

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
CRAIOVA
FACULTATEA DE MEDICINĂ

**EVALUAREA RISCULUI ARITMIC
POST-INFARCT MIOCARDIC PRIN
MICROALTERNANȚĂ DE UNDĂ T**

TEZĂ DE DOCTORAT
- REZUMAT -

Conducător de doctorat:
Prof. Univ. Dr. DOINA CÂRSTEA

Doctorand:
IONUȚ DONOIU

CRAIOVA
2011

Cuprins

STADIUL CUNOAȘTERII.....	- 2 -
Evaluarea riscului aritmic.....	- 3 -
Alternanța undei T la nivel de microvolți.....	- 4 -
MATERIAL ȘI METODĂ	- 8 -
REZULTATE ȘI DISCUȚII.....	- 10 -
Date ecocardiografice	- 10 -
NT-proBNP	- 11 -
hsCRP	- 11 -
Analiza markerilor de risc aritmic	- 11 -
ECG standard.....	- 11 -
Potențialele ventriculare tardive	- 11 -
Monitorizarea Holter	- 12 -
Microalternanța undei T	- 12 -
Studiul electrofiziologic prin stimulare programată	- 13 -
Evenimente aritmice, mortalitatea în timpul perioadei de urmărire	- 15 -
CONCLUZII	- 21 -
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	- 23 -

STADIUL CUNOAȘTERII

Moartea subită cardiacă (MSC) este o cauză majoră de mortalitate (aproximativ 400.000 de decese anual în Statele Unite ale Americii, 1:7 din populația generală), în multe cazuri fiind primul semn de boală cardiovasculară. În România, mortalitatea datorată bolilor cardiovasculare este cea mai frecventă cauză de deces.

Majoritatea pacienților au un substrat patologic care poate fi identificat, cel mai frecvent boală coronariană. O treime din cazurile de moarte subită cardiacă pe fond coronarian apar ca primă manifestare a bolii și altă treime la cazuri cu diagnostic stabilit și markeri de risc prezenți, dar fără ca vreunul să fie suficient de puternic cotelat în termeni de risc absolut pentru a conduce la o intervenție terapeutică specifică.

Cauza proximală a morții subite cardiace este de obicei o aritmie ventriculară susținută. Apariția unei aritmii este condiționată și influențată de mulți factori aflați în interrelații complexe. În evaluarea riscului aritmic la un pacient dat trebuie să se țină cont de toate aceste relații neexistând un set de factori bine definit și cu valoare absolută.

Infarctul miocardic reprezintă una din problemele cele mai importante ale practicii medicale și acest fapt este susținut de mai multe motive:

- Incidență în creștere în special la populația sub 45 ani;
- Mortalitate ridicată, de aproximativ 50% în prima lună (din care o jumătate în primele 2 ore) post-infarct miocardic acut (IMA).
- Datorită complicațiilor, dintre care cele mai de temut sunt reprezentate de tahiaritmiile ventriculare maligne și riscul de moarte subită cardiacă aritmică.

În primul an post-infarct miocardic, 40-75% din totalul morților subite cardiace sunt determinate de aritmiile ventriculare maligne. Înainte de introducerea terapiei cu trombolitice în infarctul miocardic acut, la o urmărire de 2,5 ani post-infarct, o aritmie malignă era cauză de deces în 10% din cazuri (75% dintr-o mortalitate de 15,2%), fiind precedată de simptome ischemice la aproximativ 60% din bolnavi.

La pacienții trombolizați pentru același interval de timp de urmărire, mortalitatea cardiacă actuală este de numai circa 5%, cu decese aritmice în 2-3% din cazuri.

Evaluarea riscului aritmic

În cazul tuturor aritmiilor susținute, diagnosticate sau documentate ECG, și în anumite boli de fond fără nici o manifestare aritmică actuală sau antecedentă, este necesară aprecierea riscului de (re)apariție a unei tulburări de ritm cu referire îndeosebi la tahicardia ventriculară/fibrilația ventriculară ca evenimente potențial letale.

Evaluarea riscului aritmic (sau, prin extensie, a riscului vital în cazul TV/FV) include, alături de citirea atentă a ECG standard, o serie de investigații utile intrate mai mult sau mai puțin în rutină (tabel 1).

Tabelul 1. Investigații utile în evaluarea riscului aritmic

1. ECG standard

2. ECG de efort, cu observare de:

- eventuale aritmii induse de efort (TPSV, FA, TVSM, TVNS)
- bătaii premature (comportament în diverse etape de efort)
- interval QT (mod de adaptare la frecvența cardiacă)
- adaptare a frecvenței cardiace la efort (valoare maximă, ritm de revenire la normal)

3. Monitorizare ECG la pat

4. Monitorizare ECG ambulatorie (Holter), cu analize de:

- eventuale aritmii susținute sau nesusținute
- număr de bătaii premature ventriculare
- variabilitate de ritm cardiac
- turbulență a ritmului cardiac
- variabilitate de interval QT

5. Monitorizare ECG de lungă durată cu dispozitive implantabile

6. ECG cu mediere de semnal (ECG de mare rezoluție sau SAECG - *signal averaged electrocardiography*)

- aplicată la unda P
- aplicată la complexul QRS

7. Evaluare a alternanței de undă T în domeniul microvolților (sau MTWA - *microvolt T wave alternans*)

8. Evaluare a sensibilității reflexului baroreceptor

9. Explorare electrofiziologică (cu electrostimulare programată)

Alternanța undei T la nivel de microvolți (Microvolt T-Wave Alternans – MTWA)

Este un factor de risc aritmic care pleacă de la observațiile mai vechi ale apariției unor unde T vizibil alternante în morfologie și/sau amplitudine (alternanță macroscopică) înaintea declanșării unei tahicardii ventriculare polimorfe de tip torsada vârfurilor sau unei fibrilații ventriculare, atât în condiții clinice cât și experimentale. Posibilitatea existenței unei alternanțe microscopice, care nu poate fi detectată pe o electrocardiogramă standard, cu aceeași valoare de predicție de aritmie ventriculară malignă, a fost comunicată pentru prima dată în 1982 și confirmată practic ulterior prin mai multe metode sofisticate de analiză a undei T și intervalului QT (metoda spectrală, demodularea complexă a semnalului ECG, metoda corelării în domeniul timp).

Deși există dovezi că alternanța undei T este asociată cu apariția aritmiilor ventriculare prin mecanism de reintrare și prin urmare cu moarte subită, nu este clară relația cauzală directă cu mecanismul electrofiziologic al aritmiilor. Există două ipoteze asupra mecanismelor implicate în apariția alternanței de undă T. Prima ipoteză consideră că dispersia spațială a refractarității duce la o alternanță a propagării impulsului electric și a repolarizării. Alternanța repolarizării, deci a undei T, ar fi secundară alternanței propagării stimulului, care apare când timpul între două activări succesive este mai scurt decât perioada refractară. A doua ipoteză susține că alternanța de T rezultă direct din alternanța fazei de repolarizare a potențialului de acțiune, care induce secundar variația propagării.

Se pare că există o legătură între apariția alternanței de undă T pe electrocardiogramă, alternanța discordantă a repolarizării celulare și patogeneza morții subite cardiac. Într-un studiu folosind mapping optic de mare rezoluție al potențialului de acțiune Rosenbaum și colab. au studiat distribuția spațială a potențialelor de acțiune subiacente alternanței de undă T pentru a determina mecanismul prin care alternanța declanșează aritmiile ventriculare. Autorii afirmă că alternanța undei T este cauzată în principal de alternări “out of phase” ale celulelor învecinate – alternanță discordantă. Aceasta produce un gradient spațial abrupt al repolarizării care duce la încetinirea conducerii, bloc unidirecțional și în final la declanșarea fibrilației ventriculare prin reintrare.

Clarificarea problemei este dificilă deoarece tehnicile actuale de înregistrare a potențialului membranelor nu asigură o rezoluție spațială suficientă iar studiile efectuate au

urmărit mai mult alternanța tranzitorie apărută la variații abrupte ale ciclului de stimulare sau în condiții de ischemie acută, pe când majoritatea pacienților cu risc aritmic prezintă alternanță electrică la frecvențe cardiace relativ constante și în absența ischemiei acute.

Fiind dependentă de frecvența cardiacă, MTWA este măsurată în cursul probei de efort, prin pacing atrial sau tahicardizare farmacologică.

Alternanța undei T la nivel de microvolți a fost raportată pentru prima dată în 1981 de către Adam, Cohen și colab. Aceștia raportau alternanța amplitudinii undei T în timpul pacingului atrial la animale care erau supuse unor condiții care cresc susceptibilitatea la aritmii ventriculare. În 1988 Smith și colab. au prezentat metoda spectrală de detectare a alternanței microscopice care era sensibilă la orice pattern de alternare morfologică a undei T. Smith și colab. au folosit această metodă pentru a demonstra o relație între MTWA și pragul de declanșare a fibrilației ventriculare pe modele animale. De asemenea au raportat o asocierie semnificativă statistic între alternanța electrică a undei T și inductibilitatea tahicardiei ventriculare susținute la 19 pacienți supuși studiului electrofiziologic. În 1994 într-un studiu pe 83 de pacienți, Rosenbaum și colab. au demonstrat o înaltă semnificație statistică a asocierii între alternanța electrică măsurată prin pacing atrial și inductibilitatea tahicardiei ventriculare susținute sau a fibrilației ventriculare. Același studiu a arătat o corelație puternică între MTWA și supraviețuirea fără aritmii timp de 20 de luni.

În 1997, Hohnloser și colab. au arătat că MTWA poate fi măsurată neivaziv în timpul efortului. Studiul a arătat o concordanță de 84% între prezența MTWA la efort și cea obținută prin pacing atrial la 30 de pacienți.

Tot în 1997 Klingenheben et al. au corelat MTWA de apariția aritmiilor ventriculare susținute la 65 de pacienți cu defibrilator implantat. La toți pacienții s-a evaluat riscul aritmic prin studiu electrofiziologic și non-invaziv prin mai multe metode, incluzând microalternanța de undă T. MTWA a fost predictor pentru șocurile ICD primare cu o sensibilitate de 80% și o valoare predictivă pozitivă de 50%, valori superioare celor ale SEF.

În alt studiu Caref et al. au arătat că alternanța de undă T este rară la subiecți tineri.

Zabel et al. în 1997 au stratificat riscul aritmic la pacienți cu insuficiență cardiacă simptomatică, folosind teste neinvazive (MTWA, LVEF, Holter ECG, HRV, SAECG, dispersia QT), MTWA și fracția de ejeție a VS au fost singurii predictor pentru evenimentele aritmice și moartea subită.

Într-un studiu clinic multi-centric cuprinzând 337 pacienți consecutivi trimiși pentru evaluare electrofiziologică, microalternanța undei T a fost măsurată în timpul efortului submaximal la cicloergometru. După un follow-up de 9,8 luni, s-au analizat datele de la 290 pacienți. Supraviețuirea fără aritmii pentru testul MTWA pozitiv a fost 0,8117 iar pentru MTWA negativ a fost 0,9828 (risc relativ 10,9; P = 0,002). Pentru studiul electrofiziologic pozitiv supraviețuirea ajustată a fost 0,7643 și pentru studiul electrofiziologic negativ = 0,9667 (RR 7,07; P < 0,001).

Acuratețea MTWA în predicția inducerii tahicardiei ventriculare monomorfe susținute în timpul studiului electrofiziologic prin stimulare programată a fost evaluată la un subset de 140 pacienți. Sensibilitatea MTWA a fost de 76% iar specificitatea 65% (P < 0,0001).

Studiile de MTWA la pacienții post-infarct miocardic sunt puține la număr (tabel 9), dar susțin valoarea predictivă pentru riscul de aritmii ventriculare.

Tabel 2. Studii cu MTWA la pacienți post-infarct miocardic

Autori	Număr pacienți
Ikeda et al. (2000)	102
Tapanainen et al. (2001)	379
Ikeda et al. (2002)	834
Chow et al. (2003)	203
Hohnloser et al. (2003)	129

Într-un studiu pe 102 pacienți cu infarct miocardic recent (20 ± 6 zile de la evenimentul acut), MTWA comparată cu SAECG și FEVS a avut cea mai mare sensibilitate, risc relativ și valoare predictivă negativă pentru evenimentele aritmice, dar cea mai mică specificitate. Combinația MTWA - SAECG a fost cel mai bun predictor.

În cel mai mare studiu publicat, pe 836 pacienți, MTWA s-a corelat cu moartea subită și FV resuscitată, și s-a confirmat puterea predictivă negativă excelentă (99,5%).

Metaanaliza realizată de Gehi și colab. a plecat de la premisa că studiile care au evaluat microalternanța undei T ca predictor de moarte subită și de aritmii ventriculare au fost

limitate de numărul mic de pacienți și de lipsa de uniformitate a loturilor. Autorii au analizat toate studiile prospective cu MTWA măsurată la efort, realizate în perioada Ianuarie 1990 – Decembrie 2004.

Valoarea predictivă pozitivă a MTWA pentru evenimentele aritmice a fost de 19,3% (95% confidence interval [CI] 17,7% - 21,0%), valoarea predictivă negativă a fost de 97,2% (95% CI 96,5% - 97,9%), și riscul relativ în analiza univariată a fost de 3,77 (95% CI 2,39 - 5,95).

Nu au fost diferențe de valoare predictivă între grupul de insuficiență cardiacă ischemică și non-ischemică.

Valoarea predictivă pozitivă a variat semnificativ în funcție de substrat ($p < 0.0001$).

La pacienții care au avut infarct miocardic în antecedente valoarea predictivă pozitivă a MTWA a fost cea mai mică. Riscul relativ al testului pozitiv a variat de asemenea între limite largi.

Microalternanța undei T s-a dovedit a-și păstra valoarea predictivă și la pacienții cu funcție sistolică a ventriculului stâng păstrată. Într-un studiu al lui Ikeda și colab. la 1003 pacienți valoarea predictivă negativă a MTWA a fost de 99,6%, iar riscul relativ în analiza multivariată a fost de 19,7 (5,5-70,4; $p < 0,0001$).

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a cuprins pacienți cu infarct miocardic în antecedente, internați în Centrul de Cardiologie Craiova; a fost un studiu prospectiv și retrospectiv, desfășurat pe durata a trei ani.

Lotul de pacienți a fost selectat pe baza următoarelor criterii:

- criterii de includere:
 - infarct miocardic în antecedente confirmat pe baza documentelor medicale (diagnostic susținut pe criterii clinice, ECG, enzimatic),
 - prezența ritmului sinusal,
 - tratament medicamentos stabil.
- criterii de excludere:
 - fibrilația atrială,
 - insuficiența cardiacă clasa IV NYHA decompensată,
 - eveniment coronarian acut în ultimele 6 săptămâni,
 - contraindicații de efectuare a testului de efort sau a patingului atrial.

Au fost urmărite următoarele **Variabile**:

- variabile demografice: nume, prenume, cod numeric personal, vârstă, sex, date de contact;
- diagnosticul principal și bolile asociate (insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială, diabet zaharat);
- date anamnestice sau documente medicale revelatoare de aritmii ventriculare semnificative hemodinamic;
- tratament, în principal medicamentele cu impact electrofiziologic: beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu, antiaritmice.
- parametrii ECG: frecvența cardiacă în repaus, durata complexului QRS, dacă sunt prezente blocuri de ramură sau fasciculare, durata intervalului QT/QTcorectat;
- rezultatul testului MTWA: pozitiv/negativ/nedeterminat;

-
- potențialele ventriculare tardive prin SAECG: prezente sau absente;
 - parametrii ecocardiografici: fracția de ejeție a ventriculului stâng (estimată, calculată cu formula Teicholz, calculată cu formula Simpson), diametrul și volumul telesistolic/telediastolic al VS;
 - analize de laborator (uzuale, NT-proBNP, hs-CRP).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Au fost incluși 120 de pacienți consecutivi (74 de bărbați și 46 de femei). Se observă predominanța bărbaților (58,33% bărbați vs 41,66% femei) în lotul studiat.

Vârsta medie a fost de $62,3 \pm 15,2$ ani la bărbați și $64,2 \pm 13,8$ ani la femei.

Studiind repartiția pe grupe de vârstă, separat pentru cele două sexe, s-au constatat următoarele:

- la bărbați incidența maximă a infarctului miocardic este în grupa de vârstă 60-70 ani (22 de pacienți, 31,42% din grupul de bărbați);

- la femei incidența maximă a infarctului miocardic se află în intervalul 60-70 de ani (18 paciente, 36% dintre femei);

- se poate observa că la femei distribuția vârstei este deplasată spre dreapta, la bărbați fiind prezentă tendința de apariție a infarctului miocardic la vârste mai tinere.

Majoritari au fost pacienții care au avut infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI - 58%); 42% au avut infarct miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI).

La cei cu infarct cu supradenivelare de ST au dominat infarctele cu localizare în teritoriul anterior – 52%, urmate de localizarea în teritoriul inferior – 34%; la 14% a avut alte localizări (lateral, posterior izolat, etc).

Date ecocardiografice

Am reținut pentru analiza statistică fracția de ejeție a ventriculului stâng și indexul de masă a ventriculului stâng (LVMI – left ventricular mass index).

Indexul de masă VS a fost de $116,3 \pm 21,1$ g/m²; LVMI a fost semnificativ mai mare la bărbați (p=0,03).

Fracția de ejeție VS medie a fost de $42 \pm 14\%$. Au fost 21 de pacienți cu disfuncție sistolică severă a VS (FEVS < 30%), 48 de pacienți cu disfuncție sistolică moderată (FEVS între 30 și 40%); 51 de pacienți au avut FEVS > 40%.

NT-proBNP

Este un marker precoce de disfuncție ventriculară stângă. Având în vedere că fracția de ejeecție a ventriculului stâng rămâne unul dintre cei mai importanți markeri de risc aritmic și de moarte subită cardiacă determinarea NT-proBNP poate avea un rol în evaluarea riscului aritmic.

În lotul studiat de noi valoarea medie a NT-proBNP a fost de 132 ± 76 pg/ml; a fost semnificativ mai mare la bărbați decât la femei (138 ± 81 pg/ml vs. 127 ± 74 pg/ml, $p=0,014$).

hsCRP

Este indicator de inflamație subclinică și marker al procesului aterosclerotic.

În lotul nostru valoarea medie a hsCRP a fost $2,78 \pm 1,23$ mg/l.

Analiza markerilor de risc aritmic

ECG standard

Alura ventriculară medie în repaus a fost de 76 ± 17 bpm; 49% dintre pacienți aveau unde Q patologice, 24% hipertrofi de ventricul stâng (calculată folosind indicele Cornell și Lyon-Sokolov), 14% aveau bloc complet de ramură stângă. Durata medie a complexului QRS a fost de 118 ± 19 ms.

Tabel 14. Parametrii ECG standard	
AV (bpm)	76 ± 17
Unde Q patologice (%)	49
HVS (%)	24
BCRS (%)	14
Durata QRS (ms)	118 ± 19

Potențialele ventriculare tardive

Prezența potențialelor ventriculare tardive s-a corelat semnificativ statistic cu hipertrofia ventriculară stângă, cuantificată prin indexul de masă a ventriculului stâng, atât la femei cât și la bărbați. 41% din bărbații cu o masă a VS mai mare sau egală cu 110 g/m^2 au

avut PVT prezente, comparative cu 21% din cei cu indexul de masă VS mai mic de 110 g/m^2 ($p=0.02$). La femei, 38% din cele cu indexul de masă VS $\geq 105 \text{ g/m}^2$ au avut PVT prezente, versus 24% din cele cu LVMI $< 105 \text{ g/m}^2$ ($p=0,04$).

Monitorizarea Holter

Monitorizarea Holter a urmărit alura ventriculară medie pe 24 de ore, parametrii de variabilitate a ritmului cardiac (analiza în domeniul timp) și prezența aritmiilor ventriculare (tahicardia ventriculară nesuținută și susținută). Valorile medii sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Nu au fost identificate episoade de tahicardie ventriculară susținută. La 11 pacienți au fost înregistrate episoade de Tahicardie ventriculară nesuținută.

Tabelul 3. Parametrii monitorizării Holter	
AV medie (bpm)	80 ± 13
SDNN (ms)	116 ± 37
SDANN5 (ms)	107 ± 50
RMSSD (ms)	52 ± 27
Episoade TVNS (nr. pacienți)	11

Microalternanța undei T

Dintre cei 120 de pacienți incluși în studiu la 71 de pacienți determinarea MTWA s-a realizat prin test la cicloergometru (59%). La 34 de pacienți (28%) s-a efectuat măsurarea în timpul patingului atrial. La 15 pacienți (13%) s-au utilizat ambele metode, în zile consecutive.

La cei 15 pacienți la care s-au efectuat ambele teste rezultatele comparative între determinarea non-invazivă și cea invazivă au fost aproape identice. La doar 2 pacienți testul la cicloergometru a dat un rezultat nedeterminat iar testul prin pating atrial a dat un rezultat pozitiv. Pacienții au fost considerați ca având MTWA prezentă.

Microalternanța undei T a fost prezentă la 34 de pacienți (28%), absentă la 70 de pacienți (58%) și cu rezultat nedeterminat la 22 de pacienți (14%).

Studiul electrofiziologic prin stimulare programată

Studiul electrofiziologic a fost pozitiv la 15 pacienți, neconcludent la 6 pacienți și negativ la 36 pacienți. Dintre cei 15 pacienți cu tahicardie ventriculară inductibilă la studiul electrofiziologic prin stimulare programată, la 11 pacienți s-a implantat defibrilator (ICD). Patru pacienți au refuzat implantarea ICD, aceștia primind Amiodaronă pentru prevenția aritmiilor ventriculare și a morții subite.

Predictori pentru studiul electrofiziologic pozitiv au fost sexul masculin, infarctul miocardic în teritoriul anterior, fracția de ejecție a ventriculului stâng redusă, NT-proBNP și hsCRP crescute, variabilitate redusă a ritmului cardiac, potențialele ventriculare prezente și microalternanța undei T (vezi tabel 4).

Tabel 4. Corelații între studiul electrofiziologic și alți parametri.

	SEF + (15 p)	SEF – (36 p)	p
Vârsta (ani)	59,2 ± 12,3	61,3 ± 11,7	0,3
Sex masculin (%)	80	70,5	0,04
IM anterior (%)	80	64,7	0,002
FEVS (%)	38,2 ± 13,6	41,4 ± 12,8	0,003
NT-proBNP (pg/ml)	142,2 ± 52,2	121,5 ± 48,6	0,001
hsCRP (mg/L)	3,8 ± 1,2	2,3 ± 1,1	0,001
SDNN (ms)	84 ± 18	112 ± 23	0,004
SDANN5 (ms)	91 ± 23	102 ± 27	0,05
RMSSD	32 ± 13	54 ± 21	0,05
TVNS la Holter (%)	60	41	0,2
PVT + (%)	100	94	0,3
MTWA + (%)	60	0,9	0,0001

Pacienții cu aritmie inductibilă la studiul electrofiziologic au fost mai frecvent bărbați, cu infarct miocardic anterior în antecedente, cu fracție de ejecție a VS mai scăzută (38,2% vs

41,4%), reflectată și în valori mai mari ale NT-proBNP (142,2 vs 121,5 pg/ml), și cu inflamație subclinică mai pronunțată. Aceasta poate fi explicată și prin faptul că hsCRP este un marker de instabilitate a plăcii de aterom.

Dintre explorările clasice ale riscului aritmic, parametrii analizei Holter în domeniul timp s-au corelat cel mai bine cu prezența inductibilității aritmiilor ventriculare la studiul electrofiziologic. SDNN, SDNN5 și RMSSD au fost semnificativ mai mici la pacienții cu studiu electrofiziologic pozitiv. În schimb, prezența episoadelor de tahicardie ventriculară nesuținută la Holter și potențialele ventriculare tardive prezente nu s-au corelat cu rezultatul studiului electrofiziologic.

S-a evidențiat o corelație înalt semnificativă statistic între rezultatul de la studiul electrofiziologic și cel al evaluării microalternanței de undă T.

Valoarea predictivă pozitivă a MTWA pentru aritmie inductibilă la studiul electrofiziologic a fost de 40%, valoarea predictivă negativă a fost de 88,8%. Specificitatea MTWA a fost 94,1%, iar sensibilitatea 60%.

Tabel 5. Predicția aritmiei inductibile.

	Sensibilitate	Specificitate	VPP	VPN	RR	p
MTWA	60%	94%	40%	88%	5,2	0,001
SAECG	55%	96%	38%	88%	3,9	0,001
MTWA+SAECG+	51%	97%	47%	91%	6,2	0,001
MTWA+SAECG-	29%	75%	24%	79%	1,5	0,4
MTWA-SAECG+	8%	85%	13%	78%	0,4	0,6
MTWA-SAECG-	15%	42%	7%	68%	0,2	0,001

SAECG a fost mai puțin sensibilă dar mai specific decât MTWA în predicția rezultatului studiului electrofiziologic, sugerând că aceste teste ar putea fi folosite complementar.

Pentru a verifica această ipoteză, s-au comparat datele pentru fiecare combinație de rezultate. Pentru fiecare combinație s-au comparat rezultatele cu fiecare dintre celelalte combinații posibile. Pacienții la care ambele teste au fost pozitive au avut o probabilitate mai

mare de aritmie inductibilă, reflectată printr-o specificitate mai mare (97%) și valoare predictivă negativă (91%). Sensibilitatea a fost mai mică decât la grupul cu MTWA pozitivă. La pacienții cu ambele teste negative sensibilitatea și valoare predictivă negativă au fost mici. Combinațiile cu rezultate discordante între cele două teste au fost mai slab predictive pentru studiul electrofiziologic.

Riscul relativ cel mai mare a fost pentru combinația MTWA+SAECG+, urmată de MTWA și SAECG.

Evenimente aritmice, mortalitatea în timpul perioadei de urmărire

În timpul perioadei de urmărire, la 11 pacienți (9,16%) au apărut evenimente aritmice (conform definiției anterioare). Acestea au fost documentate prin electrocardiogramă – la 8 pacienți, sau prin analiza înregistrărilor defibrilatorului implantat – la 3 pacienți.

Mortalitatea în timpul perioadei de urmărire a fost de 4,16% (5 pacienți). La acești pacienți, 3 decese au fost clasificate ca fiind moarte subită cardiacă (după cum a fost explicat în protocolul studiului). Rezultă o rată a endpointului primar de 11,66%. Rata anuală de apariție a endpointului primar a fost de 9,99% (perioada medie de urmărire a fost de 14 luni).

Tabelul de mai jos prezintă caracteristicile parametrilor studiați, la pacienții la care a apărut endpointul primar, comparative cu populația la care nu au fost evenimente aritmice.

Tabel 6.

	+ (14 p)	– (106 p)	p
Vârsta (ani)	62,4 ± 14,1	63,7 ± 12,7	0,07
Sex masculin (%)	81,25	58,65	0,03
IM anterior (%)	56,25	25,96	0,001
STEMI (%)	75	55,76	0,001
FEVS (%)	39,3 ± 11,6	43,8 ± 12,4	0,003
LVMI (g/m²)	117,3 ± 23,2	115,4 ± 19,2	0,04
NT-proBNP (pg/ml)	139,2 ± 62,2	125,3 ± 34,6	0,01
hsCRP (mg/L)	4,2 ± 1,2	2,1 ± 1,3	0,001
SDNN (ms)	82 ± 22	119 ± 25	0,001

SDANN5 (ms)	85 ± 31	110 ± 26	0,05
RMSSD	36 ± 18	58 ± 26	0,05
TVNS la Holter (%)	18,75	7,69	0,05
PVT + (%)	37,5	29,8	0,3
MTWA + (%)	87,5	19,23	0,0001
SEF + (%)	25	0,96	0,0001

Se observă că cea mai mare parte a parametrilor studiați au relevat diferențe semnificative statistice; cea mai semnificativă diferență s-a înregistrat pentru microalternanța de undă T și studiul electrofiziologic. Reamintesc faptul că studiul electrofiziologic nu s-a efectuat decât la 57 pacienți.

Tabel 7. Predictorii aritmiilor și MSC.

	Sensibilitate	Specificitate	VPP	VPN	RR	p
MTWA	56%	88%	24%	94%	4,2	0,001
SAECG	45%	87%	26%	91%	2,9	0,001
SEF	67%	78%	19%	91%	3,2	0,001
FEVS	29%	75%	24%	68%	3,5	0,04
Holter	18%	54%	13%	56%	0,2	0,6

Predictori ai evenimentelor clinice

Pentru a evalua care sunt predictorii independenți ai evenimentelor clinice, s-a efectuat analiza multivariată pentru a cuantifica influența acestora asupra riscului. Endpointul a fost compus din evenimente aritmice ventriculare și moartea subită cardiacă. Dintre factorii clinici evaluați, numai fracția de ejeție a ventriculului stâng (risc relativ = 3,5, p = 0,002) și prezența aritmiilor ventriculare susținute în antecedente (risc relativ = 3,7, p = 0,02) au fost predictorii ai evenimentelor în analiza univariată.

În analiza multivariată predictorii independenți au fost MTWA (risc relativ = 11,2) și SEF (risc relativ = 3,1) – $\chi^2 = 19.6$ (p < 0.0001). S-a efectuat o analiză de regresie Cox care a inclus numai testele neinvazive (deci s-a exclus studiul electrofiziologic); în acest model

MTWA a fost singurul predictor independent semnificativ statistic (risc relativ = 10,2, $\chi^2 = 15.5$, $p < 0.0001$).

Pe baza rezultatelor obținute propunem un algoritm de evaluare a riscului aritmic la pacienții cu infarct miocardic în antecedente (figura 1). Acesta poate fi aplicat atât la pacienții fără alterare a funcției ventriculului stâng, cât și la cei cu disfuncție sistolică de VS.

Acest algoritm pornește de la electrocardiograma de înaltă rezoluție deoarece este investigația neinvazivă mai ieftină și mult mai accesibilă, și cu o valoare predictivă negativă mare, putând astfel, în eventualitatea unui rezultat negativ să ducă la oprirea investigațiilor ulterioare.

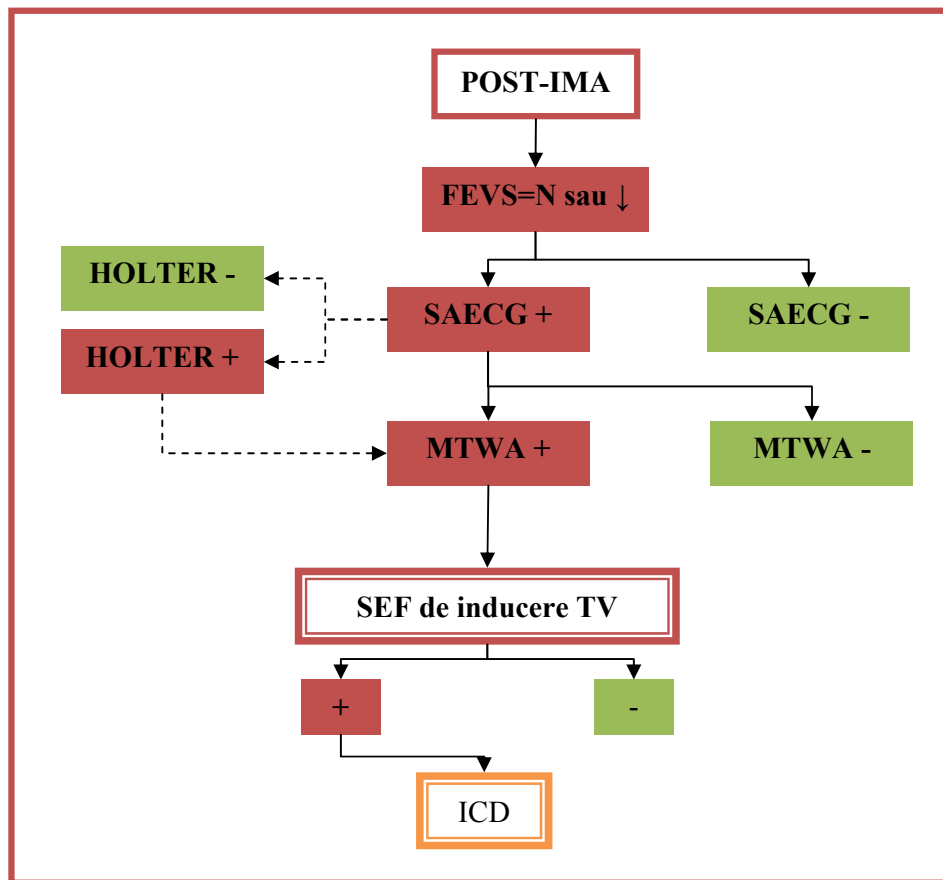


Figura 1. Algoritm propus de evaluare a riscului aritmic

În centrele de vârf, în care se poate determina microalternața undei T, investigație costisitoare și eventual invazivă, datorită puterii predictive negative și a specificității și sensibilității superioare celor ale SAECG, considerăm că aceasta ar trebui efectuată în primul pas (figura 2).

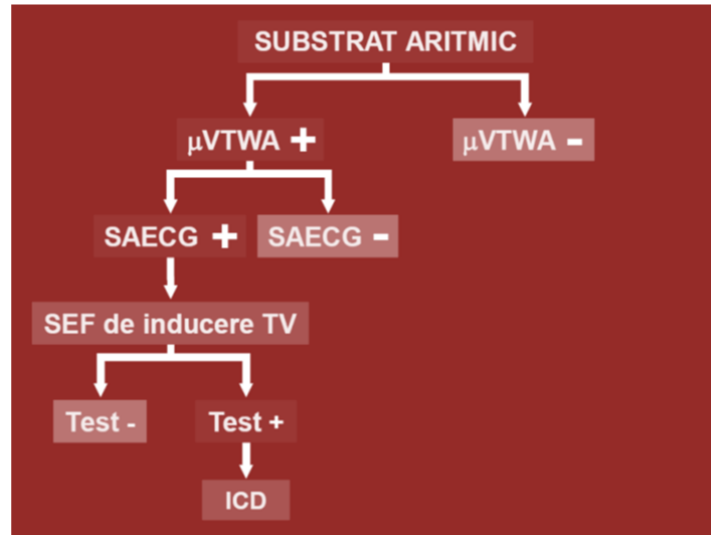


Figura 2. Algoritm modificat pentru centre superioare de investigare.

Nu trebuie uitat că această stratificare a riscului se încadrează în algoritmul mai larg al terapiei antiaritmice la pacienții cu infarct miocardic și ea țintește numai o parte a acestor pacienți, chiar dacă ei reprezintă cea mai mare parte (figura 3).

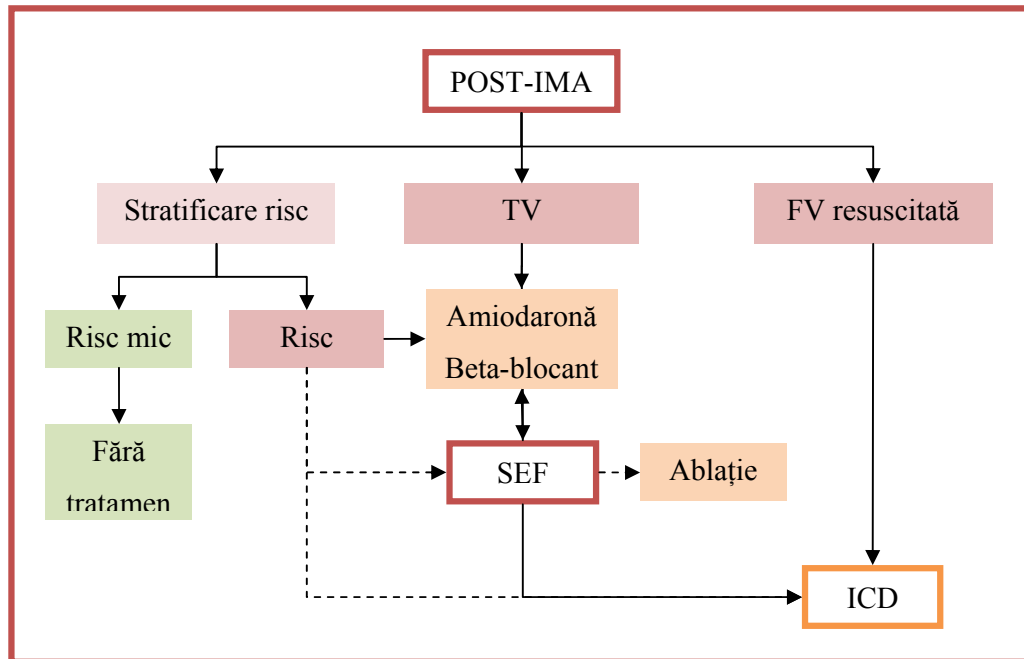


Figura 3. Algoritmul terapiei antiaritmice post-IM, pe baza studiilor MADIT, CIDS, AVID, CASH, MUSTT și altele.

O problemă importantă este clarificarea evaluării de rutină a riscului de moarte subită cardiacă. Având în vedere că nu există un test care să aibă o valoare predictivă pozitivă mare, iar folosirea combinată a mai multor teste pentru a obține o putere predictivă cumulată convenabilă s-a dovedit a fi nesatisfăcătoare, rămân ca variante posibile de luat în considerare fie folosirea unui singur test cu valoare predictivă negativă mare – cum este microalternanța undei T, fie asocierea mai multor teste cu valoare predictivă negativă bună.

Rămâne controversat și nivelul de risc de moarte subită cardiacă sub care nu este indicată implantarea de defibrilator, unii autori recomandând nivelul de sub 1% pe an, alții pe cel de sub 5% pe an.

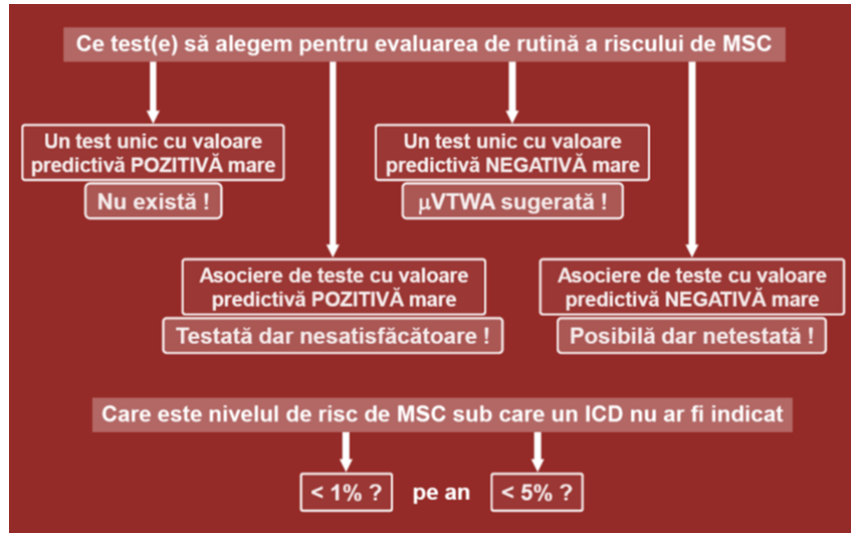


Figura 6.

La pacienții cu fracție de ejeecție a ventriculului stâng peste 40%, fără alți factori de risc, microalternanța undei T poate ocupa un loc important, alături de alte teste mai noi.

Testele clasice de evaluare a riscului aritmic nu pot fi utilizate sau au utilitate neclară la pacienții cu fibrilație atrială. Aceasta rămâne o problemă importantă care trebuie abordată de studiile viitoare.

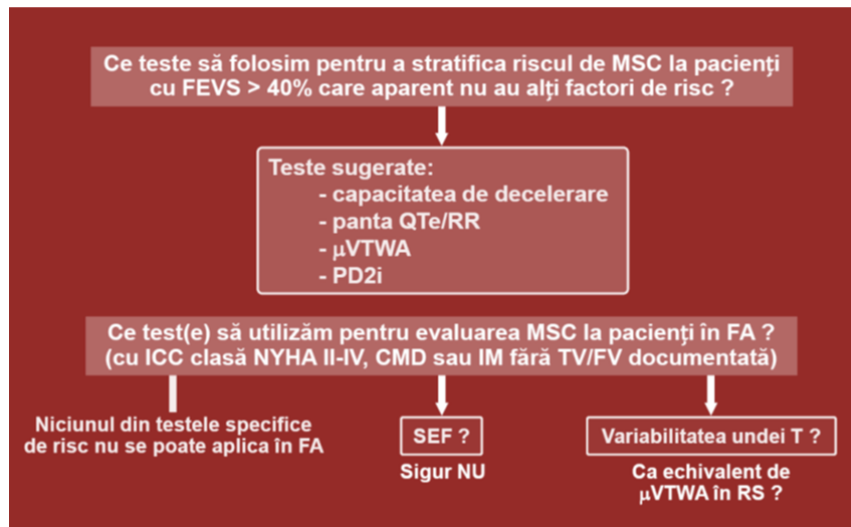


Figura 7.

CONCLUZII

1. Studiul a inclus 120 de pacienți consecutivi cu istoric de infarct miocardic (74 de bărbați și 46 de femei). Vârsta medie a fost de $62,3 \pm 15,2$ ani la bărbați și $64,2 \pm 13,8$ ani la femei.
2. Dintre cei 120 de pacienți incluși în studiu la 71 de pacienți determinarea MTWA s-a realizat prin test la cicloergometru (59%). La 34 de pacienți (28%) s-a efectuat măsurarea în timpul pacingului atrial. La 15 pacienți (13%) s-au utilizat ambele metode, în zile consecutive.
3. La cei 15 pacienți la care s-au efectuat ambele teste rezultatele comparative între determinarea non-invazivă și cea invazivă au fost aproape identice. La doar 2 pacienți testul la cicloergometru a dat un rezultat nedeterminat iar testul prin pacing atrial a dat un rezultat pozitiv.
4. Microalternanța undei T a fost prezentă la 34 de pacienți (28%), absentă la 70 de pacienți (58%) și cu rezultat nedeterminat la 22 de pacienți (14%).
5. Studiul electrofiziologic a fost pozitiv la 15 pacienți, neconcludent la 6 pacienți și negativ la 46 pacienți. Dintre cei 15 pacienți cu tahicardie ventriculară inductibilă la studiul electrofiziologic prin stimulare programată, la 11 pacienți s-a implantat defibrilator (ICD).
6. Predictorii pentru studiul electrofiziologic pozitiv au fost sexul masculin, infarctul miocardic în teritoriul anterior, fracția de ejeecție a ventriculului stâng redusă, NT-proBNP și hsCRP crescute, variabilitate redusă a ritmului cardiac, potențialele ventriculare prezente și microalternanța undei T.
7. Valoarea predictivă pozitivă a MTWA pentru aritmie inductibilă la studiul electrofiziologic a fost de 40%, valoarea predictivă negativă a fost de 88,8%. Specificitatea MTWA a fost 94,1%, iar sensibilitatea 60%.

-
8. În timpul perioadei de urmărire, la 11 pacienți (9,16%) au apărut evenimente aritmice. Acestea au fost documentate prin electrocardiogramă – la 8 pacienți, sau prin analiza înregistrărilor defibrilatorului implantat – la 3 pacienți.
 9. Mortalitatea în timpul perioadei de urmărire a fost de 4,16% (5 pacienți). La acești pacienți, 3 decese au fost clasificate ca fiind moarte subită cardiacă (după cum a fost explicat în protocolul studiului).
 10. Frația de ejeție a ventriculului stâng (risc relativ = 3,5, $p = 0,002$) și prezența aritmiilor ventriculare susținute în antecedente (risc relativ = 3,7, $p = 0,02$) au fost predictori ai evenimentelor în analiza univariată.
 11. În analiza multivariată predictori independenți au fost MTWA (risc relativ = 11,2) și SEF (risc relativ = 3,1) – $\chi^2 = 19.6$ ($p < 0.0001$). S-a efectuat o analiză de regresie Cox care a inclus numai testele neinvazive (deci s-a exclus studiul electrofiziologic); în acest model MTWA a fost singurul predictor independent semnificativ statistic (risc relativ = 10,2, $\chi^2 = 15.5$, $p < 0.0001$).
 12. Pe baza rezultatelor obținute propunem un algoritm de evaluare a riscului aritmic la pacienții cu infarct miocardic în antecedente care poate fi aplicat atât la pacienții fără alterare a funcției ventriculului stâng, cât și la cei cu disfuncție sistolică de VS.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics - 2004 Update. Dallas, Tex.: American Heart Association; 2003.
2. Braunwald E, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, eds. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008.
3. Ionuț Donoiu, Dan-Dominic Ionescu. Tulburări de ritm și de conducere, în *Cardiologie* vol. II, Rodica Mușetescu, Dan-Dominic Ionescu, ed.; pp.9-55; Editura Medicală Universitară Craiova, 2010.
4. Topol E, Nissen S. Cardiovascular Medicine: enhanced multimedia CD-ROM, version 2. Lippincott, Williams & Wilkins, 2000.
5. Nuss HB, Käab S, Kass DA et al. Cellular basis of ventricular arrhythmias and abnormal automaticity in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 1999; 277: H80-H91.
6. Ionescu DD. Evaluarea riscului aritmic și de moarte subită, în *Progrese în cardiologie*, Gherasim L (ed.). Editura Infomedica, 2002; pp 285-334.
7. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e247– e346.
8. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2001; 22: 1374-1450.

-
9. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, et al. ACC/AHA guidelines for the Clinical Application of Echocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography *Circulation* 1997; 95: 1686-1744.
 10. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography—summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 954-970.
 11. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation* 1992; 85: I2–10.
 12. Malik Marek. Risk of arrhythmia and sudden death, BMJ Books, 2001; pg. 287-293.
 13. Breihardt G, Cain ME, El-Sherif M., Flowers NC et al. Standards for analysis of ventricular late potentials using high resolution or signal averaged electrocardiography: o statement by a task Force Committee of the European Society of Cardiology, the American Heast Associationand the American College of Cardiology, *J Am. Coll. Cardiol* 1991; 17: 999-1006.
 14. Cain ME. Signal – averaged electrocardiography, ACC Expert Consensus Document. *J. American College Cardiology* 1996; 27: 238-249.
 15. Berbari EJ, Heinberg JS. A practical guide to the use of the high resolution electrocardiogram. Futura Publishing Company, 2000.
 16. Gomes JA (ed) – Signal averaged electrocardiography. Kluwer Academic Publiser, Dordrecht, Germany, 1993.
 17. Zareba W, Noison-Blandes P, Locate E. Noninvasive Electrocardiology in Clinical Practice, Futura Publishing Company, 2001.
 18. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, Garan H, Ruskin JN, Cohen RJ. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1994; 330: 235–241.
 19. Adam DR, Akselrod S, Cohen RJ. Estimation of ventricular vulnerability to fibrillation through T-wave time series analysis. *Comp in Card* 1981: 307-310.

-
20. Adam DR, Powell AO, Gordon H, Cohen RJ. Ventricular fibrillation and fluctuations in the magnitude of the repolarization vector. *Comp in Card* 1982; 241-244.
 21. Adam DR, Smith JM, Akselrod S, Nyberg S, Powell AO, Cohen RJ. Fluctuations in T-wave morphology and susceptibility to ventricular fibrillation. *J Electrocard* 1984; 17: 209-218.
 22. Hohnloser SH, Klingenheben T, Zabel M, Li YG, Albrecht P, Cohen RJ. T-wave alternans during exercise and atrial pacing in humans. *J Cardio Electroph* 1997; 8-9: 987-993.
 23. Klingenheben T, Zabel M, Peetermans J, Cohen RJ, Hohnloser SH. Assessment of T-wave alternans for prediction of recurrent ventricular tachycardia/fibrillation in patients with an implantable cardioverter/defibrillator. American Heart Association, 1997. Abstract #4010.
 24. Caref EB, Stoyanovsky V, Cohen RJ, El-Sherif N. Incidence of T-wave alternans in normal subjects, and effect of heart rate on onset. American Heart Association, 1997. Abstract #3256.
 25. Zabel M, Siedow A, Klingenheben T, Gronefeld G, Cohen RJ, Hohnloser SH. Noninvasive Risk Stratification in Patients with Congestive Heart Failure: Comparison of Traditional Risk Markers and T Wave Alternans. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29/2: 1091-98.
 26. Ikeda T, Saito H, Tanno K, et al. T-Wave Alternans as a Predictor for Sudden Cardiac Death After Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2002; 89: 79-82.
 27. Hohnloser SH, Klingenheben T, Yi-Gang L, Zabel M, Peetermans J, Cohen RJ. T-wave alternans as a Predictor of Recurrent Ventricular Tachyarrhythmias in ICD Recipients: Prospective Comparison with Conventional Risk Markers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 1258-1268.
 28. Ikeda T, Takami M, Kondo N, Tezuka N, Nakae T, Mahito N, Enjoji Y, Abe Ryoji, Sugi K, Yamaguchi T. Combined assessment of T-wave alternans and late potentials used to predict arrhythmic events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 722-30.

-
29. Gold MR, Bloomfield DM, Anderson KP, et al. A Comparison of T-wave alternans, Signal Averaged Electrocardiography and Programmed Ventricular Stimulation For Arrhythmia Risk Stratification. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 36: 2247-53.
 30. Ikeda T, et al. Combined assessment of T wave alternans and late potentials used to predict arrhythmic events after myocardial infarction. A prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 722–730.
 31. Ikeda T, et al. T-wave alternans as a predictor for sudden cardiac death after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002; 89: 79–82.
 32. Hohnloser SH, et al. T-wave alternans negative coronary patients with low ejection and benefit from defibrillator implantation. *Lancet* 2003; 362: 125–126.
 33. Chow T, et al. Microvolt T-wave alternans identifies MADIT II type patients at low risk of ventricular tachyarrhythmic events. [abstract] *Circulation* 2004; IV: 323.
 34. Gehi AK, Stein RH, Metz LD, et al. Microvolt T-Wave Alternans for the Risk Stratification of Ventricular Tachyarrhythmic Events. A Meta-Analysis, *J Am Coll Cardiol*; 2005; 46: 75-82.
 35. Ikeda T, Yoshino H, Sugi K, Tanno K, Shimizu H, Watanabe J, Kasamaki Y, Yoshida A, Kato T. Predictive value of microvolt T-wave alternans for sudden cardiac death in patients with preserved cardiac function after acute myocardial infarction: results of a collaborative cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(11): 2268-74.
 36. Adachi K, Ohnishi Y, Yokoyama M. Risk stratification for sudden cardiac death in dilated cardiomyopathy using microvolt-level T-wave alternans. *Jpn Circ J* 2001; 65: 76-80.
 37. Kitamura H, Ohnishi Y, Okajima K, et al. Onset heart rate of microvolt-level T-wave alternans provides clinical and prognostic value in nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 295-300.