

VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA COMO VARIABLE PRONÓSTICA DE MORBI-MORTALIDAD EN LA FASE AGUDA (INTRAHOSPITALARIA) DEL INFARTO DEL MIOCARDIO

¹RUEDA O. L., ²MENDOZA, T., ³VARGAS L. M., ⁴ZAMBRANO, N., ⁵MENDOZA, A.

1. MD Internista adscrito a Colsanitas, Bucaramanga, Fellow of American College of Physicians. MSc. Epidemiología Clínica, Universidad Javeriana. Director Grupo de Electrocardiografía. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Colombia.
2. MD. Estudiante de Maestría en Epidemiología Clínica, Universidad Industrial de Santander. Integrante Grupo de Electrocardiografía UIS.
3. Estudiante de Medicina. Facultad de Salud. Integrante Grupo de Electrocardiografía. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Colombia.
4. Estudiante de Enfermería. Facultad de Salud. Integrante Grupo de Electrocardiografía. Universidad Industrial de Santander.
5. Bsc. Ingeniero de Sistemas. Director Grupo de Ingeniería Biomédica. Universidad Industrial de Santander.

RESUMEN

Objetivo general: evaluar la asociación de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) como factor pronóstico de morbi-mortalidad en pacientes en fase aguda (intrahospitalaria) de un infarto del miocardio (IAM). **Diseño:** estudio de cohorte prospectivo. **Población a estudio:** se incluyeron 173 pacientes con primer episodio de IAM atendidos en el Hospital Universitario de Santander y en la Fundación Cardiovascular de Colombia del 1 de abril de 2003 al 31 de diciembre del 2007. Se excluyeron pacientes diabéticos y con patologías con afección del sistema nervioso autónomo. **Comparaciones:** VFC en pacientes con desenlace (morbi-mortalidad) versus estas variables en pacientes sin desenlace. **Desenlaces:** mortalidad súbita, mortalidad no súbita, angina post-IAM, reinfarto, arritmia cardiaca, insuficiencia cardiaca y complicados versus no complicados. **Metodología:** la VFC se midió en tres ocasiones consecutivas por espacio de cinco minutos cada una, en las primeras 12 horas de ingreso del paciente al servicio de urgencias. Se utilizó el equipo Biopac MP35 para el registro digital del electrocardiograma. El procesamiento y análisis de la señal fue realizado con el software Prognostic AMI 2.0. (Grupo de Bioingeniería – UIS). **Seguimiento:** la totalidad de los pacientes incluidos fue seguida desde su ingreso al servicio de urgencias hasta su egreso hospitalario y se evaluó la presencia o no de algún desenlace. **Análisis estadístico:** para las variables cuantitativas se utilizó medias con desviación estándar, para las cualitativas, proporciones. Las diferencias se evaluaron con t test y chi cuadrado, según el caso. Se realizó un análisis bivariado cuyos resultados se mostraron con riesgos relativos e intervalos de confianza del 95%. Se realizó un análisis de supervivencia utilizando las curvas de Kaplan-Meier y evaluando diferencias por medio del log rank test. **Resultados:** se incluyeron 173 pacientes con primer IAM. Con edad promedio de 63,11 años (rango entre 28-96). El 55,5% (n: 96) con IAM de cara anterior. El promedio de fracción de eyección fue de 43,8% (SD: 14,52%).

• Correspondencia: oscarleonel8a@gmail.com
Fecha de recepción: 30 de mayo 2009 - Fecha de aceptación: 11 de septiembre de 2009

Los desenlaces encontrados fueron: angina post-IAM (41.04%), insuficiencia cardiaca (20,81%), arritmia cardiaca (15,61%), muerte no súbita (6,36%), muerte súbita (3,47%) y reinfarto (2,3%). Para insuficiencia cardiaca: una fracción de eyección < 40% mostró un RR 3,26 (IC95%1,76-6,04), una edad mayor de 65 años con RR: 1,89 (IC95% 1,01-3,53), valores bajos de HF con RR 2,36 (IC95% 1,1-5,06), LF RR 2,36 (IC95% 1,1-5,06) y LFnu RR: 2,76 (IC95% 1,15-6,63) y para el desenlace de arritmia cardiaca: bajos valores de MDARR RR:0,25 (IC95% 0,11-0,57), MIRR RR 0,27 (IC95% 0,12-0,62) y PNN50 RR: 0,35 (IC95% 0,16,75) se asociaron de manera significativa como factor protector. **Conclusiones:** bajos valores de HF, LF y LFnu se asocian significativamente con el desenlace de insuficiencia cardiaca. Por el contrario, bajos valores de MDARR, MIRR y PNN50 son protectores para el desenlace de arritmias cardiacas en la fase aguda de un infarto del miocardio. La VFC no se encontró asociada a los otros desenlaces como: muerte súbita y no súbita, angina post-infarto, reinfarto y complicaciones globales.

Palabras clave: infarto del miocardio, pronóstico, variabilidad de la frecuencia cardiaca, estudio de cohortes.

ABSTRACT

Main objective: to evaluate the association of the heart rate variability (HRV) as a prognosis factor of morbidity and mortality in patients in acute phase (intra-hospital) of myocardial infarction (AMI). **Design:** prospective cohort study. **Population:** included were 173 patients with first myocardial infarction recruited from the University Hospital of Santander and Colombian Cardiovascular Foundation in Bucaramanga, Colombia between April 1 2003 to December 31 2007. Patients with autonomic disorders, such as diabetes, were excluded. **Comparisons:** HRV in patients with outcome versus without outcome. **Outcomes:** sudden and non-sudden death, angina post-AMI, reinfarction, cardiac arrhythmias, heart failure and complicated versus non complicated patients. **Methods:** HRV was measured in three consecutive opportunities, five minutes each one, in the first 12 hours of arrival to the emergency department. Biopac MP35 was used to register the digital electrocardiogram and software AMI 2.0 was used in the processing and signal analysis. **Follow-up:** all the included patients were followed from their entry into the emergency department until discharge from the hospital. They were assessed for any outcome. **Statistical analysis:** mean and standard deviation were used for quantitative variables and proportion was used for the qualitatives. The differences were evaluated using t student and chi-square. A bivariate analysis was made. Relative risk (RR) and confidence interval of 95% were used. An analysis was carried out using survival curves analysis of Kaplan-Meier and evaluating differences through the log rank test. **Results:** among the 173 patients the mean age was 63.11 years (ranging from 28-96). Those with anterior myocardial infarction were 55.5% (n = 96). The average ejection fraction was 43.8% (SD: 14.52%). The following outcomes were found: angina post-IAM (41.04%), heart failure (20.81%), cardiac arrhythmia (15.61%), non sudden death (6.36%), sudden death (3.47%) and reinfarction at 2.3%. For heart failure, an ejection fraction of <40% showed a RR 3.26 (CI95% 1.76-6.04), aged over 65 years with RR 1.89 (CI95% 1.01-3.53), low values HF with RR 2.36 (CI95% 1,1-5,06), LF RR 2.36 (CI95% 1,1-5,06) and LFnu RR: 2.76 (CI95% 1.15-6.63). For the outcome of cardiac arrhythmia, low values of VFC as MDARR RR0.25 (CI95% 0.11-0.57), MIRR RR 0.27 (CI95% 0.12-0.62) and PNN50 RR 0.35 (CI95% 0.16-0.75) had a significant association as protective factors. **Conclusions:** low values of HF, LF and LFnu were significantly associated with the outcome of heart failure in the acute phase of myocardial infarction. By contrast, low values MDARR, MIRR and PNN50 are protectors for development of cardiac arrhythmias in the acute phase of a myocardial infarction. The VFC was not associated with other outcomes such as sudden death and non sudden, post-infarction angina, reinfarction and global complications.

Key words: myocardial infarction, prognosis, heart rate variability, cohort study.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad coronaria es la principal causa de mortalidad en los países del primer mundo y ha aumentado su prevalencia en países del tercer mundo. En Colombia ocupa el primer lugar como causa de muerte en adultos mayores de 50 años. Cerca de un 30% a 50% de los pacientes que presentan un episodio de infarto agudo de miocardio (IAM) no logran llegar vivos al servicio de urgencias pues presentan muerte súbita en relación con arritmias ventriculares malignas. La mortalidad intrahospitalaria ha descendido de cerca de 30-40% en la era previa a la implementación de las unidades de cuidados coronarios (UCIC) en la década de los años sesenta, hasta un 16% posterior al desarrollo de UCIC y el uso de la trombolisis y de la cardiología intervencionista (bypass, angioplastia) en los ochenta (1). En Colombia, la limitación de recursos económicos en el sistema de salud, en especial en los hospitales estatales, limita el acceso de los pacientes a las nuevas tecnologías de la cardiología intervencionista para el manejo del IAM, y la escasez de camas en unidades de cuidados intensivos limita el acceso de los pacientes a estos cuidados aumentando la morbi-mortalidad de los pacientes con IAM que son manejados en los servicios de urgencias y en los pisos de hospitalización.

Se han descrito en la literatura médica una serie de escalas pronósticas de morbi-mortalidad, tanto en la fase aguda como en el post-infarto del miocardio, que buscan estratificar a los pacientes según su riesgo y dirigir la terapéutica según la clasificación obtenida por estas tablas. Estas clasificaciones no son del todo exactas y requieren para su implementación la valoración de las características clínicas del paciente y el uso de exámenes diagnósticos complementarios, como ecocardiogramas, Holter de electrocardiografía de 24 horas y prueba de esfuerzo, que en la mayoría de pacientes pobres del sistema de salud colombiano son muy difíciles de realizar (2-5).

En los últimos años se ha encontrado que cambios en la señal electrocardiográfica durante la fase aguda y post-IAM pueden mostrar variaciones que manifiestan trastornos del control autónomo cardíaco, que pueden predisponer a complicaciones como arritmias y muerte súbita, e incluso se ha sugerido que podrían asociarse con otros desenlaces tanto en fase aguda como crónica. De tales estudios se ha sugerido que cambios hallados en las mediciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) podrían estar asociados con una mayor morbi-mortalidad de los pacien-

tes post-IAM, pero aún la literatura no es concluyente en demostrar tal asociación, ya que los estudios realizados hasta la fecha han reportado resultados contradictorios (6-72). Presentan con una relativa estabilidad hemodinámica y clínica que no hace sospechar la evolución hacia posibles complicaciones, como arritmias cardíacas, angina post-infarto, falla cardíaca y muerte súbita.

Un reciente meta-análisis (73) recopiló e integró la información publicada en la literatura médica en relación con la utilidad de la VFC como pronóstico de mortalidad en pacientes con IAM, encontrando una mayor heterogeneidad cuando se estudia la mortalidad global comparada con la cardíaca. En este meta-análisis se obtuvo que, para el desenlace de mortalidad cardíaca, valores bajos de SDNN (RR 3.77 IC95% 3.05-4.65, I2: 30.6%), HRVindex (RR 6.22 IC95% 4.93-7.84, I2:20.4%) y VLF (RR 3.54 IC95% 2.54-4.94, I2: 0%) mostraron una asociación estadísticamente significativa con una alta robustez, y para el desenlace de mortalidad Global VLF (RR 2.88 IC95% 2.43-3.4, I2: 6.2%) mostró una asociación estadísticamente significativa con una alta robustez dada por similares resultados en el análisis de subgrupos según calidad de los artículos, año de publicación y puntos de corte. De los resultados de este meta-análisis llama también la atención el frecuente hallazgo de sesgos de publicación, dado por la carencia de estudios de pequeño tamaño con resultados negativos y la falta de estudios que evalúen otros desenlaces diferentes a mortalidad y que se pueden presentar en los pacientes durante un IAM, como son angina post-IAM, insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas y muerte súbita entre otros. Además, este meta-análisis incluyó 12 variables, en el dominio del tiempo y de la frecuencia, que evalúan a la VFC, pero dejó por fuera de su análisis variables importantes, como MDARR, MIRR y PNN50 y RMSSD. Otros de los interrogantes que plantea este meta-análisis son: ¿qué tanta es la reproducibilidad de los resultados obtenidos de la VFC al lado de la cama del paciente? ¿cómo la VFC cambia a medida que transcurre el tiempo del IAM? ¿este cambio modifica la asociación con los desenlaces clínicos de interés? ¿qué tanto se modificaría esta asociación si se lograra excluir de los estudios a pacientes diabéticos? Los cuales, potencialmente, pueden tener una disautonomía y que, por ende, tienen mayor probabilidad de mostrar cambios de la VFC previos e independientes del desenlace de interés, y, en especial, genera el interrogante de si dichos resultados son aplicables a pacientes en fase aguda intrahospitalaria post-IAM y en

otros desenlaces diferentes a mortalidad. Por todo lo anterior, se planteó este estudio de investigación, que pretende evaluar el valor pronóstico de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) sobre la morbi-mortalidad durante la fase aguda en pacientes con primer IAM y determinar cuáles de las variables de la VFC (mediciones en el dominio del tiempo o la frecuencia) tienen mayor fuerza de asociación con otros desenlaces, además de mortalidad, como insuficiencia cardiaca, angina post-infarto, reinfarto, arritmia cardiaca y muerte súbita. Se espera que el presente trabajo contribuya con la estratificación de riesgo en los pacientes con IAM, lo que permitirá a los médicos dar un tratamiento más racional y efectivo, que evitará las complicaciones del IAM al intervenir de manera oportuna en la evolución de la enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Este es un estudio de cohortes prospectivo. Busca determinar la asociación de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) con la morbi-mortalidad en pacientes en fase aguda de un IAM.

Población

Este estudio se llevó a cabo con los pacientes que ingresaron al Hospital Universitario de Santander (HUS) y a la Fundación Cardiovascular de Colombia (FCV) con diagnóstico de un primer IAM y que aceptaron participar en él, desde el 1 de abril del 2003 al 31 de diciembre del 2007.

- *Población de Referencia:* pacientes con infarto agudo del miocardio.
- *Población blanco o diana:* pacientes con primer infarto agudo del miocardio (IAM) atendidos en instituciones de referencia de tercer nivel en Colombia.
- *Población de estudio (accesible):* pacientes con primer IAM atendidos en el HUS y en la FCV desde el 1 de abril de 2003 al 31 de diciembre de 2007.

Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra mínimo necesario para el estudio se calculó teniendo en cuenta un nivel de confianza del 95%, un poder del 80% y un riesgo relativo de 2.0. Para los eventos de desenlace se consideraron las siguientes frecuencias esperadas (74):

- Falla cardiaca: 29,6%
- Angina post-IAM: 28%
- Reinfarto: 16,9%
- Muerte cardiaca: 19,7%

Con estos datos se concluyó que el tamaño mínimo de la muestra es 173 pacientes.

Selección de participantes

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes con un primer IAM que fueron hospitalizados en el HUS y en la FCV, desde el inicio del estudio hasta completar el tamaño mínimo de la muestra. Los pacientes se identificaron en las primeras 12 horas de hospitalización. Diariamente se revisaron los registros de la sala de urgencias y de cuidados intensivos para identificar todos los casos posibles de IAM, para luego identificar si cumplían con los criterios de inclusión e invitarlos a participar en el estudio.

Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio los pacientes que cumplieron con los siguientes criterios:

- Mayores de 18 años.
- Pacientes en las primeras 12 horas de ingreso al servicio de urgencias con diagnóstico de primer IAM. Se definió IAM como aquellos pacientes que presenten al ingreso dos de las siguientes características:
- Síntomas clínicos de IAM: dolor torácico, disnea...
- Cambios del electrocardiograma: presencia de ondas Q patológicas asociadas a cambios del segmento ST (elevación o depresión) de más de 1mm en las derivaciones del plano frontal o más de 2mm en las precordiales.
- Elevación de más del 10% de la fracción CK MB en las primeras 24 horas de ingreso o durante la etapa hospitalaria.
- Prueba de troponina T positiva.

Criterios de exclusión

- Pacientes que presenten patologías asociadas que produzcan trastornos en la función del sistema nervioso autónomo.
- Pacientes que hayan requerido reanimación al momento de ingreso al servicio de urgencias.
- Pacientes que no acepten ser incluidos en el estudio.

Evaluación inicial

Los pacientes candidatos para ser incluidos en el estudio fueron contactados en las primeras 12 horas de ingreso

al servicio de urgencias de las instituciones participantes (HUS, FCV), se les explicaron los objetivos y los alcances del estudio, para lo cual se les solicitó su participación en él, diligenciando el consentimiento informado. Además se les llenó una ficha epidemiológica en la que se incluyeron datos socio-demográficos, patologías asociadas, examen físico y medicamentos de uso previo. También se les llenó una tercera ficha para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio en la que se incluyeron tanto criterios clínicos como paraclínicos para confirmar dicho diagnóstico. Además, se utilizó un formato para seguir la evolución diaria del paciente con el fin de detectar alguno de los eventos de desenlace.

Recolección de datos

Se utilizó el software Prognostic AMI 2.0, desarrollado por el Grupo de Ingeniería Biomédica UIS, para el almacenamiento, cálculo y análisis de los registros electrocardiográficos obtenidos. La información obtenida de las fichas epidemiológicas se incluyó en una base de datos, y las variables de interés del estudio fueron analizadas y correlacionadas con los hallazgos de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Evaluación del seguimiento

A todos los pacientes incluidos se les realizó la medición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en las primeras 12 horas de ingreso a la institución hospitalaria. Con el fin de evitar sesgo por la influencia de la variabilidad biológica, a cada paciente se le tomaron tres registros electrocardiográficos consecutivos. Posteriormente, el paciente fue seguido diariamente, buscando los desenlaces de interés, durante todo el tiempo de su hospitalización hasta su egreso hospitalario.

Eventos de desenlace

Los eventos de desenlace del estudio fueron:

- Presencia de *arritmias cardíacas* ventriculares o supra ventriculares detectadas por evaluación electrocardiográfica.
- Signos y síntomas de *falla cardíaca* dados por: edema pulmonar, ortopnea, disnea, ingurgitación yugular, edema de miembros inferiores, shock cardiogénico.
- *Reinfarto* definido por nuevos signos clínicos acompañado de nuevos cambios electrocardiográficos más nueva elevación enzimática.
- *Angina post-infarto*, definida como la aparición nuevamente de dolor precordial anginoso luego de 72 horas de la fase aguda del IAM.

- *Muerte súbita* definida como muerte que se presenta una hora luego del inicio de síntomas en un paciente asintomático o estable sin evidencia de falla ventricular izquierda.
- *Muerte no súbita* entendida como la muerte que ocurre luego de un intervalo mayor de una hora y que esta relaciona con una patología previamente definida.

Disposiciones vigentes

El presente estudio se realizó en pacientes mayores de 18 años que presentaron un primer episodio de IAM y que firmaron el consentimiento informado para participar en él. Las pruebas que se realizaron en los pacientes fueron no invasivas y no representaron ningún peligro o riesgo para la integridad física y mental de los pacientes. Estas incluyeron: entrevista personal para indagar por variables sociodemográficas, antecedentes y valoración médica. Toma de tres registros electrocardiográficos no invasivos por espacio de cinco minutos cada uno. Los datos recolectados solo están disponibles para los investigadores y los representantes de Colciencias encargados del auditaje de los mismos, y se mantendrá la confidencialidad de los mismos. El paciente tiene la posibilidad de retirarse del estudio en cualquier momento del mismo incluso pese a haber firmado su consentimiento informado. Esta investigación sigue los lineamientos de Helsinki para investigación en humanos y del decreto 8430 del Ministerio de Salud de Colombia y está aprobada por el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander, por el Comité de Ética del Hospital Universitario de Santander y por el comité de ética de la Fundación Cardiovascular de Colombia.

Procesamiento y control de calidad de los datos

Los registros electrocardiográficos fueron tomados con el equipo Biopac System MP35, el cual digitaliza la señal electrocardiográfica. Dicho equipo cumple con las normas internacionales de estandarización para el registro digital electrocardiográfico. Estos datos se enlazaron con el software Prognostic AMI 2.0 para el cálculo y análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Dos bases de datos clínicas fueron digitadas de manera independiente con el fin de corroborar la exactitud de dicha información. La veracidad de la información registrada en los formatos fue evaluada tomando aleatoriamente un 10% de los registros y contrastándolos con los datos originales

de la historia clínica electrónica de la institución a la cual pertenecía el paciente.

Análisis estadístico

Para todas las variables sociodemográficas y clínicas contenidas dentro de la ficha epidemiológica se realizó un análisis descriptivo, mostrando la distribución de frecuencias y dispersión. Para ello se utilizó estadística paramétrica o no paramétrica, dependiendo de lo requerido para cada caso. Las diferencias entre variables fueron evaluadas utilizando T-student y se expresaron con valores de P. Además se realizó un análisis bivariado para determinar la asociación entre las variables de exposición (VFC) con cada uno de los desenlaces de interés, para ello se expresaron los resultados con el *riesgo relativo* (RR) y sus correspondientes intervalos de confianza del 95%, y se graficaron los mismos utilizando el gráfico de bosque. Las diferentes variables de exposición analizadas fueron dicotomizadas de acuerdo a los valores descritos en la literatura y, además, según los mejores puntos de corte de acuerdo a lo encontrado usando el análisis de curvas ROC. Se realizó, además, un análisis de supervivencia usando el método de Kaplan-Meier y las diferencias fueron evaluadas por el log rank test. Los software utilizados para el análisis estadístico y presentación de los resultados fueron STATA 9.2, REVMAN 4.2 y SigmaStat 3.5.

RESULTADOS

Análisis descriptivo variables clínicas

El total de pacientes incluidos fue de 173, de los cuales todos presentaban un primer episodio de infarto agudo del miocardio y corresponden a la totalidad del tamaño de muestra calculado. Con respecto a las características generales (tabla 1) de los pacientes se encontró que la edad promedio de la muestra analizada fue de 63,11 años, con una desviación estándar de 13,98 años y un rango que oscilaba entre 28 y 96 años. El 63,01% de la muestra (109 pacientes) eran de sexo masculino y el 36,99% (64 pacientes) pertenecían al femenino. Las actividades laborales predominantes fueron la agricultura con un 23,84% (41 pacientes) y las labores domésticas con igual porcentaje, seguidas por el comercio con un 19,19% (33 pacientes), un 5,81% (10 pacientes) eran profesionales y el 16,28% (n: 26) se encontraban cesantes el momento del evento cardiovascular. Según la cara del infarto comprometida, encontramos

que el 55,49% de los mismos (n: 96) eran de cara anterior, el 34,10% (n: 59) afectaban la cara inferior, el 4,62% (n: 8) estaban en relación con la cara posterior y el 1,16% (n:1) de cara lateral. A su vez, el 50,87% (n:88) eran infartos con onda Q y el restante 47,98% (n: 83) eran no Q.

Tabla 1. Características generales de los pacientes

Pacientes (n: 87)	Frecuencia (%)
Edad (años)	63,11+/-13,98
Sexo:	
Masculino	63,01
Femenino	36,99
Cara del infarto:	
Anterior	55,49
Inferior	34,10
Posterior	4,62
Lateral	1,16
Actividad laboral	
Jubilado o Cesante	16,28
Hogar	23,84
Agricultor	23,84
Comerciante	19,19
Profesional	5,81
Sin dato	11,05
Tiempo de evolución del infarto (Minutos)	1180,918+/-1034,306
Antecedentes médicos:	
Angina de pecho	13,29
Arritmias cardíacas	0
Hipertensión arterial	65,90
Dislipidemia	29,48
Tabaquismo	56,65
Obesidad	9,83
Alcoholismo	30,06
Enfermedad Vascular periférica	0,58
Enfermedad Cerebro vascular	2,89
Enfermedad coronaria	2,89
Sedentarismo	32,37
Insuficiencia renal crónica	2,89
Epilepsia	0,58
Enfermedad tiroidea	0,58
Síncope deglutorio	0,58
Antecedentes quirúrgicos:	
Angioplastia	1,16
Reemplazo valvular	0,58
Presión arterial sistólica (mmhg)	132,774+/-28,75
Presión arterial diastólica (mmhg)	79,89+/-16,73
Frecuencia cardíaca	81+/-19
Killip :	
Clase I	5,81
Clase II	45,93
Clase III	21,51
Clase IV	4,07
Fracción de eyección (%)	43,80+/-14,52
Tratamiento médico recibido:	
Betabloqueadores	83,24
IECAS	80,92
Nitratos	63,01
Anticoagulantes	91,33
Antihipertensivos en general	43,93
Antiagregantes plaquetarios	94,80
Calcioantagonistas	4,05
Diuréticos	17,34
Inotrópicos	6,36
Antiarrítmicos	4,05
Digital	1,73
Hipolitemiantes	82,08
Trombolíticos	5,78
Vasodilatadores	20,81

Respecto al tiempo de evolución del infarto agudo del miocardio a su ingreso al servicio de urgencias, se encontró que el tiempo promedio de consulta fue de 1180,918 minutos (19,68 horas), con una desviación estándar muy amplia de 1034,306 minutos (17,23 horas), un rango mínimo de 15 minutos y uno máximo de 4740 minutos (79 horas).

En cuanto a los antecedentes médicos de los pacientes, tenemos que el 13,29% (n:23) habían experimentado episodios previos de angina de pecho y ninguno había tenido infarto del miocardio previo, ni arritmias cardíacas detectadas previamente.

En cuanto a los factores de riesgo clásicos conocidos tenemos que el 65,90% de los pacientes (n: 114) eran hipertensos, el 29,48% (n: 51) tenían antecedentes de dislipidemia, 98 pacientes (56,65%) fumaban, el 30,06% de los mismos (n: 52) eran alcohólicos, 17 pacientes (9,83%) eran obesos y 32,37% (n: 56) eran sedentarios. Dentro de los criterios de exclusión se tuvieron en cuenta algunas entidades médicas que podrían inducir disfunción del sistema nervioso autónomo y generar en los resultados algún grado de sesgo de confusión, tales como: síndrome de Guillain-Barre, tétanos, traumatismo cerebral, síncope cardiogénico y no cardiogénico, trasplantes, trauma raquímedular, mielitis transversa, epilepsia, falla hepática, enfermedad de Chagas, SIDA y patología tiroidea, entre otras. Ninguno de los pacientes incluidos en el presente estudio presentó estas patologías.

Se tuvieron en cuenta los antecedentes quirúrgicos cardíacos y no cardíacos, y se encontró que ninguno de los pacientes fue intervenido por patología cardiovascular y que al 9,2% de los mismos (n: 16) se les había practicado procedimientos quirúrgicos como cirugías toracoabdominales, ginecoobstétricas y traumatológicas no craneanas. En solo dos pacientes (1.16%) se había realizado procedimientos de angioplastia y un paciente (0.58%) tenía un remplazo valvular cardíaco.

En el examen físico de ingreso de los pacientes al servicio de urgencias se encontró que el promedio de presión arterial sistólica fue de 132,7 mmHg, con una desviación estándar de 28,75 mmHg y un amplio rango que oscilaba entre 60 y 220 mmHg. El promedio de la presión arterial diastólica fue de 79,89 mmHg, con una desviación estándar de 16,73 mmHg y un rango comprendido entre 40 y 140 mmHg. En términos generales, los pacientes del estudio tenían una frecuencia cardíaca promedio de 81 latidos por minuto, con una desviación estándar de 19, y un rango de 48 a 180 latidos por minuto, evidenciando esto las variadas formas de presenta-

ción del infarto agudo del miocardio, teniendo en cuenta el estado hemodinámico.

Respecto a la clasificación Killip de los pacientes, el 45,93% (n: 79) tenían clase II, en tanto que el 21,51% (n: 37) ingresaron al servicio de urgencias con clase III. El porcentaje restante de pacientes correspondieron a aquellos con clase I, 5,81 % (n: 10), y clase IV, 4,07% (n: 7).

En 141 de los 173 pacientes, es decir en el 81,5%, se logró obtener ecocardiograma transtorácico para determinar la fracción de eyección. El promedio de fracción de eyección fue de 43,80 %, con una desviación estándar de 14,52% y un rango que osciló entre el 10% y el 73%.

Al ingreso al servicio de urgencias, los pacientes recibieron tratamiento farmacológico pertinente, como betabloqueadores (83,24%), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (80,92%), nitratos (63,01%), antihipertensivos en general (43,93%), anticoagulantes parenterales (91,33%), antiagregantes plaquetarios (94,80%) y las estatinas (82,08%). Dentro de los fármacos menos utilizados estaban los calcioantagonistas (4,05%), diuréticos (17,34%), antiarrítmicos (4,05%), inotrópicos (6,36%), digital (1,73%). Solo 10 pacientes (5,78%) recibieron terapia trombolítica y a 29 pacientes (16.76%) se les realizaron procedimientos de angioplastia durante la fase aguda del infarto del miocardio.

El dolor torácico, la disnea y las palpitaciones fueron los síntomas más referidos por los pacientes, con una frecuencia de presentación del 98,27%, 75,14% y 33,53%, respectivamente. Los síntomas de descarga autonómica, tales como diaforesis, se presentaron en un 87,28%, y la frialdad en extremidades en un 53,18%. Otros síntomas y signos que sugieren un grado de compromiso hemodinámico mayor, tales como los episodios sincopales e hipotensión, se presentaron en un 7,51% cada uno.

Con respecto a los hallazgos electrocardiográficos al ingreso al servicio de urgencias, se encontró elevación del segmento ST en el 44.51% de los pacientes (n: 77), ondas Q patológicas como único hallazgo en el 9,25% (n:16) y la presencia de ambos hallazgos en el 40.46% (n:70).

En cuanto a los niveles de enzimas cardíacas, se evidenció una elevación mayor del 10% en la CK MB en el 88,44% de los pacientes (n:153). El promedio de CK total fue de 1024,48 con desviación estándar de 1005,38 y rangos entre 65,8 a 5064. En tanto que para CK MB el promedio encontrado fue de 143,5 con desviación estándar de 204,05 y rangos entre 2,8 a 1810.

En el presente estudio encontramos las siguientes frecuencias de desenlaces de morbi-mortalidad: muerte no súbita, 6,36% (n: 11); arritmias cardíacas, 15,61% (n: 27); insuficiencia cardíaca congestiva, 20,81% (n: 36); angina post-infarto, 41,04% (n: 71); muerte súbita, 3,47% (n: 6), y 2,31% (n=4) con reinfarto (tabla 2).

Tabla 2. Desenlaces de morbi-mortalidad

Desenlace	Frecuencia (%)
Muerte no súbita	6,36% (n:11)
Muerte súbita	3,47% (n: 6)
Arritmias cardíacas	15,61% (n:27)
Insuficiencia cardíaca congestiva	20,81% (n:36)
Angina post-infarto	41,04% (n:71)
Reinfarto	2,31% (n:4)

Los pacientes fueron divididos para su análisis en dos grupos, así:

- 1. Pacientes complicados:** aquellos que desarrollaron alguno de los siguientes desenlaces: insuficiencia cardíaca, angina post-infarto, arritmias cardíacas, mortalidad total (muerte súbita y no súbita), reinfarto.
- 2. Pacientes no complicados:** aquellos que no desarrollaron desenlaces.

En la tabla 3 se muestran las características clínicas comparando entre estos dos grupos, complicados versus no complicados. Las únicas variables clínicas que mostraron diferencias estadísticamente significativas fueron la edad, que para los complicados fue en promedio de 65.47 años y la de los no complicados 58.43 años, con un valor de p: 0.0016, y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo que se observó más baja en los complicados (FE: 41,56%) comparado con los no complicados (FE: 48,29%), y con un valor de p estadística de 0,009.

Análisis descriptivo variabilidad de la frecuencia cardíaca

En la tabla 4 se muestran los resultados de los promedios, las desviaciones estándar y los rangos de las variables de la variabilidad de la frecuencia cardíaca evaluadas en el presente estudio. Estos resultados son cercanos a los descritos en la literatura médica.

Al comparar estos resultados según si los pacientes presentan o no el desenlace de interés, se observan que existen para algunos de ellos diferencias estadísticamente significativas, por ejemplo: en el caso del desenlace de complicado versus no complicado, en el cual se clasifica al paciente como tal si presenta cualquiera de los desenlaces de

Tabla 3. Variables clínico-demográficas de los pacientes complicados vs. no complicados

Características	Complicados (n:115)	No Complicados (n: 58)	Valor P
Edad	65.47 (SD:12.48)	58.43 (SD:15.64)	0.0016*
Hombre (%)	69 (60%)	40 (68.97%)	0.3474
T. evolución (min)	1278.392 (SD:1120.53)	959.97 (SD:771.78)	0.0854
TAS (MMHG)	131.2 (SD:29.37)	135.89 (SD:27.47)	0.3125
TAD (MMHG)	78.46 (SD:16.99)	82.72 (SD: 15.98)	0.1142
FC (LPM)	81.93 (SD:20.97)	80.37 (SD:17.03)	0.6243
FE (%)	41.56 (SD:15.39) (n:94)	48.29 (SD:11.50) (n:47)	0.009*
Killip			
I	7 (6.09%)	3 (5.26%)	0.8257
II	50 (43.48%)	29 (50.88%)	0.3565
III	28 (24.35%)	9 (15.79%)	0.1956
IV	6 (5.22%)	1 (1.75%)	0.2748
Antecedentes			
Angina	16 (13.91%)	7 (12.07%)	0.9050
IAM	5 (4.35%)	2 (3.45%)	0.9974
Arritmias	0 (0%)	0 (0%)	-
HTA	81 (70.43%)	33 (56.9%)	0.1651
Dislipidemia	33 (28.70%)	18 (31.03%)	0.8616
EVP	0 (0%)	1(1.72%)	-
ECV	3 (2.61%)	2 (3.45%)	0.9566
Tabaquismo	66 (57.39%)	32 (55.17%)	0.8352
Alcoholismo	31 (26.96%)	21 (36.21%)	0.4780
Obesidad	10 (8.7%)	7 (12.07%)	0.8807
Coronariopatía	5 (4.35%)	0 (%)	-
Sedentarismo	37 (32.17%)	19 (32.76%)	0.9644
IRC	4 (3.48%)	1 (1.72%)	0.5142
Epilepsia	0(0%)	1 (1.72%)	-
Enf. tiroidea	1 (0.87%)	0 (0%)	-
Cara del IAM			
Anterior	64 (55.65%)	32 (55.17%)	0.9644
Inferior	37 (32.17%)	22 (37.93%)	0.6523
Posterior	5 (4.35%)	3 (5.17%)	0.9575
Lateral	2 (1.74%)	0 (0%)	-
Tipo de IAM			
IAM NO Q	55 (47.83%)	28 (48.28%)	0.9691
IAM Q	58 (50.43%)	30 (51.72%)	0.9087
Trombólisis	5 (4.35%)	5 (8.62%)	0.7840

interés, se evidencia que tanto HF como LF muestran valores significativamente más bajos en los pacientes que presentan alguna complicación. En cuanto a angina post-infarto, el SDNN, MDARR, PNN50, RMSSD y LF presentan valores significativamente más bajos en los que presentan este desenlace. Para insuficiencia cardíaca congestiva, LF/HF y LF no tienen valores significativamente más bajos en los pacientes que desarrollan este desenlace, contrario a lo que se presenta con la frecuencia cardíaca media, la cual es significativa-

Tabla 4. Variables cuantitativas HRV

Variable	Promedio	Desviación estándar	Rango
SDNN final	56,8	43,8	3,2-304,64
MIRR final	51,6	49,91	4,72-377
MDARR final	21,62	28,29	3-206,72
PNN50 final	14,4	18,98	0,32-84
RMSSD final	55,62	48,95	4,58-262,24
HF	454,16	214,24	151,22-1805,9
LF	1858,97	1048,78	435,3-8955,78
LF/HF	3,96	0,33	2,76-5,11
HF un	20,2	1,44	16,7-27,07
LF un	79,78	1,44	72,92-83,29
VLF	2358,38	1142,05	613,14-9294,87
FREC MED	73,52	18,72	38,07-176,28

mente mayor en los pacientes que desarrollaran una insuficiencia cardiaca. Un hallazgo muy interesante fue que para el desenlace de arritmia cardiaca, las variables de la VFC que mostraron diferencias estadísticamente significativas fueron MIRR, MDARR y PNN50, pero, a diferencia de las anteriores, el riesgo se observó con valores altos de la VFC y no como en los demás con valores bajos (ver tabla 5).

ANÁLISIS BIVARIADO

Se realizó un análisis bivariado entre cada una de las variables clínicas y de la variabilidad de la frecuencia cardiaca con los desenlaces de interés. Para la escogencia de los puntos de corte de las variables de la variabilidad de la frecuencia cardiaca se utilizó la curva ROC, a partir del punto que mejor discriminaba. Estos puntos de corte se muestran en la tabla 6. Con respecto a los resultados del análisis bivariado para el desenlace de complicaciones, se encontró que en cuanto a las variables clínicas que se asocian significativamente con dicho desenlace están la edad mayor de 65 años con un RR: 1,32 (IC95% 1,06-1,64), y la fracción de eyección menor del 40% con un RR: 1,34 (IC95% 1,08-1,66). Variables como el género masculino, el infarto tipo Q, el infarto anterior, los niveles séricos de CK total y CK MB, y el tiempo de evolución del infarto al momento de ingreso al servicio de urgencias no mostraron asociación significativa con el desenlace de complicaciones (ver gráfica 1).

En cuanto a las variables de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, ninguna mostró una asociación estadísticamente significativa con el desenlace de complicaciones, y se observa una gran heterogeneidad en la dirección de asociación entre ellas. Algunas, como SDNN, RMSSD, muestran un valor puntual protector, sin embargo, con intervalos de con-

Tabla 5. Variables de la VFC con diferencias significativas

Variable	Complicado (n: 105)	No complicado (n:52)	Valor p
HF	429,94 (SD: 168,03)	503,06 (SD: 281,38)	0,0438*
LF	1740,77 (SD: 756,16)	2097,66 (SD: 1453,17)	0,0444*
Variable	Con angina post IAM (n: 66)	Sin angina post IAM (n:91)	Valor p
SDNN	48,12 (SD: 30,05)	63,16 (SD: 50,77)	0,033*
MDARR	16,21 (SD: 17,41)	25,55 (SD: 33,64)	0,0408*
PNN50	9,83 (SD: 12,93)	17,72 (SD: 21,85)	0,0049*
RMSSD	45,15 (SD: 34,09)	63,10 (SD:56,26)	0,023*
LF	1659,14 (SD: 607,94)	2003,91 (SD: 1260,6)	0,0416*
Variable	Con ICC	Sin ICC	Valor P
LF/HF	3,81 (SD:0,372)(n: 24)	3,99 (SD: 0,322)(n: 133)	0,015*
LF nu	79,2 (SD: 1.70)(n: 23)	79,88 (SD: 1,379)(n: 131)	0,0371*
FREC MED	81,18 (SD: 21,82)(n: 23)	72,15 (SD: 17,86)(n: 128)	0,032*
Variable	Con arritmia (n: 23)	Sin arritmia (n: 134)	Valor p
MIRR	71,24 (SD: 60,63)	48,23 (SD: 47,29)	0,040*
MDARR	36,82 (SD: 38,94)	19,01 (SD: 25,33)	0,0049*
PNN50	28,25 (SD: 25,98)	12,03 (SD: 16,5)	0,001*

Tabla 6. Puntos de corte según curvas ROC

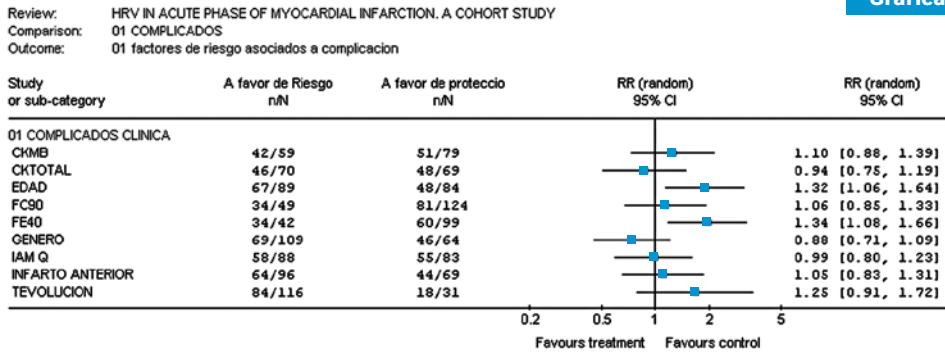
VFC	Complicado	Angina	ICC post	Arritmia	Muerte
SDNN	47,168	47,3175	47,3803	55,5712	47,38
MIRR	37,25	35	34	48	36
MDARR	13	12,166	12,166	19	10
PNN50	5,57	5,52	6,89	10,76	3,86
RMSSD	34,22	39,37	39,37	42,69	30,85
HF	430,98	421,1265	379,53	447,47	379,53
LF	1724,03	1653,33	1519,78	1767,74	1519,78
LF/HF	4,004	4,000	3,956	4,0259	3,962
HF nu	19,98	20,073	20,220	19,7997	20,199
LF nu	80,016	79,588	79,799	80,1483	79,8628667
VLF	2203,5681	2171,4594	2004,09	2276,83793	1952,4677
FCM	69	70,414	74,7524	68,5189	74,762

fianza que no permiten mostrar asociaciones con significancia estadística, mientras variables como HF y LF muestran un valor puntual de aumento de riesgo, pero con intervalos de confianza amplios que incluyen a 1 y, por tanto, le restan significancia estadística a esta asociación (ver gráfica 2).

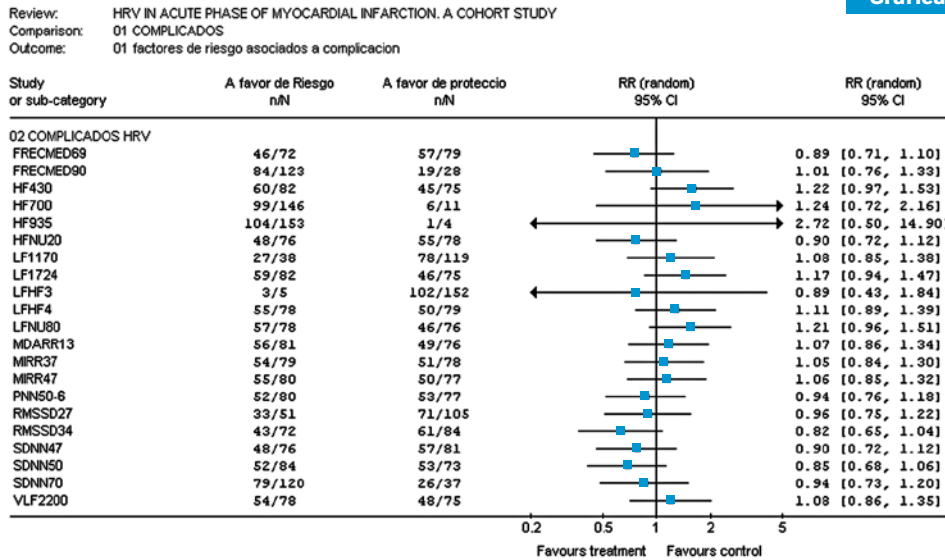
En cuanto a las variables clínicas y su asociación con angina post-infarto, ninguna de ellas mostró una relación significativa con este desenlace (ver gráfica 3).

Tampoco se observó asociación significativa entre ninguna de las variables de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y el desenlace de angina post-infarto del miocardio (ver gráfica 4).

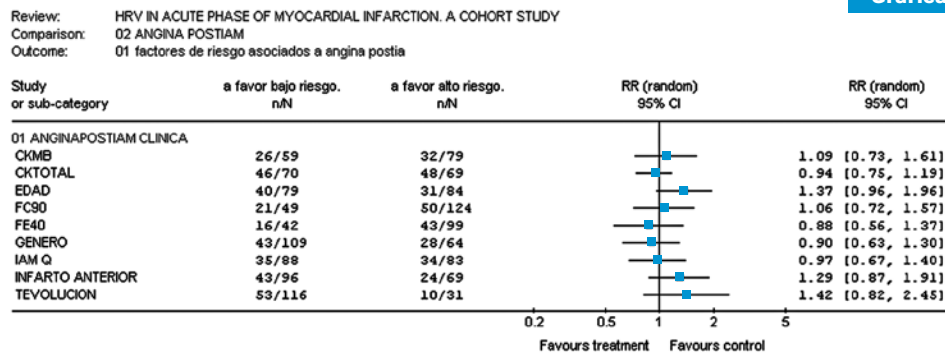
Gráfica 1



Gráfica 2



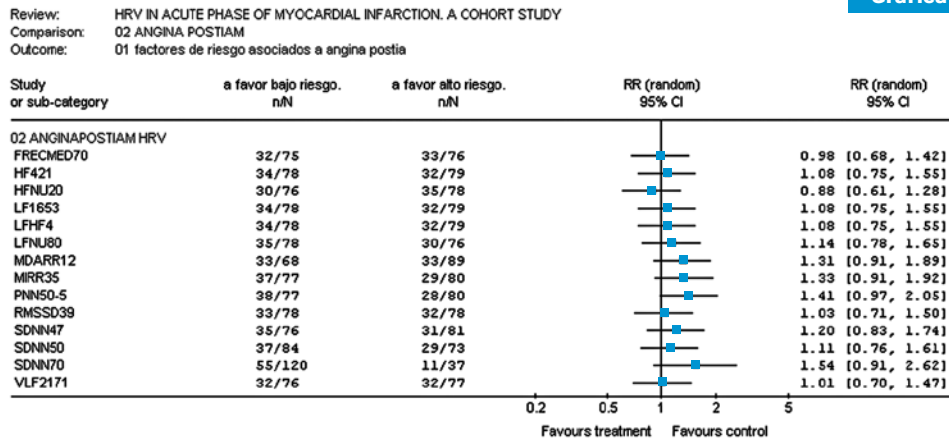
Gráfica 3



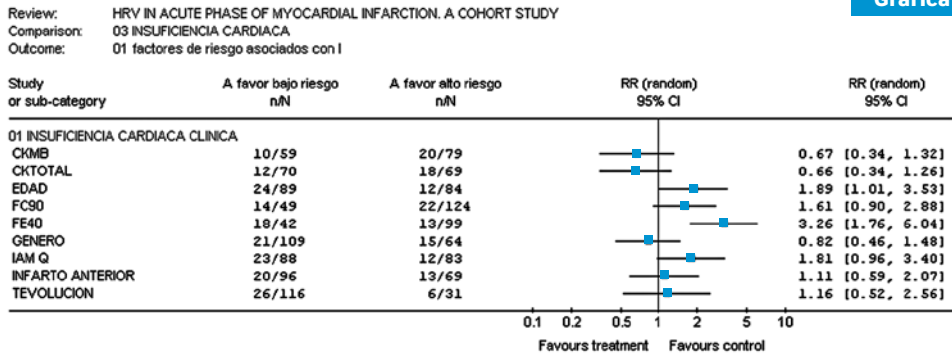
Con respecto al desenlace de insuficiencia cardiaca, se encontró que la edad mayor de 65 años aumenta el riesgo de este desenlace de manera significativa con un RR: 1.09 (IC95% 1,01- 3,53). Y una fracción de eyección menor del 40% también está asociada con este desenlace con un RR: 3,26 (IC95% 1,76-6,04) (ver gráfica 5). Con relación a las

variables de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y el desenlace de insuficiencia cardiaca, tres de ellas se asocian de manera significativa con aumento de riesgo de este desenlace: HF (RR: 2,36 IC95% 1,10 – 5,06), LF (RR: 2,36 IC95% 1,10-5,06) y LF nu (RR: 2,76 IC95% 1,15-6,63). Y solo la frecuencia cardiaca mayor de 75 latidos por minuto mos-

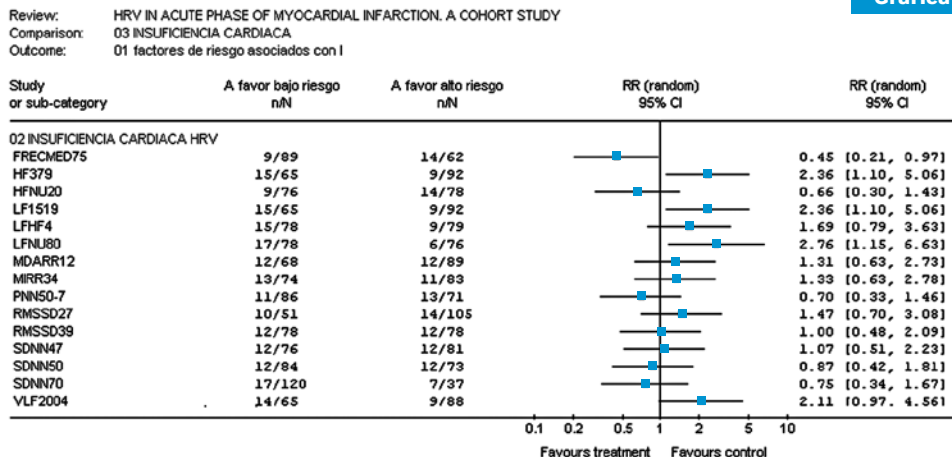
Gráfica 4



Gráfica 5



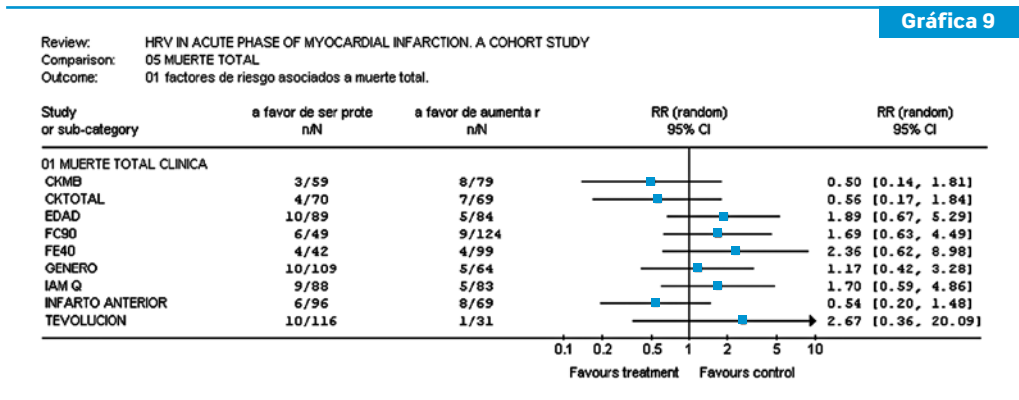
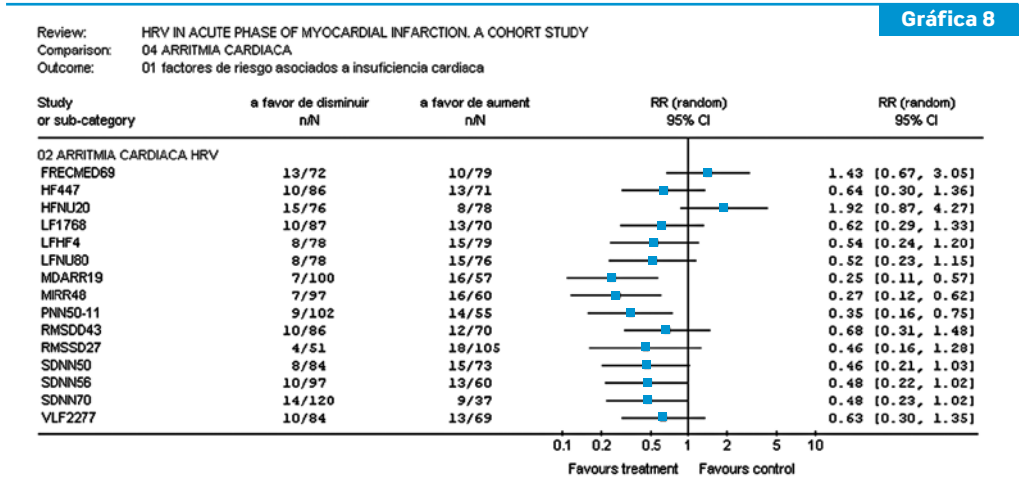
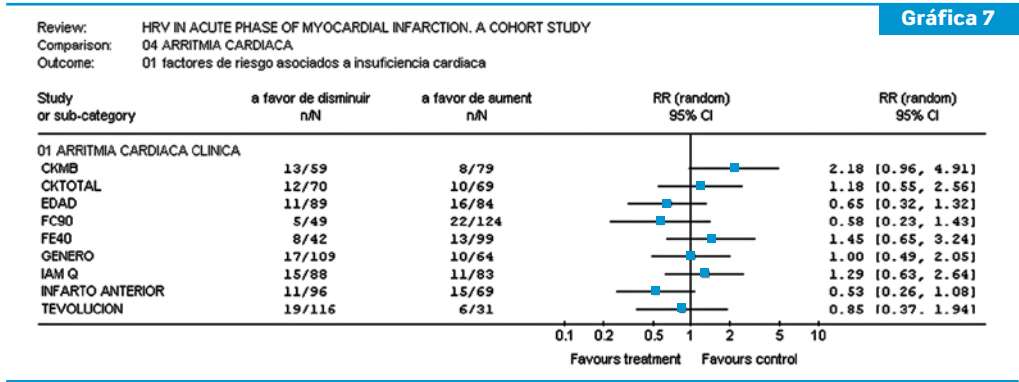
Gráfica 6



tró ser protectorio para este desenlace con un RR: 0,45 con IC95% 0,21 a 0,97 (ver gráfica 6).

Ninguna de las variables clínicas mostró una asociación significativa con el desenlace de arritmias cardiacas, sin embargo, llama la atención la tendencia que niveles altos de CK MB tienen para aumentar el riesgo de dicho desenlace,

aun cuando no con significancia estadística, mientras que para las variables de la variabilidad de la frecuencia, tres de ellas mostraron que bajos valores son protectorios para este desenlace como: MDARR (RR: 0,25 IC95% 0,11- 0,57), MIRR (RR: 0,27 IC95% 0,12-0,62) y PNN50 (RR: 0,35 IC95% 0,16-0,75) (ver gráficas 7 y 8).



Por último, para el desenlace de muerte total, ninguna de las variables clínicas ni tampoco ninguna de las variables de la variabilidad de la frecuencia cardiaca mostraron una asociación estadísticamente con este desenlace (ver gráficas 9 y 10). En la tabla 7 se resumen todas las variables, tanto clínicas como de la VFC, que mostraron alguna asociación estadística significativa, con cada uno de los desenlaces, luego de la realización del análisis bivariado.

El análisis bivariado no fue posible realizarlo para los desenlaces de reinfarcto (n:4) y muerte súbita (n:6) por el escaso número de pacientes con este desenlace.

ANÁLISIS DE SOBREVIDA

Se realizó además un análisis de sobrevida para evaluar el comportamiento de cada una de las variables de exposición de la VFC con los desenlaces de interés en el seguimien-

Gráfica 10

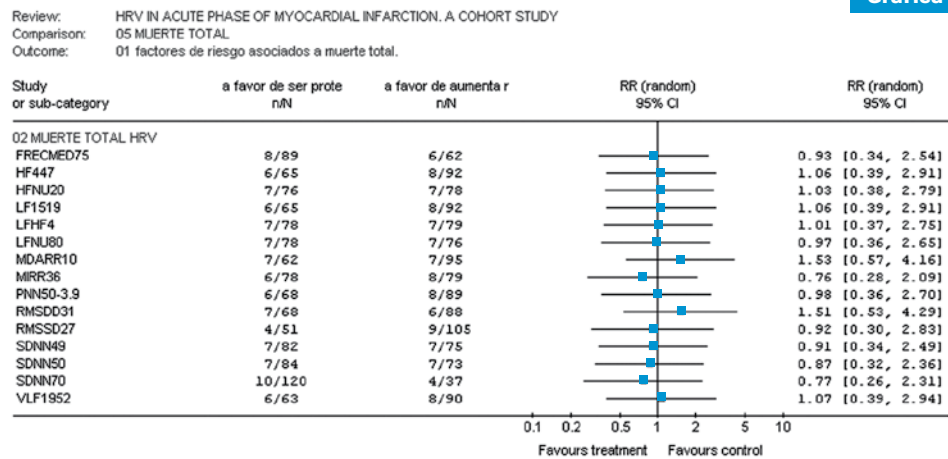


Tabla 7. Resumen de los hallazgos significativos en el análisis bivariado

Desenlace	RR (IC 95%)
Complicación	EDAD (>65 a) 1.32 (1.06-1.64) FE (< 40%) 1.34 (1.08-1.66)
Angina post - IAM	Ninguna asociación
Insuficiencia cardiaca	EDAD (>65 a) 1.09 (1.01-3.53) FE (< 40%) 3.26 (1.76-6.04) HF (<379.53) 2.36 (1.1-5.06) LF (<1519.78) 2.36 (1/1 - 5.06) LF nu (<79.79) 2.76 (1.15-6.63) FC (<75x) 0.45 (0.21-0.97)
Muerte total	Ninguna asociación
Arritmia cardiaca	MDARR (<19) 0.25 (0.11-0.57) MIRR (<48) 0.27 (0.12-0.62) PNN50 (<10.76) 0.35 (0.16 -0.75)

to en el tiempo hasta la ocurrencia del evento. Se encontró que MDARR (con un punto de corte de 19) es la única variable que muestra diferencias significativas en los tiempos en que se presentan los desenlaces de arritmia cardiaca, insuficiencia cardiaca y el desenlace global de complicados. Además, en el caso de arritmia cardiaca, los valores altos de MDARR fueron los que se asociaron significativamente con el riesgo del desenlace, contrario a lo descrito para la mayoría de las variables de la VFC, en que se describe como riesgo los valores bajos de estas (ver gráficas 11-13).

DISCUSIÓN

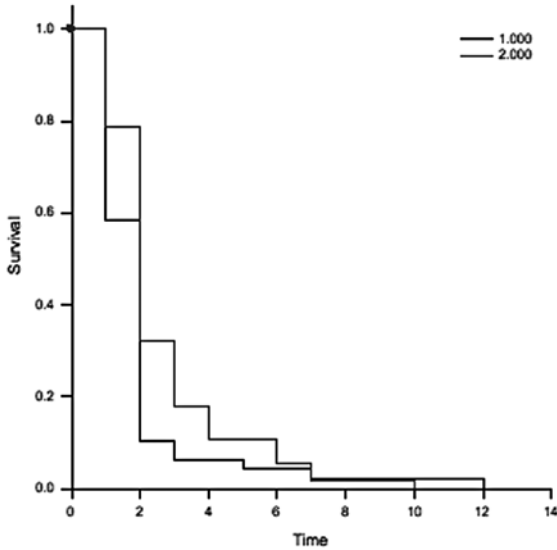
Los resultados del presente estudio muestran las características clínicas y demográficas de los pacientes que acuden con diagnóstico de primer infarto del miocardio al HUS

y a la FCV durante cerca de 4 años (abril 2003 a diciembre 2007). Se destaca que la mayoría de los pacientes son de género masculino y se encuentran desempeñando una labor ocupacional en gran medida, lo cual habla en contra del impacto socioeconómico que la enfermedad coronaria tiene en nuestro medio. Preocupa el hecho de la demora del ingreso de los pacientes al servicio de urgencias, lo cual hace que no sean muchos de ellos candidatos a procedimientos de repercusión farmacológica como trombólisis o intervenciones invasivas como el cateterismo cardiaco. Sin embargo, pese a lo anterior, la trombólisis *per se* no mostró diferencias significativas en el grupo de complicados versus el de no complicados. Esto pudo ser en parte debido al limitado tamaño de la muestra (solo fue posible la realización de 10 trombólisis).

Dentro de los hallazgos a destacar, se pudo evidenciar diferencias significativas de algunas características clínicas y demográficas entre los pacientes con complicaciones versus los no complicados, tales como la edad mayor de 65 años y una fracción de eyección menor del 40%. Sin embargo, al realizar un análisis bivariado, solo estas mismas variables mostraron un riesgo relativo significativo para el desarrollo de insuficiencia cardiaca y complicación global. Ninguna de las variables clínicas se asoció de manera significativa con los desenlaces de muerte total, angina postinfarto, arritmia cardiaca, reinfarto o muerte súbita. Con respecto a las variables de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, bajos valores de LF, LF nu y HF se asocian significativamente con el desenlace de insuficiencia cardiaca y una frecuencia cardiaca mayor de 65 latidos por minuto protege del desarrollo

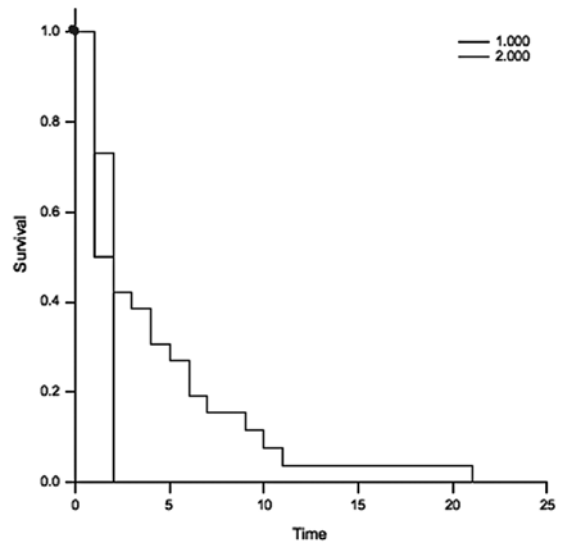
Gráfica 11

Survival Analysis



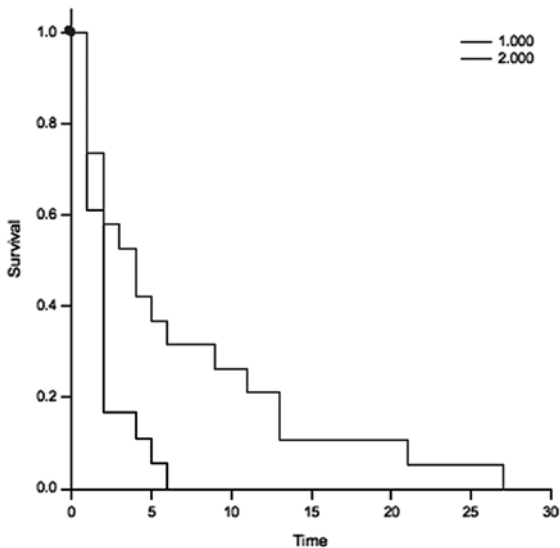
Gráfica 12

Survival Analysis



Gráfica 13

Survival Analysis



de este desenlace. Para el desenlace de arritmia cardiaca, se encontró que valores bajos de MDARR, MIRR y PNN50 son protectores para el desarrollo de este desenlace. Estos hallazgos, con respecto a arritmia cardiaca, contrastan con lo descrito en la literatura en la cual se describen en general que bajos valores de VFC son de predominio de riesgo. Estos

hallazgos complementan lo publicado en el meta-análisis (73), en el cual no se consideraron variables como MDARR, MIRR y PNN50, que en este estudio se confirmó su asociación con el desenlace de arritmia cardiaca. Los hallazgos también contrastan con los resultados del meta-análisis, en el cual se encontró una asociación significativa de VLF para mortalidad total y cardiaca, además, para este último también se encontró asociación con SDNN y HRVIndex, cosa que no se evidenció en este trabajo. Sin embargo, las poblaciones incluidas en el meta-análisis no son solamente de pacientes en fase aguda, como es el caso de este estudio de cohorte. Se requiere continuar con el seguimiento de esta cohorte a mediano plazo (3-5 años) para evaluar de manera más certera estas asociaciones, además se deberá ampliar el meta-análisis a los desenlaces incluidos en esta cohorte, pues dicho meta-análisis solo se concentró en mortalidad cardiaca y global, dejando a un lado los otros desenlaces de importancia, como complicaciones potenciales de un infarto del miocardio.

Las implicaciones que este trabajo tiene en el cuidado de los pacientes con primer infarto del miocardio son muy importantes, ya que está mostrando que el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, obtenido a partir de la señal electrocardiográfica, podría ser una herramienta útil para la detección temprana de pacientes en alto riesgo de desarrollar complicaciones potencialmente fatales, como

son arritmias cardíacas e insuficiencia cardíaca, lo cual le puede permitir al médico tratante instaurar a tiempo todas las medidas necesarias para evitar dichas complicaciones priorizando el traslado de estos pacientes a los servicios de cuidados intensivos y disminuyendo la morbi-mortalidad dada por el IAM.

Se requiere en el momento poder ampliar este proyecto a mayor escala, lo ideal sería poder incluir un mayor número de pacientes de diferentes centros médicos y de diferente grado de complejidad, con el fin de evaluar si estas variables se comportan similarmente en el contexto de pacientes con otras intervenciones invasivas y con grados diferentes de compromiso hemodinámico dado por el IAM. La inclusión de un mayor número de pacientes mejorará el poder del estudio y ayudará a clarificar si algunas de las variables de la VFC que estuvieron muy cerca de ser significativas, en realidad lo son o no.

Quedan aún muchas dudas por resolver como son: ¿qué tanta es la reproducibilidad de la VFC? ¿cuáles son los principales sesgos que pueden influir sobre el resultado de la VFC? ¿qué impacto tiene la intervención farmacológica a corto y largo plazo en la VFC? ¿se mantiene dicha asociación a medida que se avanza en el tiempo (a mediano y corto plazo)? Sin lugar a dudas, todos estos interrogantes ameritan ser retomados en futuros trabajos de investigación.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El presente estudio pudo demostrar que algunas pruebas que miden la variabilidad de la frecuencia cardíaca, en especial bajos valores de LF, LF nu y HF, tienen valor pronóstico para el desenlace de insuficiencia cardíaca y que bajos valores de MDARR, MIRR y PNN50 protegen para el desarrollo de arritmias cardíacas en los pacientes en fase aguda intrahospitalaria de un primer infarto agudo del miocardio.

También se concluye que las variables clínicas y demográficas tienen muy poca utilidad como marcadoras de

riesgo de complicaciones durante la fase aguda del IAM, con excepción de la edad mayor de 65 años y de la fracción de eyección menor del 40%, que están asociados con el desenlace de insuficiencia cardíaca.

El uso por parte del clínico de estas nuevas herramientas de análisis de señales biológicas amplía su capacidad predictiva y lo orienta para tomar decisiones y conductas médicas tempranas que van a disminuir la morbi-mortalidad en estos pacientes.

Se recomienda continuar con el seguimiento de esta cohorte a mediano plazo (3-5 años) con el fin de evaluar la utilidad de estas variables como marcadoras pronósticas en el tiempo. Se sugiere además el diseño de un estudio multicéntrico a nivel nacional que involucre un mayor número de pacientes con diferentes grados de compromiso hemodinámico y de intervenciones invasivas y no invasivas con el fin de poner a prueba la utilidad de la VFC en un rango amplio de pacientes. Por último, se sugiere ampliar el meta-análisis (73) a otros desenlaces diferentes a mortalidad, como los incluidos en este estudio de cohortes, con el fin de poder comparar los resultados obtenidos con los descritos por otros grupos de investigación.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Instituto Colombiano para el Desarrollo de la Ciencia y de la Tecnología COLCIENCIAS por el apoyo financiero en la realización de este trabajo. A la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad Industrial de Santander, UIS, por el apoyo logístico y de movilidad de investigadores durante el desarrollo del presente estudio. También agradecen a las siguientes personas que colaboraron en diferentes fases de este proyecto: Lola Xiomara Bautista, Robinson Enrique Muñoz, Alexander Álvarez, Víctor Martínez, Eddy López, Mario Gómez, Sergio Vásquez, Eyleen Natalia Silva, Ingrit Gineyda Anaya y Silvia Ferreira.

REFERENCIAS

- Braunwald E, Antman EM. Acute Myocardial Infarction. Harrison's. *Principles of Internal Medicine*. 15 ed. Nueva York: Mc Graw Hill; 2001. p. 1386-99.
- Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making 1. *JAMA* 2000 Aug 16;284(7):835-42.
- Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995 Mar 15;91(6):1659-68.
- Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000 Jun 6;101(22): 2557-67.
- Moss AJ, Bigger JT. The Multicenter Postinfarction Research Group. Risk Stratification and Survival After myocardial Infarction. *NEJM* 1983; 309(6): 331-6.
- 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. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico. *Circulation* 1996 Aug 1;94(3):432-6.
- Zuanetti G, Mantini L, Hernandez-Bernal F, Barlera S, di GD, Latini R, et al. Relevance of heart rate as a prognostic factor in patients with acute myocardial infarction: insights from the GISSI-2 study. *Eur Heart J* 1998 Jun;19 Suppl F:F19-F26.
- Fei L, Copie X, Malik M, Camm AJ. Short- and long-term assessment of heart rate variability for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996 Apr 1;77(9):681-4.
- La Rovere MT, Bigger JT, Jr., Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. 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 Feb 14;351(9101): 478-84.
- Singh N, Mironov D, Armstrong PW, Ross AM, Langer A. Heart rate variability assessment early after acute myocardial infarction. Pathophysiological and prognostic correlates. GUSTO ECG Substudy Investigators. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Arteries. *Circulation* 1996 Apr 1;93(7):1388-95.
- Lanza GA, Guido V, Galeazzi MM, Mustilli M, Natali R, lerardi C, et al. Prognostic role of heart rate variability in patients with a recent acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998 Dec 1;82(11):1323-8.
- Lombardi F, Sandrone G, Spinnler MT, Torzillo D, Lavezzaro GC, Brusca A, et al. Heart rate variability in the early hours of an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996 May 15;77(12):1037-44.
- González A, Garcia A. Variabilidad de la frecuencia cardiaca en las primeras 24 horas del infarto agudo de miocardio. *Med Clin (Barc)* 1998;110(3):81-5.
- Doulalas AD, Flather MD, Pipilis A, Campbell S, Studart F, Rizos IK, et al. Evolutionary pattern and prognostic importance of heart rate variability during the early phase of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001 Feb;77(2-3):169-79.
- Tapanainen J. *Non-invasive predictors of mortality after acute myocardial infarction University of Oulu, for public discussion.*; 2003.
- Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996 Mar;17(3):354-81.
- Sayers BM. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 1973 Jan;16(1):17-32.
- Penaz J, Honzikova N, Fiser B. Spectral analysis of resting variability of some circulatory parameters in man. *Physiol Bohemoslov* 1978;27(4):349-57.
- Luczak H, Laurig W. An analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 1973 Jan;16(1):85-97.
- Hirsch JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol* 1981 Oct;241(4):H620-H629.
- Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985 Sep;8(5):491-8.
- Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1978 Jul 15;2(2):52-3.
- Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981 Jul 10; 213(4504):220-2.
- Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985 Jan;248(1 Pt 2):H151-H153.
- Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986 Aug;59(2):178-93.
- Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987 Feb 1;59(4):256-62.
- Malik M, Farrell T, Cripps T, Camm AJ. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J* 1989 Dec;10(12):1060-74.
- 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 Jan;85(1):164-71.
- Arai Y, Saul JP, Albrecht P, Hartley LH, Lilly LS, Cohen RJ, et al. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol* 1989 Jan;256(1 Pt 2):H132-H141.
- Odemuyiwa O, Malik M, Farrell T, Bashir Y, Poloniecki J, Camm J. Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991 Aug 15;68(5):434-9.
- Vybiral T, Glaeser DH, Goldberger AL, Rigney DR, Hess KR, Mietus J, et al. Conventional heart rate variability analysis of ambulatory electrocardiographic recordings fails to predict imminent ventricular fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1993 Aug; 22 (2):557-65.

32. Camm AJ, Fei L. Risk stratification following myocardial infarction: Heart rate variability and other risk factors. In: Amork F, editor. *Heart rate variability*. 1995. p. 369-92.
33. Narendra S, Moronov D, Armstrong P, et al. Heart rate variability early acute myocardial infarction: pathophysiological and prognostic correlates. *Circulation* 1996;97(7):1388-95.
34. Kiviniemi AM, Tulppo MP, Wichterle D, Hautala AJ, Tiinaniemi S, Seppanen T, et al. Novel spectral indexes of heart rate variability as predictors of sudden and non-sudden cardiac death after an acute myocardial infarction. *Ann Med* 2007;39(1):54-62.
35. Bonne-meier H, Hartmann F, Wiegand UK, Irmer C, Kurz T, Tolg R, et al. Heart rate variability in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2000 Apr 1;85(7):815-20.
36. Ori Z, et al. Heart Rate Variability Frequency Domain Analysis. *Cardiology Clinics* 1992;10(3):499-537.
37. Conny MA, et al. Heart rate variability. *Annals of Internal Medicine* 1993;118:436-47.
38. Kjellgren O, Gomes JA. Heart rate variability and baroreflex sensitivity in myocardial infarction. *Am Heart J* 1993 Jan;125(1):204-15.
39. Kleiger RE. Heart rate variability and mortality and sudden death post infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995 May;6(5):365-7.
40. Pieper SJ, Hammill SC. Heart rate variability: technique and investigational applications in cardiovascular medicine. *Mayo Clin Proc* 1995 Oct; 70(10):955-64.
41. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996 Mar 1;93(5):1043-65.
42. Mansier P, Clairambault J, Charlotte N, Medigue C, Vermeiren C, LePape G, et al. Linear and non-linear analyses of heart rate variability: a minireview. *Cardiovasc Res* 1996 Mar;31(3):371-9.
43. Tsuji H, Venditti FJ, Jr., Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, et al. Determinants of heart rate variability. *J Am Coll Cardiol* 1996 Nov 15;28(6):1539-46.
44. Acanfora D, Trojano L, Furgi G, Rengo F. Heart rate variability in post infarction patients 100. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997 Jan;20(1 Pt 1):141-3.
45. Bates RA, Hilton MF, Godfrey KR, Chappell MJ. Autonomic function assessment using analysis of heart rate variability. *Control Eng Practice* 1997;5:1731
46. Fetsch T, Reinhardt L, Breithardt G. Contribution of heart rate variability to long-term risk stratification after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1997 May;18(5):710-2.
47. Barron HV, Viskin S. Autonomic markers and prediction of cardiac death after myocardial infarction. *Lancet* 1998 Feb 14;351(9101):461-2.
48. Quintana M, Lindvall K. Contribution of heart rate variability to long-term risk stratification after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1998 Feb; 19(2):352.
49. Schwartz PJ, La Rovere MT. ATRAMI: a mark in the quest for the prognostic value of autonomic markers. *Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction*. *Eur Heart J* 1998 Nov; 19 (11):1593-5.
50. Barros AK, Wisbeck J, Ohnishi N. Extracting the heart rate variability from an electrocardiogram sampled at a very low frequency. *Computers in Cardiology* 1999;26:335-8.
51. Fauchier L, Babuty D, Fauchier JP. Heart rate variability and prognosis in coronary artery disease. *Eur Heart J* 1999 Aug;20(15):1135-6.
52. Huikuri HV, Makikallio T, Airaksinen KE, Mitrani R, Castellanos A, Myerburg RJ. Measurement of heart rate variability: a clinical tool or a research toy? *J Am Coll Cardiol* 1999 Dec;34(7):1878



[la educación **EVOLUCIONA** una **UNIVERSIDAD** para el mundo real]

FUNDACIÓN UNIVERSITARIA SANITAS

FACULTAD DE ENFERMERÍA

FACULTAD DE MEDICINA

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

FACULTAD DE ADMINISTRACIÓN DE EMPRESAS

INNOVADORA METODOLOGÍA EDUCATIVA (ABP)
PRÁCTICAS DESDE LOS PRIMEROS SEMESTRES
TRABAJO EN EQUIPO Y EN PEQUEÑOS GRUPOS
RESPALDO (Organización Sanitas Internacional)

www.unisanitas.edu.co

BOGOTÁ Carrera 7 No. 173 - 64 • Teléfono (1) 668 0050



FUNDACIÓN
UNIVERSITARIA SANITAS
ORGANIZACIÓN SANITAS INTERNACIONAL

-
53. Santoni-Rugiu F, Gomes JA. Methods of identifying patients at high risk of subsequent arrhythmic death after myocardial infarction. *Curr Probl Cardiol* 1999 Mar;24(3):117-60.
54. Schwartz PJ. The neural control of heart rate and risk stratification after myocardial infarction. *Eur Heart J* suppl 1999;1(H):33-43.
55. Silipo R, Deco G, Vergassola R, Gremigni C. A characterization of HRV's nonlinear hidden dynamics by means of Markov models 1. *IEEE Trans Biomed Eng* 1999 Aug;46(8):978-86.
56. Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? *Stat Med* 2000 Feb 29; 19(4):453-73.
57. Cheng TO. Decreased heart rate variability as a predictor for sudden death was known in China in the third century A.D. *Eur Heart J* 2000 Dec; 21(24):2081-2.
58. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000 Sep;21(18):1502-13.
59. Hennersdorf M, Niebch V, Holz B, Perings C, Vester EG, Strauer BE. [Heart rate variability and che-moreflex sensitivity. Proved and new methods in risk prediction of malignant arrhythmias]. *Z Kardiol* 2000;89 Suppl 3:51-6.
60. Hombach V, Osterhues HH, Hoher M, Scharf B, Kochs M. [Risk stratification after myocardial infarct]. *Z Kardiol* 2000;89 Suppl 3:75-86.
61. Lombardi F. Chaos theory, heart rate variability, and arrhythmic mortality 1. *Circulation* 2000 Jan 4; 101(1):8-10.
62. Moss AJ, Bigger JT, Jr., Odoroff CL. Postinfarct risk stratification. *Prog Cardiovasc Dis* 1987 May; 29(6):389-412.
63. Sleight P. Non-invasive baroreflex testing should be used to assess prognosis 1. *Eur Heart J* 2000 Sep;21(18):1494-5.
64. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN. Time domain measurements of heart rate variability. *Cardiol Clin* 1992 Aug;10(3):487-98.
65. Huikuri HV, Makikallio TH. Heart rate variability in ischemic heart disease. *Auton Neurosci* 2001 Jul 20;90(1-2):95-101.
66. Kornitzer M. Predictive value of electrocardiographic markers for autonomic nervous system dysfunction in healthy populations: more studies needed. *Eur Heart J* 2001 Jan;22(2)
67. Krittayaphong R, Veerakul G, Bhuripanyo K, Jirasirojanakorn K, Nademanee K. Heart rate variability in patients with sudden unexpected cardiac arrest in Thailand. *Am J Cardiol* 2003 Jan 1;91(1):77-81.
68. La Rovere MT, Schwartz PJ. Counting heart beats: a peephole into prediction of sudden and nonsudden cardiac death 1. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003 Feb;14(2):174-5.
69. Schwab JO, Eichner G, Schmitt H, Weber S, Coch M, Waldecker B. The relative contribution of the sinus and AV node to heart rate variability. *Heart* 2003 Mar;89(3):337-8.
70. Stauss HM. Heart rate variability. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003 Nov;285(5):R927-R931.
71. Zareba W, Moss AJ. Noninvasive risk stratification in postinfarction patients with severe left ventricular dysfunction and methodology of the MADIT II noninvasive electrocardiology substudy. *J Electrocardiol* 2003;36 Suppl:101-8.
72. Watanabe MA, Guzik P. Letter regarding article by Wichterle et al, Prevalent low-frequency oscillation of heart rate: novel predictor of mortality after myocardial infarction. *Circulation* 2005 Apr 12;111(14):e180-e181.
73. Rueda-Ochoa OL, Vargas CA, López EJ, Delgado MB, Morillo CA. *Mi primer Meta-análisis. Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca como factor pronóstico de mortalidad del infarto del miocardio: Revisión Sistemática de Estudios Observacionales*. División Editorial y de Publicaciones UIS. 2008. ISBN 978-958-44-2696-3.
74. Rodríguez Lady, Gamarra G., Bautista L. *Infarto Agudo del Miocardio en el Hospital Ramón González Valencia*. Tesis de grado para optar por el título de especialista en medicina interna, Universidad Industrial de Santander UIS. 2002.
1. Haslam DW, James WPT. Obesity. *Lancet* 2005; 366: 1197-209