

Predicción de la muerte súbita cardíaca post infarto

¿Tenemos otros métodos para predecir la muerte súbita cardíaca post infarto agudo de miocardio, además de la fracción de eyección?

Carlos Andrés León*

Resumen

Muchos pacientes que sobreviven a un infarto agudo de miocardio permanecen en riesgo de muerte súbita cardíaca (MSC), a pesar de recibir tratamiento médico óptimo.

La identificación de pacientes en riesgo de MSC y la selección para el implante de un cardiodesfibrilador se hace sobre la base del valor de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

También, existen otras pruebas que ayudan a la identificación de pacientes en riesgo de MSC. Entre ellos hay métodos basados en el electrocardiograma (señal promediada y onda T alternantes), en el Holter (variabilidad de la frecuencia cardíaca y turbulencia de ésta), imágenes (resonancia magnética cardíaca).

Evidencias más recientes se centran en otros índices del electrocardiograma de 12 derivaciones y en pruebas genéticas para la predicción del riesgo.

Revisaremos la evidencia actual para el uso de estas pruebas en sobrevivientes a un infarto agudo de miocardio, y analizaremos sus utilidades para su aplicación como guías para prevenir la MSC e identificar posibles candidatos a un cardiodesfibrilador implantable.

Insuf Card 2011; (Vol 6) 3:144-150

Palabras clave: Fracción de eyección - Muerte súbita - Electrocardiograma - Holter - Variabilidad de la onda T - Cardiodesfibrilador implantable

Summary

Prediction of sudden cardiac death after myocardial infarction

Many patients who survive an acute myocardial infarction (MI) remain at risk of sudden cardiac death despite optimal medical treatment.

Identifying patients at risk of sudden cardiac death and selection for implantation of an implantable cardioverter defibrillator is made on the basis of the value of the ejection fraction left ventricular.

There are other tests that help identify patients at risk for sudden cardiac death.

Among them are methods based on the ECG (signal-averaged and T-wave alternans), the Holter (heart rate variability and turbulence), images (cardiac magnetic resonance). More recent evidence based on other indices of 12-lead ECG and genetic tests for risk prediction.

We will review the current evidence for the use of these tests in survivors of acute myocardial infarction, and analyze

*Médico cardiólogo.

Área de Distritos de la Sociedad Argentina de Cardiología. Buenos Aires. Rep. Argentina.

Correspondencia: Dr. Carlos Andrés León

Julián Álvarez 1340, piso 2º "B". CP: C1414DSB. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Teléfono: (54-11) 1561730555.

E-mail: caleon26@gmail.com

Recibido: 08/04/2011

Aceptado: 09/08/2011

Insuf Card 2011; (Vol 6) 3:144-150

Disponible en <http://www.insuficienciacardiaca.org>

their profits to be used as guidelines for preventing sudden cardiac death and identify possible candidates for an implantable cardioverter defibrillator.

Keywords: Ejection fraction - Sudden cardiac death - Electrocardiogram - Holter - T-wave variability - Implantable cardioverter defibrillator

Resumo

Predição de morte súbita cardíaca após infarto do miocárdio

Muitos dos pacientes que sobreviveram após terem sofrido infarto agudo do miocárdio ainda permanecem com risco de morte súbita cardíaca, apesar de eles terem recebido um ótimo tratamento.

A identificação dos pacientes com risco de morte súbita cardíaca e a sua seleção para a implantação de um cardioversor-desfibrilador implantável se fazem a partir da valorização da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Existem também outros testes para a identificação dos pacientes com risco de morte súbita cardíaca, por exemplo, métodos baseados no eletrocardiograma (de sinal promediada e ondas T alternantes), no Holter (variabilidade da frequência cardíaca e da sua turbulência), e nas imagens (ressonância magnética cardíaca).

Novas evidências focalizam-se em outros índices do eletrocardiograma de 12 derivações e também nos testes genéticos para a predição do risco.

Nós revisaremos a evidência comum para o uso desses testes em pessoas sobreviventes do infarto agudo do miocárdio, analisando a sua utilização como guias para a identificação de candidatos para um cardioversor-desfibrilador implantável.

Palavras-chave: Fração de ejeção - Morte súbita cardíaca - Eletrocardiograma - Holter - Variabilidade das ondas T alternantes - Cardioversor-desfibrilador implantável

Introducción

La estratificación de riesgo posterior a un infarto agudo de miocardio (IAM) se basa en dos componentes: a) identificación de pacientes con riesgo de eventos isquémicos recurrentes, y b) identificación de pacientes con riesgo de muerte arrítmica o no arrítmica.

Un número importante de pacientes que sobreviven a un IAM mueren súbitamente luego del alta, a pesar de estar sometidos a tratamiento médico y a revascularización coronaria óptima¹.

Varios ensayos clínicos han demostrado la efectividad del cardiodesfibrilador implantable (CDI) en reducir la mortalidad total en pacientes de riesgo de muerte súbita cardíaca (MSC)²⁻⁴.

En estos estudios, los pacientes fueron elegidos sobre la base de su fracción de eyección reducida, por lo que las normativas internacionales actuales utilizan como parámetro para la indicación de CDI profiláctico: el deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Actualmente, es evidente que la FEVI en forma aislada es insuficiente para determinar el riesgo de MSC en forma precisa y qué paciente se beneficiaría más con el implante de un CDI. Además, la mayoría de las MSC ocurren en pacientes con FEVI >30%, por lo que es necesario refinar los métodos para mejorar la identificación de pacientes en riesgo^{5,6}.

Estudios de autopsias muestran que dos tercios de las personas con MSC presentan aterosclerosis coronaria, con una ruptura o fisura reciente de placa, lo que da lugar a un cuadro de trombosis coronaria aguda⁷.

El tercio restante tiene evidencia de infarto previo, pero sin trombosis coronaria aguda. Estos pacientes tienen alta probabilidad de morir por un evento arrítmico agudo: taquicardia ventricular (TV) o fibrilación ventricular (FV).

Para desencadenar la MSC se necesita de factores precipitantes o predisponentes que causen inestabilidad eléctrica y provoquen el cuadro de arritmia maligna (Figura 1).

Las pruebas, que puedan identificar el substrato o los factores predisponentes responsables de la MSC post IAM y permitan determinar qué pacientes presentan más probabilidades de desarrollar arritmias malignas, serán las de mayor utilidad para indicar qué individuos requieren el implante de un CDI.

El electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones, el Holter y el estudio electrofisiológico, utilizados en la década pasada, presentan un valor predictivo positivo bajo, por lo que tienen un uso limitado.

Recientes avances en tecnología Holter y en registros de ECG e imágenes cardíacas nos permiten investigar nuevos parámetros con resultados promisorios.

Revisaremos la evidencia actual para el uso de estas pruebas en cuanto a la capacidad de predecir MSC post IAM.

Incidencia de MSC

La mortalidad post IAM, súbita y no súbita, ha disminuido sustancialmente desde 1970, debido fundamentalmente a mejoras en el tratamiento agudo del IAM (aspirina, beta

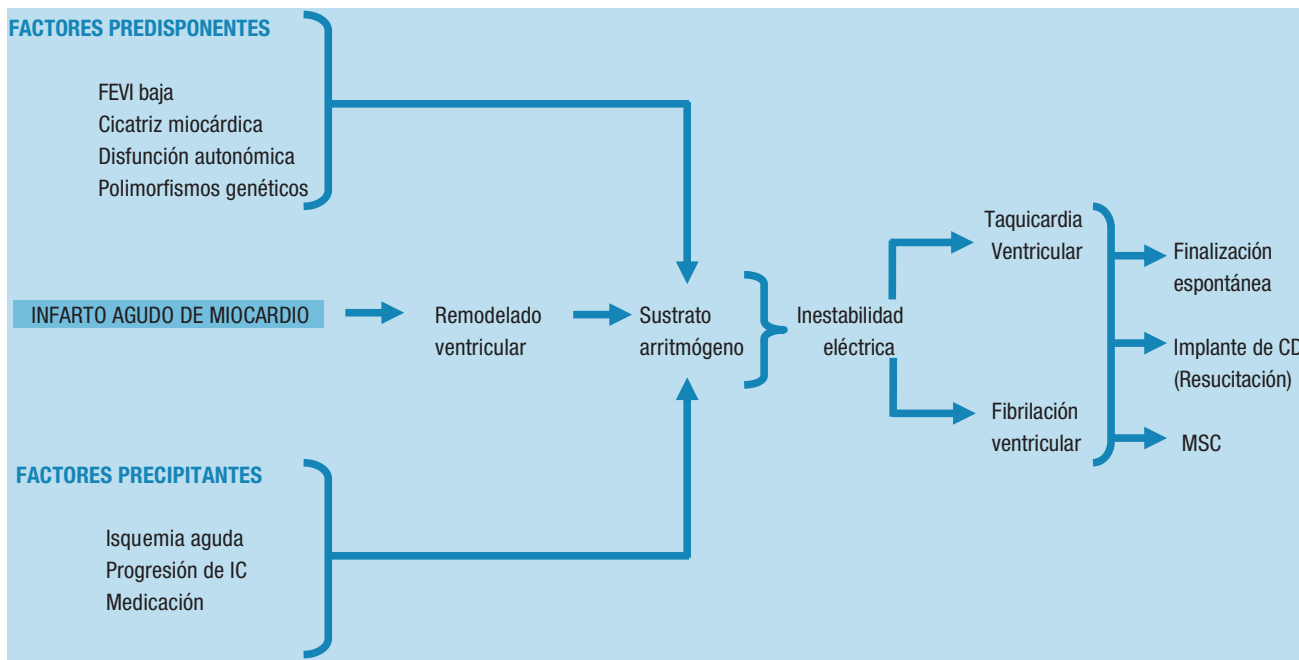


Figura 1. Factores precipitantes y/o predisponentes de muerte súbita cardíaca. CD: cardiodesfibrilador; MSC: muerte súbita cardíaca. FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda. IC: insuficiencia cardíaca.

bloqueantes y revascularización con fibrinolíticos, angioplastia, o ambas), y a la mayor aplicación de medidas para la prevención secundaria (control de la presión arterial, antiagregantes plaquetarios, hipolipemiantes e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina)^{1,8,9}.

Tiempo de aparición luego del IAM

La incidencia de arritmias ventriculares post IAM permanece elevada por meses y aun años. La TV y la FV son más frecuentes en las primeras horas del IAM y disminuyen luego en fases con el correr del tiempo. Este patrón fásico refleja las manifestaciones electrofisiológicas de la evolución entre isquemia, infarto, reperfusión y formación de escara necrótica.

Aumento del riesgo de MSC temprano post IAM

El aumento del riesgo de MSC temprano post IAM quedó demostrado en los hallazgos de diferentes estudios. En el estudio VALIANT que incluyó 14.609 pacientes con disfunción ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca post IAM, la frecuencia de MSC o paro cardíaco resucitado fue del 1,4% en el primer mes, en comparación con el 0,14% luego de 2 años¹⁰. La frecuencia de eventos fue mayor (2,3%) en pacientes con una FEVI <30%. En un estudio que incluyó 3.104 pacientes con IAM reciente y FEVI <40% o extrasístoles ventriculares frecuentes, la frecuencia de muerte arrítmica durante los primeros 6 meses fue del 8%, que luego declina y se estabiliza en los siguientes 18 meses en una frecuencia del 4% por año¹¹.

Pruebas para la predicción de MSC

ECG de 12 derivaciones

La presencia de trastornos en la conducción (bloqueo de rama), duración del QRS, hipertrofia ventricular izquierda y dispersión del QT son hallazgos que brindan información pronóstica valiosa post IAM. Sin embargo, estos parámetros constituyen grados de disfunción ventricular post IAM, los cuales por sí mismos representan un probable aumento de la mortalidad más que un aumento específico en la posibilidad de TV/FV^{12,13}. En el estudio MUSTT (*Multicentre UNSustained Tachycardia Trial*), el hallazgo de bloqueo de rama y de retardo en la conducción intraventricular estuvo asociado con aumento del riesgo de mortalidad, pero no tuvo relación con la TV monomórfica inducible¹⁴.

La dispersión del QT es un parámetro con una importante variación entre los pacientes y que presenta valores similares entre individuos sanos y enfermos en una gran proporción, así como entre enfermos con arritmias o sin ellas. Por lo tanto, el uso de estos parámetros para predecir MSC tiene valor muy limitado.

La presencia de un QRS fragmentado (QRSf) ha sido descrita como un marcador de despolarización ventricular anormal y como predictor de mortalidad y MSC¹⁵. El QRSf incluye varios complejos RSR, con una duración del QRS menor de 120 mseg o no, y representa probablemente un retardo en la conducción, secundario a una escara miocárdica en pacientes coronarios.

Si bien el QRSf es fácilmente obtenible, antes de incorporarlo a la práctica diaria, se necesita mayor conocimiento de este hallazgo inespecífico.

Actualmente, se reconoce que la presencia de repolarización precoz en el QRS, descrita hace tiempo como un hallazgo normal¹⁶, tiene un significado pronóstico en algunos pacientes y puede tener un rol importante en la predicción de arritmia ventricular¹⁷. La repolarización precoz es la elevación de 0,1 mV del punto J en al menos dos derivaciones, que no sólo sean V1 a V3. En un estudio de Haissaguerre, realizado en 226 pacientes resucitados luego de un paro cardíaco secundario a FV idiopática, se encontró que la prevalencia de repolarización precoz fue más frecuente que en los controles¹⁸. También durante el seguimiento promedio de 61 meses la incidencia de recurrencia de FV fue mayor en los pacientes con repolarización precoz que en los controles. Tikkanen evaluó la prevalencia y el significado pronóstico de la repolarización precoz en 10.864 pacientes (44 años en promedio) y comprobó que la presencia de repolarización precoz en derivaciones inferiores se asoció con un aumento del riesgo de muerte por causas cardíacas, durante un seguimiento promedio de 30 años¹⁹.

Si bien, la repolarización precoz es un método sencillo y fácil de efectuar, su utilidad para predecir riesgo arritmico post IAM debe aún ser determinada.

ECG de señal promediada

El ECG de señal promediada (ECGSP) representa un QRS filtrado que se obtiene de comparar y promediar aproximadamente 300 QRS consecutivos, para obtener información sobre la presencia de potenciales ventriculares tardíos (PVT).

El ECGSP se considera normal cuando 2 de 3 de los siguientes parámetros se encuentran presentes: a) duración >114 mseg del complejo QRS filtrado, b) duración >38 mseg de potenciales de alta frecuencia y baja amplitud en la porción terminal del complejo QRS filtrado, c) raíz cuadrada del voltaje de los 40 mseg de la porción terminal del QRS filtrado <20 μ V.

Los PVT representan conducción lenta en un miocardio enfermo, lo que puede servir como sustrato para arritmias ventriculares, y están presentes en un 25% a un 50% de los pacientes post IAM²⁰.

El valor pronóstico del ECGSP para predecir mortalidad post IAM ha sido investigado en diferentes estudios de décadas pasadas, en los que presentó una sensibilidad muy variable del 15% al 75% para predecir arritmias ventriculares, con un seguimiento de entre 6 y 24 meses²¹. Su principal utilidad radica en la identificación de pacientes de bajo riesgo, ya que presenta un valor predictivo negativo >90%. Al tener un valor predictivo positivo bajo, resulta poco útil para identificar pacientes de alto riesgo.

El estudio *Coronary Artery Bypass Graf* (CABG) incluyó 900 pacientes con FEVI <36% y ECGSP anormal, que fueron asignados a recibir CDI en forma profiláctica en el momento de la cirugía o a un grupo control. El resultado fue negativo en cuanto a que no hubo diferencias en la supervivencia entre los dos grupos durante un seguimiento promedio de 32 meses²².

Con el uso cada vez frecuente de la angioplastia como tratamiento del IAM, el rol del ECGSP en cuanto a su valor pronóstico está cada vez menos claro. Bauer realizó ECGSP en 968 pacientes post IAM, 91% de los cuales fueron tratados con angioplastia, y encontró que la presencia de PVT no se asoció con muerte cardíaca o eventos arrítmicos importantes durante un seguimiento promedio de 34 meses²³.

El valor del ECGSP es mayor para predecir eventos arrítmicos post IAM cuando se combina con otras pruebas para estratificar mejor a pacientes; ya sean de alto riesgo, como aquellos con FEVI reducida. Gómez demostró, en 1.268 pacientes con enfermedad coronaria y TV no sostenida, que la combinación de un ECGSP anormal y una FEVI <30% identificaban a un grupo de alto riesgo que representaba al 21% de la población. En este grupo, el 36% de los individuos tuvieron muerte arrítmica y el 44%, muerte cardíaca²⁴.

Cabe destacar que este método en la actualidad prácticamente no se utiliza.

Holter

Detección de arritmias ventriculares

El estudio Holter demostró su importancia en la estratificación de riesgo post IAM, ya que el hallazgo de TV no sostenida o extrasístoles ventriculares frecuentes complejas predecían eventos arrítmicos importantes y muerte^{25,26}.

Un estudio reciente, en el que el tratamiento del IAM se realizó principalmente con angioplastia, demostró que la TV no sostenida es un predictor independiente de MSC. En este ensayo, efectuado en 2.130 pacientes que habían sufrido un IAM, ajustados por edad, FEVI y presencia o no de diabetes, se comprobó que el Holter es de mayor utilidad en pacientes con FEVI <35%²⁷.

El Holter presenta baja sensibilidad y especificidad para predecir arritmias ventriculares, lo que llevo a la investigación de nuevos métodos basados en cambios en el tono autonómico que se presenta luego del IAM.

El aumento del tono simpático favorece la aparición de arritmias ventriculares y, contrariamente, el tono vagal tiene un efecto protector^{28,29}.

Variabilidad de la frecuencia cardíaca

La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) está relacionada con el equilibrio entre la actividad simpática y la parasimpática, y mide la variación latido a latido de la frecuencia cardíaca.

La VFC disminuye tempranamente luego del IAM y retorna a valores normales en 6 a 12 semanas³⁰. Según diversos estudios, la disminución de la VFC se asocia con un aumento en el número de arritmias ventriculares y en la mortalidad³¹.

En el *Multicenter Postinfarction Study* (MPS) se encontró una fuerte correlación entre una VFC reducida y la mortalidad total post IAM³¹.

La VFC es influenciada también por otras variables como

edad, sexo, respiración, medicaciones (trombolíticos, antiarrítmicos, beta bloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina)³². Además, la mayoría de estos estudios sobre VFC post IAM, fueron realizados antes del uso rutinario de la angioplastia primaria, lo que genera dudas sobre el uso de esta variable en la práctica actual.

La VFC y la función autonómica están mejor preservadas en pacientes tratados con angioplastia primaria que con trombolíticos y seguimiento médico. Este hecho, sumado a la dificultad para evaluar la VFC en pacientes con fibrilación auricular o arritmias frecuentes, ha limitado el uso aislado de esta variable como predictora de MSC post IAM^{33,34}.

Estudios recientes demostraron que otros marcadores de disfunción autonómica, tales como la capacidad de desaceleración, son mejores predictores que la VFC de mortalidad post IAM³⁵.

Turbulencia de la frecuencia cardíaca

La turbulencia de la frecuencia cardíaca (TFC) es un nuevo marcador de sensibilidad barorreceptora, obtenido por medio de la medición de las fluctuaciones en la longitud de un ciclo en ritmo sinusal que sigue a una extrasístole ventricular simple.

Tanto en individuos normales como en pacientes de bajo riesgo se registra una aceleración típica seguida por una desaceleración en la longitud del ciclo en ritmo sinusal post extrasístole ventricular. En pacientes de alto riesgo, en cambio, no se registra esta secuencia.

El estudio REFINE (*Noninvasive Risk Assessment Early After a Myocardial Infarction*) demostró que la medición de la TFC fue útil como predictor de riesgo de MSC en 322 pacientes con una FEVI >50%, cuando se la realizaba 10 a 14 semanas luego del IAM, no así cuando se la efectuaba antes³⁶. Otro ensayo, el ISAR-RISK STUDY (*Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function*) que incorporó 2.343 pacientes post IAM, comprobó que la utilización en conjunto de la combinación de TFC y la capacidad de desaceleración identifica a pacientes de alto riesgo de mortalidad, equivalentes a sujetos con una FEVI <30%³⁷. En estas dos investigaciones mencionadas, fueron tratados con angioplastia primaria más del 80% de los pacientes.

Ondas T alternantes

La alternancia de la onda T en el ECG (variación de la amplitud latido a latido) se debe a una dispersión de la repolarización, y se demostró que está asociada con arritmias ventriculares mortales^{38,39}. También se evalúa la alternancia de la onda T en el ejercicio (alternancia de la onda T de microvoltaje [ATMV]) mediante el análisis espectral de Fourier o con registros Holter.

Rosenbaum fue el primero en demostrar que la ATMV durante la utilización de un marcapasos auricular es un marcador independiente de TV sostenida inducible⁴⁰.

La ATMV es un mejor predictor de riesgo que el ECGSP⁴¹, y presenta mayor poder predictivo cuando se la combina con la FEVI y el estudio electrofisiológico⁴².

En el estudio MASTER (*Microvolt T Wave Alternans Testing for Risk Stratification of Post-Myocardial Infarction Patients*), Chow comprobó que la ATMV en 575 pacientes con enfermedad coronaria y FEVI <30%, con indicación de CDI, no predijo eventos arrítmicos ventriculares, aunque aquellos con resultados positivos, tuvieron mayor mortalidad que los que presentaron resultados negativos.

El estudio ABCD (*Alternans Before Cardioverter Defibrillator*), multicéntrico y prospectivo, fue el primero en emplear ATMV como guía para la indicación de CDI en forma profiláctica. A un año de seguimiento, se obtuvo un valor predictivo positivo del 9% y un valor predictivo negativo del 95%; su uso en la estratificación de riesgo fue comparable al estudio electrofisiológico y complementario cuando se aplicaron en conjunto. Teniendo en cuenta estos resultados, el valor de ATMV en la estratificación de riesgo reside fundamentalmente en indicar qué pacientes tienen menos probabilidades de beneficiarse con la colocación de un CDI⁴³.

Cabe aclarar, que la incorporación de pacientes en los estudios MASTER y ABCD no fue inmediatamente después de producido el IAM, por lo que el valor de ATMV en la estratificación de riesgo post IAM inmediato requiere mayor investigación.

Una limitante para la aplicación masiva de este método es el alto costo de los materiales que utiliza.

Estudio electrofisiológico

Los primeros estudios realizados para estratificar el riesgo post IAM arrojaron resultados divergentes. La mitad de todos los trabajos encontraron que la inducibilidad de la TV sostenida fue útil en predecir eventos arrítmicos o mortalidad tardía. Un porcentaje similar de trabajos no pudo encontrar estos hallazgos⁶.

La causa posible de estos hallazgos dispares puede deberse a la utilización de poblaciones de pacientes diferentes, distintos protocolos de estimulación o intervalos diferentes entre el IAM y la realización del estudio. En una población de 502 pacientes, luego de 11 días de producido el IAM, Bourke y colaboradores efectuaron un estudio electrofisiológico, con un protocolo de 4 extra estímulos en la punta del ventrículo derecho. Demostraron que la inducción de TV monomórfica sostenida, con un ciclo >230 mseg, fue indicador de mal pronóstico e inestabilidad eléctrica⁴⁴. Roy y colaboradores realizaron una prueba electrofisiológica en 150 pacientes, 12 días después de producido un IAM, con un protocolo de 3 extra estímulos en la punta y el tracto de salida del ventrículo derecho, sin que verificaran diferencias significativas en los resultados con respecto a los individuos que tenían o no arritmia ventricular inducible⁴⁵.

La prueba electrofisiológica, por su carácter invasivo y la necesidad de equipos costosos y personal especializado, presenta limitaciones para su aplicación masiva, sumán-

dosele el amplio rango de sensibilidad informada por los diferentes estudios (entre el 28% y el 80%).

En vez de la prueba electrofisiológica como predictor de riesgo, puede resultar de mayor utilidad su aplicación en combinación con otros métodos como el ECGSP y la VFC, con la finalidad de refinar la selección de pacientes candidatos al implante de un CDI⁴⁶.

Resonancia magnética nuclear

El uso de la resonancia magnética nuclear (RMN) para evaluar la necrosis post IAM y predecir mortalidad y eventos arrítmicos tiene una aplicación cada vez mayor.

Yan y colaboradores demostraron que la cuantificación del tejido peri infarto por RMN con contraste es un predictor independiente de mortalidad post IAM⁴⁷.

Otros estudios verificaron que la heterogeneidad tisular peri infarto detectada por RMN con contraste representa un substrato proarrítmico a la vez que un predictor poderoso de arritmia ventricular, de utilidad para indicar el implante de un CDI^{48,49}.

Como todo método reciente, se requiere profundizarla investigación acerca de su utilidad por medio de estudios prospectivos y multicéntricos.

Perfil genético

Estudios epidemiológicos han demostrado la existencia de un componente hereditario en el riesgo de MSC post IAM^{50,51}, al comprobar la existencia de mutaciones genéticas y polimorfismos en esta población.

Pruebas genéticas realizadas en pacientes con MSC y corazones estructuralmente normales, registraron mutaciones en los canales iónicos en aproximadamente el 50% de estos⁵². Sin embargo, la mayoría de los intentos para demostrar esta asociación no resultaron exitosos⁵³. De todas maneras, el uso de pruebas genéticas para ayudar a predecir el riesgo de eventos arrítmicos y muertes post IAM es una posibilidad atractiva a largo plazo, siendo imposible por el momento su aplicación masiva, debido al alto costo y falta de resultados positivos.

Conclusiones

La FEVI es el principal y único valor aceptado por las normativas internacionales para decidir la colocación de un CDI luego de un IAM (prevención primaria) y evitar así el riesgo de arritmias ventriculares complejas que pueden llevar a la MSC.

Si bien, no se encuentran incorporados aún en las recomendaciones internacionales, hemos descrito una serie de métodos no invasivos que pueden agregar información útil para determinar qué pacientes presentan mayor riesgo de desarrollar arritmias malignas.

Al no existir actualmente prueba alguna con sensibilidad y especificidad óptimas para predecir MSC, quizás lo más importante sería la confección de algoritmos que incorporen

varias de estas pruebas.

Debido al avance en el tratamiento del IAM, a la realización de angioplastia con *stent* en menos tiempo y a la mejora en el abordaje médico (uso de antiagregantes plaquetarios, beta bloqueantes, etc.), existe un mayor número de pacientes con función ventricular preservada y una FEVI mejor preservada luego de un IAM. Esto, necesariamente, crea la necesidad de buscar otros métodos, además de la FEVI, para evaluar el riesgo de MSC luego de un IAM.

Conflicto de interés

El autor declara que no existen conflictos de interés.

Recursos financieros

No hubo apoyo financiero para este trabajo.

Referencias bibliográficas

1. Adabag AS, Therneau TM, Gersh BJ, et al. Sudden death after myocardial infarction. *JAMA* 2008;300:2022-2029.
2. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933-1940.
3. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:1882-1890.
4. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-883.
5. Buxton AE, Lee KL, Hafley GE, et al. Limitations of Ejection Fraction for Prediction of Sudden Death Risk in Patients with Coronary Artery Disease: Lessons From the MUSTT Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1150-1157.
6. Buxton AE. Risk stratification for sudden death in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm* 2009;6:836-847.
7. Myerburg RJ. Sudden cardiac death: exploring the limits of our knowledge. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:369-381.
8. McGovern PG, Jacobs DR Jr, Shahar E, et al. Trends in acute coronary heart disease mortality, morbidity, and medical care from 1985 through 1997: the Minnesota heart Survey. *Circulation* 2001;104:19.
9. Capewell S, Morrison CE, McMurray JJ. Contribution of modern cardiovascular treatment and risk factor changes to the decline in coronary heart disease mortality in Scotland between 1975 and 1994. *Heart* 1999;81:380.
10. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, et al. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med* 2005;352:2581.
11. Yap YG, Duong T, Bland M, et al. Temporal Trends on the risk of arrhythmic vs. non-arrhythmic deaths in high-risk patients after myocardial infarction: a combined analysis from multicentre trials. *Eur Heart J* 2005;26:1385.
12. Lanza GA. The electrocardiogram as a prognostic tool for predicting major cardiac events. *Prog Cardiovasc Dis* 2007;50:87-111.
13. Malik M, Batcharov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of Qt dispersion. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1749-1766.
14. Zimetbaum PJ, Buxton AE, Batsford W, et al. Electrocardiographic predictors of arrhythmic death and total mortality in the multicenter

- unsustained tachycardia trial. *Circulation* 2004;110:766-769.
15. Das MK, Saha C, El MH, et al. Fragmented QRS on a 12-lead ECG: a predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm* 2007;4:1385-1392.
 16. Klatsky AL, Oehm R, Cooper RA, et al. The early repolarization normal variant electrocardiogram: correlates and consequences. *Am J Med* 2003;115:171-177.
 17. Hlaing T, DiMino T, Kowey PR, et al. ECG repolarization waves: their genesis and clinical implications. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005;10:211-223.
 18. Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, et al. Sudden Cardiac Arrest Associated with Early Repolarization. *N Eng J Med* 2008;358:2016-2023.
 19. Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila MJ, et al. Long-term Outcome Associated with Early Repolarization on Electrocardiography. *N Eng J Med* 2009;361:2529-2537.
 20. Kuchar DL, Thorburn CW, Sammel NL. Late potentials detected after myocardial infarction: natural history and prognostic significance. *Circulation* 1986;74:1280-1289.
 21. Hartikainen JEK, Malik M, Staunton A, et al. Distinction between arrhythmic and non arrhythmic 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.
 22. Bigger JT Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. *Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. N Eng J Med* 1997;337:1569-1575.
 23. Bauer A, Guzik P, Barthel P, et al. Reduced prognostic power of ventricular late potentials in post-infarction patients of the reperfusion era. *Eur Heart J* 2005;26:755-761.
 24. Gomez JA, Cain ME, Buxton AE, et al. Prediction of Long-Term Outcomes by Signal-Averaged Electrocardiography in Patients With Unsustained Ventricular Tachycardia, Coronary Artery Disease, and Left Ventricular Dysfunction. *Circulation* 2001;104:436-441.
 25. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Kleiger R, et al. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 1984;69:250-258.
 26. Kostis JB, Byington R, Friedman LM, et al. Prognostic significance of ventricular ectopic activity in survivors of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:231-242.
 27. Makikallio TH, Barthel P, Schneider R, et al. Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era. *Eur Heart J* 2005;26:762-769.
 28. Barron HV, Lesh MD. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1053-1060.
 29. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998;351:478-484.
 30. Casolo GC, Stroder P, Signorini C, et al. Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:2073-2079.
 31. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59:256-262.
 32. Farrell TG, Paul V, Cripps TR, et al. Baroreflex sensitivity and electrophysiological correlates in patients after acute myocardial infarction. *Circulation* 1991;83:945-952.
 33. Lakusic N, Smalcelj A, Mahovic D, et al. Heart rate variability differences in post-myocardial infarction patients based on initial treatment during acute phase of disease. *Int J Cardiol* 2008;126:437-438.
 34. Bonnemeier H, Hartmann F, Wiegand UK, et al. Heart rate variability in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2000;85:815-820.
 35. Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, et al. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet* 2006;367:1674-1681.
 36. Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP, et al. Noninvasive Risk Assessment Early After a Myocardial Infarction: The REFINE Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2275-2284.
 37. Bauer A, Barthel P, Schneider R, et al. Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk). *Eur Heart J* 2009;30:576-583.
 38. Bloomfield DM, Steinman RC, Namerow PB, et al. Microvolt T-wave alternans distinguishes between patients likely and patients not likely to benefit from implanted cardiac defibrillator therapy: a solution to the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II conundrum. *Circulation* 2004;110:1885-1889.
 39. Chow T, Kereiakes DJ, Bartone C, et al. Prognostic utility of microvolt T-wave alternans in risk stratification of patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1820-1827.
 40. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, et al. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1994;330:235-241.
 41. Arrmondas AA, Rosenbaum DS, Ruskin JN, et al. Prognostic significance of electrical alternans versus signal averaged electrocardiography in predicting the outcome of electrophysiological testing and arrhythmias-free survival. *Heart* 1998;80:251-256.
 42. Rashba EJ, Osman AF, Macmurdy K, et al. Enhanced detection of arrhythmia vulnerability using T wave alternans, left ventricular ejection fraction, and programmed ventricular stimulation: a prospective study in subjects with chronic ischemic heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:170-176.
 43. Constantini O, Hohloser SH, Kirk MM, et al. The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) Trial: strategies using T-wave alternans to improve efficiency of sudden cardiac death prevention. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:471-479.
 44. Bourke JP, Richards DA, Ross DL, et al. Does the induction of ventricular flutter or fibrillation at electrophysiologic testing after myocardial infarction have any prognostic significance? *Am J Cardiol* 1995;75:431-435.
 45. Roy D, Marchand E, Theroux P, et al. Programmed ventricular stimulation in survivors of an acute myocardial infarction. *Circulation* 1985;72:487-494.
 46. Huikuri HV, Raatikainen MJP, Moerch-Joergensen R, et al. Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2009;30:689-698.
 47. Yan AT, Shayne AJ, Brown KA, et al. Characterization of a Peri-Infarct Zone by Contrast-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging Is a Powerful Predictor of Post-Myocardial Infarction Mortality. *Circulation* 2006;114:32-39.
 48. Schmidt A, Azevedo CF, Cheng A, et al. Infarct Tissue heterogeneity by Magnetic Resonance Imaging Identifies Enhanced Cardiac Arrhythmias Susceptibility in Patients with Left Ventricular Dysfunction. *Circulation* 2007;115:2006-2014.
 49. Roes SD, Borleffs CJ, van der Geest RJ, et al. Infarct tissue heterogeneity assessed with contrast-enhanced MRI predicts spontaneous ventricular arrhythmia in patients with ischemic cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillator. *Cir Cardiovasc Imaging* 2009;2:183-190.
 50. Friedlander Y, Siscovick DS, Weinmann S, et al. Family history as a risk factor for primary cardiac arrest. *Circulation* 1998;97:155-160.
 51. Dekker LR, Bezzina CR, Henriques JP, et al. Familial sudden death is an important risk factor for primary ventricular fibrillation: a case-control study in acute myocardial infarction patients. *Circulation* 2006;114:1140-1145.
 52. Krahn AD, Healey JS, Chauhan V, et al. Systematic assessment of patients with unexplained cardiac arrest: Cardiac Arrest Survivors with Preserved Ejection Registry (CASPER). *Circulation* 2009;120:278-285.
 53. Jeron A, Hengstenberg C, Holmer S, et al. KCNHJ11 polymorphism and sudden cardiac death in patients with acute myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2004;36:287-293.