

11205

20

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

División de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina



HOSPITAL ESPAÑOL

EVALUACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO NO
INVASIVOS PARA ESTIMAR LA PROBABILIDAD DE MUERTE
SÚBITA POSTINFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO.

TESIS

que para obtener el título en la especialidad
de Cardiología presenta:

Dr. Carlos Francisco Castillejos Zenteno.

ASESOR: Dr. José Benito Álvarez Mosquera.

MÉXICO, D.F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002

1



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

 Aprobada por
Dr. Alfredo Sierra Unzueta.



Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación.

Hospital Español de México.

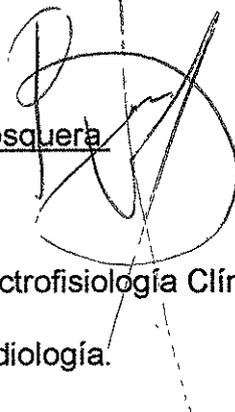

Dr. José Manuel Portos Silva.

Director del Curso de Cardiología

Jefe del Servicio de Cardiología

Jefe del Laboratorio de Ecocardiografía.

Hospital Español de México.


Dr. José Benito Álvarez Mosquera.

Asesor de Tesis.

Jefe del Laboratorio de Electrofisiología Clínica.

Adscrito al Servicio de Cardiología.

Hospital Español de México.



A Brenda, por crecer conmigo y a pesar de mí. Por ser mi conjuro, por ser mi sueño

A mi padre, por ser siempre el mejor; como padre, amigo y maestro, es mi mayor reto.

A mi madre, por su entrega a la vida, por su lucha constante, por su amor

A mis hermanas, por siempre estar ahí para mí, por saber quien soy.

A Lucy, porque a pesar de la distancia siempre está cerca de mí.

Al Dr. Portos, porque de él aprendí lo que los libros no enseñan.

Al Dr. Benito Álvarez, por ser siempre un amigo antes que un maestro.

Al Dr. Enrique Lozano, porque no se equivocó.

A Sandra y Lalo, porque sin merecer su amistad siempre han estado conmigo

A Dios, por confiar en mí.

GRACIAS

CONTENIDO

- Portada
- Agradecimientos
- Contenido
- Resumen
- Lista de ilustraciones y tablas
- Glosario
- Introducción y marco teórico
- Objetivos
- Material y método
- Resultados
- Conclusiones
- Bibliografía

RESUMEN

Los progresos en el tratamiento del infarto agudo de miocardio han provocado una reducción en el riesgo de muerte súbita a largo plazo; sin embargo, éste riesgo sigue siendo elevado en ciertos subgrupos de pacientes. Son importantes la identificación y el tratamiento de estos pacientes. Una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo menor del 40% y alteraciones en el patrón de relajación del ventrículo izquierdo⁵⁻¹⁶, la extrasistolia ventricular frecuente en la monitorización continua, la taquicardia ventricular sostenida^{17,25-27}, los potenciales tardíos en el electrocardiograma con señal promediada, la disminución de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y la taquicardia ventricular monomórfica sostenida inducible durante estudio electrofisiológico son predictores de muerte súbita identificados en estudios previos. Así mismo, se han propuesto otros determinantes como la arteria relacionada

con el infarto, la estrategia de revascularización, la teoría de la arteria abierta, etc.^{20, 21, 24}

Aunque el valor predictivo negativo de cada factor es alto, el valor predictivo positivo es bajo. Se ha propuesto la combinación de varios métodos para mejorar el valor predictivo positivo.

Se pueden utilizar diversas estrategias terapéuticas preventivas en estos pacientes. Los datos disponibles no justifican el uso profiláctico de amiodarona en sobrevivientes de alto riesgo después del infarto. El tratamiento con betabloqueadores a largo plazo ha reducido significativamente la mortalidad tanto súbita como global. Esto ha contribuido junto con otros factores a las recomendaciones actuales para el uso de los betabloqueadores en todos los pacientes con infarto agudo de miocardio que no presenten contraindicaciones para

su uso. El estudio MADIT demostró el efecto benéfico del desfibrilador automático implantable en la reducción de mortalidad en pacientes con infarto de miocardio previo, fracción de expulsión menor de 36%, taquicardia ventricular no sostenida asintomática y taquicardia ventricular sostenida inducible. Varios estudios en desarrollo están evaluando el desfibrilador implantable profiláctico para mejorar la supervivencia en pacientes de alto riesgo.

Sin embargo, la estratificación de riesgo para muerte súbita posterior al infarto agudo de miocardio permanece en estudio en la mayoría de los centros, sin haberse definido aún una estrategia aceptada. Por esto, en el presente estudio se propuso evaluar las distintas opciones no invasivas disponibles en nuestro medio, para identificar a los sujetos de riesgo para muerte súbita postinfarto agudo del miocardio.

Se incluyeron 107 sujetos con diagnóstico de infarto agudo del miocardio, en quienes se estudió la anatomía coronaria, identificando la arteria relacionada con el infarto, la estrategia de revascularización, la fracción de expulsión y el patrón de relajación del ventrículo izquierdo valoradas con ecocardiografía bidimensional y doppler; la incidencia y prevalencia de taquicardia ventricular sostenida, no sostenida y de extrasistolia ventricular frecuente así como la variabilidad de la frecuencia cardiaca, medidas con el SDNN y el pNN50. Los pacientes fueron seguidos durante doce meses o hasta su muerte.

Se dividieron en dos grupos, en el primero se incluyó a aquellos pacientes que presentaban muerte súbita o alguna arritmia potencialmente letal durante el seguimiento, el resto de los pacientes fue asignado al segundo grupo. Las características generales entre ambos grupos fueron similares

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

8

a excepción de la edad (60.89 ± 16.71 vs 73.1 ± 11.38 , $p = 0.044$) y la prevalencia de insuficiencia renal (5.1 vs 55.6%, $p = 0.0001$). Se encontraron diferencias significativas entre los grupos en: la clase Killip IV (2.0 vs 33.3%, $p < 0.001$), el patrón de relajación tipo restrictivo (6.1 vs 33.3%, $p = 0.005$), la enfermedad trivascular (8.2 vs 55.6%, $p < 0.001$), la TVS (6.1 vs 44.4%, $p = 0.004$), la TVNS (32.7 vs 66.7%, $p = 0.041$) y la SDNN (77.44 ± 26.13 vs 37.33 ± 13.33 , $p = 0.008$). El análisis de regresión logística identificó a la edad, el tiempo de presentación, la insuficiencia renal, la clase Killip, la estrategia de revascularización, la FEVI, la variabilidad de la frecuencia cardiaca, y la incidencia de TVs y TVns como predictores de riesgo independiente para el desarrollo de muerte súbita o arritmias potencialmente letales durante los primeros doce meses posteriores a un infarto agudo de miocardio. El VPP y VPN más elevado para una sola variable fue para la SDNN (40,98% respectivamente), cuando se conjuntaron dos

variables la mejor combinación fue FE y SDNN (46, 97%), tres variables FE, SDNN, relajación restrictiva (50, 94%) y el valor predictivo positivo mas alto se obtuvo cuando se conjuntaron la FE, SDNN, relajación restrictiva y KK IV (66 y 91%).

LISTA DE ILUSTRACIONES

- Figura 1. Potenciales Tardíos
- Figura 2. Variabilidad de la Frecuencia cardiaca
- Figura 3. Análisis espectral de la señal de frecuencia cardiaca
- Figura 4. Tiempo de presentación desde el inicio de los síntomas.
- Figura 5. Mortalidad en meses.
- Figura 6. Patrón de relajación y muerte.
- Figura 7. Arteria responsable del infarto y mortalidad.
- Figura 8. Clase Killip K y muerte.
- Figura 9. Análisis de regresión logística pNN50 y SDNN.
- Figura 10. Análisis de regresión logística FE y SDNN.
- Figura 11. Curva de Kaplan-Meier para SDNN <50.
- Figura 12. Curva de Kaplan-Meier para pNN50 <25.

- Figura 13. Curva de Kaplan-Meier para el tiempo desde el inicio de los síntomas.
- Figura 14. Curva de Kaplan-Meier para el patrón de relajación del ventrículo izquierdo.
- Figura 15. Curva de Kaplan-Meier para el tratamiento primario.
- Figura 16. Curva de Kaplan-Meier para insuficiencia renal crónica.

LISTA DE TABLAS

- Tabla 1. Comparación de VFC y otros predictores no invasivos de mortalidad post-IAM.
- Tabla 2. Características generales de los grupos.
- Tabla 3. Diferencias entre los Grupos.
- Tabla 4. Predictores de riesgo y razón de momios.
- Tabla 5. Predictores de riesgo para muerte súbita.
- Tabla 6. Resultados del análisis de regresión logística multinomial.

GLOSARIO

SDNN: Desviación estándar de toda la duración de los intervalos NN.

PNN50: Porcentaje de parejas de intervalos NN adyacentes que difieren en mas de 50 msecs.

NN: "Normal to Normal" Sinusal a sinusal.

FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

IAM: Infarto agudo del miocardio.

I-ECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

MS: Muerte súbita.

KK: Killip Kimball.

EVs: Extrasístoles ventriculares.

EV: Extrasistolia ventricular frecuente.

TVS: Taquicardia ventricular sostenida.

TVNS: Taquicardia ventricular no sostenida.

S: Sensibilidad.

E: Especificidad.

OR: Razón de momios.

VPP: Valor predictivo positivo.

VPN: Valor predictivo negativo.

PT: Potenciales tardíos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN

a) Marco Teórico:

Los progresos en la terapia del IAM con la introducción de la trombolisis, la angioplastia primaria y el tratamiento con IECA, betabloqueadores, amiodarona y cardiovertores implantables han provocado una reducción en la incidencia de muerte súbita (MS). Sin embargo, la MS posterior al IAM sigue constituyendo un grave problema. De 2 a 4% de los pacientes con IAM presentan MS o son reanimados por fibrilación ventricular (FV) durante el año siguiente^{3,4}, siendo más frecuentes estas complicaciones en determinados subgrupos de pacientes. La estratificación de riesgo puede ayudar a identificar estos pacientes.

Antes de evaluar el riesgo para muerte súbita, se debe descartar la presencia de isquemia residual con técnicas de

detección como el ecocardiograma de estrés o estudios de perfusión con radioisótopos, seguidos de coronariografía en los casos en que la isquemia sea significativa.

En cuanto al riesgo arrítmico posterior al IAM, quedan muchas dudas por resolver. Las pruebas diagnósticas tienen un alto valor predictivo negativo (VPN), son útiles para seleccionar pacientes de bajo riesgo arrítmico. Sin embargo, su valor predictivo positivo (VPP) es bajo. Se ha propuesto el empleo de pruebas no invasivas en la selección de pacientes para estudio electrofisiológico (EEF). Cuando se valora iniciar un tratamiento con bajo riesgo de efectos adversos graves (por ejemplo, fármacos betabloqueadores), es importante una prueba con alta sensibilidad que detecte el máximo número de pacientes de riesgo, aunque algunos tratados puedan obtener un menor beneficio. Por el contrario, si el tratamiento que se plantea resulta caro y no exento de complicaciones serias (por

ejemplo, desfibrilador automático), la valoración diagnóstica debe ofrecer un alto VPP dentro de un rango aceptable de sensibilidad.

FUNCIÓN VENTRICULAR

La fracción de expulsión (FEVI) y el patrón de relajación del ventrículo izquierdo, determinados por ecocardiograma o ventriculografía con contraste o radioisótopos, son importantes predictores de muerte súbita a largo plazo posterior a un IAM. Varios estudios publicados en la década de los 80's⁵⁻⁷ demostraron que el riesgo relativo (RR) de muerte a 24 meses, era 2,5 a 3,5 en pacientes con FEVI < 40% comparados con pacientes con FEVI mayor. Estudios posteriores ya en la era trombolítica, demostraron que la FEVI mantenía su valor pronóstico, aunque con menores tasas de mortalidad^{9, 10}. Gosselink et al.¹⁰, encontraron una mortalidad a los 30 ± 10

meses del 16% si la FEVI era $< 40\%$ frente al 2% si la FEVI era $\geq 40\%$. Nicod et al.¹¹, mostraron que los pacientes con FEVI $\leq 40\%$ y síntomas de insuficiencia cardíaca durante el ingreso presentaron una mortalidad al año del 26%, frente al 12% en casos con la misma FEVI pero sin síntomas ($p < 0,01$). Estas diferencias también se cumplían si la FEVI era 41-50% o superior a 50% (19% frente al 6%; $p < 0,01$ y 8% frente al 3%; $p < 0,02$, respectivamente). La FEVI también predice eventos arrítmicos después del IAM, de hecho, los pacientes con FEVI severamente deprimida mueren súbitamente en un tercio de los casos¹² y la incidencia de taquiarritmias ventriculares es mayor en dichos pacientes¹¹. Richards et al.¹³ observaron un RR de eventos arrítmicos tras IAM de 3,2 ($p = 0,05$) en pacientes con FEVI $\leq 40\%$ respecto a casos con FEVI mayor.

La sensibilidad (56-71%), la especificidad (74-83%), el VPP (11-22%) y el VPN (96-98%) para la detección de eventos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

arrítmicos de la FEVI y el patrón de relajación se han evaluado en múltiples estudios¹⁰⁻¹⁶ Debido al bajo VPP, la FEVI y el patrón de relajación del ventrículo izquierdo son insuficientes para detectar a pacientes de alto riesgo post-IAM.

EV, TVS y TVNS posteriores al IAM

Maggioni et al.¹⁷ estudiaron 8,676 pacientes tratados con fibrinólisis, encontraron que el 36% presentaron 0 EVs/h, 44% de los pacientes presentaron 1-10 y el 20% restante > 10/h. Los episodios de TVNS, en general, no son frecuentes (9% de pacientes las presentaron en un estudio reciente¹⁸). Muchos factores influyen en la prevalencia de arritmias ventriculares posteriores al IAM; el tiempo transcurrido después del IAM, la edad del paciente (son más frecuentes en aquellos de mayor edad: 0,4 EVs/h en menores de 50 años y 4 EVs/h entre 75 y 80 años), las características del IAM, el tratamiento (Theroux et

al.²⁴ demostraron una reducción significativa en los pacientes tratados con trombolisis o angioplastia percutánea comparados con un grupo control no reperfundido independientemente de la FEVI). Y algunos lo han tratado de relacionar con la teoría de la arteria permeable, sin embargo, esto no se ha logrado evidenciar en estudios clínicos que relacionan la frecuencia de arritmias ventriculares con la FEVI y no con la permeabilidad de la arteria responsable²⁰⁻²¹.

En la era pretrombolítica, varios estudios demostraron que la EV y la TVNS se asocian a un incremento de 2 a 3 veces en el riesgo de MS y global posterior al IAM^{6,8,25-27}. Después de la introducción del tratamiento trombolítico, varios estudios demostraron que la EV conserva su importancia pronóstica. Maggioni et al.¹⁷ encontraron que los pacientes con > 10 EVs/h presentaron, a 6 meses de seguimiento, una mortalidad cardiaca y súbita del 5,5 y del 2,1%, frente al 2,4 y el

0,7% en el resto de pacientes. En algunos trabajos^{15,28,29}, sin embargo, la EV no tenía valor pronóstico.

El concepto de arritmia ventricular de alto riesgo difiere entre los autores. Se han considerado el número de EVs/h, la mayoría de estos acepta como alto riesgo ≥ 10 EV. Otros como Bigger et al.⁸ y Petretta et al.³⁴ consideran el punto de corte en ≥ 3 EVs/h, mientras Andresen et al.³³ definen EVs de alto riesgo a partir de 20/h. Por otra parte, se ha analizado la morfología de las mismas, EVs multiformes, repetitivas, bigeminismo y fenómeno de R sobre T^{22,25,26}. El valor de la TVNS ha cambiado desde la introducción de la trombolisis, trabajos más recientes observan resultados contradictorios. En algunos estudios^{14,32}, la TVNS mantiene su utilidad pronóstica, pero en otros^{17,18,20,28,34,35} no fue predictor independiente de mortalidad. Como se mencionó previamente la disfunción ventricular izquierda es un importante predictor de mortalidad

cardíaca después de un IAM y se relaciona con la frecuencia y complejidad de las arritmias ventriculares¹⁷, habrá que definir si las arritmias ventriculares predicen mortalidad independientemente de la disfunción ventricular. La mayoría de estudios^{6,8,17,22,25,26} indican que la EV y la disfunción ventricular son predictores independientes de mortalidad cardíaca súbita y total.

Generalmente se recomienda que el monitoreo se realice previo al alta o entre 1 y 2 semanas después del IAM. Habitualmente se emplean registros de 24hrs, aunque algunos autores³⁶ han defendido registros de 1hr frente a los de 6 y 24hrs porque en estos últimos la especificidad disminuye con una mejoría muy discreta en la sensibilidad. Aunque la mayoría de estudios definen EV desde 10 EVs/h, Statters et al.³¹, estudiando pacientes tratados o no con trombolisis,

concluyeron que los puntos de corte más adecuados de frecuencia de EV para conseguir las mejores sensibilidad y VPP en la predicción de eventos arrítmicos y mortalidad cardiaca eran 25/h en el grupo tratado con trombolíticos (S del 50%, VPP del 20-23%) y 10/h en el grupo no tratado (S del 60%, VPP del 12%). En cuanto a la complejidad de las arritmias ventriculares, Kostis et al.²² comprobaron un aumento de la sensibilidad, aunque con un descenso de especificidad si se combinaba la frecuencia de EV con algún criterio de complejidad. En el estudio de Farrell et al.³⁰, la EV repetitiva tenía para la predicción de MS una sensibilidad del 54%, una especificidad del 81% y un VPP del 15%, cifras similares a las correspondientes a la EV.

ELECTROCARDIOGRAMA CON SEÑAL PROMEDIADA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

24

El electrocardiograma de señal promediada (ECG-PS) es una técnica de procesamiento del electrocardiograma de superficie que permite registrar señales de baja amplitud y alta frecuencia, como son los potenciales tardíos (PT)³⁷ Fig 1 Los PT obtenidos con promediación de señales corresponden a la actividad fragmentada y retrasada registrada desde la superficie epicárdica y endocárdica³⁸. Estas señales representan actividad eléctrica lenta y no homogénea producida por grupos de células miocárdicas viables aisladas parcialmente por tejido conectivo. Dicha actividad eléctrica anómala facilita la existencia de circuitos de reentrada; por ello se considera la existencia de PT como marcador de sustrato arrítmico.

No hay un estándar aceptado internacionalmente, pero sí una recomendación del comité conjunto de la Sociedad Europea de Cardiología, la American Heart Association y el

American College of Cardiology en 1991⁴⁰ y del documento conjunto del American College of Cardiology de 1996⁴¹: Duración del QRSf > 114 ms, aunque algunos autores⁴² han obtenido el mejor valor predictivo para una duración igual o superior a 120 ms. Valor de los últimos 40 ms del vector magnitud (RMS40) < 20 μ V. Más de 38 ms de duración de señal final del QRSf con voltaje < 40 μ V.

La mayoría de los estudios con el uso de PT se realizaron en la era pretrombolítica. El uso de trombolisis se relaciona con una disminución de la prevalencia de PT y de la incidencia de eventos arrítmicos en el postinfarto, mayor que la esperable por la porción de miocardio salvado desde el punto de vista de la FEVI. Así, Malik et al.⁶² observaron una reducción en el VPP de los PT en pacientes tratados con trombolisis.

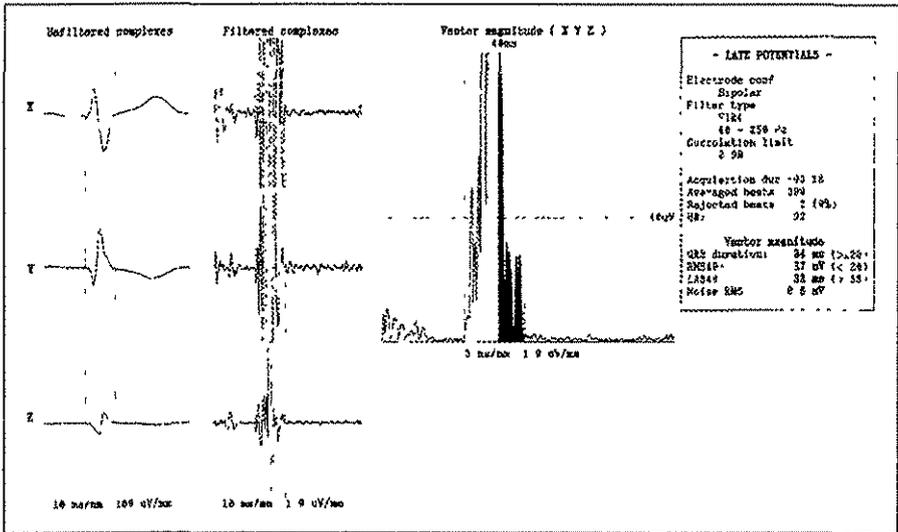


Fig. 1.

VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA

La frecuencia cardiaca está determinada por el nodo sinusal, esta estructura recibe una rica inervación por parte del sistema nervioso autónomo, que regula su función, de manera que la frecuencia cardiaca final está determinada por la actividad eferente parasimpática o vagal, que tiende a enlentecerla, y de la simpática, que tiende a acelerarla. En condiciones de reposo, ambas están presentes, con

TESIS CON
FALLA DE CALIDAD

predominio de la actividad vagal. Con el ejercicio y otras condiciones de estrés fisiológico, la actividad vagal disminuye, mientras que la simpática aumenta. Por lo tanto, las variaciones de la frecuencia cardiaca a lo largo del día son consecuencia de las fluctuaciones en el tono autonómico, determinadas por la influencia de multitud de factores en los centros simpáticos y parasimpáticos del sistema nervioso autónomo como la respiración, el control vasomotor, la estimulación de los barorreceptores y quimiorreceptores, los procesos de termorregulación, el sistema renina-angiotensina, el ejercicio y el estrés psicológico-emocional.

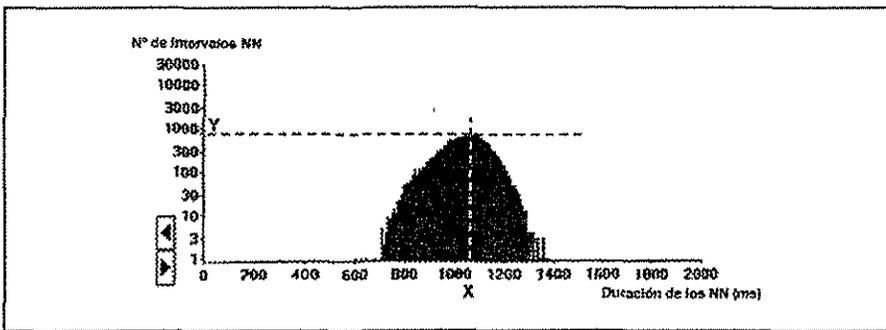


Fig. 2.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

28

El grupo de expertos de la ESC (European Society of Cardiology) y de la NASPE (North American Society of Pacing and Electrophysiology) publicó en 1996 una serie de normas y recomendaciones que tienen como objetivo estandarizar los métodos de análisis de la VFC, así como su interpretación fisiopatológica y su aplicación clínica⁶⁷. Hay dos formas de analizar la VFC: en el dominio del tiempo y en el dominio de la frecuencia. La primera se basa en el análisis de los intervalos RR o ciclos cardíacos, mientras que la segunda analiza las armónicas intrínsecas de la señal de frecuencia cardíaca. Las medidas basadas en el dominio del tiempo ofrecen información redundante. Por ello, el grupo de expertos de la ESC-NASPE ha recomendado el uso de cuatro de ellas: la SDNN y el índice triangular para estimar la variabilidad promedio o global, la SDANN para estimar la variabilidad a largo plazo y la rMSSD para estimar la variabilidad a corto plazo. El análisis en el dominio de la frecuencia se basa en la descomposición de la

señal de frecuencia cardiaca en sus componentes de frecuencia más relevantes, midiendo su intensidad relativa o potencia (Fig. 3). Estos métodos proporcionan una información fisiológica más detallada, pero son más difíciles de interpretar y más sensibles a los errores de medición y la calidad del registro. Cuando se analiza el espectro de potencia mediante estos métodos, pueden definirse 2 bandas de frecuencia características, con diferentes significados fisiológicos.

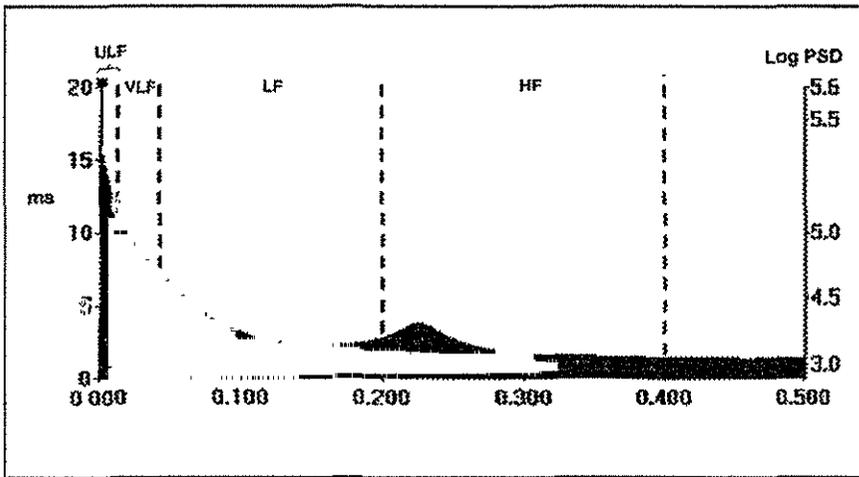


Fig. 3.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

30

Aunque la disminución de la VFC es un potente predictor independiente para de MS, su VPP cuando es considerada por sí sola resulta todavía no óptimo (30%). Sin embargo, varios estudios ^{30,69,72,80} han demostrado una mejoría significativa en el VPP cuando se utiliza de forma combinada con otros predictores como la FEVI, los PT y la ectopia ventricular, alcanzando valores de hasta el 50%. Por otro lado, la preselección de pacientes de alto riesgo utilizando la información combinada de los marcadores no invasivos puede mejorar de forma significativa la capacidad del EEF invasivo para identificar a los pacientes con un alto riesgo de muerte arrítmica¹⁴. Existe un consenso general en que la medición de la VFC debería hacerse una semana después del episodio de IAM⁶⁷. Aunque las medidas de VFC basadas en registros a corto plazo han demostrado ser útiles⁶⁸, el mayor poder predictivo corresponde a las mediciones sobre registros de 24 h. Diferentes medidas de la VFC basadas en el dominio del

tiempo y de la frecuencia han demostrado ser útiles, pero ninguna de ellas parece proporcionar una información pronóstica mejor que la ofrecida por la SDNN y el índice triangular, que estiman la variabilidad promedio. Aunque los puntos de corte no se han sido establecido, sobre la base de los estudios publicados puede considerarse que una SDNN < 50 ms o un índice triangular inferior a 15 identifican al grupo de pacientes con VFC severamente reducida.

TABLA 1. Comparación de VFC y otros predictores no invasivos de mortalidad post-IAM

Variable	RR (análisis de Cox)	RR (IC 95%)
VFC < 20 ms		6,67 (3,6-12,3)
EV > 10/h		2,99 (1,7-5,4)
TVNS		2,53 (1,4-4,6)
Intervalo RR medio < 750 ms	3,49	(2,0-6,2)
PT positivos		2,21 (1,2-4,0)
Clase Killip ≥ II	5,64	(3,2-10,0)
Ergometría		2,66 (1,4-5,0)
Edad > 65 años		3,13 (1,75-5,6)
FEVI < 40%		3,67 (2,1-6,5)

VFC: variabilidad de la frecuencia cardiaca; EV: extrasistolia ventricular; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida; RR: riesgo relativo; PT: potenciales tardíos; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

**YESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

b) Objetivos del Estudio:

Evaluar el desempeño de los distintos predictores, no invasivos, de muerte súbita postinfarto agudo del miocardio, en la Unidad de Cuidados Cardiovasculares Especiales del Hospital Español de México.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población.

El presente estudio fue realizado en la Unidad de Cuidados Cardiovasculares Especiales del Hospital Español de México. Se trata de un estudio prospectivo, longitudinal y observacional en el que se incluyeron a los pacientes ingresados a dicha unidad entre mayo del año 2000 y julio del año 2001 que cumplieran con los siguientes criterios:

Diagnóstico de infarto agudo de miocardio según el documento consenso de redefinición de la ESC/ACC⁸¹:

Elevación de biomarcadores (cTnI o CK MB) y uno de los siguientes:

- a. Síntomas isquémicos.
- b. Ondas q en el electrocardiograma.

- c. Cambios electrocardiográficos sugestivos de isquemia (elevación o depresión del ST).
- d. Angiografía coronaria.

Se excluyeron del estudio a los pacientes que presentaran por lo menos uno de los siguientes criterios:

- a. Retraso en la conducción intraventricular (QRS >120ms).
- b. Bloqueo de rama.
- c. Fibrilación auricular.
- d. Presencia de marcapaso en el trazo electrocardiográfico.

Método:

Se analizaron las siguientes variables y su relación con los puntos finales del estudio: la arteria relacionada con el infarto,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

35

la clase Killip K, las arterias con estenosis angiográficamente significativas, la fracción de expulsión y el patrón de relajación del ventrículo izquierdo, el tratamiento primario (ACTP, trombolisis o médico conservador), la variabilidad de la frecuencia cardiaca y el monitoreo electrocardiográfico continuo (SDNN, pNN50, TVS, TVNS y EsVs).

El cateterismo coronario fue realizado dentro de la misma Institución por 5 distintos especialistas, dentro de los siguientes 3.2 ± 2.8 días. Todos los angiogramas coronarios fueron revisados por los responsables del cateterismo evaluando la arteria responsable del infarto y las lesiones angiográficas significativas definidas como estenosis $>$ al 70%.

La fracción de expulsión y patrón de relajación del ventrículo izquierdo fueron evaluados por 3 especialistas, en un equipo

Agilent Sonos 5500, con ecocardiografía bidimensional y doppler, con los métodos convencionales

El análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (SDNN y pNN50) y la presencia de TVS, TVNS y EsVs fueron evaluadas por 2 especialistas en un equipo de monitorización modular Agilent V26 y un Software Zymed 2010 para Windows de Agilent Philips, 72hrs después de su ingreso al servicio de urgencias. Se definió como TVS aquella que permaneciera por más de 30 complejos, TVNS la que tuviera una duración >3 complejos pero <30 , y EV como más de 10 EVs/h.

Todos los pacientes fueron seguidos durante doce meses o hasta su muerte, se elaboró una encuesta que incluía readmisión por insuficiencia cardiaca, reinfarto, muerte o arritmias potencialmente letales la cual fue llenada por el paciente, familiares o el médico tratante. La información de los

pacientes fallecidos durante el estudio fue obtenida de: El médico tratante o certificante de la muerte, notas médicas y familiares.

El punto final del estudio fue la ocurrencia de arritmias potencialmente letales (TV o FV) o muerte súbita. Esta última se definió como la muerte no esperada dentro de la primera hora desde el inicio de los síntomas, en ausencia de cualquier enfermedad no-cardíaca asociada que pudiera relacionarse con la muerte.

Análisis estadístico:

Los pacientes fueron clasificados en dos grupos; grupo I: pacientes en quienes hubiera ocurrido una arritmia potencialmente letal o muerte súbita dentro del periodo de seguimiento. Se asignaron al grupo II aquellos paciente libres

de arritmias potencialmente letales o MS al año de seguimiento.

Los factores de riesgo fueron evaluados de manera univariada mediante un análisis de regresión lineal, y se realizó un análisis de regresión logística para identificar a los predictores independientes. La razón de momios (OR) fue estimada para cada variable correlacionada con puntos finales primarios, asignando un 95% de intervalo de confianza. Se utilizó la χ^2 para establecer relación entre ambos grupos, la prueba pareada de Wilcoxon para las variables ordinales, la t de student para las intervalares se usaron para valorar la diferencias y se aplicó un coeficiente de contingencia para la comparación de la variables nominales. Se efectuó un análisis de Kaplan-Meier para la sobrevida a un año y se realizó una regresión logística multinomial para demostrar la fuerza de la asociación entre las variables intervalares. El análisis

estadístico fue elaborado con el software SPSS® 10.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois).

RESULTADOS

La población en estudio consistió de 107 pacientes (80 hombres 75% y 27 mujeres 25%), con una edad media 64.19 ± 13.9 años, que cumplieron con los diagnósticos de inclusión descritos, entre mayo del año 2000 y junio del 2001, el tiempo de presentación desde el inicio de los síntomas hasta la llegada a la UCCE fue de 343.74 ± 437.78 mins con un rango de 60 a 3230mins, 6 (5.6%) dentro de la primera hora desde el inicio de los síntomas, 64 (59.8%) entre la primera y la cuarta hora, 31 (29%) entre la cuarta y la duodécima y los 6 pacientes restantes (5.6%) acudieron después de 12 hrs. Fig. 4. El tratamiento primario fue elegido por el médico responsable: 73 pacientes (68%) fueron llevados ACTP primaria, mientras que 12 (11.2%) se eligieron para terapia trombolítica, 22 pacientes (20%) fueron asignados para terapia médica conservadora. Las características demográficas se resumen en la tabla 2.

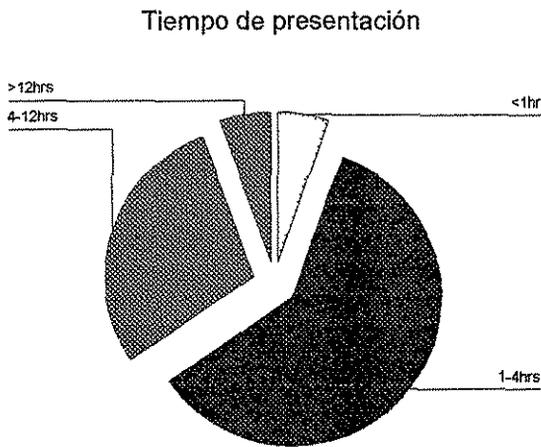


Fig. 4.

Todos los pacientes (107) fueron seguidos durante un año, se documentaron 9 (8.4%) eventos de muerte súbita, en 4 de ellos se tuvieron registros electrocardiográficos previos a la muerte que demostraban fibrilación ventricular, ningún paciente sobrevivió a dicho evento. Cinco (4.7%) de los pacientes presentaron los puntos finales primarios dentro de los siguientes 30 días posteriores al IAM, un paciente (0.9%), entre el primer y el tercer mes, dos pacientes (1.9%) entre el tercero

y el sexto mes y el último paciente (0 9) entre el sexto y el noveno mes.

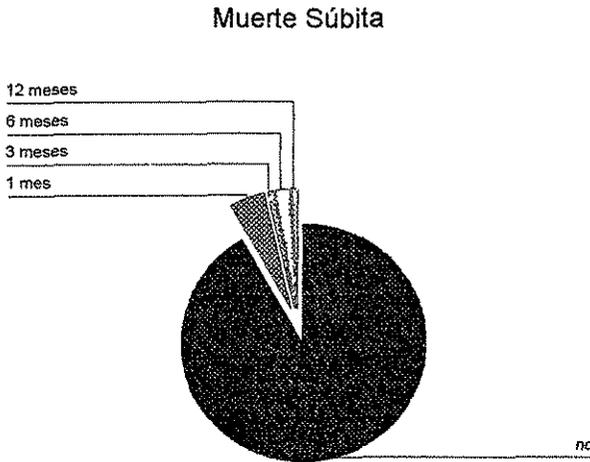


Fig. 5.

La mortalidad total de los 107 pacientes fue de 16 (14.9%), 7 (6.5%) no atribuibles a muerte súbita. Se documentaron las siguientes causas: tromboembolia pulmonar (n=1), falla cardiaca congestiva (n=2), eventos vasculares cerebrales (n=2), ruptura de aneurisma aórtico abdominal (n=1), carcinoma de cabeza de páncreas (n=1) y accidente vascular mesentérico (n=1).

YESIS CON
FALLA DE ORIGEN

23

Las características generales entre ambos grupos fueron similares a excepción de la edad (60.89 ± 16.71 vs 73.1 ± 11.38 , $p=0.044$) y la prevalencia de insuficiencia renal (5.1 vs 55.6% $p=0.0001$) tabla 2.

Tabla 2.	Grupo I	Grupo II	Totales	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Sexo				
Masculino	74 (75.5%)	6 (67.7%)	80 (74.8)	0.55
Femenino	24 (24.5)	3 (33.3)	27 (25.2)	
Edad	60.89 ± 16.71	73.1 ± 11.38	64.19 ± 13.9	0.044
HAS	55(56.5)	4 (44.4)	59 (55.1)	0.37
DM	33 (33.7)	55 (55.6)	38 (35.5)	0.17
IM	20 (20.4)	3 (33.3)	23 (21.5)	0.98
IRC	5 (5.1)	5(55.6)	10 (9.3)	0.0001
Tab	66 (67.3)	6 (66.7)	72 (67.3)	0.66

Al analizar los factores de riesgo de manera univariada se encontraron diferencias significativas entre los grupos en: la clase KK IV (2.0 vs 33.3%, $p < 0.001$) Fig. 8., la enfermedad trivascular (8.2 vs 55.6%, $p < 0.001$), el patrón de relajación tipo restrictivo (6.1 vs 33.3%, $p = 0.005$; OR 7.66 [1.52-38.48]), la

TVS (6.1 vs 44.4%, $p = 0.004$; OR 7.76[2.47-24.32]), la TVNS (32.7 vs 66.7%, $p = 0.041$; OR 3.63 [0.96-13.70]) y la SDNN <50 (77.8 vs 30.6%, $p = 0.004$, OR 7.9 [1.55-40.45]), mientras que el valor promedio de la SDNN también fue significativamente distinto en ambos grupos (77.44±26.13 vs 37.33±13.33, $p = 0.008$). Así mismo se encontraron diferencias a favor del grupo I, el tratamiento con angioplastia (79.6 vs 44.4%, $p = 0.017$ OR 4.87[1.198-19.84]), la colocación de stent (75.5 vs 44.4%, $p = 0.045$; OR 3.85 [0.957-15.521]) y el patrón de relajación tipo relajación anormal (74.5 vs 33.3%, $p = 0.009$; OR 4.9 [1.3-18.38]). Tabla 3-4.

Tabla 3.

	Grupo I	Grupo II	p	Totales
Killip K				
I	38 (38.8)	2 (22.2)	0.326	40 (37.4)
II	40 (40.8)	3 (33.3)	0.661	43 (40.2)
III	18 (18.4)	1 (11.1)	0.586	19 (17.8)
IV	2 (2.0)	3 (33.3)	0.002	5 (4.7)
Tiempo	593.33 ± 959.74	857.77 ± 911.57	0.577	343.7 ± 437.7
Tx primario				
Trombolisis	11 (11.2)	1 (11.1)	0.99	12 (11.2)
ACTP	69 (70.4)	4 (44.4)	0.11	73 (68.2)
Médico C.	18 (18.4)	4 (44.4)	0.64	22 (20.6)
Art. Responsable				
DA	48 (49.0)	6 (66.7)	0.25	54 (50.5)

CD	28 (28.6)	1 (11.1)	0.24	29 (27.1)
Cx	22 (22.4)	2 (22.2)	0.99	24 (22.4)
Art. Enfermas				
DA	31 (31.6)	1 (11.1)	0.123	32 (29.9)
CD	13 (13.3)	0 (0)	0.112	13 (12.1)
Cx	13 (13.3)	0 (0)	0.112	13 (12.1)
DA + CD	19 (19.4)	2 (22.2)	0.561	21 (19.6)
DA + Cx	11 (11.2)	1 (11.1)	0.992	12 (11.2)
CD + Cx	3 (3.1)	0 (0)	0.594	3 (2.8)
DA + CD + Cx	8 (8.2)	5 (55.6)	0.004	13 (12.1)
ACTP	78 (79.6)	4 (44.4)	0.031	82 (76.6)
ACTP + Stent	74 (75.5)	4 (44.4)	0.059	78 (72.9)
CRVc	12 (12.2)	0 (0)	0.328	12 (11.2)
FE	44.44 ± 9.8	37.22 ± 12.02	0.264	45.78 ± 9.71
Patrón de Relajación				
Normal	3 (3.1)	0 (0)	0.594	3 (2.8)
Anormal	73 (74.5)	3 (33.3)	0.009	76 (71.0)
Pseudonormal	16 (16.3)	3 (33.3)	0.20	19 (17.8)
Restrictivo	6 (6.1)	3 (33.3)	0.005	9 (8.4)
TVS	6 (6.1)	4 (44.4)	0.004	9 (9.3)
TVNS	32 (32.7)	6 (66.7)	0.041	38 (35.5)
CVPs	56 (57.1)	7 (77.8)	0.20	63 (58.9)
SDNN	77.44 ± 26.13	37.33 ± 13.33	0.008	56.38 ± 18.07
PNN50	16.56 ± 12.13	30.87 ± 10.3	0.549	29.6 ± 10.8

	Grupo I	Grupo II	P	OR	(95% IC)
IRC	5.1	55.6	<0.001	14	3.13-63.05
Killip IV	2.0	33.3	<0.001	24	3.86-38.00
ACTP	75.5	44.4	0.017	4.87	1.19-19.84
Stent	75.5	44.4	0.045	3.85	0.95-15.52
Relajación	74.5	33.3	0.009	4.9	1.3-18.38
Restrictivo	6.1	33.3	0.005	7.66	1.52-38.48
Enf. Trivascular	8.2	55.6	0.001	14	3.13-63.05
TVS	6.1	44.4	0.004	7.76	2.47-24.32
TVNS	32.7	66.7	0.041	3.63	0.96-13.70
SDNN <50	77.8	30.6	0.004	7.9	1.55-40.55

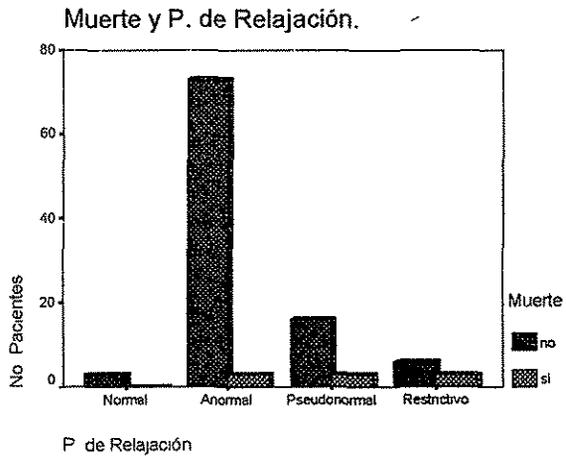


Fig. 6.

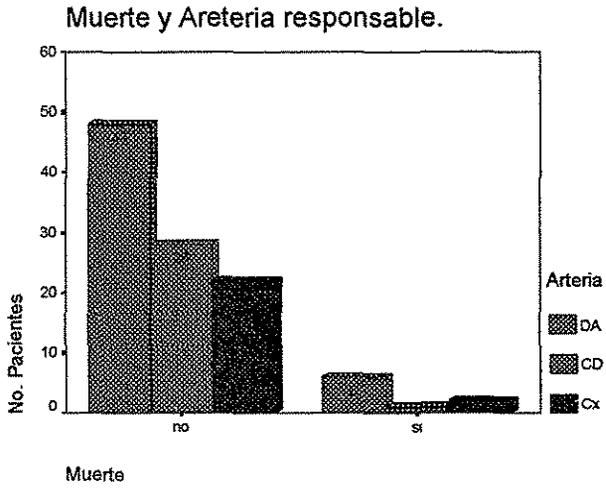


Fig. 7.

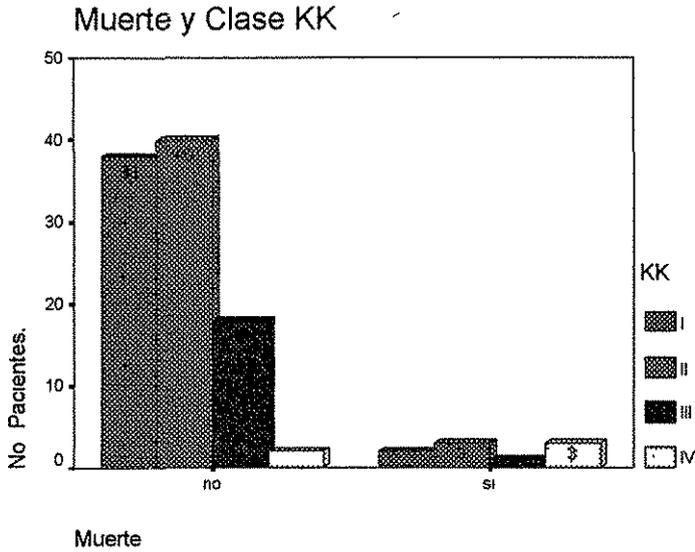


Fig. 8.

El análisis de regresión logística evidenció como predictores independientes a la edad ($p = 0.047$), la insuficiencia renal ($p = 0.001$), el tiempo de presentación ($p = 0.001$), el patrón de relajación del VI ($p = 0.002$), la FEVI ($p = 0.002$), la variabilidad de la FC ($p = 0.001$), la presencia de TVS ($p = 0.001$) y la TVns ($p = 0.042$).

Tabla 5.	Mth	Rsq	d.f.	F	Sigf	b0	b1
SEXO	LGS	.003	105	.34	.563	.8972	.9405
EDAD	LGS	.037	105	4.05	.047	.0189	.8548
HAS	LGS	.004	105	.45	.505	.8000	.9222
IM	LGS	.008	105	.81	.371	.5266	1.0937
DM	LGS	.016	105	1.72	.193	.5426	1.1638
IR	LGS	.231	105	31.62	.001	.3651	1.4187
TAB	LGS	.000	105	1.7E-03	.967	.8012	.9953
TIEMPO	LGS	.151	105	18.65	.001	.0131	.3455
KK	LGS	.034	105	3.69	.057	.8100	.7392
TX1RIO	LGS	.010	105	1.06	.306	.5581	.8990
ARTERIAS	LGS	.025	105	2.72	.102	.5944	.6681
ARTRESP	LGS	.006	105	.58	.446	.5666	1.1315
ACTP	LGS	.053	105	5.89	.017	1.1076	.7838
STENT	LGS	.038	105	4.11	.045	1.0466	.8063
RELAJACI	LGS	.085	105	9.70	.002	.6055	.7567
FE	LGS	.085	105	9.79	.002	.0171	1.2798
SDNN	LGS	.118	105	14.01	.001	.0117	1.5497
PNN50	LGS	.128	105	15.48	.001	.0186	1.8918
TVS	LGS	.134	105	16.18	.001	.4000	1.3042
TVNS	LGS	.039	105	4.25	.042	.4953	1.2659
CVPS	LGS	.014	105	1.44	.233	.6440	1.1538
CRVC	LGS	.012	105	1.23	.269	.5925	.9186

La asociación entre la SDNN, el pNN50 y la FE se muestran en la figura 9 y 10.

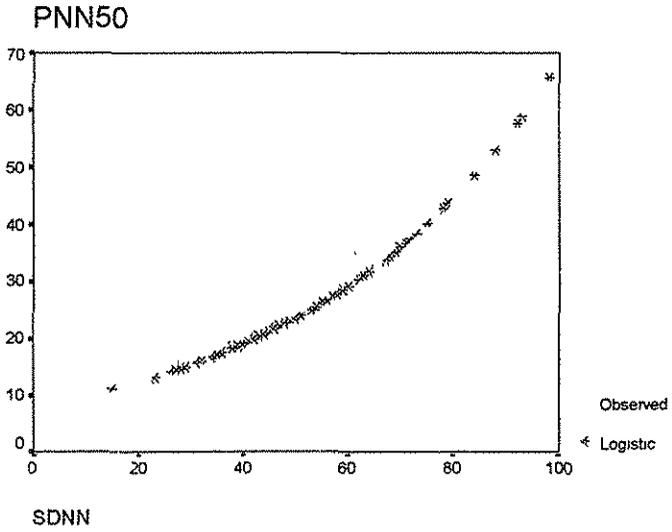


Fig. 9.

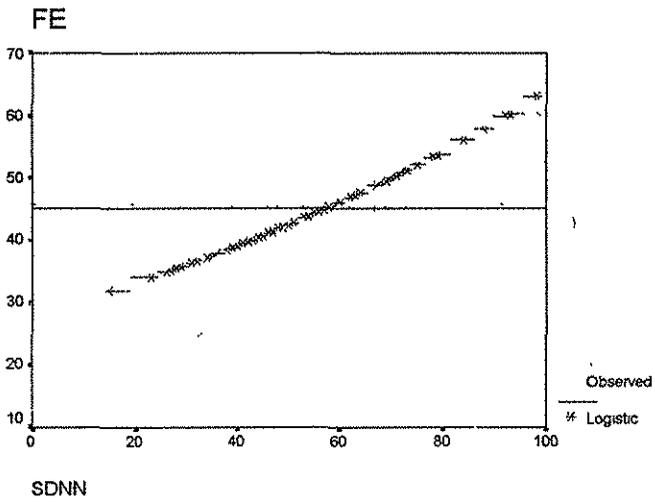


Fig. 10.

Los puntos finales primarios del estudio, se presentaron con mayor frecuencia dentro de los primeros 30 días; en los pacientes con FEVI <40, SDNN <50, pNN50<25, alteraciones en el patrón de relajación, clase Killip K >2 e Insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis; como se muestra en las curvas de Kaplan-Meier, Fig. 11 a 16.

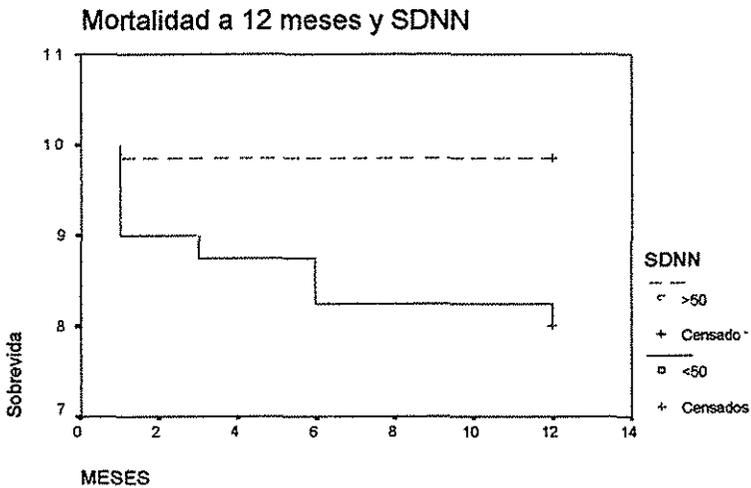


Fig. 11.

YESIS CON
FALLA DE ORIGEN

51

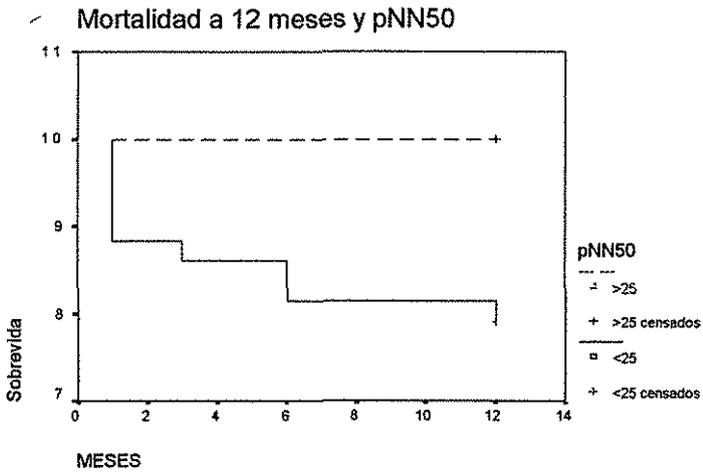


Fig. 12.

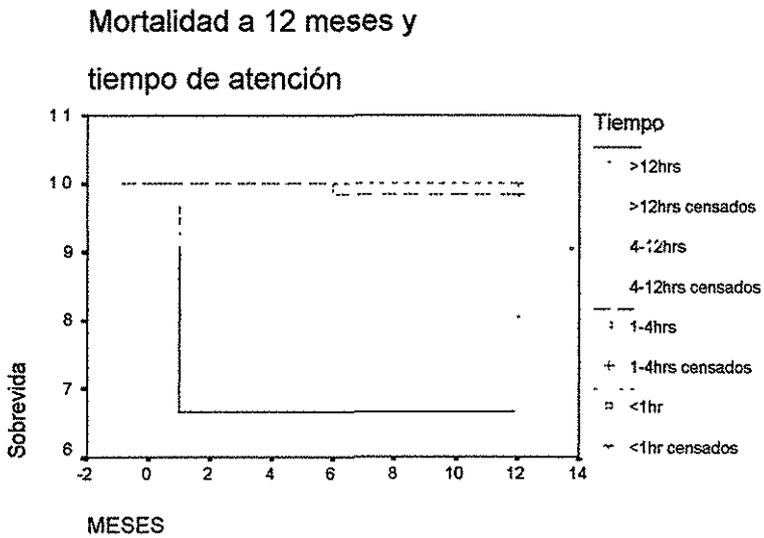


Fig. 13

52

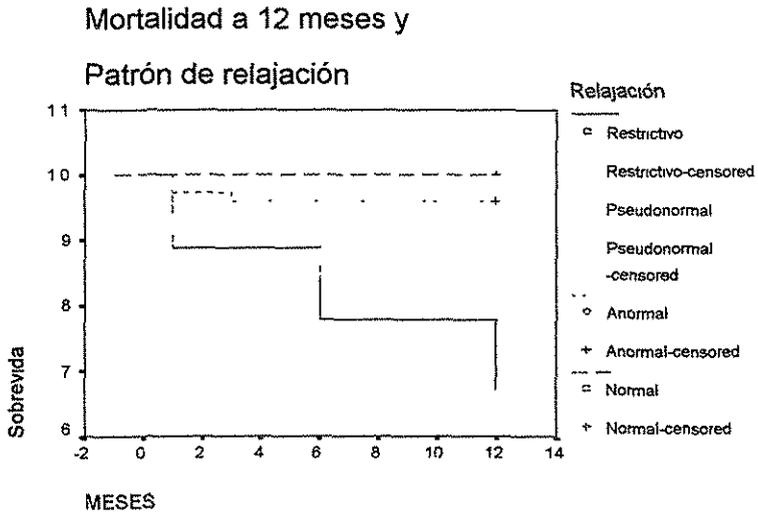


Fig. 14.

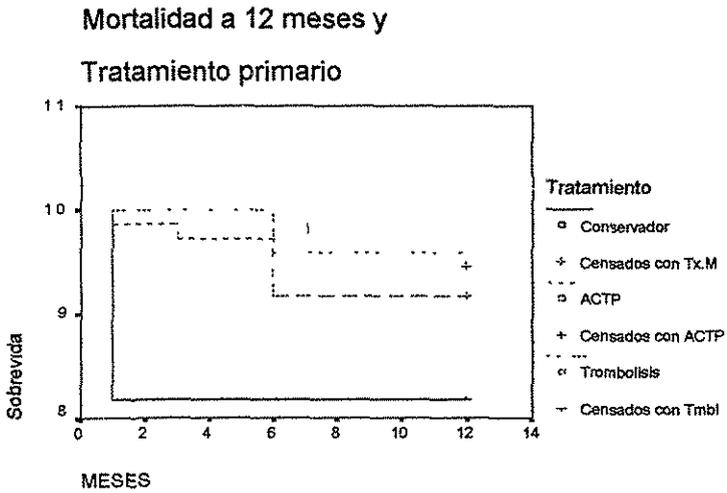


Fig. 15.

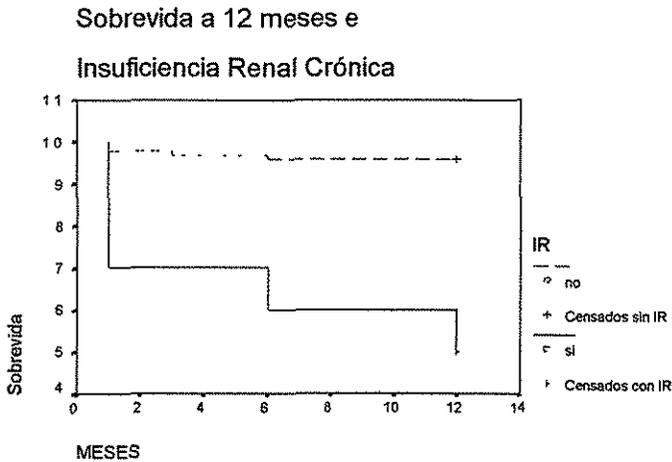


Fig. 16.

La sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN se analizaron individual y colectivamente, para una FE < 40%, SDNN <50, pNN50 <25, patrón de relajación del ventrículo izquierdo tipo restrictivo y taquicardia ventricular no sostenida a fin de mejorar su eficiencia al conjuntarlas como se demuestra en la tabla 5, en la que se observan en orden ascendente de acuerdo a su valor predictivo positivo, Cuando se evaluó un solo factor, la relación entre el VPP y el VPN mas eficiente fue

para el SDNN (40, 98% respectivamente), cuando se conjuntaron dos variables la mejor combinación fue FE y SDNN (46, 97%), tres variables FE, SDNN, relajación restrictiva (50, 94%) y el valor predictivo positivo mas alto se obtuvo cuando se conjuntaron la FE, SDNN, Rel. Restrictiva y KK IV (66 y 91%).

Tabla 5.

	Sens	Esp	VPP	VPN
TVNS	66	67	15	95
PNN50	88	69	23	98
FE	55	87	29	95
SDNN	88	87	40	98
TVNS + SDNN	66	91	42	96
FE + TVNS	50	95	42	98
FE + pNN50	77	90	43	97
FE + SDNN	77	91	46	97
FE + SDNN + TVNS	66	96	50	93
FE + SDNN + Rel.	33	96	50	94
FE + SDNN + Rel.	22	98	.66	92

CONCLUSIONES

Nuestro grupo de estudio difiere de forma importante con respecto al general de la población ya que se trata de un grupo con mayor edad, incidencia de HAS y DM que los reportados en la literatura, algunos ya con eventos coronarios previos al momento de ser incluidos en el estudio; sin embargo, es posible concluir que aún en este grupo selecto, se mantienen algunos factores de riesgo predictivo para el desarrollo de muerte súbita o arritmias potencialmente letales en el año siguiente a la presentación del infarto agudo de miocardio; la clase KK, la FEVI, el patrón de relajación, la TVS, la TVns y la variabilidad de la frecuencia cardíaca fueron importantes predictores tanto en análisis univariado como multivariado.

Así mismo se encontraron algunos factores en contra del desarrollo de los puntos primarios del estudio como: el

CONCLUSIONES

Nuestro grupo de estudio difiere de forma importante con respecto al general de la población ya que se trata de un grupo con mayor edad, incidencia de HAS y DM que los reportados en la literatura, algunos ya con eventos coronarios previos al momento de ser incluidos en el estudio; sin embargo, es posible concluir que aún en este grupo selecto, se mantienen algunos factores de riesgo predictivo para el desarrollo de muerte súbita o arritmias potencialmente letales en el año siguiente a la presentación del infarto agudo de miocardio; la clase KK, la FEVI, el patrón de relajación, la TVS, la TVns y la variabilidad de la frecuencia cardíaca fueron importantes predictores tanto en análisis univariado como multivariado.

Así mismo se encontraron algunos factores en contra del desarrollo de los puntos primarios del estudio como: el

tratamiento con angioplastia y la cirugía de revascularización coronaria.

La mayor incidencia de muerte súbita y arritmias potencialmente letales se presentó durante los 30 días posteriores al IAM; sobre todo, en aquellos pacientes con SDNN <50, pNN50 <25, alteración del patrón de llenado del ventrículo izquierdo tipo restrictivo y pseudonormal, pacientes que acudieron después de 12hrs del inicio de los síntomas y los que se encontraban en programa de hemodiálisis por insuficiencia renal crónica.

Se estableció una correlación estadísticamente significativa entre la FE, pNN50 y el SDNN. La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN se analizaron individual y colectivamente, a fin de mejorar su VPP al conjuntarlas como se ha propuesto en estudios previos, tratando de identificar el

mejor predictor independiente, y la mejor combinación de ellos El SDNN, demostró ser el mejor predictor independiente (VPP 40, VPN 98%) de muerte súbita o arritmias potencialmente letales, cuando se utilizaron dos variables la mejor combinación fue FE y SDNN (46, 97%), tres variables FE, SDNN, Relajación restrictiva (50, 94%) y el valor predictivo positivo mas alto se obtuvo cuando se conjuntaron la FE, SDNN, Rel. Restrictiva y KK IV (66 y 91%).

Nuestros resultados concuerdan con la mayoría de los reportados en la literatura en grupos de población distintos, remarcando la necesidad que existe de estratificar el riesgo de MS en los pacientes postinfarto agudo de miocardio, la mayoría de los predictores, como el SDNN tienen un VPN muy alto y pueden ser utilizados para utilizar medidas de prevención con poco costo y bajo riesgo para el paciente como la utilización de betabloqueadores, sin embargo, si el objetivo es detectar

pacientes candidatos a estudio electrofisiológico o incluso a desfibriladores automáticos implantables se hace indispensable utilizar mas de un predictor a fin de incrementar su valor predictivo positivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marcus FI, Cobb LA, Edwards JE, Kuller L, Moss AJ, Bigger JTJ et al. Mechanism of death and prevalence of myocardial ischemic symptoms in the terminal event after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1988; 61: 8-15.
2. Almendral J, Villacastín J, Arenal A, Ortiz M, Pérez-Castellano N, González S. Arritmias después del infarto de miocardio. En: Delcán JL, editor. Cardiopatía isquémica. Madrid: Ene Ediciones, 1999; 713-748.
3. Andresen D, Bruggemann T, Behrens S, Ehlers C. Risk of ventricular arrhythmias in survivors of myocardial infarction. Pacing Clin Electrophysiol 1997; 20: 2699-2705.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

68

4. Rouleau JL, Talajic M, Sussex B, Potvin L, Warnica W, Davies RF et al. Myocardial infarction patients in the 1990s: their risk factors, stratification and survival in Canada: the Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) Study. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1119-1127.

5. Risk stratification and survival after myocardial infarction. N Engl J Med 1983; 309: 331-336.

6. Mukharji J, Rude RE, Poole WK, Gustafson N, Thomas LJJ, Strauss HW et al. Risk factors for sudden death after acute myocardial infarction: two- year follow-up. Am J Cardiol 1984; 54:31-36.

7. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. N Engl J Med 1988; 319: 385-392.

8. Bigger JTJ, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction *Circulation* 1984; 69: 250-258.

9. Zaret BL, Wackers FJ, Terrin ML, Forman SA, Williams DO, Knatterud GL et al. Value of radionuclide rest and exercise left ventricular ejection fraction in assessing survival of patients after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) phase II study. The TIMI Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 73-79.

10. Gosselink AT, Liem AL, Reiffers S, Zijlstra F. Prognostic value of predischARGE radionuclide ventriculography at rest and exercise after acute myocardial infarction treated with

thrombolytic therapy or primary coronary angioplasty. The Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Clin Cardiol 1998; 21: 254-260

11. Nicod P, Gilpin E, Dittrich H, Chappuis F, Ahnve S, Engler R et al. Influence on prognosis and morbidity of left ventricular ejection fraction with and without signs of left ventricular failure after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1988; 61: 1165-1171.

12. Kober L, Torp-Pedersen C, Elming H, Burchardt H. Use of left ventricular ejection fraction or wall-motion score index in predicting arrhythmic death in patients following an acute myocardial infarction. The TRACE Study Group. Pacing Clin Electrophysiol 1997; 20: 2553-2559.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

63

13. Richards DA, Byth K, Ross DL, Uther JB. What is the best predictor of spontaneous ventricular tachycardia and sudden death after myocardial infarction? *Circulation* 1991; 83: 756-763.

14. Pedretti R, Etro MD, Laporta A, Braga SS, Caru B. Prediction of late arrhythmic events after acute myocardial infarction from combined use of noninvasive prognostic variables and inducibility of sustained monomorphic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1131-1141.

15. De Chillou C, Sadoul N, Bizeau O, Feldmann L, Gazakure E, Ismail M et al. Prognostic value of thrombolysis, coronary artery patency, signal-averaged electrocardiography, left ventricular ejection fraction, and Holter electrocardiographic monitoring for life-threatening ventricular arrhythmias after a

first acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1997; 80: 852-858.

16. Cripps T, Bennett ED, Camm AJ, Ward DE. Inducibility of sustained monomorphic ventricular tachycardia as a prognostic indicator in survivors of recent myocardial infarction: a prospective evaluation in relation to other prognostic variables. J Am Coll Cardiol 1989; 14: 289-296.

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

18. Hohnloser SH, Klingenhoben T, Zabel M, Schopperl M, Mauss O. Prevalence, characteristics and prognostic value

during longterm follow-up of nonsustained ventricular tachycardia after myocardial infarction in the thrombolytic era. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1895-1902.

19. Josephson RA, Papa LA, Brooks MM, Morris M, Akiyama T, Greene HL. Effect of age on postmyocardial infarction ventricular arrhythmias (Holter Registry data from CAST I and CAST II). Cardiovascular Arrhythmia Suppression Trials. Am J Cardiol 1995; 76: 710-713.

20. Marino P, Nidasio G, Golia G, Franzosi MG, Maggioni AP, Santoro E et al. Frequency of predischage ventricular arrhythmias in postmyocardial infarction patients depends on residual left ventricular pump performance and is independent of the occurrence of acute reperfusion. The GISSI-2 Investigators. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 290-295.

21. Dorian P, Langer A, Morgan C, Casella L, Harris L, Armstrong P. Importance of ST-segment depression as a determinant of ventricular premature complex frequency after thrombolysis for acute myocardial infarction. Tissue Plasminogen Activator: Toronto TPAT) Study Group. Am J Cardiol 1994; 74: 419-423.

22. Kostis JB, Byington R, Friedman LM, Goldstein S, Furberg C. Prognostic significance of ventricular ectopic activity in survivors of acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1987; 10: 231-242.

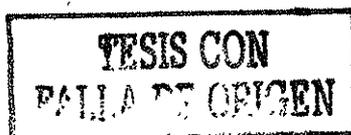
23. Bigger JTJ, Fleiss JL, Rolnitzky LM. Prevalence, characteristics and significance of ventricular tachycardia detected by 24-hour continuous electrocardiographic recordings

in the late hospital phase of acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1986; 58: 1151-1160.

24. Theroux P, Morissette D, Juneau M, de Guise P, Pelletier G, Waters DD. Influence of fibrinolysis and percutaneous transluminal coronary angioplasty on the frequency of ventricular premature complexes. Am J Cardiol 1989; 63: 797-801.

25. Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg JD, Frank CW, Shapiro S. Ventricular premature beats and mortality after myocardial infarction. N Engl J Med 1977; 297: 750-757.

26. Moss AJ, Davis HT, DeCamilla J, Bayer LW. Ventricular ectopic beats and their relation to sudden and nonsudden cardiac death after myocardial infarction. Circulation 1979; 60: 998-1003.



68

27. Ruberman W, Weinblatt E, Goldberg JD, Frank CW, Chaudhary BS, Shapiro S. Ventricular premature complexes and sudden death after myocardial infarction. *Circulation* 1981; 64: 297-305.

28. McClements BM, Adgey AA. Value of signal-averaged electrocardiography, radionuclide ventriculography, Holter monitoring and clinical variables for prediction of arrhythmic events in survivors of acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1419-1427.

29. Touboul P, Andre-Fouet X, Leizorovicz A, Itti R, López M, Sayegh Y et al. Risk stratification after myocardial infarction. A reappraisal in the era of thrombolysis. The Groupe d'Etude du Pronostic de l'Infarctus du Myocarde (GREPI) *Eur Heart J* 1997; 18: 99-107.

30. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, Malik M, Poloniecki J, Bennett ED et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. J Am Coll Cardiol 1991; 18: 687-697.

31. Statters DJ, Malik M, Redwood S, Hnatkova K, Staunton A, Camm AJ. Use of ventricular premature complexes for risk stratification after acute myocardial infarction in the thrombolytic era. Am J Cardiol 1996; 77: 133-138.

32. Hartikainen JE, Malik M, Staunton A, Poloniecki J, Camm AJ. Distinction between arrhythmic and nonarrhythmic death after acute myocardial infarction based on heart rate variability, signal-averaged electrocardiogram, ventricular arrhythmias and

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

70

left ventricular ejection fraction. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 296- 304.

33. Andresen D, Steinbeck G, Bruggemann T, Muller D, Haberl R, Behrens S et al. Risk stratification following myocardial infarction in the thrombolytic era: a two-step strategy using noninvasive and invasive methods. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 131-138.

34. Petretta M, Bianchi V, Pulcino A, Carpinelli A, Valva G, Themistoclakis S et al. Continuous electrocardiographic monitoring for more than one hour does not improve the prognostic value of ventricular arrhythmias in survivors of first acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1994; 73: 139-142.

35. Cheema AN, Sheu K, Parker M, Kadish AH, Goldberger JJ. Nonsustained ventricular tachycardia in the setting of acute

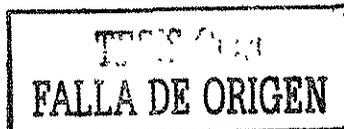
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

myocardial infarction: tachycardia characteristics and their prognostic implications. *Circulation* 1998; 98: 2030-2036.

36. Connolly SJ, Cairns JA. Comparison of one-, six- and 24-hour ambulatory electrocardiographic monitoring for ventricular arrhythmia as a predictor of mortality in survivors of acute myocardial infarction. CAMIAT Pilot Study Group. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial. *Am J Cardiol* 1992; 69: 308-313.

37. Berbari EJ, Scherlag BJ, Hope RR, Lazzara R. Recording from the body surface of arrhythmogenic ventricular activity during the S-T segment. *Am J Cardiol* 1978; 41: 697-702.

38. Simson MB, Untereker WJ, Spielman SR, Horowitz LN, Marcus NH, Falcone RA et al. Relation between late potentials on the body surface and directly recorded fragmented



77

electrograms in patients with ventricular tachycardia. Am J Cardiol 1983; 51: 105-112.

39. Simson MB. Use of signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. Circulation 1981; 64: 235-242.

40. Breithardt G, Cain ME, el-Sherif N, Flowers NC, Hombach V, Janse M et al. Standards for analysis of ventricular late potentials using high-resolution or signal-averaged electrocardiography. A statement by a Task Force Committee of the European Society of Cardiology, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. Circulation 1991; 83:1481-1488.

41. Signal-averaged electrocardiography. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 238-249.

42. El-Sherif N, Denes P, Katz R, Capone R, Mitchell LB, Carlson M et al. Definition of the best prediction criteria of the time domain signal- averaged electrocardiogram for serious arrhythmic events in the postinfarction period. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial/Signal- Averaged Electrocardiogram (CAST/-SAECG) Substudy Investigators. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 908-914.

43. El-Sherif N, Mehra R, Gomes JA, Kelen G. Appraisal of a Low Noise Electrocardiogram. J Am Coll Cardiol 1983; 1: 456-467.

44. Cain ME, Ambos HD, Witkowski FX, Sobel BE. Fast-Fourier transform analysis of signal-averaged electrocardiograms for identification of patients prone to sustained ventricular tachycardia. Circulation 1984; 69: 711-720.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

45. Vázquez R, Caref EB, Torres F, Reina M, Espina A, el-Sherif N. Improved diagnostic value of combined time and frequencydomain analysis of the signal-averaged electrocardiogram after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 385-394.

46. Copie X, Hnatkova K, Staunton A, Camm AJ, Malik M. Spectral turbulence versus time-domain analysis of signal-averagedECG used for the prediction of different arrhythmic events in survivors of acute myocardial infarction. J Cardiovasc Electrophysiol 1996; 7: 583-593.

47. Vázquez R, Caref EB, Torres F, Reina M, Huet J, Guerrero JA, et al. Comparison of the new acceleration spectrum analysis with other time- and frequency-domain analyses of the

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

signalaveraged electrocardiogram. Eur Heart J 1998; 19: 628-637.

48. Reinhardt L, Makijarvi M, Fetsch T, Montonen J, Sierra G, Martínez-Rubio A et al. Predictive value of wavelet correlation functions of signal-averaged electrocardiogram in patients after anterior versus inferior myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 53-59.

49. Haberl R, Jilge G, Pulter R, Steinbeck G. Comparison of frequency and time domain analysis of the signal-averaged electrocardiogram in patients with ventricular tachycardia and coronary artery disease: methodologic validation and clinical relevance. J Am Coll Cardiol 1988; 12: 150-158.

50. Kuchar DL. Signal-averaged electrocardiogram in the assessment of cardiac arrhythmias. En: Podrid PJ, Kowey P,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

editores. Cardiac Arrhythmia mechanisms, diagnosis and management. Baltimore: Willian and Wilkins, 1995: 247-257.

51. McGuire M, Kuchar D, Ganis J, Sammel N, Thorburn C. Natural history of late potentials in the first ten days after acute myocardial infarction and relation to early ventricular arrhythmias. Am J Cardiol 1988; 61: 1187-1190.

52. El-Sherif N, Ursell SN, Bekheit S, Fontaine J, Turitto G, Henkin R et al. Prognostic significance of the signal-averaged ECG depends on the time of recording in the postinfarction period. Am Heart J 1989; 118: 256-264.

53. De Chillou C, Rodríguez LM, Doevendans P, Loutsidis K, Van den Dool A, Metzger J et al. Factors influencing changes in the signal-averaged electrocardiogram within the first year after a first myocardial infarction. Am Heart J 1994; 128: 263-270.

54. Gomes JA, Winters SL, Martinson M, Machac J, Stewart D, Targonski A. The prognostic significance of quantitative signalaveraged variables relative to clinical variables, site of myocardial infarction, ejection fraction and ventricular premature beats: a prospective study. J Am Coll Cardiol 1989; 13: 377-384.

55. Breithardt G, Borggrefe M, Karbenn U, Abendroth RR, Yeh HL, Seipel L. Prevalence of late potentials in patients with and without ventricular tachycardia: correlation with angiographic findings. Am J Cardiol 1982; 49: 1932-1937.

56. Denes P, el-Sherif N, Katz R, Capone R, Carlson M, Mitchell LB et al. Prognostic significance of signal-averaged electrocardiogram after thrombolytic therapy and/or angioplasty during acute myocardial infarction (CAST substudy). Cardiac

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Arrhythmia Suppression Trial (CAST) SAECC Substudy Investigators. Am J Cardiol 1994; 74: 216-220.

57. Steinberg JS, Hochman JS, Morgan CD, Dorian P, Naylor CD, Theroux P et al. Effects of thrombolytic therapy administered 6 to 24 hours after myocardial infarction on the signal-averaged ECG. Results of a multicenter randomized trial. LATE Ancillary Study Investigators. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy. Circulation 1994; 90: 746-752.

58. Vatterott PJ, Hammill SC, Bailey KR, Wiltgen CM, Gersh BJ. Late potentials on signal-averaged electrocardiograms and patency of the infarct-related artery in survivors of acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1991; 17: 330-337.

59. Kuchar DL, Thorburn CW, Sammel NL. Prediction of serious arrhythmic events after myocardial infarction: signal-averaged

ESTABLISHED IN DATA
DE LA INSTITUCION

electrocardiogram, Holter monitoring and radionuclide ventriculography. J Am Coll Cardiol 1987; 9: 531-538.

60. Gomes JA, Winters SL, Stewart D, Horowitz S, Milner M, Barreca P. A new noninvasive index to predict sustained ventricular tachycardia and sudden death in the first year after myocardial infarction: based on signal-averaged electrocardiogram, radionuclide ejection fraction and Holter monitoring. J Am Coll Cardiol 1987; 10: 349-357.

61. Denniss AR, Richards DA, Cody DV, Russell PA, Young AA, Cooper MJ et al. Prognostic significance of ventricular tachycardia and fibrillation induced at programmed stimulation and delayed potentials detected on the signal-averaged electrocardiograms of survivors of acute myocardial infarction. Circulation 1986; 74: 731-745.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

62. Malik M, Kulakowski P, Odemuyiwa O, Poloniecki J, Staunton A, Millane T et al. Effect of thrombolytic therapy on the predictive value of signal- averaged electrocardiography after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1992; 70: 21-25.

63. Cripps T, Bennett ED, Camm AJ, Ward DE. High gain signal averaged electrocardiogram combined with 24 hour monitoring in patients early after myocardial infarction for bedside prediction of arrhythmic events. Br Heart J 1988; 60: 181-187.

64. Lown B, Verrier RL. Neural activity and ventricular fibrillation. N Engl J Med 1976; 294: 1165-1170.

65. Lown B, DeSilva RA. Roles of psychologic stress and autonomic nervous system changes in provocation of ventricular premature complexes. Am J Cardiol 1978; 41: 979-985.

TF SIS CON
FALLA DE ORIGEN

81

66. Cripps TR, Malik M, Farrell TG, Camm AJ. Prognostic value of reduced heart rate variability after myocardial infarction: clinical evaluation of a new analysis method. Br Heart J 1991; 65: 14-19.

67. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Eur Heart J 1996; 17: 354-381.

68. Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction. Circulation 1993; 88: 927-934.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

87

69. Bigger JTJ, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164-171.

70. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JTJ, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-262.

71. Odemuyiwa O, Malik M, Farrell T, Bashir Y, Poloniecki J, Camm J. Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68: 434-439.

72. Odemuyiwa O, Malik M, Farrell T, Bashir Y, Staunton A, Poloniecki J et al. Multifactorial prediction of arrhythmic events after myocardial infarction. Combination of heart rate variability and left ventricular ejection fraction with other variables. Pacing Clin Electrophysiol 1991; 14: 1986-1991.

73. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. Med J Aust 1978; 2: 52-53.

74. Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, Autret ML, Fauchier JP. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: characteristics and prognostic value. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1009-1014.

75. Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, Fauchier JP. Prognostic value of heart rate variability for sudden death and major

YESIS CON
FALLA DE ORIGEN

84

arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1203-1207.

76. Masaoka S, Lev-Ran A, Hill LR, Vakil G, Hon EH. Heart rate variability in diabetes: relationship to age and duration of the disease. Diabetes Care 1985; 8: 64-68.

77. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. Ann Intern Med 1980; 92: 308-311.

78. Johnson RH, Robinson BJ. Mortality in alcoholics with autonomic neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988; 51: 476-480.

79. Bigger JTJ, Kleiger RE, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC, Miller JP. Components of heart rate variability measured

during healing of acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1988; 61:208-215.

80. Camm AJ, Fei L. Risk stratification following myocardial infarction: heart rate variability and other risk factors. En: Malik M, Camm AJ, editores. Heart rate variability. Armonk, NY: Futura, 1995; 369-392.

81. Elliott Antman, Jean-Pierre Bassand, Werner Klein, Magnus Ohman, Jose Luis Lopez Sendon, Lars Rydén, Maarten Simoons, Michal Tendera **Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction : The Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee**□□A list of contributors to this ESC/ACC Consensus Document is provided in Appendix

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

86

B. [ACC news]*Journal of the American College of Cardiology*,
36: 3: 959-96ACC/AHA ESC AMI redefined J Am Coll Cardiol
2000.