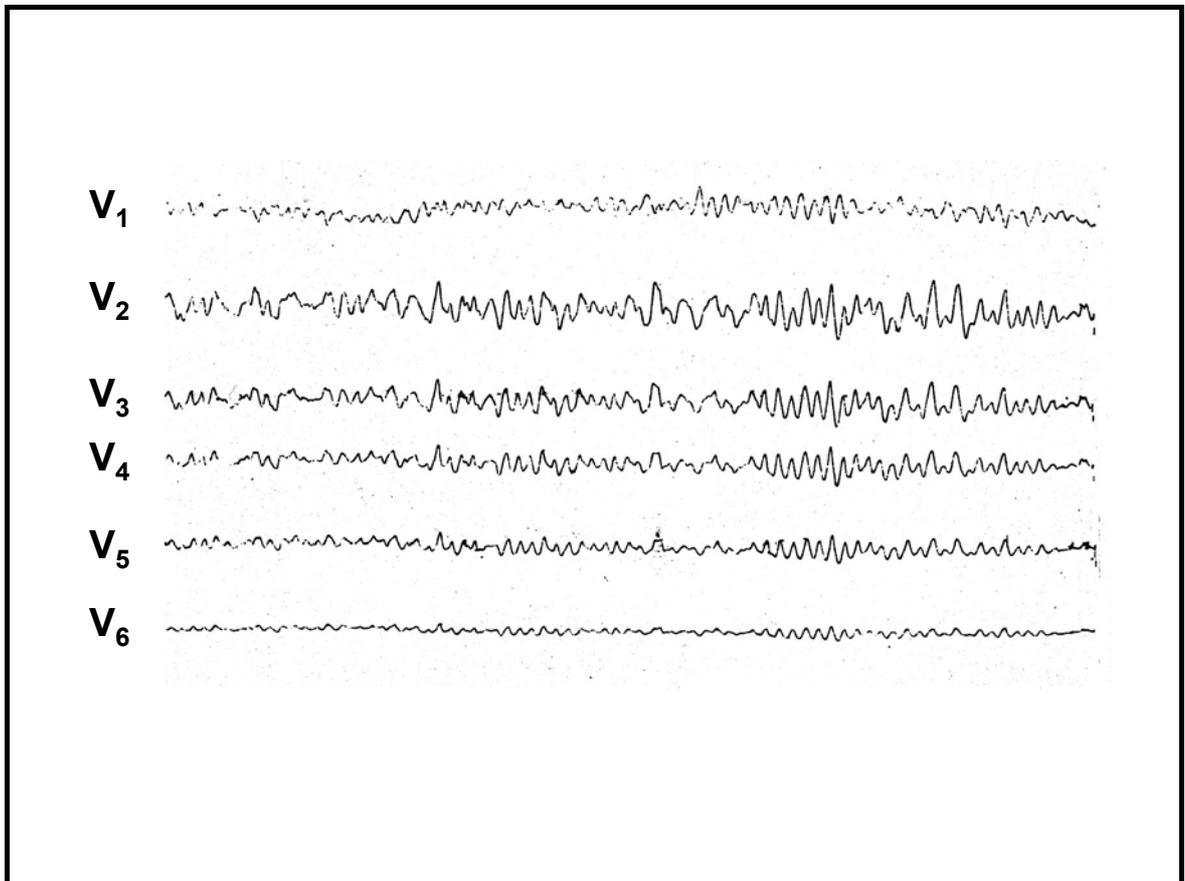
Los episodios de FV o de TV sostenida se trataron mediante descargas de 10-20 watos/seg con palas internas. Los otros tipos de arritmias no recibieron tratamiento específico.



Registro electrocardiográfico de un episodio de taquicardia ventricular monomórfica. Se observan las derivaciones precordiales y el registro de presión arterial (T.A.)



Registro electrocardiográfico de un episodio de taquicardia ventricular polimórfica espontánea. Se observan las derivaciones precordiales y el registro de presión arterial (T.A.)



Registro electrocardiográfico de un episodio de fibrilación ventricular. Se observan las derivaciones precordiales

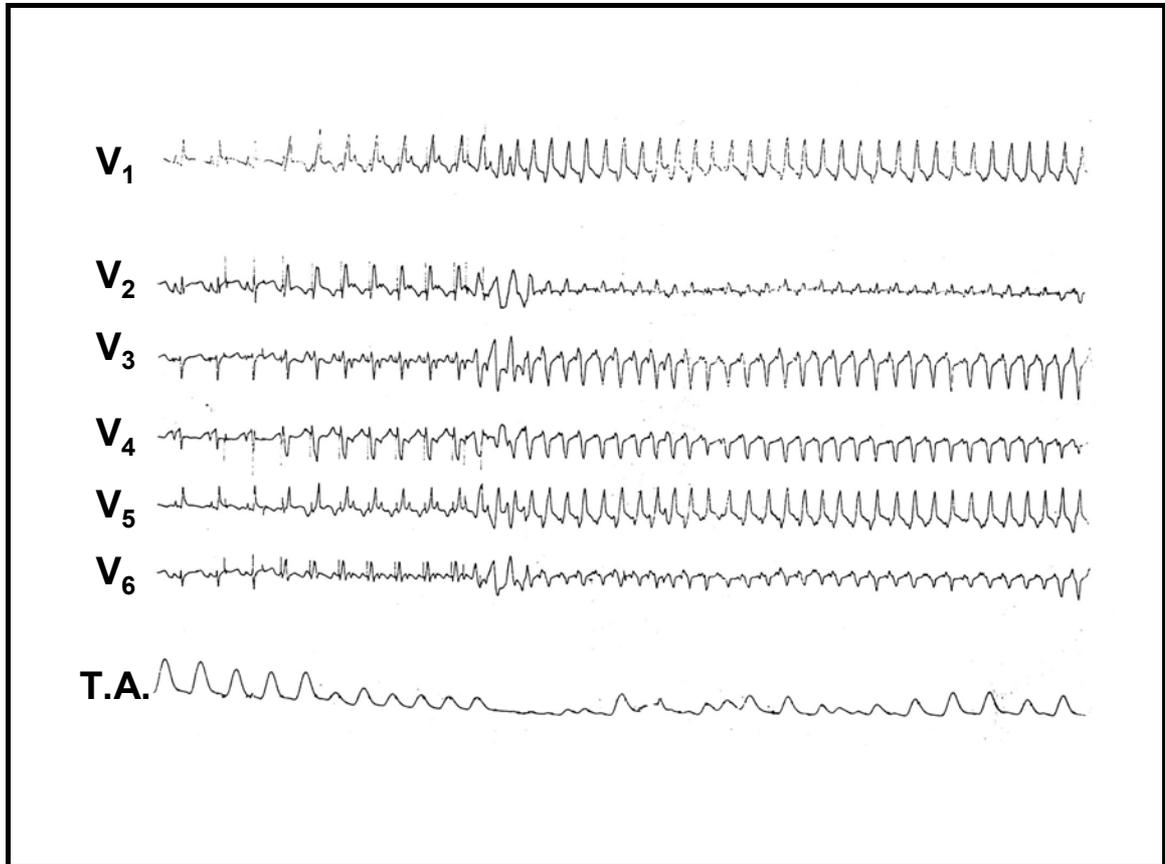
### 3. MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA.

En todos los animales sometidos a la segunda intervención se monitorizó la presión con una cánula en la arteria femoral (introduccion-8F). Antes de proceder a la ligadura de la arteria coronaria se introdujo un catéter *pig-tail*-7F en la cánula femoral hasta el ventrículo izquierdo para obtener la curva de presión intraventricular y de este modo se registró la presión telediastólica del ventrículo izquierdo basal y el pico de  $dP/dt$  basal, utilizando un amplificador de presión Nihon Kohden AP-601G y un derivador ED-601G. Una vez obtenidos estos registros, se retiró el catéter *pig-tail* del ventrículo izquierdo para evitar la inducción de arritmias ventriculares, y se registró la presión arterial de la arteria femoral durante los 60 minutos de isquemia aguda de forma continua sobre papel.

#### **4. ESTIMULACIÓN VENTRICULAR PROGRAMADA.**

Para determinar la respuesta arritmogénica a la estimulación ventricular programada se aplicaron ondas de pulso de 2 milisegundos (ms) de duración y de amplitud doble del umbral diastólico mediante un estimulador Medtronic SP 3056. Los estímulos se aplicaron en zonas sanas del ventrículo izquierdo y del ventrículo derecho, a través de electrodos de estimulación epicárdicos que se habían colocado sobre la superficie cardiaca una vez finalizado el periodo de 60 minutos de isquemia.

Después de 8 latidos estimulados con una longitud del ciclo de 350 ms se introdujo un nuevo extraestímulo cada vez más prematuro a intervalos de 10 ms hasta que se inducía una arritmia ventricular sostenida o se alcanzaba el periodo refractario ventricular. Si no se inducía una arritmia ventricular sostenida, el extraestímulo se fijaba a 30 ms por encima del periodo refractario y un segundo extraestímulo era acoplado al primero a intervalos progresivamente más cortos. Si el segundo extraestímulo alcanzaba el periodo refractario sin inducción de arritmias ventriculares sostenidas, un tercer extraestímulo se introdujo siguiendo la misma metodología. Los episodios de TV sostenida o FV se interrumpían con descargas de 10-20 w/s con palas internas de desfibrilador. Cuando aparecía esta arritmia o se alcanzaba el periodo refractario con el tercer extraestímulo en la estimulación realizada en el ventrículo derecho, se volvía a iniciar el protocolo de estimulación ahora sobre la zona sana del ventrículo izquierdo.



Registro electrocardiográfico de una taquicardia ventricular monomórfica inducida mediante estimulación ventricular. Aparecen las derivaciones precordiales y el registro de presión arterial (T.A.)

## 5. TAMAÑO DEL INFARTO.

Al objeto de conocer si la diferencia que pudiera existir en las arritmias del reinfarto entre los grupos I y II eran en parte debidas a diferencias en la extensión del primer o segundo infarto, se procedió a cuantificar la extensión del área de la cicatriz y de la zona de isquemia aguda en todos los casos.

Al finalizar el protocolo de estimulación se inyectó un bolus de 5 ml de fluoresceína (20%) intravenosa en la aurícula izquierda. Con ello se teñía todo el corazón excepto el área isquémica aguda correspondiente al territorio que irrigaba la arteria coronaria ocluida en la segunda intervención. De forma inmediata se extrajo el corazón una vez que el colorante se distribuyera en pocos minutos de forma homogénea. Se realizaron cortes en el miocardio ventricular de forma paralela al surco aurículo-ventricular hacia el ápex y de 1-2 centímetros de espesor. Mediante observación de los cortes bajo luz ultravioleta se disecaron las porciones del miocardio no teñido de cada corte (zona de isquemia aguda). Las porciones teñidas y no teñidas fueron pesadas separadamente con una balanza de precisión Denver Instrument Company AA-200DS. Posteriormente se incubó el miocardio en trifeníl-tetrazolium a 37°C en un baño termostático Precistern. Con ello la cicatriz correspondiente al infarto antiguo se observaba macroscópicamente como la zona no reactiva de color blanco. Se disecó la cicatriz y también se pesó.

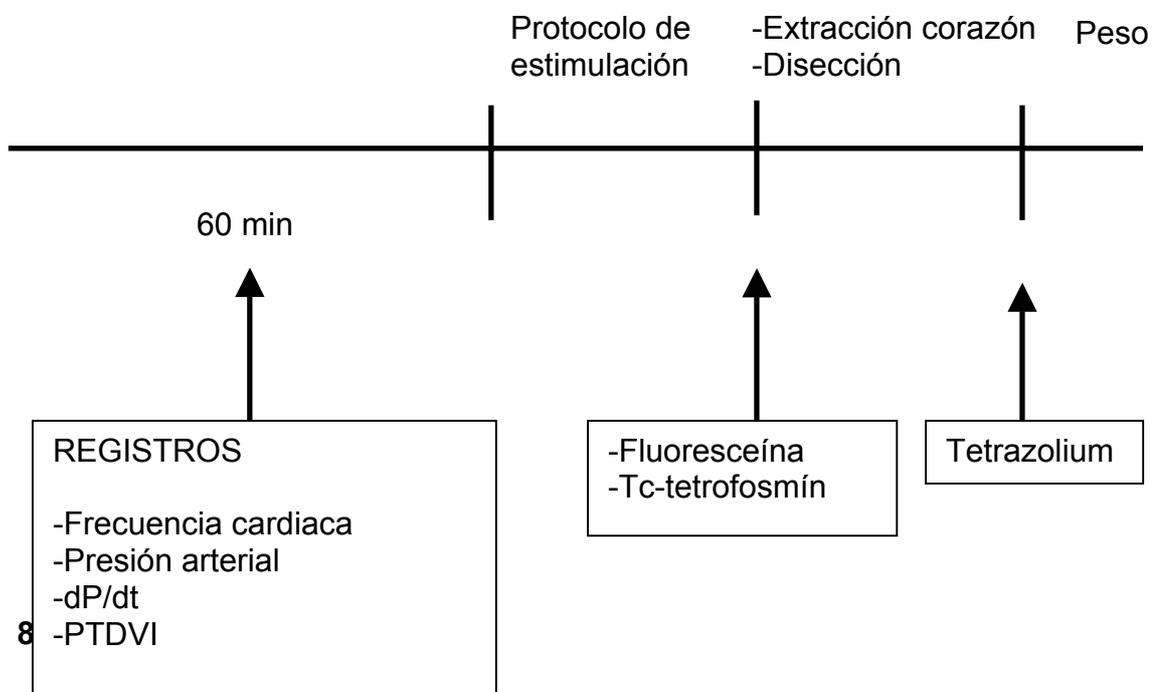
## **6. ACTIVIDAD MIOCÁRDICA CON TECNECIO-99m-TETROFOSMÍN.**

Aunque el flujo colateral está prácticamente ausente en corazones porcinos sanos, existe la posibilidad de que corazones con infarto crónico puedan desarrollar circulación colateral coronaria en el miocardio normal adyacente, lo cual podría influenciar en las arritmias de la isquemia. Por tal motivo, al final del protocolo se inyectó en aurícula izquierda una dosis de 5 mCi de  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmín en 24 cerdos (14 del grupo I y 10 del grupo II). Una vez extraído el corazón y realizada la identificación del miocardio sano (teñido con fluoresceína), y el área isquémica aguda (no teñida con fluoresceína), ésta última y el miocardio sano se dividieron en secciones transmurales. Se calculó la actividad de  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin de cada sección transmural mediante un Gamma Counter LKB Wallac model 1282 Universal, y los valores fueron corregidos por el peso de cada sección (actividad específica) y expresados como porcentaje respecto al miocardio normal para permitir la comparación entre los grupos.

## **7. PROTOCOLO DEL ESTUDIO.**

Después de los registros basales de electrocardiograma convencional, presión sistólica y telediastólica del ventrículo izquierdo se ocluyó la arteria coronaria. Durante los primeros 60 minutos, los cambios en presión arterial, frecuencia cardíaca, y la incidencia de las arritmias ventriculares se midieron continuamente. Posteriormente se realizó la estimulación ventricular programada para estudiar la inducibilidad de las arritmias. Una vez finalizado el test electrofisiológico se inyectó fluoresceína y  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmín en la aurícula izquierda, el corazón se extrajo para el examen anatómico, incubación con trifenil-tetrazolium y examen gammagráfico.

#### Esquema del protocolo del estudio :



Las diferencias entre variables hemodinámicas, episodios arrítmicos, actividad gammagráfica y datos anatómicos de los dos grupos experimentales se analizaron mediante el paquete estadístico SPSS versión 6.0. Las diferencias entre variables cualitativas se realizaron mediante el test de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, mientras que las variables continuas fueron comparadas con el test de Mann-Whitney. La correlación entre variables continuas se expresó con análisis de regresión lineal. Debido a la gran variabilidad interindividual en el número de extrasístoles ventriculares, se han expresado estos datos como mediana e intervalos de confianza(CI). Las demás variables continuas se expresaron como media  $\pm$  1 desviación estándar, y para cualesquiera de los tests mencionados, un valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

**RESULTADOS**

Para excluir la posibilidad de que la diferente respuesta arritmogénica, causada por la reoclusión coronaria, fuera originada por las variaciones interindividuales en la extensión del área isquémica miocárdica, los animales se emparejaron según la extensión del tejido necrótico y de la isquemia aguda. Por dicho motivo, 5 de los 26 cerdos del grupo I que tuvieron un área de isquemia aguda menor del 10% de la masa ventricular total se excluyeron, porque ningún animal del grupo II tuvo un área isquémica tan pequeña similar. Así pues, **21 cerdos en el grupo I y 21 cerdos en el grupo II entraron en el análisis final.**

## **1. CONDICIONES HEMODINÁMICAS BASALES.**

Los animales de ambos grupos mostraron parámetros hemodinámicos basales similares: frecuencia cardiaca (grupo I:  $99\pm 18$  lpm, grupo II:  $94\pm 23$  lpm) presión arterial sistólica ( $118\pm 17$  vs  $112\pm 15$  mmHg), presión telediastólica del ventrículo izquierdo (PTDVI) ( $9\pm 1.7$  vs  $8\pm 3.5$  mm Hg), pico dP/dt del ventrículo izquierdo ( $1675\pm 453$  vs  $1708\pm 255$  mmHg/s). Esta circunstancia permite estudiar las arritmias ventriculares en los dos grupos bajo condiciones hemodinámicas comparables. En caso contrario la aparición de arritmias secundarias podría haber sido influenciada por un estado hemodinámico deletéreo en uno de los grupos.

**Parámetros hemodinámicos basales:**

	<b>Grupo I</b>	<b>Grupo II</b>	<b>p</b>
PTDVI (mm Hg)	$9\pm 1.7$	$8\pm 3.5$	ns
DP/dt (mm Hg/s)	$1675\pm 453$	$1708\pm 255$	ns
Presión sistólica (mm Hg)	$118\pm 17$	$112\pm 15$	ns
Frecuencia cardiaca (lpm)	$99\pm 18$	$94\pm 23$	ns

**2. EXTENSIÓN DEL INFARTO.**

Ambos grupos tuvieron un área comparable de isquemia aguda y cicatriz:

Peso total de la masa ventricular (g.):  $113 \pm 28$  (Grupo I) vs  $113 \pm 24$  (Grupo II),  
p=ns.

Área de isquemia aguda (g.):  $23 \pm 9$  (20%) vs  $21 \pm 9$  (18%), p=ns.

Tamaño de la cicatriz (g.):  $10 \pm 6$  (9%) vs  $10 \pm 3$  (9%), p=ns.

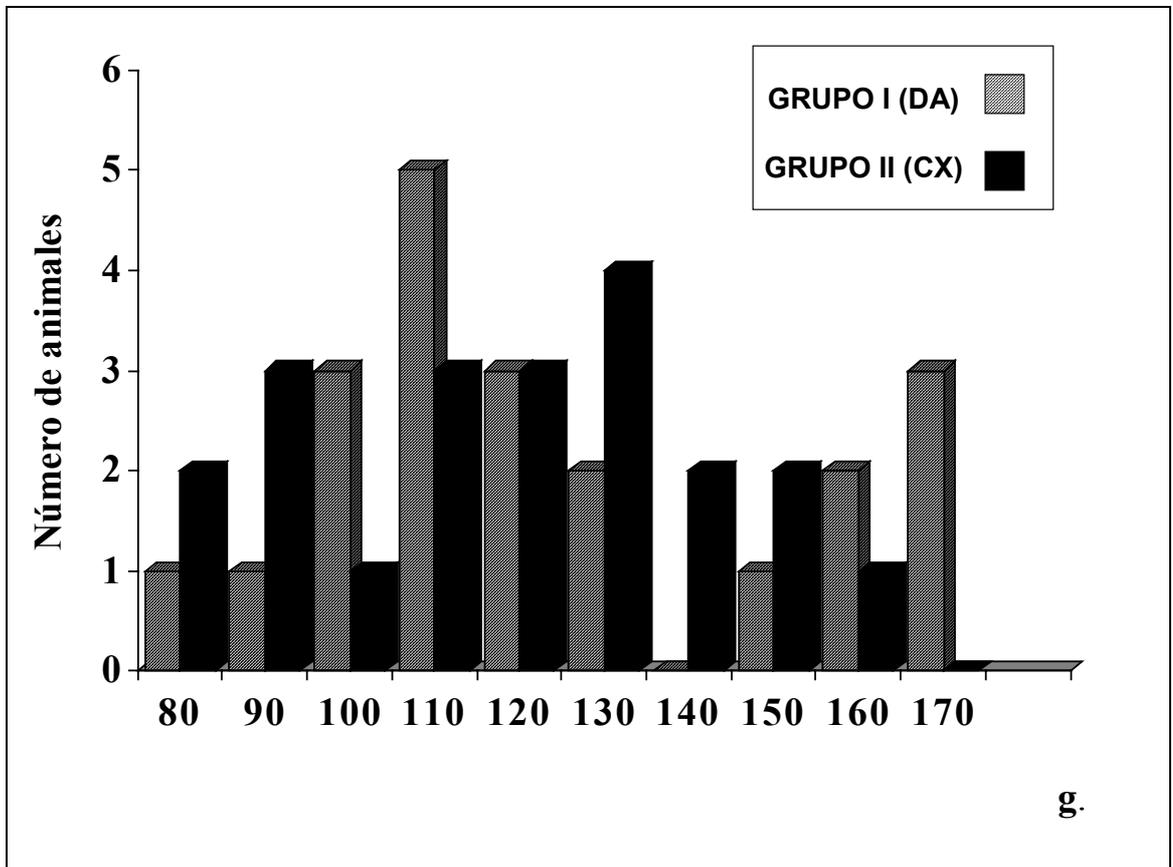
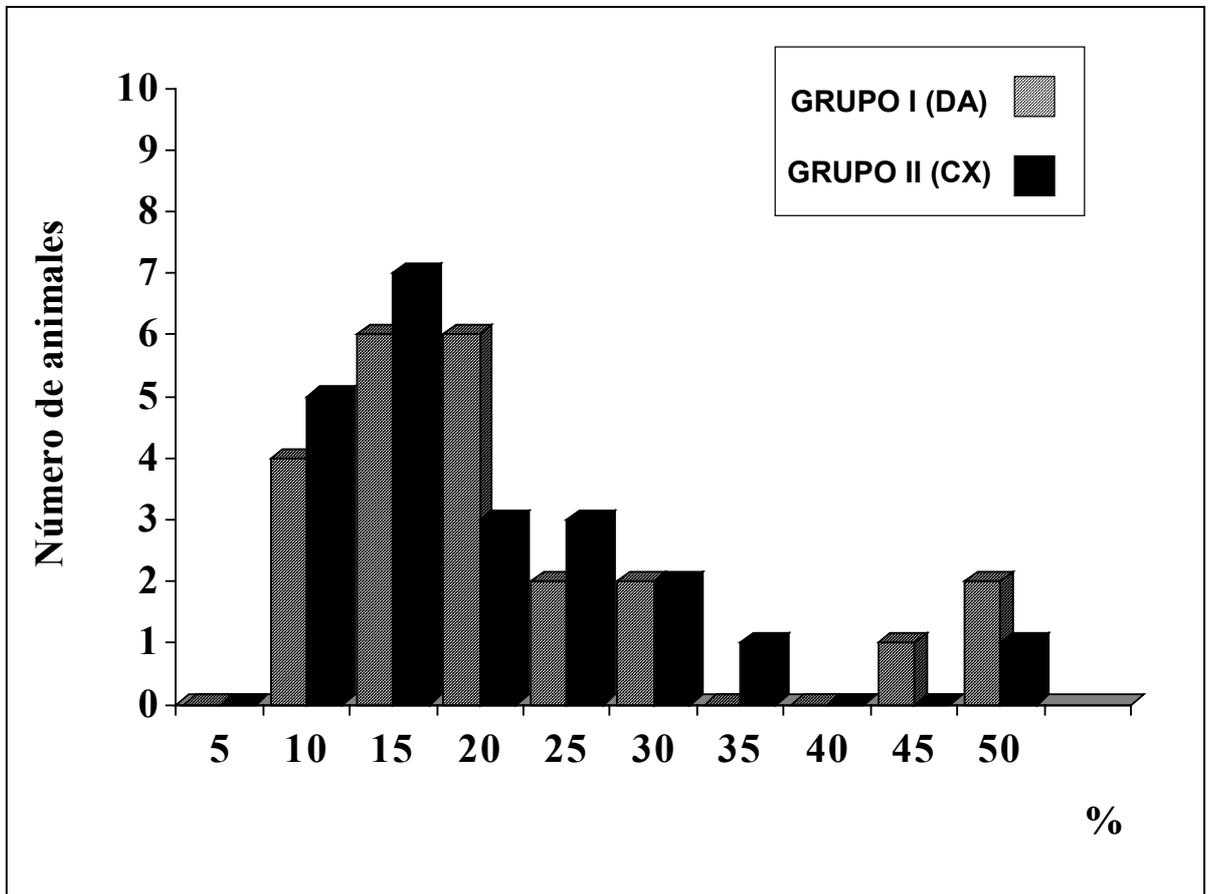
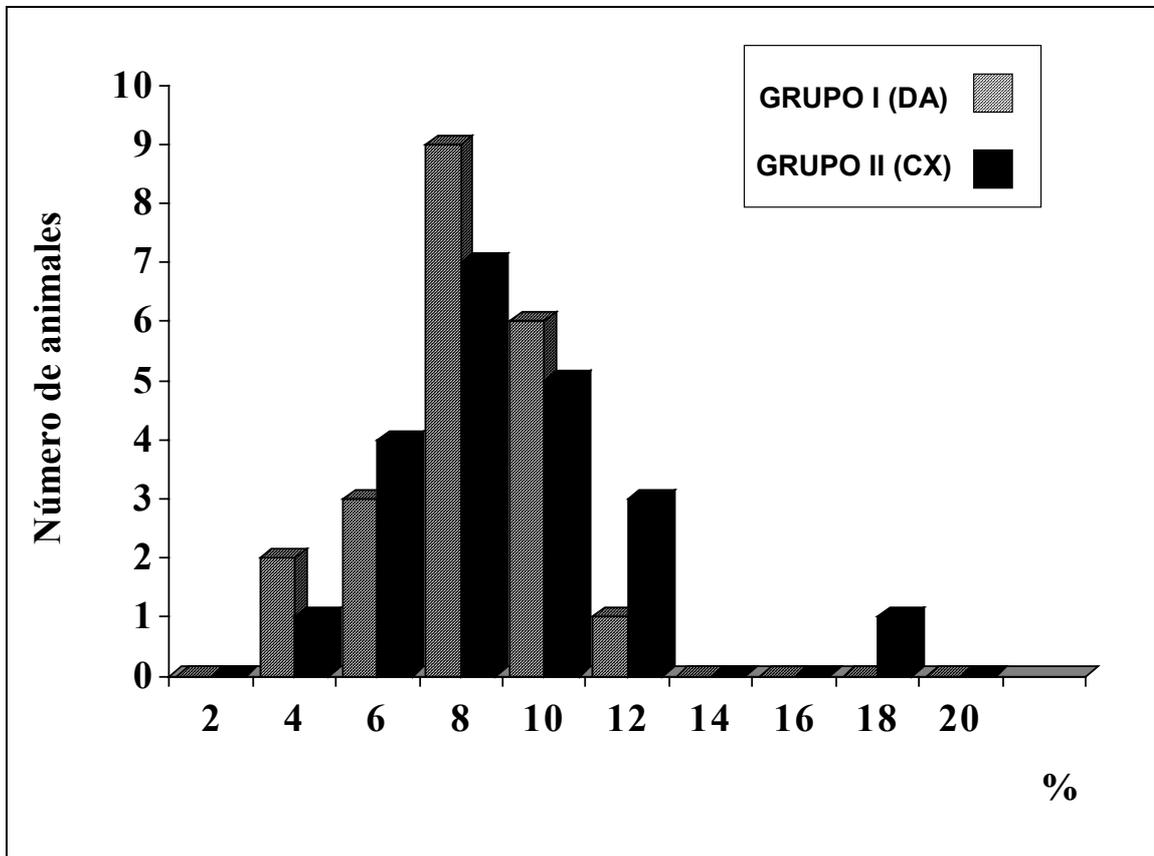


Figura comparativa de la masa ventricular total en los dos grupos (Grupo I: oclusión de la DA y Grupo II: oclusión de la CX) expresada en gramos (g.) y en número de animales.



Histograma del tamaño de la isquemia aguda en los dos grupos: grupo I: isquemia en la zona del infarto (DA) y grupo II: isquemia a distancia (CX). Se relaciona el número de animales y el % del área de isquemia aguda respecto a la masa ventricular total.

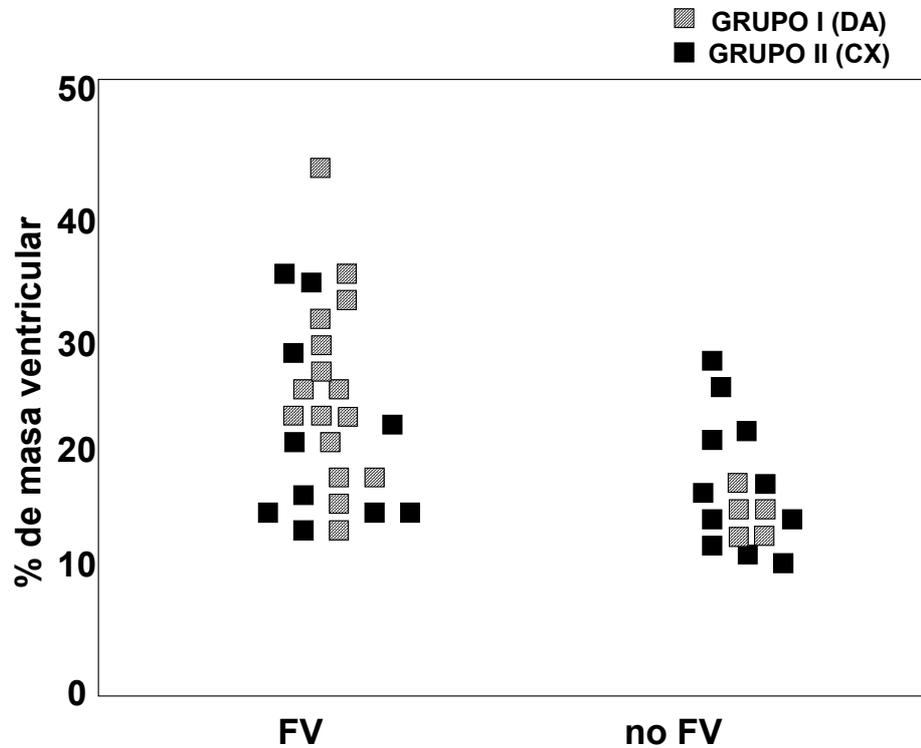


Histograma del tamaño de la cicatriz que corresponde al primer infarto. Se relaciona el número de animales con el % del área de la cicatriz respecto a la masa ventricular total.

Los animales que presentaron FV espontánea tuvieron un área de isquemia aguda mayor que los animales que no la presentaron ( $23.0 \pm 8.2\%$  vs

18±6.5%, p=0.03), mientras que no hubieron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la incidencia de TV sostenida. Se observó una correlación positiva entre la extensión del área de isquemia aguda y el número de extrasístoles ventriculares espontáneos (r=0.48, p=0.003).

La incidencia de las arritmias ventriculares inducidas por estimulación ventricular programada no se correlacionó con la extensión del área de isquemia aguda.



Comparación entre el área de isquemia aguda, expresada por el % de la masa ventricular total, respecto a la existencia o no de FV espontánea en el conjunto de todos los animales del estudio. Los animales que presentaron FV espontánea tuvieron un área de isquemia aguda mayor que los animales que no la presentaron ( $23.0 \pm 8.2\%$  vs  $18 \pm 6.5\%$ ,  $p=0.03$ ).

El tamaño crítico del área de isquemia aguda para provocar FV espontánea, de los 42 animales que entraron en el análisis final, fue del 12.8%

respecto a la masa ventricular total. Los cerdos con un área de isquemia aguda inferior a este valor (en total 5 animales, 2 del Grupo I y 3 del Grupo II) no sufrieron FV espontánea. Por tanto se trataría de una condición necesaria pero no suficiente para la ocurrencia de FV ya que 11 cerdos (3 del Grupo I y 8 del Grupo II) con área de isquemia aguda superior al tamaño crítico no desarrollaron FV espontánea.

### **3. PERFUSIÓN MIOCÁRDICA.**

Las muestras transmurales de miocardio con isquemia aguda mostraron grados comparables de actividad específica de  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmín, indicativos de severa disminución de perfusión en ambos grupos de animales ( $3\pm 2\%$  de actividad específica respecto al miocardio normal en el grupo I y  $5\pm 2\%$  en el grupo II,  $p=\text{ns}$ ). Este hallazgo sugiere la inexistencia de circulación colateral sobre el área de isquemia aguda.

#### **4. ARRITMIAS VENTRICULARES.**

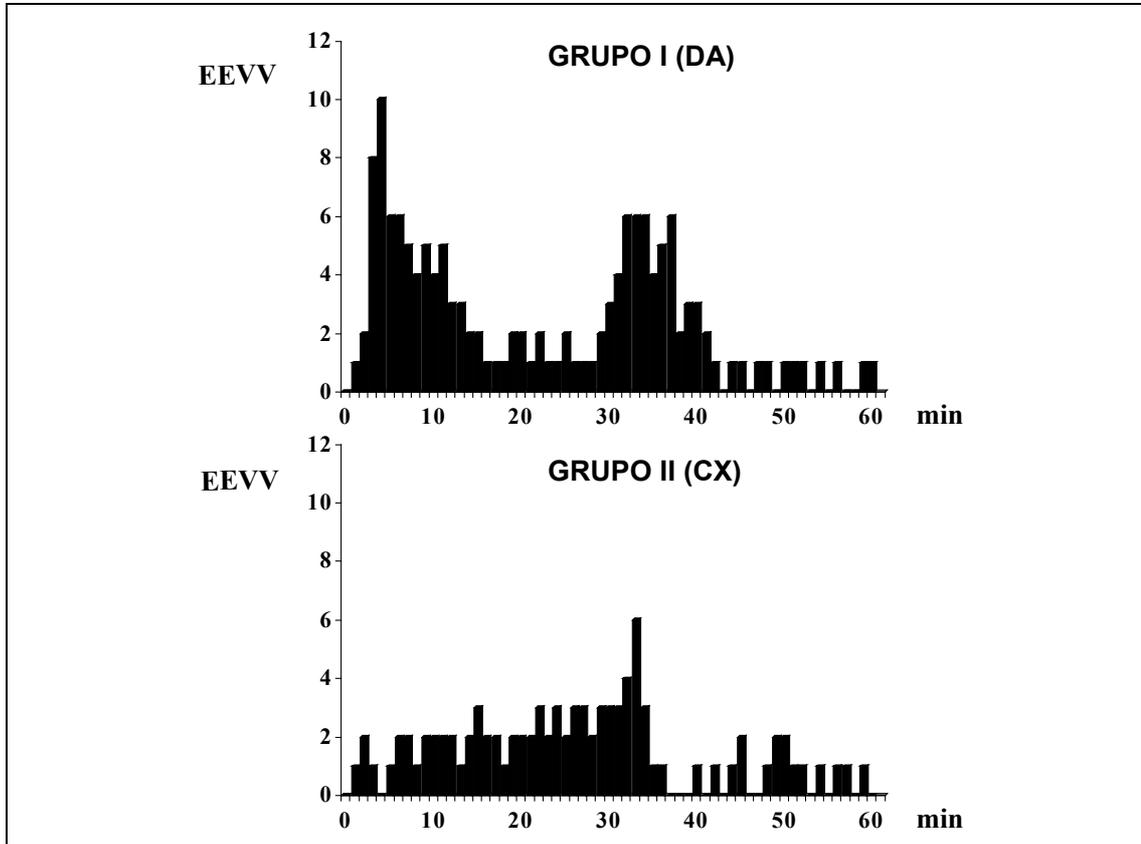
#### **4.1. Arritmias espontáneas.**

Las arritmias ventriculares espontáneas fueron más frecuentes en los animales con isquemia alrededor del infarto antiguo (grupo I) que en los animales con isquemia a distancia de la necrosis (grupo II).

##### **4.1.1 Extrasistolia ventricular.**

Durante los 60 minutos tras la oclusión, el número total de extrasístoles ventriculares aislados fueron más frecuentes en los cerdos con isquemia periinfarto que en los animales con isquemia a distancia de la necrosis (grupo I: mediana 136 (94.5-195.38) y grupo II mediana 59 (38.3-90.5),  $p=0.008$ ). Del mismo modo también fue más frecuente en el grupo I el número total de extrasístoles ventriculares en parejas (mediana: 12 (7-21.1) vs 4 (2.3-8.6),  $p=0.03$ ).

Los animales con isquemia aguda alrededor del infarto previo (grupo I) presentaron el conocido patrón bifásico descrito en la literatura (fase Ia y fase Ib) de las arritmias ventriculares en la fase aguda de la oclusión. El primer pico ocurrió sobre los 5-10 minutos después de la oclusión, mientras que el segundo pico se desarrolló a los 30 minutos. Por contra, los animales con isquemia aguda a distancia del infarto mostraron una fase Ia mucho menos marcada.

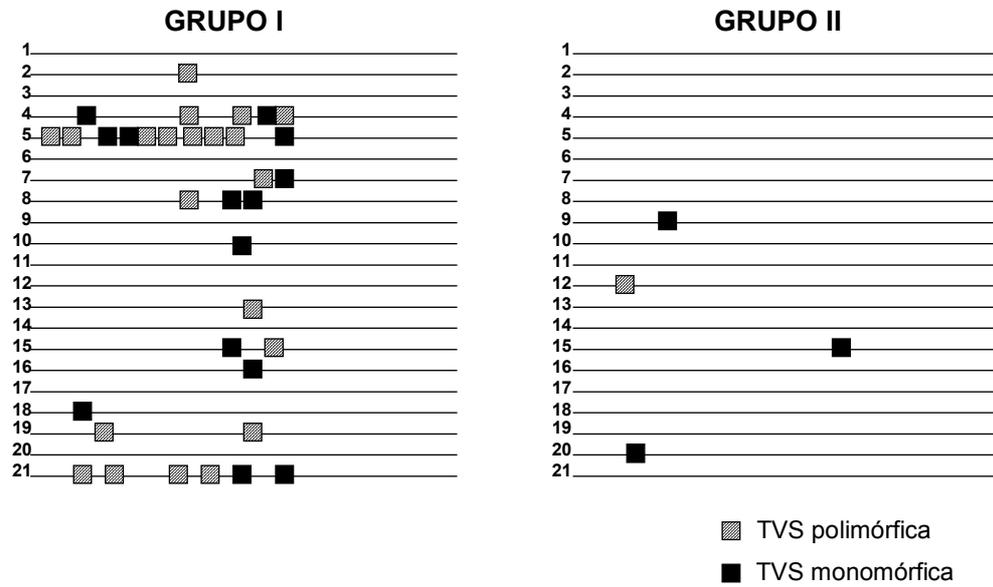


Distribución del número de extrasístoles ventriculares (EEVV) respecto a los 60 minutos de isquemia aguda en cada uno de los grupos. Se puede observar el patrón bifásico (fase Ia y Ib) en los animales del grupo I. Los animales con isquemia aguda a distancia del infarto mostraron una fase Ia mucho menos marcada.

#### 4.1.2. Taquicardia ventricular.

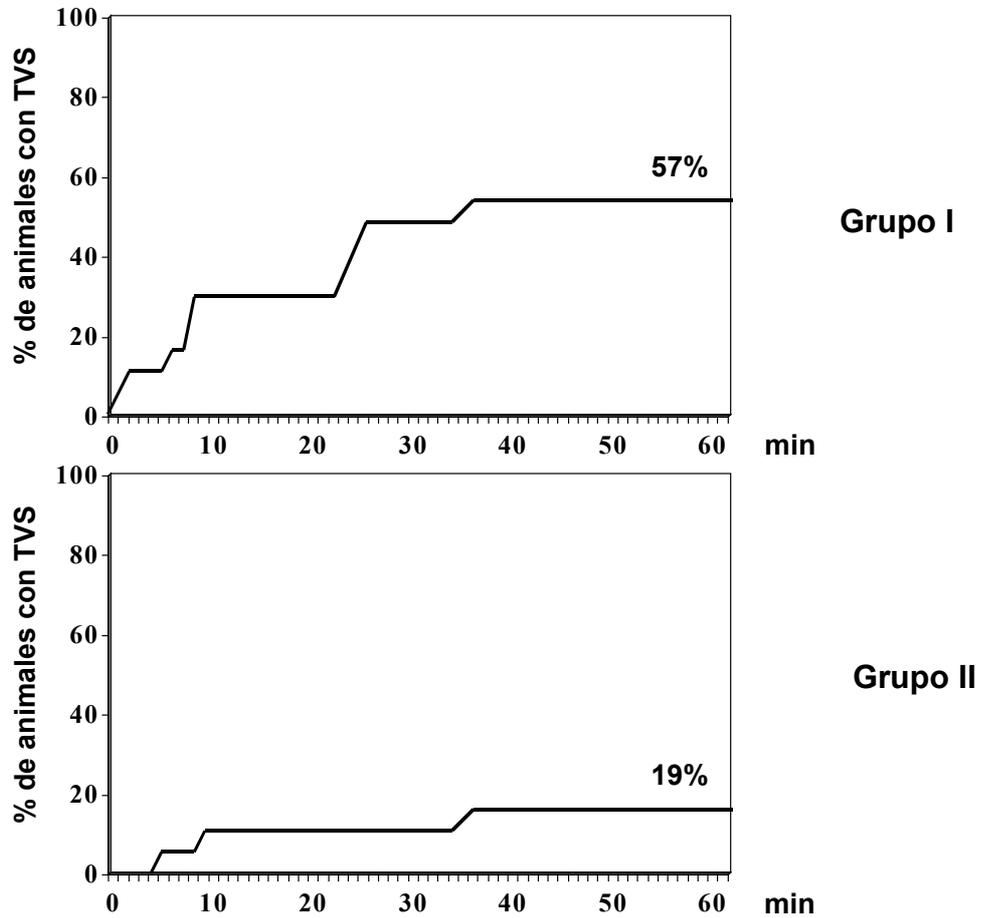
El promedio de episodios de TV no sostenida tendió a ser más frecuente en los animales del grupo I: ( $10 \pm 10$ ) que en los del grupo II: ( $5 \pm 10$ ), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa, ( $p=0.09$ ).

La incidencia total de TV sostenida fue del 57% en el grupo I y 19% en el grupo II ( $p=0.02$ ). La TV sostenida monomórfica ocurrió en el 43% de animales del grupo I y en 14% de los del grupo II ( $p=0.03$ ).



Representación de la distribución temporal de los episodios de TV sostenida (TVS) espontánea durante los 60 minutos de isquemia en los dos grupos.

Se expresa la distinción entre la TVS polimórfica y TVS monomórfica.

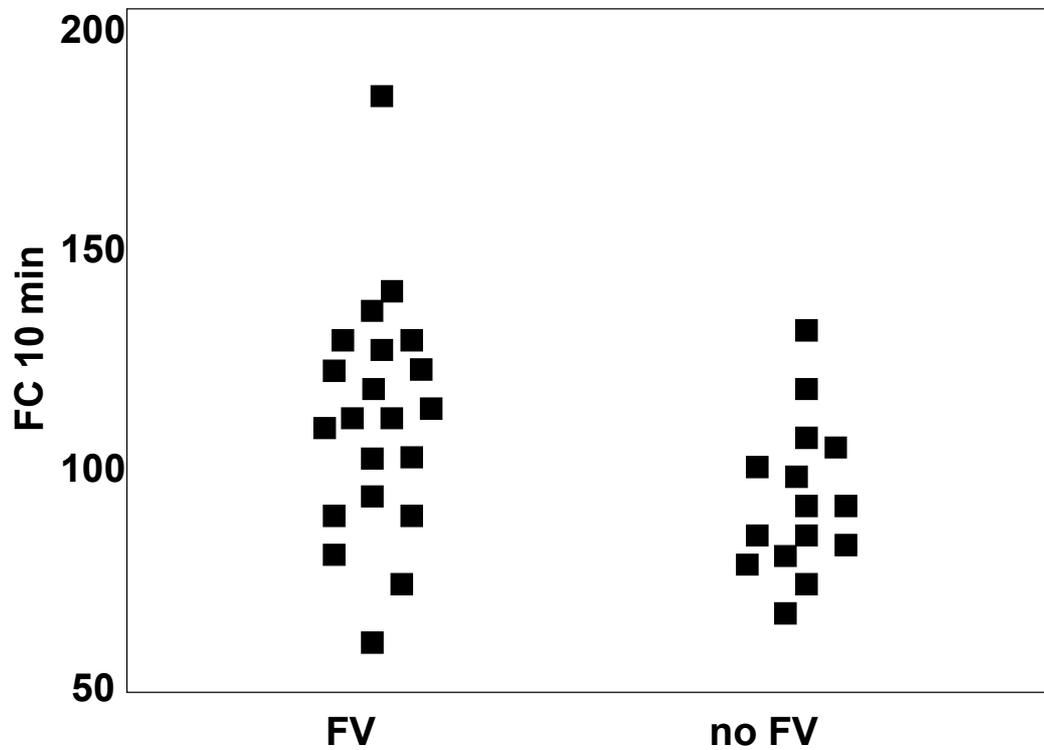


Las gráficas corresponden a la incidencia acumulativa de taquicardia ventricular sostenida (TVS) espontánea durante los 60 minutos de isquemia en los dos grupos.

#### 4.1.3. Fibrilación ventricular.

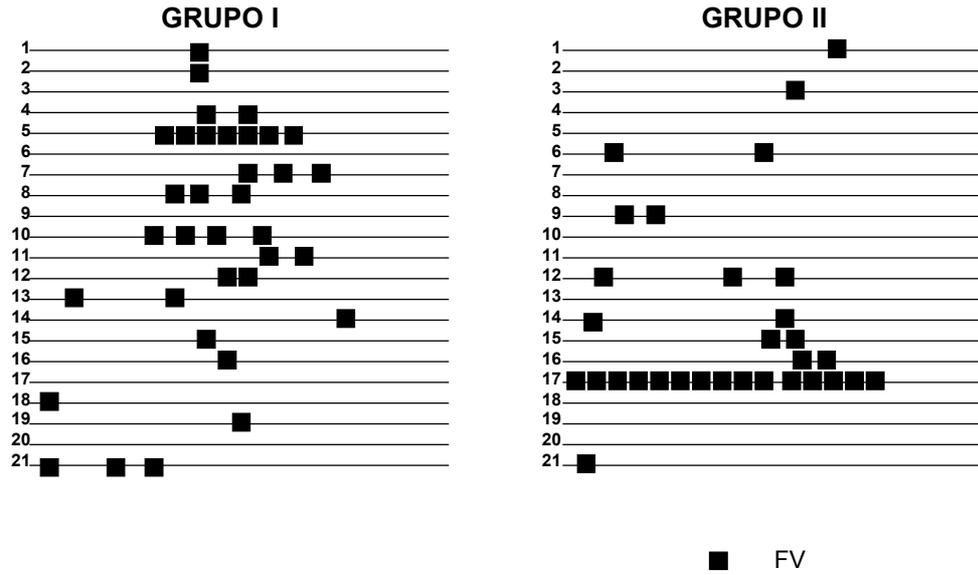
Se constató que la incidencia de FV fue más alta en los cerdos con isquemia en la zona del infarto (76%) que en aquellos con isquemia aguda a distancia (47%), diferencia que está en el límite de la significación estadística ( $p=0.05$ ).

Los animales con FV espontánea tuvieron una frecuencia cardíaca mayor a los 10 minutos tras la oclusión coronaria que los cerdos sin FV ( $113\pm 27$  lpm vs  $97\pm 18$  lpm,  $p=0.039$ ). A pesar de esto, la frecuencia cardíaca en el momento del inicio de la FV era comparable en los dos grupos ( $119\pm 31$  vs  $113\pm 32$  lpm,  $p=ns$ ).

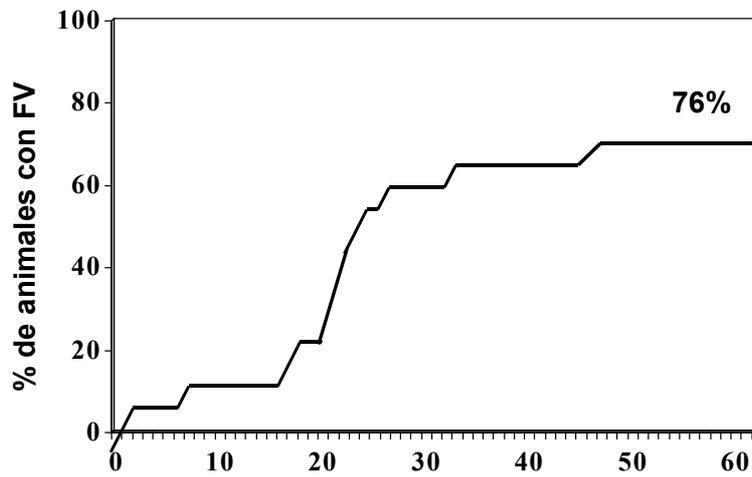


Analizando el conjunto de los 42 animales observamos las diferencias entre la frecuencia cardiaca a los 10 minutos de ischemia (FC 10 min) entre los animales que presentaron FV espontánea (FV) y los que no (no FV):  $113 \pm 27$  lpm vs  $97 \pm 18$  lpm,  $p=0.039$ .

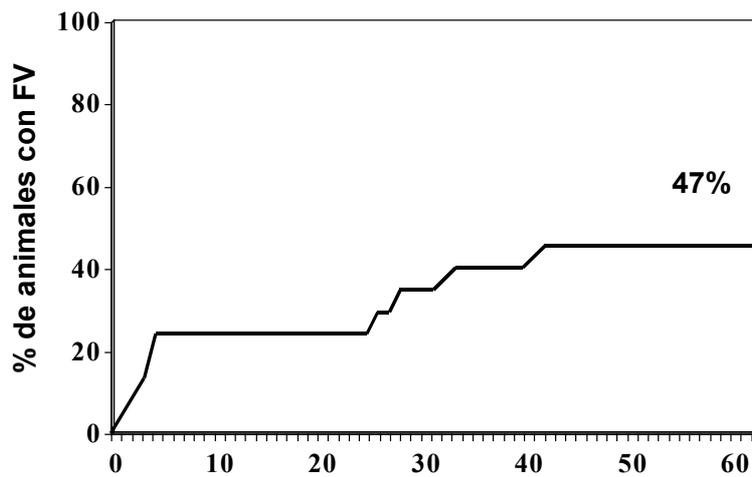
El primer episodio de FV ocurrió después de 20 o más minutos de isquemia en 13 de 16 casos en el grupo I mientras que en el grupo II ocurrió dentro de los primeros 10 minutos de isquemia en 6 de 10 animales. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.



Distribución temporal de la FV durante los 60 minutos de isquemia en los dos grupos. Cada punto negro representa un episodio de fibrilación ventricular (FV).



Grupo I



Grupo II

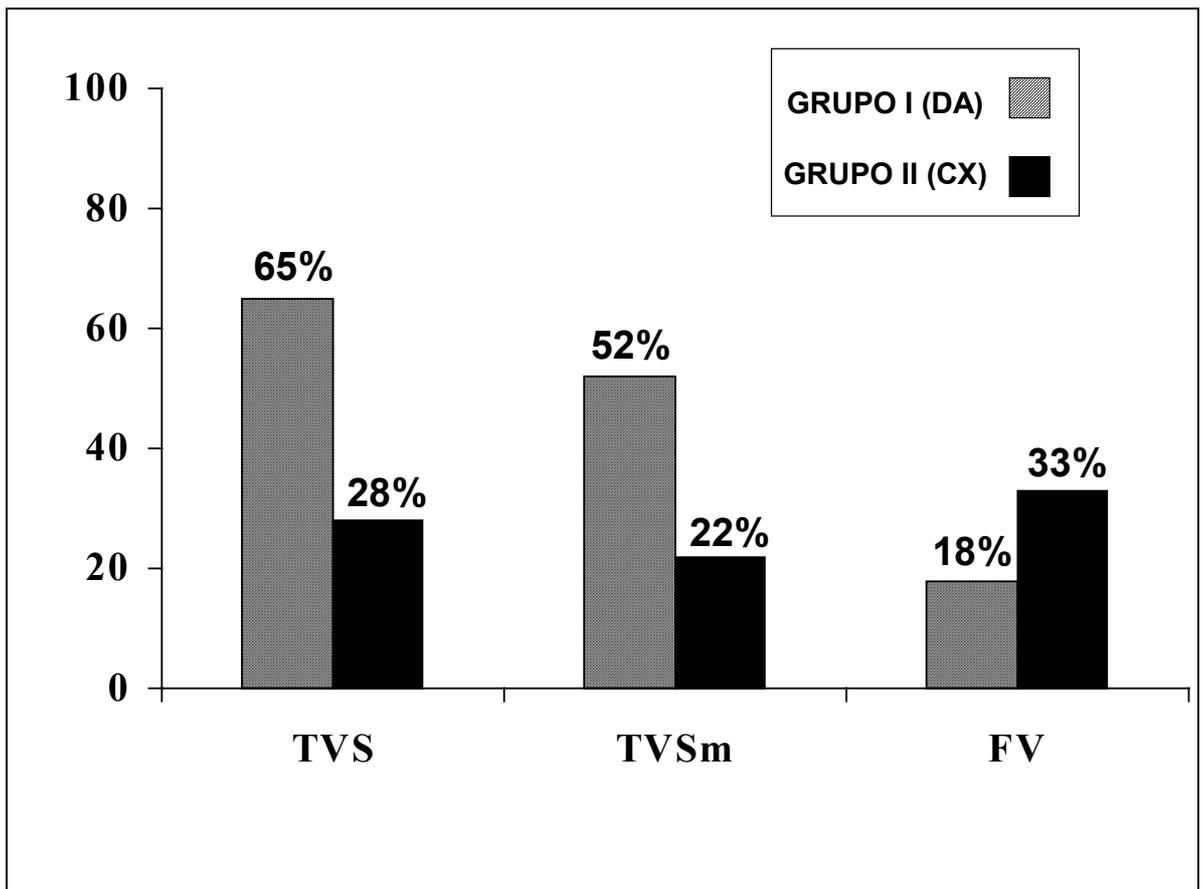
Representación de la incidencia acumulativa de fibrilación ventricular (FV) durante los 60 minutos de isquemia en los dos grupos.

Los 5 animales del grupo I que se excluyeron del análisis porque tuvieron área de isquemia aguda pequeña ( $6.7 \pm 1.6\%$  de la masa ventricular) mostraron una incidencia relativamente baja de arritmias durante los 60 minutos de oclusión de la arteria: mediana de extrasistoles ventriculares = 16 (7.3-48.4), TV sostenida monomórfica = 1/5 (20%), y FV = 1/5 (20%).

#### **4.2. Arritmias inducidas.**

La estimulación ventricular programada indujo un mayor número de episodios de TV sostenida (polimórfica + monomórfica) en cerdos con isquemia aguda alrededor del infarto (en 65% de los mismos) que en los animales con isquemia aguda a distancia (28%,  $p=0.03$ ). La incidencia de TV monomórfica fue de 52% vs 22%,  $p=0.06$  respectivamente.

Por contra, la inducibilidad de FV fue ligeramente menor en cerdos del grupo I (18% vs 33%,  $p=ns$ ). Este hallazgo puede ser debido al hecho de que el número de intentos eléctricos para inducir arritmias fue más bajo en cerdos del grupo I porque tuvieron una incidencia más alta de TV sostenida y por consiguiente en estos animales el protocolo de estimulación terminó antes.



Arritmias inducidas durante la estimulación eléctrica según los dos grupos. TVS= Taquicardia Ventricular Sostenida. TVSm= Taquicardia Ventricular Sostenida Monomórfica. FV= Fibrilación Ventricular.

## **DISCUSIÓN**

Este estudio demuestra que, en el modelo porcino, una isquemia aguda alrededor de un infarto antiguo induce más arritmias ventriculares espontáneas que la isquemia aguda a distancia de un infarto previo, cuando otros factores como el tamaño del área isquémica y las variables hemodinámicas son comparables. Por otro lado, la inducibilidad eléctrica de TV en corazones con una necrosis antigua resulta ser mayor en presencia de isquemia aguda en los bordes del infarto que en presencia de isquemia en un lugar distante de la zona de la necrosis. En cambio, la localización del área de isquemia aguda no causa un efecto característico en la incidencia de FV inducida eléctricamente.

#### **1. MODELOS DE ISQUEMIA SOBREAÑADIDA A UN INFARTO PREVIO.**

La observación de que la contigüidad entre las áreas necrótica y de isquemia aguda aumenta el riesgo de las arritmias del reinfarto no ha sido descrita previamente. En la literatura el número de modelos experimentales con isquemia sobreañadida a un miocardio con una necrosis antigua es escaso. En ellos se analizan tanto las arritmias espontáneas como inducidas. La isquemia aguda se lleva a cabo en unos estudios alrededor del infarto, y a distancia en otros. Sin embargo, ninguna de las investigaciones estudia en un mismo modelo el papel arritmogénico de la localización de la isquemia sobreañadida. El grupo control en estos trabajos consiste siempre en un modelo de isquemia aguda sobre un miocardio sano, sin infarto previo. De este modo, en estas investigaciones experimentales que estudian la arritmogénesis del reinfarto se concluye que la isquemia aguda sobre un miocardio infartado produce más arritmias espontáneas

e inducidas que la isquemia aguda sola en un corazón sano. En perros con infarto de cara anterior previo sometidos a una isquemia aguda a distancia del infarto se observó un aumento de la incidencia de FV espontánea (Garan,1988) y una alta probabilidad de inducción eléctrica de TV (Furukawa,1991). Asimismo, en perros no anestesiados con un infarto de cara anterior de 4 días de evolución e isquemia sobreañadida en una zona distante del infarto se constató una mayor incidencia de FV primaria que el grupo sin infarto previo (Patterson,1982). Por otro lado, la isquemia aguda sobreañadida a los márgenes de un infarto previo aumentó la inducibilidad eléctrica de TV (Sakai,1989) en perros con infarto anterior subagudo, y en preparaciones perfundidas de corazón de gato con infarto previo e isquemia periinfarto (Myerburg, 1982).

Un modelo experimental desarrollado previamente (Cinca,1994) mostró que la isquemia aguda en los bordes de un infarto crónico anteroseptal tenía un bajo potencial arritmogénico en cerdos, comparado con la isquemia aguda sola. Aunque esta conclusión podría estar aparentemente en contra de los hallazgos de anteriores estudios, hay varias consideraciones a tener en cuenta en el mencionado modelo experimental de reinfarto. En primer lugar, el área de isquemia aguda del reinfarto no fue medida directamente, el área en riesgo inducida por una ligadura sobre una oclusión previa de la arteria coronaria descendente anterior distal fue considerada como la diferencia entre las regiones en riesgo generadas separadamente por las oclusiones baja y alta. Así pues, la masa de miocardio isquémico inducida por la segunda oclusión no se determinó directamente. Por otra parte, la masa estimada de la región de isquemia aguda en los animales con infarto fue de 9.9 g. (10% de la masa ventricular), mientras que el tamaño de la región de isquemia aguda en cerdos sin infarto previo fue de

15±2% de la masa ventricular. El tamaño del área de isquemia aguda en los cerdos con infarto antiguo (10%) es significativamente más bajo que los resultados del presente estudio (20% y 18% en cada uno de los dos grupos). Estas diferencias en el tamaño del área isquémica pueden justificar la relativa baja incidencia de arritmias ventriculares del grupo de reinfarto en el modelo previo. Como se muestra en el presente estudio, el grupo de 5 cerdos con área isquémica periinfarto de menos del 10% de la masa ventricular también tuvo una incidencia de arritmias relativamente baja. Esto sugiere que una área isquémica pequeña no es arritmogénica, incluso si ésta asienta en los márgenes de un infarto previo.

## **2. FACTORES QUE DETERMINAN LA EXISTENCIA DE ARRITMIAS EN LA ISQUEMIA MIOCÁRDICA.**

En apoyo del concepto de que la localización del área de isquemia aguda es un factor de riesgo independiente para la severidad de las arritmias ventriculares del reinfarto, se han descartado otros factores que pueden determinar la incidencia de arritmias durante la isquemia miocárdica aguda: la frecuencia cardiaca, tensión arterial, el tamaño del miocardio isquémico, y el grado de reducción del flujo miocárdico.

### **2.1. Frecuencia cardiaca.**

Bolli et al, en un modelo canino experimental con 101 animales, demostraron que la frecuencia cardiaca se correlacionó positivamente con el número de extrasístoles ventriculares y con la aparición de TV y FV (Bolli,1986).

Schwartz et al, en su modelo de isquemia aguda en la arteria circunfleja en perros no anestesiados con infarto anterior antiguo también encontraron diferencias entre los animales que tuvieron FV espontánea y los que no la presentaron: el incremento de la frecuencia cardiaca tras la oclusión fue significativamente mayor en los perros que presentaron FV espontánea tanto durante el ejercicio como en reposo (Schwartz,1984).

En el presente estudio también se ha observado que, estudiando el grupo experimental en conjunto (42 cerdos), los animales con FV espontánea tuvieron una frecuencia cardiaca significativamente mayor a los 10 minutos de la oclusión coronaria que los cerdos sin FV:  $113 \pm 27$  lpm vs  $97 \pm 18$  lpm,  $p=0.039$ . Este hecho

sugiere la posibilidad de que la frecuencia cardiaca durante la isquemia puede ser uno de los factores decisivos en el desencadenamiento de arritmias ventriculares.

## **2.2. Extensión del área isquémica.**

Bolli et al también observaron que el tamaño del miocardio isquémico tuvo una correlación positiva con la existencia de FV pero presentó sólo una asociación débil con la extrasistolia ventricular o la TV (Bolli,1986).

Del mismo modo Furukawa et al en su modelo de isquemia sobre corazón canino con infarto previo observaron mayor tamaño del área isquémica en los animales con FV espontánea que en los que no la tuvieron, no hubo diferencias en la extensión del área isquémica respecto a la presencia o no de TV sostenida inducida (Furukawa,1991).

En el presente estudio, analizando el grupo total de animales, los cerdos que presentaron FV espontánea tuvieron un área de isquemia aguda mayor que los animales sin FV. Del mismo modo se observó una correlación positiva entre la extensión del área de isquemia aguda y el número de extrasístoles ventriculares espontáneos, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de TV sostenida espontánea ni inducida respecto al área de isquemia aguda. El tamaño crítico del área de isquemia aguda necesaria para la aparición de FV espontánea fue del 12.8% respecto a la masa ventricular total. En la mayoría de estudios de arritmias ventriculares en modelos de reinfarto el área de isquemia aguda se expresa en porcentaje respecto a la masa del ventrículo izquierdo (no respecto a la masa ventricular total), por lo que el valor absoluto es superior al del presente estudio. De este modo Bolli et al encontraron que la FV

espontánea no se desarrolló cuando el área de isquemia aguda era inferior al 28% de la masa del ventrículo izquierdo (Bolli, 1986).

### **2.3. Flujo miocárdico colateral.**

Bolli et al encontraron que el grado de flujo coronario colateral tuvo una fuerte correlación negativa con todas las formas de arritmias. La existencia de un bajo flujo colateral del lecho ocluido se asoció casi invariablemente a TV (4.9% de la perfusión de la zona no isquémica) y FV (3.5% de la perfusión), mientras que un mayor flujo colateral (17.1% en el grupo sin TV y 13% en el grupo sin FV) previno esas arritmias (Bolli,1986).

Del mismo modo otros autores habían observado que las colaterales preexistentes influyeron en la incidencia y distribución de las arritmias ventriculares precoces de la isquemia. En series de experimentos se observó la distribución bimodal de las arritmias ventriculares en la fase temprana de la isquemia (primeros 30 minutos): Fase Ia y Ib. Se estudió la distribución de las arritmias ventriculares según si los animales tenían o no colaterales. La distribución en las fases Ia y Ib fue menos marcada en animales con colaterales. Además los animales sin colaterales tuvieron más extrasístoles ventriculares que los animales con colaterales (Kaplinsky,1979). En el presente estudio en ambos grupos de cerdos se hallaron grados de hipoperfusión similares ( $3\pm 2\%$  y  $5\pm 2\%$  de actividad específica de Tc-Tetrofosmín) sin encontrarse diferencias significativas entre los dos grupos. De esta manera podemos descartar en este estudio que los animales con infarto crónico hayan podido desarrollar circulación colateral en la zona perinfarto, y que este hecho pudiera influenciar sobre las arritmias

ventriculares del grupo I (isquemia aguda periinfarto). Por otra parte, ya que el grado de hipoperfusión miocárdica en la región de isquemia aguda fue similar en los dos grupos de cerdos, esto indica que el menor potencial arritmogénico del grupo II (isquemia a distancia del infarto) tampoco puede ser atribuido a la existencia de flujo coronario colateral significativo hacia la región de isquemia aguda. La circulación coronaria colateral es escasa en cerdos sanos (Schaper,1971) y en cerdos con oclusión coronaria aguda (White,1989).

La perfusión miocárdica evaluada con la actividad de agentes marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  se correlaciona fuertemente con el flujo miocárdico medido por microesferas radiactivas durante la oclusión coronaria en cerdos (Becker,1983-Mousa,1990)

#### **2.4. Condiciones hemodinámicas basales.**

Teniendo en cuenta la serie completa, los dos grupos de cerdos tenían frecuencias cardíacas similares tanto en situación basal y durante la isquemia, además la cantidad de tejido infartado e isquémico fue similar. Por tanto este hallazgo indica que dichos factores no han determinado el diferente patrón arritmogénico observado en los dos grupos experimentales. Además, el hecho de que tampoco hubiera diferencias en otros datos hemodinámicos basales ente los dos grupos: la presión de llenado del ventrículo izquierdo, la  $dP/dt$  del ventrículo izquierdo, y la masa ventricular total, indica que las diferencias en la arritmogénesis no pueden ser explicadas por la existencia de diferentes grados de disfunción ventricular.

### **3. MECANISMO ELECTROFISIOLÓGICO SUBYACENTE A LA DIFERENTE INCIDENCIA DE ARRITMIAS VENTRICULARES.**

El mecanismo responsable de la mayor incidencia de las arritmias espontáneas e inducidas eléctricamente en el grupo de la isquemia alrededor del infarto previo no es conocido. Existen evidencias indirectas que sugieren que las alteraciones electrofisiológicas, estructurales, y neurales producidas en el miocardio alrededor de la región necrótica pueden producir trastornos en las propiedades eléctricas activas y pasivas de las células, los cuales pueden interaccionar con las alteraciones generadas por nuevos episodios isquémicos y de esta forma desarrollar arritmias ventriculares.

Una zona de isquemia aguda alrededor de una cicatriz da lugar a poblaciones celulares con una amplia dispersión de la duración del potencial de acción y del potencial transmembrana, lo cual produce una consiguiente dispersión de la refractariedad y una conducción anormal del impulso que puede proporcionar vías de reentrada (Myerburg,1982-Kimura,1988). Estos hallazgos sugieren la posibilidad de que una microreentrada sea responsable de las arritmias ventriculares. El mecanismo de reentrada también se ha sugerido para explicar las taquiarritmias ventriculares en perros con un infarto de cara anterior de 7 días de evolución sometidos a una isquemia aguda periinfarto, porque se registró actividad fragmentada continua en el endocardio de la zona limítrofe entre la isquemia aguda y la cicatriz (Sakai,1989). En el presente estudio, el grupo de isquemia a distancia (oclusión aguda sobre la arteria circunfleja en un corazón con un infarto de cara anterior) no tiene este solapamiento, ya que existe un miocardio sano entre estas dos zonas (isquemia aguda y necrosis). Este hecho podría ser

un factor que determinase la diferencia de arritmias ventriculares entre los dos grupos experimentales.

Se han observado alteraciones en el número y la distribución de las *gap junctions* celulares en la zona periinfarto (Severs,1994) y éstas pueden afectar a la conductividad. Como la isquemia miocárdica disminuye la conductividad de las *gap junctions*, la aparición de isquemia en la zona periinfarto puede generar depresión heterogénea de la propagación del impulso, y de este modo favorecer arritmias reentrantes (Janse,1992).

Un factor responsable de la heterogeneidad eléctrica es la heterogeneidad en la distribución de la inervación autonómica, específicamente la heterogeneidad simpática. El infarto de miocardio causa denervación simpática y colinérgica en una banda de miocardio normal alrededor de la región necrótica en humanos (Stanton, 1991), perros (Barber, 1985-Minardo 1988-Saeki,1993), y cerdos (Cinca 1994). Se han descrito algunas zonas de denervación periinfarto en corazón de perro con un infarto crónico que pueden desarrollar hipersensibilidad postdenervación. Dichas zonas se caracterizan por una mayor reducción del periodo refractario bajo infusión de norepinefrina e isoproterenol (Kammerling,1987), o por el desarrollo de postpotenciales tempranos de mayor amplitud inducidos por cloruro de cesio durante infusión de norepinefrina (Stanton,1991). Así pues, la hipersensibilidad postdenervación es capaz de crear heterogeneidad electrofisiológica y también ser el sustrato de efectos heterogéneos de fármacos, por lo que dichas alteraciones pueden ser proarrítmicas. También se ha descrito que la denervación simpática producida por un infarto transmural aumenta la inducción eléctrica de TV y FV durante la estimulación simpática (Herre, 1988). A pesar de todo, el papel de la

hipersensibilidad postdenervación periinfarto en la inducción de arritmias en el reinfarto necesita ser confirmado ya que otro estudio (Cinca, 1989) ha mostrado que la denervación producida por una aplicación pericoronaria de fenol, procedimiento que causa denervación miocárdica adrenérgica y colinérgica, disminuyó las arritmias en la isquemia aguda. También en otras especies animales, la denervación cardíaca simpática protegió contra las arritmias de la isquemia aguda (Schwartz 1980, 1984-Schaal, 1969-Ebert, 1970- Fowles, 1974). En el estudio de Schwartz et al en perros no anestesiados con isquemia aguda sobre un infarto de un mes de evolución se observó que el grupo con denervación previa del ventrículo izquierdo (estelectomía izquierda) desarrolló menos episodios de FV durante la isquemia aguda, tanto en reposo (Schwartz, 1980) como en ejercicio (Schwartz, 1984) comparados con el grupo control (perros sin estelectomía izquierda). También se ha descrito que perros con infarto transmural inducido por embolización con látex (Inoue, 1987) mostraron hipersensibilidad simpática, pero no son más vulnerables a la inducción eléctrica de FV durante la estimulación simpática y la infusión de norepinefrina.

La isquemia aguda estimula fibras nerviosas aferentes tanto simpáticas como parasimpáticas. Un factor determinante en la protección contra la FV estaría asociada con reflejos vagales dominantes producidos por la isquemia aguda, mientras que la susceptibilidad para la FV está relacionada con reflejos simpáticos dominantes. Después de la oclusión de la arteria circunfleja pueden activarse receptores vagales, como ocurre en el modelo canino donde un gran número de dichos receptores existe en la pared inferior del ventrículo izquierdo.

Por otro lado, la activación de reflejos simpáticos es un factor condicionante en el incremento de la frecuencia cardíaca y por tanto favorecedor

de arritmias ventriculares. Este último factor podría relacionarse con el resultado de hallar en nuestro estudio una correlación positiva entre la frecuencia cardiaca a los 10 minutos de oclusión y la presencia de FV.

Estudios previos experimentales de isquemia aguda añadida a un infarto previo (Garan,1988-Furukawa,1991- Myerburg,1982-Sakai,1989) han descrito una incidencia de TV sostenida y FV inducidas eléctricamente del orden del 10% al 56% y del 30% al 67% respectivamente, utilizando en el protocolo de estimulación dos o tres extraestímulos. Estos datos son consistentes con los hallados en nuestro estudio (incidencia de TV sostenida 65% en el grupo I y 28% en el grupo II; incidencia de FV 18% en el grupo I y 33% en el grupo II). Dennis et al observaron las diferencias anatómicas y electrofisiológicas en el miocardio con un infarto crónico experimental cuando se inducían TV o FV por estimulación ventricular programada. El estudio se realizó en un modelo canino con un infarto de cara anterior de 7-21 días de evolución. Comparados con los animales con FV inducible, los animales con TV inducible tenían tiempos de activación epicárdicos más largos en ritmo sinusal ( $127\pm 8$  mseg vs  $91\pm 8$  mseg), tamaño del infarto mayor ( $18\pm 2\%$  vs  $11\pm 2\%$ ) y haces de músculo viable de mayor tamaño en el borde del infarto ( $2.4\text{ mm}\pm 0.2$  vs  $1.8\pm 0.2$ ) (Dennis,1989). El retraso en la activación ventricular era más notable en las zonas haces de músculo viable tortuosamente interconectadas, y cuando no se observaba retraso en la activación la zona borde del infarto era menos irregular y con menos interconexiones de los haces de músculo viable. Estas interconexiones tortuosas de los haces musculares atrapados en la cicatriz podrían explicar el retraso en la conducción, el cual es un factor anatómico en la génesis de las arritmias. De igual modo en el presente estudio, las alteraciones electrofisiológicas que se producen en la zona

limítrofe de la necrosis sobre la que se añade una isquemia aguda (animales del grupo I) explicarían la mayor incidencia de TV sostenida inducida eléctricamente en dicho grupo de animales. Se produciría por tanto una mayor irregularidad anatómica y electrofisiológica en la zona borde del infarto. Dicha circunstancia no se produciría en animales del grupo II ya que en ellos existe miocardio sano entre la zona del infarto anterior y la zona de isquemia aguda en el territorio de la arteria circunfleja.

#### **4. COMPARACIÓN ANATÓMICA ENTRE LA OCLUSIÓN CORONARIA DE LA ARTERIA CIRCUNFLEJA Y DE LA ARTERIA DESCENDENTE ANTERIOR.**

Existe un estudio previo en el que se compara el tamaño del infarto de miocardio producido por la oclusión permanente de la arteria descendente anterior media o de la arteria circunfleja en perros anestesiados. Los infartos producidos por la oclusión de la descendente anterior fueron relativamente mayores respecto al lecho arterial ocluido (52% vs 32%,  $p < 0.05$ ). Para los animales con tamaño de lecho arterial ocluido del rango del 20-35% del ventrículo izquierdo, la presión arterial ( $122 \pm 8$  vs  $116 \pm 13$  mmHg) y la frecuencia cardíaca ( $148 \pm 11$  vs  $137 \pm 6$  lpm) a los 10-20 minutos después de la oclusión no fue significativamente diferente para los animales de los dos grupos. Pero el flujo colateral en la región ocluida, medido con microesferas radiactivas, fue aproximadamente 50% más bajo después de la oclusión de la arteria descendente anterior (Becker, 1983). En este estudio los animales fueron sacrificados 3-10 días después de la oclusión y no se realizaron registros de las arritmias ventriculares en la fase aguda. Se sugirieron tres hipótesis que podrían explicar la diferencia entre el flujo colateral de la región ocluida de las dos arterias:

- a) Las diferencias entre las fuerzas intramiocárdicas que inhiben el flujo colateral (la pared anterior tiene mayor tensión de pared regional que la pared posterior).
- b) La resistencia vascular de las colaterales en la dirección de su flujo (la resistencia de las colaterales tanto desde la arteria circunfleja o coronaria derecha hacia la descendente anterior es superior que no en dirección opuesta)
- c) La arteria circunfleja podría recibir colaterales más grandes o más numerosas desde otras arterias coronarias, particularmente la coronaria derecha.

En el presente estudio no hemos podido constatar este desequilibrio en el flujo colateral a las regiones de isquemia aguda entre los dos grupos. La actividad específica de Tc-Tetrofosmín de las muestras de los dos grupos no mostraron diferencias.

## **5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.**

La comparación de la incidencia de arritmias ventriculares en la isquemia aguda tras la oclusión de la arteria circunfleja o de la descendente anterior no se ha analizado previamente en el modelo porcino. Dicha diferencia entre los dos grupos podría ser explicada por el hecho de que la oclusión de la arteria circunfleja es propiamente menos arritmogénica que la ligadura de la descendente anterior en corazones sanos. En otras palabras, la localización de la isquemia aguda respecto a la necrosis antigua (periinfarto o a distancia) podría no ser un factor determinante de las arritmias, sino que podría depender de propiedades intrínsecas dependientes de la arteria ocluida y causante de la isquemia aguda. En el presente estudio esta situación parece poco probable debido a la gran comparabilidad que existe entre los dos grupos en cuanto a los parámetros hemodinámicos, en la extensión del área isquémica o en el flujo colateral.

Nuestro modelo podría incluir otro diseño consistente en otros dos grupos: uno con el infarto antiguo en la región de la arteria circunfleja y la isquemia aguda a distancia (ligando la descendente anterior), y el otro con la isquemia aguda en la zona periinfarto (ligando la arteria circunfleja proximalmente a la primera oclusión). De este modo se eliminaría el papel que pudiese jugar la localización de la necrosis antigua en la arritmogénesis. Tiene el inconveniente que técnicamente plantea muchas dificultades ya que las adherencias y pericarditis que se producen tras la primera intervención, y en este supuesto en el surco aurículo-ventricular, harían muy dificultosa la segunda ligadura sobre la arteria circunfleja con el riesgo consiguiente de perforación de la aurícula izquierda y la muerte del animal de experimentación.

Para obviar la influencia del sistema nervioso autonómico, el modelo del presente estudio podría ser usado en preparaciones con corazón neuralmente

descentralizado realizando una ligadura del nervio vago cervical y de los nervios simpáticos que salen del ganglio estrellado (*ansae subclaviae*). Los reflejos simpáticos o parasimpáticos no influirían en la incidencia de arritmias ventriculares.

## **6. IMPLICACIONES CLÍNICAS.**

Las arritmias potencialmente letales en humanos ocurren más frecuentemente en personas que tienen de una lesión isquémica previa y

presunción o evidencia de isquemia aguda reciente o transitoria (Myerburg,1982). Este escenario es una entidad clínica cada día más frecuente debido a la progresiva reducción de la tasa de mortalidad de un primer episodio de infarto de miocardio. Nuestro modelo imita esta situación patológica en la cual ocurren arritmias ventriculares malignas en el hombre.

La extrapolación de los hallazgos del presente estudio a la fisiopatología humana está limitada por las diferencias interespecies, pero hay algunas circunstancias que apoyan el concepto que las alteraciones electrofisiológicas en cerdos pueden tener una correspondencia clínica. Entre estas circunstancias se encuentran las similitudes en los cambios evolutivos del electrocardiograma inducidos por la isquemia aguda en humanos y en cerdos (Cinca,1980), y el hecho que ambas especies desarrollan infartos transmurales comparables después de una ligadura coronaria permanente (Cinca,1995) debido a que el animal sano tiene un corazón con una circulación colateral pobremente desarrollada (Schaper,1971). Este hecho contrasta con el corazón del perro, el cual tiene abundantes colaterales y desarrolla infartos no transmurales (Garan,1988). Así pues, pacientes con un infarto de miocardio previo que sufren un nuevo episodio isquémico en los bordes de dicho infarto pueden tener un alto riesgo de arritmias ventriculares en la fase aguda.

Las observaciones realizadas por Schuster et al son las únicas que han analizado comparativamente las consecuencias clínicas de la isquemia en la zona del infarto y la isquemia a distancia del infarto. Incluyeron una serie de 20 pacientes con autopsia (Schuster,1980) con infartos de miocardio fatales que presentaron angina postinfarto precoz divididos en dos grupos según la localización de las alteraciones electrocardiográficas en la crisis anginosa:

cambios del segmento ST en las derivaciones de la necrosis o a distancia del infarto. En contraste con los hallazgos del presente estudio, los pacientes con isquemia a distancia mostraron más mortalidad debido a arritmias ventriculares. Pero no se determinaron otros factores significativos como el tamaño y la localización exacta del área de isquemia aguda. Por otra parte, en un estudio posterior de seguimiento clínico de los mismos autores (Schuster, 1981), sobre 70 pacientes con angina precoz postinfarto, los pacientes con isquemia a distancia tenían infartos mayores, función ventricular más deprimida, y mayor mortalidad. Estos autores sugieren que en el marco clínico de la angina postinfarto precoz, la isquemia en la zona del infarto indicaría infarto incompleto con isquemia que continúa en el mismo lecho vascular. Por contra, una isquemia a distancia significaría la afectación de un lecho vascular nuevo distante amenazado. El modelo del presente estudio difiere en el hecho de que imita la situación clínica de pacientes con un infarto transmural cicatrizado quienes, después de un intervalo libre, sufren un segundo episodio coronario en un vaso previamente no afectado. En estas circunstancias, el efecto arritmogénico de la isquemia en la zona periinfarto sería mayor que el de la isquemia a distancia cuando el tamaño del miocardio isquémico en ambas circunstancias fuese comparable.

## **CONCLUSIONES**

- 1) La isquemia aguda periinfarto en el modelo porcino es más arritmogénica que la isquemia aguda a distancia de un infarto antiguo.
  
- 2) El distinto patrón arritmogénico de los dos grupos experimentales no se explica por diferencias en los parámetros hemodinámicos, en la extensión del área isquémica o en el flujo colateral.

**RESUMEN**

**Introducción:**

El miocardio alrededor de una cicatriz de infarto experimenta alteraciones a nivel electrofisiológico y neuro-autonómico que pueden interactuar con un nuevo episodio isquémico para generar arritmias. De este modo, una isquemia periinfarto puede llegar a ser más arritmogénica que una isquemia a distancia de la zona del infarto, pero este hecho es desconocido.

**Objetivos:**

- 1) Creación de un modelo experimental de infarto crónico sobre el que se realiza una isquemia aguda.
  
- 2) Analizar la influencia de la localización de la isquemia aguda sobre el patrón de arritmias ventriculares durante la misma.
  
- 3) Estudiar el papel de los factores hemodinámicos, extensión de la isquemia y flujo colateral en la génesis de arritmias ventriculares.

**Hipótesis:**

La localización de una isquemia aguda en un corazón con necrosis previa, ya sea a distancia de la misma o en la zona periinfarto, influirá en el patrón de arritmias ventriculares.

**Métodos:**

El estudio se realizó en 42 animales de experimentación (cerdos) con un infarto de miocardio de 1 mes de antigüedad que se provocó con una ligadura permanente de la arteria descendente anterior distal. Posteriormente se llevó a cabo una reoclusión coronaria a nivel de la arteria descendente anterior proximal (grupo I: isquemia periinfarto, n=21), o bien a nivel de la arteria circunfleja (grupo II: isquemia a distancia, n=21). Se analizaron las arritmias ventriculares durante 60 minutos tras la reoclusión y durante estimulación eléctrica programada. Se midió el tamaño del infarto, y la hipoperfusión del área ocluida fue estimada registrando la actividad de  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmín.

**Resultados:**

El peso del área de isquemia aguda ( $23\pm 9$  versus  $21\pm 9$  g), del área de necrosis ( $10\pm 6$  versus  $10\pm 3$  g), la presión arterial sistólica, la frecuencia cardiaca, la presión basal ventricular izquierda, el pico dP/dt y la actividad del radiotrazador en el área ocluida ( $3\pm 2\%$  versus  $5\pm 2\%$  de tejido normal) fueron comparables entre los dos grupos. El grupo I (isquemia periinfarto) presentó más extrasístoles ventriculares (mediana 136 versus 59,  $p=0.008$ ), mayor incidencia de TV sostenida espontánea (57% versus 19%,  $p=0.02$ ) y de FV espontánea (76% versus 47%,  $p=0.05$ ), y más inducibilidad eléctrica de TV sostenida (65% versus 28%,  $p=0.03$ ), pero una inducción eléctrica similar de FV, comparado con el grupo II (isquemia a distancia).

**Conclusiones:**

1) La isquemia aguda periinfarto en el modelo porcino es más arritmogénica que la isquemia aguda a distancia de un infarto antiguo.

2) El distinto patrón arritmogénico de los dos grupos experimentales no se explica por diferencias en los parámetros hemodinámicos, en la extensión del área isquémica o en el flujo colateral.

**BIBLIOGRAFÍA**

Adhar GC, Larson LW, Bardy GH, et al. Sustained ventricular arrhythmias: Differences between survivors of cardiac arrest and patients with recurrent sustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:159-165.

Agarwal JB, Naccarella FF, Weintraub WS, Helfant RH. Sinus rhythm mapping in healed experimental myocardial infarction: Contrasting activation patterns for inducing ventricular tachycardia versus fibrillation. *Am J Cardiol* 1985; 55:1601-1607.

Aidonidis I, Metz J, Gerstheimer F, Kubler W, Brachmann J. Significance of cardiac innervation on spontaneous ventricular arrhythmias elicited by left stellate ganglion stimulation in dogs 4 days after myocardial infarction: comparison of two experimental models. *Basic Res Cardiol* 1993; 88(2): 155-66.

Asano Y, Davidenko JM, Baxter WT, Gray RA, Jalife J. Optical mapping of drug-induced polymorphic arrhythmias and torsade de pointes in the isolated rabbit heart. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(4):831-42.

Avrikan M, Ibuki C. Reperfusion-induced arrhythmias: A role for washout of extracellular protons?. *Circ Res* 1992;71:1429-1440.

de Bakker JMT, van Capelle FJL, Janse MJ, Wilde AAM, Coronel R, Becker AE, et al. Reentry as a cause of ventricular tachycardia in patients with chronic ischemic heart disease: electrophysiologic and anatomic correlation. *Circulation* 1988;77,3,589-606.

de Bakker JMT, Coronel R, Tasseron S, et al. Ventricular tachycardias in the infarcted Langendorff-perfused human heart: Role of the arrangement of surviving cardiac fibers. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1594-1607.

Barber MJ, Mueller TM, Davies BG, Gill RM, Zipes DP. Interruption of sympathetic and vagal-mediated afferent responses by transmural myocardial infarction. *Circulation* 1985;72:623-631.

Bardají A, Cinca J, Wörner F, Shoenberger A. Effects of anaesthesia on acute ischaemic arrhythmias and epicardial electrograms in the pig heart in situ. *Cardiovasc Res* 1990;3:227-231.

Bardy GH, Ungersleider RM, Smith WM, et al. A mechanism of torsades de pointes in a canine model. *Circulation* 1983;67:52-59.

Bardy GH, Olson WH: Clinical characteristics of spontaneous-onset sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in survivors of cardiac arrest. In Zipes DP, Jalife J, eds: *Cardiac Electrophysiology: From Cell to bedside*. WB Saunders Company, Philadelphia 1990, p.480.

Becker L, Schuster E, Jugdutt B, Huthis G, Bulkley BH. Relationship between myocardial infarct size and occluded bed size in the dog: difference between left anterior descending and circumflex coronary artery occlusions. *Circulation* 1983;67:549-557.

Behar S, Reicher-Reiss H, Shechter M, Rabinowitz B, Kaplinsky E, Abinader E, et al. Frequency and prognostic significance of secondary ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction. SPRINT Study Group. *Am J Cardiol*. 1993 Jan 15; 71(2): 152-6.

Bernier M, Curtis MJ, Hearse DJ. Ischemia-induced and reperfusion-induced arrhythmias: importance of heart rate. *Am J Physiol*. 1989 Jan;256(1 Pt 2):H21-31.

Birnbaum Y, Sclarovsky S, Ben Ami R, Rechavia E, Strasberg B, Kusinec J, et al. Polymorphous ventricular tachycardia early after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 71(8): 745-9.

Bolli R, Fisher DJ, Entman ML. Factors that determine the occurrence of arrhythmias during acute myocardial ischemia. *Am Heart J*. 1986; 111:261-270.

Braasch W, Gudbjarnason S, Puri PS, Ravens KG, Bing RJ. Early changes in energy metabolism in the myocardium following acute coronary artery occlusion in anesthetized dogs. *Circ Res* 1968;23:429-438.

Camm J, Redwood SR. Periinfarction arrhythmias, en *Cardiac arrhythmia: Mechanisms, diagnosis, and management*. Williams and Wilkins. 1995; 60:1239-1252.

Campbell RW, Murray A, Julian DG. Ventricular arrhythmias in first 12 hours of acute myocardial infarction. *Br Hear J* 1981; 46:351-7

Cardinal R, Vermeulen M, Shenasa M, Roberge F, Page P, Heile F, et al. Anisotropic conduction and functional dissociation of ischemic tissue during reentrant ventricular tachycardia in canine myocardial infarction. *Circulation* 1988;77:1162-1176.

Chiriboga D, Yarzebski J, Goldberg RJ. Temporal trends (1975 through 1990) in the incidence and case-fatality rates of primary ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction, a community wide perspective. *Circulation* 1994;89:998-103.

Cinca J, Janse MJ, Morena H, Candell J, Valle V, Durrer D. Mechanism and time course of early electrical changes during acute coronary artery occlusion. An Attemp to correlate the early ECG changes in man to the cellular electrophysiology in the pig. *Chest* 1980; 77: 499-505.

Cinca J. Bases fisiopatológicas de las arritmias de la isquemia y reperfusión coronaria. *Rev Esp Cardiol* 1988; 41(4):244-253.

Cinca J, Bardají A, Salas-Caudevilla A. Ventricular arrhythmias and local electrograms after chronic regional denervation of the ischaemic area in the pig heart. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:225-232.

Cinca J, Worner F, Bardají A, Salas Caudevilla A, Soler Soler J. Induced ventricular arrhythmias in regionally denervated porcine heart with healed myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 1991; 25(7): 586-93

Cinca J, Worner F, Carreño A, Bardají A, Salas-Caudevilla A, Soler Soler J. Reperfusion arrhythmias after chronic regional denervation of the ischaemic myocardium in pigs. *Cardiovasc Res* 1992 Oct;26(10):962-7.

Cinca J. Arritmias de perfusión durante la trombolisis coronaria: ¿realidad clínica o curiosidad experimental? *Rev Esp Cardiol* 1992;45 [supl.2]:60-65.

Cinca J, Bardají A, Carreño A., Mont LI, Worner F, Bosch R, Soldevilla A, Soler Soler J. Low incidence of ventricular arrhythmias induced by ischaemia at the borders of a chronic infarct in a model with local postinfarction denervation. *Cardiovasc Res* 1994; 28:1018-1024.

Cinca J, Bardají A, Carreño A, Mont LI, Bosch R, Soldevilla A, Tapias A, Soler-Soler J. ST segment elevation at the surface of a healed transmural myocardial infarction in pigs. Conditions for passive transmission from the ischemic peri-infarction zone. *Circulation* 1995;91:1552-1559.

Cinca J, Warren M, Carreño A, Tresánchez M, Armadans LI, Gómez P et al. Changes in myocardial electrical impedance induced by coronary artery occlusion in pigs with and without preconditioning. Correlation with local ST-segment potential and ventricular arrhythmias. *Circulation* 1997; 96: 3.079-086

Cinca J, Warren M, Rodríguez-Sinovas A, Tresánchez M, Carreño A, Bragós R et al. Passive transmission of ischemic ST segment changes in low electrical resistance myocardial infarct scar in the pig. *Cardiovasc Res* 1998; 40: 103-112

Coronel R, Wilms-Shopman FJG, Opthof T, Schaap-herder AFM, Van Capelle FJL, Janse MJ. Injury current and gradients of diastolic stimulation threshold, TQ potential, and extracellular potassium concentration during acute regional ischemia in the isolated perfused pig heart. *Circ Res* 1991;68:1241-1249.

Coronel R, Wilms-Shopman FJG, Pthof T, Cinca J, Fiolet JW, Janse MJ. Reperfusion arrhythmias in isolated perfused pig hearts. Inhomogeneities in extracellular potassium, ST and TQ potentials, and transmembrane action potentials. *Circ Res* 1992 Nov;71(5):1131-42

Corr P.B, Sobel BE. Amphiphilic lipid metabolism and ventricular arrhythmias. En: Parrat J.R., ed. Early arrhythmias resulting from myocardial ischemia. mechanism and prevention by drugs. Londres. MacMillan Press Ltd, 1982; 199-218.

Cranefield, P.F. The Conduction of The cardiac Impulse: the Slow Response and Cardiac Arrhythmias. Futura Publishing Company, Mt.Kisko, New York:1975.

Cranefield PF. Action potentials, afterpotentials and arrhythmias. Circ Res 1977;41:415-425

Davidenko JM. Spiral wave Activity: A possible Common mechanism for Polymorphic and monomorphic Ventricular Tachycardias. J Cardiovasc Electrophysiol 1993, Vol 4;730-746.

Dennis RA, Richards DA, Waywood JA, Yung T, Kam Ch A, Ross DL, Uther JB. Electrophysiological and anatomic differences between canine hearts with inducible ventricular tachycardia and fibrillation associated with chronic myocardial infarction. Circ Res 1989; 64:155-166.

Downar E, Janse MJ, Durrer D. The effect of acute coronary occlusion on subepicardial transmembrane potentials in the intact porcine heart. Circulation 1977;65(2):217-224.

Dubois CI, Pierard LA, Smets JF, Foidart G, Kulbertus HE. Sustained ventricular tachycardia in the acute phase of myocardial infarction. *Circulation* 1986; 74 Supl 2:44.

Ebert PA, Vanderbeek RB, Allgood RJ, Sabiston DC. Effect of chronic cardiac denervation against arrhythmias of myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 1970;4:141-147.

Eldar M, Sieverner Z, Goldbourt U, Riecher-Reiss H, Kaplinsky E, Baehar S. SPRINT study group. Primary ventricular tachycardia in acute myocardial infarction: Clinical characteristics and mortality. *Ann Intern Med* 1992;117:31-36.

El-Sherif N, Mehra R, Gough WB, Zeiler RH. Ventricular activation patterns of spontaneous and induced ventricular rhythms in canine one-day-old myocardial infarction. *Circ Res* 1982;51:152-166.

Farré J, Moro C. *Arritmias Cardíacas: Fundamentos y Opciones Terapéuticas*. Sanofi Winthrop. 1992

Fiol Sala M, Marrugat J, Bergadá García J, Guindo Soldevilla J, Bayes de Luna A. Características diferenciales de las arritmias ventriculares precoces tras un infarto de miocardio en pacientes con y sin fibrilación ventricular. *Rev Esp Cardiol* 1994; 47: 165-172.

Friedrich R, Hirche HJ, Kebbel U, Zylka V, Bissig R. Changes of extracellular Na, K, Ca, and H of the ischemic myocardium in pigs. *Basic Res Cardiol* 1981;76:453-456.

Fowles R, Sang CTM, Lundy PM, Ahuja SP, Calhoun H. Experimental coronary artery ligation in conscious dogs six months after bilateral cardiac sympathectomy. *Am Heart J* 1974;88:748-757.

Furukawa T, Moroe K, Mayrovitz HN, Sampsel R, Furukawa N, Myerburg RJ. Arrhythmogenic effects of graded coronary blood flow reductions superimposed on prior myocardial infarction in dogs. *Circulation* 1991; 84(1): 368-77.

Garan H, McComb JM, Ruskin JN. Spontaneous and electrically induced ventricular arrhythmias during acute ischemia superimposed on 2 week old canine myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11:603-11.

Gettes LS, Cascio WE. Effect of acute ischemia on cardiac electrophysiology. In Fozzard HA, Haber E, Jennings RB, et al (eds): *The Heart and Cardiovascular System*, 2<sup>nd</sup> ed. New York, Raven Press, 1992, p. 2021-2054.

Gray RA, Jalife J, Panfilov AV, Baxter WT, Cabo C, Davidenko JM et al. Non-stationary vortex-like reentry as a mechanism of polymorphic ventricular tachycardia in the isolated rabbit heart. *Circulation* 1995;91:2454-2469.

Gressin V, Louvard Y, Pezzano M, Lardoux H. Holter recording of ventricular arrhythmias during intravenous thrombolysis for acute myocardial infarction.

Am J Cardiol 1992 Jan 15;69(3):152-9.

de Groot JR, Wilms-Schopman FJ, Opthof T, Remme CA, Coronel R. Late ventricular arrhythmias during acute regional ischemia in the isolated blood perfused pig heart. Role of electrical cellular coupling. Cardiovasc Res 2001;50(2):362-72.

Gross GJ, Auchampach JA. Blockade of ATP-sensitive potassium channels prevents myocardial preconditioning in dogs. Circ Res 1992 Feb;70(2):223-33.

Hagar JM, Hale SL, Klonar RA. Effect of preconditioning ischemia on reperfusion arrhythmias after coronary artery occlusion and reperfusion in the rat. Circ Res 1991 Jan;68(1):61-8.

Harris L, Downar E, Michleborough L., et al. Activation sequence of ventricular tachycardia: endocardial and epicardial mapping studies in the human ventricle. J Am Coll Cardiol 1987; 10:1040-1047.

Herre JM, Wetstein L, Lin Y, Mills AS, Dae M, Thames MD. Effect of transmural versus nontransmural myocardial infarction on inducibility of ventricular arrhythmias during sympathetic stimulation in dogs. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:414-421.

Hill JL, Gettes LS. Effect of acute coronary artery occlusion on local myocardial extracellular K activity in swine. *Circulation* 1980; 61: 768-778.

Hirche HJ, Franz CHR, Bös L, Bissing R, Lang R, Schramm M. Myocardial extracellular K and H increase and noradrenaline release as possible cause of early arrhythmias following acute coronary artery occlusion in pigs. *J Moll Cell Cardiol* 1980; 12: 579-593.

Ibuki C, Hearse DJ, Avkirann M. Rate of reflow and reperfusion induced arrhythmias : studies with dual coronary perfusion. *Cardiovasc Res* 1992 Apr;26(4):316-23.

Inoue H, Murakawa Y, Toda I, et al. Epicardial activation pattern of torsades de pointes in canine hearts with quinidine-induced long QTU interval but without myocardial infarction. *Am Heart J* 1986;111:1080-1087.

Inoue H, Zipes DP. Results of sympathetic denervation in the canine heart: supersensitivity that may be arrhythmogenic. *Circulation* 1987;75:877-887.

Jalife J, Gray R. Drifting vortices of electrical waves underlie ventricular fibrillation in the rabbit heart. *Acta Physiol Scand* 1996;157:123-131.

Janse MJ, Cinca J, Morena H, Fiolet JWT, Kléber AG, De Vries GP, Becker AE, Durrer D. The "border zone" in myocardial ischemia. An electrophysiological, metabolic and histochemical correlation in the pig heart. *Circ Res* 1979;44:576-588.

Janse MJ, van Capelle FJL, Morsink H, Kleber AG, Wilms-Schopman F, Cardinal R, D'Alnoncourt CN, Durrer D. Flow of "injury" current and patterns of excitation during early ventricular arrhythmias in acute regional myocardial ischemia in isolated porcine and canine hearts. Evidence for two different arrhythmogenic mechanisms. *Circ Res* 1980;47:151-165.

Janse MJ, Wit AL. Electrophysiological Mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction. *Physiol Rev*; 1989; Vol 69,nº4 :p 1049-1169.

Janse MJ, Kleber AG. Propagation of electrical activity in ischemic and infarcted myocardium as the basis of ventricular arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1992;3:77-87.

Janse MJ, Wilms-Schopman FJG, Coronel R. Ventricular fibrillation is not always due to multiple wavelet reentry. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995, Vol.6,pp.512-521.

Jennings RB, Ganote CE. Structural changes i myocardium during acute ischemia. Circ Res 1974;34 and 35,suppl II:156-168.

Jennings R.B., Ganote C.E. Mitochondrial structure and function in acute myocardial ischemic injury. Circ Res 1976; supl 1. 82-84.

Jeremy RW, Links JM, Becker LC. Progressive failure of coronary flow during reperfusion of myocardial infarction: documentation of the no reflow phenomenon with positron emission tomography. J Am Coll Cardiol 1990 Sep;16(3):695-704.

Josephson ME, Horowitz LN, Farshidi A, Kastor JA. Recurrent sustained ventricular tachycardia. I. Mechanisms. Circulation 1978;57:431-440.

Josephson ME, Gottlieb CD. Ventricular tachycardias associated with coronary artery disease. In Zipes DP, Jalife J, eds: Cardiac Electrophysiology: From Cell to bedside. WB Saunders Company, Philadelphia 1990.

Josephson ME. Muerte cardiaca súbita. Ed. Jims 1994.

Kammerling JJ, Green FJ, Watanabe AM, et al. Denervation supersensitivity of refractoriness in noninfarcted areas apical to transmural myocardial infarction. Circulation 1987;76:383-393.

Kaplinsky E, Ogawa S, Balke CW, Dreifus LS. Two periods of early ventricular arrhythmia in the canine acute myocardial infarction model. *Circulation* 1979;60:397-403.

Katzung BG, Hondeghem LM, Grant AO. cardiac ventricular automaticity induced by current of injury. *Pfluegers Arch* 1975;360:193-197.

Kimura S, Bassett AL, Cameron JS, Huikuri H, Kozlovskis PL, Myerburg RJ. Cellular electrophysiological changes during ischemia in isolated, coronary-perfused cat ventricle with healed myocardial infarction. *Circulation* 1988; 78:401-406.

Kleber AG, Janse MJ, Wilms-Schopmann FJG, Wilde AAM, Coronel R. Changes in conduction velocity during acute ischemia in ventricular myocardium of the isolated porcine heart. *Circulation* 1986;73(1):189-198.

Kleber AG, Rieger CB, Janse MJ. Extracellular K and H shifts in early ischemia: mechanisms and relation to changes in impulse propagation. *J Mol Cell Cardiol* 1987;19(supp V):35-44.

Kleber AG, Riegger CB, Janse MJ. Electrical uncoupling and increase of extracellular resistance after induction of ischemia in isolated, arterially perfused rabbit papillary muscle. *Circ Res* 1987;61:271-279.

Kuck KH, Schlute M, Kunze KP, et al. Pleomorphic ventricular tachycardia: Demonstration of conduction reversal within the reentry circuit. *PACE* 1989;12:1055-1064.

Lie KI, Wellens HJJ, Downar E, Durrer D. Observations on patients with primary ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Circulation* 1975;52:755-759.

Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG, Rovelli F, Santoro E, Staszewsky L, Tavazzi L, Tognoni G, GISSI-2 Investigators. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI-2 results. *Circulation* 1993;87:312-322.

Manning AS, Hearse DJ. Reperfusion-induced arrhythmias: Mechanisms and prevention. *J Mol Cell Cardiol* 1984;16:497-518.

Miller JM: The many manifestations of ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1992;3:88-107.

Minardo JD, Tuli MM, Mock BH, Weiner RE, Pride HP, Wellman HN, Zipes DP. Scintigraphic and electrophysiological evidence of canine myocardial sympathetic denervation and reinnervation produced by myocardial infarction or phenol application. *Circulation* 1988;78:1008-1019.

Mont, L, Cinca J, Blanch P, Blanco J, Figueras J, Brotons C, Soler-Soler J. Predisposing factors and prognostic value of sustained monomorphic ventricular tachycardia in the early phase of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1670-1676.

Moe GK. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1962;140:183-188.

Morena H, Janse MJ, Fiolet JWT, Krieger WJG, Crijns H, Durrer D. Comparison of the effects of regional ischemia, hypoxia, hyperkalemia, and acidosis on intracellular and extracellular potentials and metabolism in the isolated porcine heart. *Circ Res* 1980, 46: 634-646.

Moree K, Coelho A, Sampsel RN, Chun Y-H, Mayrovitz HN, Gosselin AJ. Electrophysiologic characteristics at initiation of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in a canine infarct model. *Clin Cardiol*.1994; 17: 384-390.

Motte G, Dinanian S, Sebag C, Gueniche C, Slama M. Mecanismes electrophysiologiques des arythmies ventriculaires de l'infarctus du myocarde. *Arch Mal Coeur* 1994; 87(1 Spec No): 55-60.

Mousa SA, Cooney, JM, Williams SJ. Relationship between regional myocardial blood flow and the distribution of 99m Tc-sestamibi in the presence of total coronary artery occlusion. *Am Heart J* 1990;119;842-847.

Myerburg RJ, Epstein K, Gaide MS, Wong SS, Castellanos A, Gelband H, Bassett A.L. Electrophysiologic consequences of experimental acute ischemia superimposed on healed myocardial infarction in cats. *Am J Cardiol* 1982;49:323-330.

Ohara T, Ohara K, Cao J-M, et al. Increased wave break during ventricular fibrillation in the epicardial border zone of hearts with healed myocardial infarction. *Circulation* 2001; 103:1465-1472.

Opie L.H. Effects of regional ischemia on metabolism of glucose and fatty acids. *Circ Res* 1976, 38: (supl 1) 52-74.

Pachon Iglesias M, Jalife J. Nuevos conceptos sobre los mecanismos de la fibrilación ventricular. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54; 373-82.

Pantridge JF, Webb SW, Adgey A.J. Arrhythmias in the first hours of acute myocardial infarction. *Prog Cardiovasc Dis.* 1981;23:265-278

Patel J, Lee W, Fusilli L, Regan TJ. Anti-arrhythmic efficacy of beta-adrenergic blockade during acute ischemia in myocardium with scar. *Am J Med Sci* 1994; 307(4): 259-63.

Patterson E, Holland K, Eller BT, Lucchesi BR. Ventricular fibrillation resulting from ischemia at a site remote from previous myocardial infarction. A conscious canine model of sudden coronary death. *Am J Cardiol* 1982; 50: 1414-1423.

Penny WJ, Sheridan DJ. Arrhythmias and cellular electrophysiological changes during myocardial ischemia and reperfusion. *Cardiovasc Res* 1983;17:363-372.

Peters NS, Green CR, Poole-Wilson PA, Severs NJ. Reduced content of Connexin43 gap junctions in ventricular myocardium from hypertrophied and ischemic human heart. *Circulation* 1993;88:864-875.

Peters NS, Severs J, Coromilas J, Wit AL. Disturbed connexin43 gap junctional distribution correlates with the location of reentrant circuits in the epicardial border zone of healing canine infarcts that cause ventricular tachycardia. *Circulation* 1997;95:988-996.

Pogwizd SM, Corr PB. Reentrant and nonreentrant mechanisms contribute to arrhythmogenesis during early myocardial ischemia: results using three-dimensional mapping. *Circ Res* 1987;61:352-371.

Pogwizd SM, Corr PB. Electrophysiologic mechanisms underlying arrhythmias due to reperfusion of ischemic myocardium. *Circulation* 1987;76:404-426.

Pogwizd SM, Corr PB. Electrophysiologic mechanisms underlying the development of ventricular fibrillation during early myocardial ischemia. *Circ Res* 1990;66:672-695.

Podzuweit T. Early arrhythmias resulting from acute myocardial ischemia; possible role of cyclic AMP. En: Parrat J.R., ed. Early arrhythmias resulting from myocardial ischemia. Londres, Mac-Millan Press Ltd, 1982;171-198.

Priori SG, Mantica M, Napolitano C, Schwartz PJ. Early afterdepolarizations induced in vivo by reperfusion of ischemic myocardium: A possible mechanism for reperfusion arrhythmias. *Circulation* 1990;81:1911-1920.

Reeder GS, Gersh BJ. Modern management of acute myocardial infarction. *Curr Probl Cardiol* 1996;21:591-667.

Reinhart RA, Polymorphous ventricular tachycardia early after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 72(11): 863-4.

Russell DC, Oliver MF. Ventricular refractoriness during acute myocardial and its relationship to ventricular fibrillation. *Cardiovasc Res* 1978;12:221-227.

Russell DC, Smith HJ, Oliver MF. Transmembrane potential changes and ventricular fibrillation during repetitive myocardial ischaemia in the dog. *Br Heart J* 1979; 42: 88-96.

Saeki K, Ogawa S, Sadanaga T, Yoh S, Furuno I, Nakamura Y. Sympathetic denervation of the epicardial border zone in the genesis of dispersion of refractoriness and arrhythmogenesis in a 7 day old canine myocardial infarction model. *Coron Artery Dis* 1993; 4(9): 775-82.

Sakai T, Ogawa S, Miyazaki T, Hosokawa M, Sakurai K, Yoshino H, Nakamura Y. Electrophysiological effects of acute ischaemia on electrically stable myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 1989; 23:169-176.

Samie FH, Jalife J. Mechanisms underlying ventricular tachycardia and its transition to ventricular fibrillation in the structurally normal heart. *Cardiovasc Res* 2001;50:242-50.

Schaal SF, Wallace AG, Sealy WC. Protective influence of cardiac denervation against arrhythmias of myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 1969;3:241-244.

Schaper W: The collateral circulation of the heart. Amsterdam, North Holland, 1971, pp 5-18.

Schöming A, Dart AM, Dietz R, Mayer E, Kübler W. Release of endogenous catecholamines in the ischemic myocardium of the rat. Part A. Locally mediated release. *Circ Res* 1984;55:689-701.

Schöming A., Haass M., Richardt G. Catecholamine release and arrhythmias in acute myocardial ischaemia. *Eur Heart J* 1991; 12 Suppl F: 38-47.

Schuster E.H., Bulkey B.H. Ischemia at a distance after acute myocardial infarction: a cause of early postinfarction angina. *Circulation* 1980; 62:509-15.

Schuster E.H., Bulkley B.H. Early post-infarction angina. Ischemia at a distance and ischemia in the infarct zone. *N Engl J Med* 1981; 305:1101-1105.

Schwartz PJ, Stone HL. Left stellectomy in the prevention of ventricular fibrillation caused by acute myocardial ischemia in conscious dogs with anterior myocardial infarction. *Circulation* 1980;62:1256-1265.

Schwartz PJ, Billman GE, Stone HL. Autonomic mechanisms in ventricular fibrillation induced by myocardial ischemia during exercise in dogs with healed myocardial infarction. *Circulation* 1984; 69(4):790-800.

Severs NJ. Pathophysiology of gap junctions in heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5:462-475.

Sheridan D.J., Penkoske P.A., Sobel B.E., Corr P.B. Alpha adrenergic contribution to dysrhythmia during myocardial ischemia and reperfusion in cats. *J Clin Invest* 1980; 65: 161-171.

Smith IV W, Fleet W, Johnson T, et al. The Ib phase of ventricular arrhythmias in ischemic in situ porcine heart is related to changes in cell-to-cell electrical coupling. *Circulation* 1995;92:3051-3060.

Solomon SD, Ridker PM, Antman EM. Ventricular arrhythmias in trials of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. A metanalysis. *Circulation* 1993;88:2575-2581.

Stanton MS, Tuli MM, Heger JS, Miles WM, Mock BH, Wellman HN, Zipes DP. Regional sympathetic denervation after myocardial infarction in humans detected noninvasively using I-123-Metaiodobenzylguanidine. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1519-1526.

Stanton MS, Zipes DP. Modulation of drug effects by regional sympathetic denervation and supersensitivity. *Circulation* 1991;84:1709-1714.

Tofler GH, Stone PH, Muller JE, et al., MILLIS study group. Prognosis after cardiac arrest due to ventricular tachycardia or ventricular fibrillation associated with acute myocardial infarction (The MILLIS study). *Am J Cardiol* 1987;60:755-761.

Ursell PC, Gardner PI, Albala A, Fenoglio Jr JJ, Wit AL. Structural and electrophysiological changes in the epicardial border zone of canine myocardial infarcts during infarct healing. *Circ Res* 1985;56:436-451.

Weiss J, Shrine KI.  $[K^+]_o$  accumulation and electrophysiological alterations during early myocardial ischemia. *Am J Physiol* 1982;243:H318-H327.

Weiss J.N., Nademanee K., Stevenson W.G., Singh B. Ventricular arrhythmias in ischemic heart disease. *Ann Intern Med.* 1991; 114(9): 784-97.

Wellens H.J.J., Lie K.I., Durrer D., Further observations on ventricular tachycardia as studied by electrical stimulation of the heart. *Circulation* 1974;49:647-653.

Wellens H.J.J., Durrer D.R., Lie K.I. Observations on mechanisms of ventricular tachycardia in man. *Circulation* 1976;54:237-244.

Whalley D.W., Wendt D.J., Grant A.O. Electrophysiologic effects of acute ischemia and reperfusion and their role in the genesis of cardiac arrhythmias. En: *Cardiac Arrhythmia: Mechanisms, diagnosis, and management*. Podrid P.J., Kowey P.R. Williams and Wilkins. 1995; 10: 109-130.

White FC, Roth DM, Bloor CM: Coronary collateral reserve during exercise induced ischemia in the pig. *Basic Res Cardiol* 1989;84,42-54.

Wissner S.B. The effect of excess lactate upon the excitability of the sheep Purkinje fiber. *J Electrocardiol* 1974;7:17-26.

Wit AL, Rosen MR. After depolarizations and triggered activity: distinction from automaticity as an arrhythmogenic mechanism. In: Fozzard HA, Haber E, Jennings RF, Katz AM, Mogan HE, eds. *The heart and cardiovascular system*. Raven Press, new york 1991, pp 2113-2163.

Wit AL, Janse MJ. Experimental models of ventricular tachycardia and fibrillation caused by ischemia and infarction. *Circulation* 1992; 85( 1 Suppl ): I32-42.

Wit AL, Janse MJ. The ventricular arrhythmias of ischemia and infarction. Electrophysiological mechanisms. Mount Kisco, NY: Futura, 1993:1-648.