

Muerte súbita (VIII)

Muerte súbita isquémica: análisis crítico de los marcadores de riesgo

Gustavo Lopera^a, Heikki V. Huikuri^b, Timo H. Makikallio^b, Agustín Castellanos^a y Robert J. Myerburg^a

Division of Cardiology. ^aUniversity of Miami School of Medicine. ^bUniversity of Oulu. EE.UU.

La enfermedad coronaria es responsable de un 75-80% de los casos de muerte súbita en la mayoría de países industrializados. Los factores de riesgo de muerte súbita pueden dividirse en marcadores de enfermedad estructural cardíaca y marcadores de acontecimientos fisiológicos anormales. No están bien definidas las estrategias de prevención primaria de muerte súbita. El uso sistemático de marcadores de riesgo para identificar poblaciones en riesgo de muerte súbita podría ayudar a establecer medidas de prevención primaria en la práctica clínica diaria. En este artículo se revisan diferentes métodos de estratificación de riesgo mediante análisis de la fracción de eyección, arritmias ventriculares, variabilidad de frecuencia cardíaca, sensibilidad de barorreflejo, dispersión de la repolarización y estudios electrofisiológicos.

Palabras clave: Muerte súbita. Isquemia. Factores de riesgo.

(Rev Esp Cardiol 2000; 53: 568-578)

Ischemic Sudden Cardiac Death: Critical Analysis of Risk Markers

Coronary artery disease is responsible for approximately 75-80% of sudden cardiac deaths in most industrialized countries. Risk factors can be divided in those which suggest structural heart disease and those reflecting abnormal physiological markers. Therapeutic strategies for primary prevention of sudden cardiac death require careful scrutiny. The systematic use of risk markers to identify and stratify high risk groups may be of help to establish primary prevention measures in daily practice. Different methods to stratify risk factors using ejection fraction, ventricular arrhythmias, heart rate variability, baroreflex sensitivity, and dispersion of repolarization are discussed in this article.

Key words: Sudden cardiac death. Ischemia. Risk factors.

(Rev Esp Cardiol 2000; 53: 568-578)

INTRODUCCIÓN

La enfermedad coronaria (EC) es responsable del 75-80% de los casos de muerte súbita (MS). En la mayoría de los estudios, el 50% de las muertes relacionadas con EC son súbitas e inesperadas¹. Los pacientes que sobreviven a una MS presentan una alta tasa de recurrencia, del 45 al 60% en los 2 años siguientes^{2,3}.

La mayoría de los casos de MS son causados por taquicardia o fibrilación ventricular (TV/FV). Sin embargo, la proporción exacta de MS debidas a taquiarritmias no se conoce, ya que una tercera parte de los casos de MS se producen sin testigos y en una alta proporción de los que son observados por testigos no se dispone de electrocardiograma durante el episodio^{1,4}.

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

Correspondencia: Dr. G. Lopera.
Division of Cardiology (D-62).
University of Miami School of Medicine.
P.O. Box 016960.
Correo electrónico: Lopera@aol.com

En general, existe una buena concordancia entre factores de riesgo de EC y MS. Los factores de riesgo tradicionales identifican a pacientes con riesgo de desarrollar la enfermedad responsable de MS, y no los episodios fisiopatológicos que conducen a la MS¹. La predicción del riesgo de MS ha sido un reto para los médicos. Se han utilizado varios métodos para tratar de estratificar a los pacientes en riesgo, basados en el uso de marcadores de riesgo.

Estos marcadores de riesgo de MS pueden clasificarse en marcadores de enfermedad estructural cardíaca y de episodios fisiopatológicos anormales. El uso de estos marcadores puede ayudar a conseguir una mejor estratificación del riesgo de MS.

Basándose en los resultados de cuatro estudios multicéntricos (AVID, CASH, CIDS y Dutch trail), los desfibriladores implantables tienen una indicación de clase I para la prevención secundaria de la MS⁴.

No están bien establecidas las estrategias de prevención primaria de la MS, que deben basarse en métodos de estratificación de riesgo, especialmente con el uso de marcadores de riesgo de MS.

ABREVIATURAS

AV: arritmia ventricular.
 CVP: contracción ventricular prematura (extrasístole).
 EC: enfermedad coronaria.
 EKG/ECG: electrocardiograma.
 EFF: estudio electrofisiológico.
 FC: frecuencia cardíaca.
 FE: fracción de eyección.
 FR: factor de riesgo.
 FV: fibrilación ventricular.
 HRV: heterogeneidad de repolarización ventricular.
 IM: infarto de miocardio.
 MS: muerte súbita.
 QTd: dispersión del intervalo QT.
 SAEKG: señal electrocardiográfica promediada.
 SBR: sensibilidad de barorreceptor.
 SDNN: desviación estándar de intervalos NN (RR).
 TV: taquicardia ventricular.
 TVNS: taquicardia ventricular no sostenida.
 VFC: variabilidad de frecuencia cardíaca.
 VP: valor predictivo.

ISQUEMIA

Una de las consecuencias de la isquemia es el incremento del potasio (K^+) extracelular, lo que eleva el potencial de membrana en reposo. Esta despolarización de la membrana inactiva la entrada rápida de Na^+ durante la fase 0 del potencial de acción, causando un descenso en la amplitud, la duración y la velocidad de aceleración del potencial de acción⁵⁻⁷.

La heterogeneidad de la acumulación extracelular de K^+ y los efectos de la isquemia sobre los canales de K^+ (Ito e $I_{k_{ap}}$) producen una falta de homogeneidad de diferentes variables electrofisiológicas: período refractario, potencial de membrana en reposo, excitabilidad y tiempos de conducción, lo que favorece el comienzo de arritmias por reentrada⁶⁻⁹.

La isquemia y el IM causan alteraciones en el tono simpático y parasimpático del corazón, a causa de lesiones neuronales y de trastornos metabólicos. Esta denervación puede iniciarse pocos minutos después del comienzo de la agresión isquémica, lo que aumenta la heterogeneidad de la repolarización ventricular y predispone al desarrollo de arritmias⁶.

Las isquemias aguda, aguda-crónica y crónica favorecen el inicio de las arritmias ventriculares. El IM causa alteraciones electrofisiológicas permanentes que predisponen a presentar una inestabilidad eléctrica con o sin episodios recurrentes de isquemia^{10,11}.

En pacientes afectados de MS isquémica, se han comunicado casos de EC con estenosis de, al menos, el 75% en el 40-85% de los casos¹².

En casos de MS isquémica, Davies et al han referido que se encuentran trombos intraintimales y/o intramurales en el 73-95% de los casos. Davies et al también encontraron que el hallazgo angiográfico *post mortem* más frecuente consiste en placas ateroscleróticas con una morfología similar a la de las placas encontradas en pacientes con angina inestable^{13,14}.

En el estudio CASS, entre los 761 casos de MS, el 51% tenían enfermedad de 3 vasos y el 28% presentaban enfermedad de 2 vasos, lo que indica una correlación entre la gravedad de la EC y el riesgo de MS^{15,16}.

En el mismo estudio, entre los 11.583 pacientes tratados farmacológicamente, aquellos con isquemia inducida con ejercicio presentaron una mortalidad cinco veces mayor en los 7 años de seguimiento, lo que sugiere una correlación entre isquemia recurrente y riesgo de muerte¹⁷.

Deedwania et al hallaron un incremento significativo de la mortalidad cardíaca en pacientes con EC e isquemia silente durante la monitorización con Holter frente a aquellos que no presentaron isquemia silente durante 2 años de seguimiento (el 24 frente al 8%; $p = 0,023$)¹⁸.

En otros estudios, Bayés de Luna y Pepine encontraron que la incidencia de cambios del segmento ST en pacientes afectados de MS, durante la monitorización con Holter, fue del 12,6 y del 52%, respectivamente. Sin embargo, la verdadera incidencia de estos cambios en el segmento ST no se conoce ya que en los estudios Holter habitualmente se utilizan tres canales o menos^{6,19,20}.

La MS, la isquemia miocárdica, las arritmias ventriculares, la repolarización ventricular y el tono autonómico presentan similares patrones de variación circadiana, con un pico de incidencia entre las 07.00 y las 11.00 h. Probablemente, fluctuaciones en el tono simpático y/o en el tono parasimpático influyen en sentido negativo o positivo en los episodios de isquemia y de arritmias ventriculares^{8,21}.

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Existe una correlación estrecha entre el sistema nervioso autónomo, la isquemia y la MS.

La isquemia produce la activación de las fibras simpáticas y parasimpáticas mediante una activación de quimio y mecanoreceptores.

En el caso de la isquemia aguda, el predominio de la actividad simpática facilita el inicio de arritmias ventriculares, mientras que un predominio de la actividad parasimpática puede ejercer un efecto antiarrítmico^{22,23}.

En experimentos llevados a cabo con animales, Schwartz et al encontraron que perros con tendencia a

TABLA 1. Resumen de los más importantes estudios en los que se ha utilizado la variabilidad de la frecuencia cardíaca como marcador de riesgo de muerte súbita

Estudio	Población (n.º de pacientes)	Objetivo	Hallazgos
Kleiger et al ³⁸	808 post-IM	Mortalidad general (n = 127)	5,3% ↑ en mortalidad cuando SDNN < 50 frente a > 100 ms
Bigger et al ³³	715 post-IM	Mortalidad cardíaca	2-5 ↑ riesgo relativo de mortalidad en pacientes con ↓ VFC
Farrell et al ⁶⁰	416 post-IM	Episodios arrítmicos (n = 24)	VFC < 20 ms fue un predictor significativo de episodios arrítmicos
Bigger et al ³⁴	331 > 1 año post-IM	Mortalidad general (n = 30)	2,5-5,6 ↑ riesgo relativo de mortalidad en pacientes con ↓ VFC
Algra et al ⁴⁵	6.693 con síntomas variados	Muerte súbita cardíaca (n = 230)	4,1 ↑ riesgo de muerte súbita cuando SDNN < 25 frente a > 40 ms
Zuanetti et al ⁴⁴	567 post-IM	Mortalidad general (n = 52)	2,8-3,5 ↑ riesgo relativo de mortalidad en pacientes con ↓ FVC
Hartikainen et al ³⁵	575 post-IM	Mortalidad cardíaca (n = 47)	↓ VFC fue un predictor independiente de muerte cardíaca arrítmica y no arrítmica (p < 0,001)
Nolan et al ³⁶	433 con fallo cardíaco	Mortalidad general (n = 54)	SDNN > 100 ms tuvieron un 5,5% mortalidad anual frente a 51,4% cuando SDNN < 50
La Rovere et al ⁵⁶	1.284 post-IM	Mortalidad cardíaca (n = 44)	SDNN < 70 ms tuvieron 3,2 ↑ riesgo de mortalidad (p < 0,0001)
Fauchier et al ³⁷	116 con miocardiopatía dilatada	Episodio arrítmicos	SDNN < 100 ms fue un predictor independiente de episodios arrítmicos (p < 0,02)

Abreviaturas: ver cuadro de la página 569.

TABLA 2. Resumen de los más importantes estudios en los que se ha utilizado la sensibilidad del barorreceptor como marcador de riesgo de muerte súbita

Estudio	Población (n.º de pacientes)	Objetivo	Hallazgos
La Rovere et al ⁵³	78 post-IM	Mortalidad cardíaca (n = 7)	Mortalidad del 3% en pacientes con SBR > 3 frente al 50% en pacientes con SBR < 3 ms/h
Farrell et al ⁵⁴	68 post-IM	Episodios arrítmicos	SBR fue el predictor más significativo de inducibilidad de TV
Farrell et al ⁵⁵	122 post-IM	Episodios arrítmicos (n = 10)	SBR < 3 tuvo el riesgo relativo más alto para episodios arrítmicos (23,1) frente a 10,1 debido a ↓ VFC
La Rovere et al ⁵⁶	1.284 post-IM	Mortalidad cardíaca (n = 44)	2,8 ↑ riesgo de mortalidad cuando SBR ≤ 3 ms/mmHg (p < 0,0001)

Abreviaturas: ver cuadro de la página 569.

fibrilación ventricular, durante un test de ejercicio y oclusión coronaria, tenían un incremento de la frecuencia cardíaca antes del inicio de la fibrilación ventricular, mientras que aquellos perros resistentes presentaban un descenso de la frecuencia cardíaca, lo que sugiere la existencia de reflejos autónomos opuestos entre animales susceptibles y resistentes²³.

La isquemia y la IM causan alteraciones de la neurotransmisión creando áreas de denervación transitoria o permanente. Las áreas de denervación simpática presentan una importante sensibilidad a las catecolaminas, lo que lleva a un descenso en el umbral de fibrilación y a que se incremente la susceptibilidad a desarrollar arritmias ventriculares en condiciones de tono simpático aumentado^{12,24-26}.

A causa de la distribución anatómica de las fibras vagales y simpáticas, la isquemia subendocárdica afecta principalmente a las fibras vagales, lo que también puede ser un factor arritmogénico^{24,27}.

VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA (VFC)

En condiciones de reposo, predomina el tono vagal y las variaciones de la frecuencia cardíaca dependen

primordialmente de la modulación de la actividad vagal. La VFC es un indicador no invasivo del tono vagal^{28,29}.

La VFC permite el estudio no invasivo de la dinámica de ciclo cardíaco. Se ha postulado que cambios en la geometría del corazón a causa de áreas de necrosis pueden incrementar la actividad de fibras aferentes simpáticas, lo que atenuaría la actividad parasimpática y causaría un cambio del tono autónomo dominante en condiciones basales^{28,30}.

De igual manera, existen evidencias de que la VFC se encuentra disminuida en pacientes con EC y que esta reducción se correlaciona con la gravedad de la enfermedad valorada angiográficamente^{31,32}. En numerosos estudios se han evaluado los cambios observados en la VFC en diferentes estadios clínicos de la cardiopatía isquémica^{33-38,44,45,56,60} (tablas 1-5).

Entre 808 pacientes post-IM, participantes en el estudio MPIP, una SDNN inferior a 50 ms se asoció con una mortalidad cuatro veces mayor que en el grupo con SDNN superior a 100 ms (el 34 frente al 9%; p < 0,0001). En el mismo estudio, la VFC fue un indicador pronóstico independiente, que ofreció información pronóstica adicional a la obtenida de la fracción de eyección (FE) y de la frecuencia de arritmias ventricu-

TABLA 3. Resumen de los más importantes estudios en los que se ha utilizado la dispersión del QT como marcador de riesgo de muerte súbita

Estudio	Población (n.º de pacientes)	Objetivo	Estudios
Perkiomaki et al ⁷⁷	94 con EC y TV/FV	Episodios arrítmicos	Dispersión del intervalo QT fue significativamente más alta en pacientes post-IM con TV/FV que en controles similares
Zareba et al ⁷⁹	936 con EC	Muerte relacionada con arritmia (n = 17)	Dispersión del JTc y JT se asoció significativamente con mortalidad cardíaca
Glancy et al ⁸⁷	266 post-IM	Mortalidad general (n = 163)	Dispersión del intervalo QT fue significativamente más alta en pacientes con MS que en supervivientes o con fallo cardíaco progresivo
Barr et al ⁷⁸	44 con miocardiopatía isquémica	Mortalidad cardíaca (n = 19)	Dispersión del intervalo QT fue significativamente más alta en pacientes con MS que en supervivientes o con fallo cardíaco progresivo
Van de Loo et al ⁷⁶	77 post-IM	—	Dispersión del intervalo QT fue significativamente más alta en IM + FV frente IM – FV (p < 0,0001) y en IM frente a controles y en normales (p < 0,0001)
Darbar et al ⁷⁵	49 con enfermedad vascular periférica	Mortalidad general	Dispersión del intervalo QT > 60 ms tuvo una sensibilidad y especificidad el 92 y del 81% en la predicción de mortalidad cardíaca
De Bruyne et al ⁸⁰	5.812 > 55 años	Mortalidad general (n = 563)	Dispersión del intervalo QT > 60 ms fue el más importante factor predictivo de mortalidad cardíaca
Zabel et al ⁸¹	280 post-IM	Episodios arrítmicos (n = 30)	Ninguno de los índices de dispersión del intervalo QT tuvo diferencias significativas entre pacientes con y sin episodios cardiovasculares

Abreviaturas: ver cuadro de la página 569.

TABLA 4. Resumen de los más importantes estudios en los que se han utilizado las contracciones ventriculares prematuras y la taquicardia ventricular no sostenida como marcadores de riesgo de muerte súbita

Estudio	Población (n.º de pacientes)	Objetivo	Estudios
Ruberman et al ⁶⁶	1.739 post-IM	Mortalidad general y cardíaca	Más alta probabilidad de MS y otras muertes cardíacas en pacientes con CVP complejas
Weaver et al ⁶⁷	141 con EC y FV	MS (n = 32)	2,3 riesgo relativo de paro cardíaco en pacientes con CVP complejas
Bigger et al ⁶⁴	766 post-IM	Mortalidad general y cardíaca (n = 178)	CVP apareadas y TVNS se asociaron con 3-6 veces ↑ mortalidad
Echt et al ⁷²	857 post-IM (CAST)	Episodios arrítmicos (n = 89)	↑ muerte arrítmica con encainida/flecainida frente a placebo, p = 0,0004
Hallstrom et al ⁶⁸	360 post-IM	Mortalidad general	La rata de CVP/h fue altamente predictiva de mortalidad 1 año después del IM
Maggioni et al ⁶⁹	8.676 post-IM (GISSI-2)	Mortalidad general y MS (n = 256)	Riesgo relativo de 1,6 y 2,2 de mortalidad general y MS en pacientes con frecuentes CVP. La TVNS no se asoció con pronóstico adverso
Doval et al ⁷⁰	516 con fallo cardíaco con/sin TVNS (GESICA)	Mortalidad general (n = 193)	TVNS es un predictor independiente de mortalidad y MS
Singh et al ⁷¹	666 con fallo cardíaco con/sin TVNS (CHF-STAT)	Mortalidad general	TVNS no es un predictor independiente de mortalidad
Hartikainen et al ³⁵	575 post-IM	Mortalidad cardíaca (n = 47)	TVNS predice la muerte relacionada con arritmia y CVP predice muerte no relacionada con arritmia

Abreviaturas: ver cuadro de la página 569.

lares, lo que mejoró el pronóstico de riesgo entre los individuos susceptibles³⁸.

En 18 pacientes con taquicardia ventricular no sostenida (TVNS) o TV durante la monitorización con Holter y con historia de paro cardíaco o TV, Huikuri et al³⁹ encontraron que todos los índices espectrales de VFC fueron significativamente más bajos antes del inicio de la TV que durante TVNS, y sugirieron que las fluctuaciones en la dinámica de la VFC pueden causar inestabilidad eléctrica y facilitar el inicio o perpetuar las arritmias ventriculares. Por ejemplo, una

baja VFC al inicio de una arritmia ventricular puede facilitar su persistencia, y una alta VFC podría favorecer su finalización.

En 54 pacientes con EC e historia de TV o paro cardíaco, Valmaka et al⁴⁰ encontraron que, entre 8 pacientes con TV recurrente durante la monitorización con Holter, los índices espectrales de LF y VLF fueron significativamente más bajos en el grupo con TV (p < 0,01 y < 0,05, respectivamente). Aunque no se encontraron alteraciones significativas de la VFC antes del inicio de arritmias, la frecuencia cardíaca (FC) fue más

TABLA 5. Resumen de los más importantes estudios en los que se ha utilizado el estudio electrofisiológico como marcador de riesgo de muerte súbita

Estudio	Población (n.º de pacientes)	Objetivo	Estudios
Roy et al ⁹¹	150 post-IM	Episodios arrítmicos y mortalidad cardíaca (n = 7)	EEF no identifica a pacientes en riesgo de MS
Hammill et al ⁸⁸	110 con TVNS	Episodios arrítmicos	Inducibilidad durante EEF es modulada por FE y existencia de EC
Bhandari et al ⁹²	86 post-IM con fallo cardíaco, angina, TVNS	Episodios arrítmicos (n = 11)	Episodios arrítmicos fueron significativamente más frecuentes en pacientes con EEF+ e IM en clase Killip III-IV
Zoni-Berisso et al ⁹³	286 post-IM	Episodios arrítmicos	TV monomórfica fue el más importante factor predictivo de episodios arrítmicos
Pedretti et al ⁸⁹	47 post-IM	Episodios arrítmicos	EEF+ y marcadores no invasivos tuvieron un VPP del 65% en la predicción de episodios arrítmicos
Moss et al ⁹⁰ (MADIT)	196 post-IM con FE < 35, TVNS y EEF+	Mortalidad general (n = 54)	DCI profiláctico mejora la supervivencia de pacientes post-IM con alto riesgo de MS
Buxton et al ⁹⁸ (MUST)	767 con EC, FE < 40, TVNS y EEF+	Paro cardíaco/muerte relacionada con arritmia	Los efectos beneficiosos de la terapia antiarrítmica se limitaron al grupo de pacientes asignados a DCI
Andresen et al ⁹⁴	657 post-IM, EEF en pacientes con anormal FE y/o Holter	Episodios arrítmicos (n = 32)	Incidencia de episodios arrítmicos fue 18% en el grupo con EEF+ frente al 4% en aquellos con EEF- (p = 0,032)

Abreviaturas: ver cuadro de la página 569.

alta en los 5 min previos al inicio de la TV, lo que puede indicar cambios agudos en la actividad simpática.

En 8 pacientes afectados de MS isquémica, Pozzati et al⁴¹ hallaron un importante descenso de la SDNN antes del inicio de cambios isquémicos del segmento ST asociados con arritmias fatales o que en comparación con lo observado durante los 5 min iniciales de monitorización (48 frente a 29 ms; p = 0,002), lo que hace pensar que la isquemia puede precipitar las arritmias malignas en presencia de anomalías del sistema autónomo.

Entre 312 pacientes con EC y FE > 30% participantes en el estudio Regress, Van Boven et al⁴² comunicaron una disminución significativa de la VFC en los pacientes con TVNS y cambios del segmento ST.

En el GISSI 2, los descensos en la VFC se asociaron significativamente con un aumento de la mortalidad cardiovascular^{43,44}.

Algra et al⁴⁵ refirieron un riesgo 4,1 veces más alto de MS con SDNN < 25 mg respecto a una SDNN > 40 mg.

ANÁLISIS NO LINEAL DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA

Se ha postulado que fluctuaciones espontáneas en la dinámica del ciclo cardíaco pueden proteger al sistema en caso de alteraciones agudas^{46,47}.

Los métodos tradicionales de VFC pueden no detectar algunos cambios sutiles, pero importantes, en el ciclo cardíaco. Se han utilizado métodos de análisis no lineales de la VFC para estudiar estos cambios sutiles en la dinámica del ciclo cardíaco⁴⁶.

Los sistemas lineales tienen un comportamiento regular y la magnitud de las respuestas es proporcional a la intensidad del estímulo. Sin embargo, en sistemas no lineales cambios pequeños puede tener importantes efectos⁴⁸.

Un fractal es un objeto compuesto de subunidades (y sub-subunidades) con la misma estructura en diferentes escalas de medición, propiedad conocida como autosimilaridad. Ésta se produce en un rango ilimitado de escalas en sistemas matemáticos puros y en un rango limitado en sistemas u objetos naturales^{46,48}.

La fluctuación del análisis detrendido (valor α) es una medición de la presencia o ausencia de propiedades de correlación fractal. En personas sanas, los valores del exponente escalante α son cercanos a 1, lo que indica un comportamiento fractal de la FC. Por otro lado, se han comunicado alteraciones de este comportamiento fractal de la FC en pacientes con alteraciones cardiovasculares^{46,49}.

El análisis de la relación de la ley de poder (pendiente β) mide la distribución de las características espectrales de las oscilaciones de los intervalos RR y mide rangos de frecuencia de 10^{-4} a 10^{-2} , que caracterizan fluctuaciones de baja y muy baja frecuencia en el ciclo cardíaco⁴⁶.

Se ha observado una pendiente β significativa más negativa en corazones denervados, lo que sugiere que estas fluctuaciones de baja frecuencia están también influidas por el sistema autonómico^{46,50}.

En un subestudio del estudio Diamond, Makikallio et al⁵¹ refirieron que las reducciones del escalante y la

pendiente β fueron mejores predictores de la mortalidad que la reducciones en la VFC.

Makikallio et al⁴⁷ han comunicado que los valores del escalante α fueron significativamente más bajos entre pacientes post-IM con historia de TV que en aquellos sin historia de TV. En este mismo estudio, no se encontró una buena correlación entre valores del escalante α y los índices tradicionales de VFC, lo que sugiere que las reducciones del componente α pueden no estar determinadas por los mismos mecanismos fisiológicos que determinan los distintos elementos de la VFC, que podrían ser modulados por factores autonómicos y no autonómicos⁵².

Los índices no lineales de la VFC parecen contribuir a una mejor discriminación del riesgo en pacientes con enfermedad isquémica cardíaca. Sin embargo, aún no está claro si pueden usarse aisladamente o conjuntamente con índices tradicionales de VFC, por lo que son necesarios otros estudios prospectivos a este respecto.

SENSIBILIDAD DE BAROCEPTOR (SBR)

La SBR ha sido usada como un método indicativo de la actividad autónoma refleja.

En estudios experimentales, Schwartz et al²³ han referido que la SBR es significativamente más baja en perros post-IM susceptibles a desarrollar FV durante un test de oclusión coronaria y ejercicio que en perros post-IM resistentes a la FV²³.

El mismo grupo también encontró que, en perros susceptibles a la VF, la SBR fue más baja, incluso antes de la inducción del IM. Por ello, parece que el IM, además de crear un sustrato arritmogénico, desplaza el rango de respuestas vagales (SBR) hacia valores más bajos, lo que colocaría a los individuos susceptibles a desarrollar arritmias en una categoría de alto riesgo para desarrollar arritmias fatales²³.

Varios estudios clínicos han evaluado el papel de la SBR en la predicción de episodios arrítmicos⁵³⁻⁵⁶ (tablas 1-5).

Entre los 1.284 pacientes post-IM participantes en el estudio ATRAMI, se observó una mortalidad significativamente más elevada entre los pacientes con SBR inferior a 3 ms/mmHg y SDNN inferior a 70 ms frente a individuos con valores normales de SBR y SDNN (el 17 frente al 2%; $p < 0,0001$)⁵⁶.

En el estudio ATRAMI, la SBR y la HRV tuvieron un valor pronóstico independiente y aditivo en pacientes post-IM, y mejoraron la clasificación de riesgo obtenida con la estratificación de riesgo basada exclusivamente en la FE y en las arritmias ventriculares⁵⁶.

FRACCIÓN DE EYECCIÓN Y ARRITMIA VENTRICULAR (AV)

Como se mencionó previamente, la isquemia y las alteraciones del sistema nervioso autónomo interac-

túan dinámicamente. Cuando la interacción de estos factores afecta a un músculo cardíaco disfuncionante las posibilidades de generar arritmias aumentan significativamente⁵⁶.

El tamaño del infarto determina el grado de disfunción ventricular (FE) que, a su vez, es un importante factor determinante de la mortalidad general⁵⁷.

Aunque la baja FE, los frecuentes latidos ventriculares prematuros (CVP) y las TVNS son importantes factores de mortalidad total, no parecen ser buenos predictores del modo de muerte cardíaca⁵⁸⁻⁶⁰.

En observaciones clínicas, el comienzo espontáneo de TV monomórfica no se ve precedido por CVP en la mayoría de los casos, lo que sugiere la existencia de una reentrada oculta con penetración variable. El cambio de la reentrada oculta a la clínicamente aparente podría ser mediado por interacciones dinámicas de factores hemodinámicos, autónomos, farmacológicos y de otro tipo⁶¹.

La prevalencia y la complejidad de las AV se incrementan espectacularmente a medida que la FE se deteriora. En pacientes con FE inferior al 40%, la prevalencia de TVNS aumenta del 15 al 20% en pacientes con clase funcional I o II y al 50-70% en pacientes con clase funcional III o IV. Paradójicamente, una mayor proporción de pacientes en clase funcional I o II fallecen súbitamente (50-70%) en comparación con pacientes en clase funcional III o IV (< 30%), lo que indica que una actividad ventricular ectópica aumentada es más un marcador de un sustrato anatómico que un marcador específico del riesgo de MS^{9,59,63}.

La TVNS identifica a una población con un riesgo relativamente alto de presentar MS. Sin embargo, no es específicamente predictiva de MS, y es sólo moderadamente sensible^{64,65}.

Cuatro estudios multicéntricos (MPIP, MILIS, MD-PIT y UCSD SCOR) han evaluado la relación entre baja FE, AV y mortalidad total en más de 3.000 pacientes post-IM. En estos estudios, se observó una importante asociación entre baja FE, frecuentes CVP y mortalidad (OR = 3,38 y 3,37, respectivamente)⁵⁷.

Entre 1.793 pacientes post-IM, la posibilidad de MS en los pacientes con CVP complejas fue del 18% frente al 8% en pacientes sin CVP complejas. De manera semejante, la mortalidad cardíaca total fue del 15 y del 7%, respectivamente⁶⁶, lo que apoya el concepto de que CVP complejas son un marcador de mortalidad total más que un marcador específico de MS.

Entre los 866 pacientes post-IM participantes en el MPIP, las CVP apareadas y las TVNS se asociaron de forma importante con mortalidad total y mortalidad por arritmia. Además, su contribución a la determinación del riesgo fue independiente de la prevista por una baja FE⁶⁴.

En el estudio CAST se evaluó la hipótesis de que una actividad ventricular ectópica aumentada se relaciona con incremento en el riesgo de muerte relacio-

nada con arritmia. Sin embargo, la muerte relacionada con arritmia fue significativamente más alta entre los pacientes tratados con encainida y flecainida para suprimir la actividad ventricular ectópica ($p = 0,0004$). Además, la mortalidad cardíaca no relacionada con la arritmia también fue mayor en los pacientes que recibían el fármaco activo respecto a los tratados con placebo ($p = 0,01$)⁷². Los resultados de este estudio sugieren que el efecto arritmogénico de los agentes de clase I probablemente es más alto en pacientes con EC, y que la AV es un marcador de un sustrato anatómico anormal más que un marcador específico de MS.

HETEROGENEIDAD DE REPOLARIZACIÓN Y DISPERSIÓN DEL INTERVALO QT

Los efectos del vago en las aurículas no reflejan necesariamente los efectos del vago en los ventrículos. En experimentos con animales, Chiou y Zipes⁷³ comunicaron que la denervación selectiva de la aurícula produjo un importante descenso de la VFC y la eliminación de la SBR. Sin embargo, esta denervación selectiva no produjo ninguna arritmia ventricular y el período refractario del ventrículo no cambió respecto a los valores de control. Basándose en el concepto de que VFC y SBR reflejan la actividad vagal primordialmente en las aurículas, se han buscado otros marcadores que reflejen más directamente la influencia de los factores autónomos en el ventrículo.

Tomaselli et al⁷⁴ han referido que en corazones con disfunción ventricular se produce un incremento gradual y significativo en la duración del potencial de acción, lo que se ha atribuido parcialmente a un descenso en la densidad de los canales Ito. Por tanto, las variaciones regionales de la repolarización pueden ser más importantes en pacientes con fallo cardíaco, lo que favorecerá el inicio de las arritmias ventriculares.

La onda T es generada por diferentes niveles de repolarización ventricular, de tal modo que de ella resulta una heterogeneidad en la repolarización ventricular (HRV). Se han estudiado diversos índices que determinan las diferencias regionales de la repolarización usando QT, QTc, JT, JTc, área de la onda T, etc., en numerosos estudios clínicos para tratar de identificar un marcador no invasivo de cambios patológicos en la HRV^{75-81,87}.

Durante el seguimiento de 49 pacientes con enfermedad vascular periférica, Darbar et al⁷⁵ encontraron que la dispersión del intervalo QT (QTd) superior a 60 ms tuvo una sensibilidad del 92% y una especificidad del 81% en la predicción de muertes cardíacas.

En 77 pacientes post-IM con o sin historia de FV, Van de Loo et al⁷⁶ hallaron valores significativamente más altos de dispersión del intervalo QT en pacientes post-IM frente a los testigos (65 frente a 34 ms; $p <$

0,0001) y en pacientes post-IM con historia de FV frente a post-IM sin FV (95 frente a 63 ms; $p = 0,0002$).

En un estudio similar, Perkiomaki et al⁷⁷ comunicaron que diversos índices de QTd fueron significativamente más elevados entre pacientes con historia de IM, VF/VT y estudio electrofisiológico positivo que en pacientes post-IM sin historia de arritmia ventricular o estudio electrofisiológico negativo.

Barr et al⁷⁸, en un estudio prospectivo de 44 pacientes con miocardiopatía isquémica, refirieron que los pacientes que fallecieron súbitamente tenían una QTd significativamente más elevada que los supervivientes o que aquellos que fallecieron por fallo cardíaco progresivo (53 frente a 66 frente a 98 ms, respectivamente; $p < 0,05$).

Durante un seguimiento promedio de 2 años sobre 936 pacientes post-IM, Zareba et al⁷⁹ encontraron que tres mediciones de HVR (JT-d, JT-s y JTc-d) se asociaron de forma significativa con la mortalidad cardíaca ($p < 0,01$).

Entre 5.812 participantes del estudio Rotterdam, la QTd superior a 60 ms fue el más importante factor predictivo de mortalidad cardíaca⁸⁰.

En el seguimiento prospectivo medio de 21 meses de 280 pacientes post-IM, Zabel et al⁸¹ hallaron que los índices de VFC y FE fueron significativamente más bajos en los pacientes que presentaron episodios cardiovasculares. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en diferentes índices de HVR entre pacientes con o sin episodios cardiovasculares.

Aunque existe un gran interés por la identificación de un marcador fiable y representativo de las alteraciones en la HVR, la medición de estos índices se ve influida por los cambios en la FC, el número de latidos ectópicos, el número de derivadas utilizadas, la variabilidad inter e intraobservador, el método de cálculo usado, la velocidad del ECG, la variabilidad circadiana y los episodios de isquemia, entre otros⁸²⁻⁸⁴.

En experimentos realizados con animales, Zabel et al⁸⁵ observaron que diversos índices de HVR en el electrocardiograma (ECG) de superficie tuvieron una correlación adecuada con la dispersión de la duración del potencial de acción. Sin embargo, la extrapolación de los cambios en la repolarización ventricular celulares con los cambios en el ECG de superficie requieren más investigaciones⁸⁶.

ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO (EEF)

Un tercio de los supervivientes de una MS presentan un EEF negativo. El fallo para inducir arritmias ventriculares sostenidas durante un estudio EEF sugiere que el sustrato responsable de la arritmia clínica es transitorio o modificable por factores externos como isquemia, tono autónomo y/o trastornos electrolíticos¹⁵.

Los supervivientes de una MS con EC presentan unas tasas más altas de inducibilidad durante el EEF

que los que no tienen EC. Además, entre los pacientes con EEF positivo e historia de EC, hay una prevalencia más alta de IM, fallo cardíaco, baja FE y segmentos con acinesia o discinesia^{15,65,92}.

En supervivientes de una MS con EC, una TV monomórfica indica probablemente la presencia de un sustrato fijo con circuitos de reentrada. Por otro lado, la FV puede representar un grupo heterogéneo de alteraciones cardíacas que reflejan la interacción de un sustrato fijo y factores transitorios⁶⁵.

En un análisis de cuatro estudios en los que se incluyeron 230 pacientes con EC e historia de TVNS, se indujo la TV monomórfica en el 43-50%. La tasa de acontecimientos arrítmicos en pacientes con EEF negativo fue del 7 frente al 45% en el grupo con EEF positivo⁶⁵.

La evidencia apoya el concepto de que el EEF mejora la clasificación del riesgo de episodios arrítmicos, con un valor predictivo negativo (VPN) cercano al 90%, y un valor predictivo positivo (VPP) del 10-20%. Sin embargo, el VPP puede mejorarse cuando se utilizan indicadores no invasivos de riesgo para seleccionar a los pacientes para el EEF^{43,65,89,90,94}.

También es importante recordar que el riesgo de un EEF positivo se ve influido de forma importante por la función ventricular, con una baja frecuencia de MS arrítmica en pacientes con FE superior al 40%, sin importar los resultados del EEF^{43,92}.

Los resultados de los estudios MADIT y MUSTT destacan aún más el papel de un EEF positivo en la clasificación del riesgo de muerte en pacientes con miocardiopatía isquémica, baja FE y TVNS⁹⁰.

EVALUACIÓN DE FACTORES DE RIESGO

Como se ha mencionado anteriormente, los factores de riesgo (FR) de MS isquémica pueden dividirse de la siguiente manera. En primer lugar, FR tradicionales para la EC, como edad, sexo o historia familiar, entre otros. Estos FR son poco predictivos de MS. En segundo lugar se encuentran los FR que indican la existencia de una EC estructural FE, CVP, TVNS o EEF anormal. Estos FR poseen un importante valor pronóstico, pero probablemente no distinguen apropiadamente el modo de muerte cardíaca, y cuando son utilizados de forma aislada en la predicción de la MS tienen un VPP relativamente bajo. En tercer lugar se encuentran los FR que indican la presencia de procesos fisiopatológicos anormales como VFC, SBR, dispersión del intervalo QT o métodos no lineales de VFC. Probablemente, estos FR aclaran mejor el mecanismo de la muerte cardíaca, en particular de la MS, pero, al igual que los indicadores de enfermedad estructural cardíaca, cuando se usan aisladamente tienen un VPP relativamente bajo, del 10-20%^{62,89,90,94}.

En diversos estudios se ha observado que cuando se combinan diversos FR el VPP para la predicción de

MS en poblaciones de riesgo incrementa de forma significativa^{89,95}.

Actualmente, los desfibriladores cardíacos implantables (DCI) son una indicación de clase I para los supervivientes de una MS. En las poblaciones de los estudios AVID, MADIT y MUSTT, el 50-60% de los pacientes experimentaron descargas apropiadas del DCI durante 2-3 años de seguimiento, lo que se podría traducir en que se considera apropiado un VPP del 50-60% para la prevención secundaria de la MS. De igual manera, el uso de marcadores de riesgo invasivos y no invasivos que ofrezcan un VPP del 50-60% podría, teóricamente, aceptarse para implantar medidas como DCI para la prevención primaria de la MS; sin embargo, son necesarios más estudios a este respecto.

ESTUDIOS DE PREVENCIÓN PRIMARIA DE SCD CON ICD

En el estudio CABG-Patch, entre 900 pacientes con SAEKG anormal y FE inferior al 35%, programados para CABG, el uso profiláctico de desfibriladores no influyó en la mortalidad respecto al grupo control (101 frente a 95 muertes), durante un seguimiento promedio de 32 meses⁹⁶.

En el estudio MADIT, entre 196 pacientes con historia de IM, FE inferior a 35, TVNS y TV inducible y no suprimible con procainamida durante el EEF, el uso profiláctico de desfibriladores tuvo un impacto significativo sobre la mortalidad, en comparación con la terapia médica tradicional (el 38 frente al 15%; $p = 0,009$)⁹⁰.

En el estudio MUSTT, entre 767 pacientes con historia de EC, FE inferior al 40%, TVNS y TV inducible en EEF la tasa de mortalidad relacionada con arritmia y paro cardíaco fue del 32% en los pacientes en el grupo asignado a tratamiento no antiarrítmico respecto al 25% en el grupo asignado a tratamiento antiarrítmico, pero el beneficio fue limitado en los pacientes asignados a recibir un desfibrilador⁹⁸.

Actualmente, los pacientes que reúnen los criterios de inclusión del estudio MADIT tienen indicación de clase I para la implantación de desfibriladores, pero representan menos del 1% de los casos de MS.

Todavía no se dispone de los resultados del uso profiláctico de desfibriladores en poblaciones con historia de IM y FE inferior al 30% (MADIT II) y en pacientes con FE inferior al 35% y miocardiopatía isquémica y no isquémica (SCD-HeFT).

En caso de que hubiera efectos positivos respecto a la mortalidad con el uso de DCI para prevención primaria de la MS probablemente su utilización se incrementará significativamente; sin embargo, debido al incremento de la prevalencia de fallo cardíaco y a los altos costes de la terapia con desfibriladores, éste supondría una importante carga económica⁹⁷.

BIBLIOGRAFÍA

- Myerburg RJ, Interian A, Mitrani RM, Kessler KM, Castellanos A. Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk. *Am J Cardiol* 1997; 80: 10F-19F.
- Liberthson RR, Nagel EL, Hirschman JC, Nussenfeld SR. Pre-hospital ventricular defibrillation. Prognosis and follow-up course. *N Engl J Med* 1974; 291: 317-321.
- Cappato R. Secondary prevention of sudden death: The dutch study, the antiarrhythmics versus implantable defibrillator trial, the cardiac arrest study hamburg, and the canadian implantable defibrillator study. *Am J Cardiol* 1999; 83: 68D-73D.
- Hinkle LE, Thaler T. Clinical classification of cardiac deaths. *Circulation* 1982; 65: 457-464.
- Binah O, Rosen MR. Mechanisms of ventricular arrhythmias. *Circulation* 1992; 85 (Supl 1): 25-31.
- Davendra M, Curwin J, Gomes A, Fuster V. Sudden death in coronary artery disease acute ischemia versus myocardial substrate. *Circulation* 1997; 96: 3215-3223.
- Victor E, Zipes DP. Cardiac electrophysiologic alterations during myocardial ischemia. *Am J Physiol* 1997; 233: H329-H345.
- Antzelevitch C, Sicouri S, Lukas A, Nesterenko VV, Lui D, Di Diego JM. Regional differences in the electrophysiology of ventricular cells: Physiological and clinical implications. En: Zipes DP, Jalife J, editores. *Cardiac electrophysiology: from the cell to the bedside*. Filadelfia: W.B. Saunders Company, 1995; 228-245.
- Coronel R, Fiolet JWT, Wilms-Schopman FJG, Schaapherder AFM, Johnson TA, Gettes LS et al. Distribution of extracellular potassium and its relation to electrophysiologic changes during acute myocardial ischemia in the isolated perfused porcine heart. *Circulation* 1988; 77: 1125-1138.
- Myerburg RJ, Epstein K, Gaide MS, Wong SS, Castellanos A, Gelband H et al. Electrophysiologic consequences of experimental acute ischemia superimposed on healed myocardium infarction in cats. *Am J Cardiol* 1982; 49: 323-330.
- Trouton TG, Kim YH, Garan H. Acute-on-chronic ischemia in the genesis of ventricular arrhythmias. En: Akhtar M, Myerburg RJ, Ruskin JN, editores. *Sudden cardiac death*. Filadelfia: Williams & Wilkins, 1998; 318-326.
- Zipes DP, Wellens HJJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998; 98: 2334-2351.
- Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary – artery lesion in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984; 310: 1137-1140.
- Davies MJ. Anatomic features in victims of sudden coronary death coronary artery pathology. *Circulation* 1992; 85 (Supl 1): 19-24.
- Rithal CS, Gersh BJ. Role of acute myocardial ischemia in the pathogenesis of Sudden cardiac death. En: Akhtar M, Myerburg RJ, Ruskin JN, editores. *Sudden cardiac death*. Filadelfia, Williams & Wilkins 1998; 293-317.
- Holmes DR Jr, Davis K, Gersh BJ, Mock MB, Pettinger MB. Risk factor profiles of patients with sudden cardiac death and death from other cardiac causes: a report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 524-530.
- Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Luk S, Chaitman BR, Sheffield LT. Significance of silent myocardial ischemia during exercise testing in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 59: 725-729.
- Deedwania PC, Carbajal EV. Silent ischemia during life is an independent predictor of mortality in stable angina. *Circulation* 1990; 81: 768-756.
- Bayés de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989; 117: 151-159.
- Pepine CJ, Morganroth J, McDonald JT, Gottlieb SO. Sudden death during ambulatory electrocardiographic monitoring. *Am J Cardiol* 1991; 68: 785-788.
- Hohnloser SH, Klingenstein T. Insights into the pathogenesis of sudden cardiac death from analysis of circadian fluctuations of potential triggering factors. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17: 428-433.
- De Ferrari GM, Vanoli E, Schwartz PJ. Cardiac vagal activity, myocardial ischemia, and sudden death. En: Zipes DP, Jalife J, editores. *Cardiac electrophysiology: from the cell to the bedside*. Filadelfia: W.B. Saunders Company, 1995; 422-434.
- Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death experimental basics and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992; 85 (Supl 1): 77-91.
- Zipes DP. Autonomic innervation of the heart and ventricular arrhythmias. En: Akhtar M, Myerburg RJ, Ruskin JN, editores. *Sudden cardiac death*. Filadelfia: Williams & Wilkins, 1998; 341-349.
- Inoue H, Zipes DP. Results of sympathetic denervation in the canine heart: supersensitivity that may be arrhythmogenic. *Circulation* 1987; 75: 877-887.
- Mitrani RD, Klein LS, Miles WM, Hackett FK, Burt RW, Wellman HN et al. Regional cardiac sympathetic denervation in patients with ventricular tachycardia in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1344-1353.
- Herre JM, Wetstein L, Lin YL, Mills AS, Dae M, Thames MD. Effect of transmural versus nontransmural myocardial infarction on inducibility of ventricular arrhythmias during sympathetic stimulation in dogs. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 414-421.
- European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability, standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-1065.
- Pieper SJ, Hammill SC. Cardiology, heart rate variability: technique and investigational applications in cardiovascular medicine. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 955-964.
- Schwartz PJ, La Rovere MT, Mortara A, Vanoli E. The autonomic nervous system and sudden cardiac death: a rational basis for post-myocardial infarction risk stratification in Sudden Cardiac Death. En: Akhtar M, Myerburg RJ, Ruskin JN, editores. *Sudden cardiac death*. Filadelfia: Williams & Wilkins, 1998; 102-127.
- Kjellgren O, Gomes A. Heart rate variability and baroreflex sensitivity in myocardial infarction. *American Heart Journal* 1993; 125: 204-215.
- Hayano J, Sakakibara Y, Yamada M, Ohte N, Fujinami T, Yokoyama K et al. Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease its relation to angiographic severity. *Circulation* 1990; 81: 1217-1224.
- Bigger JT Jr, 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.
- Bigger JT Jr, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 729-736.
- 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 left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 296-304.
- Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UK-Heart). *Circulation* 1998; 98: 1510-1516.
- Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, Fauchier JP. Prognostic value of heart rate variability for sudden death and major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1203-1207.
- Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ, The Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-262.

39. Huikuri HV, Valkama JO, Airaksinen KEJ, Seppanen T, Kessler KM, Takkunen JT. Frequency domain measures of heart rate variability before the onset of nonsustained and sustained ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1993; 87: 1220-1228.
40. Valkama JO, Huikuri HV, Koistinen MJ, Yli-Mayry S, Airaksinen KEJ, Myerburg RJ. Relation between heart rate variability and spontaneous and induced ventricular arrhythmias in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 437-443.
41. Pozzati A, Pancaldi LG, Di Pasquale G, Pinelli G, Bugiardini R. Transient sympathovagal imbalance triggers «ischemic» sudden death in patients undergoing electrocardiographic holter monitoring. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 847-852.
42. Boven AJV, Jukema JW, Crijs HJGM, Lie KI, Utrecht G. Heart rate variability profiles in symptomatic coronary artery disease and preserved left ventricular function: Relation to ventricular tachycardia and transient myocardial ischemia. *Am Heart J* 1995; 130: 1020-1025.
43. Santoni-Rugui F, Gomes JA. Methods of identifying patients at risk of subsequent arrhythmic death after myocardial infarction. *Curr Probl Cardiol* 1999; march: 123-160.
44. Zuanetti G, Neilson JM, Latini R, Santoro E, Maggioni AP, Ewing DJ. Prognostic significance of heart rate variability in post-myocardial infarction patients in the fibrinolytic era. The GISSI-2 results. *Circulation* 1996; 94: 432-436.
45. Algra A, Tijssen JGP, Roelandt JRTC, Pool J, Lubsen J. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. *Circulation* 1993; 88: 180-185.
46. Makikallio T. Analysis of heart rate dynamics by methods derived from nonlinear mathematics, clinical applicability and prognostic significance. *Acta Univ. Oul* 1998; D 470.
47. Makikallio TH, Koistinen J, Jordaens L, Tulppo MP, Wood N, Golosarsky B. Heart rate dynamics before spontaneous onset of ventricular fibrillation in patients with healed myocardial infarcts. *Am J Cardiol* 1999; 83: 880-884.
48. Goldberger AL. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet* 1996; 347: 1312-1314.
49. Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos* 1995; 5: 82-87.
50. Bigger JT Jr, Steinman RC, Rolnitzky LM, Fleiss JL, Albrecht P, Cohen RJ. Power law behavior of RR-interval variability in healthy middle-aged persons, patients with recent acute myocardial infarction, and patients with heart transplants. *Circulation* 1996; 93: 2142-2151.
51. Makikallio T, Huikuri HV, Peng CK, Golberger AL, Hintze U, Moller M. Fractal analysis of heart rate dynamics as predictor of mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98: 1-25.
52. Makikallio TH, Seppanen T, Airaksinen KEJ, Koistinen J, Tulppo MP, Peng C et al. Dynamic analysis of heart rate may predict subsequent ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997; 80: 779-783.
53. La Rovere MT, Specchia G, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction. *Circulation* 1988; 78: 816-824.
54. Farrell TG, Paul V, Cripps TR, Malik M, Bennett ED, Ward D et al. Baroreflex sensitivity and electrophysiological correlates in patients after acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: 945-952.
55. Farrell TG, Odemuyiwa O, Bashir Y, Cripps TR, Malik M, Ward DE et al. Prognostic value of baroreflex sensitivity testing after acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1992; 67: 129-137.
56. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 478-484.
57. Bigger JT Jr. Role of left ventricular ejection fraction. En: Akhtar M, Myerburg RJ, Ruskin JN, editores. *Sudden cardiac death*. Filadelfia: Williams & Wilkins, 1998; 190-201.
58. Kjekshus J. Arrhythmias and mortality in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 65: 42-48.
59. Marcus FI, Cobb LA, Edwards JE, Kuller L, Moss AJ, Bigger JT Jr. Mechanism of death and prevalence of myocardial ischemic symptoms in the terminal event after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61: 8-15.
60. 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.
61. Akhtar M, Jazayeri MR, Sra JS, Dhala AA, Deshpande SS, Niazi I. Role of electrical triggers in the causation of sudden cardiac death. En: Akhtar M, Myerburg RJ, Ruskin JN, editores. *Sudden cardiac death*. Filadelfia, Williams & Wilkins, 1998; 385-393.
62. Barron HV, Lesh MD. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1053-1060.
63. Packer M. Lack of relation between ventricular arrhythmias and sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1992; 85 (Supl 1): 50-56.
64. Bigger JT, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. The Multicenter Post-Infarction Research Group. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 1984; 69: 250-258.
65. Buxton AE. Patients with nonsustained ventricular tachycardia. En: Akhtar M, Myerburg RJ, Ruskin JN, editores. *Sudden cardiac death*. Filadelfia: Williams & Wilkins, 1998; 486-495.
66. 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.
67. Weaver WD, Cobb LA, Hallstrom AP. Ambulatory arrhythmias in resuscitated victims of cardiac arrest. *Circulation* 1982; 66: 212-218.
68. Hallstrom AP, Bigger JT Jr, Roden D, Friedman L, Akiyama T, Richardson DW et al. Prognostic significance of ventricular premature depolarizations measured 1 year after myocardial infarction in patients with early postinfarction asymptomatic ventricular arrhythmia. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 259-264.
69. Maggioni A, Zuanetti G, Frantosi G, 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.
70. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Varini SD, Soifer S, Corrado G et al. Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart failure. Independent marker of increased mortality due to sudden death. *Circulation* 1996; 94: 3198-3203.
71. Singh SN, Fisher SG, Carson PE, Fletcher RD. Prevalence and significance of nonsustained ventricular tachycardia in patients with premature ventricular contractions and heart failure treated with vasodilator therapy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 942-947.
72. Echt DS, Liebson PR, Mitchell B, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, and the CAST investigators. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The cardiac arrhythmia suppression trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 781-788.
73. Chiou C, Zipes DP. Selective vagal denervation of atria eliminates heart rate variability and baroreflex sensitivity while preserving ventricular innervation. *Circulation* 1998; 98: 360-368.
74. Tomaselli GF, Beukemann DJ, Calkins HG, Berger RD, Kessler PD, Lawrence JH. Sudden cardiac death in heart failure: the role of abnormal repolarization. *Circulation* 1994; 90: 2534-2539.
75. Darbar D, Luck J, Davidson N, Pringle T, Main G, McNeill G et al. Sensitivity and specificity of QTc dispersion for identification of risk of cardiac death in patients with peripheral vascular disease. *Br Med J* 1996; 312: 874-879.

76. Van de Loo A, Arendts W, Hohnloser SH. Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. *Am J Cardiol* 1994; 74: 1113-1118.
77. Perkiomaki JS, Huikuri HV, Koistinen JM, Makikallio T, Castellanos A, Myerburg RJ. Heart rate variability and dispersion of QT interval in patients with vulnerability to ventricular tachycardia and ventricular fibrillation after previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1331-1338.
78. Barr CS, Naas A, Freeman M, Lang CC, Struthers AD. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 1994; 343: 327-329.
79. Zareba W, Moss AJ, Le Cessie S. Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994; 74: 550-553.
80. De Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, Van Bommel JH, Grobbee DE. Prolonged QT interval predicts cardiac and all-cause mortality in the elderly. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999; 20: 278-284.
81. Zabel M, Klingenhoben T, Franz MR, Hohnloser SH. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction. Results of a prospective, long-term follow-up study. *Circulation* 1998; 97: 2543-2550.
82. Statters DJ, Malik M, Ward DE, Camm J. QT dispersion: Problems of methodology and clinical significance. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994; 5: 672-685.
83. Surawicz B. Will QT dispersion play a role in clinical decision-making? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7: 777-784.
84. Glancy JM, Garratt CJ, Woods KL, De Bono DP. Use of lead adjustment formulas for QT dispersion after myocardial infarction. *Br Heart J* 1995; 74: 676-679.
85. Zabel M, Portnoy S, Franz MR. Electrocardiographic indexes of dispersion of ventricular repolarization: an isolated heart validation study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 746-752.
86. Coumel P, Maison-Blanche P, Badilini F. Dispersion of ventricular repolarization: Reality? Illusion? Significance? *Circulation* 1998; 97: 2491-2493.
87. Glancy JM, Garratt CJ, Woods KL, De Bono DP. QT dispersion and mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 945-948.
88. Hammill SC, Trusty JM, Wood DL, Bailey KR, Vatterott PJ, Osborn MJ et al. Influence of ventricular function and presence or absence of coronary artery disease on results of electrophysiologic testing for asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1990; 65: 722-728.
89. 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.
90. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H et al, for the Multicenter automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary artery disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-1940.
91. Roy D, Marchand E, Thérioux P, Waters DD, Pelletier GB, Bourassa MG et al. Programmed electrical stimulation in survivors of an acute myocardial infarction. *Circulation* 1985; 72: 487-494.
92. Bhandari AK, Widerhorn J, Sager PT, Leon C, Hong R, Kotlewski A et al. Prognostic significance of programmed ventricular stimulation in patients surviving complicated acute myocardial infarction: a prospective study. *Am Heart J* 1992; 124: 87-96.
93. Zoni-Berisso M, Molini D, Mela GS, Vecchio C. Value of programmed ventricular stimulation in predicting sudden death and sustained ventricular tachycardia in survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 673-680.
94. Andresen D, Steinbeck G, Bruggemann T, Muller D, Haberl R, Behrens S. 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.
95. Gomes JA, Winters SL, Martinson M, Machac J, Stewart D, Targonski A. The prognostic significance of quantitative signal-averaged variables relative to clinical variables, site of myocardial infarction, ejection fraction and ventricular premature beats: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 377-384.
96. Bigger JT. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary – artery bypass graft surgery. *N Engl J Med* 1997; 337: 1569-1575.
97. Cleland JG, Clark A. Has the survival of the heart failure population changed? Lessons from trials. *Am J Cardiol* 1999; 83: 112D-119D.
98. Ferguson JJ. Meeting Highlights. Highlights of the 71st Scientific Sessions of the American heart Association. *Circulation* 1999; 99: 2486-2491.

