

Estudio PACMAN II: Segundo estudio comparativo para profilaxis de taquiarritmias supraventriculares en el posoperatorio de cirugía cardiovascular: sulfato de magnesio *versus* atenolol

A. C. ZILLO ^Δ, S. B. TABOADA, D. L. GUASTAVINO [°], E. L. FERRACANI, R. A. CAPDEVIELLE

Servicio de Cirugía y Recuperación Cardiovascular, Departamento Cardiovascular, Hospital Naval "Cirujano Mayor Pedro Mallo", Buenos Aires

Trabajo recibido para su publicación: 10/95 Aceptado: 1/96

Dirección para separatas: Dr. Alfredo Carlos Zillo, Peña 3035, 5^a "A", (1425) Buenos Aires, Argentina

^Δ Miembro Titular SAC

[°] FACC

Antecedentes

Las taquiarritmias supraventriculares son la complicación más frecuente en el posoperatorio de cirugía coronaria. Se han descrito muchas drogas como profilaxis y distintos predictores de la aparición de aquéllas.

Objetivos

1) Determinar si la administración de sulfato de magnesio intravenoso en el posoperatorio inmediato es efectiva para prevenir las taquiarritmias supraventriculares poscirugía cardiovascular con circulación extracorpórea, tanto en cirugía coronaria como en cirugía no coronaria. 2) Confirmar la efectividad del atenolol en dosis bajas por vía oral administrado en forma precoz. 3) Elaborar un modelo de multivariabilidad, con el fin de encontrar predictores independientes de estas taquiarritmias supraventriculares.

Material y método

El diseño fue randomizado, controlado, con el atenolol como droga patrón y con grupo control. Luego de excluir 34 pacientes, ingresaron al estudio 266 pacientes consecutivos operados con circulación extracorpórea entre el 1° de agosto de 1994 y el 31 de agosto de 1995. Se dividieron en dos grandes grupos: grupo "A" (coronarios) y grupo "B" (no coronarios) y a su vez se randomizaron en tres subgrupos cada uno. El A-1 y B-1, de 64 y 26 pacientes respectivamente, recibieron magnesio; el A-2 y B-2, de 64 y 24 pacientes, recibieron 50 mg/día de atenolol y el A-3 y B-3, de 62 y 26 pacientes, sirvieron como controles. Dentro de cada grupo "A" y "B", los pacientes resultaron homogéneos en cuanto a sus características principales.

Resultados

En la población total de 266 pacientes hubo 25,6% con taquiarritmias supraventriculares, siendo similar en los grupos A y B (26,3% y 23,6% respectivamente). Casi el 90% fueron fibrilaciones auriculares de alta respuesta, con un pico máximo de aparición alrededor del día 1 del posoperatorio. La eficacia de los distintos tratamientos, sin considerar el tipo de cirugía cardíaca efectuada, fue: subgrupo 1: magnesio (A-1 ± B-1) (26%); subgrupo 2: atenolol (A-2 ± B-2) (9,1%), y subgrupo 3: control (A-3 ± B-3) (41%). La diferencia fue muy significativa a favor del atenolol ($p < 0,003$). Con el análisis de multivariabilidad se halló que: tener antecedentes de taquiarritmias supraventriculares ($p < 0,00006$), no ser tratados con atenolol ($p < 0,0028$) y ser del grupo "A" (coronarios) ($p < 0,05$), fueron los predictores independientes más fuertes. En menor medida, un tiempo de clampeo prolongado ($p < 0,025$) y la mayor edad codificada según décadas ($p < 0,015$) también predijeron el evento.

Conclusiones

1) Se confirmó la eficacia del atenolol como profilaxis de taquiarritmias supraventriculares poscirugía coronaria y poscirugía no coronaria. 2) El sulfato de magnesio intravenoso en altas dosis no fue efectivo. 3) El antecedente de taquiarritmias supraventriculares, no recibir atenolol, ser del grupo "A" (coronarios), tener un tiempo de clampeo más prolongado y una mayor edad, fueron los predictores independientes de la aparición de estas arritmias posoperatorias. *REV ARGENT CARDIOL* 1996; 64 (6): 603-615.

Palabras clave Taquiarritmias supraventriculares - Cirugía coronaria - Cirugía cardíaca - Complicaciones posoperatorias - Fibrilación auricular - Sulfato de magnesio - Atenolol

Las taquiarritmias supraventriculares (TSV) constituyen la complicación más frecuente en el posoperatorio (POP) de cirugía de revascularización miocárdica (CRM), aunque no hallamos nada publicado sobre la presentación de estas arritmias en cirugía no coronaria con circulación extracorpórea (CEC).

Por ello es que tantos grupos trabajaron en la prevención farmacológica de las mismas. Su incidencia pos-CRM oscila entre el 11% y el 54% en una revisión de 22 estudios randomizados-controlados, con más de 4.000 pacientes incluidos entre 1976 y 1992. (1-3) La excepción es el trabajo de White y colaboradores con timolol y monitoreo Holter en el que todos los pacientes presentaron algún tipo de TSV. (4) La incidencia global promedio en el metaanálisis fue del 21,8% y la de nuestro grupo, en un trabajo anterior, del 23,5%. (5) La incidencia del trabajo actual, con 25,6%, fue cercana al promedio del metaanálisis. (1)

Estas arritmias tienen una morbilidad definida. Se asocian a mayor incidencia de síncope isquémico, casi cuatro veces más en el grupo con TSV, en pacientes sometidos a CRM aislada. (6) Muchos de estos pacientes necesitan anticoagulación luego de tres días de fibrilación auricular (FA).

En pacientes con revascularización incompleta pueden dar lugar a isquemia o infarto de miocardio (IAM) posoperatorio y a veces se asocian a síndrome de bajo volumen minuto, cuando son de alta respuesta ventricular, hecho por lo demás frecuente.

Pueden prolongar la estadía hospitalaria, incrementando de esta manera los costos. (7, 8)

Por último, estas TSV requieren tratamiento con drogas antiarrítmicas del grupo I, con los efectos colaterales ya conocidos.

Respecto de la prevención de las TSV, distintos grupos trabajaron inicialmente con digital, luego con betabloqueantes e incluso con bloqueantes cálcicos.

Ultimamente surgieron estudios que colocan al magnesio (Mg) en un papel central con evidencias cada vez mayores de que la deficiencia de este catión es un factor de riesgo para todo un espectro de enfermedades cardiovasculares. (9) En ese sentido, hay controversia sobre la utilidad del sulfato de magnesio

(SO₄Mg) como profilaxis de TSV pos-CRM. (10, 11)

Quedan por responder algunas preguntas: 1) ¿Qué papel tiene el Mg en la prevención? 2) ¿Es superior su beneficio al que brindan los betabloqueantes? 3) ¿Es igual el comportamiento y presentación de las TSV pos-CRM, que poscirugía no coronaria? ¿Existen factores predictivos de estas arritmias y cuáles son? 5) ¿Cuál es la etiología de las mismas? 6) ¿Hay concausas?

Algunas de ellas serán respondidas en este estudio prospectivo, randomizado y controlado.

MATERIAL Y METODO

Protocolo clínico

Ingresaron al sorteo todos los pacientes operados en nuestro Servicio, en forma consecutiva, desde el 1° de agosto de 1994, hasta completar el tamaño muestral predeterminado en 300 pacientes. Se dividieron en dos grandes poblaciones: grupo "A", de pacientes sometidos a CRM, sin procedimientos asociados, y grupo "B", de pacientes sometidos a reemplazos valvulares y corrección de cardiopatías congénitas del adulto, excluyendo los procedimientos combinados.

El estudio de homogeneidad se efectuó por separado en cada uno de los dos grupos.

Los criterios de exclusión para su ingreso fueron:

- 1) Insuficiencia renal crónica o aguda posoperatoria.
- 2) Accidente cerebrovascular previo o posoperatorio.
- 3) Coma estructural posanestésico.
- 4) Miastenia gravis.
- 5) Bloqueo auriculoventricular (A-V) trifascicular de tercer grado o de segundo grado Mobitz II.
- 6) Insuficiencia cardíaca severa o fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) menor del 20%.
- 7) Fibrilación o aleteo auricular crónico.
- 8) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica con antecedentes de broncoespasmo.
- 9) Aurícula izquierda de más de 5 cm por ecocardiograma.

La población sorteada incluyó 300 pacientes, quedando excluidos 34 por diferentes razones: 14 por insuficiencia cardíaca y necesidad de inotrópicos; 12 que recibieron SO₄Mg por arritmias ventriculares y 8 pacientes que necesitaron propranolol IV a la sali-

Tabla 1
Distribución de las variables cualitativas según clase

Variable	Clase						Total	
	A1	A2	A3	B1	B2	B3		
Fe > 40	Sí	42	50	58	18	24	24	216
	No	22	14	4	8	0	2	50
Prot	Sí	36	46	32	10	0	20	144
	No	28	18	30	16	24	6	122
IAM	Sí	2	14	4	2	0	0	22
	No	62	50	58	24	24	26	244
Peric	Sí	24	28	22	2	10	4	90
	No	40	36	40	24	14	22	176
ASV	Sí	2	8	2	2	2	10	26
	No	62	56	60	24	22	16	240
Bloq	Sí	52	52	48	3	4	3	162
	No	12	12	14	23	20	23	104
Dbt	Sí	24	16	18	0	2	24	84
	No	40	48	44	26	22	2	182

Prueba chi cuadrado.

da de la circulación extracorpórea por TSV.

En definitiva, la población bajo estudio como consecuencia de la randomización y posterior exclusión, quedó conformada por 266 pacientes, divididos en 6 subgrupos.

Subgrupo A-1 (coronarios - Mg), de 64 pacientes y subgrupo B-1 (no coronarios - Mg), de 26 pacientes; recibieron al llegar a recuperación cardiovascular (RCV) una dosis de 2 g de SO_4Mg en 250 g de solución de dextrosa en agua al 5%, a pasar en 30 minutos, seguida de una infusión de 5 g durante las primeras 24 horas (1 g = 4 ml SO_4Mg al 25 % = 8,1 mEq = 4,5 mmol/l). A partir del segundo día recibieron una infusión continua de 4 g de SO_4Mg al 25% en D/A 5%, durante 24 horas, repitiéndose así hasta el alta de RCV (el 80% de los pacientes abandonaron esta área luego

de 96 horas). La administración del SO_4Mg se suspendió hasta el alta hospitalaria, no quedando con beta-bloqueantes ni con drogas antiarrítmicas.

El subgrupo A-2 (coronarios - atenolol), de 64 pacientes, y el subgrupo B-2 (no coronarios - atenolol), de 24 pacientes, recibieron 25 mg de atenolol por vía oral o por sonda nasogástrica a las seis horas de arribados a RCV, dejándolos con 50 mg por día (25 mg c/12 horas) hasta el alta hospitalaria. Utilizamos el atenolol por su mayor cardioselectividad sobre receptores β_1 , por ausencia de actividad simpaticomimética intrínseca, por su biodisponibilidad oral excelente, ya que la mayor parte de la dosis absorbida alcanza la circulación sistémica. Su vida media plasmática de 5 a 8 horas (aunque la duración del efecto es más prolongada) nos permitió administrarlo en

Tabla 2
Distribución de las variables cualitativas según patología

Variables	Coronarios A1+A2+A3	Restantes B1+B2+B3	Total	Valor de p	
Fe > 40	Sí	150	66	216	0,419
	No	40	10	50	
Prot	Sí	114	30	144	< 0,05
	No	76	46	122	
IAM	Sí	20	2	22	0,117*
	No	170	74	244	
Peric	Sí	74	16	90	0,077
	No	116	60	176	
ASV	Sí	12	14	26	< 0,05*
	No	178	62	240	
Bbloq	Sí	152	10	162	< 0,0001
	No	38	66	104	
Dbt	Sí	58	26	84	0,836
	No	136	50	182	

Prueba chi cuadrado. * Prueba exacta de Fisher.

dos dosis de 25 mg cada una, no temiendo por sus efectos inotrópico negativos, ya que la gran mayoría de los pacientes tenía buena función ventricular izquierda. Su hidrofilia no permite que penetre tanto en el sistema nervioso central (como sí ocurre con el propranolol), hecho que nos interesaba particularmente, ya que se trataba de una población sometida a anestesia profunda y al efecto de otras drogas psicotrópicas.

Se eligió el atenolol tanto por sus propiedades farmacodinámicas cuanto farmacocinéticas, es decir, por su mecanismo de acción y también por la dinámica de su absorción, distribución y eliminación.

El subgrupo A-3 (coronarios - control), de 62 pacientes, y el subgrupo B-3 (no coronarios - control), de 26 pacientes, no recibieron Mg, atenolol ni otra droga antiarrítmica.

Fueron en total 190 pacientes coronarios y 76 pacientes no coronarios.

De la población de coronarios, 152 pacientes (80%) recibieron betabloqueantes preoperatorios (en la gran mayoría de los casos, atenolol 50 mg/día), que se continuaron administrando hasta el día anterior de la cirugía. Del grupo no coronario, solamente 10 pacientes (13,1%) tomaban betabloqueantes (5 con estenosis aórtica y 2 con estenosis mitral con ritmo sinusal).

Luego de la randomización, estos pacientes coronarios quedaron distribuidos: 52 en el grupo A-1, 52 en el grupo A-2 y 48 en el A-3; mientras que de los 10 pacientes no coronarios, 3 recibieron Mg, 4 recibieron atenolol y 3 fueron al grupo control (Tablas 1 y 2).

A su ingreso a RCV se les conectó un monitor para registro continuo de presión arterial y de la aurícula derecha y control de ritmo cardíaco. Se registraron todas las arritmias desde la terminal del monitor y, cuando estaban colocados, desde los cables de marcapaso auricular y ventricular, además de un ECG de 12 derivaciones. Se realizó control basal del Mg y K séricos preoperatorios y controles seriados posbomba inmediata y diarios hasta el cuarto día del POP. Se realizaron controles seriados del estado ácido-base y de los gases en sangre durante el período de asistencia respiratoria mecánica, efectuándose los ajustes necesarios para evitar trastornos de la pO_2 , pCO_2 y del equilibrio ácido-base.

En todos los pacientes se realizaron 2 ECG estándar de 12 derivaciones diarios en RCV, uno diario en sala hasta el alta y toda vez que el paciente tuviera síntomas o se le detectara un pulso irregular. Si bien con el monitoreo Holter es posible detectar TSV en la gran mayoría de los pacientes operados, nosotros creemos que las salvas autolimitadas no sostenidas deben ser descartadas, pues sólo las sostenidas y/o sintomáticas necesitan de una pronta intervención para control de la respuesta ventricular y conversión a ritmo sinusal.

Los 190 coronarios recibieron 160 anastomosis

Tabla 3
Edad, tiempo de bomba, tiempo de clampeo y días según clase

Clase	n	Media arit. \pm DS	Valor de p
<i>Edad</i>			
A1	64	60,3 \pm 10,1	
A2	64	58,1 \pm 7,3	
A3	62	58,6 \pm 9,18	
B1	26	54,9 \pm 8,64	
B2	24	52,2 \pm 17,5	
B3	26	53,1 \pm 7,72	0,138 (NS)
<i>Tipo de bomba</i>			
A1	64	65,2 \pm 23,7	
A2	64	61,0 \pm 21,9	
A3	62	61,3 \pm 17,7	
B1	26	64,6 \pm 18,6	
B2	24	43,6 \pm 20,8	
B3	26	84,6 \pm 20,2	< 0,004
<i>Tiempo de clampeo</i>			
A1	64	34,5 \pm 13,9	
A2	64	31,3 \pm 11,6	
A3	62	32,5 \pm 11,9	
B1	26	51,1 \pm 19,2	
B2	24	33,1 \pm 20,7	
B3	26	59,2 \pm 11,9	< 0,000001
<i>Día de aparición de la arritmia</i>			
A1	64	1,03 \pm 2,23	
A2	64	0,19 \pm 0,64	
A3	62	0,84 \pm 1,24	
B1	26	1,92 \pm 6,06	
B2	24	0,50 \pm 1,73	
B3	26	0,77 \pm 1,09	0,062 (NS)

mamario-coronarias (84%) y un total de 540 puentes con un promedio de 2,85 puentes por paciente. No hubo puentes secuenciales. El 85% de esta población fue revascularizado en forma completa. La técnica de canulación fue de cava única y se utilizaron tres tipos diferentes de soluciones cardiopléjicas de protección miocárdica por vías anterógrada y retrógrada, cristaloides y sanguínea, con concentraciones de K entre 25-30 mEq por litro. Ninguna de las tres soluciones tiene Mg en su composición. Se los llevó a hipotermia profunda de 28°C y se usó el frío tópico local en solución acuosa.

Entre los no coronarios, 54 pacientes recibieron prótesis mecánicas aórticas tipo monodisco o bivalva, 6 pacientes prótesis mecánicas mitrales y a 16 se les

Tabla 4
Arritmias en ambos grupos

ASV	A	B	Total
Sí	50	18	68
No	140	58	198
Total	190	76	266

Chi cuadrado: 0,009 p = 0,925 (NS).

corrigió una comunicación interauricular. Esta población recibió sólo solución cardiopléjica cristalóide anterógrada.

Análisis estadístico

La frecuencia de aparición de TSV según el tratamiento instituido y la patología existente se estudió mediante la prueba de chi cuadrado. La diferencia entre las distintas variables según los grupos con y sin arritmia se analizó mediante la prueba de t de Student para grupos independientes.

Se estudió la existencia de variables independientes predictoras de arritmias. Para ello se crearon tres nuevas variables: pacientes con coronariopatía (sí-no); pacientes tratados con atenolol (sí-no), edad en décadas. Además de ellas, el modelo inicial comprendió: edad, FEVI > 40%, tiempos de bomba y clampeo (continuos), protección miocárdica total, IAM posoperatorio, pericarditis, TSV previa, betabloqueantes y diabetes. El modelo final consistió en edad por décadas, coronario (sí-no), tratados con atenolol (sí-no), tiempos de bomba y clampeo (ambos continuos) y TSV previas. Se utilizó un análisis multivariado por regresión logística, con función de máxima probabilidad y método quasi-Newton. La posibilidad de in-

teracción fue analizada por la prueba de Woolf.

Los datos fueron procesados mediante el *software* CSS/Statistica, versión 2.1; los gráficos, realizados mediante Harvard Graphic, versión 3.2. (12-14)

RESULTADOS

Del estudio participaron 236 hombres y 30 mujeres con una relación 12:1 entre los coronarios y 5:1 entre los no coronarios.

Cada una de las grandes poblaciones (A-B) fueron homogéneas en lo que atañe a edad media, sexo, diabetes, betabloqueantes preoperatorios y función ventricular izquierda. Los tiempos de isquemia se distribuyeron homogéneamente en el grupo A, no así en el grupo B. Hubo 8% de IAM POP en la población total, con una mayor distribución al azar en el grupo A-2.

Obviamente, hubo diferencias en el tipo de protección miocárdica empleada y en los betabloqueantes preoperatorios entre los grupos A y B (Tablas 1, 2 y 3).

En el grupo A, el 97% llegó a la CRM por angina inestable y en el B hubo 46 pacientes (61%) con estenosis aórtica severa, 16 con CIA (21%), 8 con insuficiencia aórtica severa (10%) y 6 con insuficiencia mitral severa (8%). Un 23% de los coronarios (44/190)

Tabla 5
Arritmias supraventriculares según día posoperatorio

1. Día de aparición según clase							
Día	A1	A2	A3	B1	B2	B3	Total
S/arritmia	46	58	36	20	22	16	198
1	4	2	12	2	-	2	22
2	4	2	6	2	-	6	20
3	4	2	4	-	-	2	12
4	2	-	4	-	-	-	6
6	-	-	-	-	2	-	2
8	2	-	-	-	-	-	2
9	2	-	-	-	-	-	2
22	-	-	-	2	-	-	2
Totales	64	64	62	26	24	26	266

2. Día de aparición en coronarios (A1+A2+A3)			
Día	Coronario		Total
	Sí	No	
0	140	58	198
1	18	4	22
2	12	8	20
3	10	2	12
4	6	-	6
6	-	2	2
8	2	-	2
9	2	-	2
22	-	2	2
Total	190	76	266

Tabla 6
Arritmias según tratamientos

ASV	A1+B1	A2+B2	A3+B3	Total
Sí	24	8	36	68
No	66	80	52	198
Total	90	88	88	266

Chi cuadrado: 11,75 $p < 0,003$.

tenía lesión significativa del tronco de la coronaria izquierda.

Incidencia de taquiarritmias supraventriculares

Se observaron TSV en 68 de los 266 pacientes de la población total, que presentó una incidencia del 25,6%, siendo similar en los coronarios ($A = 26,3\%$) que en los no coronarios ($B = 23,6\%$) (no significativo) (Tabla 4).

Sólo se consideraron aquellas arritmias que por su densidad o por su elevada respuesta ventricular o duración justificaran un tratamiento antiarrítmico (quinidina + digital; amiodarona o cardioversión eléctrica, según el caso), momento éste que determinó el fin del estudio para el paciente en cuestión. Se

Tabla 7
Arritmias supraventriculares según clase

1. Arritmias en coronarios				
ASV	A1	A2	A3	Total
Sí	18	6	26	50
No	46	58	36	140
Total	64	64	62	190

Chi cuadrado: 8,691 $p < 0,015$.

2. Arritmias en no coronarios				
ASV	B1	B2	B3	Total
Sí	6	2	10	18
No	20	22	16	58
Total	26	24	26	76

Chi cuadrado: 3,138 $p = 0,208$ (NS).

registraron 70 episodios de TSV en los 68 pacientes mencionados, siendo el 86% de ellos fibrilaciones auriculares de alta respuesta y el resto aleteos con bloqueo A-V variable o fijo, no existiendo en esta muestra ningún episodio de taquicardia paroxística supraventricular.

Tabla 8
Distribución de las variables significativas

1. Antecedentes de ASV

	ASV previa Sí		ASV previa No		Total	
	n	%	n	%	n	%
Arritmias Sí	20	(29,4)	48	(70,6)	68	(100)
Arritmias No	6	(3,0)	192	(97,0)	198	(100)
Total	26	(9,8)	240	(90,2)	266	(100)

Chi cuadrado (Fisher). $p < 0,00007$. RR = 9,71 (LC 95%: 2,84-33,2).

La probabilidad de arritmias SV posoperatorias ante la presencia de antecedentes de las mismas es del 29,4%; la no existencia de antecedentes disminuye esa probabilidad a sólo el 3%. La probabilidad global es del 9,8%. Los pacientes con antecedentes tienen casi 10 veces más probabilidad de presentar arritmias SV posoperatorias que los sin antecedentes (RR: 9,71; $p < 0,05$).

2. Tratados con atenolol (A2+B2)

	Atenolol					
	No		Sí		Total	
	n	%	n	%	n	%
Arritmia Sí	60	(88,2)	8	(11,8)	68	(100)
Arritmia No	118	(59,6)	80	(40,4)	198	(100)
Total	178	(66,9)	88	(33,1)	266	(100)

Chi cuadrado (Yates; $p < 0,0045$. RR + 1,48 (LC 95%: 1,21-1,81).

La probabilidad de arritmias SV posoperatorias ante la presencia de no tratamiento con atenolol es del 88,2%; la existencia de tratamiento disminuye esa probabilidad a sólo el 59,6%. La probabilidad global es del 66,9%. Los pacientes sin tratamiento tienen casi 1 vez y media más probabilidad de presentar arritmias SV posoperatorias que los con tratamiento (48%) (RR: 1,48; $p < 0,05$).

Tabla 9-1. Estudio de probables interacciones
1. Ajustado por tratamiento con atenolol (A2+B2 versus resto)

a. No tratados

	Arritmia				Total	
	n	Sí %	n	No %	n	%
ASV pre Sí	14	(87,5)	2	(12,55)	16	(100)
ASV pre No	46	(28,4)	116	(71,6)	162	(100)
Total	60	(33,7)	118	(66,3)	178	(100)

Chi cuadrado (Fisher); $p < 0,002$. RR = 3,08 (LC 95%: 2,00-4,76).

b. Tratados

	Arritmias				Total	
	n	Sí %	n	No %	n	%
ASV pre Sí	6	(60,0)	4	(40,0)	10	(100)
ASV pre No	2	(2,6)	76	(97,4)	78	(100)
Total	8	(9,1)	80	(90,9)	88	(100)

Chi cuadrado (Fisher); $p < 0,003$. RR = 23,4 (LC 95%: 2,97-184,1)
Mantel-Haenszel Summary chi cuadrado = 19,95; $p < 0,000008$.
Summary RR = 4,114 (LC 95%: 2,67-6,41).
RR para arritmia Sí - ASV Sí ajustado para tratamiento con atenolol.

Presentación

Las TSV se presentaron mayoritariamente en las primeras 72 horas del POP, con un pico máximo en el primer día en la población total, similar a lo que sucedió en el grupo A. En el B el pico máximo estuvo en el día 2 (Tabla 5).

Eficacia de los tratamientos

Las TSV aparecieron en el 28% de los pacientes del subgrupo A-1 (18/64), en el 23% de los del B-1 (6/26), en el 9,4% de los del subgrupo A-2 (6/64), en el 8,3% de los del B-2 (2/24), en el 42% de los del A-3 (26-62) y en el 38,5% de los pacientes del subgrupo B-3 (10-26).

Si los reagrupamos por tipo de profilaxis empleada, sin considerar la patología, resultó una distribución similar: subgrupo 1 (A-1 + B-1), Mg, 26,6% (24/90); subgrupo 2 (A-2 + B-2), atenolol, 9,1% (8/88) y subgrupo 3 (A-3 + B-3), control, 41% (36/88).

La diferencia hallada fue altamente significativa a favor del atenolol sobre el magnesio y el control ($p < 0,003$). Esta diferencia adquiere especial significación en el grupo A de coronarios ($p < 0,015$) (Tablas 6 y 7).

Estudio univariado de variables predictivas de TSV

En el estudio univariado de asociaciones estadísticas que detectaron la aparición de TSV en el POP se observó la siguiente distribución:

1) El antecedente de haber padecido TSV antes de

Tabla 9-2
Ajustado por coronariopatía (A1+A2+A3 versus B1+B2+B3)

a. Sin coronariopatía

	Arritmia				Total	
	n	Sí %	n	No %	n	%
ASV pre Sí	6	(50,0)	6	(50,0)	12	(100)
ASV pre No	44	(24,7)	134	(75,3)	178	(100)
Total	50	(26,3)	140	(73,7)	190	(100)

Chi cuadrado (Fisher); $p < 0,184$. RR = 2,02 (LC 95%: 0,84-4,87).

b. Con coronariopatía

	Arritmia				Total	
	n	Sí %	n	No %	n	%
ASV pre Sí	14	(100,0)	0	(0,0)	14	(100)
ASV pre No	4	(6,5)	58	(93,5)	62	(100)
Total	18	(23,7)	58	(90,9)	76	(100)

Chi cuadrado (Fisher); $p < 0,000003$. RR = 15,5 (LC 95%: 4,06-59,2).
Mantel-Haenszel Summary chi cuadrado = 4,85; $p < 0,00002$.
Summary RR = 4,85 (LC 95%: 2,47-9,51). RR para arritmia Sí - ASV Sí ajustado para coronariopatía.

la cirugía es un criterio duro, pues dichos pacientes tienen casi 10 veces más probabilidades de presentar TSV en el POP que los que no tienen el antecedente (RR: 9,71; LC 95%: 2,84-33,2) ($p < 0,05$) (Tabla 8-1).

2) Los pacientes no tratados con atenolol (A-1 ± A-3 ± B-1 ± B-3) tienen casi una vez y media más probabilidad de presentar TSV en el POP que los con tratamiento (A-2 + B-2) (RR: 1,48; LC 95%: 1,21-1,81) ($p < 0,05$) (Tabla 8-2).

3) En el estudio de probables interacciones, cuando se ajustó el antecedente de TSV según los pacientes tratados o no con atenolol, se halló que dicho antecedente sigue siendo un criterio muy duro, pues el betabloqueante no logra frenar la aparición del evento (RR = 4,14; LC 95%: 2,67-6,41) (Tabla 9-1).

4) Ajustado por la presencia de coronariopatía (A-1 + A-2 + A-3 versus B-1 + B-2 + B-3) el antecedente de TSV fue muy significativo sólo en el grupo A, es decir, en el de los coronarios (RR = 4,85; LC 95%: 2,47-9,51) (Tabla 9-2).

Análisis multivariado por regresión logística múltiple

Se efectuó un análisis multivariado de este diseño prospectivo, randomizado y controlado, hallándose algunas variables independientes predictivas de padecer TSV en el POP.

Los más fuertes fueron:

1) El antecedente de haberlas padecido (RR ajustado: 57,2; LC 95%: 8,7-403,4) ($p < 0,00006$).

Tabla 10
Análisis multivariado por regresión logística múltiple
Coeficiente de regresión logística múltiple para arritmia (n: 266)
Función de máxima probabilidad y método quasi-Newton

Variable	Coeficiente de regresión	Riesgo hacia	Código	RR ajustado	LC 95%
Etario	0,071 ± 0,039 p < 0,015	Mayor edad	Décadas	1,07	1,01-1,14
Coronario	1,904 ± 0,958 p < 0,05	Coronario	0: No 1: Sí	6,71	1,02-43,8
Atenolol	-2,904 ± 0,950 p < 0,0028	Atenolol	0: No 1: Sí	18,2	2,84-116,7
Tiempo de bomba	-0,054 ± 0,024 p < 0,027	Menor tiempo	Continua	1,01	1,01-1,11
Tiempo de clampeo	0,082 ± 0,037 p < 0,025	Mayor tiempo	Continua	1,09	1,01-1,16
ASV previa	4,084 ± 0,982 p < 0,00006	ASV previa	0: No 1: Sí	57,2	8,70-403,4

Constante $\beta_0 = -6,011 \pm 2,146$. p < 0,006.

En los covariados etario, tiempo de bomba y tiempo de clampeo, el riesgo indicado es por unidad de medida.

2) El no ser tratado con atenolol (RR ajustado: 18,21; LC 95%: 2,84-116,7) (p < 0,0028).

3) La población de coronarios (RR ajustado: 6,71; LC 95%: 1,02-43,8) (p < 0,05).

En menor medida, pero también con significación estadística, fueron predictivos:

4) El mayor tiempo de clampeo (RR ajustado: 1,09; LC 95%: 1,01-1,16) (p < 0,025).

5) La mayor edad codificada según décadas (RR ajustado: 1,07; LC 95%: 1,01-1,14) (p < 0,015).

Por alguna razón de distribución azarosa, pero que carece de lógica clínica, un menor tiempo de bomba también fue un predictor independiente débil (Tabla 10).

Se puede observar en los gráficos, cuál es la probabilidad de padecer TSV en el POP de CRM cuando interrelacionamos la profilaxis con atenolol y el

tener o no antecedentes de TSV, con la edad en décadas (Figura 1 y 2).

Las restantes variables consideradas, a saber, función ventricular izquierda, tipo de protección miocárdica empleada, IAM posoperatorio, pericarditis, antecedentes de diabetes y de recibir betabloqueantes hasta horas antes de la intervención no resultaron significativas (Tabla 11).

DISCUSION

Durante la década del '80 parece haberse dirimido la cuestión sobre las ventajas de los betabloqueantes sobre la digital para la profilaxis de las TSV en el POP de CRM. (5, 15, 16). Incluso un metaanálisis de principios de los '90 reafirmó esta cuestión sin importar el tipo de betabloqueantes, la dosis o el momento de su administración. (1)

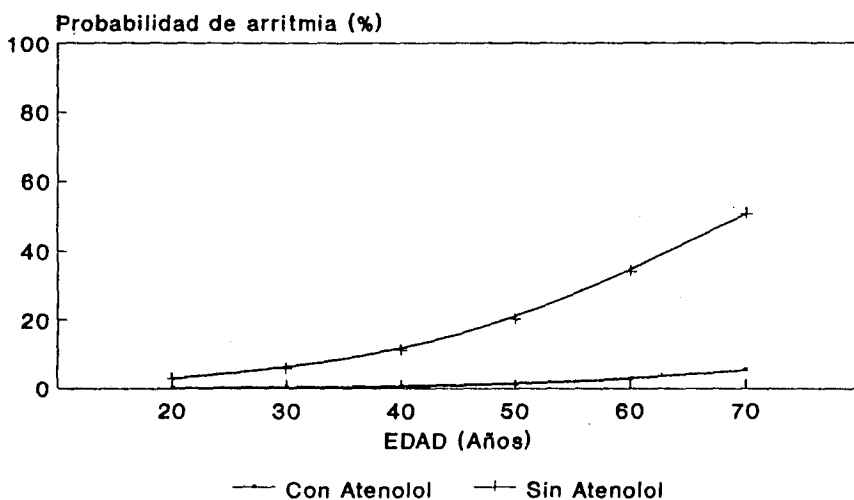


Fig. 1. Arritmia supraventricular en el posoperatorio de cirugía de revascularización miocárdica (n: 266). Pac. coronarios sin antec. de ASV. T. de bomba 60 min y t. clampeo 30 min.

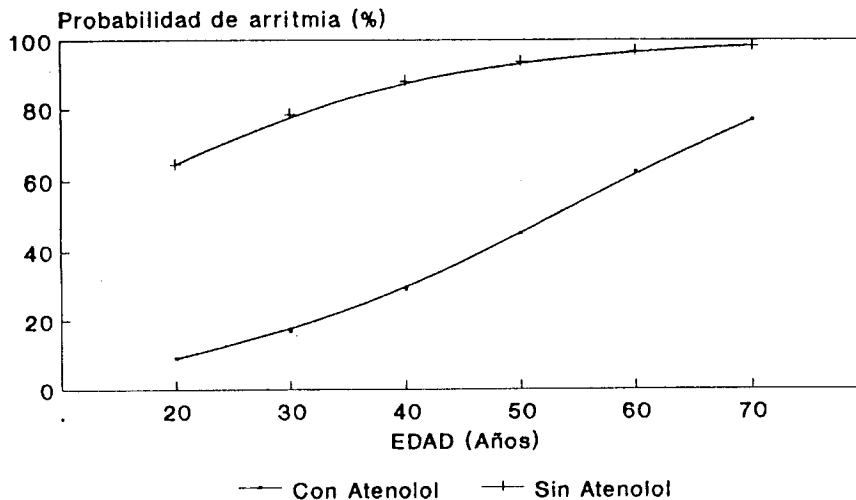


Fig. 2. Arritmia supraventricular en el posoperatorio de cirugía de revascularización miocárdica (n: 266). Pac. coronarios con antec. de ASV. T. de bomba 60 min y t. de clampeo 30 min.

Tampoco el verapamil resultó útil para la prevención de las TSV pos-CRM. (17-19)

En un estudio randomizado y multicéntrico argentino un bloqueante cálcico, el diltiazem, mostró casi el mismo beneficio que el atenolol. (20)

Nuestra experiencia anterior y la de otros grupos mostró índices de efectividad similares, con significaciones que fueron desde $P < 0,01$ hasta $P < 0,0005$. (5, 16, 21-25)

En el estudio PACMAN el grupo atenolol global ($A-2 \pm B-2$) tuvo un 9% de TSV contra 41% en los controles ($A-3 + B-3$), confirmando lo dicho anteriormente sólo para CRM. (26)

La originalidad del PACMAN comienza por la evaluación del impacto eventual que pudiera tener el magnesio IV como profilaxis de estas TSV, no sólo sobre el grupo de coronarios, sino también sobre otras patologías en las que la CEC esté involucrada.

El Mg es un cofactor metabólico en cientos de reacciones enzimáticas, particularmente en aquellas que utilizan energía. También es requerido para la síntesis de proteínas, de ácidos nucleicos y para procesos mitocondriales. (27)

Su déficit está asociado a la ocurrencia de arritmias ventriculares, especialmente a las arritmias de la intoxicación digitalica, y en menor medida a las que se asocian a pospotenciales y torsión de puntas. (28-34) En menor medida, la hipomagnesemia se asocia a la FA y otras TSV, como la taquicardia auricular multifocal, el aleteo auricular y la taquicardia auricular

paroxística. Por este motivo, algunos informes proponen el uso del Mg como tratamiento de aquellas arritmias. (35, 36)

Otros trabajos proponen al Mg IV como profilaxis de arritmias ventriculares en el IAM e incluso un importante estudio mostró un efecto beneficioso del Mg sobre la mortalidad de los pacientes con IAM (disminuyó el 25%) que fue independiente de los efectos de la aspirina y de los trombolíticos. (37-39) Un efecto absolutamente opuesto mostró el Mg en el estudio ISIS-4. (40)

Dosajes de este catión (intracelular como el K) en lisados de orejuelas auriculares escindidas poscirugía a cielo abierto y en suero han confirmado reducciones significativas de la concentración de Mg en pacientes posbomba. (41, 42) Esta caída sérica del Mg se objetiva dentro de los treinta minutos del *bypass* y puede reflejar principalmente el efecto de la hemodilución pos-CEC, pero también se asocia a la lipólisis inducida por catecolaminas, al uso de sangre citrada, a la pérdida de Mg en el *priming* y a una redistribución intracelular del catión. (42)

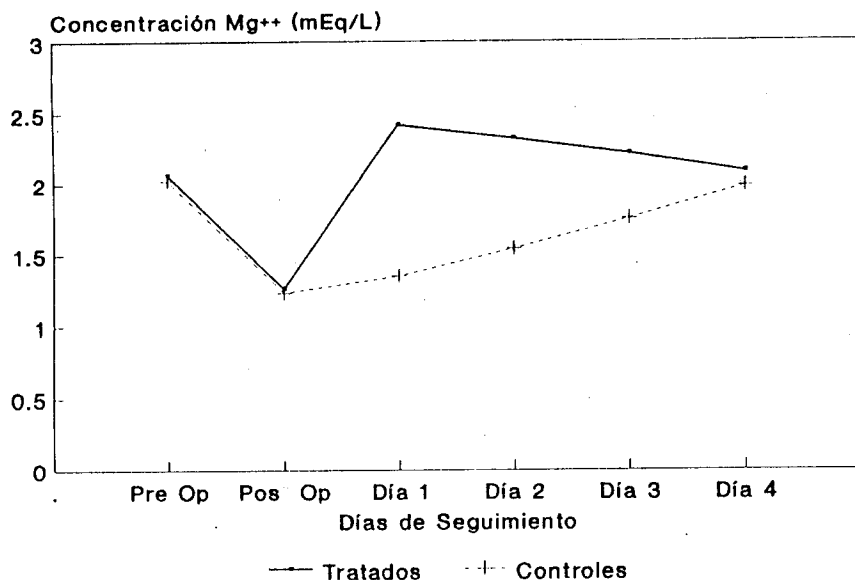
En el PACMAN quedó demostrado que la concentración de Mg posoperatoria inmediata a la CEC es bastante menor a la prequirúrgica. En la Tabla 12 se ve que en los grupos tratados ($A-1 + B-1$) la concentración de Mg sérico alcanza un pico en el primer día del POP, disminuyendo lentamente hasta resta-

Tabla 11
Restantes variables no significativas

FEVI < 40	$0,059 \pm 0,694$	$p < 0,931$
Protección	$-0,996 \pm 0,665$	$p = 0,137$
IAM posterior	$0,765 \pm 1,103$	$p = 0,489$
Pericarditis	$0,598 \pm 0,571$	$p = 0,297$
Betabloqueantes	$-0,594 \pm 0,745$	$p = 0,427$
Diabetes	$-0,109 \pm 0,582$	$p = 0,852$

Tabla 12
Concentración de magnesio**

Momentos	Grupos		Valor de p
	Tratado	Control	
Preoperatorio	$2,06 \pm 0,19$	$2,02 \pm 0,14$	0,447 (NS)
Posoperatorio	$1,26 \pm 0,10$	$1,23 \pm 0,10$	0,189 (NS)
Día 1	$2,42 \pm 0,12$	$1,35 \pm 0,10$	$< 0,000001$
Día 2	$2,32 \pm 0,11$	$1,54 \pm 0,12$	$< 0,000001$
Día 3	$2,21 \pm 0,10$	$1,75 \pm 0,12$	$< 0,000001$
Día 4	$2,08 \pm 0,10$	$1,98 \pm 0,13$	$< 0,0003$

Fig. 3. Concentración de Mg⁺⁺.

blecer los valores basales hacia el cuarto día POP. En los grupos no tratados (A-2 + B-2 + A-S + B-3) se ve claramente una hipomagnesemia persistente desde el día 1, llegando a los valores basales también hacia el cuarto día, pero manteniendo diferencias significativas con el grupo tratado (Tabla 12 y Figura 3).

Si bien el almacenamiento de Mg corporal total es principalmente intracelular, se postula que la hipomagnesemia es arritmogénica y entonces se usan frecuentemente suplementos de Mg IV para controlar arritmias cardíacas y vasoespasmos coronario, incluso para contrarrestar las acciones cardiotónicas de la adrenalina. (43, 44)

Sobre esta base teórico-práctica y la experiencia controversial de otros autores sobre la efectividad en reducir la morbilidad poscirugía cardíaca a cielo abierto, (10, 11, 45) hicimos nuestra experiencia con sulfato de magnesio IV, 7 g en las primeras 24 horas y 4 g/24 horas durante un promedio de 96 horas pos-CEC. Los resultados fueron desalentadores, ya que el grupo tratado (A-1 + B-1) tuvo casi 27% de TSV, contra 41% de los controles, diferencia no significativa (Tabla 6).

En cambio, la diferencia sí fue significativa con el atenolol. En ese sentido, el PACMAN muestra resultados similares a los del grupo de Parikka y colaboradores, que utilizaron 70 mMol/litro, de SO₄Mg IV, una dosis casi idéntica a la utilizada por nuestro grupo. (11) Ellos tuvieron una incidencia de FA de 29% en el grupo Mg y de 26% en el placebo (no significativo). Incluso, los únicos predictores independientes de FA en el grupo Mg fueron la mayor concentración del catión en suero y la menor frecuencia de ritmo sinusal.

Un trabajo anterior de Fanning y colaboradores muestra resultados favorables con la administración

de 178 mEq de Mg durante los primeros cuatro días del POP, una dosis algo mayor a la utilizada en el PACMAN (154 mEq). (10) Ellos tuvieron un número significativamente menor de episodios de FA en el grupo tratado ($p < 0,02$), no hallando efectos adversos reconocidos atribuibles a la terapéutica con Mg.

England y colaboradores desarrollaron un protocolo randomizado doble ciego y placebo-controlado para determinar si el Mg es efectivo en reducir la morbimortalidad posoperatoria en cirugía cardíaca. (45) Compararon un grupo de 50 pacientes con Mg IV intraoperatorio, a la terminación de la CEC, contra un grupo placebo. Los resultados fueron favorables, pues el grupo tratado presentó una incidencia significativamente menor de arritmias ventriculares así como índices hemodinámicos mayores. En toda la muestra los pacientes hipomagnésémicos requirieron asistencia respiratoria mecánica prolongada.

En el PACMAN, si bien no fue objetivo primordial del estudio, los pacientes tratados con Mg (A-1 + B-1) tuvieron aproximadamente el mismo tiempo de ARM posoperatoria que los no tratados.

En cuanto a las arritmias ventriculares, los pacientes del PACMAN mostraron una baja incidencia tanto en los grupos tratados con Mg como en los no tratados, posiblemente por la no utilización de diuréticos durante la conducción de la CEC.

Uno de los aportes más importantes de este estudio es el hallazgo de variables independientes predictivas de la aparición de TSV.

Roffman y colaboradores, utilizando un diseño retrospectivo y análisis multivariado, encuentran valor predictivo en la edad media mayor de 60 años y el tiempo de clampeo mayor de 68 minutos. (46) Igual que Mills y colaboradores, que también hallan a la diabetes (aunque no hubo homogeneidad en-

tre los grupos) asociada fuertemente con estas arritmias ($p = 0,002$). (16) Por otro lado, Hashimoto y colaboradores, con un diseño prospectivo univariado, con catorce variables, en 805 pacientes encontraron como variables predictivas la pericarditis, la insuficiencia cardíaca posoperatoria, la edad mayor de 70 años y la hipertensión arterial preoperatoria en ese orden. (7)

En 1988 nuestro grupo, usando análisis univariado encontró el antecedente de TSV ($p < 0,0001$), la diabetes ($p < 0,0005$) y la edad media mayor de 60 años ($p < 0,001$) fuertemente asociados con la aparición POP de las TSV. (47) Especulamos allí que los pacientes con dichos antecedentes poseían el sustrato electrofisiológico predisponente. Los pacientes añosos posiblemente tengan cierto grado de "disfunción sinusal" que obre como base para la aparición de las arritmias.

Por otro lado, es conocida la neuropatía autonómica de los diabéticos, asociada generalmente con la neuropatía sensorial simétrica. Suele manifestarse por hipotensión ortostática, frecuencia cardíaca elevada y pérdida de la arritmia sinusal respiratoria. (48) Se especuló entonces que había una estrecha relación entre esta neuropatía y la aparición de TSV en los diabéticos añosos. En el modelo de análisis multivariado por regresión logística múltiple del PACMAN confirmamos algunos aspectos demostrados en otros análisis previos.

El antecedente de haber tenido algún tipo de TSV, los subgrupos no tratados con atenolol (A-1 + B-1 + A-3 + B-3) y la población de coronarios (grupo A), en ese orden, fueron los predictores independientes más fuertes, poniendo en números bien claros lo que ya se veía en el univariado (Figuras 1 y 2).

Un tiempo de clampeo mayor y los pacientes de grupos etarios superiores también constituyeron predictores independientes.

Un tiempo de isquemia prolongado posiblemente represente una protección auricular inadecuada durante el paro cardiopléjico. Se postula que la canulación auricular con cava única permite el recalentamiento más precoz de esta cavidad a partir del flujo colateral no coronario, la pérdida de la protección por frío lleva a la desorganización eléctrica y al aumento de la excitabilidad auricular. (49)

En un estudio retrospectivo de análisis de variables múltiples, Dixon halló como predictores independientes a la edad mayor de 62 años, la cardiomegalia radiológica y una aurícula izquierda mayor de 4 cm por ecocardiografía. (50) Finalmente, Rubin y colaboradores, en un diseño similar al del PACMAN, no hallaron ningún predictor independiente. (51) Un estudio muy reciente demostró que una lesión severa de coronaria derecha (mayor del 70%), la edad avanzada y ser varón, son predictores independien-

tes. El uso de betabloqueantes posoperatorios se asoció con un efecto protector. (52)

Una comunicación personal de uno de los autores (ACZ) aporta un dato interesante: en un subgrupo de pacientes sometidos a CRM sin CE no hubo ninguna TSV en el POP, hecho directamente relacionado con la ausencia de injuria auricular por trauma (canulación), y por supuesto del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que desencadena el *bypass* cardiopulmonar, aunque estos pacientes tuviesen la "predisposición arritmogénica" (coronarios, añosos, no tratados con atenolol).

Otros vectores concurrentes con los ya comentados son el aumento de catecolaminas circulantes, la hipoxemia y los trastornos electrolíticos.

Hay un factor que siempre se menciona como predictivo y es la aparición de un síndrome de privación de betabloqueantes por hiperactividad adrenérgica.

Este efecto de suspensión de betabloqueantes, según los datos de Oka y colaboradores, es real y no parece estar mediado a través del eje renina-angiotensina-aldosterona, sino probablemente por una respuesta hiperadrenérgica a la situación de estrés, aumento de catecolaminas circulantes en los pacientes con betabloqueantes en forma crónica y mayor densidad de receptores beta en el tejido auricular de estos pacientes. (53-55)

Con esta base teórica, buscamos en el PACMAN qué había ocurrido con aquellos pacientes a los que, habiendo recibido betabloqueantes hasta escasas horas antes de la CRM, les tocó por sorteo estar en los grupos Mg y control (A-1 + A-3). Encontramos que estos pacientes no mostraron mayor incidencia de TSV que los que no recibieron betabloqueantes previos (Tabla 11), no pudiendo confirmarse la hipótesis antedicha.

CONCLUSIONES

El estudio PACMAN arribó a una serie de conclusiones interesantes, algunas de las cuales son originales, a saber:

- 1) Confirmó lo ya conocido sobre el efecto beneficioso del atenolol en una dosis precoz de 50 mg para la prevención de taquiarritmias supraventriculares en el posoperatorio de cirugía coronaria.
- 2) En cirugía no coronaria con circulación extracorpórea también mostró el mismo beneficio.
- 3) No se halló eficacia profiláctica con el uso de altas dosis de magnesio intravenoso.
- 4) No se hallaron complicaciones atribuibles al atenolol por sus efectos crono e inotrópico negativos, aunque en esta muestra el 80% de los pacientes tenía buena función ventricular izquierda.
- 5) En nuestro modelo de análisis de multivariadas por regresión logística múltiple hallamos el antece-

dente de TSV en pacientes sometidos a cirugía coronaria y que no fueron tratados con atenolol en el posoperatorio inmediato, como los predictores independientes más fuertes. En menor medida, pero también significativamente, un tiempo de clampeo prolongado y la mayor edad de los pacientes codificada por décadas predijeron la aparición de estas arritmias.

SUMMARY

SECOND STUDY COMPARING PROPHYLAXIS OF SUPRAVENTRICULAR TACHYARRHYTHMIAS IN CARDIOVASCULAR SURGERY: Mg SULPHATE VS. ATENOLOL

Background

Supraventricular tachyarrhythmias are a very frequent complication in the postoperative period of the coronary artery bypass surgery. Many therapeutic and prophylactic schedules, have been described and a lot of predictors too.

Objectives

1) To assess if the intravenous administration of magnesium sulphate in high dose in this period, is an effective tool for prevention of these arrhythmias either in the coronary artery bypass surgery or in the noncoronary cardiovascular surgery. 2) To confirm the effectivity of atenolol low dose per os, early in the postoperative period. 3) To obtain a statistical multivariability model, looking for independent predictive factors of supraventricular tachyarrhythmias in the postoperative period.

Material and method

After the exclusion of 34 patients, 266 patients undergoing a cardiopulmonary bypass operation, were randomized into six study groups: groups A-1 (coronary; n = 64) and B-1 (noncoronary; n = 26), received intravenous high dose of magnesium sulphate. Groups A-2 (coronary; n = 64) and B-2 (noncoronary; n = 24), received atenolol 50 mg daily and groups A-3 (coronary; n = 62) and B-3 (noncoronary; n = 26), consisted of their controls. There were no differences in preoperative variables into each group of coronary artery bypass surgery (A) and noncoronary surgery (B).

Results

In the whole population of 266 patients included, 68 of them (25.6%), had supraventricular tachyarrhythmias in the postoperative period, incidence was similar between groups (A = 26.3%; B = 23.6%). Almost 90% were episodes of atrial fibrillation with a high ventricular rate. Maximal peak of presentation was around day 1. Efficacy of treatments: subgroups 1 - magnesium sulphate (A-1 + B-1):

26.6%; subgroup 2 - atenolol (A-2 + B-2): 9.1%; and subgroup 3 - control (A-3 + B-3): 41% [2 versus 1 and 3: p < 0.003]. Preoperative supraventricular tachyarrhythmias (p < 0.00006); non treatment with atenolol (p < 0.0028) and the group A patients (coronary artery bypass surgery) (p < 0.005), were the strongest independent predictors. Also, the time of ischemia during the cardiopulmonary bypass (p < 0.025) and older age (p < 0.015) were predictive factors.

Conclusions

1) Once more, the efficacy of atenolol in the prophylaxis of supraventricular tachyarrhythmias in the postoperative period was confirmed either in the coronary artery bypass surgery or in the noncoronary surgery. 2) The intravenous magnesium sulphate high dose, was not effective. 3) Preoperative supraventricular tachyarrhythmias, not treatment with atenolol, the coronary artery bypass surgery group of patients, no longer time of ischemia and older age were independent predictors of supraventricular tachyarrhythmias in the postoperative period.

Key words Supraventricular tachyarrhythmias
Coronary artery surgery - Heart surgery - Postoperative complications - Atrial fibrillation - Magnesium sulphate - Atenolol

Agradecimientos

A nuestros compañeros médicos/as y enfermeros/as de RCCV del Hospital Naval "Cirujano Mayor Dr. Pedro Mallo", por su colaboración. Al Dr. Ulises Questa, por el análisis estadístico. A la Fundación de la Sanidad Naval Argentina, por su apoyo. A las secretarías, Sra. María Inés Morlio y Srta. Alejandra García.

BIBLIOGRAFIA

- Andrews TC, Reimold SC, Berlin JE y col. Prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery. A meta-analysis. *Circulation* 1991; 84 (Suppl III): III-236-III-244.
- Hammon JW, Wood AJ, Prager RL. Perioperative beta blockade with propranolol reduction in myocardial oxygen demands and incidence of atrial and ventricular arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1984; 38: 363-367.
- Johnson LW, Dickstein RA, Fruehan T y col. Prophylactic digitalization for coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1976; 53: 819-822.
- White HD, Antman EM, Glynn MA y col. Efficacy and safety of timolol for prevention of supraventricular tachyarrhythmias after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1984; 70: 479-484.
- Zillo AC, Rois O, Hecht GM y col. Arritmias supraventriculares en el postoperatorio de cirugía de revascularización miocárdica. Parte I: Evaluación de la profilaxis con distintas terapéuticas. *Rev Argent Cardiol* 1987; 55: 72-79.
- Taylor GJ, Malik SA, Colliver JA y col. Usefulness of atrial fibrillation as a predictor of stroke after isolated coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1987; 60: 905-907.
- Hashimoto K, Ilstrup DM, Schaff HV. Influence of clinical and hemodynamic variables on risk of supraventricular tachycardia after coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 56-65.
- Kowey PR, Stanowsky A, Schoor E y col. Impact of atrial

- fibrillation on duration of hospital stay and cost of coronary artery surgery. *Clin Res* 1992 (en impresión).
9. Arsenian MA. Magnesium and cardiovascular disease. *Progr Cardiovasc Dis* 1993; 35: 271-310.
 10. Fanning WJ, Thomas CS, Roach A y col. Prophylaxis of atrial fibrillation with magnesium sulphate after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 529-533.
 11. Parikka H, Toivonen L, Pellinen T y col. The influence of intravenous magnesium sulphate on the occurrence of atrial fibrillation after coronary artery bypass operation. *Eur Heart J* 1993; 14: 251-258.
 12. Armitage P, Berry G. *En: Statistical Method in Medical Research* (3ª ed). Cambridge (England), Blackwell Scientific Publication, 1994; 422.
 13. Clayton D, Hills M. *En: Statistical Models in Epidemiology, Cap II*. New York, Oxford University Press, 1993.
 14. Fisher LD, Van Belle G. *En: Biostatistics. A methodology for the health sciences*. New York, John Wiley & Sons, 1993; 630.
 15. Matangi MF, Neutze JM, Graham KJ. Arrhythmia prophylaxis after aorto-coronary bypass: The effect of minidose of propranolol. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 439-443.
 16. Mills SA, Pooble GV Jr, Breyer RH. Digoxin and propranolol in the prophylaxis of dysrhythmias after coronary artery bypass grafting. *Circulation* 1983; 68 (Suppl III), 22: 222.
 17. Davison R, Hartz R, Kaplan R y col. Prophylaxis of supraventricular tachycardia after coronary artery bypass surgery with oral verapamil: A randomized double-blind trial. *Ann Thorac Surg* 1985; 39: 336-339.
 18. Smith EEJ, Shore DF, Monro JJ y col. Oral verapamil fails to prevent supraventricular tachycardia following coronary artery surgery. *Int J Cardiol* 1985; 9: 37-44.
 19. Williams DB, Misbach GA, Kruse AP y col. Oral verapamil for prophylaxis of supraventricular tachycardia after myocardial revascularization: A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90: 592-596.
 20. Fernández Bergés D, Iglesias R, Cortez MA y col. Estudio multicéntrico de prevención de arritmias supraventriculares en el posoperatorio de cirugía de revascularización miocárdica (MAR). Tema Libre, XIX Congreso Argentino de Cardiología, 1992.
 21. Daudon P, Corcos T, Gandjbakhch Y y col. Prevention of atrial fibrillation or flutter by acebutolol after coronary bypass grafting. *Am J Cardiol* 1986; 58: 933-936.
 22. Khury SF, Okike N, Josa M y col. Efficacy of nadolol in preventing supraventricular tachycardia after coronary artery bypass surgery. *Am J Cardiol* 1987; 60: 51-D-58-D.
 23. Lamb RK, Prabhakar G, Thorpe JAC y col. The use of atenolol in the prevention of supraventricular arrhythmias following coronary artery surgery. *Eur Heart* 1988; 9: 32-36.
 24. Suttrop MJ, Kingman JH, Peels HOJ y col. Effectiveness of sotalol in preventing supraventricular tachyarrhythmia shortly after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1991; 168: 1163-1169.
 25. Vecht RJ, Nicolaidis EP, Ikweuke JK y col. Incidence and prevention of supraventricular tachyarrhythmias after coronary bypass surgery. *Int J Cardiol* 1986; 13: 125-134.
 26. Kowey PR, Taylor JE, Rials SJ y col. Meta-analysis of the effectiveness of prophylactic drug therapy in preventing supraventricular arrhythmia early after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1992; 69: 963-964.
 27. Reinhart RA. Clinical correlates of the molecular and cellular actions of magnesium on the cardiovascular system. *Am Heart J* 1991; 121: 1513-1521.
 28. Iseri LT. Magnesium and cardiac arrhythmias. *Magnesium* 1986; 5: 111-126.
 29. Siegel D, Hulley SB, Black DM y col. Diuretics, serum and intracellular electrolyte levels, and ventricular arrhythmias in hypertensive man. *JAMA* 1992; 257: 1083-1089.
 30. Cohen L, Kitzes R. Magnesium sulphate and digitalis-toxic arrhythmias. *JAMA* 1983; 249: 2808-2810.
 31. Lewis R, Durnin C, McLay J y col. Magnesium deficiency may be an important determinant of ventricular ectopy in digitalised patients with chronic atrial fibrillation. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31: 200-203.
 32. Ferrier GR. Digitalis arrhythmias: Role of oscillatory after potentials. *Progr Cardiovasc Dis* 1977; 19: 459-474.
 33. Banai S, Tzivoni D. Drug therapy for torsade de pointes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993; 4 (2): 206-210.
 34. Ramee SR, White CJ, Svinarich JT y col. Torsade de pointes and magnesium deficiency. *Am Heart J* 1985; 109: 164-167.
 35. Gullestad L, Birkeland K, Molstad P y col. The effect of magnesium vs verapamil on supraventricular arrhythmias. *Clin Cardiol* 1993; 16: 429-434.
 36. Viskin S, Belhassen B, Sheps D y col. Clinical and electrophysiologic effects of magnesium sulphate on paroxysmal supraventricular tachycardia and comparison with adenosine-triphosphate. *Am J Cardiol* 1992; 70: 879-885.
 37. Horner SM. Efficacy of intravenous magnesium in acute myocardial infarction in reducing arrhythmias and mortality: meta-analysis. *Circulation* 1992; 86: 774-779.
 38. Shechter M, Kaplinsky E y col. The rationale of magnesium supplementation in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1992; 152: 2189-2196.
 39. Woods KL, Fletcher S y col. Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: Results of Limit-2. *Lancet* 1992; 339: 1553-1558.
 40. ISIS-4: randomized study of intravenous magnesium in over 50,000 patients with suspected AMI. *Circulation* 1993; 88: I-292.
 41. Hecker BR, Lake CL, Kron IL y col. Influence of magnesium ion on human ventricular defibrillation after aortocoronary bypass surgery. *Am J Cardiol* 1985; 55: 61-64.
 42. Reinhart RA, Marx JJ, Broste SK y col. Myocardial magnesium: relation to laboratory and clinical variables in patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 651-656.
 43. Millane TA, Ward, DE, Camm J. Is hypomagnesemia arrhythmogenic? *Clin Cardiol* 1992; 15: 103-108.
 44. Prielipp RE, Zaloga GP, Butterworth JF y col. Magnesium inhibits the hypertensive but not the cardiotoxic action of low-dose epinephrine. *Anesthesiology* 1991; 74: 973-979.
 45. England MR, Gordon G, Salem M y col. Magnesium administration and dysrhythmias after cardiac surgery. *JAMA* 1992; 268: 2395-2402.
 46. Rofman JA, Fieldman A. Digoxin and propranolol in the prophylaxis of supraventricular tachydysrhythmias after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 1981; 31: 496-501.
 47. Zillo AC, Martino JC, Trucchia JF y col. Arritmias supraventriculares en el postoperatorio de cirugía de revascularización miocárdica. Parte II: Asociaciones estadísticas con valor predictivo. *Prensa Méd Argent* 1988; 75: 397-402.
 48. Asbury AK. Understanding diabetic neuropathy. *New Engl J Med* 1988; 319: 577.
 49. Tchervenkov CI, Wynands JE, Symes JF y col. Persistent atrial activity during cardioplejic arrest: A possible factor in the etiology of postoperative supraventricular tachyarrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1983; 36: 437-443.
 50. Dixon FE, Genton E, Vacek JL y col. Factors predisposing to supraventricular tachyarrhythmias after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1986; 58: 476-478.
 51. Rubin DA, Nieminski KE, Reed GE y col. Predictors, prevention, and long term prognosis of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 331-335.
 52. Mendes LA, Conelly GP, McKenney PA. Right coronary artery stenoses: An independent predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 198-202.
 53. Oka Y, Frishman W, Becker RM y col. Clinical pharmacology of the new beta-adrenergic blocking drugs. *Am Heart J* 1980; 99: 255-269.
 54. Kempf FC, Hedberg A, Molioff P. The effect of pharmacology therapy on atrial beta receptor density and post-operative atrial arrhythmias. *J Clin Res* (en impresión).
 55. Parker FB, Greiner-Hayes C, Bove EL y col. Supraventricular arrhythmias following coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 594.