



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
**ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**  
**TESIS DOCTORAL**

Relación entre la fibrilación ventricular y el bloqueo de rama derecha. Peculiaridades atendiendo al carácter primario o secundario de la arritmia y al momento de aparición y la duración del trastorno de conducción. Estudio en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

**D. Emilio Galcerá Jornet**  
**2023**





**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
**ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**  
**TESIS DOCTORAL**

Relación entre la fibrilación ventricular y el bloqueo de rama derecha.  
Peculiaridades atendiendo al carácter primario o secundario de la  
arritmia y al momento de aparición y la duración del trastorno de  
conducción. Estudio en pacientes con infarto agudo de miocardio con  
elevación del segmento ST

Autor: D. Emilio Galcerá Jornet

Director/es: D. Antonio Melgarejo Moreno y D. Luciano Consuegra  
Sánchez





**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD  
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

*Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022*

D./Dña. Emilio Galcerá Jornet

doctorando del Programa de Doctorado en

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD (PLAN 2013)**

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Relación entre la fibrilación ventricular y el bloqueo de rama derecha. Peculiaridades atendiendo al carácter primario o secundario de la arritmia y al momento de aparición y la duración del trastorno de conducción. Estudio en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

y dirigida por,

D./Dña. Antonio Melgarejo Moreno

D./Dña. Luciano Consuegra Sánchez

D./Dña.

**DECLARO QUE:**

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

*Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:*

- La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 10 de julio de 2023

Fdo.: Emilio Galcerá Jornet

*Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.*

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos

Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia
-----------	--

## **AGRADECIMIENTOS**

Deseo expresar mi agradecimiento a mis tutores.

En primer lugar a Antonio Melgarejo Moreno, por permitirme realizar este proyecto de investigación utilizando la enorme base de datos de pacientes con infarto agudo de miocardio, por haberme hecho partícipe de investigaciones anteriores y por animarme siempre a comenzar esta Tesis.

En segundo lugar, me gustaría agradecer a Luciano Consuegra Sánchez su siempre acertada tutela, su visión investigadora y sus conocimientos en estadística.

Y por último, y no por ello menos importante, a mi padre, José Galcerá Tomás, acicate indispensable e insustituible, sin el que nada de esto habría sido posible.

# ÍNDICE

<b>ÍNDICE DE FIGURAS .....</b>	<b>11</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS .....</b>	<b>12</b>
<b>ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS .....</b>	<b>13</b>
<b>RESUMEN Y ABSTRACT.....</b>	<b>15</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>16</b>
<b>1. Fibrilación Ventricular en el Infarto agudo de miocardio .....</b>	<b>16</b>
1.1. Detección y factibilidad de reversión de la fibrilación ventricular. Importancia en la creación de la Unidad de Cuidados Coronarios. ....	16
1.2. Concepto y mecanismos electrofisiológicos de la fibrilación ventricular.....	20
1.3. Caracterización de la fibrilación ventricular: importancia de la asociación o no a insuficiencia cardíaca y al tiempo de aparición.....	26
1.4. Definición y factores asociados a la aparición de FV primaria en el IAM.....	31
1.5. Definición de FV secundaria. ....	32
1.6. Particularidades asociadas al tiempo de aparición de la FV.....	33
1.7. Influencia de la FV en la mortalidad en el IAM a corto y largo plazo. ....	35
<b>2. Bloqueo de rama derecha en el infarto agudo de miocardio .....</b>	<b>39</b>
2.1. Anatomía y vascularización de la rama derecha del haz de His .....	39
2.2. Características electrocardiográficas del BRD. ....	42
2.3. Significado del BRD en la población general.....	43
2.4. Reconocimiento del infarto agudo de miocardio en presencia de BRD. ....	44
2.5. Pronóstico del BRD en el infarto agudo de miocardio atendiendo a su clasificación. ....	45
2.6. Bloqueo de rama derecha y fibrilación ventricular .....	49
<b>3. Objetivos .....</b>	<b>51</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>52</b>
<b>1. Criterios de inclusión y definiciones.....</b>	<b>52</b>
<b>2. Consideraciones metodológicas en cuanto a los datos recogidos.....</b>	<b>54</b>
2.1. Datos del ECG inicial .....	54
2.2. Datos demográficos y comorbilidad .....	54
2.4. Datos en relación a la evolución hospitalaria. ....	56
2.5. Datos indirectos del tamaño del infarto. ....	56
2.6. Seguimiento tras el alta hospitalaria. ....	56
<b>3. Análisis estadístico. ....</b>	<b>57</b>



<b>RESULTADOS .....</b>	<b>59</b>
<b>1. Población del estudio. ....</b>	<b>59</b>
<b>2. Incidencia y clasificación del BRD en cuanto a su aparición y duración. ....</b>	<b>60</b>
<b>3. Clasificación e incidencia de la FV. ....</b>	<b>60</b>
<b>4. Antecedentes y características al ingreso asociadas a la fibrilación ventricular. ....</b>	<b>63</b>
<b>5. Características asociadas a la población atendiendo al carácter primario o secundario de la FV. ....</b>	<b>65</b>
<b>6. Tipos de BRD y complicaciones atendiendo al carácter primario o secundario de la FV. ....</b>	<b>68</b>
<b>8. Asociación del BRD de nueva aparición a la FV. ....</b>	<b>71</b>
8.1. Particularidades atendiendo a la duración del BRD nuevo y el carácter primario o secundario de la FV. ....	71
8.2. Otras variables asociadas a la FV atendiendo a su conjunto y a su carácter primario o secundario. ....	73
8.3. Valoración de los modelos asociativos. ....	74
<b>9. Mortalidad asociada a la FV y sus tipos .....</b>	<b>75</b>
9.1. Curvas de supervivencia de Kaplan – Meier. ....	75
9.2. Análisis multivariable de Cox para predicción de mortalidad a 30 días y en el seguimiento final ajustado por características epidemiológicas, factores de riesgo, comorbilidad, datos al ingreso, tratamiento de reperfusión y presencia de FV. ....	77
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>79</b>
<b>1. Asociación del BRD de nueva aparición y la fibrilación ventricular .....</b>	<b>79</b>
<b>2. Incidencia del BRD en cuanto a su antigüedad y duración.....</b>	<b>83</b>
<b>3. Cambios en la incidencia de FV a lo largo del periodo de estudio .....</b>	<b>85</b>
<b>4. Factores asociados a la aparición de FV y particularidades de los modelos asociativos a la FVP y FVS.....</b>	<b>87</b>
4.1. Edad. ....	88
4.2. Sexo.....	88
4.3. Retraso al ingreso.....	89
4.4. Localización y tamaño del infarto.....	89
4.5. Magnitud de la elevación del segmento ST. ....	92
4.6. Diabetes.....	93
4.7. Antecedente familiar de muerte súbita .....	94
4.8. Hipercolesterolemia .....	95

4.9. Etilismo .....	96
4.10. Fibrilación auricular.....	96
<b>5. Relación de la FV y sus tipos con la mortalidad a corto y largo plazo.....</b>	<b>97</b>
<b>6. Limitaciones.....</b>	<b>99</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>101</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>102</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>124</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Génesis y distribución temporal de arritmias ventriculares isquémicas .....	22
Figura 2. Características bioquímicas y electrofisiológicas de las fases 1 y 2 de las arritmias ventriculares mediadas por isquemia .....	23
Figura 3. Efecto de la isquemia miocárdica regional aguda en la amplitud del potencial de acción e inicio de arritmias ventriculares .....	24
Figura 4. Esquema de factores impulsores de arritmias ventriculares en síndromes coronarios agudos .....	25
Figura 5. Intervalo entre el inicio de los síntomas y el primer episodio de FV.....	27
Figura 6. Incidencia de FV en las primeras 10 horas desde el inicio de los síntomas en 500 pacientes con IAM monitorizados en la primera hora.....	28
Figura 7. Estimaciones puntuales y curva de regresión de la tasa de fibrilación ventricular por hora desde el inicio del dolor torácico .....	28
Figura 8. Mortalidad total y mortalidad extrahospitalaria por grupo de edad.....	29
Figura 9. Fisiopatología y epidemiología de muerte súbita de causa cardíaca.....	30
Figura 10. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de pacientes tras un IAM complicado con FV precoz o tardía atendiendo a su carácter primario o secundario ....	34
Figura 11. División del haz de His en ramas derecha e izquierda.....	40
Figura 12. Recorrido cráneo-caudal de la rama derecha. ....	40
Figura 13. Irrigación del sistema de conducción.....	41
Figura 14. Esquema mediante vectores de la activación ventricular en presencia de BRD y su expresión electrocardiográfica. ....	42
Figura 15. IAM anterior y BRD de nueva aparición .....	45
Figura 16. Asociación del BRD con arritmias ventriculares .....	50
Figura 17. Selección de la población del estudio. ....	59
Figura 18. Número de episodios de FVP y FVS en relación al retraso al ingreso. ....	61
Figura 19. Incidencia de FV y sus tipos en siete periodos consecutivos.....	62
Figura 20. Curvas de supervivencia de Kaplan – Meier atendiendo a la existencia o no de FV .....	75
Figura 21. Curvas de supervivencia de Kaplan - Meier a los 30 días, primer año y todo el seguimiento.....	76

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estudios casos/control de FV primaria y factores asociados.....	32
Tabla 2. estudios de incidencia y mortalidad de FV, atendiendo a su carácter primario o secundario.....	33
Tabla 3. Estudios sobre el tiempo de aparición, incidencia y mortalidad de la fibrilación ventricular u otra arritmia considerada.....	34
Tabla 4. Fibrilación ventricular primaria. Mortalidad a corto y largo plazo.....	38
Tabla 5. Diferencias en las características de los pacientes atendiendo a la localización del bloqueo de rama.....	47
Tabla 6. BRD e IAM, clasificación y mortalidad en diferentes estudios.....	48
Tabla 7. Clasificación de los BR de acuerdo a su antigüedad y duración.....	60
Tabla 8. Clasificación de la FV atendiendo a la presentación en las primeras 24 horas y clase Killip al ingreso.....	61
Tabla 9. Características clínicas y datos al ingreso de los pacientes con y sin FV.....	63
Tabla 10. ECG al ingreso, tratamiento de reperfusión, índices indirectos del tamaño del infarto y datos de la coronariografía en los pacientes con y sin fibrilación ventricular.....	64
Tabla 11. Características clínicas y datos al ingreso de los pacientes sin FV y con FVP y FVS.....	65
Tabla 12. ECG inicial, tratamiento de reperfusión e índices indirectos del tamaño del infarto atendiendo a la ausencia de FV o al carácter primario o secundario de la arritmia.....	67
Tabla 13. Incidencia del BRD y sus tipos y complicaciones atendiendo a la ausencia de FV o a su carácter primario o secundario.....	68
Tabla 14. Características clínicas y datos al ingreso de los pacientes sin FV y Killip= 1 frente a los con FVP.....	70
Tabla 15. Asociación del BRD atendiendo al momento de aparición y su duración con la FV atendiendo a su carácter primario o secundario.....	72
Tabla 16. Variables asociadas a la FV y sus tipos.....	74
Tabla 17. Analisis multivariable de Cox para predicción de mortalidad a corto y largo plazo.....	77
Tabla 18. Valores crudos y ajustados de la FV y sus tipos a corto y largo plazo.....	78

## ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

ANOVA: ANalysis Of Variance (por sus siglas en inglés)

ATPasa: adenosin trifosfatasa

BRD: bloqueo de rama derecha

BRI: bloqueo de rama izquierda

CK-MB: creatin cinasa músculo cerebral

ECG: electrocardiograma

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FA: fibrilación auricular

FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda

FV: fibrilación ventricular

FVP: fibrilación ventricular primaria

FVS: fibrilación ventricular secundaria

HR: Hazard Ratio

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del ST

IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del ST

IC 95%: intervalo de confianza del 95%

ICP: intervencionismo coronario primario

MP: marcapasos

NAV: nodo auriculoventricular

PA: potencial de acción

OR: Odds Ratio

RCP: reanimación cardiopulmonar

RD: rama derecha

RIC: rango intercuartílico

ROC: *receiver operating characteristics*

RR: riesgo relativo

SPECT: single photon emission computed tomography

TCIV: trastorno de la conducción intraventricular

UC: unidad coronaria

UCC: unidad de cuidado coronario.

## **ESTUDIOS CITADOS POR SU ACRÓNIMO**

AGNES: Arrhythmia Genetcis in NetherlandS

APEX-AMI: The Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction

ARGAMI: Argatroban and atleplase in patients with acute myocardial infarction

FAST-MI: French Registry of Acute ST-Elevation or non ST-elevation Myocardial Infarction

GEVAMI: GENetic causes of Ventricular Arrhythmias in patients with first ST-elevation Myocardial Infarction

GISSI: Gruppo Italiano per lo studio della Streptochinasi nell'Infarto

GUSTO: Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries

HERO: Randomized, Double-blind Comparison of Hirulog Versus Heparin in Patients Receiving Streptokinase and Aspirin for Acude Myocardial Infarction

PAMI: Primary Angioplasty in Myocardial Infarction.

## RESUMEN Y ABSTRACT

### RESUMEN

La aparición de bloqueo de rama derecha (BRD-nuevo) en el infarto agudo de miocardio (IAM) se ha relacionado con la fibrilación ventricular (FV). Para conocer esta asociación, analizamos los datos prospectivamente recogidos de 5.350 pacientes ingresados entre enero de 1998 y enero de 2014 en las unidades coronarias de los hospitales universitarios Santa Lucía de Cartagena y Virgen de la Arrixaca. La regresión logística mostró asociación independiente del BRD-nuevo con la FV global y FV secundaria, pero no con la FV primaria. El BRD-nuevo transitorio se asoció con la FV global (OR 2,27; IC 95% 1,44-3,47  $p<0,001$ ), primaria (OR 2,09; IC 95% 1,14-3,83  $p=0,017$ ) y secundaria (OR 3,02; 95% IC 1,57-5,79  $p=0,001$ ). El BRD-nuevo permanente solo se asoció con la FV secundaria (OR 2,66; IC95%: 1,36-5,24,  $p=0,004$ ). Por ello, el RBB-nuevo y la FV se asocian de forma independiente con particularidades atendiendo al tipo de FV y duración del BRD.

### ABSTRACT

The appearance of right bundle branch block (new-RBBB) in acute myocardial infarction (AMI) has been related to ventricular fibrillation (VF). To establish the nature of this association, data prospectively collected from 5,350 patients with AMI admitted between January 1998 and January 2014 in the coronary units of the Santa Lucia de Cartagena and Virgen de la Arrixaca university hospitals were analyzed. Logistic regression showed that new-RBBB was independently associated with VF and secondary VF but not with primary VF. In case of transient new-RBBB, the association was independent with overall VF (OR 2,27; 95% CI 1,44- 3.47  $p<0,001$ ), primary (OR 2,09; 95% CI 1,14-3,83  $p=0,017$ ) and secondary VF (OR 3,02; 95% CI 1,57-5,79  $p=0,001$ ). On the other hand, new-RBBB was only independently associated with secondary VF (OR 2.66 95%CI: 1.36-5.24  $p=0.004$ ). Thus, new-RBBB is independently associated with VF and this association shows particularities depending on VF type an RBBB duration.

# INTRODUCCIÓN

Para una mejor aproximación a los objetivos e hipótesis del presente estudio, en lo referente a la fibrilación ventricular (FV), nos proponemos revisar someramente el impacto de la misma en la concepción de la unidad de cuidado coronario, los mecanismos electrofisiológicos desencadenantes de la arritmia en el contexto del infarto agudo de miocardio (IAM) así como su caracterización como arritmia primaria o secundaria. Respecto a los trastornos de conducción en el IAM, específicamente el bloqueo de rama derecha (BRD) del haz de His, parece oportuno revisar sucintamente algunos conceptos relativos a su estructura anatómica y vascularización, las características electrocardiográficas de este trastorno de conducción, así como su incidencia y significación pronóstica en su asociación al IAM.

## 1. Fibrilación Ventricular en el Infarto agudo de miocardio

### 1.1. Detección y factibilidad de reversión de la fibrilación ventricular.

#### Importancia en la creación de la Unidad de Cuidados Coronarios.

En opinión de Eugene Braunwald, la Unidad de Cuidado Coronario (UCC), traducción literal de la expresión inglesa “*Coronary Care Unit*” atribuida a Hughes Day, director de la primera unidad con tal nombre en EEUU<sup>1</sup>, constituye “*the single most important advance in the treatment of acute myocardial infarction*”<sup>2</sup>. Como trataremos de exponer, el reconocimiento y resolución de la Fibrilación Ventricular en el contexto del infarto agudo de miocardio constituyó un pilar fundamental en el origen de dichas UCC.

Desde un punto de vista histórico, la desfibrilación de un episodio de FV mediante aplicación de una corriente eléctrica continua transtorácica, como lo conocemos en la actualidad, tiene un largo recorrido desde su evidencia experimental a tórax abierto comunicada a finales del siglo XIX por Prevost y Battelli<sup>3</sup> hasta que casi 40 años después, Beck y Mautz mostraran que la cardioversión eléctrica era el tratamiento indicado de episodios de FV ocurridos durante la cirugía experimental<sup>4</sup>. Fue, igualmente Beck el autor de la primera desfibrilación en un joven paciente durante la cirugía correctora de pectum excavatum<sup>5</sup> y la de un paciente con infarto agudo de miocardio. Esta última, propiciada por las circunstancias en que se produjo: se trataba de un médico de 60 años que durante su ejercicio profesional en el mismo centro (Western Reserve University School of



Medicine Lakeside Hospital) presentó una parada cardíaca que se abordó de forma inmediata con toracotomía, masaje cardíaco y desfibrilación eléctrica directa con la recuperación del paciente<sup>6</sup>.

A esta capacidad de reconocer y resolver la FV se le ha considerado como el impulso más sólido en la creación de las UCCs, de modo que Julian Desmond, uno de sus pioneros más reconocidos, afirmó que *“these reports of the successful treatment of “sudden death” stimulated interest at the Royal Infirmary, Edinburgh, and we decided to treat cardiac arrest complicating myocardial infarction by thoracotomy open chest massage, and defibrillation if the circumstances were propitious”*<sup>7</sup>. Como dato anecdótico, en mayo de 1960 en el *Royal Infirmary, Edinburgh* se presentó un caso que guardaba similitud con la primera cardioversión en el infarto agudo de miocardio referida por Beck: también se trató de un médico de 40 años que sufrió una parada cardíaca al ingreso y fue reanimado mediante choque eléctrico tras toracotomía urgente.

De acuerdo con la revisión de Fye<sup>8</sup>, Wilburne fue el autor de la primera propuesta documentada de la necesidad de la UCC en la que se otorgaba a la FV un marcado protagonismo en la justificación de estos cuidados: *“Sudden death due to cardiac arrest in patients convalescing uneventfully from acute myocardial infarction, often minimal, is in an-ever present threat (...) A cardiac-care program is presented that is designed to prevent irreversible cardiac arrest in hospitalized patients with acute coronary disease (...) The Coronary Care Unit is under continuous supervision of physician or a trained nurse capable of recognizing ventricular fibrillation (...) The Unit is supplemented by additional personnel trained in cardiac resuscitation”*<sup>9</sup>. Como Fye señala, este autor recibió escaso reconocimiento e incluso el referido abstract no fue aceptado para su presentación en la sesiones científicas de la American Heart Association (AHA) de 1961, aunque Wilburne pudo hacer una comunicación oral en el verano siguiente durante la reunión anual de la Asociación Americana de Medicina (AMA)<sup>10</sup>.

Desmond Julian señala que la estrategia inicial de reversión de la FV mediante toracotomía en pacientes con IAM tuvo un mínimo impacto en la supervivencia<sup>7</sup> mientras que la evidencia de la resolución mediante desfibrilación externa<sup>11</sup> junto con el desarrollo de la de monitorización del ECG constituyó un paso determinante para mejorar la supervivencia. Adicionalmente, la estandarización de las maniobras de reanimación cardiopulmonar y la instrumentación para proporcionar masaje cardíaco externo y ventilación pulmonar simultánea desarrollada en 1960 por el equipo de investigadores del Hospital Johns Hopkins y el ingeniero electrónico William Kouwenhoven, llevo a

este último a la afirmación “*Anyone, anywhere, can now initiate cardiac resuscitative procedures.*”<sup>12</sup>.

Independientemente de estos logros, Desmond Julian sostiene que el impacto práctico de la reanimación en la mejora de la supervivencia reside fundamentalmente en el entrenamiento del personal responsable<sup>7</sup> y otorga un gran protagonismo a la enfermería de la UCC<sup>1,7,8,13-15</sup>. Este aspecto, olvidado en ocasiones en esta y otras áreas de cuidado crítico donde la atención es necesariamente mediada por la primera actuación de la enfermería, la recoge Fye explícitamente en su revisión de la historia de las UCC en el apartado “*Nurse Empowerment: A Crucial Component of the Coronary Care Unit Model*”<sup>16</sup>.

Para valorar hasta qué punto las UCCs contribuyeron a un cambio radical en el enfoque terapéutico del IAM, todavía en 1962 una prestigiosa revista científica norteamericana consideraba que los tratamientos de “primera línea” en los pacientes con IAM incluían la morfina para el dolor, barbitúricos y antihistamínicos para la ansiedad, norepinefrina para el shock, procainamida para la taquicardia ventricular y digital para la insuficiencia cardíaca. Más relevante puede resultar el conocer la percepción en aquellos años de la necesidad de hospitalización de estos pacientes: “*Many physicians experienced in the care of coronary disease prefer to be at home when they themselves experience the onset of angina or infarction. When adequate care and supervision can be provided, and the patient is intelligent and cooperative, there is much in favor of home care for the patient with normal pulse rate and blood pressure.*”<sup>17</sup>. Esta afirmación no era una opinión aislada o infrecuente, más bien estaba alineada con el entonces prestigioso libro de texto de Cardiología de Charles Friedberg, publicado cinco años antes: “*Most patients with myocardial infarction can be treated satisfactorily at home*”<sup>18</sup>, aunque unos años más tarde reconocería a las UCCs como el mayor logro terapéutico de los últimos años<sup>19</sup>.

La concepción de la UCC recibió un respaldo definitivo con la recomendación en 1964 del American College of Chest Physicians’ Subcommittee on Closed-Chest Cardiac Resuscitation: “*Sudden death in some of the patients recovering from AMI could become reversible if these patients were monitored and cardiac resuscitation was promptly performed. Such monitoring would require a central “coronary care unit” as described by Wilburne and Fields, which is fully equipped and manned by specially trained personnel at all times. This subcommittee recommends the establishment of such “coronary care units” in hospitals wherever feasible.*”<sup>15</sup>.

La inquietud de estos y otros pioneros también abordó los criterios y estandarización de sus requerimientos<sup>20,21</sup>. Los logros de la UCC se tradujeron en el beneficio inmediato sobre la supervivencia de los pacientes con IAM al tiempo que la concentración y estrecha monitorización de los mismos permitieron los primeros estudios observacionales en cuanto a la incidencia y pronóstico de la FV<sup>22,23</sup>.

El papel ulterior de la UCC ha ido más allá del tratamiento de la FV al establecer un área de especialización en el reconocimiento de otras complicaciones del IAM y otras patologías cardiovasculares en una colaboración multidisciplinaria que proporciona los cuidados y facilita la implementación de las innovaciones diagnósticas y terapéuticas, incluido el soporte hemodinámico y tratamientos de reperfusión, aspectos todos ellos ajenos al propósito de este apartado.

Finalmente, aunque en esta breve reseña histórica se ha hecho referencia a algunos de los pioneros en el desarrollo de las UCCs, su implantación se realizó en un “frente” prácticamente simultáneo liderado por diferentes especialistas que participaron de esta visión y misión de la que los cuidados coronarios actuales somos deudores independientemente que en este apartado se les haya hecho o no referencia explícita.

## 1.2. Concepto y mecanismos electrofisiológicos de la fibrilación ventricular

A pesar de que el presente trabajo no contempla este aspecto como objetivo, nos parece oportuna una somera revisión de algunos conceptos electrofisiológicos de la FV.

Desde el punto de vista histórico, en los primeros modelos experimentales en los inicios del siglo XX, la fibrilación ventricular (FV) fue contemplada como el resultado de procesos electrofisiológicos que involucraban tanto a la aparición de focos ectópicos como a la existencia de circuitos (“circulating rhythms”)<sup>24</sup>. En cuanto a su sustrato etiopatogénico en el caso de la isquemia, la FV se producía de forma inmediata tras la oclusión coronaria mientras que esta arritmia era infrecuente en los modelos de hipoxemia global producidos por asfixia. Este comportamiento diferente en modelos de isquemia regional o hipoxemia global llevó a postular el que “el diferencial de la concentración de oxígeno” entre las zonas isquémicas y no isquémicas era un desencadenante de las arritmias ventriculares<sup>25</sup>. Con posterioridad, numerosos estudios cuestionaron esta hipótesis, atribuyendo un papel arritmogénico a los productos metabólicos resultantes de la hipoxia regional, a pesar de lo cual todavía a finales de la década de los 60 se consideraba que “*la patogénesis de la fibrilación ventricular tras la oclusión coronaria permanece incierta*”<sup>26</sup>. Oliver y cols. fueron los primeros que identificaron la elevación plasmática de ácidos grasos libres en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) y su relación con la aparición de arritmias ventriculares<sup>27</sup>. Curiosamente, 34 años más tarde, el mismo Oliver revisó el papel de los ácidos grasos libres en el contexto de un conocimiento mucho más desarrollado de las arritmias ventriculares en el IAM<sup>28</sup>.

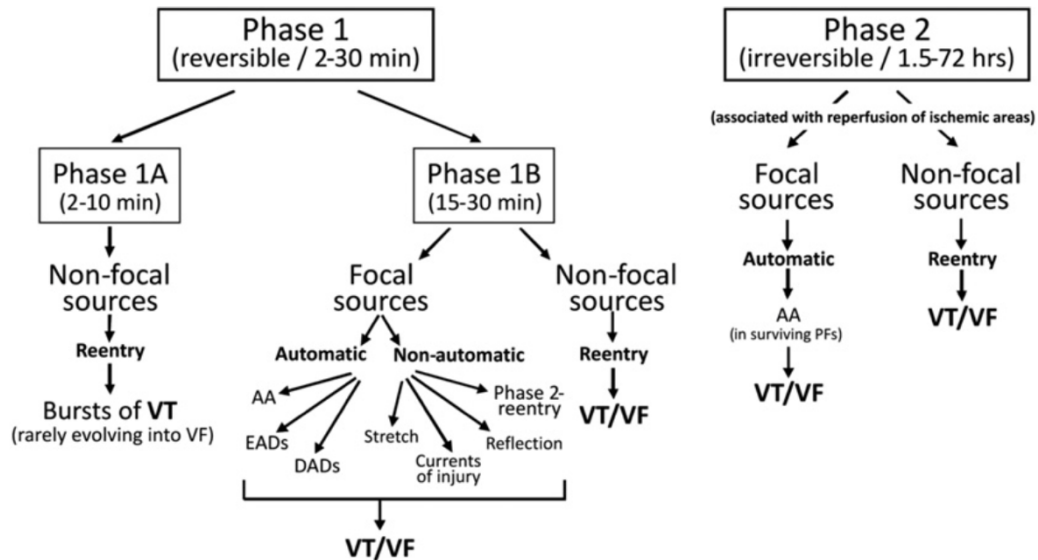
Desde sus primeras hipótesis, los modelos experimentales han permitido confirmar los hallazgos de Levy<sup>29</sup> y el papel de las alteraciones de las corrientes iónicas en la génesis de las arritmias ventriculares. De acuerdo con la revisión de Moreno<sup>30</sup>, la FV está causada por la existencia de uno o más “rotores”, concepto que hace referencia a “*la rotación estable de reacción y difusión que rodea a un pivote creado tras la rotura de un frente de onda al encontrarse en su propagación con tejido refractario o un obstáculo anatómico. En ese punto de rotura, el frente de propagación se curva y enlentece hasta llegar a converger con su propia cola de refractariedad, creándose un rotor de activación*”. Igualmente, en dicha revisión se resume el papel de las corrientes iónicas a través de la membrana celular de modo que la *corriente de sodio* desencadena el potencial de acción (PA) por la masiva y rápida entrada intracelular de sodio, siendo estos canales los que determinan de manera significativa la excitabilidad del medio y la

velocidad de conducción del frente de onda. Por su parte, la *corriente de calcio* influye, parcialmente, en la duración del PA por el efecto despolarizador de la entrada de calcio durante las fases 1 y 2, mientras que la *corriente lenta de calcio* permite la entrada de cargas positivas a un ritmo más lento pero más sostenido en el tiempo que las de sodio. Las *corrientes de potasio* desde el interior al exterior de la célula dependen del voltaje de la membrana. En las fases iniciales de la repolarización, la corriente de rápida activación y desactivación, inicia la repolarización, posteriormente la activación más tardía de la corriente rectificadora media la salida de  $K^+$  y, por último, a medida que la membrana se repolariza aumenta el componente de salida de la corriente de  $K^+$ , restaurando rápidamente el potencial de membrana a sus valores basales que pasa a ser, en condiciones de reposo, el único canal de potasio abierto. La *corriente rectificadora tardía de  $K^+$*  está determinada en el ventrículo por la suma de las corrientes de salida rápida y lenta de  $K^+$ , denominadas así en función de su cinética de activación. Por último, la *corriente de potasio dependiente del ATP* está mediada por canales que se activan ante la depleción intracelular de ATP acortando la duración del PA, hecho que sucede ante estímulos como la isquemia o el estrés metabólico,<sup>30</sup>.

En el caso del IAM, la isquemia produce a nivel celular cambios anatómicos, bioquímicos y electrofisiológicos que modifican el comportamiento de las corrientes iónicas determinando alteraciones de la actividad eléctrica de la célula tanto de la despolarización como la repolarización, condicionando el escenario de “tormenta perfecta” para la aparición de arritmias ventriculares<sup>31</sup>. Para una breve pero adecuada atención a los cambios referidos, Di Diego y Antzelevitch<sup>32</sup> refieren que las arritmias ventriculares producidas por la isquemia tras la oclusión coronaria, obedecen tanto a mecanismos focales por excitación ectópica como a mecanismos no focales. La actividad no focal, o reentrada, ya comentada anteriormente, es el establecimiento de un circuito al producirse un bloqueo unidireccional del impulso en un área afectada y un enlentecimiento de la conducción en áreas vecinas que permite que el estímulo llegue al área no despolarizada cuando ya es excitable. Siguiendo la revisión de dichos autores, tras la oclusión coronaria, las arritmias ventriculares tienen un comportamiento bimodal: en la Fase 1, reversible, comprende los primeros 30 minutos y aunque no es homogénea en todos los modelos animales, se subdivide en la Fase 1A (primeros 10 minutos) y la Fase 1B (15-30 min). Las arritmias en la Fase 1A parecen secundarias a mecanismos de reentrada, se manifiestan como rachas de taquicardia ventricular (TV) que raramente evolucionan a FV. Por lo que respecta a la Fase 1B, las arritmias obedecen tanto a

mecanismos focales, por el automatismo anormal secundario a la liberación endógena de catecolaminas, como a fenómenos de reentrada por desacoplamiento eléctrico célula a célula que retrasa la conducción del estímulo. Figura 1.

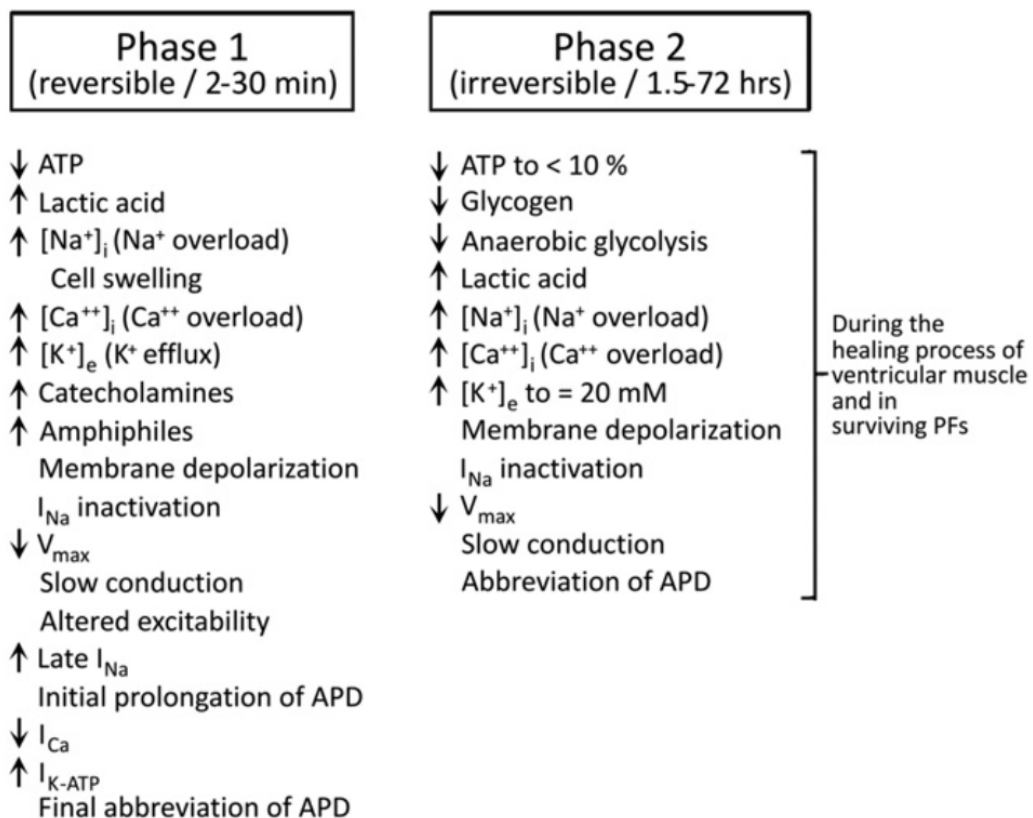
**Figura 1. Génesis y distribución temporal de arritmias ventriculares isquémicas.** Tomada de Di Diego JM y cols.<sup>32</sup> AA: automatismo anormal. DADs: despolarizaciones tardías diferidas; PFs: fibras de Purkinje; P2R reentrada fase 2; VF: fibrilación ventricular; VT: taquicardia ventricular



La mencionada revisión postula que la mitad de las muertes súbitas en el IAM se producirían durante la fase 1. En cuanto al sustrato bioquímico de la FV, la isquemia miocárdica produce una reducción marcada de ATP intracelular y acumulación de productos resultantes de la glicolisis anaerobia, incluido el ácido láctico, con la consiguiente bajada del pH y disfunción metabólica del miocito. Durante la fase 2 existe un aumento del  $K^+$  extracelular, catecolaminas y otros productos como la lisofosfatidilcolina, un fosfolípido que altera de forma significativa las propiedades electrofisiológicas, contribuyendo a la arritmogénesis. La bajada del pH intracelular activa la bomba  $Na^+/H^+$  produciendo un aumento intracelular del  $Na^+$ , con el consiguiente edema celular y acumulación intracelular de  $Ca^{++}$ . Estos cambios metabólicos conllevan un deterioro electrofisiológico incluida la despolarización de la membrana celular, fundamentalmente por el acúmulo de  $K^+$  extracelular, causando inactivación del canal de  $Na^+$ , con enlentecimiento de la conducción, alteración del periodo refractario y prolongación inicial de la duración del PA. El acortamiento posterior del PA es consecuencia de la reducción intracelular de ATP igual o menor del 10% de lo normal,

disfunción del canal de entrada del  $\text{Ca}^{++}$ , inhibido por la acidosis, y la facilitación de las corrientes de salida, incluidas la corriente  $\text{ATP-K}^+$ . En la evolución ulterior del infarto, las arritmias parecen depender de los cambios subsiguientes: abolición prácticamente completa de la glicolisis anaerobia, la disminución intracelular de glucógeno y de la mayor concentración de ácido láctico derivando en una mayor concentración intracelular de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{++}$ . Las células del Sistema Purkinje que se hubieran podido mantener eléctricamente activas muestran un acortamiento de la duración, menor amplitud, y reducción de la  $V_{\text{max}}$  del PA. Los cambios referidos en la Fase 1 y 2 se recogen en la Figura 2.

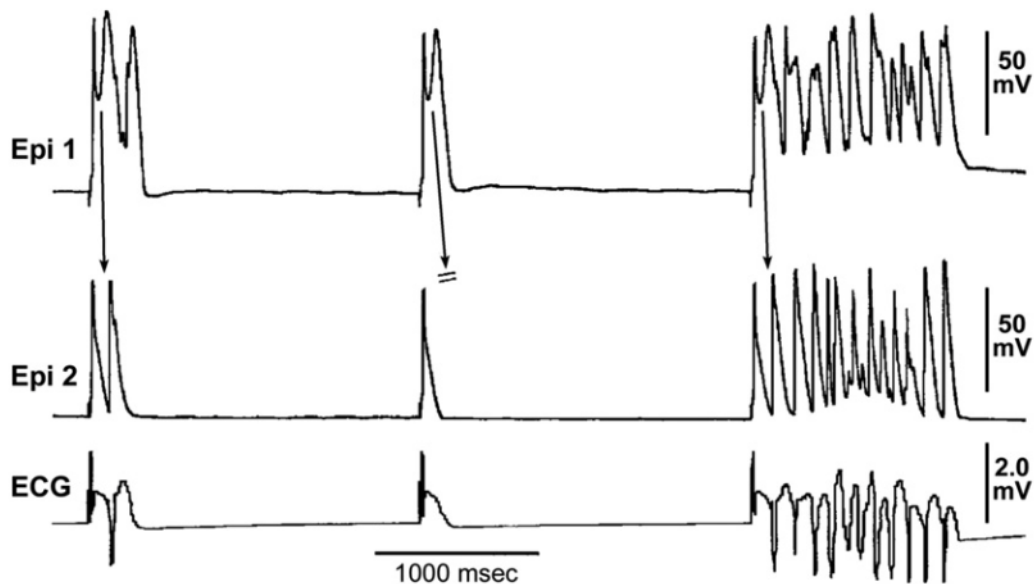
**Figura 2. Características bioquímicas y electrofisiológicas de las fases 1 y 2 de las arritmias ventriculares mediadas por isquemia.** Tomada de Di Diego JM y cols.<sup>32</sup> APD: duración del potencial de acción;  $I_{\text{Ca}}$  corriente de calcio;  $I_{\text{K-ATP}}$  corriente de potasio sensible a ATP;  $I_{\text{Na}}$  corriente de sodio; late  $I_{\text{Na}}$  : corriente tardía de sodio.



En los modelos animales, se ha observado que durante la Fase 1A (primeros 10 minutos) existen diferencias en la amplitud del potencial de acción entre epi y endocardio lo que, además de explicar la desviación del segmento ST, determina un posible mecanismo arritmogénico. Así, la disminución del potencial de acción en el epicardio puede producir extrasístoles ventriculares precoces que provoquen reentradas a través de

la zona fronteriza (“across the border zone”) entre zonas isquémicas, donde la duración del potencial de acción se ha acortado, y zonas no isquémicas, en las que su duración está preservada, facilitando la aparición de FV. Figura 3.

**Figura 3. Efecto de la isquemia miocárdica regional aguda en la amplitud del potencial de acción e inicio de arritmias ventriculares.** Tomado de Di Diego y cols.<sup>32</sup>

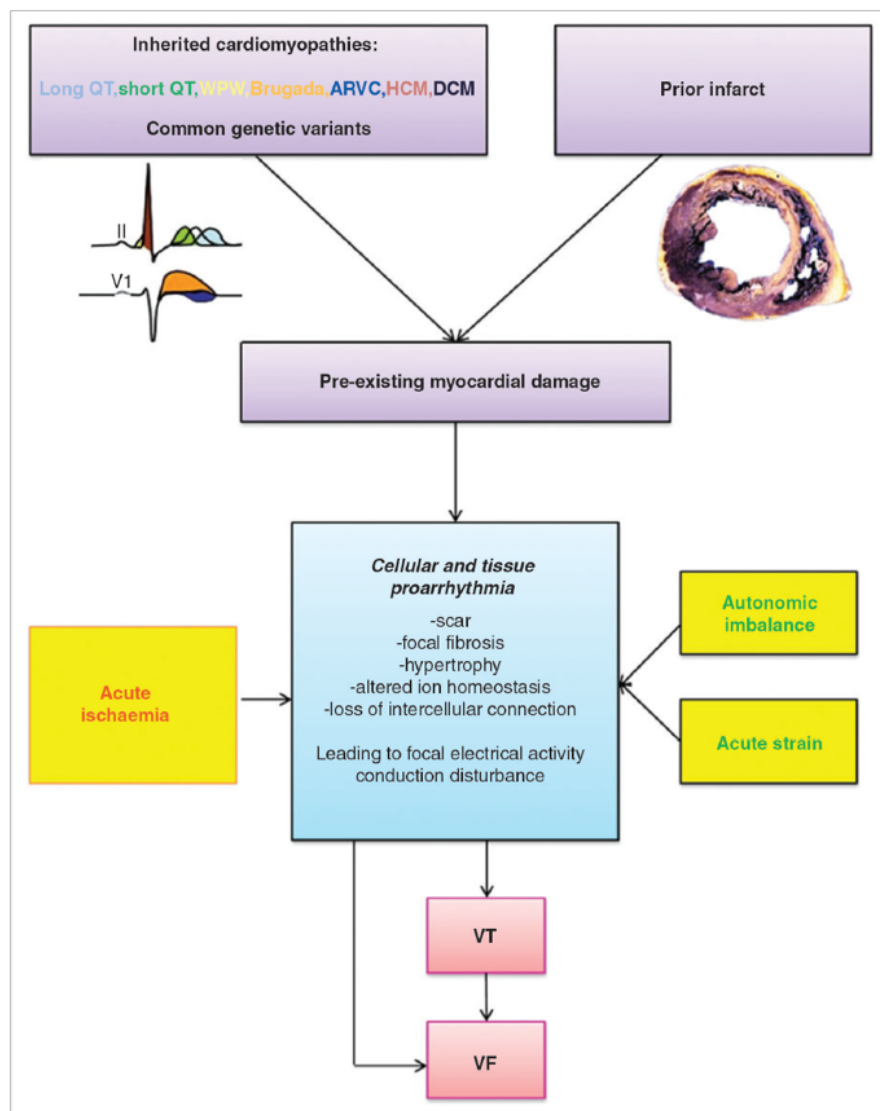


Por otra parte, existen mecanismos arritmogénicos ligados a la reperfusión miocárdica<sup>33</sup>. Así, durante los primeros minutos de la apertura de la coronaria inicialmente ocluida se produce un lavado de los metabolitos producidos por la hipoxemia, una normalización del pH y una disminución rápida del contenido intracelular de  $\text{Na}^+$ , mientras que puede aumentar el de  $\text{Ca}^{++}$ . Por todo ello, la reperfusión puede contribuir a la falta de homogeneidad electrofisiológica en el miocardio entre las zonas isquémicas y las zonas fronterizas preservadas, lo que facilita la posibilidad de reentrada similar a la descrita durante la isquemia. Un foco ectópico, desencadenado por una alteración del automatismo, puede desencadenar la FV por reentrada. Adicionalmente, focos ectópicos pueden proceder de la actividad de las células de Purkinje parcialmente despolarizadas. La reperfusión puede producir un acúmulo intracelular de  $\text{Ca}^{++}$  liberado desde el retículo sarcoplásmico, lo que puede ser causa de despolarizaciones precoces y tardías.



Independientemente de los mecanismos electrofisiológicos secundarios a la isquemia-reperfusion, hay evidencias de que por condicionamientos genéticos ligados a los canales iónicos, aún en el contexto de la isquemia, determinados sujetos son más proclives a sufrir FV<sup>34,35</sup>. Esta predisposición sería independiente de la existencia de síndromes arritmogénicos bien caracterizados desde el punto de vista clínico y/o electrocardiográfico. Por todo ello, diferentes asociaciones europeas han enfatizado la importancia de una visión global de las arritmias ventriculares<sup>36</sup>. Figura 4.

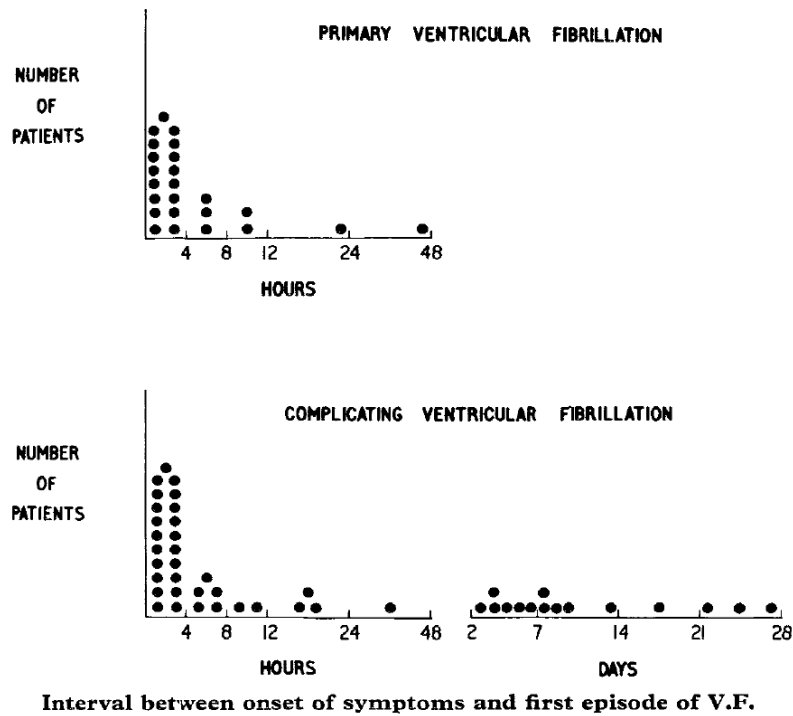
**Figura 4. Esquema de factores impulsores de arritmias ventriculares en síndromes coronarios agudos.** Tomado de Gorenk y cols.<sup>37</sup> Un sustrato preexistente para las arritmias ventriculares, ya sea secundario a un infarto de miocardio antiguo, debido a una miocardiopatía, o secundario a una predisposición genética a las arritmias ventriculares, interactúa con la isquemia aguda, el tono autonómico y la tensión aguda del ventrículo izquierdo para crear actividad desencadenada y arritmias ventriculares ARVC: miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; DCM: miocardiopatía dilatada; HCM: miocardiopatía hipertrófica; VF: fibrilación ventricular; VT: taquicardia ventricular; WPW: síndrome de Wolf-Parkinson-White.



### **1.3. Caracterización de la fibrilación ventricular: importancia de la asociación o no a insuficiencia cardíaca y al tiempo de aparición.**

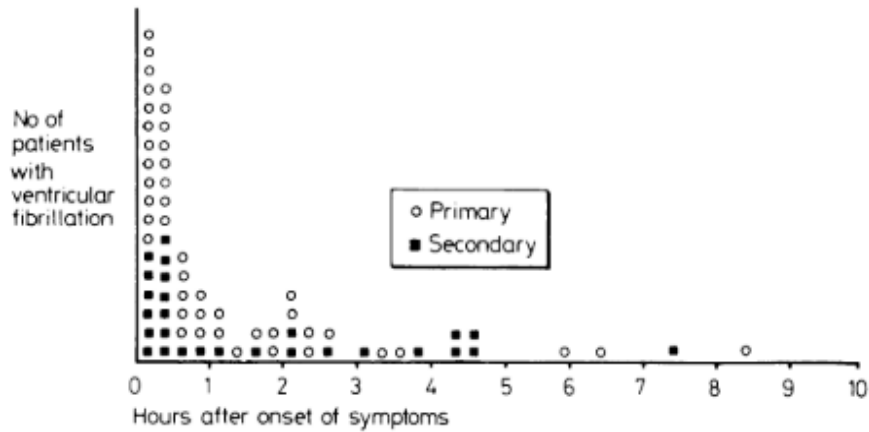
Desde el punto de vista histórico la única resucitación y posterior alta hospitalaria, de una serie de casos de parada cardíaca en el IAM, ocurrió en un paciente de 40 años que estando clínicamente estable, presentó cuadro de parada cardíaca a los pocos minutos de su ingreso, siendo sometido a toracotomía inmediata y cardioversión al comprobar fibrilación ventricular<sup>14</sup>. Esta respuesta favorable a la resucitación coincide con la evidenciada en los 9 pacientes de la serie de Meltzer y Kitchell en los que la arritmia se consideró “primaria”, mientras que la resucitación no fue efectiva en ninguno de los 13 casos de FV definida como “secundaria”<sup>22</sup>. Con una mayor distinción, Lawrie documentó una progresiva disminución en la supervivencia de los pacientes con FV atendiendo a su presentación en ausencia de insuficiencia cardíaca o a si lo hacían en presencia de un grado leve, moderado o grave de la misma, 83, 57 y 33 y 0%, respectivamente <sup>38</sup>. Con posterioridad a esta distinción clínica, los modelos experimentales confirman peculiaridades dependiendo de que la FV se produzca en circunstancias “exclusivamente” de isquemia miocárdica o en el contexto de insuficiencia cardíaca<sup>39,40</sup>. Así, es conocido que la tensión o estiramiento de la pared ventricular secundaria al aumento de la presión de llenado ventricular modifica las condiciones electrofisiológicas y facilita las arritmias ventriculares <sup>41</sup>. El efecto del estiramiento de la pared ventricular sobre las propiedades electrofisiológicas parece estar ligado fundamentalmente por cambios en la concentración de  $Ca^{++}$  y a su sensibilidad por parte de los miofilamentos<sup>42</sup>. La elongación, hasta del 20% del epicardio de la zona infartada en el IAM, puede ser evidente en la primera hora tras la oclusión coronaria <sup>43</sup>, mientras que la tensión de pared ventricular secundaria a elevación de la presión ventricular telediastólica por encima de su valor óptimo<sup>44</sup> no es infrecuente en el caso del IAM de localización anterior<sup>45</sup>. Respecto al tiempo de presentación de la FV para su posible caracterización, su forma primaria se presentaba más frecuentemente que la secundaria dentro de las primeras 4 horas de evolución del IAM, 80% vs 45%, respectivamente. Figura 5.<sup>38</sup>

**Figura 5. Intervalo entre el inicio de los síntomas y el primer episodio de FV. Tomado de Lawrie y cols.<sup>38</sup>**



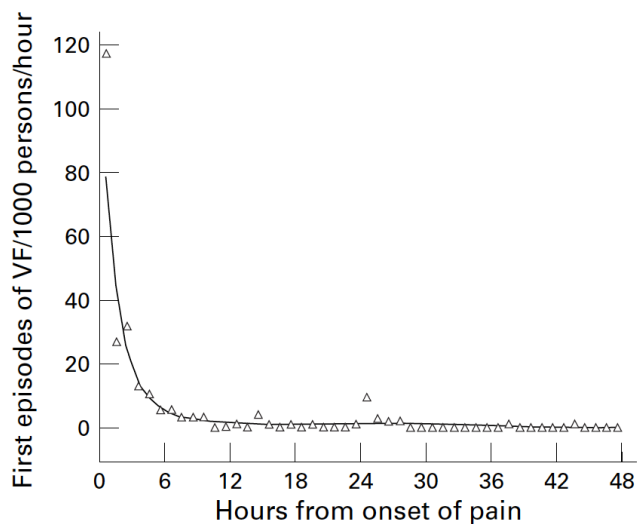
Esta mayor precocidad se hizo más evidente al disponer de la monitorización extrahospitalaria desde la primera hora del inicio de los síntomas, de modo que en la serie de O'Doherty solo uno de los pacientes que presentó FV primaria, lo hizo más allá de las 10 primeras horas desde el inicio de los síntomas. Figura 6.<sup>46</sup>

**Figura 6. Incidencia de FV en las primeras 10 horas desde el inicio de los síntomas en 500 pacientes con IAM monitorizados en la primera hora.** Tomado de O'Doherty y cols.<sup>46</sup>



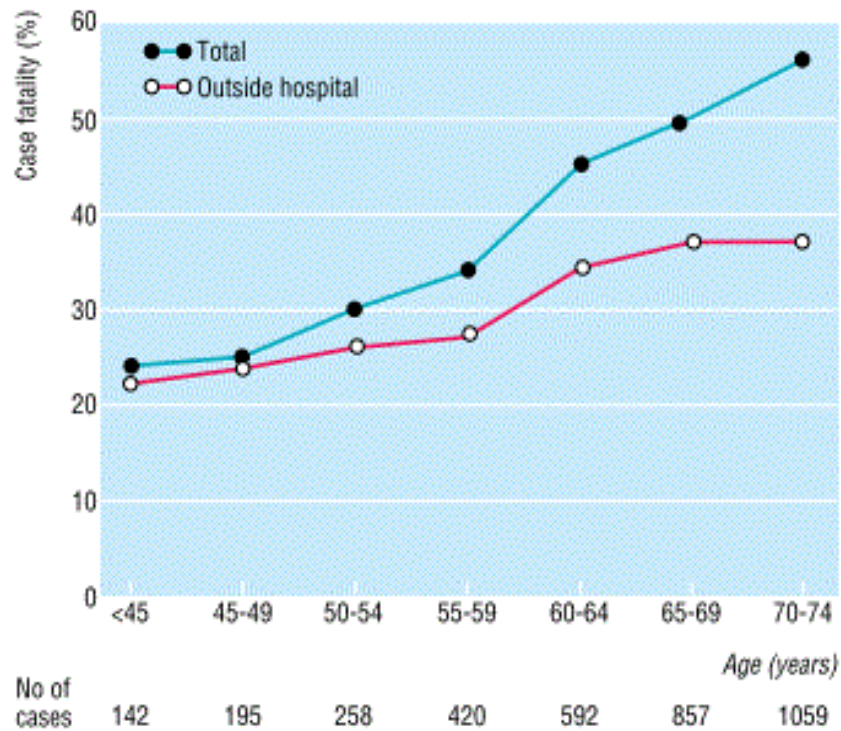
La evidencia, en las primeras unidades coronarias, de que la FV era la causa de muerte en pacientes hospitalizados con IAM y la alta frecuencia de muerte repentina de los pacientes con cardiopatía isquémica antes de ser hospitalizados<sup>47</sup>, suscitaron el potencial beneficio de la atención inmediata<sup>48</sup>. La experiencia acumulada en unos años de atención extrahospitalaria confirmó que la incidencia de la arritmia era mayor en los primeros momentos, para disminuir de forma exponencial con el paso de las horas,<sup>49</sup> un comportamiento que tiene su corolario una vez el paciente ha alcanzado la hospitalización. Figura 7.<sup>50</sup>

**Figura 7. Estimaciones puntuales (triángulos) y curva de regresión (línea continua) de la tasa de fibrilación ventricular por hora desde el inicio del dolor torácico.** Tomado de Sayer y cols.<sup>50</sup>



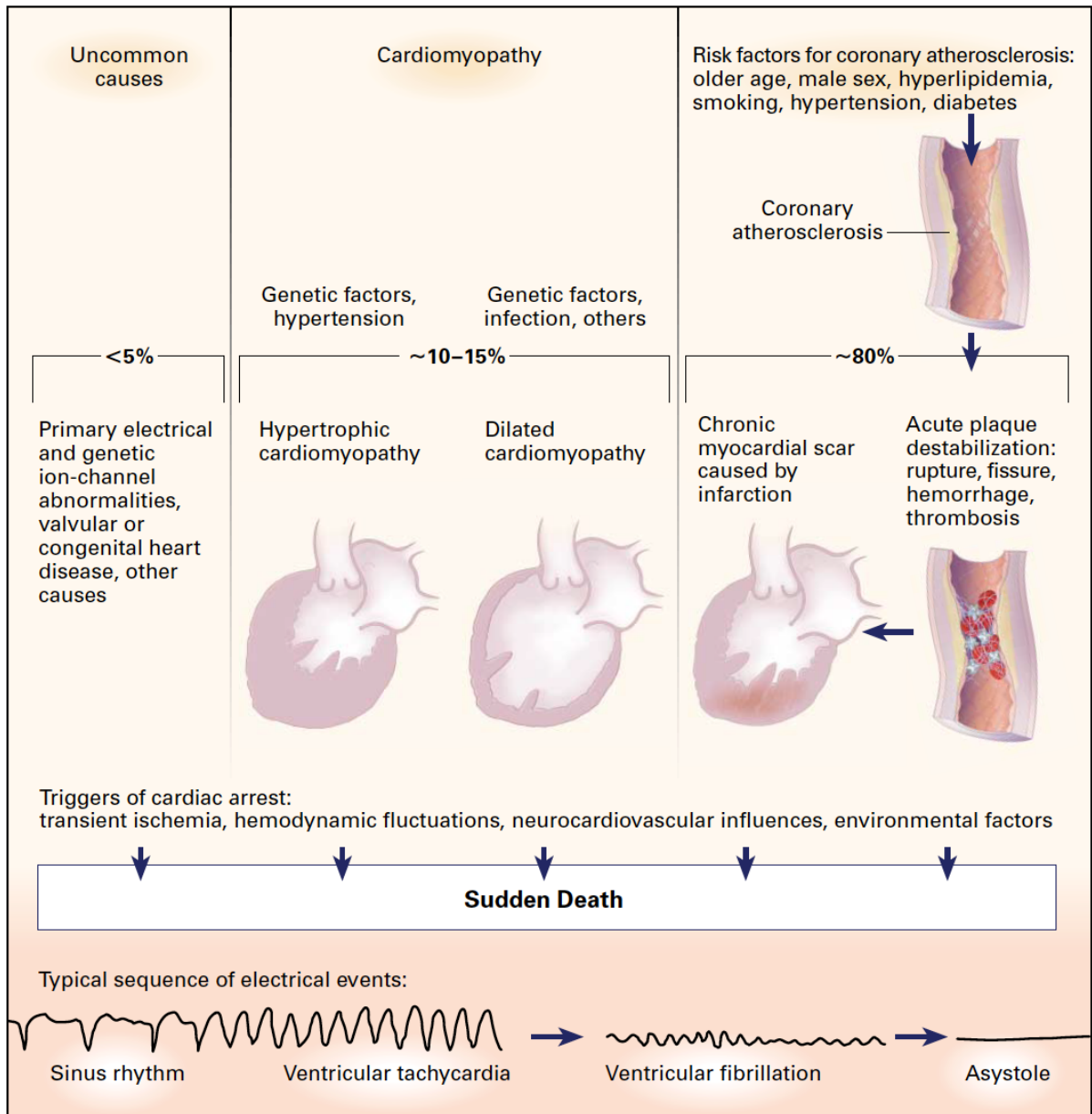
En lo que respecta al posible impacto de la atención extrahospitalaria, los estudios poblacionales coinciden en que aproximadamente dos tercios de las muertes súbitas por cardiopatía isquémica ocurren fuera del hospital <sup>51,52</sup> y en mayor proporción en la población relativamente joven. Figura 8.

**Figura 8. Mortalidad total y mortalidad extrahospitalaria por grupo de edad.** Tomado de Norris y cols.<sup>51</sup>



En los años posteriores hemos conocido que la oclusión coronaria es la causa del infarto “transmural”<sup>53</sup> y que, aún en ausencia de oclusión, la rotura de placa arteriosclerótica coronaria y la trombosis son hallazgos frecuentes en las necropsias de muerte súbita por cardiopatía isquémica<sup>54</sup>. Otras evidencias abogan por otros factores adicionales subyacentes en la muerte súbita. Figura 9. <sup>55-57</sup>

**Figura 9. Fisiopatología y epidemiología de muerte súbita de causa cardíaca.** Tomado de Huikuri y cols.<sup>55</sup>



La proporción de las muertes súbitas muy tempranas atribuidas a cardiopatía isquémica guarda un fiel paralelismo con los datos de los registros de atención inmediata del IAM para intervencionismo primario. Así, el 82% de los episodios de FV del registro Danés ocurrió antes del procedimiento<sup>58</sup>, mientras que el registro de Cataluña “Codi IAM” documentó que el 74,2%, de los pacientes con FV en las primeras 24 horas, presentó la arritmia en el medio extrahospitalario<sup>59</sup>. De forma similar, en la evaluación del tratamiento fibrinolítico en el IAM de menos de 4 horas de evolución, el 75% de los episodios de parada cardíaca se presentó antes de su aleatorización.<sup>60</sup>

De acuerdo con lo expresado anteriormente, la muerte súbita en el contexto del IAM suele ser un fenómeno precoz y responde fundamentalmente a la FV como arritmia primaria<sup>55</sup> mientras que cuando esta sucede en el contexto de insuficiencia cardiaca o deterioro hemodinámico respondería parcial o mayoritariamente a factores arritmogénicos coadyuvantes<sup>40-42</sup>.

Se puede especular que la concepción de la reversibilidad de la FV primaria, haya sido la causa de que hasta la mitad de la primera década del presente siglo, la mayoría de estudios en el IAM se haya referido a esta forma de presentación. Una revisión sistemática de 26 estudios, publicados entre 1966 y 2004 con un total de 57158 pacientes, mostró que la FV primaria en el IAM se asocia a un ingreso precoz, más frecuentemente al sexo masculino, tabaquismo activo, Bloqueo AV precediendo a la arritmia, menor antecedente de angina y menor frecuencia cardiaca al ingreso. Aún con las características referidas, el autor concluyó que la “revisión no proporciona evidencia de otros factores de riesgo que la presentación con elevación del segmento ST en el ECG inicial y un menor intervalo desde el inicio de los síntomas al ingreso” al tiempo que “los pacientes con FV primaria asociaron un mayor tamaño del infarto”.<sup>61</sup> La incidencia de FV primaria en el mencionado estudio, oscila del 2,1 al 8,3%, una diferencia que no parece residir en la definición de FV como primaria, ya que o bien la ausencia de insuficiencia cardiaca se hace explícita o se asimila a la clase Killip I, mientras que excepcionalmente se incluyen pacientes en clase Killip II<sup>62</sup> y/o no se refieren las circunstancias en las que se produjo la arritmia<sup>63</sup>. Por el contrario, más relevante puede ser la diferencia en las características de la población, especialmente el retraso al ingreso y la proporción de IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST). Adicionalmente, se utiliza un criterio diferente en el plazo de aparición de la FV para la consideración como primaria: o bien este no se define<sup>22,64-68</sup>, o varía desde primeras 12<sup>69</sup> a las 24<sup>60,70</sup>, 48 horas<sup>71-76</sup> o 72 horas<sup>77</sup> desde el inicio de los síntomas.

#### **1.4. Definición y factores asociados a la aparición de FV primaria en el IAM.**

Respecto a los factores asociados a la FV primaria, independientemente del referido meta-análisis de Gheeraert, diferentes estudios casos/control han aportado que otras evidencias como la anatomía coronaria, el antecedente familiar de muerte súbita<sup>35</sup> o la inactividad física se relacionan con la aparición de FV. En la Tabla 1 se resumen

algunos estudios casos/control haciendo referencia a los criterios utilizados y los factores asociados.

**Tabla 1. Estudios casos/control de FV primaria y factores asociados.**

Autor	Población de estudio	Arritmia	Casos (n) / Control (n)	Factores asociados a FV
Flugelman <sup>78</sup>	IAMCEST/IAMSEST	FVP	FVP (n 22) Control (n 28) Controles IAM no complicado	Killip>I Menor TAD Mayor †ST QTc más largo Indistinguible Punto J
Fiol <sup>62</sup>	IAMCEST/IAMSEST	FVP < 12h Killip I-II	FVP (n 85) Control (n 187) Controles Killip I-II sin FV	Asociación Independiente Σ ST > 10mm en 3 deriv TA > 110 Localización inferior
Gheeraert <sup>79</sup>	IAMCEST ≤ 6hs	FV EH	FVEH (n 72) Control (n 144) Controles pareados por edad, sexo, hospital	Asociación Independiente Arteria culpable DA Obstrucción crónica No flujo distal
Gheeraert <sup>80</sup>			FVEH (n 66) Control (n 137) Controles pareados por edad, sexo, hospital	Asociación Independiente Angina preinfarto <72 hs OR 0.40
Dekker <sup>34</sup>	IAMCEST<12 hs No IM previo No cardiopatía	FVP ≤12 h Exclusión FV durante o tras ICP	Supervivientes FVP (n 330) Control (n 372) Controles Pareados y no ICP<2hs	Asociación Independiente Antec famil MS OR 2.72 Σ † ST (c/10 mm) OR 1.59 †Colesterol OR 0.64
Goldberg <sup>81</sup>	IAM todos 1975-2005	FVP	FVP (n 311) Control (n 7161) Controles: IAM sin FVP y Killip I	Asociación Independiente LBBB OR 3,83 RBBB OR 2.72 IAM con onda Q OR 0,24 BAV completo OR 5,22
Jabbari <sup>82</sup>	IAMCEST< 12 hs No IM previo No Cardiopatía No cirugía <1 mes	FVP antes ICP	FV(n 219) Control (n 441) Controles pareados y no ICP< 2h	Asociación Independiente Edad < 60 a OR 1,75 Consumo alcohol OR progresivo 1,30 a 3,3 FA OR 2,8 Angina pre-infarto OR 0,46 TIMI 0 pre ICP OR 1,65 AFMS OR 1,60 Localización anterior OR 2,10 Trata. Estatinas previo OR 2,10
De Ferrari <sup>83</sup>	Caso/control Primer infarto IAMCEST/IAMSEST	Supervivientes FV< 24 hs 18-80 años	Casos (n 375) Control (n 595)	Asociación Independiente TA sistólica OR 0,982 K+>3,5 mEq/ OR 2,28 AFMS OR 1,80 Inactividad física OR 1,73 MI anterior OR 1,52

AFMS: antecedente familiar de muerte súbita; BAV: bloqueo auriculoventricular; DA: descendente anterior; FA: fibrilación auricular; FV: fibrilación ventricular; FV EH fibrilación ventricular extrahospitalaria; FVP fibrilación ventricular primaria; IAM: infarto agudo de miocardio; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST ICP: intervencionismo coronario percutáneo; IM: infarto de miocardio; LBBB: bloqueo de rama izquierda; OR: odds ratio; RBBB: bloqueo de rama derecha; TA: tensión arterial; TAD: tensión arterial diastólica

## 1.5. Definición de FV secundaria.

Al contrario de la FV primaria, la FVS ha sido objeto directo de menos estudios 75-77,84-86. Confirmando los hallazgos de las primeras descripciones, 22,38,87, respecto a la FVP, la FVS se acompaña de una mayor mortalidad y más frecuente comorbilidad, menor fracción de eyección del ventrículo izquierdo y peor curso clínico, incluida mayor mortalidad. En cuanto a los criterios utilizados para su definición como secundaria, la mayoría de estudios hacen referencia a la existencia de insuficiencia cardíaca y/o tiempo



de aparición. En la tabla 2 se recoge de forma resumida algunos de dichos criterios y la mortalidad asociada a la FV según su carácter primario o secundario en diferentes estudios.

**Tabla 2. estudios de incidencia y mortalidad de FV, atendiendo a su carácter primario o secundario.**

Autor	Población estudio (n)	Arritmias. Incidencia (%)	Definición FVS	Mortalidad								
				Hospitalaria/30 días			Seguimiento					
Dubois <sup>88</sup>	IAMCEST/IAMSEST n 1265	FV<72 hs n 96 (7,6%)	En presencia de insuficiencia cardiaca	No FV 9,2%	FVP 23%	FVS 57%	3 años No FV 11,8%			FVP 14,8%	FVS 46,6%	
Tofler <sup>77</sup>	IAMCEST/IAMSEST n 849	N 74 TV*(n6) o FV (n 68) < 72 hs *Todas Resuscitación	En presencia de insuficiencia cardiaca o hipotensión	No FV 7%	FVP 8%	FVS 50%	32 meses FVP 14%			FVS 29%		
Nicod <sup>76</sup>	IAMCEST/IAMSEST n 1511	FV < 48 hs. n 29 (1,92%)	Crepitantes y/o shock cardiogénico	No FV 13%	FVP 19%	FVS 48%	1 año No FV 11%			FVP 8%	FVS 27%	
Volpi <sup>85</sup>	IAMCEST n 11712	FV en cualquier momento en UC n 311 (2,7%)	Killip>I	Referencia* 24%			FVS 38%			1 año Referencia 13,9%		FVS 10,4%
Jensen <sup>86</sup>	IAMCEST/IAMSEST primer IAM n 4269	primer episodio de FV n 413 (9,6%) No especifica n FVS	En presencia Crepitantes Congestión/EAP en RX y/o shock cardiogénico	No datos			Peor supervivencia FVS vs FVP					
Behar <sup>89</sup>	IAMCEST/IAMSEST n 5839	FV en UC (Exclusión 152 FV en shock) n 142 (2,4%)	Killip II y III (Killip IV) excluido	Referencia* 16%			FVS 56%			Referencia 1 año 13% 17% 5 años 39% 42%		
Ruiz-Bailén <sup>75</sup>	IAMCEST/IAMSEST n 17761	FVS n 223 (1,3%)	Killip> I < 48 horas evolución	No FV 8,3%	FVP 27,8 %	FVS 49,1%	No Datos					
Henkel <sup>84</sup>	IAMCEST/IAMSEST n 2280	FV/TV "no primaria" n 82(3,6%) TV Todas Resuscitación	FV "No primaria" >48hs y/o Killip> I	30 días No AV 9%			FVP 19%,			FVS 47% 44%		

FV: fibrilación ventricular; FVP fibrilación ventricular primaria; IAM: infarto agudo de miocardio; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST ICP: intervencionismo coronario percutáneo; IM: infarto de miocardio; LBBB: bloqueo de rama izquierda; OR: odds ratio; RBBB: bloqueo de rama derecha; TA: tensión arterial.

## 1.6. Particularidades asociadas al tiempo de aparición de la FV.

Independientemente de la caracterización de la FV como primaria o secundaria, otros estudios establecen una distinción principal entre su aparición precoz o tardía, aunque el tiempo contemplado para esta consideración varía entre 24 horas<sup>90</sup>, 48 horas<sup>86,91-94</sup>, o 72 horas<sup>77</sup>. Este criterio establece diferencias pronósticas, de modo que, con la excepción de un estudio que refiere una similar mortalidad hospitalaria,<sup>86</sup> la aparición tardía se acompaña de peores características basales de estos pacientes y mayor incidencia de complicaciones incluida la mortalidad hospitalaria. Tabla 3.

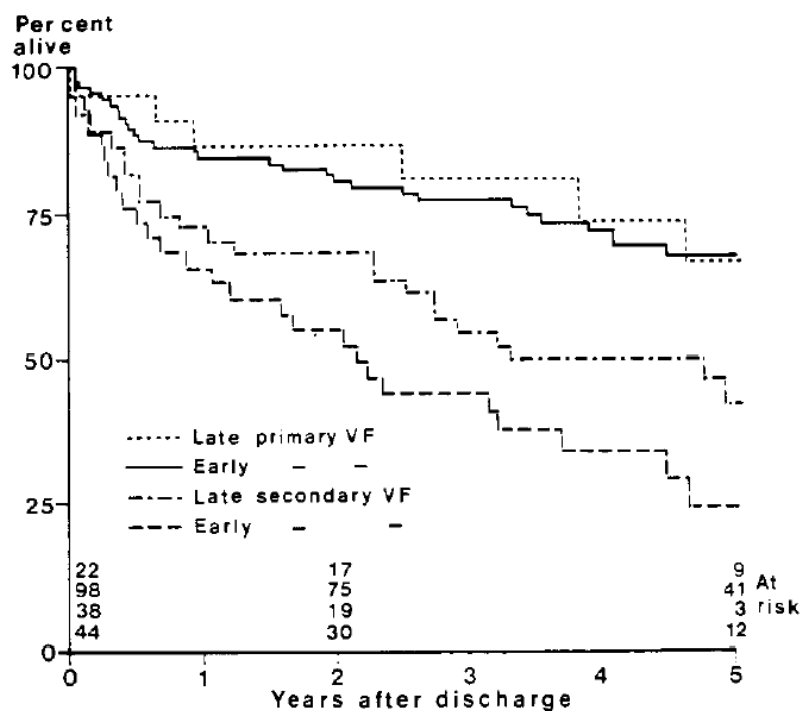
**Tabla 3. Estudios sobre el tiempo de aparición, incidencia y mortalidad de la fibrilación ventricular u otra arritmia considerada.**

Autor	Pacientes	FV n Incidencia (%)	Arritmia y criterio	Precoz/Tardía (horas)	Mortalidad (FV precoz vs tardía)	
					Hospitalaria	Tras alta
Tofler <sup>77</sup>	IAMCEST/IAMSEST n 849 Propranolol o Hialuronidasa	68/849 (8,0%)	FV o TV (RCP) FVn 68 TVn 6	< 72 hs > 72 hs n 60 n 14	20% vs 57%	32 meses 19% vs 17%
Jensen <sup>86</sup>	IAMCEST/IAMSEST n 4269	413/4269 (10%)	FV	< 48 hs > 48 hs n281 n 132	50% vs 46%	1 año 19% vs 73% 3 años 30% vs 42%
Behar <sup>90</sup>	IAMCEST/IAMSEST N 5839 Exclusión 107 FV en shock	264/5839 (4,5%)	FV	< 24 hs > 24 hs n 155 n 109	26% vs 63%	1 año 4% vs 17% 5 años 25% vs 30%
Newby <sup>93</sup>	IAMCEST n 40895	Solo FV aislada clasificable N 1438	FV o TV (RCP no oblig)	< 48 hs > 48 hs n 1229 n 209	19,8 % vs 36,8%	1 año 2,7% vs 6,1%
Bougouin <sup>95</sup>	IAMCEST/IAMSEST n 3670	116 (3,2%)	FV	< 48 hs > 48 hs n 92 n 24	22,8% vs 33,3%	5 años FV precoz o tardía no asociada a mortalidad
Orvin <sup>92</sup>	IAMCEST/IAMSEST n 7669 (IAMCEST n 3572)	AV 300 (3,9%) FV n 180 (2,4%) TV n 84 (1,1%)	FV o TV(RCP no obligada)	<48 hs > 48 hs n166 n 134	16,7% vs 30,2% Ambas asociadas a mortalidad	1 año 27,6% vs 37,2% Solo TV tardía asociada a mortalidad

FV: fibrilación ventricular; FVP fibrilación ventricular primaria; FVS: fibrilación ventricular secundaria; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; RCP: reanimación cardiopulmonar; TV: taquicardia ventricular.

En algunos de los mencionados estudios se ha tenido en cuenta, además de su presentación precoz o tardía, la asociación o no de insuficiencia cardiaca, evidenciando que independientemente del tiempo de aparición, la FV primaria que por definición no se asocia a insuficiencia cardíaca, presenta el mejor pronóstico. Figura 10. <sup>77,86,90,93</sup>

**Figura 10. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de pacientes tras un IAM complicado con FV precoz o tardía atendiendo a su carácter primario o secundario. Tomado de Jensen y cols.<sup>86</sup>**



Un estudio dirigido específicamente a la FVS, documentó que los pacientes que presentaron la arritmia más allá de las primeras 24 horas tuvieron una mortalidad casi el doble de aquellos en los que la arritmia apareció antes (57,5% frente a 30,3%,  $p < 0.0001$ ). De igual modo la FVS tardía se acompañó con más frecuencia de signos clínicos de insuficiencia cardiaca franca, pericarditis y reinfarcto. La mortalidad en el seguimiento tras el alta hospitalaria fue mayor en el caso de la FVS tardía, 18,9% frente al 8,3% de la FVS precoz y el 13,9% de los pacientes sin FV, aunque las diferencias en ambos casos no alcanzó significación estadística<sup>85</sup>.

### **1.7. Influencia de la FV en la mortalidad en el IAM a corto y largo plazo.**

Un aspecto que ha suscitado interés es el impacto pronóstico de la FV en los pacientes con IAM, especialmente sobre la mortalidad.

Respecto a la FV primaria, su pronóstico en el IAM fue inicialmente considerado “benigno”<sup>22,96,97</sup> ya que la mortalidad hospitalaria en algunos casos era incluso menor que la de los pacientes sin la arritmia. Igualmente, en el estudio de El-Sherif la mortalidad de los 20 pacientes con FV primaria fue menor que la de aquellos sin dicha arritmia, 10% frente al 15%. Sin embargo, los pacientes con FVP, además de no presentar insuficiencia cardiaca, suelen ser de menor edad que los pacientes sin FV, en el caso del referido estudio, 8 años inferior.<sup>98</sup> Una impresión similar puede derivarse de la supervivencia de 20 de los 24 casos de FV acaecidos en el hospital publicados por O’Doherty<sup>46</sup> o la similar mortalidad de la FV primaria a la de los pacientes sin la arritmia en el estudio MILLIS, 8 vs 7%, respectivamente,<sup>77</sup> probablemente consecuencia del sesgo de una población con FV primaria de bajo riesgo, especialmente por la contraindicación de beta-bloqueo contemplada en dicho estudio<sup>99</sup>. El bajo riesgo de la población con FV primaria podría ser aplicable a otros dos estudios con unos hallazgos similares a los descritos<sup>72,74</sup>.

En contra de la impresión inicial y de los estudios referidos, la mayoría de las evidencias que disponemos en la actualidad muestran que la FVP se asocia a un mayor riesgo de muerte hospitalaria. Así, la mortalidad de los 66 pacientes con FVP evaluados por Dubois y cols. fue mayor que la de aquellos que no la presentaron, 23% frente al 10%, respectivamente<sup>88</sup>. Igualmente, la mortalidad hospitalaria de los 332 pacientes con FV primaria del estudio GISSI I fue significativamente mayor que el de un grupo de referencia, constituido por pacientes en clase Killip I y sin la arritmia, 10,8 frente a 5,9%,

respectivamente<sup>100</sup>. Un resultado similar mostró la comparación de los 122 pacientes con FVP del estudio SPRINT con un grupo de referencia, 18,8 frente a 8,5%, respectivamente<sup>73</sup>. Aún con menos diferencias, Nicod y cols. documentaron una mayor mortalidad asociada a sus 118 pacientes con FVP respecto a los pacientes sin FV, 19 vs 13%<sup>76</sup>. Mucho más marcada es la diferencia en el estudio de Worcester en el que el grupo control contempla la ausencia de la arritmia y otras complicaciones, 48,3 frente a 1,5%, respectivamente,<sup>67</sup> diferencia refrendada con datos adicionales, 44 frente a 5%, respectivamente.<sup>101</sup> En nuestro medio, el estudio ARIAM documentó una mortalidad de la FVP del 28,3 frente al 8,3% de los pacientes sin dicha arritmia<sup>75</sup>. Se ha señalado que el riesgo a corto plazo de la FVP parece más derivado del infarto extenso subyacente,<sup>102</sup> expresado por una mayor elevación total del segmento ST<sup>62</sup> o del pico de la creatincinasa<sup>34,62,67</sup> y de la mayor incidencia de complicaciones como bloqueo AV avanzado,<sup>103</sup> shock cardiogénico,<sup>100</sup> pericarditis,<sup>88,100</sup> y disociación electromecánica, asistolia o arritmia refractaria<sup>73</sup>.

Respecto al pronóstico a largo plazo, la mayoría de estudios coinciden en que el exceso de mortalidad asociado a la FVP es a expensas de la ocurrida durante la hospitalización y que a largo plazo la supervivencia es similar a la de los pacientes sin la arritmia. Una valiosa fuente de información sobre el pronóstico de la FV se ha derivado de la pronta atención en el caso de IAMCEST para tratamiento de reperfusión con fibrinolisis y especialmente con intervencionismo coronario primario (ICP). Sin embargo, en estos estudios algunos autores consideran conjuntamente la incidencia de arritmias ventriculares, englobando a la fibrilación y la taquicardia, a pesar de que ambas pueden tener un diferente significado<sup>104,105</sup>. En estos casos, hemos considerado oportuna la referencia detallada de aquellos estudios en los que la incidencia y significado de la FV ha sido deslindado<sup>93</sup> o bien en los que la TV constituye una mínima proporción de los casos<sup>58,77</sup> mientras que ello no ha sido posible cuando la proporción de una y otra arritmia no se detalla<sup>60</sup>. Además, aunque en la definición de TV, su duración igual o superior a 30 segundos es un criterio invariable, no siempre el requerimiento de cardioversión eléctrica es obligado<sup>91-93,106-109</sup>, mientras que otros solo incluyen los episodios de TV sin pulso que precisaron resucitación inmediata y por lo tanto, a efectos prácticos, asimilables a la FV como causa de muerte<sup>60,77,84,110,111</sup>. Tabla 4.

Respecto al carácter de la asociación entre FVP y mortalidad, gran parte de los estudios que incluyen la RCP como un criterio necesario coinciden en que dicha

asociación es independiente<sup>58,67,71,73,84,100</sup>. Por el contrario, es más dudosa la asociación independiente de la FVP con la mortalidad a largo plazo.

Más problemático es determinar la asociación independiente entre la FVS y la mortalidad, tanto a corto como a largo plazo, ya que como se ha dicho, los pacientes que presentan dicha arritmia además de presentar peores características clínicas al ingreso y comorbilidad, ingresan con insuficiencia cardíaca y no infrecuentemente en grado avanzado. A pesar de esta dificultad, uno de los estudios más rigurosos, en el que el grupo de referencia presentó las mismas características basales que los pacientes con FVS, mostró que la FVS se asoció a la mortalidad a corto plazo con un OR de 1,98 (1,56-2,52), mientras que no se asoció de forma independiente a la mortalidad en el primer año<sup>85</sup>.

**Tabla 4. Fibrilación ventricular primaria. Mortalidad a corto y largo plazo.**

Autor	Arritmia	IAM	Mortalidad Hospitalaria /30 días	Mortalidad largo plazo
Lawrie <sup>38</sup>	FVP	Todos	FVP 17% FVS 72%	Sgto. 6 meses-2 años Todos los FVP vivos
El-Sherif <sup>70</sup>	FVP	Todos	FVP 10% No FVP 15%	18 dados de alta todos vivos 3-24 meses
Schwartz <sup>112</sup>	FVP	Todos n 7456 Sobrevivientes FV/ 125control	No datos	Supervivientes seguimiento 5 años IAM anterior IAM inferior FV 54% no FV29% FV 26% no FV 13%
Torres <sup>113</sup>	FVP	Todos n 1473	16% 12,6%	No datos
Tofler <sup>77</sup>	FV o TV* *RCP	Todos n 849 Exclusión contraindicación Betabloqueo	FV/TV 7% No TV/FV 27%	Supervivientes Sgto. 32 meses TV/FV 19% no TV/FV 21%
Volpi <sup>71,100</sup>	FVP	IAMCEST(GISSI) n 11712 Control Killip I/no FV	FVP (n 332) 10,8% Control (n 6781) 5,9% OR ajustado FVP 1.95 (1,35-2,78)	Supervivientes Sgto. 12 meses FVP n 293 4,1% Control n 6337 4,2% (OR ajustado 0.73, 95% CI = 0.23 to 2.35)
Nicod <sup>76</sup>	FV ≤48 hs	Todos n 2088	FV 26% no FV 13%	Supervivientes hospital Sgto. 12 meses FV 15% no FV 11%
Bermejo <sup>72</sup>	FVP < 48 hs	Todos ≤12 horas n 1120	FV 12,9% no FV 14,36%	No asociación independiente a mortalidad Supervivientes hospital Sgto.5 años FV 12,18% no FV 19,47%
Jensen <sup>86</sup>	FV	Todos n 4269	FV (n 413) 49% no FV no Datos Factores asociados a mortalidad. edad, IC, shock cardiogénico, CPK, no FV	No asociación independiente a mortalidad Sgto.5 años Mortalidad explicada por Insuficiencia cardiaca no diferencias FV precoz y tardía
Behar <sup>73</sup>	FVP (≤48 horas)	Todos n 5839 Control no FV/Killip I	FVP (n 315) 19% Control (n 3707) 7,9% OR 2.86 (IC 95% 1.42-4,6)	No asociación independiente a mortalidad
Chiriboga <sup>67</sup>	FVP.	Todos n 2805	FVP (n 143) 48,3% Control (n 2662) 1,5% OR: 110 (59-205)	No datos
Newby <sup>93</sup>	TV/FV o ambas *RCP no obligada	IAMCSTE Trombolisis ≤ 6 hs n 40 895/(10.2%)	FV TV FVyTV No FV/TV 23,9% 18,3% 44,5% 4,6 % TV/FV asociación independiente OR: 6.65	Supervivientes 30 días Sgto.1 año FV TV FVyTV No FV/TV 2,2% 6,1% 5,8% 2,6%
Sayer <sup>50</sup>	FVP ≤ 48 horas).	IAMCSTE n 1225	FV (n 112) No FV (n 1113) 27,4% 11,6%	Supervivientes hospital 1 año FV (7,9%) noFV (9%) 5 años 25% 26,7%
Thompson <sup>101</sup>	PVF	Todos n 5072	FV(n240) Control No FV/complic (n 4832) 44% 5%	No Datos
Ruiz Bailén <sup>75</sup>	PVF≤ 48 hrs.	Todos n 17,761	FVP (n 735) 27,8% No FVP (n 16797) 8,3% FVP no asociación independiente mortalidad	No Datos
Mehta <sup>107</sup>	FV/TV* durante ICP *RCP no obligada	IAMCSTE ≤ 12 horas N 3065	FV/TV (n 133) no FV/TV (n 2932) 2,9% 3,0%	Acumulada 1 año FV/TV (n 133) no FV/TV (n 2932) 4,5% 5,5%
Henkel <sup>84</sup>	FV/TV* durante ICP * RCP Obligada	Todos (n 2317)	FVP 19% FV no primaria 47% TV no primaria 44% Ajustado edad y sexo FVP OR 2.39 (1.23-4.67)	Sgto. 6.4 años promedio Mejor supervivencia FVP no diferencias significativas con TV o no FV ni TV
Goldberg <sup>81</sup>	FVP	Todos (n 7412)	FV 40.9% vs no FV no complicaciones 2.5%	No datos
Piccini <sup>106</sup>	TV/FV* *RCP no obligada	Todos (n 9015) ICP ≤ 23 hs	VT/VF (n 472) 13,7% no FV/TV (n 8543) 3,7% OR ajustado FV/TV 2,19 (1,53-1,31)	No datos
Mehta <sup>109</sup>	FV/TV* *RCP no obligada	IAMCEST≤ 6hs Excluido IAM inferior n 5745	No FV/TV TV/FV pre/durante TV/FV post ICP (n 5416) (n 205) (n 117) 2,9% 17,1% 31,6%	Sgto. 90 días OR ajustado: Pre/durante 2.34; IC 95%, 1.44-3.80) Tras ICP 5.59; IC 95% 3.71-8.43)
de Jong <sup>114</sup>	FV antes reperusión	IAMCEST	Control no FV no ICP ≤ 120 minutes. No datos	Supervivientes 30 días Sgto. 3,5 años FV (n 287) 6,6% Control (n 265) 9,05% Ajuste OR: 0.378 (IC 95% 0.043-3.337)
Demidova <sup>110</sup>	FV <48 horas	IAMCEST n 1718	FV/FV (n 121) 26% no TV/FV (n 1597) 5,6%	Supervivientes 48 hs Sgto. 1 año FV (n 89) 1,2% no FV(n1538) 4%
Bougouin <sup>95</sup>	FV Excluye FV extrahospi	Todos n 3670	VF (n 116) 25% no FV (n 3354) 5% FV asociado mortalidad. (OR ajustado 7.3)	Sgto. 5 años FV 26,5% noFV 28% FV (OR ajustado 0.78, 95% CI 0.38–1.58)
Demirel <sup>111</sup>	FV/TV* Extra- hospital * RCP	IAMCEST n 4643	FV/TV (n326) 13,8% No FV/TV (n 4314) 4,3%	Supervivientes Hospital Sgto. 1 año FV/TV 3,8% No FV/TV 3,9%
Álvarez- Álvarez <sup>115</sup>	FV	SCA n 5302	FV (n 163) 36,2% No FV (n5139) 4,7%	Seguimiento 4.7 años FV 30,7% No FV 24,7% FV no asociación independiente
Jabbari <sup>58</sup> AJ CI 2015	FV /TV* RCP (*n 21)	IAMCEST ≤ 12 hs ICP n 5373	FV preICP (n 395) durante (n 85) no (n 4875) 20,3 26% 6,49% OR ajustado FV pre (OR 3,4) FV durante (OR 4,2)	Sgto.5 años FV pre o durante no asociado mortalidad
García- García <sup>59</sup>	FVP ≤24 horas	IAMCEST<12hs ICP n 10965	FV 18,5% No FV 4,7% OR ajustado (2.32; 95% CI: 1.91 to 2.82	Supervivientes Hospital seguimiento 1 año FV 5,8% No FV 3,3% OR ajustado 1.59 (IC95% 1.13-2.24)

FV: fibrilación ventricular; FVP fibrilación ventricular primaria; IAM: infarto agudo de miocardio; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST ICP: intervencionismo coronario percutáneo; OR: odds ratio; TV: taquicardia ventricular.

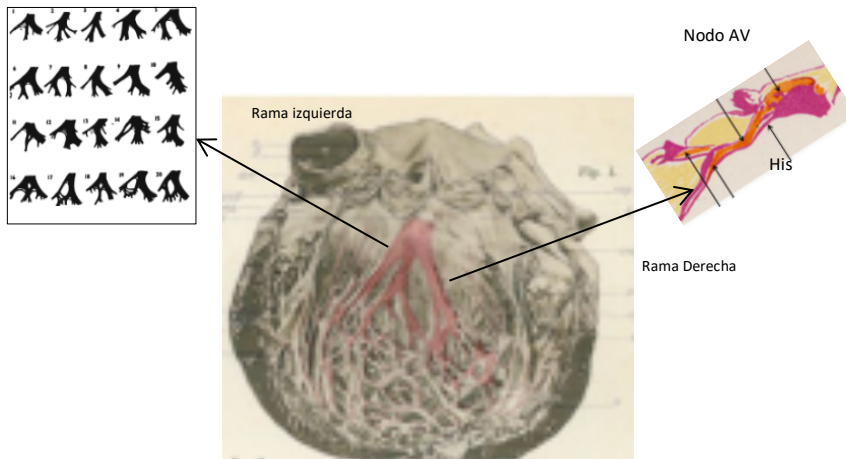
## **2. Bloqueo de rama derecha en el infarto agudo de miocardio**

### **2.1. Anatomía y vascularización de la rama derecha del haz de His**

La rama derecha (RD) forma parte del sistema específico de conducción cuyo conocimiento supuso la superación de la supuesta “onda de excitación” como explicación de la contracción ordenada de las cámaras cardíacas. En este sentido, fue fundamental la demostración de fibras de tejido diferenciado de Wilhem His<sup>116</sup> tras la que estudios en modelos animales y humanos han permitido un estrecho conocimiento de la anatomía del sistema de conducción<sup>117,118</sup>. De forma resumida y en sentido cráneo-caudal, el sistema de conducción está integrado por el nodo sinusal, descrito por Keith y Flack en el corazón del topo en 1907<sup>119</sup>, localizado en el corazón humano en la cara lateral del apéndice de la aurícula derecha<sup>120</sup> desde donde parten las fibras auriculares que conectan con el nodo auriculoventricular (NAV), una estructura ovalada descrita por Aschoff y Tawara<sup>121,122</sup> y posteriormente estudiada, entre otros, por Anderson<sup>123,124</sup>. El NAV se divide en tres regiones: la de las células transicionales o nodo auriculoventricular proximal; la porción compacta, nodo de Tawara o Aschoff-Tawara; y el haz penetrante de His. La porción proximal del NAV tiene unas dimensiones aproximadas de 1x3x5 mm y su irrigación depende en un 85-90% de los casos de la arteria coronaria derecha y en el resto de la arteria circunfleja<sup>125,126</sup>. El haz de His es una estructura alargada, de unos 20x4 mm que desde el punto de vista anatómico, se divide en: porción proximal no penetrante; porción media penetrante no ramificada que suele atravesar el septo membranoso; y la porción distal ramificada<sup>127</sup>. Desde el punto de vista histológico, las células proximales del haz de His se parecen a las del nodo auriculoventricular compacto, para posteriormente organizarse longitudinalmente en múltiples filamentos paralelos separados por tejido colágeno<sup>127</sup>.

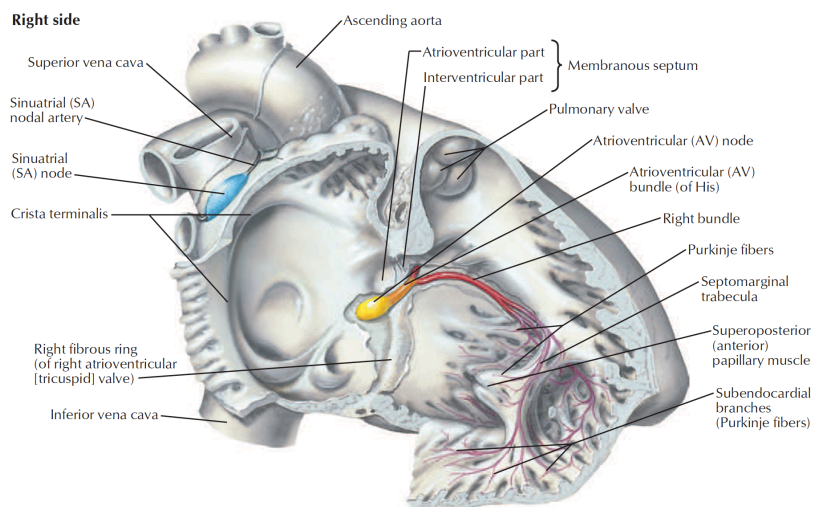
En su división distal del haz de His, a diferencia de la rama izquierda que es más plana, amplia y ramificada en su inicio, la rama derecha emerge de la porción distal del haz de His, generalmente en un ángulo obtuso o bien, como su continuación longitudinal, conformando una estructura cilíndrica u ovoide más delgada y sin ramificaciones proximales<sup>128</sup>

**Figura 11. División del haz de His en ramas derecha e izquierda.** Tomado de Syed y cols.<sup>129</sup>



La rama derecha, siguiendo su recorrido cárneo-caudal, se dispone de forma superficial en el endocardio del tercio superior del septo interventricular a nivel del músculo papilar de la válvula tricúspide, para penetrar profundamente en el septo interventricular y posteriormente, hacerse más superficial en sus porciones distales dentro de las trabeculaciones ventriculares. En prácticamente el 90% de los casos, la rama derecha pasa a la pared ventricular derecha en la banda moderadora para ramificarse en la red distal subendocárdica de las fibras de Purkinje <sup>129</sup>.

**Figura 12. Recorrido cráneo-caudal de la rama derecha.** Tomado de Netter<sup>130</sup>

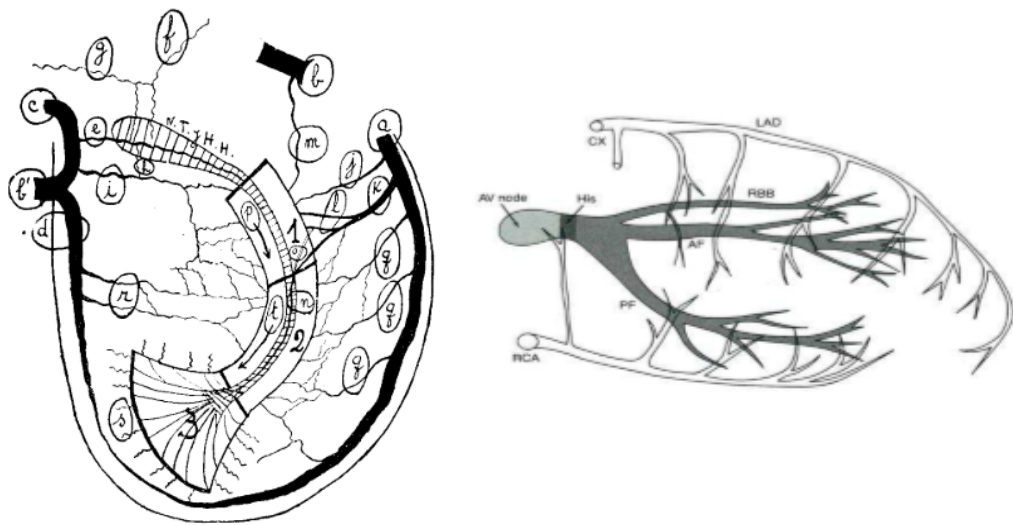




Por lo tanto, desde el punto de vista anatómico y frente a la rama izquierda, la rama derecha del haz de His presenta una estructura más delgada y no ramificada de su porción proximal que en apariencia le confiere una mayor vulnerabilidad.

Respecto a la vascularización, en contraposición con la irrigación dual de la rama izquierda, la rama derecha únicamente recibe irrigación adicional en su porción más proximal desde la arteria del nodo auriculoventricular, mientras que en su recorrido próximo-medial y distal depende exclusivamente de las arterias septales<sup>125,131</sup>.

**Figura 13. Irrigación del sistema de conducción. Tomado de Lascano<sup>125</sup> y Wellens<sup>314</sup>.**



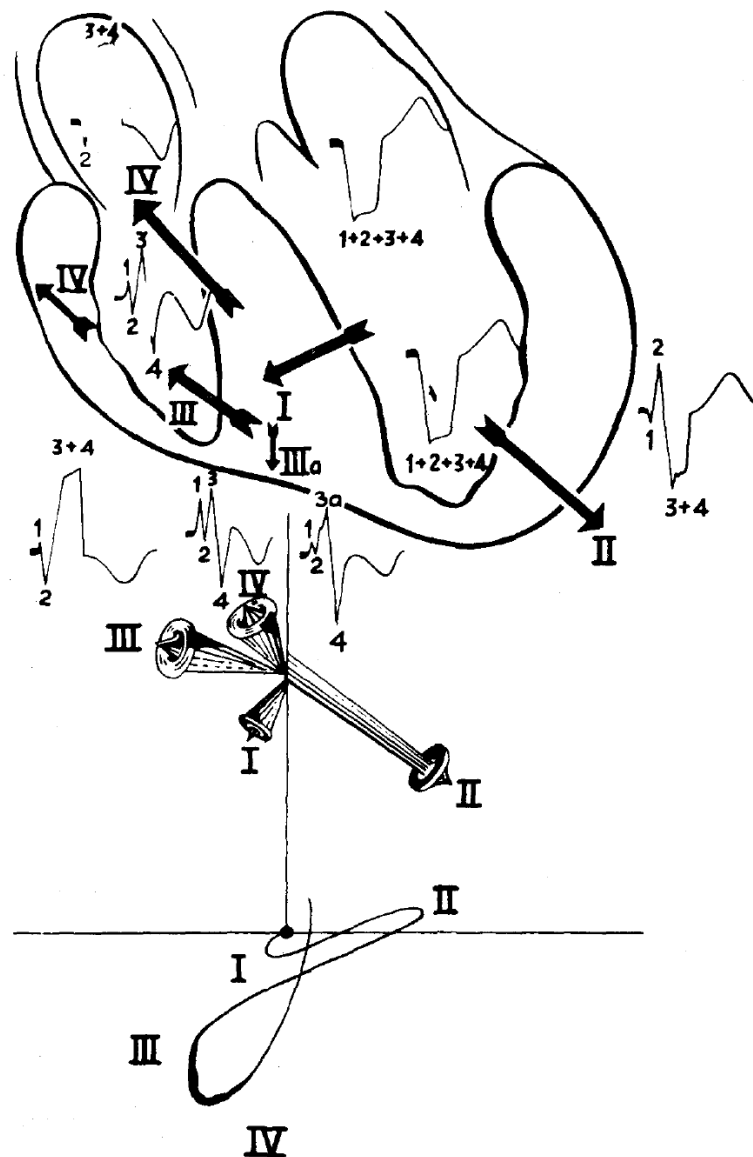
Además de las particularidades anatómicas referidas, la microscopía electrónica muestra que la rama derecha presenta, frente a la rama izquierda, un menor número de células típicas de Purkinje, un mayor predominio de las células miocárdicas de aspecto contráctil con una menor separación entre los fascículos adyacentes<sup>127</sup>.

Por último, es relevante señalar que el sistema de conducción, incluidas sus porciones más distales, presenta una especie de compartimentación de sus fascículos, de modo que el tejido colágeno hace de barrera natural entre el miocardio contráctil adyacente y el sistema especializado de conducción<sup>132</sup>. Esta peculiaridad puede explicar la mayor resistencia a la isquemia de las células del tejido de conducción<sup>133</sup> en concordancia con el hallazgo de actividad electrofisiológica en las fibras de Purkinje en regiones infartadas en ausencia de la misma en los miocitos adyacentes<sup>134</sup>.

## 2.2. Características electrocardiográficas del BRD.

El bloqueo de rama derecha es el resultado de un retraso en la despolarización del ventrículo derecho respecto a la normal activación ventricular. Por su contribución al conocimiento de la electrocardiografía en nuestro entorno, hacemos mención a los criterios diagnósticos de BRD recogidos en el libro de texto de Demetrio Sodi Pallarés<sup>135</sup>. Dicho autor, siguiendo la simplificación de la activación ventricular, representada mediante vectores, documenta los cambios en la despolarización y consiguientes cambios en la morfología del QRS, especialmente en las derivaciones precordiales, secundarias al BRD. Figura 14.

Figura 14. Esquema mediante vectores de la activación ventricular en presencia de BRD y su expresión electrocardiográfica. Tomado de Sodi-Pallarés y cols<sup>136</sup>.



De este modo, los criterios diagnósticos del bloqueo completo de rama derecha serían:

- Duración del complejo QRS >120ms
- Complejo QRS polifásico rsR' en V1-V2
- S ancha o empastada en V5-V6.
- El segmento ST por lo general está ligeramente descendido en V1-V2 e isoelectrico en el resto de derivaciones y la onda T está opuesta a los empastamientos del QRS y por lo tanto es negativa y asimétrica en V1, V2 y aVR y positiva en V5-V6.

Estos criterios, junto con otros referentes a los cambios en las derivaciones de los miembros, en el plano frontal y en la repolarización han sido refrendados ampliamente en la literatura, siendo referido habitualmente el texto de Fisch <sup>137</sup>.

Independientemente de la presentación de BRD completo aislado, en ocasiones puede asociarse a bloqueo fascicular anterior o posterior de la rama izquierda, cuya mayor expresividad electrocardiográfica es el cambio en el eje del QRS en el plano frontal<sup>138,139</sup>.

### **2.3. Significado del BRD en la población general.**

Parece bien determinado que el BRD pueda tener relación con una cardiopatía subyacente, y su pronóstico depender del grado de severidad de la misma<sup>140</sup>. Así mismo, el BRD tiene un pronóstico negativo tanto en pacientes con angina<sup>141</sup> como en pacientes con IAM<sup>142,143</sup>.

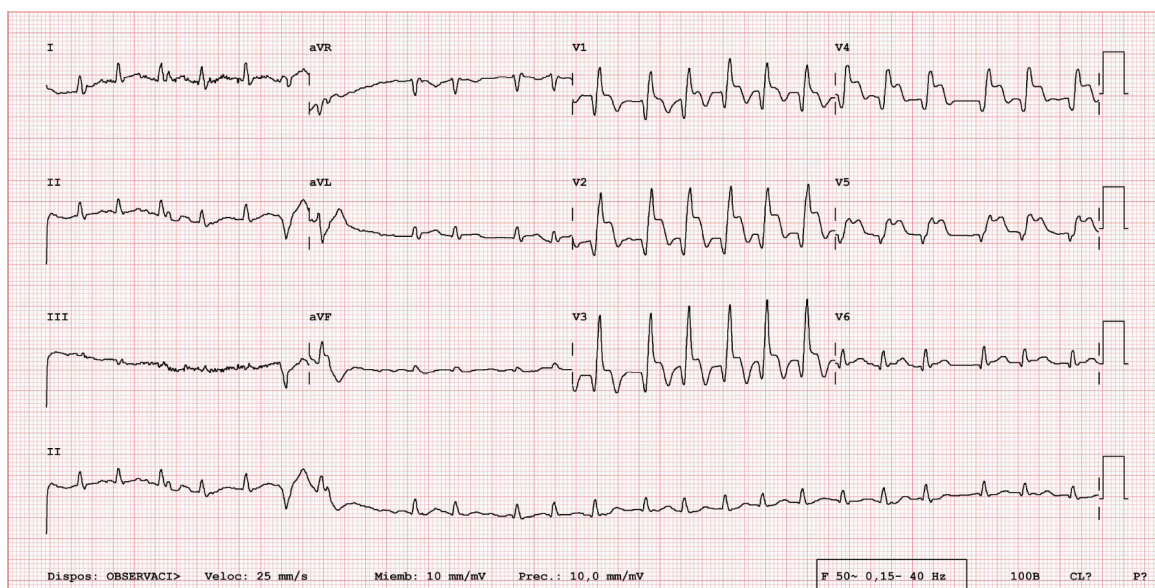
Independientemente de lo referido en presencia de cardiopatía subyacente, tiene interés el conocer el significado del BRD en la población general, en la que es un hallazgo es relativamente frecuente, con una prevalencia entre el 0,3 y el 0,4% de la población adulta alcanzando el 1% a los 50 años y hasta el 17% a los 80 años, con una mayor proporción en el hombre respecto a la mujer<sup>144</sup>. En cuanto a su significado pronóstico existe cierto grado de discordancia. Un estudio islandés sobre 9135 hombres y 9627 mujeres, de entre 33 y 79 años, documentó que la existencia de BRD se asoció más frecuentemente a la intolerancia a la glucosa, cardiomegalia, cardiopatía isquémica y mayor mortalidad<sup>145</sup>. Sin embargo, algunos estudios realizados en sujetos sanos han mostrado que la presencia de BRD se asocia a una baja incidencia de eventos cardiovasculares en el seguimiento a largo plazo<sup>144</sup>. Este mismo significado ha sido confirmado en grupos de población joven, como en el caso de los aspirantes a piloto de aviación<sup>146</sup>. En el mismo sentido, un estudio observacional finlandés con 10.899

ciudadanos tomados de la población general seguidos durante  $30\pm 11$  años mostró que, a pesar de que un retraso en la conducción intraventricular (determinado como una duración del QRS  $>110$ ms) era predictor tanto de mortalidad cardíaca como de mortalidad por cualquier causa y de muerte súbita de causa arrítmica, en lo que se refiere a los bloqueos completos o avanzados de rama, el BRD (tanto completo como incompleto) no mostró esta asociación, mientras que el BRI se mostró como predictor sólo de muerte arrítmica<sup>147</sup>. En nuestro entorno, Alventosa y cols. evidenciaron en el seguimiento de 2981 pacientes sin patología cardiovascular, elegidos en 29 centros de atención primaria, que el riesgo se limitaba a aquellos pacientes con progresión en el grado del BRD o a los que asociaban bloqueo fascicular<sup>148</sup>. A pesar de esta impresión de “benignidad” del BRD en la población general, un extenso estudio prospectivo de 18.441 pacientes, con un seguimiento promedio de 20 años, evidenció que la presencia de BRD se asoció a mayor mortalidad global y de causa cardíaca<sup>149</sup>, hallazgos que suscitaron un comentario editorial en el *European Heart Journal*, señalando que el BRD debería recibir una mejor atención en cuanto a su significado pronóstico<sup>150</sup>.

#### **2.4. Reconocimiento del infarto agudo de miocardio en presencia de BRD.**

Contrariamente a las dificultades de reconocer los cambios electrocardiográficos del IAM asociado al BRI<sup>151</sup>, las alteraciones primarias de la repolarización son habitualmente reconocibles en presencia de BRD<sup>136,144,152</sup> por lo que existe un consenso en las menores dificultades del diagnóstico de IAMCEST en presencia de este trastorno de la conducción intraventricular<sup>152</sup>. De este modo las alteraciones primarias de la repolarización de la onda isquemia-lesión suelen ser evidentes en los registros electrocardiográficos en presencia de BRD, como se evidencia en el caso de la figura 15.

**Figura 15. IAM anterior y BRD de nueva aparición.** Registro de ECG en el que se muestra una fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida y un bloqueo de rama derecha de nueva aparición en el contexto de un infarto agudo de miocardio anterior extenso con elevación del ST de V1-V5



## 2.5. Pronóstico del BRD en el infarto agudo de miocardio atendiendo a su clasificación.

Desde sus primeras descripciones, la presencia de los trastornos de conducción intaventricular (TCIV) en los pacientes con IAM se asoció a la incidencia de frecuentes complicaciones, incluidas la insuficiencia cardiaca, arritmias y una mayor mortalidad,<sup>153-164</sup>

En los primeros años, el mal pronóstico de los TCIV en el IAM se atribuyó, en parte, a la progresión del trastorno de conducción conducente al bloqueo completo y muerte por asistolia lo que suscitaba la posible utilidad de la implantación de marcapasos<sup>159,160,165</sup>. Sin embargo, esta práctica fue cuestionada al no mejorar la mortalidad y no estar exenta de complicaciones<sup>156</sup> mientras que se hizo patente que el pronóstico de los TCIV era consecuencia de su asociación a un infarto extenso que cursaba con insuficiencia cardiaca y shock cardiogénico.<sup>155,162,163,166,167</sup> A pesar de estas evidencias, no se descartaba que “algunos pacientes podrían beneficiarse de la implantación de marcapasos”<sup>168</sup>. Mayor utilidad parece tener el marcapasos ante la eventual progresión del grado de bloqueo auriculoventricular asociado a la localización inferior del infarto<sup>154</sup>. En cuanto a la utilidad del marcapasos en la prevención de muerte súbita tras el alta hospitalaria de los pacientes con TCIV<sup>156,165</sup> ésta guardaba más relación

con la aparición de arritmias graves, especialmente fibrilación ventricular que con la progresión del bloqueo<sup>159,167</sup>.

Un aspecto de interés de los TCIV en el curso del IAM, advertido ya en las primeras series relativamente cortas de pacientes, fue la descripción de su aparición “de novo” y su comportamiento permanente o transitorio<sup>155,158-163,169,170</sup>. Esta posible transitoriedad de los bloqueos de rama del haz de His, relacionada con un mejor pronóstico respecto a su carácter permanente, ha sido atribuida a la particular estructura histológica del sistema específico de conducción incluidas sus porciones más distales<sup>132</sup>. La transitoriedad de los TCIV, se relacionó en años posteriores, con el beneficio inmediato del tratamiento de reperfusión sobre el tejido del sistema específico de conducción<sup>171-174</sup> paralelo al ejercido sobre el tejido contráctil miocárdico<sup>175,176</sup>.

Hindman y cols. clasificaron los TCIV con fines pronósticos, atendiendo a su aparición y duración utilizada, definiéndolos como: 1) *definitivamente antiguo*, cuando estaba presente en electrocardiograma previo al infarto; 2) *posiblemente nuevo*, cuando estando presente en el primer electrocardiograma con IAM no se dispone de un registro previo para su comparación; 3) *probablemente nuevo*, cuando estando presente en el primer electrocardiograma con IAM no se documentaba en un registro obtenido en los dos años inmediatamente previos; y 4) *definitivamente nuevo* cuando se desarrollaba en el hospital mediante los registros seriados. Para una mayor concreción, los bloqueos posible o probablemente nuevos fueron agrupados y definidos como de *antigüedad indeterminada*.<sup>164</sup> De acuerdo con su correlación pronóstica, esta clasificación ha sido aceptada, con alguna matización, en estudios posteriores.

Respecto al objetivo de nuestro estudio, aunque tanto el BRI como el BRD se asocian a mal pronóstico en el IAM<sup>152,177-182</sup>, en el caso del BRD este suele obedecer a que el infarto afecta a una amplia área de necrosis antero-septal<sup>133,156,159,160,162,183</sup>, obvia incluso en los pacientes que sobreviven<sup>184</sup>. Esta particularidad del BRD en el IAM es consecuencia, dada su vascularización, de la afectación proximal de la arteria coronaria descendente anterior y/o de sus arterias septales sin que una irrigación vicariante desde otro territorio coronario pueda atenuar el daño isquémico. En sentido contrario, el pronóstico del BRI en el IAM suele responder fundamentalmente a que este trastorno se asocia a peores características basales de la población que lo presenta, especialmente mayor edad, más frecuente antecedente de infarto de miocardio previo, hipertensión, diabetes e insuficiencia cardíaca, como se pone de manifiesto en los estudios que comparan ambos trastornos de la conducción. Tabla5.

**Tabla 5. Diferencias en las características de los pacientes atendiendo a la localización del bloqueo de rama.**

	Melgarejo <sup>185</sup>		Go <sup>177</sup>		Melgarejo <sup>186</sup>		Guerrero <sup>180</sup>		Juárez <sup>187</sup>		Vivas <sup>182</sup>		Lewinter <sup>178</sup>		Widimsky <sup>152</sup>		Melgarejo <sup>143</sup>	
	BRD n 135	BRI n 42	BRD n 18354	BRI n 19967	BRD n 135	BRI n 42	BRD n 95	BRI n 48	BRD n 318	BRI n 227	BRD n 119	BRI n 21	BRD n 260	BRI n 273	BRD n 427	BRI n 291	BRD n 590	BRI n 374
Edad (años)	66,9	70	73,5	75,9	66,9	70	66	69	66,7	67,3	69	69	72	74	69,8	72,5	70,4	72,4
Mujeres (%)	26,6	50	34,9	49,5	26,6	50	21	24	34	39	23	33	24	33	23,2	38,1	24	36
HTA (%)	42,9	66	52,3	55,3	42,9	63	53	60	55	59	52	67	18	26	---	---	55,5	63
DM (%)	40,7	50	31	36,3	40,7	50	24	27	48	47	37	33	20	18	36,3	45,7	43	57
IM previo (%)	17	47	31,7	38	17	47	17	19	32	35	18	10	29	39	25,8	38,1	20,7	34
Loca. anterior	67,5	50	28,5	20,5	62,7	50			32	22	52	43	24	13				
FEVI (%)					39	33					33	38	1,3*	1,0*				
Pico CK(mU/L)	1995	1985			1995	1895	3226	2050			2883	3114	46	33				
FV (%)	8,8	2											11	10				
FV/TV (%)	16,2	9									37	14						
Mortalidad Hospitalaria (%)	25,9	19	23	22,6	25,9	19	7,4	14,6	20	18	17	29	21	18	14,3	13,1	21,1	25,5
Mortalidad 1 año (%)	41,4	40,4			41,4	40,4	15	16					39	47			28,4	39

BRD: Bloqueo rama derecha; BRI: Bloqueo rama izquierda HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes mellitus; IM: infarto de miocardio; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; FV: fibrilación ventricular; TV: Taquicardia ventricular; Localiz: Localización del infarto; FEVI: Fracción de eyección ventrículo izquierdo; CK: creatinina. \*Índice de motricidad de la pared

Una particularidad pronóstica del BRD en el IAM es su existencia aislada o su asociación al bloqueo fascicular anterior o posterior, asociando un peor pronóstico en este último caso<sup>164,185</sup>. A pesar de esta distinción, muchos estudios recientes consideran al BRD de forma global, probablemente porque la asociación al bloqueo del fascículo posterior constituye un reducido porcentaje del total (45 de los 242 casos) en la serie de Hindman y cols.<sup>164</sup>, 11 de 289 casos de la serie de Sgarbossa<sup>188</sup>, 11 de 178 de Ricou<sup>170</sup> o 20 de los 247 casos de Widimsky<sup>189</sup>.

Teniendo en cuenta las consideraciones previas, especialmente la distinción entre el carácter previo, su nueva aparición y su duración, no es de extrañar que en las primeras series, con la monitorización disponible, la incidencia del BRD en el IAM se situara en una horquilla relativamente estrecha, entre 6 y el 9%<sup>153,159,160,163,165,183</sup>. En series posteriores, las discrepancias en los criterios de inclusión y la monitorización utilizada, hacen que esta cifra varíe ampliamente, desde el 1,1% del estudio Gusto<sup>188</sup> al 17% en el estudio de intervencionismo primario de Kurisu<sup>190</sup>.

Una de las razones de esta amplia variabilidad actual en la incidencia del BRD puede residir en las diferencias en las características de la población ya que, como se ha comentado, la existencia previa de trastornos de la conducción es más prevalente en varones de edad avanzada<sup>148,149</sup>, y/o en sujetos con antecedentes de hipertensión<sup>145</sup>, diabetes<sup>145,191</sup> y/o insuficiencia renal y esta población puede ser excluida en estudios dirigidos a una intervención farmacológica en el IAM<sup>192</sup>.

Otras causas con potencial influencia a la hora de valorar la incidencia del BRD es el carácter prospectivo o retrospectivo del estudio, así como la mayor o menor exhaustividad de los registros de ECG para determinar la existencia y el comportamiento del trastorno de conducción.

De acuerdo con las consideraciones referidas, y a modo de resumen recogemos la incidencia, clasificación y mortalidad a corto y largo plazo del BRD en diferentes estudios en la Tabla 6.

**Tabla 6. BRD e IAM, clasificación y mortalidad en diferentes estudios.**

Autor	Población y n	BRD n (%)	Mortalidad a corto y largo plazo
Bauer <sup>153</sup>	IAM n 100	6 (6%)	Hospitalaria BRI+BRD (transitorio en 3 casos) 62%
Hunt <sup>159</sup>	IAM n 415	28 (6,7%)	Hospitalaria 57%
Roos <sup>193</sup>	IAM n 114	11 (9,6%)	Hospitalaria 73%
Norris <sup>160</sup>	IAM n 565	38 (7%)	Hospitalaria Global 61% BRD transitorio n 14 (37%) 46%
Godman <sup>156</sup>	IAM n 806	48 (6%)	Hospitalaria 43 de los 68 BR (no distinción BRD al ingreso) 25 tras ingreso 52,1%
Col <sup>183</sup>	IAM n 208	10 (4,7%)	Hospitalaria BRD permanente (n 7) 43% BRD transitorio (n 3) 0%
Atkins <sup>165</sup>	IAM n 425	34 (8%)	Hospitalaria BR en conjunto (13/77) aparece tras ingreso 33%
Rizzon <sup>163</sup>	IAM ≤ 24 horas n 325	17 (5,2%)	Hospitalaria BRD ingreso n 5 40% BRD tras ingreso n 12 Transitorio n 6 17% Permanente n 6 33% BRD 18% BRD+HBA 36% BRD+HBP 75%
Gann <sup>155</sup>	IAM n 1125	74 (6,6%)	Hospitalaria BRD previo (n 40) 62% BRD nuevo (n 35) 80% 5 transitorios 20%
Hindman <sup>164</sup>	IAM y BR n 432	212* *Excepto 27 con BR alternante mortalidad 100%	Hospitalaria BRD Previo (n 50) 20% BRD Indeterminado (n 98) 31,6% BRD Nuevo (n 94) 30,8% BRD aislado 23% BRD+HBA 29% BRD+HBP 36%
Ricou <sup>170</sup>	IAM localización anterior n1325	n 178 (13%)	Hospitalaria BRD Previo (n 21) 14% BRD Indeterminado (n 43) 18,6% BRD Nuevo (n 113) 38% Transitorio (n 62) 27% Permanente (n 26) 51% 1 año 0% 18% 20% 22,6%
Melgarejo <sup>185</sup>	IAM n 1238	n 135 (10,9%)	Hospitalaria No BRD 9,9% BRD Previo (n 45) 15,5% BRD Indeterminado (n 38) 15,3% BRD Nuevo (n 51) 43% 1 año 17,6% 35,5% 23% 58,8% Transitorio (n 25) 8% Permanente (n 26) 76% 1 año 32% 84%
Sgarbossa <sup>188</sup>	IAMCEST GUSTO n 26.003	n 289* (1,1%) * BRD ingreso	Mortalidad 30 días BRD (n 133) 21% BRD+HBA (n 145) 23% BRD+HBP (n 11) 10% Reversión total al alta de cualquier BRB mortalidad 8%
Abidov <sup>194</sup>	IAMCEST ≤ 6 h BRI excluido	n 137 (11,9%)	Hospitalaria BRD ingreso (n 107) (75 persisten 32 desaparecen) Estable Mejoría Deterioro BRD solo al alta (n 32) 1 año 9,2% 9,1% 16,7% 15,8% 16,4% 16,7%
Tomoda <sup>174</sup>	IAMCEST <12 hs ICP n 600	n 94 (15,7%)	Hospitalaria No BR 7% Permanente (n 33) 25,8% BRD Transitorio (n 61) 7,9%
Wong <sup>195</sup>	IAMCEST ≤ 6 hs n 17073	n 691 (4,05%)	Hospitalaria Localización anterior No BRD (n 7310) 11,6% BRD inicial (n 425) 31,6% BRD en 1ª hora (n 100) 33% Localización inferior No BRD (n 8030) 6,9% BRD inicial (n 158) 11,4% BRD en 1ª hora (n18) 16,7%
Kurisu <sup>190</sup>	IAMCEST Anterior n 430	71 (17%)	Hospitalaria No BRD 1,9% BRD nuevo (n 71) 14% Transitorios (n 48) 4,2% Permanente (n 23) 34,8%
Iwasaki <sup>196</sup>	IAMCEST N 1265	145 (11,5%)	Hospitalaria BRD Previo (n 20) 10% BRD Indeterminado (n 26) 13,8% BRD Nuevo (n 99) 41,5% Persistente (n 41) 11,5% Transitorio (n 58)
Vivas <sup>182</sup>	IAMCSTE n 913	n 119 (13%)	Hospitalaria No BRD 5% Previo (n 27) 0% Persistente (n 45) 42% Transitorio (n 47) 2% En curvas de supervivencia: mortalidad asociada a BRD nuevo persistente
Lewinter <sup>178</sup>	IAMSEST/IAMCEST n6676	n 260 (4%)	Mortalidad en seguimiento 1 año 5 años 10 años 15 años No BRD (n 6102) 21% 42% 61% 73% BRD (n 260) 39% 61% 79% 89%
Widimsky <sup>152</sup>	IAMSEST/IAMCEST n 6742	n 427 (6,33%)	IAMSTE- No BRD (n 3447) 5,4% BRD previo (n 115) 6,4% BRD nuevo/no conocido (n 312) 18,8% BRD desaparecido durante hospitalización (n 55) 12,7%
Melgarejo <sup>143</sup>	IAMSEST/IAMCEST n 5570	590 (10,6%)	Hospitalaria BRD Nuevo (n 212) 14,6% Transitorio (n 137) 62,7% Permanente (n 75) 72% 1 año 23,5% 72%
Li <sup>197</sup>	IAMCEST n 845	n 70 ( 8,3%)	Hospitalaria No BRD 5,0% BRD nuevo (n 70) 18,57%



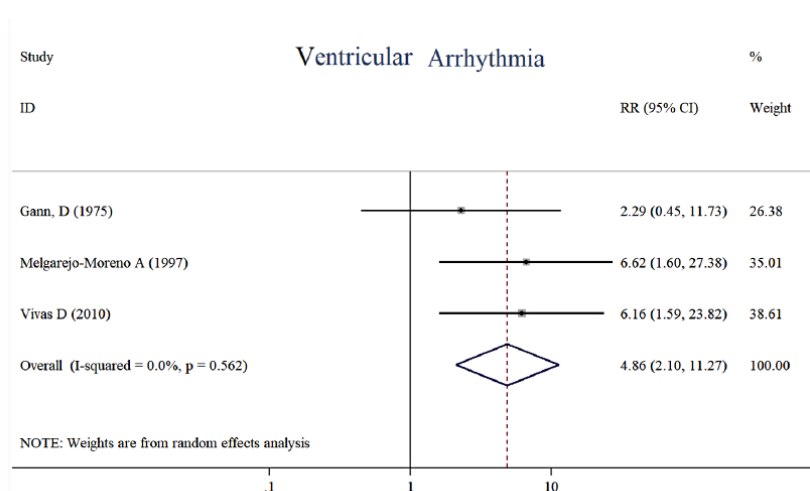
<sup>1</sup> BRD y BRI conjunto. 3 BR transitorios.

BRD: Bloqueo rama derecha; IAMCEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST: Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.

## **2.6. Bloqueo de rama derecha y fibrilación ventricular**

Independientemente de que los TCIV, en su conjunto, se han asociado con la incidencia de arritmias ventriculares<sup>155,160,188,198</sup>, esto ha sido particularmente llamativo en el caso del BRD de nueva aparición. Así y en coincidencia con nuestra percepción habitual en el cuidado de los pacientes en la fase aguda del infarto de miocardio, diferentes estudios han documentado esta coincidencia entre el BRD y las arritmias ventriculares. Gann fue uno de los primeros autores que refirió una mayor incidencia de FV en los pacientes con BRD de nueva aparición respecto a la de los BRD pre-existentes, 11,4% frente al 5%, respectivamente<sup>155</sup>. En su primer estudio, Melgarejo y cols. mostraron que el 17% de los pacientes con BRD nuevo presentó FV durante la hospitalización<sup>185</sup>, mientras que en otra serie, independiente y más extensa, la incidencia de FV asociada al BRD nuevo fue del 18,4% frente al 8% de los pacientes con BRI nuevo.<sup>143</sup> Por su parte Vivas y cols. documentaron una mayor incidencia de TV/FV en pacientes con BRD nuevo, 45,7% frente al 7% de los pacientes con BRD previo, o al 11% de los pacientes sin BRD<sup>199</sup>. Un hallazgo similar refirió Tomoda al considerar la incidencia conjunta de arritmias ventriculares, TV y/o FV, 19,4% en los pacientes con BRD nuevo persistente frente al 9,3% de los pacientes sin BRD<sup>174</sup>. Por último, Li y cols. refieren una incidencia de “arritmia maligna” en el 14,1% de los casos de BRD nuevo frente al 5% de los pacientes sin BR<sup>200</sup>. Por otro lado, la asociación del BRD nuevo con el shock cardiogénico y las arritmias ventriculares se ha referido en un meta-análisis<sup>201</sup>.

**Figura 16. Asociación del BRD con arritmias ventriculares.** Tomado de Wang et al.<sup>201</sup>



En cuanto a las posibles razones que expliquen la asociación entre el BRD nuevo y la aparición de arritmias ventriculares, y específicamente la FV en el IAM, se puede considerar que únicamente obedezca a que la incidencia de estas arritmias es mayor en los infartos de mayor riesgo<sup>202</sup>. Por otro lado, la frecuente asociación de los TCIV ha llevado a postular que su aparición pudiera, al aportar una vía potencial de reentrada, constituir un mecanismo arritmogénico *per se*<sup>188</sup> lo que de forma adicional a los mecanismos electrofisiológicos de isquemia-reperusión, facilitara las arritmias ventriculares.

Por todo ello, en el primer caso, la asociación entre la aparición de BRD y la FV en el IAM pudiera depender fundamentalmente del tamaño del infarto y no tener, por lo tanto, un carácter independiente del trastorno de conducción sobrevenido. Por el contrario, si esta asociación obedece a factores predisponentes del BRD a la aparición de FV, esta asociación podría ser independiente de otros factores.

Hasta donde sabemos, la única asociación independiente entre el BRD y la FV en el infarto agudo de miocardio ha sido evidenciada en el conjunto de todos los pacientes incluidos durante el periodo 1975-2005 en el estudio longitudinal de Worcester<sup>81</sup>. Sin embargo, por un lado, el análisis del mencionado estudio no contempló las posibles peculiaridades del BRD atendiendo a su momento de aparición y duración mientras que por otro, la FV se restringió a su carácter primario. Por todo ello parece razonable que para un mejor conocimiento de la naturaleza de la relación entre el BRD y la FV, esta asociación debiera evaluarse atendiendo tanto a la peculiaridad del tiempo de aparición y duración del trastorno de conducción como al carácter primario o secundario de la arritmia.

### **3. Objetivos**

De acuerdo con las consideraciones anteriores, además de recoger las variables habituales en pacientes ingresados por infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, el presente estudio se enfocó de forma prospectiva para identificar la existencia de bloqueo de rama, su momento de aparición y duración, así como la incidencia de fibrilación ventricular y las circunstancias de su aparición para su consideración como arritmia primaria o secundaria, con el fin de verificar los siguientes objetivos:

#### **Objetivo principal:**

Determinar la relación entre el BRD y la fibrilación ventricular y estudiar el carácter de su asociación atendiendo al tiempo y duración del mencionado trastorno de conducción y el carácter primario o secundario de la arritmia.

#### **Objetivos secundarios:**

Determinar la incidencia de bloqueo de rama derecha y su clasificación de acuerdo con su antigüedad y duración.

Determinar los posibles cambios en la incidencia de la fibrilación ventricular a lo largo del periodo del estudio.

Establecer qué otras variables se asocian a la FV con carácter independiente y sus particularidades en el caso de la FV primaria o secundaria, con especial atención a las características clínicas al ingreso y del ECG inicial.

Verificar el posible valor pronóstico independiente de la FV sobre la mortalidad, a corto y largo plazo, atendiendo al carácter primario o secundario de la arritmia.

# MATERIAL Y MÉTODOS

## 1. Criterios de inclusión y definiciones

El presente estudio se realiza sobre los pacientes recogidos en el registro de todos los pacientes ingresados de forma consecutiva en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 1998 y el 1 de enero de 2014 en las respectivas unidades coronarias de los hospitales Santa María del Rosell (posteriormente Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena) y Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia con el diagnóstico de infarto agudo de miocardio. El estudio tuvo carácter observacional, prospectivo y longitudinal y fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca en 1997.

Los criterios de inclusión del mencionado registro fueron: 1) edad igual o mayor de 18 años, 2) ingreso dentro de las primeras 12 horas del inicio de los síntomas, y 3) ECG con elevación del segmento ST y/o BRI presuntamente nuevo. Los criterios de exclusión fueron: IAM ocurrido durante la revascularización, quirúrgica o percutánea, y diagnóstico final de IAM descartado en favor de otro diagnóstico. El diagnóstico de IAM se estableció por la presencia de al menos dos de los siguientes criterios: 1) síntomas sugestivos de isquemia miocárdica de al menos 30 minutos de duración; 2) cambios evolutivos en el segmento ST sugestivos de isquemia o necrosis, y un incremento de la fracción músculo-cerebral de la creatincinasa (CK-MB)  $\geq 2$  veces el valor normal. Dado el carácter longitudinal del estudio y para mantener una homogeneidad en la población a lo largo del tiempo, este mismo criterio diagnóstico fue mantenido a lo largo del periodo de estudio, independientemente de que en la práctica diaria se incorporaran nuevas propuestas diagnósticas de IAM.<sup>203</sup>

El IAMCEST fue definido por la presencia de una presunta nueva elevación del segmento ST mayor de 0,1mV en, al menos, dos derivaciones contiguas. En el caso de BRI esta clasificación no fue utilizada excepto cuando lo permitió la presencia de derivaciones con elevación concordante o discordante del segmento ST respecto a las alteraciones secundarias de la repolarización<sup>151</sup> y/o a la evidencia de inversión de la onda T en los sucesivos ECGs añadida a la ulterior corroboración de alteración segmentaria de la movilidad documentada en ecocardiografía.

El Bloqueo de Rama se definió de acuerdo a los criterios habituales del ECG<sup>135,137</sup> considerando como tal una duración del complejo QRS  $\geq 120$  ms. Los criterios para el BRI fueron: (1) Complejos QS o rS en la derivación V<sub>1</sub>; (2) Tiempo al pico de la onda R  $\geq 0.06$  s, sin ondas Q, en las derivaciones I, V<sub>5</sub>, o V<sub>6</sub>. Los criterios del BRD incluyeron: (1) duración del complejo QRS  $\geq 120$ ms, (2) complejo QRS polifásico rsR' en V<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>, (3) S ancha o empastada en V<sub>5</sub>-V<sub>6</sub>. Se prestó una especial atención para no interpretar como BR la existencia de QRS anchos derivados de ritmo idioventricular acelerado secundario o no a la reperfusión, aparición de QRS ancho asociado a taquicardias supraventriculares o ritmos de escape de origen ventricular en presencia de bloqueo AV avanzado.

Adicionalmente y como se ha descrito previamente<sup>143,185</sup>, el bloqueo de rama se clasificó de acuerdo al tiempo de aparición: a) Previo, cuando se documentó su existencia en un registro de ECG obtenido previamente a su ingreso; b) Indeterminado, cuando estuvo presente en todo momento durante el ingreso sin que se pudiera documentar su antigüedad al no disponer de un ECG previo; y 3) Nuevo, cuando estando presente al ingreso no lo estuvo en un ECG obtenido dentro de los 6 meses previos o bien cuando no estando presente en el ECG inicial, apareció durante la estancia hospitalaria. Ulteriormente, el BR nuevo se clasificó de acuerdo a su duración como permanente cuando se mantuvo presente hasta el alta hospitalaria o fallecimiento del paciente o como transitorio cuando desapareció. Se puso especial énfasis en todos los casos en obtener cualquier registro previo de ECG, independientemente del lugar donde se hubiera obtenido. Para la valoración de los BR, tras el ingreso, se obtuvieron sucesivos registros de ECG, que en el caso de tratamiento de reperfusión fueron durante la misma y tras su finalización, a las 4 horas, cada 6 horas el primer día, cada 12 horas el segundo, y diariamente en los días sucesivos. En ausencia de tratamiento de reperfusión, los ECGs posteriores a su ingreso se obtuvieron a las 6 horas, cada 8 horas en las primeras 24 horas y diariamente en los días sucesivos. Adicionalmente, se realizaron registros del ECG en caso de recurrencia de dolor precordial, arritmias o apreciación de cambios del QRS en la monitorización continua, o tras procedimientos de revascularización. Igualmente, se obtuvieron muestras seriadas de CK-MB inmediatamente al ingreso y tras la reperfusión, si ésta se produjo, cada 6 horas durante el primer día, cada 8 horas durante el segundo día, y diariamente a partir de entonces o con más frecuencia ante síntomas de isquemia miocárdica.

La FV fue definida como aquella arritmia irregular de complejos ensanchados y morfología característica<sup>204</sup> acompañada de detención circulatoria que requirió aplicación de choque eléctrico y otras medidas de reanimación, si fueron necesarias por ausencia de respuesta inmediata. Para una mejor adherencia al concepto de “anormalidad eléctrica primaria”<sup>204</sup>, la FV se consideró como “primaria” cuando ocurrió dentro de las primeras 24h en ausencia de signos de insuficiencia cardíaca al ingreso (clase Killip I)<sup>205</sup> y/o hipotensión, o “secundaria” cuando en ausencia de recurrencia de síntomas de isquemia, la arritmia ocurrió trascurridas las primeras 24h o en presencia de insuficiencia cardíaca (clase Killip>I). Todos los episodios de FV fueron categorizados de igual modo independientemente de su ocurrencia extra o intrahospitalaria.

## **2. Consideraciones metodológicas en cuanto a los datos recogidos.**

### **2.1. Datos del ECG inicial**

Se consideró ECG inicial aquel trazado motivo de ingreso, en su primera atención. El análisis del ECG recogió el ritmo y la frecuencia, las alteraciones de la conducción auriculoventricular y la presencia de bloqueos de rama. Adicionalmente, se determinó el grado de desviación del segmento ST tanto en el número de derivaciones afectadas como en su magnitud total en milímetros. La elevación o descenso del ST se midió a 0,06 s del punto J en las derivaciones afectadas. El infarto fue considerado de localización anterior (derivaciones V<sub>1</sub>-V<sub>6</sub>), inferior (II, III y AVF), independientemente de que hubiera o no afección de precordiales derechas V<sub>3R</sub>-V<sub>4R</sub>, y lateral (derivaciones I-aVL y/o V<sub>5</sub>-V<sub>6</sub>). Tanto si la localización era anterior como inferior, la elevación concomitante del ST en derivaciones laterales o inferiores fue incluida en la medición de la elevación total del ST. La variabilidad en un mismo observador en la medición del ascenso total de segmento ST se evaluó mediante la concordancia en 110 mediciones repetidas mediante un gráfico de Bland-Altman. La diferencia de la media  $\pm$  desviación típica fue  $-0,7 \pm 1,1$  mm, con sólo el 5% de los datos ubicados fuera de la media  $\pm$  desviación estándar.<sup>206</sup>

### **2.2. Datos demográficos y comorbilidad**

El registro prospectivo de los datos contempló un formulario en el que se recogieron varios teléfonos de contacto del paciente o familiares. Entre las variables habituales se incluyeron sexo, edad, talla y peso, antecedentes de interés y comorbilidades. Entre estas últimas, se tuvo en cuenta el antecedente familiar de

cardiopatía isquémica y/o muerte súbita. Otros antecedentes contemplados fueron: infarto de miocardio, angina previa y en la última semana, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes, tabaquismo activo, etilismo, arteriopatía periférica, ictus, criterios de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia renal crónica, antecedentes de neoplasia, o cualquier tipo de enfermedad psiquiátrica. En el caso de la hipertensión, diabetes y hipercolesterolemia se consideró dicho antecedente cuando constaba su existencia previa y/o su tratamiento.

El etilismo fue considerado de acuerdo con los criterios de Ewing<sup>207</sup>. El diagnóstico de EPOC se consideró por el antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica o enfisema. La arteriopatía periférica se basó en la documentación de antecedentes de enfermedad arterial periférica, claudicación, amputación de causa arterial, enfermedad aorto-iliaca revascularizada o evidencia de pruebas exploratorias no invasivas demostrativas de arteriopatía. El antecedente de ictus se estableció por la documentación de uno o más episodios de deterioro neurológico de inicio súbito y duración suficiente para permitir su diagnóstico. La insuficiencia renal crónica se consideró por la existencia de su identificación previa, estando o no sometido a depuración extra-renal y/o por niveles de creatinina al ingreso  $\geq 2.0$ mg/dL, en ausencia de fallo renal agudo en relación al ingreso. El antecedente de insuficiencia cardíaca fue definido de acuerdo con la presencia de una clase funcional previa superior a I de la NYHA<sup>208,209</sup>.

### **2.3. Datos en relación a la situación al ingreso.**

Se prestó atención a los síntomas iniciales y su hora de inicio, retraso al ingreso desde el inicio del cuadro, considerado como el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta su primera atención hospitalaria. Así mismo, se recogieron de forma prospectiva variables en relación con la situación clínica al ingreso: frecuencia cardíaca, presión arterial, glucemia, radiografía de tórax y existencia de signos de insuficiencia cardíaca, valorada de acuerdo a los criterios de Killip y Kimball<sup>205</sup>.

El formulario recogió también los tratamientos inmediatos, incluida la reperfusión, trombolisis y/o angioplastia primaria así como el tiempo de retraso al procedimiento. Otros tratamientos fueron documentados, al igual que cualquier instrumentación diagnóstica y/o terapéutica tales como ecocardiografía, cateterismo derecho o izquierdo,

cardioversión eléctrica, maniobras de RCP, ventilación mecánica, utilización de marcapasos, revascularización.

#### **2.4. Datos en relación a la evolución hospitalaria.**

El registro documentó de forma prospectiva la aparición de complicaciones durante la estancia. Respecto a los trastornos de conducción, se consideró la aparición y duración de los bloqueos de rama. En el caso del bloqueo de rama derecha, se consideró su presencia globalmente, independientemente de su asociación o no a bloqueo fascicular de la rama izquierda. Las complicaciones recogidas fueron: insuficiencia cardiaca de acuerdo con la clasificación de Killip y Kimball; recurrencia de episodios de isquemia (angina o reinfarto), cualquier arritmia, supraventricular o ventricular, ocurrida durante la hospitalización y el día de aparición; trastornos de conducción A-V; pericarditis; complicaciones hemorrágicas, complicaciones mecánicas (rotura de pared libre o septal, o cuerdas tendinosas, taponamiento hemático) e ictus (en todos los casos su sospecha constituyó indicación de tomografía axial computerizada craneal y/o resonancia magnética nuclear, para diagnóstico y distinción como isquémico o hemorrágico). En caso de fallecimiento hospitalario, se documentó su posible causa y el día del mismo. Se contabilizaron los días de estancia hospitalaria, tanto en la Unidad Coronaria como la total.

#### **2.5. Datos indirectos del tamaño del infarto.**

Como índices indirectos del tamaño del infarto, se consideraron el pico máximo de fracción músculo-cerebral de la creatinquinasa (CK-MB) y la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), determinada sistemáticamente por ecocardiografía en la Unidad Coronaria y en la mayoría de casos dentro de las primeras 24 horas.

#### **2.6. Seguimiento tras el alta hospitalaria.**

El seguimiento se realizó mediante llamada telefónica trascurrido el primer año desde el alta hospitalaria y con una periodicidad mínima bienal. Hacia mitad del periodo de recogida de datos, la informatización de la historia clínica permitió un seguimiento adicional de los procesos, incluidos los ingresos hospitalarios y la atención primaria. Para los fines de este estudio, el estado vital de todos los pacientes fue revisado durante el primer semestre del año 2017.



### 3. Análisis estadístico.

Las variables fueron consideradas como cuantitativas o categóricas. Para las variables cuantitativas se tuvo en cuenta su frecuencia y distribución, representada gráficamente, para su consideración como normal o no normal. Las variables cuantitativas con distribución normal se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar y su comparación entre grupos se realizó mediante la prueba ANOVA. Para dicho análisis se determinó la homogeneidad de la varianza y una prueba post-hoc que en el caso de varianzas no diferentes, fue el test de Tukey mientras que cuando las varianzas fueron diferentes se utilizó el test de Dunnett. Las variables cuantitativas con distribución no normal se representaron como mediana y rango intercuatílico y para su comparación entre grupos se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Las variables categóricas se expresaron en porcentaje con su número de casos y la comparación entre los grupos se realizó mediante tablas de contingencia y prueba de  $\chi$  cuadrado. En este último caso el valor de p se consideró “exacta bilateral”. En todos los casos se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . A efectos de los resultados, valores de p próximos a la significación estadística se tienen en cuenta en las tablas para una mejor comprensión de las comparaciones.

Con la finalidad de documentar la asociación independiente del BRD con la FVP y FVS se practicaron análisis de regresión logística en el que cada una de las mencionadas arritmias fue la variable dependiente. Se consideró como grupo de referencia de los pacientes con FVP a aquellos pacientes sin FV e ingresados en clase Killip I. Por su parte, el grupo de referencia de los pacientes con FVS fue aquel de los pacientes sin FV, independientemente de la clase Killip al ingreso. Para la introducción de las covariables en los referidos análisis se intentó no superar el número de una por cada diez casos de la variable dependiente. En la selección de variables se tuvieron en cuenta aquellas que mostraron diferencias estadísticamente significativa en el análisis bivariado frente a su grupo de referencia, tratando de seleccionar variables relevantes por su relación con la FV documentada en la literatura. Las covariables consideradas hacen referencia a aspectos demográficos, antecedentes de interés, datos relacionados con el ingreso incluido el retraso, el ascenso del segmento ST (se consideró de forma cualitativa el ascenso total  $>8\text{mm}$ , englobando los dos cuartiles superiores en la distribución de frecuencias), la clase Killip, frecuencia cardíaca, localización del infarto anterior frente a cualquier otra, localización inferior frente a cualquier otra, pico de CK-MB y FEVI.

Finalmente, el análisis incluyó las covariables relativas al BRD nuevo y separadamente a su comportamiento transitorio o permanente. Los *odds ratio* para cada covariable se obtuvieron con sus respectivos IC 95%. La robustez de los datos se evaluó mediante una validación cruzada con la repetición de los análisis con la selección aleatoria del 50%. Para la interpretación y significación de los diferentes modelos asociativos para el conjunto de la FV y, por separado, para la FV primaria y FV secundaria, se utilizó el estadístico de Wald, mientras que para el rendimiento global del modelo se aplicó la  $R^2$  de Nagelkelke y el área bajo la curva ROC (receiver operating characteristic). Igualmente, se utilizó el test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow, considerando un ajuste adecuado significaciones superiores a 0,05.

La mortalidad en relación a la ausencia, o presencia de FV y separadamente de FVP y FVS, se utilizaron las curvas de supervivencia de Kaplan–Meier y la prueba de *log-Rank* tanto para los pacientes sin FV, aquellos sin FV y Killip I al ingreso, y, por separado, para aquellos con FV primaria o secundaria. Las referidas curvas se construyeron por separado con el seguimiento a los 30 días, al cabo del primer año y al final del seguimiento.

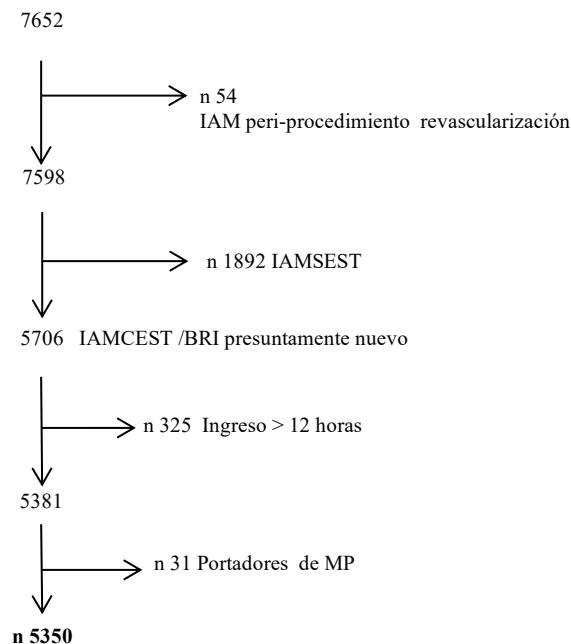
Para predecir la mortalidad a largo plazo asociada a la FV y a sus tipos se realizó un método de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Para ello se incluyeron las variables que han demostrado ser predictoras de mortalidad en la bibliografía así como aquellas que mostraran una asociación significativa con la variable dependiente. Los resultados se expresaron como *hazard ratio* (HR) con su correspondiente intervalo de confianza (IC) al 95%. Se empleó el método introducir.

# RESULTADOS

## 1. Población del estudio.

Durante el periodo comprendido entre enero de 1998 y enero de 2014 ingresaron, en cualquiera de las dos Unidades Coronarias, un total de 7652 pacientes con el diagnóstico de IAM. Con fines al estudio, 54 pacientes fueron excluidos porque el infarto se produjo durante el procedimiento de revascularización coronaria programada, angioplastia o cirugía. De los 7598 restantes, 5706 cumplieron los criterios de IAMCEST o BRI presuntamente nuevo. De estos últimos, 32 fueron excluidos porque o bien el retraso del ingreso no pudo precisarse o excedió las primeras 12 horas desde inicio de los síntomas. Adicionalmente, en la valoración de la aparición del BRD, 31 pacientes portadores de estimulación permanente ventricular derecha se excluyeron del presente análisis. Figura 17.

**Figura 17. Selección de la población del estudio.**



## 2. Incidencia y clasificación del BRD en cuanto a su aparición y duración.

Dentro de los bloqueos de rama, considerados a lo largo de la evolución, el BRD se documentó en 936 pacientes (17,5%) y el BRI en 304 (5,7%). De acuerdo con las definiciones propuestas, en 207 (3,9%) casos el BRD se clasificó como previo, mientras 292 (5,5%) casos fueron considerados de nueva aparición. Entre los BRD de nueva aparición, el 55% tuvo un carácter transitorio y el 45% permanente. Respecto al BRI, del total de 304 casos, el 43% se clasificó como nuevo mientras que la clasificación del BRI como previo fue más frecuente que en el caso del BRD. Tabla 7.

**Tabla 7. Clasificación de los BR de acuerdo a su antigüedad y duración.**

Tipo de BR	Tiempo de aparición y duración				
	Previo n=323	Indeterminado n=189	Nuevo transitorio n=234	Nuevo permanente n=190	Total n=936
<b>BRD % (n)</b>	32,8 (207)	21,0 (133)	25,6 (162)	20,6 (130)	100 (632)
<b>BRI % (n)</b>	38,2 (116)	18,4 (56)	23,7 (72)	19,7 (60)	100 (304)

BR: Bloqueo de rama; BRD: Bloqueo de rama derecha; BRI: Bloqueo de rama izquierda

El BRD clasificado como de nueva a aparición, estuvo presente en el primer ECG en 192 de los 292 casos (65,8%). El comportamiento del BRD de nueva aparición fue transitorio en el 63,5 % de los casos y permanente en el 68,5%.

## 3. Clasificación e incidencia de la FV.

De los 5350 pacientes, 417 (7,8%, IC 95% 7,08-8,52) presentaron FV. De acuerdo con las definiciones propuestas, su presentación antes o después de las primeras 24 horas y clase Killip determinada a su ingreso, en 248 casos (4,64%) la FV fue clasificada como primaria (FVP) y en otros 169 (3,16%) lo fue como FV secundaria (FVS). La mayoría de los casos de FV, 305 (73%), ocurrió en las primeras 24 horas desde el inicio de los síntomas. En la Tabla 8 se recoge la matriz de la clasificación de los episodios de FV de acuerdo a su aparición dentro o no de las primeras 24h y clase Killip.

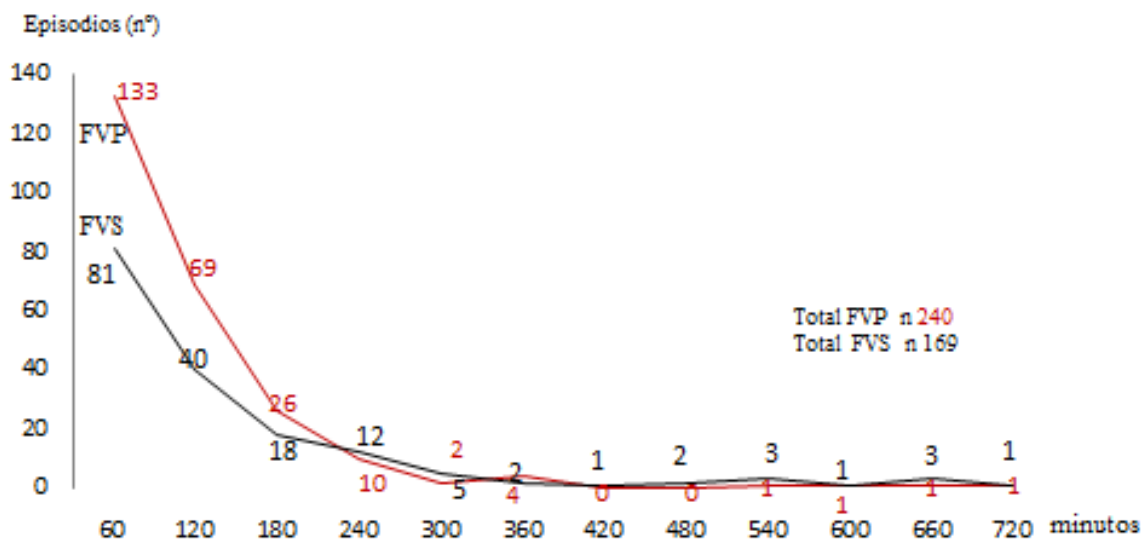
**Tabla 8. Clasificación de la FV atendiendo a la presentación en las primeras 24 horas y clase Killip al ingreso.**

	Clase Killip				Total n=417
	I n=268	II n=59	III n=40	IV n=50	
<b>FV (≤ 24 h) % (n)</b>	64,8 (248)	13,1 (50)	9,1 (35)	13,1 (50)	100 (383)
<b>FV (&gt; 24 h) % (n)</b>	58,8 (20)	26,5 (9)	14,7 (5)	0 (0)	100 (34)

FV: Fibrilación ventricular

Al considerar el retraso al ingreso, el mayor número de episodios de FV primaria y secundaria, ocurrieron en relación a la primera y segunda hora de evolución. La diferencia entre los episodios de FVP y FVS en la primera hora no fue estadísticamente significativa: 53,6 frente a 47,9%, mientras que sí lo fue al considerar la proporción ocurrida en relación a los primeros 120 minutos (81,5 frente a 71,6%, p 0,023). Figura 18.

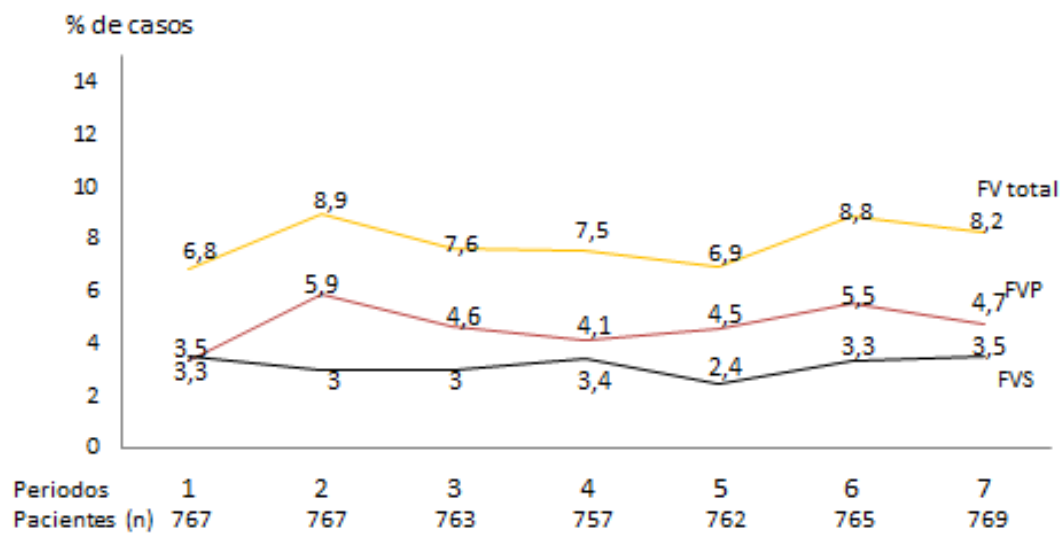
**Figura 18. Número de episodios de FVP y FVS en relación al retraso al ingreso.**



FVP: fibrilación ventricular primaria; FVS: fibrilación ventricular secundaria.

La incidencia de FV y sus formas primaria y secundaria a lo largo del periodo de recogida de datos, considerando 7 periodos, englobando cada uno de ellos 2 años consecutivos y un número similar de pacientes, no mostró evidenció un cambio significativo. Figura 19.

**Figura 19. Incidencia de FV y sus tipos en siete periodos consecutivos.**



Porcentaje de pacientes con el conjunto de fibrilación ventricular (FV), Primaria (FVP) y secundaria (FVS) en 7 periodos consecutivos

#### 4. Antecedentes y características al ingreso asociadas a la fibrilación ventricular.

Las características en cuanto a los datos demográficos, antecedentes y valoración al ingreso de los pacientes atendiendo al desarrollo o no de FV se recogen en la Tabla 9.

**Tabla 9. Características clínicas y datos al ingreso de los pacientes con y sin FV.**

	No FV (n=4933)	FV (n=417)	p no-FV vs FV
Edad (años) mediana (RIC)(n)	66,5 (55,5-74,5)	64,5 (53,5-72,5)	<0,001
Mujeres %(n)	24,5 (1209)	16,3 (86)	0,000
Índice de masa corporal(Kg/m <sup>2</sup> )(n)	27,8 ± 4,2 (4866)	28,3 ± 4,4 (247)	0,042
Hipertensión %(n)	50,6 (2497)	48,9 (213)	0,168
Diabetes mellitus %(n)	34,2 (1688)	30,2 (126)	0,106
Hipercolesterolemia %(n)	37,0 (1821)	32,2 (133)	0,056
Insuficiencia renal crónica %(n)	4,9 (244)	4,8 (20)	1,000
Tabaquismo activo %(n)	39,3 (1969)	47,5 (198)	0,003
Arteripatía periférica %(n)	7,0 (346)	8,2 (34)	0,732
EPOC %(n)	8,7 (429)	10,6 (44)	0,208
Cáncer %(n)	4,6 (225)	4,6 (19)	1,000
Etilismo (%)	2,4 (120)	5,5 (23)	0,001
Antecedente familiar cardiopatía/muerte súbita	26,6 (1296)	29,3 (121)	0,248
Insuficiencia Cardíaca previa %(n)	18,6 (917)	20,1 (84)	0,433
Fibrilación auricular previa %(n)	3,1 (154)	5 (21)	0,043
Ictus previo %(n)	8,1 (397)	7,9 (33)	1,000
Angor previo %(n)	40,8 (2009)	39,6 (165)	0,678
Infarto de miocardio previo %(n)	16,4 (808)	20,6 (86)	0,029
Retraso ingreso (RIC) min(n)	110 (60-180)(4933)	60 (40-120)(248)	<0,001
Frecuencia cardíaca latidos/min (n)	78±22 (4933)	88±30 (248)	<0,001
Presión arterial sistólica mmHg(n)	135±29 (4933)	121±33 (248)	<0,001
Glucemia mmol/l mediana RIC(n)	8,5 (6,7-12,0)(4928)	9,2 (7,2-13,3)(416)	<0,001
Clase Killip =I %(n)	79,9 (3943)	64,3 (268)	<0,001

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; RIC: Rango intercuartílico; FV: fibrilación ventricular.

En resumen, frente a los pacientes sin FV, aquellos que presentaron dicha arritmia fueron de menor edad, mediana 64,5 frente a 66,5 años, en menor proporción mujeres, 16,4% frente a 24,5% e ingresaron más precozmente. Así mismo, la presencia de FV se caracterizó por un más frecuente hábito tabáquico, etilismo, antecedentes de infarto de miocardio y de FA previa. Por el contrario, el antecedente de hipertensión arterial, diabetes mellitus y hipercolesterolemia, fue menos frecuente en el grupo de FV aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Respecto a la situación al

ingreso, la FV mostró una mayor frecuencia cardíaca, glucemia al ingreso y menor tensión arterial y proporción de pacientes en clase Killip I (64,3% frente a 79,9%).

Respecto al ECG inicial, en los pacientes con FV se evidenció más frecuentemente BRD, localización anterior del infarto y mayor magnitud de la desviación total del segmento ST. De igual manera, el grupo de pacientes con FV recibió una mayor proporción de tratamiento de reperfusión, fundamentalmente a expensas de la angioplastia primaria. Los índices indirectos del tamaño del infarto, FEVI y pico de CK-MB, mostraron una mayor afectación en los pacientes con FV. Los datos obtenidos en aquellos pacientes sometidos a coronariografía no mostraron diferencias significativas entre aquellos con o sin FV. Tabla 10.

**Tabla 10. ECG al ingreso, tratamiento de reperfusión, índices indirectos del tamaño del infarto y datos de la coronariografía en los pacientes con y sin fibrilación ventricular.**

	No FV n=4933)	FV (n=417)	p no-FV vs FV
<b>ECG inicial</b>			
Localización anterior del infarto %(n)	44,0 (2169)	49,9 (108)	0,021
Localización inferior del infarto (%)(n)	47,1 (2323)	43,6 (182)	0,184
Bloqueo AV avanzado	3,8 (186)	5,8 (24)	0,049
BRD %(n)	9,3 (460)	15,1 (63)	<0,001
BRI %(n)	4,8 (235)	5,5 (23)	0,475
Desviación segmento ST(n) mediana (RIC)	4678	394	
Derivaciones con elevación (n)	4,0 (3,0-6,0)	5,0 (3,0-6,0)	<0,001
Elevación total (mm) mediana (RIC)	8,0 (5,0-12,0)	11,0 (6,0-17,50)	<0,001
Derivaciones con descenso (n)	2,0 (0,0-4,0)	3,0 (1,0-4,0)	0,011
Descenso total(mm)	3,0 (0,0-5,0)	4,0 (1,0-7,25)*	<0,001
Tratamiento de reperfusión(n)	78,4 (3868)	87,1 (363)	<0,001
Trombolisis %(n)	45,9 (2266)	48,7 (203)	0,283
Angioplastia primaria %(n)	32,5 (1602)	38,4 (160)	0,015
Fracción de eyección ventrículo izquierdo %(n)	49,0 ± 10 (4755)	42,0±10 (390)	<0,001
Pico CK-MB mediana (RIC) U/L(n)	120 (56-240) (n 4832)	188 (95-351)(n 398)	<0,001
Angiografía coronaria %(n)	67,6 (3333)	73,4 (306)	0,014
Coronaria responsable DA%(n)	46,4 (1579)	48,4 (150)	0,514
Afectación coronaria monovaso %(n)	53,0 (1801)	51,8 (161)	0,678

AV: auriculoventricular; BRD: bloqueo de rama derecha; BRI: bloqueo de rama izquierda; CK-MB: creatin-kinasa fracción músculo cerebral; DA: interventricular descendente anterior; ECG: electrocardiograma. RIC: Rango intercuartílico



## 5. Características asociadas a la población atendiendo al carácter primario o secundario de la FV.

Las características demográficas, antecedentes y datos al ingreso de los pacientes sin FV, con FVP y FVS se recogen en detalle en la Tabla 11.

**Tabla 11. Características clínicas y datos al ingreso de los pacientes sin FV y con FVP y FVS.**

	No VF (n=4933)	FVP (n=248)	FVS (n=169)	p FVP vs FVS
Edad (años) mediana (RIC)(n)	66,5 (55,5-74,5)(4933)	60,5 (51,5-69,5)(248) *	69,5 (60,5-76,5)(169)*	<0,001
Mujeres %(n)	24,5 (1209)	12,1 (30) *	22,5 (38)	0,007
Índice de masa corporal(Kg/m <sup>2</sup> )(n)	27,8 ± 4,2 (4866)	28,5 ± 4,3 (247)* <sup>0,06</sup>	28,0 ± 4,5 (164)	0,540
Hipertensión %(n)	50,6 (2497)	48,8 (121)	49,1 (83)	0,750
Diabetes mellitus %(n)	34,2 (1668)	22,6 (56)*	41,4 (70)	<0,001
Hipercolesterolemia %(n)	37,0 (1821)	31,0 (76) <sup>0,052</sup>	33,9 (57)	0,600
Insuficiencia renal crónica %(n)	4,9 (244)	2,0 (5) *	8,9 (15)*	0,002
Tabaquismo activo %(n)	39,3 (1869)	55,6 (138)*	35,5 (60)	<0,001
Arteriopatía periférica %(n)	7,0 (346)	7,1 (19)	8,9 (15)	0,720
EPOC %(n)	8,7 (429)	7,7 (19)	14,8 (25)*	0,023
Cáncer %(n)	4,6 (225)	3,8 (69)	5,9 (10)	0,340
Etilismo	2,4 (120)	4,8 (12)*	6,5 (11)*	0,515
Antecedente familiar cardiopatía/muerte súbita	26,6 (1296)	33,7 (83)*	22,8 (38)	0,020
Insuficiencia Cardíaca previa %(n)	18,6 (917)	12,5 (31)*	31,4 (53)*	<0,001
Fibrilación auricular previa %(n)	3,1 (154)	2,4 (6)	8,9 (15)*	0,005
Ictus previo %(n)	8,1 (397)	4,4 (11)*	13,0 (22)*	0,003
Angor previo %(n)	40,8 (2009)	36,7 (91)	43,8 (74)	0,150
Infarto de miocardio previo %(n)	16,4 (808)	16,9 (42)	26,0 (44)*	0,027
Retraso ingreso (RIC) min(n)	110 (60-180) (4933)	60 (39-120) (248)*	70 (40-141) (169)*	0,620
Frecuencia cardíaca latidos/min (n)	78±22 (4933)	86±27 (248)*	91±33 (169)*	0,253
Presión arterial sistólica mmHg(n)	135±29 (4933)	128±30 (248)*	112±36 (169)*	<0,001
Glucemia (mmol/l)	8,5 (6,7-12,0)	8,6 (7,0-11,3)	10,9 (8,0-17,5)*	<0,001
Clase Killip =I %(n)	79,9 (3943)	100 (248)	11,8 (20)*	<0,001

FVP: Fibrilación ventricular; FVP: Fibrilación ventricular primaria; FVS: Fibrilación ventricular secundaria; RIC: Rango intercuartílico; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; RIC: Rango intercuartílico. \* Diferencia estadísticamente significativa respecto a los pacientes sin FV.

En resumen, el grupo de FVP mostró menor edad que los pacientes sin FV o con FVS, mediana 60,5 frente a 66,5 y 69,5 años, respectivamente; menor proporción de mujeres, 12,1% frente a 24,5% y frente a 22,5%, respectivamente y mayor proporción de tabaquismo activo. El antecedente de diabetes conocida fue menos frecuente en el grupo de FVP con diferencias estadísticamente significativas frente a los otros dos grupos.

Igualmente, el grupo de FVP se caracterizó por una menor proporción de antecedentes de insuficiencia renal crónica e insuficiencia cardíaca, mientras que mostró más frecuentemente antecedente familiar de cardiopatía isquémica y/o muerte súbita.

Por su parte, la FVS se caracterizó por una más frecuente comorbilidad, siendo las diferencias estadísticamente significativas en el caso de los antecedentes de infarto de miocardio, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca, ictus, y fibrilación auricular.

Respecto a las características al ingreso, los pacientes con FVP y FVS ingresaron más precozmente y presentaron mayores cifras de glucemia. Por definición, todos los pacientes con FVP ingresaron en clase Killip I frente al 11,8% de los pacientes con FVS. Tabla 11.

Las características del ECG al ingreso, tratamiento de reperfusión e índices indirectos del tamaño del infarto se recogen en detalle en la tabla 6. En resumen, el BRD fue más frecuente en el grupo de FVS, 23,1% frente al 9,3% de aquellos sin FV o al 9,7% con FVP, mientras que la magnitud de la desviación del segmento ST fue similar en los pacientes con FVP o FVS, en ambos casos, mayor que la de los pacientes sin FV. La presencia de BRI y localización anterior del infarto fue más frecuente en los pacientes con FVS, aunque la diferencia solo alcanzó la significación estadística frente a los pacientes sin FV. Los pacientes con FVP recibieron tratamiento de reperfusión en mayor proporción, 92,3% que los pacientes sin FV o con FVS, 78,4% y 79,3%, respectivamente. Los pacientes con FVP recibieron con más frecuencia fibrinólisis, mientras que el grupo con FVS fue tratado en mayor proporción con angioplastia primaria. Tabla 12.

**Tabla 12. ECG inicial, tratamiento de reperfusión e índices indirectos del tamaño del infarto atendiendo a la ausencia de FV o al carácter primario o secundario de la arritmia.**

	No VF n=4933	FVP (n=248)	FVS (n=169)	p FVP vs FVS
<b>ECG inicial</b>				
<b>Bloqueo AV Avanzado %(n)</b>	3,8 (186)	4,1 (10)	8,3 (14)*	0,086
<b>Bloqueo rama derecha %(n)</b>	9,3 (459)	9,7 (24)	23,1 (39)*	<0,001
<b>Bloqueo rama izquierda %(n)</b>	4,8 (237)	3,6 (9)	8,3 (14)*	0,050
<b>Desviación segmento ST(n) mediana (RIC)</b>	4696	239	155	
<b>Derivaciones con elevación( n)</b>	4,0 (3,0-6,0)	5,0 (3,0-6,0)*	5,0 (3,0-6,0)*	0,755
<b>Elevación total (mm)</b>	8,0 (5,0-12,0)	10,0 (6,0-16,0)*	12,0 (6,0-18,0)*	0,554
<b>Derivaciones con descenso (n)</b>	2,0 (0,0-4,00)	3,0 (2,0-4,0)*	3,0 (0,5-3,5)	0,185
<b>Descenso total(mm)</b>	3,0 (0,0-5,0)	4,0 (2,0-8,0)*	3,0 (0,50-6,0)*	0,084
<b>Localización anterior del infarto<sup>1</sup> %(n)</b>	44,0 (2169)	46,4 (115)	55,0 (93)*	0,090
<b>Localización inferior del infarto<sup>1</sup> %(n)</b>	47,1 (2323)	46,4 (115)	39,6 (67) <sup>0,060</sup>	0,192
<b>Tratamiento de reperfusión(n)</b>	78,4 (3868)	92,3 (229)*	79,3 (134)	<0,001
<b>Trombolisis %(n)</b>	45,9 (2266)	55,2 (137)*	39,1 (66)	0,001
<b>Angioplastia primaria %(n)</b>	32,5 (1602)	37,1 (92)	41,3 (57)*	0,530
<b>Fracción de eyección ventrículo izquierdo %(n)</b>	49,0 ± 10 (4755)	49,0±10 (236)	37,1±10 (154)*	<0,001
<b>CK-MB peak mediana (RIC) U/L(n)</b>	120 (56-240) (4832)	163(85-295) (243)*	224 (114-424) (155)*	0,004
<b>Angiografía coronaria %(n)</b>	67,6 (3333)	73,8 (183)*	72,8 (123)	1,000
<b>Coronaria responsable IVDA%(n)</b>	46,4 (1579)	47,0 (86)	50,4 (64)	0,250
<b>Afectación coronaria monovaso %(n)</b>	53,0 (1801)	62,0 (114)*	37,0 (47)*	<0,001

\* Diferencia estadísticamente significativa respecto a los pacientes sin FV. AV: auriculoventricular; BRD: bloqueo de rama derecha; BRI: bloqueo de rama izquierda; CK-MB: creatin-kinasa fracción músculo cerebral; IVDA: intraventricular descendente anterior; RIC: Rango intercuartilico.1) Localización frente a cualquier otra *Nota: los % de afectación del vaso responsable y de la enfermedad monovaso se refieren al total de pacientes sometidos a cateterismo, sin embargo los % de trombolisis y angioplastia se refieren a la población total del estudio.*

Respecto a los índices indirectos del tamaño del infarto, los pacientes con FVP y FVS presentaron un pico máximo similar de CK-MB, en ambos casos, mayor que los pacientes sin FV. Por su parte, la fracción de eyección ventricular izquierda fue igual en los pacientes sin FV y con FVP (49,0%), en ambos casos mayor que la de los pacientes con FVS, 37,1%. Entre, los datos de los pacientes sometidos a coronariografía, no existieron diferencias entre grupos al considerar como responsable del IAM a la arteria descendente anterior mientras que la enfermedad monovaso fue más frecuente en la FVP. Tabla 12.

## 6. Tipos de BRD y complicaciones atendiendo al carácter primario o secundario de la FV.

De acuerdo con las definiciones preestablecidas, el BRD nuevo de carácter permanente fue más frecuente en el grupo con FVS, 11,2% que en aquellos sin FV, 2,1%, o con FVP, 2,0%, mientras que el comportamiento transitorio fue más frecuente en ambos tipos de FV. Estos datos y las complicaciones se recogen en la Tabla 13.

**Tabla 13. Incidencia del BRD y sus tipos y complicaciones atendiendo a la ausencia de FV o a su carácter primario o secundario.**

	No FV (n 4933)	FVP (n 248)	FVS(n=169)	p FVP vs FVS
<b>BRD previo % (n)</b>	3,8 (188)	3,2 (8)	6,5 (11)	0,151
<b>BRD indeterminado % (n)</b>	2,4 (120)	1,2 (3)	5,9 (10)*	0,009
<b>BRD Nuevo</b>				
<b>BRD Nuevo y transitorio % (n)</b>	2,6 (127)	7,7 (19)*	9,5 (16)*	0,590
<b>BRD Nuevo y permanente % (n)</b>	2,1 (106)	2,0 (5)	11,2 (19) *	<0,001
<b>Clase Killip&gt;I% (n)</b>	25,7 (1269)	14,5 (36)*	91,7 (155)*	<0,001
<b>Clase Killip IV% (n)</b>	8,0 (393)	5,6 (14)	43,8 (74)*	<0,001
<b>Fibrilación auricular% (n)</b>	12,0 (591)	19,8 (49)*	33,5 (56)*	0,003
<b>Taquicardia ventricular</b>	2,8 (140)	10,9 (27)*	19,5 (33)*	0,016
<b>Bloqueo AV avanzado</b>	6,2 (308)	7,7 (19)	14,2 (24)*	0,034
<b>Marcapaso transitorio</b>	3,4 (166)	5,7 (14)	16,0 (27)*	0,001
<b>Pericarditis</b>	3,9 (163)	2,8 (7)	3,0 (5)	1,000
<b>Complicaciones mecánicas<sup>†</sup></b>	0,5 (27)	1,6 (4)	3,6 (6)	0,328
<b>Ictus isquémico</b>	1,2 (58)	1,6 (4)	3,6 (6)*	0,328
<b>Ictus hemorrágico</b>	0,5 (3)	1,2 (3)	0,6 (1)	0,650
<b>Mortalidad</b>				
<b>24 horas (n)</b>	3,5 (171)	3,6 (9)	20,7 (35)*	<0,001
<b>Hospitalaria % (n)</b>	9,8 (483)	13,7 (34)*	47,9 (81)*	<0,001
<b>Total primer año % (n)</b>	14,5 (715)	14,5 (36)	52,1 (88)*	<0,001
<b>TI mortalidad en seguimiento (años mediana 5,51 RIC 1,76-8,65) 100 pacientes/año, (IC 95%)</b>	5,21 (4,94-5,47)	3,78 (2,81-4,74)*	20,2(16,23-23,83)*	<0,001

AV: auriculoventricular; BRD: Bloqueo de rama derecha, FVP: Fibrilación ventricular primaria; FVS: fibrilación ventricular secundaria; IC intervalo de confianza; RIC: rango intercuartílico; TI: Tasa de incidencia. \* Diferencia estadísticamente significativa respecto a los pacientes sin FV <sup>†</sup> incluye rotura septal o de la pared libre ventricular o del músculo papilar

Respecto a las complicaciones, ambos tipos de FV presentaron, frente a los pacientes sin FV, mayor incidencia de insuficiencia cardíaca (clase Killip>I), incluyendo el shock cardiogénico (Killip IV), fibrilación auricular y taquicardia ventricular. Otras complicaciones, como el bloqueo AV avanzado, la utilización de marcapasos transitorio y el ictus, tuvieron la particularidad de ser más frecuentes en los pacientes con FVS que en los pacientes con FVP. Tabla 13.

La mortalidad, tanto en las primeras 24 horas como en los diferentes periodos considerados, fue significativamente mayor en los pacientes con FV, especialmente en el caso de la FVS, con una mortalidad hospitalaria próxima a la mitad de los casos. Así en el caso de la mortalidad hospitalaria estas cifras fueron de 9,8% en los pacientes sin FV, 13,7% en los pacientes con FVP y 47,9% en los pacientes con FVS. Estas diferencias, incluida la tasa de incidencia de mortalidad en el seguimiento, se recogen en la Tabla 13.

## 7. Grupo de referencia de los pacientes con FV primaria

De acuerdo a su definición, los pacientes con FV primaria tuvieron como grupo de referencia a aquellos sin FV y en clase Killip 1. La comparación de las características clínicas y datos al ingreso mostró que los pacientes con FVP mostraron menor edad y porcentaje de mujeres y fueron más frecuentemente fumadores. En cuanto a la comorbilidad, la diabetes fue más frecuente en los pacientes del grupo de referencia mientras el etilismo lo fue en los pacientes con FVP. Por otro lado, los pacientes con FVP ingresaron con un menor tiempo de evolución del infarto, menor tensión arterial y mayor frecuencia cardíaca que los pacientes del grupo de referencia. Tabla 14.

**Tabla 14. Características clínicas y datos al ingreso de los pacientes sin FV y Killip= 1 frente a los con FVP.**

	No VF Killip = 1 (n=3942)	FVP (n=248)	No FV Killip1 vs FVP
Edad (años) mediana (RIC)(n)	64,5 (53,5-73,5)(3942)	60,5 (51,5-69,5)(n 248) *	<0,001
Mujeres %(n)	22,0 (867)	12,1 (30) *	<0,001
Índice de masa corporal(Kg/m <sup>2</sup> )(n)	27,3 ± 4,2 (3902)	28,5 ± 4,3 (247)	0,003
Hipertensión %(n)	49,9 (1906)	48,8 (121)	0,899
Diabetes mellitus %(n)	29,9 (1179)	22,6 (56)*	0,014
Hipercolesterolemia %(n)	37,1 (1460)	31,0 (76)	0,056
Insuficiencia renal crónica %(n)	3,0 (120)	2,0 (5) *	0,444
Tabaquismo activo %(n)	43,3 (1705)	55,6 (138)*	<0,001
Arteriopatía periférica %(n)	5,7 (223)	7,1 (19)	0,204
EPOC %(n)	7,8 (308)	7,7 (19)	1,000
Cáncer %(n)	4,0 (157)	3,8 (69)	0,989
Etilismo	2,4 (95)	4,8 (12)*	0,034
Antecedente familiar cardiopatía/muerte súbita	28,7 (1118)	33,7 (83)*	0,095
Insuficiencia Cardíaca previa %(n)	12,2 (481)	12,5 (31)*	0,842
Fibrilación auricular previa %(n)	2,2 (86)	2,4 (6)	0,821
Ictus previo %(n)	6,6 (259)	4,4 (11)	0,229
Angor previo %(n)	38,6 (1519)	36,7 (91)	0,591
Angor semana previa	19,8(780)	16,5(41)	0,245
Infarto de miocardio previo %(n)	14,3 (564)	16,9 (42)	0,264
Retraso ingreso (RIC) min(n)	107 (60-180) (3942)	60 (39-120) (248)*	<0,001
Frecuencia cardíaca latidos/min (n)	75±19 (3942)	86±27 (n248)	<0,001
Presión arterial sistólica mmHg(n)	136±27 (3942)	128±30 (n248)	<0,001
Glucemia (mmol/l)	8,1 (6,4-11,0)	8,6 (7,0-11,3)	0,01
Clase Killip =I %(n)	100 (3942)	100 (248)	1,000

FVP: Fibrilación ventricular; FVP: Fibrilación ventricular primaria; FVS: Fibrilación ventricular secundaria; RIC: Rango intercuartílico; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; RIC: Rango intercuartílico. \* Diferencia estadísticamente significativa respecto a los pacientes sin FV.

Respecto a las características del ECG, la FVP mostró frente a su grupo de referencia una mayor elevación del segmento ST, sin diferencias significativas en la localización anterior o inferior del infarto. Los pacientes con FVP recibieron tratamiento de reperfusión en mayor proporción, 92,3 frente a 79,7%, a expensas de una mayor proporción de fibrinólisis. Respecto a los índices indirectos del infarto, los pacientes con FVP mostraron diferencias estadísticamente significativas tanto en un mayor pico de CK-MB como en una menor FEVI. Estos datos se recogen en detalle en el Anexo 1, tabla 1.

En lo que respecta a las complicaciones durante la evolución hospitalaria, la aparición de un grado avanzado de insuficiencia cardiaca, arritmias, fibrilación auricular o taquicardia ventricular, y necesidad de marcapaso transitorio, fueron más frecuentes en los pacientes con FVP. Así mismo, frente a su grupo de referencia, la FVP se acompañó de una mortalidad estadísticamente significativa durante la estancia hospitalaria y en el primer año mientras que la tasa de incidencia a lo largo del seguimiento no mostró diferencias significativas. Estos datos se recogen en detalle en el Anexo 1, Tabla 2.

## **8. Asociación del BRD de nueva aparición a la FV.**

### **8.1. Particularidades atendiendo a la duración del BRD nuevo y el carácter primario o secundario de la FV.**

En los análisis de regresión, el grupo de referencia de los pacientes con FVP fueron aquellos que no presentaron la arritmia e ingresaron en clase Killip I. En el caso de la FVS el grupo de referencia fue el conjunto de pacientes sin FV. El resultado de los diferentes análisis de regresión para valorar el carácter de la asociación del BRD y sus tipos, con la FV considerada globalmente y en sus formas primaria y secundaria, se recogen en la tabla 15.

**Tabla 15. Asociación del BRD atendiendo al momento de aparición y su duración con la FV atendiendo a su carácter primario o secundario.**

	Tipo de FV	Estimación	OR†	IC 95%	p
<b>BRD Nuevo(todos)</b>	Todas	Cruda	3,32	2,45-4,51	<0,001
		Ajustada <sup>(1)</sup>	2,07	1,43-2,98	<0,001
	Primaria	Cruda	2,79	1,77-4,38	<0,001
		Ajustada <sup>(2)</sup>	1,56	0,91-2,70	0,108
	Secundaria	Cruda	5,27	3,55-7,82	<0,001
		Ajustada <sup>(3)</sup>	2,83	1,70-4,71	<0,001
<b>BRD Nuevo transitorio</b>	Todas	Cruda	3,47	2,35-5,11	<0,001
		Ajustada <sup>(1)</sup>	2,27	1,44-3,47	<0,001
	Primaria	Cruda	3,59	2,15-6,00	<0,001
		Ajustada <sup>(2)</sup>	2,09	1,14-3,83	0,017
	Secundaria	Cruda	3,96	2,30-6,82	<0,001
		Ajustada <sup>(3)</sup>	3,02	1,57-5,79	0,001
<b>BRD Nuevo permanente</b>	Todas	Cruda	2,78	1,77-4,38	<0,001
		Ajustada <sup>(1)</sup>	1,66	0,94-2,94	0,083
	Primaria	Cruda	1,40	0,56-3,53	0,473
		Adjustada <sup>(2)</sup>	0,77	0,26-2,31	0,642
	Secundaria	Cruda	5,77	3,45-9,65	<0,001
		Ajustada <sup>(3)</sup>	2,66	1,36-5,24	0,004

OD: odds ratio; IC: intervalo de confianza Gr Ref: Grupo de referencia;

(1): pacientes sin FV (n 4933). Ajustado por: edad, sexo; antecedente de hipertensión arterial, diabetes, hipercolesterolemia, tabaquismo, etilismo, insuficiencia renal crónica, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, ángor previo, ángor en la semana previa, infarto de miocardio previo, antecedente familiar de cardiopatía isquémica y/o muerte súbita, datos al ingreso (retraso, frecuencia cardíaca, bloqueo AV avanzado, glucemia, clase Killip, localización anterior frente a cualquier otra, localización inferior frente a cualquier otra, elevación total del segmento ST, tratamiento de reperfusión), pico de CK-MB y FEVI.

(2) Grupo de referencia: Pacientes sin FV y Killip ingreso I (n 3942). Ajustado por: edad, sexo; antecedente de hipertensión arterial, diabetes, hipercolesterolemia, tabaquismo, etilismo, fibrilación auricular, ángor previo, ángor en la semana previa, infarto de miocardio previo, antecedente familiar de cardiopatía isquémica y/o muerte súbita, datos al ingreso (retraso, frecuencia cardíaca, bloqueo AV avanzado, glucemia, localización anterior frente a cualquier otra, localización inferior frente a cualquier otra, elevación total del segmento ST, tratamiento de reperfusión), pico de CK-MB y FEVI.

(3) Grupo de referencia: Pacientes sin FV (n 4933). Ajustado por: edad, antecedentes de etilismo, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio previo y datos al ingreso (retraso, frecuencia cardíaca, bloqueo AV avanzado, glucemia, clase Killip, localización anterior frente a cualquier otra, localización inferior frente a cualquier otra, elevación total del segmento ST, tratamiento de reperfusión) pico de CK-MB y FEVI).

Los referidos análisis multivariantes mostraron que el BRD nuevo en su conjunto se asoció de forma independiente tanto a la FV considerada globalmente como a la FVS, mientras que no alcanzó la significación estadística con la FVP (OR 1,56 IC95% 0,91-2,70, p=0,108). Por su parte, el BRD nuevo transitorio, se asoció independientemente al conjunto de pacientes con FV (OR 2,27 IC95% 1,44-3,47 p<0,001) y con la FVP (OR 2,09 IC 95% 1,14-3,83 p=0,017) y FVS (OR 3,02 IC95% 1,57-5,79 p=0,001). Por lo que respecta al BRD nuevo permanente, éste se asoció de forma independiente únicamente con la FVS (OR 2,66 IC95%: 1,36-5,24 p=0,004). Estos datos y otros relativos a otras variables se recogen en la tabla 16.



## **8.2. Otras variables asociadas a la FV atendiendo a su conjunto y a su carácter primario o secundario.**

En el análisis de regresión logística para la FV en su conjunto y para la FVP se introdujeron, además de las variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas frente a su grupo de referencia, otras que en la literatura han sido asociadas a la FV. En el caso de la FVS el análisis limitó las variables introducidas en el mismo dado el número de sucesos de la variable dependiente de modo que incluyó solo aquellas con diferencias significativas con su respectivo grupo de referencia.

Además de la asociación referida con el BRD de nueva aparición y sus tipos, la FV en su conjunto se asoció de forma independiente a la edad, sexo masculino, etilismo, ingreso precoz, glucemia y frecuencia cardíaca al ingreso, tratamiento de reperfusión, ascenso del ST, pico de CKMB, y FEVI. Mientras que otras variables como la hipercolesterolemia o el antecedente familiar de cardiopatía isquémica/muerte súbita, así como la localización anterior del infarto, solo estuvieron próximas a la significación estadística. La diabetes se mostró como un factor “protector” (OR 0,63 IC 95% 0,47-0,85 p 0,002). Tabla 16.

En lo referente a la consideración del carácter primario o secundario de la FV, la FVP se asoció de forma independiente al sexo masculino, al ingreso precoz, a una mayor frecuencia cardíaca al ingreso, a la magnitud del ascenso del segmento ST, al tratamiento de reperfusión y FEVI. Por su parte, la DM apareció como una variable nuevamente “protectora” (OR 0,69 IC 95% 0,49-0,96 p0,028). Tabla 16.

Por su parte, la FVS se asoció de forma independiente al sexo masculino, al antecedente de FA, al retraso al ingreso, al Killip al ingreso, a la localización inferior y a la magnitud del ascenso del ST, al pico de CKMB y a una menor FEVI. El antecedente de hipertensión arterial se mostró como una variable “protectora”. Tabla 16.

**Tabla 16. Variables asociadas a la FV y sus tipos.**

Variable	FV todas <sup>(1)</sup>		FV Primaria <sup>(2)</sup>		FV secundaria <sup>(1)</sup>	
	Odds Ratio (IC 95%)	p	Odds Ratio (IC 95%)	P	Odds Ratio (IC 95%)	p
Edad (por año)	0,988 (0,977-0,998)	0,026	0,992 (0,979-1,006)	0,262	0,981 (0,966-0,996)	0,016
Sexo varón	1,52 (1,10-2,11)	0,011	1,71 (1,11-2,64)	0,015	No incluida	
Hipertensión arterial	1,00 (0,79-1,26)	0,982	1,23 (0,92-1,66)	0,168	No incluida	
Diabetes mellitus	0,63 (0,47-0,85)	0,002	0,66 (0,47-0,93)	0,017	No incluida	
Hipercolesterolemia	0,78 (0,61-0,99)	0,043	0,77 (0,56-1,04)	0,088	No incluida	
Tabaquismo	1,14 (0,87-1,49)	0,332	1,42 (1,07-1,91)	0,017	No incluida	
Insuficiencia renal crónica	0,81 (0,47-1,40)	0,455	No incluida		No incluida	
Etilismo	1,81 (1,06-3,09)	0,029	1,79 (0,92-3,40)	0,088	1,84 (0,75-4,49)	0,183
Fibrilación auricular crónica	1,61 (0,92-2,84)	0,098	1,09 (0,41-2,89)	0,864	2,84 (1,42-5,68)	0,003
Insuficiencia cardiaca (NYHA>I)	1,00 (0,72-1,39)	0,996	No incluida		0,85 (0,53-1,36)	0,495
Angor	0,95 (0,71-1,29)	0,758	1,20 (0,83-1,75)	0,331	No incluida	
Angor en la semana previa	0,92 (0,69-1,24)	0,807	0,80 (0,50-1,27)	0,348	No incluida	
Infarto de miocardio previo	1,18 (0,86-1,63)	0,304	1,30 (0,87-1,95)	0,206	0,97 (0,60-1,57)	0,901
Antecedente familiar de cardiopatía isquémica y/o muerte súbita	1,21 (0,94-1,56)	0,134	1,24 (0,92-1,67)	0,160	No incluida	
Retraso ingreso (por minuto)	0,997 (0,996-0,998)	<0,001	0,995 (0,993-0,997)	<0,001	0,998 (0,997-1,000)	0,018
Frecuencia cardiaca (por latido/minuto)	1,017 (1,012-1,021)	<0,001	1,025 (1,018-1,031)	<0,001	1,004 (0,996-1,011)	0,338
Bloqueo AV avanzado	2,21 (1,27-3,86)	0,005	No incluida		1,56 (0,68-3,59)	0,299
Glucemia ingreso (por mmol/dl)	1,028 (1,001-1,054)	0,039	1,032 (0,995-1,072)	0,093	1,019 (0,987-1,051)	0,245
Killip ingreso (por cada grado)	1,30 (1,12-1,51)	<0,001	No incluida		2,96 (2,46-3,56)	<0,001
Localización anterior frente a otra	0,89 (0,54-1,46)	0,650	0,64 (0,37-1,28)	0,151	0,89 (0,54-1,46)	0,651
Elevación total segmento ST (> 8 mm)	1,38 (1,07-1,79)	0,014	1,47 (1,08-2,00)	0,013	1,025 (0,896-1,943)	0,297
Tratamiento de reperusión	1,61 (1,11-2,34)	0,012	3,25 (1,77-5,96)	<0,001	0,75 (0,45-1,24)	0,257
CK-MB Pico (por cada 10 mU/ml)	1,002 (1,006-1,010)	0,007	1,004 (0,998-1,010)	0,212	1,010 (1,004-1,017)	0,001
FEVI (por cada 1%)	0,975 (0,963-0,987)	<0,001	0,978 (0,962-0,983)	0,011	0,961 (0,943-0,980)	<0,001
BRD nuevo y transitorio	2,27 (1,44-3,47)	<0,001	2,09 (1,14-3,83)	0,017	3,02 (1,57-5,79)	0,001
BRD nuevo y permanente	1,66 (0,94-2,94)	0,083	0,77 (0,26-2,31)	0,642	2,66 (1,36-5,24)	0,004

AV: auriculoventricular; BRD: bloqueo de rama derecha; CK-MB: creatin-kinasa fracción músculo cerebral; FEVI: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo; FV: fibrilación ventricular, FVP: Fibrilación ventricular primaria; FVS: fibrilación ventricular secundaria; NYHA: New York Heart Association, RIC: Rango intercuartilico

### 8.3. Valoración de los modelos asociativos.

Los modelos asociativos fueron valorados mediante la validación cruzada de cohortes aleatorias del 50% (Anexo 2, tabla 1) y mediante los estadísticos *Wald*, *R<sup>2</sup> de Nagelkelke* y *Hosmer-Lemeshow* de cada uno de los modelos (Anexo 2, tabla 2). Por último el área ROC (“Receiving Operator Curve”) para el conjunto de la FV fue 0,741, para la FV primaria 0,751 y para la FV secundaria 0.885 (Anexo 2, Figura 1).

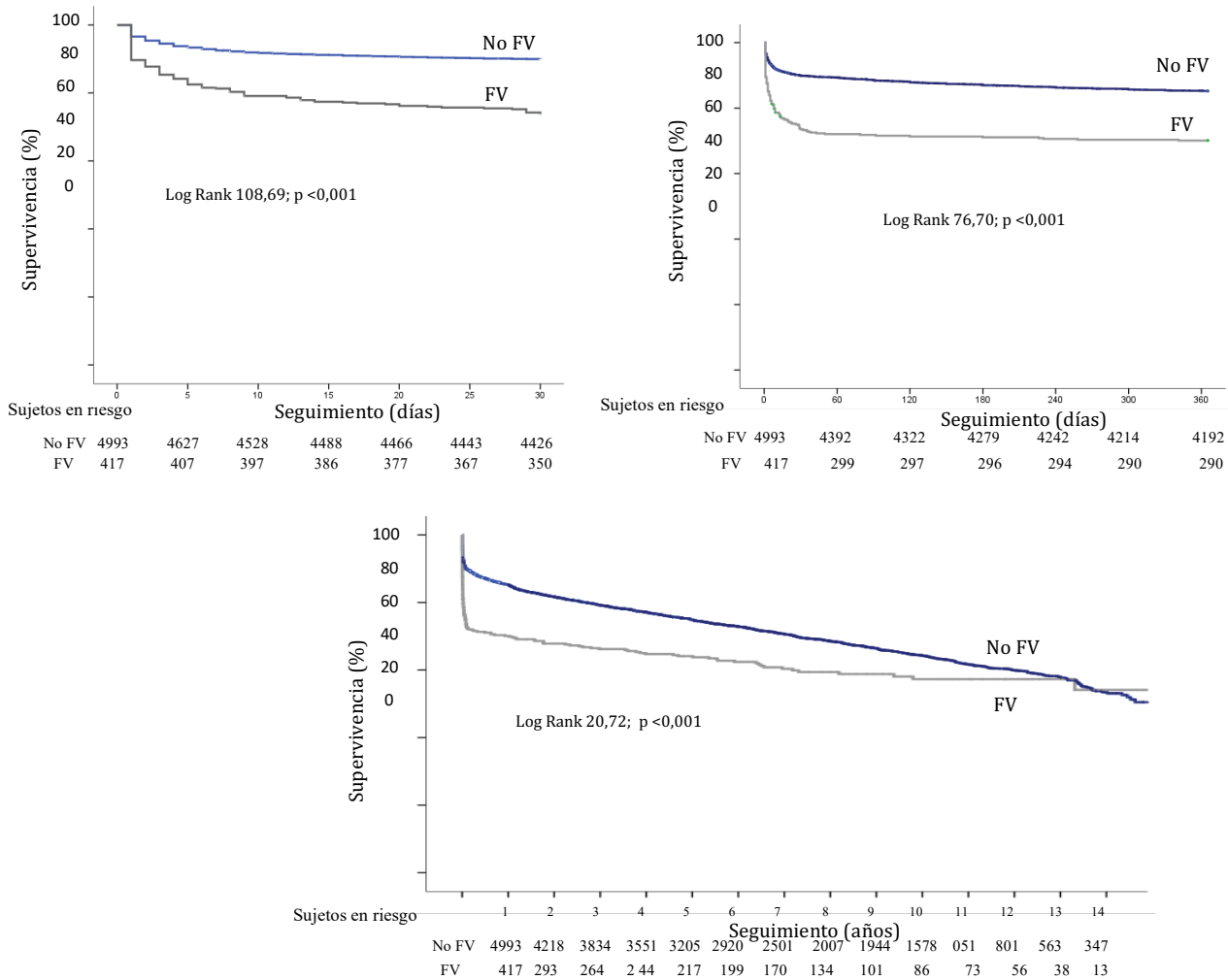
## 9. Mortalidad asociada a la FV y sus tipos

La mortalidad de los pacientes con FV en su conjunto y en su consideración como primaria o secundaria fue analizada con la construcción de las curvas de supervivencia Kaplan – Meier y la prueba de *log-rank* y mediante el análisis de regresión de Cox.

### 9.1. Curvas de supervivencia de Kaplan – Meier.

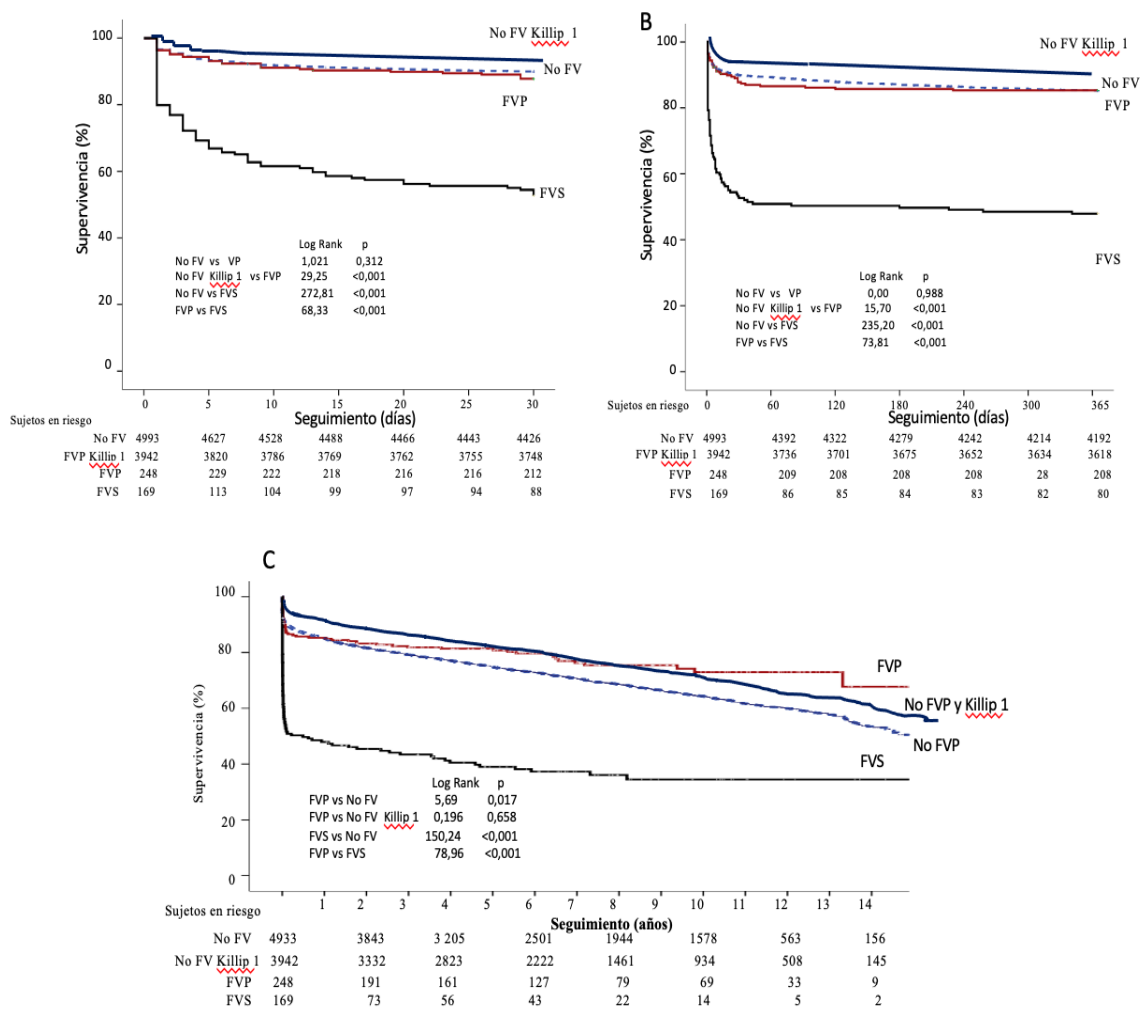
La supervivencia en diferentes periodos mediante las curvas de Kaplan - Meier y la prueba de Log-Rank mostró que el conjunto de pacientes con FV tuvo menor supervivencia valorada a los 30, 365 días y a lo largo de todo el seguimiento. Aunque las curvas convergieron al final del seguimiento con una disminución progresiva del valor de *log-rank*, siempre fue en presencia de diferencias estadísticamente significativas con  $p < 0,001$  en todas estas valoraciones. Figura 20.

**Figura 20. Curvas de supervivencia de Kaplan – Meier atendiendo a la existencia o no de FV.** Curvas de Kaplan-Meier y Log-Rank en diferentes puntos de corte dentro del seguimiento: primeros 30 días, primer año y a lo largo de todo el seguimiento. FV: fibrilación Ventricular



Por otro lado, la supervivencia de los diferentes grupos, pacientes sin FV, sin FV y Killip al ingreso 1, FVP, y FVS se recogen en la Figura 21. La supervivencia fue llamativamente menor en el grupo de pacientes con FVS, respecto al conjunto de pacientes sin FV o con FVP. La diferencia se estableció de forma rápida en los días inmediatos al ingreso para incrementarse más moderadamente a lo largo del primer año.

**Figura 21. Curvas de supervivencia de Kaplan - Meier a los 30 días, primer año y todo el seguimiento.** Curvas de Kaplan-Meier y Log-Rank en diferentes puntos de corte dentro del seguimiento: primeros 30 días, primer año y a lo largo de todo el seguimiento. FV: fibrilación Ventricular; FVP: Fibrilación ventricular primaria; FVS: fibrilación ventricular secundaria.



La supervivencia de los pacientes con FVP, a los 30 días y primer año, fue similar a la de los pacientes sin FV, mientras que el grupo de pacientes sin FV y Killip I mostró la mejor supervivencia en esos periodos. Las curvas con el seguimiento completo mostraron mayor supervivencia de los pacientes sobrevivientes de FVP.

## 9.2. Análisis multivariable de Cox para predicción de mortalidad a 30 días y en el seguimiento final ajustado por características epidemiológicas, factores de riesgo, comorbilidad, datos al ingreso, tratamiento de reperfusión y presencia de FV.

En el análisis multivariable de Cox, la FV en su conjunto y cada uno de sus formas, primaria y secundaria, emergieron como predictores de mortalidad a corto plazo mientras que no lo hicieron a largo plazo. Tablas 17 y 18.

**Tabla 17. Analisis multivariable de Cox para predicción de mortalidad a corto y largo plazo.**

Variable	Corto plazo (30 días)		Largo plazo (mediana 5,5 años)	
	Hazard Ratio (IC 95%)	p	Hazard Ratio (IC 95%)	p
Edad (por año)	1,05 (1,04-1,06)	<0,001	1,07 (1,059-1,1073)	<0,001
Sexo mujer	1,49 (1,19-1,86)	<0,001	1,21 (1,07-1,37)	0,002
Hipertensión arterial	1,04 (0,84-1,28)	0,735	1,11 (0,99-1,24)	0,074
Diabetes mellitus	0,74 (0,59-0,94)	0,013	0,93 (0,81-1,06)	0,269
Hipercolesterolemia	1,07 (0,87-1,33)	0,516	0,93 (0,83-1,05)	0,238
Tabaquismo	0,94 (0,71-1,25)	0,652	0,95 (0,83-1,10)	0,501
Insuficiencia renal crónica	1,22 (0,92-1,63)	0,174	1,58 (1,32-1,89)	<0,001
Cáncer	0,97 (0,67-1,42)	0,890	1,59 (1,32-1,91)	<0,001
Arteriopatía periférica	1,05 (0,78-1,43)	0,732	1,41 (1,19-1,67)	<0,001
EPOC	1,24 (0,93-1,65)	0,142	1,78 (1,53-2,07)	<0,001
Ictus previo	1,24 (0,95-1,62)	0,114	1,30 (1,11-1,52)	0,001
Etilismo	1,73 (0,99-3,02)	0,055	1,63 (1,16-2,28)	0,005
Fibrilación auricular crónica	0,80 (0,54-1,20)	0,285	0,97 (0,78-1,21)	0,805
Insuficiencia cardiaca (NYHA>I)	1,06 (0,85-1,33)	0,615	1,24 (1,09-1,40)	0,001
Infarto de miocardio previo	0,80 (0,62-1,02)	0,074	0,98 (0,86-1,13)	0,807
Retraso ingreso (por minuto)	1,000 (1,000-1,001)	0,219	1,000 (1,000-1,001)	0,383
Frecuencia cardiaca (por latido/minuto)	1,003 (0,999-1,006)	0,137	1,003 (1,001-1,005)	0,007
Tensión arterial sistólica (por mmHg)	0,991 (0,987-0,994)	<0,001	0,995 (0,993-0,997)	<0,001
Glucemia ingreso (por mmol/dl)	1,05 (1,04-1,07)	<0,001	1,035 (1,023-1,047)	<0,001
Killip ingreso (por cada grado)	1,34 (1,20-1,49)	<0,001	1,24 (1,16-1,33)	<0,001
Elevación total segmento ST (>8 mm)	1,20 (0,85-1,30)	0,799	0,95 (0,95-1,14)	0,378
Reperfusion(cualquier procedimiento)	0,53 (0,41-0,68)	<0,001	0,66 (0,57-0,76)	<0,001
CK-MB Pico (por mU/ml)	1,000 (1,000-1,001)	0,202	1,000 (1,000-1,000)	0,388
FEVI (por cada 1%)	0,919 (0,909-0,928)	<0,001	0,953 (0,948-0,959)	<0,001
BRD nuevo y transitorio	0,54 (1,32-0,91)	0,019	0,93 (0,71-1,23)	0,608
BRD nuevo y permanente	1,70 (1,20-2,40)	0,040	1,82 (1,38-2,40)	<0,001
FV global	1,71 (1,30-2,24)	<0,001	1,13 (0,93-1,37)	0,235

Reperfusion: incluye cualquiera de las siguientes: fibrinólisis, ICP primaria, ICP de rescate, ICP en los días siguientes antes del alta o revascularización quirúrgica antes del alta.

BRD: bloqueo de rama derecha, CK-MB: creatin-kinasa fracción musculo cerebral; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: Fracción de eyección de ventriculo izquierdo; FV: fibrilación ventricular, NYHA: New York Heart Association, IC: intervalo de confianza

**Tabla 18. Valores crudos y ajustados de la FV y sus tipos a corto y largo plazo.**

<b>Corto plazo (30 días)</b>				
	HR crudo (IC 95%)	p	HR ajustado (IC 95%)	p
<b>FV todas</b>	2,83 (2,30-3,48)	<0,001	1,05 (1,04-1,06)	<0,001
<b>FV primaria</b>	1,21 (0,84-1,75)	0,317	2,31 (1,40-3,80)	0,001
<b>FV secundaria</b>	5,72 (4,51-7,24)	<0,001	1,61 (1,18-2,20)	0,003
<b>Largo plazo (mediana 5,5 años)</b>				
	HR crudo (IC 95%)	p	HR ajustado (IC 95%)	p
<b>FV todas</b>	1,45 (1,24-1,71)	<0,001	1,07 (0,985-1,10)	0,820
<b>FV primaria</b>	0,73 (0,56-0,95)	0,018	1,02 (0,75-1,39)	0,901
<b>FV secundaria</b>	3,21 (2,63-3,92)	<0,001	1,24 (0,96-1,60)	0,093

Ajustado por edad, sexo, antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, tabaquismo, insuficiencia renal crónica, cáncer, arteriopatía periférica, EPOC, ACV, etilismo, fibrilación auricular crónica, insuficiencia cardíaca (NYHA>I), infarto de miocardio previo, datos del ingreso (retraso, frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica, glucemia, Killip, elevación total segmento ST, reperusión (cualquier procedimiento), CK-MB pico, FEV1, BRD nuevo transitorio, BRD nuevo permanente).

# DISCUSIÓN

## 1. Asociación del BRD de nueva aparición y la fibrilación ventricular

Respecto al objetivo principal del presente estudio, nuestros resultados muestran que en el contexto del infarto agudo de miocardio, la aparición del BRD se asocia de forma independiente a la FV y que dicha asociación tiene particularidades atendiendo a la duración del trastorno de conducción y al carácter primario o no de la arritmia.

Desde el punto de vista histórico, puede considerarse que el conocimiento de la relación entre el BRD y la incidencia de FV en pacientes con infarto agudo de miocardio tiene un hito en la sólida observación de su concurrencia en dos estudios al final de la década de los 60 y principios de los 70 del pasado siglo<sup>159,160</sup>. Fueron estudios posteriores los que consolidaron la evidencia de que es el BRD de nueva aparición el que se acompaña de arritmias ventriculares<sup>174,182,185,190,194,197</sup> aunque el carácter de dicha asociación no se ha establecido. Hasta donde sabemos, solo un estudio longitudinal observacional que abarcó un periodo de 30 años, ha demostrado la asociación independiente entre la FV y el BRD, aunque en este caso el trastorno de conducción fue considerado globalmente sin distinguir su antigüedad o duración<sup>81</sup>. Por todo ello, nuestros resultados contribuyen a un mejor conocimiento de la naturaleza de la relación entre el trastorno de conducción y la arritmia, mediante la verificación de que únicamente el BRD de nueva aparición y comportamiento transitorio se asocia a la FVP, mientras que tanto la permanencia como la transitoriedad del trastorno de conducción se asocian a la FVS.

Un aspecto de interés de nuestros hallazgos es la coincidencia temporal de la aparición del BRD y la FV primaria. Así, en más de la mitad de los casos la FVP se presentó en pacientes ingresados dentro de los primeros 60 minutos desde el inicio de los síntomas, mientras que esta proporción, fue del 95% al considerar las primeras cuatro horas, cifras similares a las referidas, en esos mismos periodos, en el estudio GISSI-2, 63% y 85%, respectivamente<sup>210</sup>. Igualmente, el BRD de nueva aparición fue precoz, de modo que el 60%, finalmente así clasificado, estuvo presente en el ECG inicial, una proporción similar a la observada en la propia serie independiente previa<sup>185</sup> y cercana al 64% de Ricou y cols.<sup>170</sup> o al 68% de Iwasaki y cols.<sup>211</sup>.

La coincidencia en el tiempo de la aparición del BRD y de la FV primaria, suscita la idea de que ambos sucesos respondan, en alguna medida, a un similar sustrato etiopatogénico. En este sentido, es sabido que la isquemia miocárdica desencadena cambios anatómico-bioquímicos conducentes tanto a la muerte celular como a las

arritmias<sup>212</sup>. En nuestro caso, los pacientes con FVP mostraron una marcada elevación inicial del segmento ST, expresión del riesgo de una extensa área miocárdica isquémica<sup>213</sup>. Como es sabido, la isquemia produce sus primeros efectos en el subendocardio<sup>212</sup>, con cambios bioquímicos inmediatos en el miocardio contráctil<sup>28</sup> y la consiguiente alteración de sus propiedades electrofisiológicas<sup>212</sup>. Estas alteraciones inmediatas provocan la existencia de heterogeneidad electrofisiológica entre las zonas afectadas y las limítrofes. Adicionalmente, en caso de persistir la isquemia, la lesión miocárdica avanza en un frente tiempo dependiente desde el endocardio hacia el epicardio<sup>212</sup>, condicionando una nueva heterogeneidad entre ambas zonas. La referida heterogeneidad, consistente en diferencias en la amplitud y duración en los potenciales de acción así como en la velocidad de conducción de los estímulos, favorece los mecanismos de re-entrada a cuyo desencadenamiento no es ajena la ectopia ventricular derivada de la alteración del automatismo celular, constituyendo así los mecanismos arritmogénicos precoces de isquemia-reperusión de las arritmias ventriculares<sup>32,33</sup>.

Por lo que respecta al efecto de la isquemia sobre el sistema específico de conducción, sus células ofrecen una mayor resistencia que las del miocardio contráctil<sup>134</sup>. De este modo, los cambios inmediatos en el sistema de conducción pueden limitarse a la degeneración celular hidrópica e infiltración leucocitaria que aunque causen la aparición del bloqueo, por el carácter reversible de dicha lesión, permitiría su potencial transitoriedad<sup>133,214</sup>. Esta diferente respuesta inmediata a la isquemia, entre el miocardio contráctil y el sistema de conducción, puede contribuir a la arritmogénesis derivada de la heterogeneidad electrofisiológica entre el miocardio contráctil y el sistema distal de Purkinje en zonas isquémicas subendocárdicas. Por último, si como se ha especulado, los trastornos de la conducción intraventricular “per se” pueden facilitar las arritmias ventriculares al proporcionar una potencial vía de re-entrada<sup>188</sup>, ello parecería más probable en el caso de la súbita aparición del BRD causada por la isquemia.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, el que la FV primaria se asocie únicamente al comportamiento transitorio del BRD de nueva aparición requiere una reflexión. Así, considerando que la desaparición del trastorno de conducción puede obedecer al beneficio de la reperusión miocárdica<sup>171,172</sup>, la reversión del BRD se habría acompañado de una limitación del daño potencial de una extensa área miocárdica inicialmente en riesgo, preservando miocardio contráctil. Por lo tanto, la precocidad de la FVP y su exclusiva asociación a la transitoriedad del BRD suscita la idea de que en estos pacientes, la arritmia obedezca fundamentalmente a los mecanismos electrofisiológicos precoces



propios de la isquemia-reperfusión y se acompañe de una menor extensión del miocardio finalmente infartado. A favor de esta hipótesis, la FVP en nuestros pacientes no se asoció de forma independiente al valor pico de CK-MB, un indicador indirecto del tamaño del infarto<sup>215,216</sup>.

En lo que respecta a la FVS, su asociación independiente se verificó con ambos comportamientos transitorio y permanente del BRD de nueva aparición. A pesar de esta particularidad, al igual que se ha referido con la FVP, la arritmia ocurrió precozmente en una elevada proporción por lo que la asociación a la transitoriedad del BRD sugiere la contribución de mecanismos arritmogénicos inmediatos de isquemia-reperfusión. En sentido contrario, la persistencia del BRD, habitualmente asociado a infartos extensos en estudios anatomopatológicos,<sup>184</sup> traduciría tanto el daño irreversible del sistema específico de conducción como el del miocardio contráctil lo que se corresponde con la asociación independiente de la FVS al valor pico de CK-MB. Por todo ello, la asociación de la FVS al BRD permanente sugiere, frente a la FVP, la existencia de un mayor daño miocárdico y la contribución a la arritmia de mecanismos ligados a la disfunción ventricular sobrevenida por el infarto<sup>39,40</sup> y/o a la pre-existente dada la peor condición previa de los pacientes con FVS<sup>77,85,198</sup>.

A favor de las particularidades de los mecanismos arritmogénicos subyacentes en uno u otro tipo de FV, se ha señalado que la fibrinólisis no parece influir en los mecanismos precoces ya que no disminuye la incidencia de FVP<sup>100</sup> ni limita la aparición precoz de la FVS. Sin embargo, cuando el fibrinolítico se administra dentro de las tres primeras horas de evolución, la incidencia de FVS tardía se reduce casi un 30%<sup>85</sup> sugiriendo que la reperfusión se acompañe de una limitación del daño miocárdico capaz de influir en los mecanismos arritmogénicos más diferidos ligados a la disfunción ventricular<sup>40</sup>.

Es relevante señalar que en el presente estudio, las particularidades de los modelos asociativos a la FV se derivan de la diferenciación entre el carácter primario o no de la arritmia mediante un criterio que incluye su relativa presentación precoz en ausencia de insuficiencia cardíaca, como mejor aproximación al concepto de “anormalidad electrofisiológica primaria en un grupo en el que la función mecánica miocárdica es normal”<sup>29</sup>.

Respecto a la ausencia de insuficiencia cardíaca, esta se asimiló a la clase 1 de la clasificación de Killip y Kimball que desde su propuesta en 1967<sup>205</sup> ha mantenido su

validez<sup>217,218</sup> de modo que en la actualidad es una de las variables de los modelos de predicción del riesgo asociado al IAM<sup>219-222</sup>.

Solo excepcionalmente, la FV primaria ha incluido la ocurrida en pacientes en clase Killip 1 y 2<sup>62</sup>, cuando esta última se asocia a mayor incidencia de arritmias de riesgo vital, 36 frente a 46%, paro cardíaco 5 frente a 15% y casi al triple de mortalidad, 6 frente a 17%, respectivamente<sup>205</sup>.

En nuestro caso, la clase Killip se asoció de forma independiente a la FV en su conjunto (OR 1,30) siendo especialmente fuerte con la FVS (OR 2,96), mientras que en el caso de la FV primaria, obligadamente por su definición, esta variable no fue incluida en el análisis de regresión. La asociación independiente entre clase Killip >1 y la FV es lógica dada la potencial participación de los mecanismos arritmogénicos derivados de la disfunción ventricular<sup>39,40</sup> y es un hallazgo frecuente en los diferentes estudios<sup>58,59,75,108,223-225</sup>.

Respecto al tiempo de aparición de los síntomas, dentro de las primeras 24 horas desde su inicio, difiere del utilizado en algunos estudios aparentemente alejado de los fenómenos arritmogénicos precoces al abarcar las 48 desde el inicio de los síntomas<sup>210</sup> o las primeras 72 horas tras el ingreso<sup>73,198</sup>.

Por otro lado, en estudios sobre la FV en el IAM con frecuencia se elude la clasificación como “primaria”, especialmente al incluir la FV de incidencia precoz, antes y/o durante el procedimiento de reperfusión<sup>58,224</sup>. Es probable que dadas las evidencias experimentales<sup>32,33</sup>, estos episodios muy precoces de FV obedezcan a mecanismos arritmogénicos de isquemia-reperfusión y por lo tanto, pudieran considerarse una arritmia primaria. Sin embargo, una proporción de pacientes en estos estudios, entre el 24 y el 30%, presenta insuficiencia cardíaca al ingreso (clase Killip >1)<sup>58,224</sup> por lo que en estos casos, es probable la contribución de mecanismos arritmogénicos ligados a la disfunción ventricular. A pesar de lo referido, algún estudio considera a los episodios de FV ocurridos antes de la angioplastia como “FV primaria” en contradicción con que la clase Killip  $\geq 3$  se asociase de forma independiente a la arritmia<sup>223</sup>. Igualmente, García-García y cols., en su registro Codi IAM definen como primaria aquella FV ocurrida en las primeras 24 horas aunque casi el 40% de los pacientes presentó insuficiencia cardíaca al ingreso y la clase Killip se asoció de forma independiente a la arritmia<sup>59</sup>.

Es muy probable que la consideración conjunta de los episodios de FV precoces obedezca a la dificultad de establecer una distinción absoluta entre el carácter primario o no de la arritmia. Esta dificultad en el caso de los pacientes con IAMCEST es patente si

tenemos en cuenta que aún en ausencia de signos de insuficiencia cardiaca, la presión telediastólica ventricular izquierda puede estar elevada<sup>45</sup> aumentando la tensión de la pared ventricular<sup>42</sup> y condicionando mecanismos arritmogénicos<sup>41</sup> más allá de los atribuibles a la isquemia-reperusión.

A favor de la dificultad de una distinción absoluta entre las formas primaria y secundaria de la FV, aunque nuestro análisis muestra particularidades en la asociación a la duración del BRD y el daño miocárdio, expresado por la CK-MB, ambas formas se asociaron independiente e inversamente a la función ventricular, expresada por la FEVI.

Aceptando la dificultad de establecer una distinción absoluta entre la forma primaria y secundaria de la arritmia, el presente estudio muestra que un criterio sencillo, que trata de incluir la relativa precocidad de la arritmia y la ausencia de signos clínicos de insuficiencia cardiaca, permite establecer particularidades en las características clínicas y pronósticas y en el modelo asociativo para la FV primaria y secundaria que refuerzan su interés práctico.

## **2. Incidencia del BRD en cuanto a su antigüedad y duración**

La asociación entre la FV y el BRD en nuestro estudio se produce en una población que muestra una elevada incidencia global de BRD (17,5%) comparadas con el 1,1% del GUSTO<sup>188</sup>, el 4,9% del HERO-2<sup>195</sup>, o el 3,1% del análisis post-hoc de los estudios PAMI<sup>180</sup>. A este respecto, existe una amplia variabilidad en la incidencia de BRD en el IAM que oscila entre valores inferiores al 5 por cien, como en los estudios mencionados, a otros similares al de nuestro estudio<sup>174,190</sup>. Estas marcadas diferencias en la incidencia de BRD pueden depender de las características de la población estudiada ya que su existencia previa aumenta con la edad<sup>145,148,149,226</sup> y es más frecuente en la diabetes<sup>191</sup>. En este sentido, la edad media en el estudio GUSTO, en la comparación de dos tratamientos fibrinolíticos, fue 62 años y el antecedente de diabetes del 15%<sup>227</sup>, cifras similares a los 60 años y 15%, respectivamente, de los estudios PAMI, en la comparación de estrategias en el intervencionismo primario<sup>228-231</sup>. Respecto al estudio HERO-2, dirigido a valorar la eficacia de la bivalirudina frente a la heparina fraccionada en pacientes sometidos a fibrinólisis<sup>232</sup>, la mediana de edad fue 61,8 años, 12,4% mayor de 75 años, y el antecedente diabetes del 12%<sup>195</sup>. Frente a las cifras referidas, la mediana de edad de nuestros pacientes es marcadamente mayor, 66 años, el 24,5% mayor de 75 años, mientras que el antecedente de diabetes fue más del doble que el de los citados estudios.

A favor de que la baja incidencia de BRD preexistente obedezca a la selección de una población de menor riesgo, el estudio ARGAMI, en el que se evaluó un inhibidor directo de la trombina frente a la heparina, en el que tanto la edad como el antecedente de diabetes fueron similares a los de nuestra población, 66 años y 30%, respectivamente, documentó una incidencia de BRD del 9,6%<sup>194</sup>.

A diferencia de la incidencia de BRD observada en estudios no específicamente dirigidos a este propósito y que habitualmente seleccionan una población de menor riesgo<sup>192</sup>, los registros observacionales, aún con alguna excepción<sup>233</sup>, refieren una mayor proporción de pacientes con BRD. Así, la serie de 425 pacientes de Atkins, en la era pre-reperusión, el BRD se identificó en el 8%<sup>165</sup> muy similar al 8,1% de la serie posterior de Archbold y cols.<sup>234</sup>.

Independientemente de las diferencias entre estudios en la existencia de BRD previo al episodio del IAM, su nueva aparición es frecuente cuando se utiliza la monitorización y análisis continuo del ECG durante las primeras 36 a 72 horas<sup>235</sup>. Por otro lado, aún en ausencia de un análisis exhaustivo de los posibles cambios en el ECG, la incidencia del BRD depende de la especial atención a su detección. En este sentido, la estrecha monitorización durante el intervencionismo coronario de IAMCEST puede contribuir a que la incidencia del BRD sea similar a la nuestra<sup>174</sup>, especialmente por la identificación de aquellos de breve duración por su comportamiento transitorio: 67% en el caso de Tomoda y cols.<sup>174</sup>, 68% de Iwasaki y cols.<sup>211</sup>, el 80% de Kurisu y cols.<sup>190</sup> o el 75% de Vivas y cols.<sup>182</sup>.

Un aspecto de interés a la hora de la clasificación del BRD como de nueva aparición es la evaluación de su comportamiento cuando este está presente en el primer ECG. En este caso, para su consideración como previo o pre-existente se exige su documentación en periodo no siempre precisado<sup>164,170,182</sup> o que varía entre 6<sup>185,196</sup> y 12 meses<sup>190</sup>. Por otro lado, cuando no es posible disponer de un ECG previo, el comportamiento transitorio del BRD sugiere su aparición en relación con el infarto, mientras que su permanencia obliga a clasificarlo de antigüedad indeterminada. Sin embargo, no todos los estudios atienden a la posible desaparición del BRD presente al ingreso<sup>195,235</sup> lo que puede infraestimar la incidencia de su nueva aparición.

Por último, en lo que se refiere a la incidencia de BRD de nueva aparición, este es más probable en pacientes con IAM extenso<sup>161</sup>, preferentemente de localización anterior<sup>162,190,195</sup> por lo que algunas diferencias en la incidencia entre estudios pueden depender de la mayor o menor proporción de estas características.

En cuanto a su nueva aparición, nuestro estudio clasificó como tal al 46,2% de todos los BRD observados durante la evolución, una proporción mayor que el 39% referido por Hindman<sup>164</sup> o el 38% documentado en la primera serie independiente de Melgarejo y cols.<sup>185</sup>. Por lo que respecta a la duración del BRD de nueva aparición, este fue transitorio en el 55% de los casos, algo superior al 50% de la primera serie independiente referida<sup>185</sup>. Este comportamiento reversible o transitorio del BRD de nueva aparición puede obedecer a la respuesta de los trastornos de conducción a la perfusión coronaria<sup>172,173</sup>, a lo que se puede atribuir la baja proporción de este comportamiento, 15%, de la serie de Ricou y cols. en la que solo el 20% de los pacientes fue tratado con fibrinólisis<sup>170</sup>. Por el contrario, la monitorización exhaustiva de pacientes sometidos a tratamiento fibrinolítico mostró un comportamiento transitorio del BRD del 77%<sup>235</sup>. Por otro lado, esta reversión de los trastornos de conducción en pacientes con IAMCEST sometidos a fibrinólisis es más frecuente en el infarto anterior cuando existe descenso del segmento ST en derivaciones inferiores, y con el antecedente de tabaquismo y menor edad<sup>151</sup> por lo que nuevamente estas características de la población pueden explicar diferencias entre estudios.

En resumen, nuestros resultados responden a una incidencia global de BRD, de su nueva aparición y de su comportamiento transitorio, similar a la de los estudios dirigidos a la valoración de estos aspectos.

### **3. Cambios en la incidencia de FV a lo largo del periodo de estudio**

Un aspecto de interés, es el considerar hasta qué punto los beneficios de la progresiva incorporación del intervencionismo coronario en el IAMCEST<sup>236</sup> pudieran haber resultado en una disminución de la incidencia de la FV a lo largo de los 14 años de nuestra recogida de datos. En nuestro caso, al considerar siete periodos consecutivos, no evidenciamos un cambio en la incidencia global de la FV ni en su consideración como primaria o secundaria, de modo que la incidencia global de 7,8% osciló entre el 6,8% y el 8,8%. Este comportamiento es contrario al observado entre 1975 y 2005 en el estudio de Worcester, en el que la incidencia de FV primaria se mantuvo estable, entre el 4 y el 8% en los primeros años para, a partir de 1995, descender paulatinamente hasta el 1,9%<sup>81</sup>, lo que se atribuye al más frecuente intervencionismo coronario y utilización de betabloqueantes, inhibidores del sistema renina-angiotensina, nuevos antiagregantes plaquetarios y estatinas<sup>81</sup>. Aceptando el impacto del intervencionismo coronario y la

incorporación de diferentes fármacos en la reducción de la mortalidad<sup>237</sup>, es probable que la observación, especialmente en el último periodo del estudio de Worcester, pueda responder en parte a los cambios en la definición de infarto de miocardio<sup>238</sup> que derivan en un aumento del número de diagnósticos de IAM a expensas de una mayor proporción de los infartos sin elevación del segmento ST<sup>239-242</sup> menos propensos a desarrollar FV<sup>95,241</sup>. Igualmente, el registro francés FAST-MI muestra un descenso de la incidencia de FV desde 1995 a 2015, aunque en este caso la reducción más llamativa fue en los pacientes con IAMSEST<sup>243</sup>. Sin embargo, en dicho estudio los criterios diagnósticos de IAM variaron, acorde a las guías de práctica clínica, a lo largo de los 20 años por lo que con la misma consideración que se ha hecho para el registro de Worcester, ello podría haber influido en la reducción de la incidencia de la FV.

Independientemente de la ausencia de cambios en el periodo de estudio, la incidencia de FV, 7,8%, está próxima a la documentada en los estudios en pacientes con elevación del segmento ST: 8% al incluir los ocurridos tras la hospitalización y antes de la angioplastia primaria<sup>224</sup>; 7,65%<sup>58</sup> y 10%<sup>223</sup>; o 8,65% al considerar las ocurridas dentro de las primeras 24 horas<sup>59</sup>. Es oportuno señalar las discrepancias con estudios que muestran una incidencia de FV primaria marcadamente inferior a la nuestra: 2,1% en el estudio Sprint<sup>73</sup>, 2,8% en el estudio GISSI<sup>100</sup>, 3,7% en el GISSI-2<sup>210</sup> y 4,1% en el estudio GUSTO<sup>93</sup>. Respecto al estudio Sprint, este únicamente consideró los episodios ocurridos tras ingreso en la Unidad coronaria, incluyó pacientes con y sin elevación del segmento ST y no se limitó el tiempo de evolución del infarto, factores todos ellos asociados a una menor incidencia de FV<sup>61</sup>. Como reflejo de la importancia del tiempo de evolución en la incidencia de FV, en los estudios GISSI y GISSI-2, la incidencia fue mayor en el segundo caso en el que la inclusión de los pacientes se limitó a las 6 primeras horas frente a 12 horas en el primero. En cualquier caso, tanto los estudios GISSI como el GUSTO, diseñados para valorar el tratamiento fibrinolítico, pudieron excluir aquellos episodios de FV ocurridos antes de la aleatorización dado que procedimientos como venopunción en áreas no compresibles o las maniobras de reanimación cardiopulmonar, potencialmente ligados a la arritmia, constituyen una contraindicación absoluta o relativa de dicho tratamiento<sup>227,244-246</sup>

Un aspecto de interés, dado el beneficio de la angioplastia primaria sobre el miocardio<sup>236</sup> es su influencia en la disminución de la FV. En este sentido, los estudios PAMI, en la comparación de diferentes estrategias intervencionistas, muestran una incidencia de FV del 4,3% mientras la consideración conjunta de FV y TV fue del

5,7%<sup>107</sup>. Sin embargo, estos datos se limitan a los episodios ocurridos durante el procedimiento intervencionista en una población con IAMCEST que excluyó a los pacientes en shock cardiogénico y en el que la proporción de pacientes ingresados en clase Killip >1 fue del 11%. Por su parte el estudio APEX-AMI, a pesar de que no excluyó pacientes con shock cardiogénico y la inclusión del infarto inferior exigió la desviación del segmento ST en las derivaciones precordiales<sup>247</sup>, mostró una similar proporción de pacientes con clase Killip > 1 a la de los estudios PAMI, e incidencia conjunta de FV/TV, 5,7%, mientras que el 85% de los episodios ocurrieron durante o tras el cateterismo<sup>109</sup>.

Frente a los estudios PAMI y APEX-MI referidos, los registros para la atención inmediata para traslado y angioplastia primaria, dentro de las primeras 12 horas de evolución del IAMCEST, aportan datos sobre los episodios precoces de FV. Así el Registro Danés documentó una incidencia de FV del 9,3% mientras que el 82% de los episodios ocurrió antes de la angioplastia primaria<sup>58</sup>. Por su parte, el registro Codi IAM evidenció una incidencia de FV dentro de las primeras 24 horas, del 8,65%, con el 74,2% de los episodios ocurrido antes del ingreso hospitalario<sup>59</sup>. Una incidencia algo superior de FV, 10%, antes del intervencionismo primario ha sido referida en un estudio con menor número de pacientes<sup>223</sup>. De acuerdo a la precocidad de la FV documentada en estos estudios, a pesar de que el beneficio del tratamiento de reperfusión pueda reducir la presentación tardía de la FV<sup>246</sup>, la atención inmediata de los pacientes con IAMCEST para intervencionismo primario, al incluir los episodios precoces, permite una mejor aproximación a la incidencia real de FV.

Por todo lo anterior, el que nuestra incidencia de FV se aproxime a la referida en los registros sugiere estar menos influida por los sesgos derivados de la selección de una población de bajo riesgo propia algunos estudios<sup>192</sup>.

#### **4. Factores asociados a la aparición de FV y particularidades de los modelos asociativos a la FVP y FVS**

Independientemente de las particularidades de la asociación del BRD de nueva aparición y su duración, la CK-MB y la FEVI, la asociación con algunas de las variables independientemente asociadas a la FV se discute a continuación.

#### 4.1. Edad.

La consideración del modelo asociativo en el caso de la FV considerada globalmente, la edad resultó independientemente asociada de modo que la menor edad parece un factor asociado a la aparición de FV. Aunque en el meta-análisis de Gheeraert la edad no se consideró como un factor ligado a la FV<sup>61</sup>, diferentes estudios encuentran mayor incidencia de FV en relación con una menor edad<sup>73,74,100,210,248</sup>. Igualmente, en los análisis multivariantes, una menor edad se asocia de forma independiente a la FV, tanto al ser considerada como una variable continua<sup>59,75,223</sup> como cuando ha sido categorizada<sup>58,82,210,224,225</sup>. Por todo ello nuestro estudio es consistente con la relación entre una menor edad y la aparición de la arritmia, lo cual se ha atribuido a los factores coronarios propios de la población de menor edad<sup>249</sup>.

#### 4.2. Sexo.

En lo que respecta al sexo, en el meta-análisis de Geerhaert, la FV se asoció más frecuentemente a sexo masculino, OR de 1,27,<sup>61</sup>. Con posterioridad, diferentes estudios coinciden en la asociación independiente del sexo masculino y la FV<sup>59,225</sup>, aunque ocasionalmente solo existe una tendencia a la significación<sup>82</sup>, o esta asociación no se demuestra<sup>58,75,83,223,225</sup>.

Diferentes factores pueden explicar que los hombres sean más proclives que las mujeres a desarrollar FV en el contexto del IAM. En este sentido, el registro de EEUU en el que se enrolaron 384.878 pacientes de los cuales 155.565 fueron mujeres, mostró que las mujeres con IAM ingresan más tarde que los hombres, tienen mayor edad y antecedentes de diabetes y menos de tabaquismo<sup>250</sup>. Similares hallazgos han sido referidos en pacientes con IAMCEST sometidos a fibrinólisis<sup>251</sup> o angioplastia primaria<sup>252-256</sup>. Además, las mujeres muestran con mayor frecuencia coronarias normales o flujo TIMI 3 en la arteria coronaria responsable del infarto<sup>251,252,255</sup>. Probablemente por ello y frente a los hombres, las mujeres con IAMCEST expresan un menor tamaño del infarto a tenor de una menor elevación del segmento ST<sup>206,257</sup>, menor valor de los marcadores de necrosis<sup>206,258,259</sup> y menor extensión del infarto<sup>220,256</sup>. Todo ello, mayor retraso al ingreso, mayor porcentaje de diabetes, menor proporción de hábito tabáquico, y menor tamaño del infarto son factores habitualmente asociados al sexo femenino<sup>260</sup> que pueden resultar en una variable independientemente asociada a la FV con “carácter protector”. Esta menor incidencia de FV en la mujer respecto al hombre, es coincidente



con una menor frecuencia de muerte causada por arritmias o trastornos de conducción en algunos de los estudios referidos<sup>261</sup> o de maniobras de resucitación, un procedimiento habitual en la FV<sup>254</sup>. Esta menor incidencia de FV en la mujer ha sido demostrada en la reciente publicación del registro francés FAST-MI<sup>262</sup>.

Independientemente de las reflexiones anteriores, en nuestro caso, el sexo masculino se asoció de forma significativa al conjunto de FV y a la FVP. En el caso de la FVS, la proporción de mujeres fue similar a la de los pacientes sin FV, sugiriendo que en presencia de insuficiencia cardíaca y/o presentación tardía de la arritmia, el sexo no es un factor determinante.

### **4.3. Retraso al ingreso.**

De acuerdo a lo comentado a lo largo de la discusión, el meta-análisis de Gheeraert demuestra que la FVP se asocia a un ingreso precoz<sup>61</sup>. En coincidencia, el conjunto de fibrilación ventricular mostró una asociación independiente a un menor retraso al ingreso, con marcada significación estadística. Esta asociación se presentó igualmente de forma independiente para ambas formas de FV. En nuestro medio, un hallazgo similar ha sido referido por Ruiz-Bailén<sup>263</sup>. Esta asociación independiente de la precocidad en el ingreso ha sido documentada también en la FV ocurrida durante el intervencionismo coronario primario, cuando este tiempo fue categorizado en el ingreso como mayor o menor de 180 minutos<sup>107</sup>. De forma similar, la consideración de la FV primaria en el estudio GISSI2<sup>210</sup> mostró que la incidencia precoz, dentro de las primeras 4 horas, fue del 85% de los casos. En el mismo sentido, tanto el registro danés<sup>58</sup> como el de Cataluña, Codi IAM<sup>264</sup>, muestran que las tres cuartas partes o más de los episodios de FV se producen antes del ingreso hospitalario. Por todo ello, el que la incidencia de FV en nuestro estudio se asocie a un menor retraso al ingreso está en concordancia con la teórica inmediatez de la FV en el contexto del IAM y con lo referido en los primeros estudios<sup>38,46,48,50</sup>. Además, el hecho de que tanto en la FVP como en la FVS exista una asociación independiente con la precocidad de la arritmia, sugiere la participación en ambos casos de los mecanismos arritmogénicos de isquemia-reperfusión.

### **4.4. Localización y tamaño del infarto**

En nuestro caso la localización anterior del infarto fue más frecuente en el conjunto de pacientes con FV, 49,9%, frente a los que no presentaron la arritmia, 44,0% ( $p = 0,021$ ), respectivamente. Sin embargo, la comparación por separado de las formas

primaria y secundaria no mostró diferencias en la localización anterior, ni esta localización se asoció de forma independiente a la FV considerada globalmente ni con sus tipos.

A pesar que dos estudios han mostrado la asociación independiente de la FV con la localización anterior del infarto<sup>59,82</sup>, este hallazgo no ha sido documentado por otros<sup>34,73,75,81,88,243</sup>, por lo que este aspecto puede ser controvertido. Sin embargo, algunos datos sugieren una preferente localización del infarto en caso de FV. Así, en el estudio de 100 casos de muerte cardiaca súbita isquémica, Davis y Thomas documentaron que el hallazgo de trombosis fue más frecuente en la arteria coronaria derecha que en la descendente anterior y circunfleja, 44, 31 y 25%, respectivamente<sup>54</sup>. De forma similar un estudio posterior mostró que la coronaria derecha fue la arteria responsable en el 61% de los casos de muerte extra-hospitalaria por infarto agudo de miocardio<sup>265</sup>. Esta relación entre muerte súbita y coronaria derecha coincide con la más frecuente localización inferior del infarto asociada a la FVP en los pacientes sometidos a tratamiento trombolítico de los estudios GISSI. Así, en el primero de ellos, en pacientes incluidos dentro de las primeras 12 horas de evolución, la incidencia de FV en la localización inferior fue del 3,7% frente al 2,5% en la antero-lateral<sup>100</sup>. Igualmente, el estudio GISSI-2, en el que el tiempo de evolución se limitó a 6 horas, la FVP de aparición precoz (<4h) se asoció de forma independiente con la localización ínfero-posterior del infarto con un OR de 1,45<sup>210</sup>. Es oportuno señalar que la localización inferior y coronaria derecha no deben considerarse sinónimos ya que la circunfleja, una arteria independientemente asociada a la FV precoz<sup>79</sup>, es la responsable de más del 20% de los casos de IAM con elevación del segmento ST en dicha localización<sup>266,267</sup>.

Contrariamente a la referida más frecuente asociación de la FV a la coronaria derecha o la localización inferior del infarto, un estudio casos-control de 72 pacientes con IAM y FV extra-hospitalaria, mostró localización anterior en el 62,5 % de los casos y en un porcentaje similar la coronaria descendente anterior se consideró la arteria responsable<sup>79</sup>. En el mismo sentido, otro estudio casos control más amplio en pacientes con IAMCEST sometidos a angioplastia primaria, documentó la asociación independiente entre la localización anterior y la FV ocurrida antes del procedimiento<sup>82</sup>. Igualmente, una mayor proporción de localización anterior se asoció a FV ocurrida antes del intervencionismo primario en el estudio de Cipriani y cols<sup>223</sup>. Una particularidad de los hallazgos referidos es que los episodios de FV considerados son precoces de modo que se restringen a los ocurridos antes de la hospitalización<sup>79</sup> o en su mayor proporción

ocurrieron en la atención inmediata previa a la hospitalización y antes del procedimiento de revascularización<sup>82,223</sup>.

Esta discrepancia entre la más frecuente localización del infarto asociada a la FV puede depender, en primer lugar, de los criterios de inclusión de los estudios. Así, los estudios que comparan el tratamiento fibrinolítico pueden no haber incluido todos los episodios de FV ocurridos antes de la aleatorización, ya que, de haber requerido maniobras de resucitación, incluida la venopunción en zonas no compresibles, estas constituyen un criterio de exclusión absoluto o relativo<sup>227,244-246</sup>. En sentido contrario, los estudios que se circunscriben a la FV ocurrida antes del procedimiento de revascularización, excluyen los episodios que ocurren posteriormente. Esta distinción entre episodios precoces o tardíos puede ser relevante dada la “patogenia de las arritmias ocurridas antes o después de la hospitalización”<sup>268</sup>. A favor de esta distinción, en el registro CODI IAM la localización anterior del infarto fue más frecuente en los episodios de FV ocurridos antes de la hospitalización, mientras que la inferior lo fue en aquellos ocurridos tras la misma.<sup>59</sup>

Otra causa de diferencias en la localización del infarto asociada a la FV podría residir en la no inclusión de los episodios ocurridos durante la angioplastia primaria, ya que tienen la particularidad de incidir en una población de mayor edad y proporción de mujeres, y asociarse de forma independiente a la localización inferior del infarto, con un OR de 1,73<sup>82</sup>, y a la coronaria derecha como vaso responsable, OR de 1,93<sup>107</sup>, al tiempo que el procedimiento se acompaña de mayor duración<sup>58</sup> y complicaciones<sup>107</sup>.

Por último, diferencias en las características de la población deben tenerse en consideración por su posible influencia en la asociación de la arritmia a una particular localización del infarto. Así, en el estudio de la FV ocurrida antes de la angioplastia primaria los pacientes presentaban una mediana de edad de 61 años, un antecedente de diabetes mellitus del 10% y de hipertensión arterial del 36%<sup>58</sup>. Frente a estas cifras, en nuestro estudio que incluye todos los episodios de FV, la mediana de edad es 4,5 años superior, el antecedente de hipertensión casi 20 puntos porcentuales mayor y el de diabetes el triple. Esas diferencias son relevantes dada que la FV que ocurre con posterioridad al tratamiento de reperfusión puede estar condicionada por el grado de restauración del flujo coronario y perfusión miocárdica que, entre otros factores, es peor en la edad avanzada<sup>269</sup> y la diabetes<sup>270,271</sup>. De acuerdo con las consideraciones anteriores, a diferencia de una mayor proporción de la localización inferior asociada a la FVP en el estudio GISSI 2, en el caso de la FV secundaria, en la que la extensión del infarto y los

condicionantes arritmogénicos de la disfunción ventricular son muy probables, la localización anterior fue la más frecuente<sup>85</sup>.

A pesar de las discrepancias referidas, gran parte de los estudios clínicos muestran que la FV ocurre más frecuentemente en la localización anterior<sup>58,59,70,73,75,81,88</sup>. Es probable que esta más frecuente localización se deba a un infarto extenso subyacente como evidenció el meta-análisis de Gheeraert<sup>61</sup> corroborando la relación entre arritmias ventriculares y tamaño del infarto<sup>61,272-275</sup>. Esta relación entre localización anterior y mayor daño miocárdico, frente a la inferior,<sup>276</sup> se ha tratado de explicar por la extensa área irrigada por la coronaria descendente anterior<sup>277</sup>. Por otro lado, estudios con intervencionismo primario han mostrado que la coronaria descendente anterior presenta más frecuentemente lesiones proximales y peor flujo que la coronaria derecha<sup>278</sup> y dos estudios coinciden en que la localización anterior del infarto constituye una variable independiente asociada a una peor reperusión en la angioplastia primaria<sup>269,271</sup>.

En lo que respecta al tamaño del infarto, en nuestro estudio se tuvieron en cuenta como índices indirectos la FEVI y la CK-MB. A pesar de que el método analítico más adecuado para determinar el tamaño del infarto es el área determinada por la curva de CK-MB,<sup>279-282</sup> al igual que se ha referido con diferentes índices de daño miocárdico<sup>65,73,77,82,83,88,210</sup>, por su sencillez y validez, el valor pico de CK-MB<sup>215,216</sup> fue considerado adecuado.

Por todo lo anterior, el que en el presente estudio no se haya verificado una asociación independiente de la FV con una localización particular del infarto puede obedecer a la inclusión de todos los episodios, independientemente del momento de aparición o del tratamiento con fibrinólisis o angioplastia primaria. Además, el análisis de regresión consideró las peculiaridades de nuestra población, el tamaño del infarto y el bloqueo de rama derecha de nueva aparición y su comportamiento. Por todo ello, es probable que el tamaño del infarto y no la arteria responsable sea un factor asociado a la aparición de FV, de igual modo que lo es en el pronóstico a 1 año de la angioplastia primaria<sup>276</sup>.

#### **4.5. Magnitud de la elevación del segmento ST.**

En coincidencia con otros autores, los pacientes con FV presentaron en el ECG inicial una mayor elevación total del segmento ST,<sup>34,82,210,283</sup>. La marcada elevación del segmento ST con distorsión del complejo QRS ya se relacionó con la incidencia de FV

en pacientes con IAM en la década de los años 80 del siglo pasado<sup>65,284</sup>. Más recientemente, se ha verificado que en pacientes con IAM, la aparición de FV se asocia a un patrón particular del complejo ventricular con una onda R “gigante” y/o con la elevación del segmento ST en forma de “lambda”, alteraciones que traducen una gran extensión de miocardio en riesgo por la oclusión coronaria proximal<sup>283,285</sup>.

En el presente estudio, por incluir los dos cuartiles superiores en la distribución de frecuencias, la elevación “marcada” del ST se consideró aquella superior a 8 mm. Teniendo en cuenta que la magnitud de la elevación del segmento ST expresa la extensión del miocardio en riesgo<sup>213,286</sup>, la asociación independiente con la FV debiera interpretarse como la influencia de una importante área isquémica inicial en la aparición de la arritmia. Sin embargo, la magnitud de la elevación del segmento ST únicamente se asoció de forma independiente con la forma primaria de la arritmia mientras no lo hizo con la secundaria, a pesar de una marcada y similar elevación en ambos casos. Esta particularidad, en el caso de la FV secundaria, debiera interpretarse como que la elevación del segmento ST > 8 mm no añade valor al modelo asociativo al considerar entre otras el daño miocárdico, expresado por la CK-MB, la existencia de signos de insuficiencia cardiaca, y la marcada depresión de la función ventricular, fuertemente asociadas a la arritmia.

Por todo lo anterior, la relación entre el acenso del segmento ST con la FV, atendiendo a su carácter primario o secundario supone otra distinción y sugiere que el grado de miocardio en riesgo inicial tiene, en cada caso, una diferente contribución a la aparición de la arritmia.

#### **4.6. Diabetes.**

En el presente estudio la DM se mostró como un factor protector e independiente de la FV en su conjunto y a de la FVP. Aunque en el meta-análisis de Gheeraert<sup>61</sup> la DM no resultó un factor independientemente asociado a la aparición de FV primaria, el más reciente estudio del registro danés sí documentó esta asociación con un OR 0,55 (IC95% 0,45-0,75),  $p < 0,001$ ) similar al nuestro<sup>225</sup> al igual que el registro catalán Codi IAM de García-García y cols<sup>59</sup>. Este aparente efecto protector de la DM sobre la incidencia de FV es atribuido por los autores a la protección miocárdica por la más frecuente circulación colateral asociada<sup>287</sup>. Por otro lado, los autores conectan su hallazgo con el hecho de que el mayor riesgo de mortalidad de los pacientes con diabetes no es específicamente asociado a la muerte súbita<sup>288</sup>. En contra de estas hipótesis, se ha señalado que el tamaño del infarto, un factor asociado a la FV, determinado con SPECT puede ser mayor en los

pacientes con DM<sup>289</sup>. Sin embargo, la pre-existencia de defectos de perfusión en pacientes con diabetes asintomáticos<sup>290</sup> podría sobrestimar el tamaño real de la necrosis a favor de lo cual, el daño miocárdico expresado por los marcadores de necrosis suele ser menor que la de los pacientes sin diabetes<sup>289,291</sup>. De acuerdo con estas consideraciones, y teniendo en cuenta que la diabetes mellitus se asocia a mayor edad, más frecuente sexo femenino, menos frecuente hábito tabáquico,<sup>292,293</sup> y no necesariamente mayor tamaño del infarto<sup>291,294,295</sup>, de forma similar a como hemos referido en el caso del sexo femenino, la DM puede resultar en una variable con efecto protector sobre la incidencia de FV. A favor de la similitud en el comportamiento de la asociación de la DM y el sexo femenino, ambas fueron independientemente asociadas a la FV considerada globalmente y a la FVP y no a la FVS, en el que la proporción de diabetes fue similar a la de los pacientes sin FV.

#### **4.7. Antecedente familiar de muerte súbita**

En nuestro estudio, el antecedente familiar de cardiopatía isquémica y/o muerte súbita fue significativamente mayor en los pacientes con FVP frente a los pacientes sin FV o con FVS. Sin embargo, en el análisis de regresión este antecedente no mostró una asociación independiente a la FVP.

Este hallazgo es diferente a la evidencia revisada por Glinge y cols., en el que el antecedente familiar de muerte súbita se asoció de forma independiente a la FV en pacientes con IAM<sup>35</sup>.

De acuerdo con lo anterior y aunque nuestros resultados no lo hayan confirmado, los datos del estudio AGNES demuestran que, el antecedente de muerte súbita de un familiar de primer grado supuso un riesgo 3,3 veces mayor de presentar FV en pacientes que sobrevivieron a un episodio de FV en el contexto de IAMCEST<sup>34</sup>. Reforzando los resultados del mencionado estudio, Jabbari y cols. han confirmado en pacientes con IAMCEST la asociación independiente del antecedente familiar de muerte súbita y la FV<sup>82</sup>. Igualmente, esta asociación se ha demostrado en el caso de pacientes con IAMSEST o IAMCEST,<sup>83</sup>. Sin embargo, los OR del antecedente familiar de muerte súbita en los referidos estudios son claramente inferiores al 3,3 del estudio AGNES, 1,6 y 1,8, respectivamente.

La discrepancia entre nuestro estudio y los datos referidos puede residir en que en nuestro caso esta variable agrupó el antecedente familiar de cardiopatía isquémica y el de muerte súbita, de acuerdo a las evidencias disponibles en los inicios de nuestro estudio<sup>296</sup>.

Es probable que la consideración del “antecedente familiar”, cardiopatía isquémica y/o muerte súbita, aunque más frecuente y estadísticamente significativo en los pacientes con FVP frente aquellos con FVS o sin FV, la no discriminación del antecedente de muerte súbita imposibilitara su potencial asociación a la arritmia en los análisis de regresión.

#### **4.8. Hipercolesterolemia**

Nuestro estudio evidencia la asociación independiente del antecedente de hipercolesterolemia con el conjunto de episodios de FV, curiosamente como un factor protector. El mencionado hallazgo es coincidente con el del estudio AGNES en el que dicha asociación tuvo un OR 0,78 (IC95% 0,62-0,99)<sup>34</sup> y con el registro francés FAST-MI<sup>243</sup>. Por el contrario, el antecedente de hipercolesterolemia no mostró esa protección en el estudio casos-control danés, mientras que el tratamiento previo con estatinas se asoció de forma independiente a mayor riesgo de FV (OR 2,10; IC 95% 1,15-4,0)<sup>82</sup>. Para explicar estos hallazgos, en el estudio danés se postula que el tratamiento con estatinas puede marcar una población de mayores niveles de colesterol y por tanto mayor riesgo global. En cualquier caso, es difícil comparar ambos estudios, especialmente porque el estudio danés se desarrolló, al menos, 8 años más tarde, lo que justifica que el porcentaje de pacientes tratado con estatinas en el grupo control sea el triple que en el estudio AGNES. En nuestro caso, el efecto protector de la hipercolesterolemia sobre el conjunto de la FV solo se verificó en el conjunto de los pacientes con FV, mientras que en el caso de los pacientes con FVP este menor riesgo solo se aproximó a la significación estadística. Teniendo en cuenta que los pacientes con muerte súbita, en los que se evidencia rotura de placa arteriosclerótica, tienen valores más altos de colesterol<sup>297</sup> parecería lógico que en el caso de FV en el IAM, esta variable no fuera protectora. En lo referente a la asociación del tratamiento con estatinas con la FV, puede especularse que por su efecto pleiotrópico, su indicación se establece en pacientes con antecedente de cardiopatía isquémica, ictus, hipertensión, arteriopatía periférica, diabetes mellitus, y/o arritmias<sup>298</sup> por lo que potencialmente pueda ser una variable de confusión al seleccionar pacientes con numerosas comorbilidades asociadas sin que cada una de ellas, por separado, emerja de forma independiente en el análisis de regresión. A favor de una reducción en la posibilidad de muerte súbita el meta-análisis de Rahimi y cols. señala que las estatinas reducen el riesgo de muerte súbita de origen cardíaco a pesar de no influir en la incidencia de arritmias ventriculares<sup>299</sup>. Adicionalmente, los estudios referidos, AGNES<sup>34</sup> y el registro danés<sup>82</sup> limitan sus hallazgos a la población superviviente al episodio de FV por

lo que teniendo en cuenta la mortalidad hospitalaria asociada a la misma, en nuestro caso nada despreciable, es posible que ello pudiera resultar en diferencias en las variables asociadas a la arritmia.

#### **4.9. Etilismo.**

En nuestro caso, frente a los pacientes sin FV, el antecedente de etilismo fue más frecuente en los pacientes con FVP y FVS, sin diferencias estadísticas entre ambas formas de la arritmia. Estos datos coinciden con los de Jabbari y cols., hasta donde sabemos el primer estudio en el que se investigó la relación entre FV y consumo de alcohol en pacientes con IAMCEST y en el que se mostró un riesgo progresivo de FV, paralelo al grado de consumo de alcohol<sup>82</sup>. Dichos autores postulan que dada la demostración de que el consumo de alcohol se ha asociado a la aparición de FA<sup>300</sup> y que ésta, a su vez, se identifica como una variable asociada a la FV en su estudio<sup>82</sup>, es probable que ambas arritmias tengan un condicionamiento ligado a alguna de las propiedades del alcohol y por lo tanto éste contribuya a la aparición de arritmias ventricular en pacientes con IAM. Sin embargo, estudios poblacionales muestran que el consumo de alcohol y la aparición de muerte súbita tienen una relación en forma de “U” y que a pesar de que no hay evidencia de un aumento de las arritmias ventriculares, el riesgo de muerte súbita, aunque no de forma significativa, es más elevado en los pacientes con mayor consumo de alcohol<sup>301</sup>.

A pesar de las reflexiones anteriores, es importante puntualizar que en nuestro caso el etilismo se consideró de forma categórica tras la entrevista con el paciente y/o familiares a su ingreso y por lo tanto no determinó el grado de ingesta de alcohol y pudiera haber infraestimado la incidencia real ni, a diferencia del estudio de Jabbari y cols.<sup>82</sup>, se dispuso de la estratificación del grado de ingesta de alcohol.

#### **4.10. Fibrilación auricular**

En nuestro caso, el antecedente de FA resultó asociado de forma independiente solo a la FV secundaria. Esta asociación coincide con la evidenciada en el estudio danés GEVAMI (*GENetic causes of Ventricular Arrhythmias in patients with first ST-elevation Myocardial Infarction*) en el que se excluyeron pacientes con cardiopatía estructural conocida o infarto previo<sup>82</sup>. La asociación entre FA y FV se ha relacionado con la observación en estudios poblacionales de que la FA se acompaña con frecuencia de muerte súbita<sup>300</sup>. Además, la FA es una una de las cinco variables que predice un mayor



beneficio del desfibrilador implantable en pacientes con disfunción ventricular izquierda de etiología isquémica<sup>302,303</sup>. Por su parte, Bardai y cols. documentaron en su estudio de casos y controles que el riesgo de FV está triplicado en pacientes con FA y que este no se explica por completo por la comorbilidad, infarto agudo de miocardio, uso de antiarrítmicos o fármacos que prolongan el intervalo QT<sup>304</sup>. Los autores del estudio GEVAMI han considerado la hipótesis de que esta asociación entre FA y VF se deba a que ambas compartan alteraciones genéticas condicionantes de canalopatías arritmogénicas<sup>305</sup>. Así, alteraciones genéticas ligadas al polimorfismo simple del mononucleótido del cromosoma 4q25 (PITX2) se han relacionado tanto con la FA<sup>306</sup>, como con la muerte súbita<sup>307</sup> aunque un estudio en pacientes con IAMCEST y FV no ha podido verificar esta hipótesis<sup>308</sup>. Considerando que independientemente de factores genéticos, las causas por las cuales la FA puede favorecer la FV son múltiples y en algún caso modificables, como la utilización de digoxina o la ausencia de tratamiento con betabloqueantes<sup>309</sup>, establecer en el momento actual la naturaleza del nexo entre FV y FA requiere ulteriores evidencias. El hecho de que en nuestro estudio la FA se asocie únicamente con la FVS y no a la FVP, sugiere que dada la frecuente disfunción ventricular asociada la primera, el vínculo entre ambas arritmias parece más asociado a mecanismos arritmogénicos adicionales a la isquemia-reperusión.

## **5. Relación de la FV y sus tipos con la mortalidad a corto y largo plazo.**

En nuestro caso tanto la FV considerada globalmente como sus formas primaria y secundaria se asociaron de forma independiente a la mortalidad a corto plazo, con un “HR” ajustado que fue significativo en todos los casos. Curiosamente el HR ajustado más pronunciado se asoció a la FV primaria (2,31 (1,40-3,80)). Este mayor riesgo asociado a la FV primaria ha de considerarse en relación a su grupo de referencia, pacientes sin FV y que ingresaron igualmente en clase Killip I y por lo tanto un grupo de riesgo menor.

De este modo, en nuestro caso, la FVP no constituye una entidad benigna como se consideró en los estudios iniciales<sup>22,38,96,97</sup> y en algunos posteriores<sup>70,77</sup> si no que se alinea con una mayor mortalidad asociada cuando ha sido comparada con pacientes de características similares. Así Dubois y cols., aunque no realizan un método de regresión de riesgos proporcionales, encuentran que los pacientes con FVP tienen una mortalidad a 15 días mayor que los pacientes sin la arritmia 23% y 10,6% respectivamente<sup>88</sup>. Volpi, por su parte, también sin realizar una regresión de riesgos, encuentra que la mortalidad

hospitalaria de los pacientes con FVP fue de 10,8% frente a 5,9% de los pacientes sin FV, lo que supuso un riesgo relativo de 1,94%<sup>100</sup>. Más próximo a nuestros datos fue el riesgo relativo de la FVP del GISSI2, OR 2,47, en pacientes sometidos a fibrinólisis<sup>210</sup>. En el mismo sentido, el estudio de Jabbari y cols. muestra que la FV es un predictor de mortalidad a corto plazo (30 días) en pacientes sometidos a angioplastia primaria<sup>58</sup>. De forma similar, el registro catalán Codi IAM muestra que la FV ocurrida en las primeras 24 horas en pacientes con IAMCEST se asoció a un mayor riesgo de mortalidad a 30 días<sup>59</sup>.

En cuanto a lo que respecta al impacto pronóstico a largo plazo de la FV, Volpi y cols. muestran una menor supervivencia asociada a la arritmia, aunque a expensas de la mayor mortalidad precoz<sup>71</sup>. De forma similar, Behar y cols. encuentran que tras el alta hospitalaria las tasas de mortalidad entre los pacientes con y sin FV fueron similares mientras que el exceso de mortalidad asociado a la arritmia fue debido a la ocurrida durante la fase hospitalaria<sup>73</sup>. En nuestro caso, ni la FV considerada globalmente ni en sus formas primaria o secundaria emergieron como predictores de mortalidad. Nuestros datos son también coincidentes con los referidos por Jabbari y cols., que encuentran que la FV ocurrida antes o durante la angioplastia primaria no se asoció a una mayor mortalidad más allá de los 30 días<sup>58</sup>.

Nuestros resultados en este sentido, pueden responder a que los pacientes que han sufrido la FV, independientemente de su carácter primario o secundario, presentan características clínicas fundamentales para determinar su pronóstico a largo plazo. Especialmente este es el caso de la FVS ya que la frecuente comorbilidad asociada es una causa que explica la mortalidad en los pacientes con IAM<sup>310,311</sup>. En el caso de la FVP esta no está considerada en ninguno de los modelos pronósticos para pacientes con IAMCEST<sup>219-222</sup>.

## 6. Limitaciones.

Algunas de las limitaciones han sido referidas previamente. Así, respecto al antecedente familiar de muerte súbita, este ha podido quedar diluido al considerarlo conjuntamente con el de cardiopatía isquémica. Igualmente, el antecedente de etilismo se recogió de forma categórica al ingreso en la anamnesis del paciente y/o familia y la ingesta de alcohol no se cuantificó. Una limitación que merece un comentario más detenido es la ausencia de los valores de potasio al ingreso. Esta carencia, a pesar de una excelente colaboración al aportar los registros de ECG y datos clínicos iniciales, fue debida a la dificultad de obtener información fiable de los electrolitos en el alto porcentaje de casos que los pacientes recibieron su atención inicial en 5 hospitales que nos tienen como centro de referencia. La importancia de la hipopotasemia en la FV ocurrida en el IAM ha sido minimizada en el meta-análisis de Gheeraert<sup>61</sup> al tiempo que se ha evidenciado una relación inversa entre los niveles de K<sup>+</sup> y las concentraciones de catecolaminas<sup>312</sup> sugiriendo que la hipokaliemia resultase de la entrada intracelular de K<sup>+</sup> secundaria a la estimulación ATPasa Na-K de los receptores beta-2 por lo que un relativamente pequeño descenso de K<sup>+</sup> previo a la PVF pudiera ser solo un marcador del aumento de catecolaminas. Sin embargo, niveles bajos de K<sup>+</sup> favorecen las despolarizaciones espontáneas y el desencadenamiento de FV<sup>313</sup>. Además, un estudio reciente muestra la asociación independiente de la FV tanto con la hipo (<3,5 mEq/l) como con la hiperpotasemia (>5,0 mEq). Por todo ello, la información sobre los niveles de K<sup>+</sup> hubiera sido de interés y podría haber añadido información a nuestros resultados. Aunque la recuperación retrospectiva de este dato se contempló, el carácter prospectivo del estudio aceptó esta carencia como una limitación del estudio.

Pese a las referidas limitaciones, nuestro estudio contempla la mayoría de variables potencialmente asociadas con la FV, en particular todas aquellas en relación con el estrés inicial, incluyendo la frecuencia cardíaca y glucemia al ingreso. Además, nuestros análisis tienen en cuenta el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas, la expresión electrocardiográfica del miocardio isquémico, reflejado por la magnitud de la desviación del segmento ST, así como el daño miocárdico final expresado por el pico de la CK-Mb y la función ventricular. Por otro lado, con las excepciones referidas, todos aquellos antecedentes de interés con potencial influencia tanto en la alteración de la función ventricular previa como en la aparición de la FV, fueron prospectivamente documentados. De este modo, la inclusión del BRD y su consideración por separado de

acuerdo a su antigüedad y duración permiten establecer por primera vez la asociación independiente del trastorno de conducción y la FV, así como las peculiaridades de esta asociación atendiendo al carácter primario o secundario de la arritmia.

Por último, la distinción de la FV como primaria o secundaria, es fiel a la recomendación de que para identificar los factores de riesgo en pacientes con y sin FV primaria, debe considerarse la presencia de signos de insuficiencia cardíaca y el retraso a su atención médica (*To find new risk factors, studies should compare validated PVF patients with non-PVF patients who have no signs of heart failure and comparable time delay between onset of symptoms and medical attendance*)<sup>61</sup>. De este modo, nuestro estudio distingue particularidades en las características clínicas y pronósticas asociadas a uno u otro tipo de FV.

## CONCLUSIONES

- 1- El bloqueo de rama derecha de nueva aparición en el IAMCEST se asocia de manera independiente con la fibrilación ventricular y muestra particularidades dependiendo de la duración del bloqueo de rama y el carácter de la arritmia. Así, la aparición del trastorno de conducción se asocia de forma independiente a la FV considerada globalmente y a su forma secundaria. El comportamiento transitorio del trastorno de conducción se asocia de forma independiente con la FV global y con las formas primaria y secundaria mientras su carácter permanente lo hace únicamente con la fibrilación ventricular secundaria.
- 2- La incidencia de bloqueo de rama derecha y su clasificación de acuerdo con su antigüedad y duración es, en general, similar a la de los estudios dirigidos a la valoración de estos aspectos.
- 3- La incidencia de FV y sus tipos no ha variado de forma significativa a lo largo del periodo del estudio.
- 4- La FV considerada globalmente se asoció al sexo varón, al etilismo, a un menor retraso al ingreso, mayor glucemia, clase Killip al ingreso avanzada, magnitud de elevación del ST, pico de CK-MB y FEVI. Los antecedentes de DM e hipercolesterolemia se mostraron protectores.  
La FV primaria se asoció al sexo varón, tabaquismo, menor retraso al ingreso, magnitud de elevación del ST y FEVI. El antecedente de DM fue protector.  
La FV secundaria se asoció al antecedente de FA crónica, menor retraso al ingreso, clase Killip avanzada, pico de CK-MB y FEVI.
- 5- La FV en su conjunto y cada uno de sus tipos primario y secundario emergieron como predictores de mortalidad a corto plazo mientras que no lo hicieron a largo plazo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Day HW. An Intensive Coronary Care Area. *Dis Chest*. 1963;44(4):423-426. doi:10.1378/chest.44.4.423
2. Braunwald E. Evolution of the management of acute myocardial infarction: a 20th century saga. *The Lancet*. 1998;352(9142):1771-1774. doi:10.1016/S0140-6736(98)03212-7
3. Prevost JL, Battelli F. Sur quelques effets des decharges electriques sur le coeur des mammiferes. *Comptes Rendus des Seances de L'Academie des Sciences*. 1937;106(4)::525-534.
4. Beck CS, Mautz FR. The control of the heart beat by the surgeon. *Ann Surg*. 1937;106(4):525-537. doi:10.1097/00000658-193710000-00004
5. Beck CS, Pritchard WH, Feil HS. Ventricular fibrillation of long duration abolished by electric shock. *J Am Med Assoc*. 1947;135(15):985-986. doi:10.1001/JAMA.1947.62890150005007A
6. Beck CS, Weckesser EC, Barry FM. Fatal heart attack and successful defibrillation; new concepts in coronary artery disease. *J Am Med Assoc*. 1956;161(5):434-436. doi:10.1001/JAMA.1956.62970050001008
7. Julian DG. The history of coronary care units. *Br Heart J*. 1987;57:497-502. doi:10.1136/hrt.57.6.497
8. Fye WB. Resuscitating a circulation abstract to celebrate the 50th anniversary of the coronary care unit concept. *Circulation*. 2011;124(17):1886-1893. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.033597
9. Wilburne M. The coronary care unit: a new approach to treatment of acute coronary occlusion (Abstract). *Circulation*. 1961;24:10.
10. Wilburne M, Fields J. Cardiac resuscitation in coronary artery disease. A central coronary care unit. *JAMA*. 1963;184(6):453-457. doi:10.1001/JAMA.1963.03700190071008
11. Zoll PM, Linenthal AJ, Gibson W, Paul MH, Norman LR. Termination of ventricular fibrillation in man by externally applied electric countershock. *N Engl J Med*. 1956;254(16):727-732. doi:10.1056/NEJM195604192541601
12. Kouwenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GG. Closed-chest cardiac massage. *J Am Med Assoc*. 1960;173(10):1064-1067. doi:10.1001/jama.1960.03020280004002
13. Abdellah FG, Strachan EJ. Progressive patient care. *Am J Nurs*. 1959;59(5):649-655. doi:10.1097/00000446-195905000-00040
14. Julian D. Treatment of cardiac arrest in acute myocardial ischaemia ns infarction. *Lancet*. 1961;2(7207):840-944. doi:10.1016/s0140-6736(61)90738-3
15. Thompson S, Carr R, Kennedy J, Storey C. Report of the Subcommittee on Closed-Chest Cardiac Resuscitation. *Dis Chest*. 1964;45:440-442. doi:10.1378/chest.45.4.440
16. Fye WB. Resuscitating a circulation abstract to celebrate the 50th anniversary of the coronary care unit concept. *Circulation*. 2011;124(17):1886-1893. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.033597
17. Dock W. Treatment of angina pectoris and myocardial infarction. *Med Clin North Am*. 1962;46(6):1599-1612. doi:10.1016/S0025-7125(16)33643-4
18. Friedberg CK. *Diseases of the Heart*. 2nd ed. WB Saunders; 1956.
19. Friedberg CK. *Acute Myocardial Infarction and Coronary Care Units*. Grune & Stratton; 1969.

20. Oliver MF, Julian DG, Donald KW. Problems in evaluating coronary care units. Their responsibilities and their relation to the community. *American Journal of Cardiology*. 1967;(October):465-474.
21. Lown B. The coronary care unit. New perspectives and directions. *JAMA*. 1967;199(3):188-198.
22. Meltzer LE, Kitchell JB. The incidence of arrhythmias associated with acute myocardial infarction. *Prog Cardiovasc Dis*. 1966;9(1):50-63. doi:10.1016/S0033-0620(66)80021-X
23. Lawrie D. Ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1969;78(3):424-426. doi:10.1097/01.CCM.0000080544.23692.CB
24. Levy AG. The relation between successive responses of the ventricle to electric stimuli and ventricular fibrillation. *J Physiol*. 1914;49(1-2):54-66. doi:10.1113/jphysiol.1914.sp001689
25. Brofman B L, Leighninger D S, Beck C S. The Concept of the Current of Oxygen Differential in Coronary Artery Disease. *Circulation*. 1956;13(2):161-177. doi:10.1161/01.cir.13.2.161
26. Badeer HS. Present status of the concept of oxygen differential in the etiology of ventricular fibrillation after coronary occlusion. *Am Heart J*. 1966;72(2):238-241. doi:https://doi.org/10.1016/0002-8703(66)90447-9
27. Oliver M, Kurien V, Greenwood T. Relation Between Serum-free-fatty-acids and Arrhythmias and Death after Acute Myocardial Infarction. *The Lancet*. 1968;291(7545):710-715. doi:10.1016/S0140-6736(68)92163-6
28. Oliver MF. Metabolic causes and prevention of ventricular fibrillation during acute coronary syndromes. *American Journal of Medicine*. 2002;112(4):305-311. doi:10.1016/S0002-9343(01)01104-4
29. Zipes DP. Electrophysiological mechanisms involved in ventricular fibrillation. *Circulation*. 1975;52(6 Suppl):120-130.
30. Moreno J, Warren M, Jalife J. Corrientes iónicas y dinámica de la fibrilación ventricular. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57(1):69-79.
31. Bhar-Amato J, Davies W, Agarwal S. Ventricular arrhythmia after acute myocardial infarction: "The perfect storm." *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2017;6(3):134-139. doi:10.15420/aer.2017.24.1
32. Di Diego J, Antzelevitch C. Ischemic Ventricular Arrhythmias Experimental Models and Their Clinical Relevance. *Heart Rhythm*. 2012;8(12):1963-1968. doi:doi:10.1016/j.hrthm.2011.06.036
33. Wit AL. Basic Electrophysiologic Mechanisms of Sudden Cardiac Death Caused by Acute Myocardial Ischemia and Infarction. *Card Electrophysiol Clin*. 2017;9(4):525-536. doi:10.1016/j.ccep.2017.07.004
34. Dekker LRC, Bezzina CR, Henriques JPS, et al. Familial sudden death is an important risk factor for primary ventricular fibrillation: A case-control study in acute myocardial infarction patients. *Circulation*. 2006;114(11):1140-1145. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.606145
35. Glinge C, Sattler S, Jabbari R, Tfelt-Hansen J. Epidemiology and genetics of ventricular fibrillation during acute myocardial infarction. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2016;13(9):789-797. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2016.09.006
36. Gorenek B, Lundqvist CB, Terradellas JB, et al. Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the joint EHRA, ACCA, and EAPCI task force. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4(4):386. doi:10.1177/2048872614550583

37. Gorenek B, Lundqvist CB, Terradellas JB, et al. Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the joint EHRA, ACCA, and EAPCI task force. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4(4):386. doi:10.1177/2048872614550583
38. Lawrie D, Higgins M, Godman M, Oliver M. Ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Lancet*. 1968;(7567):523-528.
39. Everett IV TH, Wilson EE, Foreman S, Olgin JE. Mechanisms of ventricular fibrillation in canine models of congestive heart failure and ischemia assessed by in vivo noncontact mapping. *Circulation*. 2005;112(11):1532-1541. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.521351
40. Moreno J, Zaitsev A V., Warren M, et al. Effect of remodelling, stretch and ischaemia on ventricular fibrillation frequency and dynamics in a heart failure model. *Cardiovasc Res*. 2005;65(1):158-166. doi:10.1016/j.cardiores.2004.09.006
41. Coulshed DS, Hainsworth R, Cowan JC. The Influence of Myocardial Systolic Shortening on Action Potential Duration Following Changes in Left Ventricular End-Diastolic Pressure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1994;5(11):919-932. doi:10.1111/j.1540-8167.1994.tb01132.x
42. Chorro FJ, Trapero I, Such-Miquel L, et al. Pharmacological modifications of the stretch-induced effects on ventricular fibrillation in perfused rabbit hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297(5):1860-1869. doi:10.1152/ajpheart.00144.2009
43. Kass DA, Maughan WL, Ciuffo A, Graves W, Healy B, Weisfeldt ML. Disproportionate epicardial dilation after transmural infarction of the canine left ventricle: Acute and chronic differences. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11(1):177-185. doi:10.1016/0735-1097(88)90186-6
44. Crexells C, Chatterjee K, Forrester JS, Dikshit K, Swan HJC. Optimal Level of Filling Pressure in the Left Side of the Heart in Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 1973;289(24):1263-1266. doi:10.1056/NEJM197312132892401
45. Galcera-Tomas J, Antonio J, De N, et al. Effects of early use of captopril on haemodynamics and short-term ventricular remodelling in acute anterior myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1993;14:259-266. <https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/14/2/259/588309>
46. O'Doherty M, Tayler DI, Quinn E, Vincent R, Chamberlain DA. Five hundred patients with myocardial infarction monitored within one hour of symptoms. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;286(6375):1405. doi:10.1136/bmj.286.6375.1405
47. Bainton CR, Peterson DR. Deaths from Coronary Heart Disease in Persons Fifty Years of Age and Younger. *New England Journal of Medicine*. 1963;268(11):569-575. doi:10.1056/NEJM196303142681102
48. Pantridge JF, Geddes JS. A mobile intensive-care unit in the management of myocardial infarction. *The Lancet*. 1967;290(7510):271-273. doi:10.1016/S0140-6736(67)90110-9
49. Adgey AAJ, Geddes JS, Webb SW, et al. Acute phase of myocardial infarction. *The Lancet*. 1971;298(7723):501-504. doi:10.1016/S0140-6736(71)90434-X
50. Sayer JW, Archbold RA, Wilkinson P, Ray S, Ranjadayalan K, Timmis AD. Prognostic implications of ventricular fibrillation in acute myocardial infarction: new strategies required for further mortality reduction. *Heart*. 2000;84:258-261. doi:10.1136/heart.84.3.258



51. Norris RM. Fatality outside hospital from acute coronary events in three British health districts, 1994-5. United Kingdom Heart Attack Study Collaborative Group. *BMJ*. 1998;316(7137):1065-1070.
52. Löwel H, Dobson A, Keil U, et al. Coronary heart disease case fatality in four countries. A community study. *Circulation*. 1993;88(6):2524-2531. doi:10.1161/01.CIR.88.6.2524
53. DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of Total Coronary Occlusion during the Early Hours of Transmural Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 1980;303(16):897-902. doi:10.1056/NEJM198010163031601
54. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and Acute Coronary-Artery Lesions in Sudden Cardiac Ischemic Death. *New England Journal of Medicine*. 1984;310(18):1137-1140. doi:10.1056/NEJM198405033101801
55. Huikuri H, Castellanos A, Myerburg R. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(20):1473-1483. doi:10.1056/NEJMra000650
56. Myerburg RJ, Junttila MJ. Sudden Cardiac Death Caused by Coronary Heart Disease. *Circulation*. 2012;125(8):1043-1052. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.023846
57. Deo R, Albert CM. Epidemiology and Genetics of Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 2012;125(4):620-637. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.023838
58. Jabbari R, Risgaard B, Fosbøl EL, et al. Factors Associated With and Outcomes After Ventricular Fibrillation Before and During Primary Angioplasty in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2015;116(5):678-685. doi:10.1016/j.amjcard.2015.05.037
59. García-García C, Oliveras T, Rueda F, et al. Primary Ventricular Fibrillation in the Primary Percutaneous Coronary Intervention ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Era (from the “Codi IAM” Multicenter Registry). *American Journal of Cardiology*. 2018;122(4):529-536. doi:10.1016/j.amjcard.2018.04.054
60. Berger PB, Ruocco NA, Ryan TJ, Frederick MM, J. Podrid P. Incidence and significance of ventricular tachycardia and fibrillation in the absence of hypotension or heart failure in acute myocardial infarction treated with recombinant tissue-type plasminogen activator: Results from the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(7):1773-1779. doi:10.1016/0735-1097(93)90756-Q
61. Gheeraert PJ, De Buyzere ML, Taeymans YM, et al. Risk factors for primary ventricular fibrillation during acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2499-2510. doi:10.1093/eurheartj/ehl218
62. Fiol M, Marrugat J, Bayés A, Bergadá J, Guindo J. Ventricular fibrillation markers on admission to the hospital for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1993;71(1):117-119. doi:10.1016/0002-9149(93)90722-O
63. Higham PD, Adams PC, Murray A, Campbell RW. Plasma potassium, serum magnesium and ventricular fibrillation: a prospective study. *Q J Med*. 1993;86(9):609-617.
64. Torres Martinez G, Rodriguez Garcia P, Galcera Tomas J, et al. Acute myocardial infarction thrombolytic therapy. New protocols of actuation.

- Influence on mortality and complications incidence. *Rev Esp Cardiol*. 1993;46(4).
65. Flugelman MY, Hasin Y, Tur-Caspa I, Friedlander Y, Gotsman MS. Prediction of in-hospital ventricular fibrillation from admission data in acute myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 1983;6(4):156-162. doi:10.1002/clc.4960060402
  66. Mølstad P. Primary ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *J Intern Med*. 1989;226(2):107-111. doi:10.1111/j.1365-2796.1989.tb01363.x
  67. Chiriboga D, Yarzebski J, Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS. Temporal trends (1975 through 1990) in the incidence and case-fatality rates of primary ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction: A communitywide perspective. *Circulation*. 1994;89(3):998-1003. doi:10.1161/01.CIR.89.3.998
  68. Lie KI, Wellens HJJ, Downar E, Durrer D. Observations on patients with primary ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Circulation*. 1975;52(5):755-759. doi:10.1161/01.CIR.52.5.755
  69. Fiol M, Marrugat J, Bayés A, Bergadà J, Guindo J. Ventricular fibrillation markers on admission to the hospital for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1993;71(1):117-119. doi:10.1016/0002-9149(93)90722-O
  70. El-Sherif N, Myerburg RJ, Scherlag BJ, et al. Electrocardiographic antecedents of primary ventricular fibrillation. value of the R-on-T phenomenon in myocardial infarction. *Br Heart J*. 1976;38(4):415-422. doi:10.1136/hrt.38.4.415
  71. Volpi A, Cavalli A, Franzosi MG, et al. One-year prognosis of primary ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1989;63(17):1174-1178. doi:10.1016/0002-9149(89)90174-4
  72. Bermejo J, Tejera M, Martín F, et al. Fibrilación ventricular primaria. Características clínicas y significado pronóstico. *Rev Esp Cardiol*. 1989;42:459-464.
  73. Behar S, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, Kaplinsky E, The Principal Investigators of the SPRINT Study. Prognosis of acute myocardial infarction complicated by primary ventricular fibrillation. *Am J Cardiol*. 1990;66(17):1208-1211. doi:10.1016/0002-9149(90)91101-B
  74. Brezins M, Elyassov S, Elimelech I, Roguin N. Comparison of patients with acute myocardial infarction with and without ventricular fibrillation. *American Journal of Cardiology*. 1996;9149(96):948-950. doi:10.1016/s0002-9149(96)00474-2
  75. Ruiz-Bailén M, Aguayo De Hoyos E, Ruiz-Navarro S, et al. Ventricular fibrillation in acute myocardial infarction in spanish patients: Results of the ariam database. *Crit Care Med*. 2003;31(8):2144-2151. doi:10.1097/01.CCM.0000079602.14851.EB
  76. Nicod P, Gilpin E, Dittrich H, et al. Late clinical outcome in patients with early ventricular fibrillation after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11(3):464-470. doi:10.1016/0735-1097(88)91518-5
  77. Tofler GH, Stone PH, Muller JE, et al. Prognosis after cardiac arrest due to ventricular tachycardia or ventricular fibrillation associated with acute myocardial infarction (The MILIS study). *Am J Cardiol*. 1987;60(10):755-761. doi:10.1016/0002-9149(87)91018-6
  78. Flugelman MY, Hasin Y, Tur-Caspa I, Friedlander Y, Gotsman MS. Prediction of in-hospital ventricular fibrillation from admission data in acute myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 1983;6(4):156-162. doi:10.1002/clc.4960060402

79. Gheeraert PJ, Henriques JPS, De Buyzere ML, et al. Out-of-hospital ventricular fibrillation in patients with acute myocardial infarction: Coronary angiographic determinants. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(1):144-150. doi:10.1016/S0735-1097(99)00490-8
80. Gheeraert PJ, Henriques JPS, De Buyzere ML, De Pauw M, Taeymans Y, Zijlstra F. Preinfarction angina protects against out-of-hospital ventricular fibrillation in patients with acute occlusion of the left coronary artery. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(5):1369-1374. doi:10.1016/S0735-1097(01)01561-3
81. Goldberg RJ, Yarzebski J, Spencer FA, Zavallos JC, Lessard D, Gore JM. Thirty-Year Trends (1975-2005) in the Magnitude, Patient Characteristics, and Hospital Outcomes of Patients With Acute Myocardial Infarction Complicated by Ventricular Fibrillation. *American Journal of Cardiology*. 2008;102(12):1595-1601. doi:10.1016/j.amjcard.2008.08.008
82. Jabbari R, Engstrøm T, Glinge C, et al. Incidence and risk factors of ventricular fibrillation before primary angioplasty in patients with first ST-elevation myocardial infarction: a nationwide study in Denmark. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(1):e001399. doi:10.1161/JAHA.114.001399
83. De Ferrari GM, Dusi V, Ruffinazzi M, et al. Risk factors for primary ventricular fibrillation during a first myocardial infarction: Clinical findings from PREDESTINATION (PRimary vEntricular fibrillation and suDden dEath during firST myocardial iNfArcTION). *Int J Cardiol*. 2020;302(xxxx):164-170. doi:10.1016/j.ijcard.2019.10.060
84. Henkel DM, Witt BJ, Gersh BJ, et al. Ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction: A 20-year community study. *Am Heart J*. 2006;151(4):806-812. doi:10.1016/J.AHJ.2005.05.015
85. Volpi A, Cavalli A, Santoro E, Tognoni G. Incidence and prognosis of secondary ventricular fibrillation in acute myocardial infarction: Evidence for a protective effect of thrombolytic therapy. *Circulation*. 1990;82(4):1279-1288. doi:10.1161/01.CIR.82.4.1279
86. Jensen GVH, Torp-Pedersen C, Køber L, et al. Prognosis of late versus early ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990;66(1):10-15. doi:10.1016/0002-9149(90)90727-I
87. Hulting J. Arrhythmias in the Coronary Care Unit Recognized with the Aid of Automated ECG Monitoring: A Twelve-Month Study in 679 Patients. *Acta Med Scand*. 1979;206(1-6):177-188. doi:10.1111/j.0954-6820.1979.tb13490.x
88. Dubois CH, Smeets JP, Demoulin JC, et al. Incidence, clinical significance and prognosis of ventricular fibrillation in the early phase of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1986;7:945-951. Accessed April 24, 2020. <https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/7/11/945/651411>
89. Behar S, Reicher-Reiss H, Shechter M, et al. Frequency and prognostic significance of secondary ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction. SPRINT Study Group. *Am J Cardiol*. 1993;71(2):152-156. doi:10.1016/0002-9149(93)90730-Z
90. Behar S, Kishon Y, Reicher-Reiss H, et al. Prognosis of early versus late ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 1994;45(3):191-198. doi:10.1016/0167-5273(94)90165-1
91. Piccini JP, White JA, Mehta RH, et al. Sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation complicating Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. 2012;126(1):41-49. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.071860

92. Orvin K, Eisen A, Goldenberg I, et al. Outcome of contemporary acute coronary syndrome complicated by ventricular tachyarrhythmias. *Europace*. 2016;18(2):219-226. doi:10.1093/EUROPACE/EUV027
93. Newby KH, Thompson T, Stebbins A, Topol EJ, Califf RM, Natale A. Sustained Ventricular Arrhythmias in Patients Receiving Thrombolytic Therapy. *Circulation*. 1998;98(23):2567-2573. doi:10.1161/01.CIR.98.23.2567
94. Tran H V., Ash AS, Gore JM, Darling CE, Kiefe CI, Goldberg RJ. Twenty-five year trends (1986-2011) in hospital incidence and case-fatality rates of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2019;208:1-10. doi:10.1016/j.ahj.2018.10.007
95. Bougouin W, Marijon E, Puymirat E, et al. Incidence of sudden cardiac death after ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction: A 5-year cause-of-death analysis of the FAST-MI 2005 registry. *Eur Heart J*. 2014;35(2):116-122. doi:10.1093/eurheartj/eh453
96. Pentecost BL, Maynet NMC, Brit MRCP, Med J. Results of a General Hospital Coronary Care Service. Published online 1968. doi:10.1136/bmj.1.5595.830
97. Stock E, Goble A, Sloman G. Assessment of Arrhythmias in Myocardial Infarction. *Br Med J*. 1967;42(June):719-723.
98. El-sherif N, Myerburg RJ, Scherlag BJ, et al. Electrocardiographic antecedents of primary ventricular fibrillation. value of the R-on-T phenomenon in myocardial infarction. *Br Heart J*. 1976;38(October 1974):415-422.
99. Roberts R, Croft C, Gold HK, et al. Effect of Propranolol on Myocardial-Infarct Size in a Randomized Blinded Multicenter Trial. *New England Journal of Medicine*. 1984;311(4):218-225. doi:10.1056/NEJM198407263110403
100. Volpi A, Maggioni A, Franzosi MG, Pampallona S, Mauri F, Tognoni G. In-Hospital Prognosis of Patients with Acute Myocardial Infarction Complicated by Primary Ventricular Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 1987;317(5):257-261. doi:10.1056/NEJM198707303170501
101. Thompson CA, Yarzebski J, Goldberg RJ, Lessard D, Gore JM, Dalen JE. Changes over time in the incidence and case-fatality rates of primary ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction: Perspectives from the Worcester heart attack study. *Am Heart J*. 2000;139(6):1014-1021. doi:10.1067/mhj.2000.106160
102. Gheeraert PJ, de Buyzere ML, Taeymans YM, et al. Risk factors for primary ventricular fibrillation during acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2499-2510. doi:10.1093/eurheartj/ehl218
103. Chiriboga D, Yarzebski J, Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS. Temporal trends (1975 through 1990) in the incidence and case-fatality rates of primary ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction: A communitywide perspective. *Circulation*. 1994;89(3):998-1003. doi:10.1161/01.CIR.89.3.998
104. Josephson ME, Wellens HJJ. Implantable defibrillators and sudden cardiac death. *Circulation*. 2004;109(22):2685-2691. doi:10.1161/01.CIR.0000129322.97266.F3
105. Heidebuchel H, Tack J, Vanneste L, Ballet A, Ector H, Van de Werf F. Significance of arrhythmias during the first 24 hours of acute myocardial infarction treated with alteplase and effect of early administration of a  $\beta$ - blocker or a bradycardiac agent on their incidence. *Circulation*. 1994;89(3):1051-1059. doi:10.1161/01.CIR.89.3.1051

106. Piccini JP, Berger JS, Brown DL. Early Sustained Ventricular Arrhythmias Complicating Acute Myocardial Infarction. *American Journal of Medicine*. 2008;121(9):797-804. doi:10.1016/j.amjmed.2008.04.024
107. Mehta RH, Harjai KJ, Grines L, et al. Sustained ventricular tachycardia or fibrillation in the cardiac catheterization laboratory among patients receiving primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(10):1765-1772. doi:10.1016/j.jacc.2003.09.072
108. Mehta RH, Starr AZ, Lopes RD, et al. Relationship of sustained ventricular tachyarrhythmias to outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention with varying underlying baseline risk. *Am Heart J*. 2011;161(4):782-789. doi:10.1016/J.AHJ.2011.01.005
109. Mehta RH, Starr AZ, Lopes RD, et al. Incidence of and Outcomes Associated With Ventricular Tachycardia or Fibrillation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2009;301(17):1779-1789. doi:10.1001/jama.2009.600
110. Demidova marina M, Smith JG, Höijer CJ, Holmqvist F, Erlinge D, Platonov P g. Prognostic impact of early ventricular fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary PCI. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012;1(4):302-311. doi:10.1177/2048872612463553
111. Demirel F, Rasoul S, Elvan A, et al. Impact of out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction admitted for primary percutaneous coronary intervention: Impact of ventricular fibrillation in STEMI patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4(1):16-23. doi:10.1177/2048872614547448
112. Schwartz PJ, Zaza A, Grazi S, et al. Effect of ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction on long-term prognosis: Importance of the site of infarction. *Am J Cardiol*. 1985;56(7):384-389. doi:10.1016/0002-9149(85)90871-9
113. Torres G, Palazón E, Galcerá J, et al. Prevención de la fibrilación ventricular primaria en la fase aguda de miocardio con lidocaina. *Rev Esp Cardiol*. 1986;39(1):42-46.
114. de Jong JSSG, Marsman RF, Henriques JPS, et al. Prognosis among survivors of primary ventricular fibrillation in the percutaneous coronary intervention era. *Am Heart J*. 2009;158(3):467-472. doi:10.1016/j.ahj.2009.06.028
115. Álvarez-Álvarez B, Bouzas-Cruz N, Abu-Assi E, et al. Impact of Acute Coronary Syndrome Complicated by Ventricular Fibrillation on Long-term Incidence of Sudden Cardiac Death. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2015;68(10):878-884. doi:10.1016/j.rec.2014.11.015
116. His W. Die Tätigkeit des embryonalen herzens un deren Bedeutung für die Lehre von Herbewegung being Erwacheusen. *Arbeiten aus der Medizinischen Klinik zu Leipzig*. 1893;1:14-49.
117. Waller B, Gering LE, Branyas NA, Slack JD. Anatomy, Histology, and Pathology of the Cardiac Conduction System: Part I. *Clin Cardiol*. 1993;16(4):249-252. doi:10.1002/clc.4960160316
118. Waller B, Gering L, Branyas N, Slack J. Clinical Pathologic Correlations Anatomy, Histology, and Pathology of the Cardiac Conduction System: Part II. *Clin Cardiol*. 1993;16(4):249-252. doi:10.1002/clc.4960160316
119. Keith A, Flack M. The Form and Nature of the Muscular Connections between the Primary Divisions of the Vertebrate Heart. *J Anat Physiol*. 1907;41(Pt 3):172-189.

120. James TN. Anatomy of the human sinus node. *Anat Rec.* 1961;141(2):109-139. doi:10.1002/ar.1091410205
121. Tawara S. Das Reizleitungssystem des Säugetierherzens. Eine Anatomisch-Histologische Studie Über das Atrioventrikularbündel und die Purkinjeschen Fäden. *Jena: Gustav Fischer.* Published online 1906.
122. Aschoff L. Referat über die Herzstörungen in ihren Beziehungen zu dem spezifischen Muskelsystem des Herzens. *Verh Dtsch Ges Pathol.* 1910;14:3-35.
123. Anderson RH, Becker AE, Brechenmacher C, Davies MJ, Rossi L. The human atrioventricular junctional area. A morphological study of the A-V node and bundle. *Eur J Cardiol.* 1975;3(1):11-25.
124. Anderson RH, Yen Ho S. The Morphology of the Specialized Atrioventricular Junctional Area: The Evolution of Understanding. *Pacing and Clinical Electrophysiology.* 2002;25(6):957-966. doi:10.1046/j.1460-9592.2002.00957.x
125. Lascano EF. Irrigación normal del nódulo de Tawara, haz de His y sus ramas. *Rev Argent Cardiol.* 1943;10:23-51.
126. James TN, Sherf L. Ultrastructure of the human atrioventricular node. *Circulation.* 1968;37(6):1049-1070. doi:10.1161/01.CIR.37.6.1049
127. James TN. Fine Structure of the His Bundle. *Circulation.* 1971;44(2):304-305. doi:10.1161/01.CIR.44.2.304-b
128. James TN, Sherf L, Urthaler F. Fine structure of the bundle-branches. *Heart.* 1974;36(1):1-18. doi:10.1136/hrt.36.1.1
129. Syed FF, Hai JJ, Lachman N, Desimone C V., Asirvatham SJ. The infrahisian conduction system and endocavitary cardiac structures: Relevance for the invasive electrophysiologist. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology.* 2014;39(1):45-56. doi:10.1007/s10840-013-9858-7
130. Netter FH. *Atlas de Anatomía Humana.* 4th ed. Elsevier; 2019.
131. Frink RJ, James TN. Normal blood supply to the human His bundle and proximal bundle branches. *Circulation.* 1973;47(1):8-18. doi:10.1161/01.cir.47.1.8
132. Racker DK, Kadish AH. Proximal Atrioventricular Bundle, Atrioventricular Node, and Distal Atrioventricular Bundle Are Distinct Anatomic Structures With Unique Histological Characteristics and Innervation. *Circulation.* 2000;101(9):1049-1059. doi:10.1161/01.CIR.101.9.1049
133. Becker AE, Lie KI, Anderson RH. Bundle-branch block in the setting of acute anteroseptal myocardial infarction clinicopathological correlation. *Heart.* 1978;40(7):773-782. doi:10.1136/hrt.40.7.773
134. Friedman PL, Fenoglio JJ, Wit AL. Time course for reversal of electrophysiological and ultrastructural abnormalities in subendocardial Purkinje fibers surviving extensive myocardial infarction in dogs. *Circ Res.* 1975;36(1):127-144. doi:10.1161/01.res.36.1.127
135. Sodi-Pallarés D, Bisteni D, Medrano GA, Ayala C. *Electrocardiography and Vectorcardiography in Clinical Cardiopulmonary Physiology.* 2nd ed. Grunn and Stratton; 1960.
136. Sodi-Pallares D, Cisneros F, Medrano GA, Bisteni A, Testelli MR, Micheli A de. Electrocardiographic diagnosis of myocardial infarction in the presence of bundle branch block (right and left), ventricular premature beats and wolff-parkinson-white syndrome. *Prog Cardiovasc Dis.* 1963;6(2):107-136. doi:10.1016/S0033-0620(63)80024-9
137. Fisch C. *Electrocardiography and Vectocardiography in: Branwald E. Heart Disease.* 3rd ed. Saunders, W. B.; 1988.

138. Elizari M V., Acunzo RS, Ferreiro M. Hemiblocks revisited. *Circulation*. 2007;115(9):1154-1163. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.637389
139. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(11):976-981. doi:10.1016/j.jacc.2008.12.013
140. Rotman M, Triebwasser JH. A clinical and follow-up study of right and left bundle branch block. *Circulation*. 1975;51(3):477-484. doi:10.1161/01.CIR.51.3.477
141. Bansilal S, Aneja A, Mathew V, et al. Long-Term Cardiovascular Outcomes in Patients With Angina Pectoris Presenting With Bundle Branch Block. *Am J Cardiol*. 2011;107(11):1565-1570. doi:10.1016/j.amjcard.2011.01.039
142. Bogale N, Ørn S, James M, McCarroll K, de Luna AB, Dickstein K. Usefulness of Either or Both Left and Right Bundle Branch Block at Baseline or During Follow-Up for Predicting Death in Patients Following Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2007;99(5):647-650. doi:10.1016/j.amjcard.2006.09.113
143. Melgarejo-Moreno A, Galcerá-Tomás J, Consuegra-Sánchez L, et al. Relation of New Permanent Right or Left Bundle Branch Block on Short- and Long-Term Mortality in Acute Myocardial Infarction Bundle Branch Block and Myocardial Infarction. *American Journal of Cardiology*. 2015;116(7). doi:10.1016/j.amjcard.2015.07.019
144. Eriksson P, Hansson PO, Eriksson H, Dellborg M. Bundle-Branch Block in a General Male Population. *Circulation*. 1998;98(22):2494-2500. doi:10.1161/01.CIR.98.22.2494
145. Thrainsdottir IS, Hardarson T, Thorgeirsson G, Sigvaldason H, Sigfusson N. The epidemiology of right bundle branch block and its association with cardiovascular morbidity -- The Reykjavik Study. *Eur Heart J*. 1993;14(12):1590-1596. doi:10.1093/eurheartj/14.12.1590
146. Taniguchi M, Nakano H, Kuwahara K, et al. Prognostic and Clinical Significance of Newly Acquired Complete Right Bundle Branch Block in Japan Airline Pilots. *Internal Medicine*. 2003;42(1):21-24. doi:10.2169/internalmedicine.42.21
147. Aro AL, Anttonen O, Tikkanen JT, et al. Intraventricular Conduction Delay in a Standard 12-Lead Electrocardiogram as a Predictor of Mortality in the General Population. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(5):704-710. doi:10.1161/CIRCEP.111.963561
148. Alventosa-Zaidin M, Guix Font L, Benitez Camps M, et al. Right bundle branch block: Prevalence, incidence, and cardiovascular morbidity and mortality in the general population. *European Journal of General Practice*. 2019;25(3):109-115. doi:10.1080/13814788.2019.1639667
149. Bussink BE, Holst AG, Jespersen L, Deckers JW, Jensen GB, Prescott E. Right bundle branch block: Prevalence, risk factors, and outcome in the general population: Results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J*. 2013;34(2):138-146. doi:10.1093/eurheartj/ehs291
150. Fernández-Lozano I, Brugada J. Right bundle branch block: Are we looking in the right direction? *Eur Heart J*. 2013;34(2):86-88. doi:10.1093/eurheartj/ehs359
151. Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, et al. Electrocardiographic Diagnosis of Evolving Acute Myocardial Infarction in the Presence of Left Bundle-Branch Block. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(8):481-487. doi:10.1056/NEJM199602223340801

152. Widimsky P, Roháč F, Štásek J, et al. Primary angioplasty in acute myocardial infarction with right bundle branch block: Should new onset right bundle branch block be added to future guidelines as an indication for reperfusion therapy? *Eur Heart J*. 2012;33(1):86-95. doi:10.1093/eurheartj/ehr291
153. Bauer G, Julian D, Valentine P. Bundle-branch Block in Acute Myocardial Infarction. *Br Med J*. 1965;27:724-730. doi:10.1136/hrt.27.5.724
154. Stock RJ, Macken DL. Observations on heart block during continuous electrocardiographic monitoring in myocardial infarction. *Circulation*. 1968;38(5):993-1005. doi:10.1161/01.CIR.38.5.993
155. Gann D, Balachandran PK, Sherif NE, Samet P. Prognostic Significance of Chronic Versus Acute Bundle Branch Block in Acute Myocardial Infarction. *Chest*. 1975;67(3):298-303. doi:10.1378/chest.67.3.298
156. Godman MJ, Lassers BW, Julian DG. Complete Bundle-Branch Block Complicating Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 1970;282(5):237-240. doi:10.1056/NEJM197001292820502
157. Mintz S, Katz L. Recent myocardial infarction - An analysis of five hundred and seventy-two cases. *Arch Inter Medicine*. 1947;80(2):205-2036. doi:10.1001/archinte.1947.00220140061007
158. Julian D, Valentine P, Miller G. Disturbances of Rate, Rythm and Conduction in Acute Myocardial Infarction. *American Journal of Medicine*. 1964;37:915-927.
159. Hunt D, Sloman G. Bundle-branch Block in Acute Myocardial Infarction. *Br Med J*. 1969;1(5636):85-88. doi:10.1136/bmj.1.5636.85
160. Norris RM, Croxson MS. Bundle branch block in acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1970;79(6):728-733. doi:10.1016/0002-8703(70)90359-5
161. Scheinman M, Brenman B. Clinical and anatomic implications of intraventricular conduction blocks in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1972;46(4):753-760. doi:10.1161/01.CIR.46.4.753
162. Lie KI, Wellens HJ, Schuilenburg RM, Becker AE, Durrer D. Factors influencing prognosis of bundle branch block complicating acute antero septal infarction. The value of His bundle recordings. *Circulation*. 1974;50(5):935-941. doi:10.1161/01.CIR.50.5.935
163. Rizzon P, Biase M Di, Baissus' C. Intraventricular conduction defects in acute myocardial infarction. *Br Heart J*. 1974;36:66-668. doi:10.1136/hrt.36.7.660
164. Hindman MC, Wagner GS, Jaro M, et al. The clinical significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction. II. Indications for temporary and permanent pacemaker insertion. *Circulation*. 1978;58(4):689-699. doi:10.1161/01.CIR.58.4.689
165. Atkins J, Leshin S, Bolmqvist G, Mullins C. Ventricular conduction blocks and sudden death in acute myocardial infarction. Potential indications for pacing. *New England Journal of Medicine*. 1973;288(6):281-284. doi:10.1056/NEJM197302082880603
166. Friedberg CK, Cohen H, Donoso E. Advanced heart block as a complication of acute myocardial infarction. Role of pacemaker therapy. *Prog Cardiovasc Dis*. 1968;10(5):466-481. doi:10.1016/S0033-0620(68)80004-0
167. Norris RM. Bundle-Branch block and myocardial infarction. *Lancet*. 1973;2(7826):439-40. doi:10.1016/s0140-6736(73)92293-9
168. Klein RC, Vera Z, Mason DT. Intraventricular conduction defects in acute myocardial infarction: Incidence, prognosis, and therapy. *Am Heart J*. 1984;108(4):1007-1013. doi:10.1016/0002-8703(84)90468-X



169. Bauer GE. Transient Bundle-Branch Block. *Circulation*. 1964;39:730-738. Accessed February 15, 2022. <http://ahajournals.org>
170. Ricou F, Nicod P, Gilpin E, Henning H, Ross J. Influence of right bundle branch block on short- and long-term survival after acute anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17(4):858-863. doi:10.1016/0735-1097(91)90865-7
171. Wiseman A, Magnus Ohman E, Marcus Wharton J. Transient reversal of bifascicular block during acute myocardial infarction with reperfusion therapy: A word of caution. *Am Heart J*. 1989;117(6):1381-1383. doi:10.1016/0002-8703(89)90422-5
172. Roth A, Miller HI, Glick A, Barbash GI, Laniado S. Rapid resolution of new right bundle branch block in acute anterior myocardial infarction patients after thrombolytic therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1993;16(1 Pt 1):13-18. doi:10.1111/j.1540-8159.1993.tb01529.x
173. Alfonso F. Immediate resolution of new right bundle branch block in acute myocardial infarction following primary coronary angioplasty. *Int J Cardiol*. 2005;105(1):117-118. doi:10.1016/j.ijcard.2004.12.070
174. Tomoda H, Aoki N. Right Bundle Branch Block in Acute Myocardial Infarction Treated by Primary Coronary Angioplasty and Stenting. *Angiology*. 2005;56(2):131-136. doi:10.1177/000331970505600202
175. Braunwald E. Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival. Should the paradigm be expanded? *Circulation*. 1989;79(2):441-444. doi:10.1161/01.CIR.79.2.441
176. Kloner RA, Ellis SG, Lange R, Braunwald E. Studies of experimental coronary artery reperfusion. Effects on infarct size, myocardial function, biochemistry, ultrastructure and microvascular damage. *Circulation*. 1983;68(2 Pt 2):I8-15.
177. Go AS, Barron H V., Rundle AC, Ornato JP, Avins AL. Bundle-branch block and in-hospital mortality in acute myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 1998;129(9):690-697. doi:10.7326/0003-4819-129-9-199811010-00003
178. Lewinter C, Torp-Pedersen C, Cleland JGF, Køber L. Right and left bundle branch block as predictors of long-term mortality following myocardial infarction. *Eur J Heart Fail*. 2012;13:1350-1354. doi:10.1093/eurjhf/hfr130
179. Melgarejo-Moreno A, Galcerá-Tomás J, Consuegra-Sánchez L, et al. Relation of New Permanent Right or Left Bundle Branch Block on Short- and Long-Term Mortality in Acute Myocardial Infarction Bundle Branch Block and Myocardial Infarction. *American Journal of Cardiology*. 2015;116(7). doi:10.1016/j.amjcard.2015.07.019
180. Guerrero M, Harjai K, Stone GW, et al. Comparison of the prognostic effect of left versus right versus no bundle branch block on presenting electrocardiogram in acute myocardial infarction patients treated with primary angioplasty in the primary angioplasty in myocardial infarction trials. *American Journal of Cardiology*. 2005;96(4):482-488. doi:10.1016/j.amjcard.2005.04.006
181. Melgarejo-Moreno A, Galcerá-Tomás, Galcerá, García-Alberola A GSA, Jiménez-Pagán F, Vignote-Mingrance G GAJ, P RG. Incidencia, características clínicas y significación pronóstica del bloqueo de rama izquierda asociado a infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52(4):245-252. doi:10.1016/s0300-8932(99)74906-7
182. Vivas D, Pérez-Vizcayno MJ, Hernández-Antolín R, et al. Prognostic Implications of Bundle Branch Block in Patients Undergoing Primary Coronary Angioplasty in the Stent Era. *American Journal of Cardiology*. 2010;105(9):1276-1283. doi:10.1016/j.amjcard.2009.12.044

183. Col JJ, Weinberg SL. The incidence and mortality of intraventricular conduction defects in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1972;29(3):344-350. doi:10.1016/0002-9149(72)90529-2
184. Strauss DG, Loring Z, Selvester RH, et al. Right, but not left, bundle branch block is associated with large anteroseptal scar. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(11):959-967. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.060
185. Melgarejo-Moreno A, Galcerá-Tomás J, García-Alberola A, et al. Incidence, Clinical Characteristics, and Prognostic Significance of Right Bundle-Branch Block in Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 1997;96(4):1139-1144. doi:10.1161/01.CIR.96.4.1139
186. Melgarejo-Moreno A, Galcerá-Tomás J, Garcia-Alberolam A. Prognostic significance of bundle-branch block in acute myocardial infarction: The importance of location and time of appearance. *Clin Cardiol.* 2001;24(5):371-376. doi:10.1002/clc.4960240505
187. Juárez-Herrera U, Jerjes Sánchez C, González-Pacheco H, Martínez-Sánchez C. In-hospital outcome in patients with ST elevation myocardial infarction and right bundle branch block. A sub-study from RENASICA II, a national multicenter registry. *Arch Cardiol Mex.* 2010;80(3):154-158. Accessed March 31, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21147580>
188. Sgarbossa EB, Pinski SL, Topol EJ, et al. Acute myocardial infarction and complete bundle branch block at hospital admission: Clinical characteristics and outcome in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(1):105-110. doi:10.1016/S0735-1097(97)00446-4
189. Widimsky P, Roháč F, Štásek J, et al. Primary angioplasty in acute myocardial infarction with right bundle branch block: Should new onset right bundle branch block be added to future guidelines as an indication for reperfusion therapy? *Eur Heart J.* 2012;33(1):86-95. doi:10.1093/eurheartj/ehr291
190. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Right bundle-branch block in anterior acute myocardial infarction in the coronary intervention era: Acute angiographic findings and prognosis. *Int J Cardiol.* 2007;116(1):57-61. doi:10.1016/j.ijcard.2006.02.010
191. Movahed MR. Diabetes as a risk factor for cardiac conduction defects: a review. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(3):276-281. doi:10.1111/j.1463-1326.2006.00609.x
192. Jha P, Deboer D, Sykora K, Naylor CD. Characteristics and mortality outcomes of thrombolysis trial participants and nonparticipants: A population-based comparison. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(6):1335-1342. doi:10.1016/0735-1097(96)00018-6
193. Roos JC, Dunning AJ. Right bundle-branch block and left axis deviation in acute myocardial infarction. *Heart.* 1970;32(6):847-851. doi:10.1136/hrt.32.6.847
194. Abidov A, Kaluski E, Hod H, et al. Influence of conduction disturbances on clinical outcome in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolysis (results from the ARGAMI-2 study). *Am J Cardiol.* 2004;93(1):76-80. doi:10.1016/j.amjcard.2003.09.016
195. Wong CK, Stewart RAM, Gao W, French JK, Raffel C, White HD. Prognostic differences between different types of bundle branch block during the early phase of acute myocardial infarction: Insights from the Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 trial. *Eur Heart J.* 2006;27(1):21-28. doi:10.1093/eurheartj/ehi622

196. Iwasaki J, Kono K, Katayama Y, et al. Prognostic significance of right bundle branch block in patients with acute inferior myocardial infarction. *Acta Med Okayama*. 2009;63(1):25-33. doi:10.18926/AMO/31857
197. Li J, Li X, Dong S, Yang Y, Chu Y. Clinical characteristics and value in early reperfusion therapy for new onset right bundle branch block in patients with acute myocardial infarction. *Exp Ther Med*. 2018;15(3):2620-2626. doi:10.3892/etm.2017.5661
198. Dubois C, Piarard LA, Smeets J -P, Smeets J -P, Legrand V, Kulbertus HE. Short-and long-term prognostic importance of complete bundle-branch block complicating acute myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 1988;11(5):292-296. doi:10.1002/clc.4960110504
199. Vivas D, Pérez-Vizcayno MJ, Hernández-Antolín R, et al. Prognostic Implications of Bundle Branch Block in Patients Undergoing Primary Coronary Angioplasty in the Stent Era. *American Journal of Cardiology*. 2010;105(9):1276-1283. doi:10.1016/j.amjcard.2009.12.044
200. Li J, Li X, Dong S, Yang Y, Chu Y. Clinical characteristics and value in early reperfusion therapy for new onset right bundle branch block in patients with acute myocardial infarction. *Exp Ther Med*. 2018;15(3):2620-2626. doi:10.3892/etm.2017.5661
201. Wang J, Luo H, Kong C, et al. Prognostic value of new-onset right bundle-branch block in acute myocardial infarction patients: A systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2018;2018(3):1-16. doi:10.7717/peerj.4497
202. Mehta RH, Starr AZ, Lopes RD, et al. Relationship of sustained ventricular tachyarrhythmias to outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention with varying underlying baseline risk. *Am Heart J*. 2011;161(4):782-789. doi:10.1016/J.AHJ.2011.01.005
203. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393
204. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden death. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(5):e246-e346. doi:10.1016/j.jacc.2006.07.010
205. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A Two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*. 1967;20(4):457-464. doi:10.1016/0002-9149(67)90023-9
206. Galcera-Tomas J, Melgarejo-Moreno A, Alonso-Fernandez N, et al. Female Sex Is Inversely and Independently Associated With Marked ST-Segment Elevation. A Study in Patients With ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction and Early Admission. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2009;62(1):23-30. doi:10.1016/S1885-5857(09)71510-5
207. Ewing JA. Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1984;252(14):1905-1907. doi:10.1001/jama.252.14.1905
208. Kossman C. Nomenclature and criteria for the diagnosis of cardiovascular diseases. *Circulation*. 1964;30(3):321-325. doi:10.1161/01.CIR.30.3.321
209. Dolgin M. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. In: 9th ed. Boston. Little Brown; 1994.
210. Volpi A, Cavalli A, Santoro L, Negri E. Incidence and prognosis of early primary ventricular fibrillation in acute myocardial infarction-results of the gruppo

- italiano per lo studio della sopravvivenza nell'infarto miocardico (GISSI-2) database. *American Journal of Cardiology*. 1998;82(3):265-271. doi:10.1016/s0002-9149(98)00336-1
211. Iwasaki J, Kono K, Katayama Y, et al. Prognostic significance of right bundle branch block in patients with acute inferior myocardial infarction. *Acta Med Okayama*. 2009;63(1):25-33. doi:10.18926/AMO/31857
  212. Reimer KA, Ideker RE. Myocardial ischemia and infarction: Anatomic and biochemical substrates for ischemic cell death and ventricular arrhythmias. *Hum Pathol*. 1987;18(5):462-475. doi:10.1016/S0046-8177(87)80031-X
  213. Rodríguez-Palomares JF, Figueras-Bellot J, Descalzo M, et al. Relation of ST-segment elevation before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty to left ventricular area at risk, myocardial infarct size, and systolic function. *American Journal of Cardiology*. 2014;113(4):593-600. doi:10.1016/j.amjcard.2013.11.007
  214. Hackel DB, Wagner G, Ratliff NB, Cies A, Estes EH. Anatomic studies of the cardiac conducting system in acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1972;83(1):77-81. doi:10.1016/0002-8703(72)90108-1
  215. Horie M, Yasue H, Omote S, et al. A new approach for the enzymatic estimation of infarct size: Serum peak creatine kinase and time to peak creatine kinase activity. *Am J Cardiol*. 1986;57(1):76-81. doi:10.1016/0002-9149(86)90955-0
  216. Nienhuis MB, Ottervanger JP, de Boer MJ, et al. Prognostic importance of creatine kinase and creatine kinase-MB after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J*. 2008;155(4):673-679. doi:10.1016/j.ahj.2007.11.004
  217. Ivanusa M, Milicic D. 40 years since Killip clinical classification. *Int J Cardiol*. 2009;134(3):420-421. doi:10.1016/j.ijcard.2007.12.091
  218. Gilchrist IC. Killip class is still relevant. *Crit Care Med*. 2011;39(3):580-581. doi:10.1097/CCM.0b013e31820a4de9
  219. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al. Predictors of 30-Day Mortality in the Era of Reperfusion for Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 1995;91(6):1659-1668. doi:10.1161/01.CIR.91.6.1659
  220. De Luca G, Suryapranata H, van't Hof AWJ, et al. Prognostic Assessment of Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Angioplasty. *Circulation*. 2004;109(22):2737-2743. doi:10.1161/01.CIR.0000131765.73959.87
  221. Halkin A, Singh M, Nikolsky E, et al. Prediction of Mortality After Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(9):1397-1405. doi:10.1016/j.jacc.2005.01.041
  222. Morrow DA. Application of the TIMI Risk Score for ST-Elevation MI in the National Registry of Myocardial Infarction 3. *JAMA*. 2001;286(11):1356. doi:10.1001/jama.286.11.1356
  223. Cipriani A, D'Amico G, Brunetti G, et al. Electrocardiographic Predictors of Primary Ventricular Fibrillation and 30-Day Mortality in Patients Presenting with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Clin Med*. 2021;10(24):5933. doi:10.3390/jcm10245933
  224. Henriques JPS, Gheeraert PJ, Zijlstra F, et al. Predictors of early ventricular fibrillation before reperfusion therapy for acute ST-elevation myocardial infarction. *Neth Heart Journal*. 2004;12(1):7-12.

225. Ravn Jacobsen M, Jabbari R, Glinge C, et al. Potassium Disturbances and Risk of Ventricular Fibrillation Among Patients With ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(4). doi:10.1161/JAHA.119.014160
226. Jeong JH, Kim JH, Park YH, et al. Incidence of and risk factors for bundle branch block in adults older than 40 years. *Korean Journal of Internal Medicine.* 2004;19(3):171-178. doi:10.3904/kjim.2004.19.3.171
227. GUSTO investigators. An International Randomized Trial Comparing Four Thrombolytic Strategies for Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine.* 1993;329(10):673-682. doi:10.1056/NEJM199309023291001
228. Grines CL, Browne KF, Marco J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med.* 1993;328(10):673-679. doi:10.1056/NEJM199303113281001
229. Grines CL, Marsalese DL, Brodie B, et al. Safety and Cost-Effectiveness of Early Discharge After Primary Angioplasty in Low Risk Patients With Acute Myocardial Infarction 11Research funding for this study was provided by unrestricted grants from Advanced Cardiovascular Systems, Santa Clara, California; Mallinckrodt Medical, Inc., Saint Louis, Missouri; Datascope Corporation, Montvale, New Jersey; St. Jude Medical, Chelmsford, Massachusetts; and Siemens Corporation, Iselin, New Jersey. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(5):967-972. doi:10.1016/S0735-1097(98)00031-X
230. Grines CL, Cox DA, Stone GW, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine.* 1999;341(26):1949-1956. doi:10.1056/NEJM199912233412601
231. Stone GW, Marsalese D, Brodie BR, et al. A Prospective, Randomized Evaluation of Prophylactic Intraaortic Balloon Counterpulsation in High Risk Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(7):1459-1467. doi:10.1016/S0735-1097(97)00088-0
232. White H, White HD, Simes RJ, et al. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: The HERO-2 randomised trial. *Lancet.* 2001;358(9296):1855-1863. doi:10.1016/S0140-6736(01)06887-8
233. Kleemann T, Juenger C, Gitt AK, et al. Incidence and clinical impact of right bundle branch block in patients with acute myocardial infarction: ST elevation myocardial infarction versus non-ST elevation myocardial infarction. *Am Heart J.* 2008;156:256-261. doi:10.1016/j.ahj.2008.03.003
234. Archbold R. Frequency and prognostic implications of conduction defects in acute myocardial infarction since the introduction of thrombolytic therapy. *Eur Heart J.* 1998;19(6):893-898. doi:10.1053/euhj.1997.0857
235. Newby KH, Pisanó E, Krucoff MW, Green C, Natale A. Incidence and clinical relevance of the occurrence of bundle-branch block in patients treated with thrombolytic therapy. *Circulation.* 1996;94(10):2424-2428. doi:10.1161/01.CIR.94.10.2424
236. Kay IP, Kay BG. Primary Angioplasty: Efficacy and Outcomes. In: *Primary Angioplasty.* Springer Singapore; 2018:31-40. doi:10.1007/978-981-13-1114-7\_3
237. Peterson ED, Shah BR, Parsons L, et al. Trends in quality of care for patients with acute myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J.* 2008;156(6):1045-1055. doi:10.1016/j.ahj.2008.07.028

238. Antman E, Bassand JP, Klein W, et al. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(3):959-969. doi:10.1016/S0735-1097(00)00804-4
239. Roger VL, Weston SA, Gerber Y, et al. Trends in Incidence, Severity, and Outcome of Hospitalized Myocardial Infarction. *Circulation*. 2010;121(7):863-869. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.897249
240. Arruda-Olson AM, Pellikka PA, Bursi F, et al. Left ventricular function and heart failure in myocardial infarction: Impact of the new definition in the community. *Am Heart J*. 2008;156(5):810-815. doi:10.1016/j.ahj.2008.06.040
241. Kuch B, von Scheidt W, Kling B, Heier M, Hoermann A, Meisinger C. Characteristics and Outcome of Patients With Acute Myocardial Infarction According to Presenting Electrocardiogram (from the MONICA/KORA Augsburg Myocardial Infarction - Registry). *American Journal of Cardiology*. 2007;100(7):1056-1060. doi:10.1016/j.amjcard.2007.04.054
242. Goodman SG, Steg PG, Eagle KA, et al. The diagnostic and prognostic impact of the redefinition of acute myocardial infarction: Lessons from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J*. 2006;151(3):654-660. doi:10.1016/j.ahj.2005.05.014
243. Garcia R, Marijon E, Karam N, et al. Ventricular fibrillation in acute myocardial infarction: 20-year trends in the FAST-MI study. *Eur Heart J*. 2022;43(47):4887-4896. doi:10.1093/eurheartj/ehac579
244. Wald DS. Perceived contraindications to thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. A survey at a teaching hospital. *Emergency Medicine Journal*. 1998;15(5):329-331. doi:10.1136/emj.15.5.329
245. GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DELLA STREPTOCHINASI NELL'INFARTO MIOCARDICO (GISSI)\*. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet*. 1986;1(8478):397-402. doi:10.1016/0883-9441(87)90149-3
246. GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DELLA SOPRAVVIVENZA NELL'INFARTO MIOCARDICO\*. GISSI-2: A factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12 490 patients with acute myocardial infarction GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DELLA SOPRAVVIVENZA NELL'INFARTO MIOCARDICO\*. *Lancet*. 1990;336(65-71).
247. Armstrong PW, Adams PX, Al-Khalidi HR, et al. Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction (APEX AMI): A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of pexelizumab in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2005;149(3):402-407. doi:10.1016/j.ahj.2004.12.015
248. Wyman MG, Wyman RM, Cannom DS, Criley JM. Prevention of primary ventricular fibrillation in acute myocardial infarction with prophylactic lidocaine. *American Journal of Cardiology*. 2004;94(5):545-551. doi:10.1016/j.amjcard.2004.05.014
249. Cipriani A, D'Amico G, Brunetti G, et al. Electrocardiographic Predictors of Primary Ventricular Fibrillation and 30-Day Mortality in Patients Presenting with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Clin Med*. 2021;10(24):5933. doi:10.3390/jcm10245933

250. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron H V., Krumholz HM. Sex-Based Differences in Early Mortality after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(4):217-225. doi:10.1056/NEJM199907223410401
251. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, et al. Sex, Clinical Presentation, and Outcome in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(4):226-232. doi:10.1056/NEJM199907223410402
252. Lansky AJ, Pietras C, Costa RA, et al. Gender Differences in Outcomes After Primary Angioplasty Versus Primary Stenting With and Without Abciximab for Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2005;111(13):1611-1618. doi:10.1161/01.CIR.0000160362.55803.40
253. Rayner-Hartley E, Wong GC, Fayowski C, et al. Impact of regionalizing ST-elevation myocardial infarction care on sex differences in reperfusion times and clinical outcomes. *Clin Cardiol*. 2021;44(8):1113-1119. doi:10.1002/clc.23658
254. Pilgrim T, Heg D, Tal K, et al. Age- and Gender-related Disparities in Primary Percutaneous Coronary Interventions for Acute ST-segment elevation Myocardial Infarction. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137047. doi:10.1371/journal.pone.0137047
255. Otten AM, Maas AH, Ottervanger JP, et al. Is the difference in outcome between men and women treated by primary percutaneous coronary intervention age dependent? Gender difference in STEMI stratified on age. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013;2(4):334-341. doi:10.1177/2048872612475270
256. Ng VG, Mori K, Costa RA, et al. Impact of gender on infarct size, ST-segment resolution, myocardial blush and clinical outcomes after primary stenting for acute myocardial infarction: Substudy from the EMERALD trial. *Int J Cardiol*. 2016;207:269-276. doi:10.1016/j.ijcard.2016.01.013
257. Gupta A, Barrabes JA, Strait K, et al. Sex Differences in Timeliness of Reperfusion in Young Patients With ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction by Initial Electrocardiographic Characteristics. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(6). doi:10.1161/JAHA.117.007021
258. Motovska Z, Widimsky P, Aschermann M. The impact of gender on outcomes of patients with ST elevation myocardial infarction transported for percutaneous coronary intervention: analysis of the PRAGUE-1 and 2 studies. *Heart*. 2008;94(3):e5-e5. doi:10.1136/hrt.2006.110866
259. D’Onofrio G, Safdar B, Lichtman JH, et al. Sex Differences in Reperfusion in Young Patients With ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 2015;131(15):1324-1332. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012293
260. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, et al. Insights From the NHLBI-Sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(3):S21-S29. doi:10.1016/j.jacc.2004.12.084
261. Leurent G, Garlantézec R, Auffret V, et al. Gender differences in presentation, management and inhospital outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Data from 5000 patients included in the ORBI prospective French regional registry. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014;107(5):291-298. doi:10.1016/j.acvd.2014.04.005
262. Weizman O, Marijon E, Narayanan K, et al. Incidence, Characteristics, and Outcomes of Ventricular Fibrillation Complicating Acute Myocardial Infarction in Women Admitted Alive in the Hospital. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(17). doi:10.1161/JAHA.122.025959
263. Ruiz-Bailén M, Aguayo De Hoyos E, Ruiz-Navarro S, et al. Ventricular fibrillation in acute myocardial infarction in spanish patients: Results of the ariam

- database. *Crit Care Med.* 2003;31(8):2144-2151.  
doi:10.1097/01.CCM.0000079602.14851.EB
264. García-García C, Oliveras T, Rueda F, et al. Primary Ventricular Fibrillation in the Primary Percutaneous Coronary Intervention ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Era (from the “Codi IAM” Multicenter Registry). *American Journal of Cardiology.* 2018;122(4):529-536.  
doi:10.1016/j.amjcard.2018.04.054
  265. Mikkelsen J, Eskola M, Nikus K, Pietilä K, Karhunen PJ, Niemelä K. Fatality of myocardial infarction in relation to the coronary anatomy: role of culprit lesion location. *Ann Med.* 2004;36(6):474-479. doi:10.1080/07853890410014974
  266. Almansori M, Armstrong PW, Fu Y, Kaul P. Electrocardiographic identification of the culprit coronary artery in inferior wall ST elevation myocardial infarction. *Canadian Journal of Cardiology.* 2010;26(6):293-296. doi:10.1016/S0828-282X(10)70392-5
  267. Reindl M, Holzknicht M, Tiller C, et al. Impact of infarct location and size on clinical outcome after ST-elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol.* 2020;301:14-20.  
doi:10.1016/j.ijcard.2019.11.123
  268. James TN. Pathogenesis of arrhythmias in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1969;24(6):791-799. doi:10.1016/0002-9149(69)90468-8
  269. De Luca G, van't Hof AWJ, Ottervanger JP, et al. Unsuccessful reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Am Heart J.* 2005;150(3):557-562. doi:10.1016/j.ahj.2004.10.044
  270. Timmer JR, van der Horst ICC, de Luca G, et al. Comparison of Myocardial Perfusion After Successful Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction With Versus Without Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol.* 2005;95(11):1375-1377.  
doi:10.1016/j.amjcard.2005.01.088
  271. Prasad A, Stone GW, Stuckey TD, et al. Impact of diabetes mellitus on myocardial perfusion after primary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(4):508-514.  
doi:10.1016/j.jacc.2004.10.054
  272. Bloor CM, Ehsani A, White FC, Sobel BE. Ventricular fibrillation threshold in acute myocardial infarction and its relation to myocardial infarct size. *Cardiovasc Res.* 1975;9(4):468-472. doi:10.1093/cvr/9.4.468
  273. Geltman EM, Ehsani AA, Campbell MK, Schechtman K, Roberts R, Sobel BE. The influence of location and extent of myocardial infarction on long-term ventricular dysrhythmia and mortality. *Circulation.* 1979;60(4):805-814.  
doi:10.1161/01.CIR.60.4.805
  274. Roberts R, Husain A, Ambos HD, Oliver GC, Cox JR, Sobel BE. Relation between infarct size and ventricular arrhythmia. *Heart.* 1975;37(11):1169-1175.  
doi:10.1136/hrt.37.11.1169
  275. Grande P, Pedersen A. Myocardial infarct size: correlation with cardiac arrhythmias and sudden death. *Eur Heart J.* 1984;5(8):622-627.  
doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a061718
  276. Stone GW, Selker HP, Thiele H, et al. Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(14):1674-1683.  
doi:10.1016/j.jacc.2016.01.069
  277. James TN. The Coronary Circulation and Conduction System in Acute Myocardial Infarction. *Prog Cardiovasc Dis.* 1968;1(5):410-449.



278. Harjai KJ, Mehta RH, Stone GW, et al. Does Proximal Location of Culprit Lesion Confer Worse Prognosis in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST Elevation Myocardial Infarction? *J Interv Cardiol.* 2006;19(4):285-294. doi:10.1111/j.1540-8183.2006.00146.x
279. Sobel BE, Bresnahan GF, Shell WE, Yoder RD. Estimation of Infarct Size in Man and its Relation to Prognosis. *Circulation.* 1972;46(4):640-648. doi:10.1161/01.CIR.46.4.640
280. Bleifeld W, Mathey D, Hanrath P, Buss H, Effert S. Infarct size estimated from serial serum creatine phosphokinase in relation to left ventricular hemodynamics. *Circulation.* 1977;55(2):303-311. doi:10.1161/01.CIR.55.2.303
281. Hackel DB, Reimer KA, Ideker RE, et al. Comparison of enzymatic and anatomic estimates of myocardial infarct size in man. *Circulation.* 1984;70(5):824-835. doi:10.1161/01.CIR.70.5.824
282. Lopes RD, Lokhnygina Y, Hasselblad V, et al. Methods of creatine kinase-MB analysis to predict mortality in patients with myocardial infarction treated with reperfusion therapy. *Trials.* 2013;14(1):123. doi:10.1186/1745-6215-14-123
283. Aizawa Y, Jastrzebski M, Ozawa T, et al. Characteristics of electrocardiographic repolarization in acute myocardial infarction complicated by ventricular fibrillation. *J Electrocardiol.* 2012;45(3):252-259. doi:10.1016/j.jelectrocard.2011.11.007
284. Madias JE, Krikelis EN. Transient giant R waves in the early phase of acute myocardial infarction: Association with ventricular fibrillation. *Clin Cardiol.* 1981;4(6):339-349. doi:10.1002/clc.4960040606
285. Cipriani A, D'Amico G, Brunello G, et al. The electrocardiographic "triangular QRS-ST-T waveform" pattern in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Incidence, pathophysiology and clinical implications. *J Electrocardiol.* 2018;51(1):8-14. doi:10.1016/j.jelectrocard.2017.08.023
286. Díaz-Munoz R, Valle-Caballero MJ, Sanchez-Gonzalez J, et al. Intravenous metoprolol during ongoing STEMI ameliorates markers of ischemic injury: a METOCARD-CNIC trial electrocardiographic study. *Basic Res Cardiol.* 2021;116(1):45. doi:10.1007/s00395-021-00884-6
287. Melidonis A, Tournis S, Kouvaras G, et al. Comparison of coronary collateral circulation in diabetic and nondiabetic patients suffering from coronary artery disease. *Clin Cardiol.* 1999;22(7):465-471. doi:10.1002/clc.4960220706
288. Kucharska-Newton AM, Couper DJ, Pankow JS, et al. Diabetes and the risk of sudden cardiac death, the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Acta Diabetol.* 2010;47(S1):161-168. doi:10.1007/s00592-009-0157-9
289. Alegria JR, Miller TD, Gibbons RJ, Yi QL, Yusuf S. Infarct size, ejection fraction, and mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am Heart J.* 2007;154(4):743-750. doi:10.1016/j.ahj.2007.06.020
290. De Lorenzo A, Lima RSL, Siqueira-Filho AG, Pantoja MR. Prevalence and prognostic value of perfusion defects detected by stress technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes mellitus and no known coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2002;90(8):827-832. doi:10.1016/S0002-9149(02)02702-9
291. Nabrdalik K, Tomasik A, Irlík K, et al. Low Quantitative Blush Evaluator score predicts larger infarct size and reduced left ventricular systolic function in

- patients with STEMI regardless of diabetes status. *Sci Rep*. 2023;13(1):250. doi:10.1038/s41598-022-24855-6
292. Granger CB, Califf RM, Young S, et al. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(4):920-925. doi:10.1016/0735-1097(93)90348-5
  293. Radomska E, Sadowski M, Kurzawski J, Gierlotka M, Poloński L. ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Women With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3469-3475. doi:10.2337/dc13-0394
  294. Gwilt DJ, Petri M, Lewis PW, Natrass M, Pentecost BL. Myocardial infarct size and mortality in diabetic patients. *Heart*. 1985;54(5):466-472. doi:10.1136/hrt.54.5.466
  295. De Luca G, Parodi G, Sciagrà R, et al. Effect of diabetes on scintigraphic infarct size in STEMI patients undergoing primary angioplasty. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015;31(3):322-328. doi:10.1002/dmrr.2620
  296. Friedlander Y, Siscovick DS, Weinmann S, et al. Family History as a Risk Factor for Primary Cardiac Arrest. *Circulation*. 1998;97(2):155-160. doi:10.1161/01.CIR.97.2.155
  297. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y hui, Smialek J, Virmani R. Coronary Risk Factors and Plaque Morphology in Men with Coronary Disease Who Died Suddenly. *New England Journal of Medicine*. 1997;336(18):1276-1282. doi:10.1056/NEJM199705013361802
  298. Oesterle A, Liao JK. The Pleiotropic Effects of Statins – From Coronary Artery Disease and Stroke to Atrial Fibrillation and Ventricular Tachyarrhythmia. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(3):222-232. doi:10.2174/1570161116666180817155058
  299. Rahimi K, Majoni W, Merhi A, Emberson J. Effect of statins on ventricular tachyarrhythmia, cardiac arrest, and sudden cardiac death: a meta-analysis of published and unpublished evidence from randomized trials. *Eur Heart J*. 2012;33(13):1571-1581. doi:10.1093/eurheartj/ehs005
  300. Chen LY, Sotoodehnia N, Bůžková P, et al. Atrial fibrillation and the risk of sudden cardiac death: The atherosclerosis risk in communities study and cardiovascular health study. In: *JAMA Internal Medicine*. Vol 173. American Medical Association; 2013:29-35. doi:10.1001/2013.jamainternmed.744
  301. Tu SJ, Gallagher C, Elliott AD, et al. Alcohol consumption and risk of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death: An observational study of 408,712 individuals. *Heart Rhythm*. 2022;19(2):177-184. doi:10.1016/j.hrthm.2021.09.040
  302. Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ, et al. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(3):288-296. doi:10.1016/J.JACC.2007.08.058
  303. Buxton AE, Lee KL, Hafley GE, et al. Limitations of Ejection Fraction for Prediction of Sudden Death Risk in Patients With Coronary Artery Disease. Lessons From the MUSTT Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(12):1150-1157. doi:10.1016/J.JACC.2007.04.095
  304. Bardai A, Blom MT, Van Hoeijen DA, Van Deutekom HWM, Brouwer HJ, Tan HL. Atrial fibrillation is an independent risk factor for ventricular fibrillation: a large-scale population-based case-control study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(6):1033-1039. doi:10.1161/CIRCEP.114.002094

305. Marsman RF, Tan HL, Bezzina CR. Genetics of sudden cardiac death caused by ventricular arrhythmias. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(2):96-111. doi:10.1038/nrcardio.2013.186
306. Tucker NR, Ellinor PT. Emerging Directions in the Genetics of Atrial Fibrillation. *Circ Res.* 2014;114(9):1469-1482. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302225
307. Lahtinen AM, Noseworthy PA, Havulinna AS, et al. Common Genetic Variants Associated with Sudden Cardiac Death: The FinSCDgen Study. *PLoS One.* 2012;7(7):e41675. doi:10.1371/journal.pone.0041675
308. Jabbari R, Jabbari J, Glinge C, et al. Association of common genetic variants related to atrial fibrillation and the risk of ventricular fibrillation in the setting of first ST-elevation myocardial infarction. *BMC Med Genet.* 2017;18(1):138. doi:10.1186/s12881-017-0497-1
309. Eisen A, Ruff CT, Braunwald E, et al. Sudden Cardiac Death in Patients With Atrial Fibrillation: Insights From the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(7). doi:10.1161/JAHA.116.003735
310. Herlitz J, Karlson BjW, Sjölin M, Ekvall HE, Hjalmarson Å. Prognosis during one year of follow-up after acute myocardial infarction with emphasis on morbidity. *Clin Cardiol.* 1994;17(1):15-20. doi:10.1002/clc.4960170104
311. Yang X, Zhao Y, Wu H, et al. The coexistence of comorbidities at admission is an independent predictor of 30-day mortality of patients hospitalized with acute myocardial infarction: Analysis of 5523 cases in China. *Int J Cardiol.* 2012;155(3):451-452. doi:10.1016/j.ijcard.2011.12.038
312. Brown MJ, Brown DC, Murphy MB. Hypokalemia from Beta-Receptor Stimulation by Circulating Epinephrine. *New England Journal of Medicine.* 1983;309(23):1414-1419. doi:10.1056/NEJM198312083092303
313. Pezhouman A, Singh N, Song Z, et al. Molecular Basis of Hypokalemia-Induced Ventricular Fibrillation. *Circulation.* 2015;132(16):1528-1537. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016217
314. Wellens H, Conover M. *La Electrocardiografía En La Toma de Decisiones En Urgencias.* 2nd ed. Elsevier; 2007.

# ANEXOS

## Anexo 1. Comparación entre los pacientes con FVP y su grupo de referencia

**Tabla 1. Características clínicas y datos al ingreso de los pacientes sin FV y Killip= 1 frente a los con FVP.**

	No VF Killip = 1 (n=3942)	FVP (n=248)	No FV Killip1 vs FVP
Edad (años) mediana (RIC)(n)	64,5 (53,5-73,5)(3942)	60,5 (51,5-69,5)(248) *	<0,001
Mujeres %(n)	22,0 (867)	12,1 (30) *	<0,001
Índice de masa corporal(Kg/m <sup>2</sup> )(n)	27,3 ± 4,2 (3902)	28.5 ± 4,3 (247)	0,003
Hipertensión %(n)	49,9 (1906)	48,8 (121)	0,899
Diabetes mellitus %(n)	29,9 (1179)	22,6 (56)*	0,014
Hipercolesterolemia %(n)	37,1 (1460)	31,0 (76)	0,056
Insuficiencia renal crónica %(n)	3,0 (120)	2,0 (5) *	0,444
Tabaquismo activo %(n)	43,3 (1705)	55,6 (138)*	<0,001
Arteriopatía periférica %(n)	5,7 (223)	7,1 (19)	0,204
EPOC %(n)	7,8 (308)	7,7 (19)	1,000
Cáncer %(n)	4,0 (157)	3,8 (69)	0,989
Etilismo	2,4 (95)	4,8 (12)*	0,034
Antecedente familiar cardiopatía/muerte súbita	28,7 (1118)	33,7 (83)*	0,095
Insuficiencia Cardíaca previa %(n)	12,2 (481)	12,5 (31)*	0,842
Fibrilación auricular previa %(n)	2,2 (86)	2,4 (6)	0,821
Ictus previo %(n)	6,6 (259)	4,4 (11)	0,229
Angor previo %(n)	38,6 (1519)	36,7 (91)	0,591
Angor semana previa	19,8 (780)	16,5(41)	0,245
Infarto de miocardio previo %(n)	14,3 (564)	16,9 (42)	0,264
Retraso ingreso (RIC) min(n)	107 (60-180) (3942)	60 (39-120) (248)*	<0,001
Frecuencia cardíaca latidos/min (n)	75±19 (3942)	86±27 (n248)	<0,001
Presión arterial sistólica mmHg(n)	136±27 (3942)	128±30 (n248)	<0,001
Glucemia (mmol/l)	8,1 (6,4-11,0)	8,6 (7,0-11,3)	0,01
Clase Killip =I %(n)	100 (3942)	100 (248)	1,000

FVP: Fibrilación ventricular; FVP: Fibrilación ventricular primaria; FVS: Fibrilación ventricular secundaria;RIC: Rango intercuartílico; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; RIC: Rango intercuartílico. \* Diferencia estadísticamente significativa respecto a los pacientes sin FV.

**Tabla 2. Características del ECG inicial, tratamiento de reperfusión e índices indirectos del tamaño del infarto de los pacientes sin FV y Killip I frente a los pacientes con FVP.**

	No VF Killip I (n=3942)	FVP (n=248)	No VF-Killip I vs FVP
ECG inicial			
Bloqueo AV Avanzado %(n)	3,1 (122)	4,1 (10)	0,450
Bloqueo rama derecha %(n)	8,0 (314)	9,7 (24)	0,336
Bloqueo rama izquierda %(n)	2,6 (103)	3,6 (9)	0,310
Desviación segmento ST(n) mediana (RIC)	3839	239	
Derivaciones con elevación( n)	4,0 (3,0-5,0)	5,0 (3,0-6,0)	<0,001
Elevación total (mm)	7,0 (5,0-12,0)	10,0 (6,0-16,0)	<0,001
Elevación total ST> 8mm	49,8 (1957)	68,0 (168)	<0,001
Derivaciones con descenso (n)	2,0 (0,0-4,00)	3,0 (2,0-4,0)	0,003
Descenso total(mm)	3,0 (0,0-5,0)	4,0 (2,0-8,0)*	<0,001
Localización anterior del infarto <sup>1</sup> %(n)	40,8 (1608)	46,4 (115)	0,086
Localización inferior del infarto <sup>1</sup> %(n)	51,3 (2021)	46,4 (115)	0,150
Tratamiento de reperfusión(n)	79,7 (3140)	92,3 (229)*	<0,001
Trombolisis %(n)	47,9 (1888)	55,2 (137)*	0,026
Angioplastia primaria %(n)	31,8 (1252)	37,1 (92)	0,092
Fracción de eyección ventrículo izquierdo %(n)	51,4 ± 9 (3840)	49,0±10 (236)	<0,001
CK-MB peak mediana (RIC) U/L(n)	119 (56-229) (3893)	163 (85-295) (243)	<0,001
Angiografía coronaria %(n)	68,6 (2704)	73,8 (183)*	0,09
Coronaria responsable IVDA%(n)	43,8 (1202)	47,0 (86)	0,399
Afectación coronaria monovaso %(n)	57,2 (1569)	62,0 (114)*	0,248

\* Diferencia estadísticamente significativa respecto a los pacientes sin FV. AV: auriculoventricular; BRD: bloqueo de rama derecha; BRI: bloqueo de rama izquierda; CK-MB: creatin-kinasa fracción músculo cerebral; IVDA: intraventricular descendente anterior; RIC: Rango intercuartílico.1) Localización frente a cualquier otra. Nota: los % de afectación del vaso responsable y de la enfermedad monovaso se refieren al total de pacientes sometidos a cateterismo, sin embargo los % de trombolisis y angioplastia se refieren a la población total del estudio.

**Tabla 3. Incidencia del BRD y sus tipos y complicaciones atendiendo a la ausencia de FV o a su carácter primario o secundario**

	No FV-Killip I (n 4933)	FVP (n 248)	p No FV- Killip I vs FVP
BRD previo %(n)	3,6 (140)	3,2 (8)	1,000
BRD indeterminado %(n)	2,0 (78)	1,2 (3)	0,631
BRD Nuevo			
BRD Nuevo y transitorio %(n)	2,3 (89)	7,7 (19)	<0,001
BRD Nuevo y permanente %(n)	1,4 (57)	2,0 (5)	0,414
Clase Killip>I%(n)	8,2 (322)	14,5 (36)	0,001
Clase Killip IV%(n)	2,2 (85)	5,6 (14)	<0,002
Fibrilación auricular%(n)	8,1 (320)	19,8 (49)	<0,001
Taquicardia ventricular	1,8 (69)	10,9 (27)	<0,001
Bloqueo AV avanzado	5,5 (216)	7,7 (19)	0,154
Marcapaso transitorio	2,5 (97)	5,7 (14)	0,006
Pericarditis	3,5 (136)	2,8 (7)	0,720
Complicaciones mecánicas <sup>†</sup>	1,9 (76)	1,6 (4)	0,989
Ictus isquémico	0,9 (35)	1,6 (4)	0,289
Ictus hemorrágico	0,6 (3)	1,2 (3)	0,182
Mortalidad			
24 horas (n)	1,4 (55)	3,6 (9)	<0,012
Hospitalaria %(n)	4,2 (167)	13,7 (34)	<0,001
Total primer año %(n)	7,6 (301)	14,5 (36)	<0,001
TI mortalidad en seguimiento (años mediana 5,51 RIC 1,76-8,65) 100 pacientes/año, (IC 95%)	3,50 (3,28-3,73)	3,78 (2,81-4,74)*	<0,001

AV: ariculo-ventricular; BRD: Bloqueo de rama derecha, FVP: Fibrilación ventricular primaria; FVS: fibrilación ventricular secundaria; IC intervalo de confianza; RIC: rango intercuartílico; TI: Tasa de incidencia. \* Diferencia estadísticamente significativa respecto a los pacientes sin FV <sup>†</sup> incluye rotura septal o de la pared libre ventricular o del músculo papilar

## Anexo 2. Valoración de los modelos asociativos

### 1. Validación cruzada.

De acuerdo con la metodología anticipada, la validación cruzada mediante la selección de dos cohortes aleatorias del 50% en cada uno de estos análisis, verificó la asociación referida en el apartado del análisis de regresión. La tabla 10 recoge en detalle el resultado de la validación y los detalles de las cohortes.

**Tabla 1. Validación cruzada.**

#### BRD nuevo todos

FV Primaria	Cohorte 1 (50%) n 2055*			Cohorte 2 (50%) n 2108**		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
	1,78	0,89-3,56	0,106	1,47	0,71-3,04	0,306

\* Casos perdidos 99, pacientes incluidos en el análisis 1956.

\*\* Casos perdidos 104, pacientes incluidos en el análisis 2004

FV Secundaria	Cohorte 1 (50%) n 2546*			Cohorte 2 (50%) n 2567**		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
	2,96	1,50-5,84	0,002	3,25	1,66-6,39	0,001

\* Casos perdidos 156, pacientes incluidos en el análisis 2390

\*\* Casos perdidos 172, pacientes incluidos en el análisis 2395

#### BRD nuevo permanente o transitorio

FV Primaria	Cohorte 1 (50%) n 2047*			Cohorte 1 (50%) n 2139**		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
<b>BRD nuevo transitorio</b>	2,67	1,23-5,80	0,014	2,46	1,05-4,75	0,038
<b>BRD nuevo permanente</b>	0,75	0,16-3,41	0,707	0,84	0,23-3,15	0,798

\*Casos perdidos 160, pacientes incluidos en el análisis 1887

\*\*Casos perdidos 165, pacientes incluidos en el análisis 1974

FV Secundaria	Cohorte 1 (50%) n 2567*			Cohorte 1 (50%) n 2531**		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
<b>BRD nuevo transitorio</b>	4,14	1,54-11,10	0,005	3,69	1,59-8,53	0,002
<b>BRD nuevo permanente</b>	2,79	1,21-6,46	0,016	4,00	1,57-10,22	0,004

\* Casos perdidos 172, pacientes incluidos en el análisis 2395.

\*\* Casos perdidos 157, pacientes incluidos en el Análisis 2374

BRD: bloqueo de rama derecha; FV: fibrilación ventricular IC: intervalo de confianza; OD: odds ratio

### 2. Significación de los modelos asociativos.

Los estadísticos de cada uno de los modelos se refieren en la tabla 2.

**Tabla 2. Interpretación y estadísticos de los modelos de asociación.**

Tipo de FV	Wald	R <sup>2</sup> Nagelkelke	Hosmer-Lemeshow	Área bajo la curva ROC
<b>Todas</b>	2101,58 (sig <0,001)	0,141	0,450	0,741
<b>FV Primaria</b>	1631,77 (sig <0,001)	0,137	0,104	0,751
<b>FV Secundaria</b>	1689,09 (sig <0,001)	0,301	0,348	0,885

FV: fibrilación ventricular.

Aunque todos los estadísticos mostraron un ajuste aceptable de los diferentes modelos, el modelo asociativo para la FV secundaria mostró la mejor área bajo la curva.

### 3. Curvas ROC de los modelos asociativos de FV, FVP y FVS.

**Figura 1. Curvas ROC.**

