

EVALUAREA RISCULUI ARITMIC POST-INFARCT MIOCARDIC PRIN DETERMINAREA MICROALTERNANȚEI DE UNDĂ T

Post-myocardial infarction arrhythmia risk assessment using microvolt t-wave alternans

Asist. Univ. Dr. Ionuț Donoiu¹, Dr. Răzvan Ilie Radu², Șef Lucr. Dr. Octavian Istrătoaie¹

¹Universitatea de Medicină și Farmacie, Craiova

²Centrul de Cardiologie Craiova

REZUMAT

Am efectuat un studiu la pacienți post-infarct miocardic (IM) pentru a clarifica acuratețea predictivă și utilitatea microalternanței undei T (microvolt T-wave alternans – MTWA), comparativ cu alte tehnici invazive și non-invazive.

Am inclus 120 de pacienți (74 bărbați, 46 femei, vârsta medie $62,3 \pm 15,2$ ani la bărbați și $64,2 \pm 13,8$ ani la femei), cu antecedente de infarct miocardic, fără aritmii ventriculare susținute în antecedente. Pacienții au fost evaluați prin ECG, ecocardiografie, Holter, ECG cu mediere de semnal (SAECG), MTWA și studiu electrofiziologic. Urmărirea medie a fost de 14 luni.

Testul MTWA a avut o valoare predictivă negativă bună pentru evenimentele aritmice la pacienții post-IM și poate fi utilizat pentru stratificarea riscului. Considerăm că la pacienții cu MTWA pozitivă este necesară evaluarea invazivă în continuare, respectiv studiul electrofiziologic.

Cuvinte cheie: stratificarea riscului, aritmii ventriculare, moarte subită, alternanța undei T

ABSTRACT

We performed a study of MTWA in post-myocardial infarction patients to clarify the predictive accuracy and usefulness of MTWA compared to other invasive and non-invasive techniques.

We enrolled 120 patients (74 men, 46 women, mean age 62.3 ± 15.2 years in men, and 64.2 ± 13.8 years in women) with a history of myocardial infarction but no prior sustained ventricular arrhythmias. Patients were assessed by ECG, echocardiography, Holter, signal averaged ECG, MTWA, and electrophysiology study. Mean follow-up was 14 months.

The MTWA test had a good negative predictive value for arrhythmic events in post-MI patients and can be used for risk stratification. We consider that in patients with positive MTWA further invasive evaluation, respectively electrophysiology study, is necessary.

Key words: risk stratification, ventricular arrhythmias, sudden death, T-wave alternans

INTRODUCERE

Evaluarea riscului aritmic urmărește stratificarea bolnavilor în grupe de risc care să permită alegerea celei mai potrivite terapii conform ghidurilor de practică medicală sau conform unor achiziții terapeutice noi. Identificarea grupelor de pacienți cu risc crescut de a dezvolta aritmii maligne ce ar putea conduce la moarte subită cardiacă aritmice se

impune deoarece aceștia ar putea beneficia de un tratament profilactic adecvat prin optimizarea terapiei orale, tehnici de revascularizare sau implantare de cardioverter defibrilator (ICD) (1).

OBIECTIVE

Ne-am propus să studiem utilitatea Microalternanței de undă T (MTWA) în stratificarea riscului

Adresa de corespondență:

Asist. Univ. Dr. I. Donoiu, Centrul de Cardiologie Craiova, Str. Tabaci Nr. 1, Craiova

e-mail: i.donoiu@gmail.com

aritmie la pacienții cu infarct miocardic în antecedente, și să determinăm corelațiile MTWA cu alte variabile de risc aritmice.

MATERIAL ȘI METODE

Studiul a cuprins 120 de pacienți cu infarct miocardic în antecedente, internați în Centrul de Cardiologie Craiova; a fost un studiu prospectiv și retrospectiv, desfășurat pe durata a trei ani.

Criteriile de includere au fost: infarct miocardic în antecedente confirmat pe baza documentelor medicale (diagnostic susținut pe criterii clinice, ECG, enzimatice), prezența ritmului sinusal, tratament medicamentos stabil.

Criteriile de excludere au fost: fibrilația atrială, insuficiența cardiacă decompensată, eveniment coronarian acut în ultimele 6 săptămâni (anamnestic), contraindicații de efectuare a testului de efort sau a patingului atrial.

S-a obținut consimțământul informat al fiecărui pacient.

Evaluarea pacienților

- *Electrocardiograma standard* în 12 derivații a fost efectuată la includere folosind un electrocardiograf General Electric MAC 5500.
- *Potențialele ventriculare tardive (PVT)*
- Pentru măsurarea acestora am folosit același electrocardiograf General Electric MAC 5500. Au fost socotite drept criterii pentru existența potențialelor tardive (folosind un filtru „trece – sus” de 40 Hz): durata QRS filtrat > 114 ms; HFLA > 38 ms; $RMS_{40} < 20 \mu V$.
- Înregistrările Holter

S-au făcut înregistrări ECG de 24 de ore folosind un sistem Zymed Philips. Date analizate: prezența episoadelor de tahicardie ventriculară susținută sau nesusținută, alura ventriculară medie pe 24 de ore, SDNN – deviația standard a intervalelor R-R normale, SDANN5 – deviația standard a mediilor intervalelor R-R normale calculate pe câte 5 minute, RMSSD – rădăcina pătratică medie a mediei pătratelor diferențelor între intervalele R-R normale succesive.

- Microalternanța undei T

A fost determinată cu ajutorul unui sistem HeartTwave II (Cambridge Heart, Inc), în timpul efortului fizic la cicloergometru sau prin pating atrial.

- Criterii de pozitivitate/negativitate: *test pozitiv* – test cu alternanță susținută cu Onset Heart Rate ≤ 110 bpm (sau alternanță susținută în repaus); *test negativ* – fără alternanță susținută la Onset HR ≤ 110 bpm și Max Neg HR ≥ 105 bpm; *test nedeterminat* – testul nu

are Onset HR ≤ 110 bpm sau Max Neg HR ≥ 105 bpm.

- *Studiul electrofiziologic (SEF)* nu s-a putut efectua, din motive obiective, decât la 57 de pacienți.
- *Evaluare biochimică*: s-au determinat valorile hsCRP (proteina C-reactivă înalt sensibilă) și NT-proBNP (capătul N-terminal al propeptidului natriuretic tip B) folosind un dispozitiv Roche.
- *Evaluarea ecocardiografică*

S-a făcut cu ajutorul unui ecocardiograf HP Sonos 5500, cu sondă multifrecvență electronică de 2,5-4 MHz, cu monitorizare electrocardiografică simultană. S-a măsurat fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) prin metoda Simpson și indexul masei ventriculului stâng (LVMI) cu formula Devereaux.

Urmărirea pacienților

Urmărirea medie a pacienților a fost de 14 luni. Evaluarea s-a făcut prin controale periodice urmărind evenimentele aritmice și mortalitatea.

Analiza statistică

Am folosit programul SPSS 14.0 pentru Windows; pentru a verifica ipoteza normalității repartiției datelor am folosit atât testul Kolmogorov-Smirnov, cât și testul Shapiro-Wilk; în vederea verificării asemănării dispersiilor am folosit testul Levene (cu statistica F – Fisher). În aceste condiții se pot folosi, cu limitările de rigoare, și loturi începând cu 10 subiecți.

REZULTATE

Studiul electrofiziologic a fost pozitiv la 15 pacienți, neconcludent la 6 pacienți și negativ la 36 pacienți. Predictorii pentru studiul electrofiziologic pozitiv au fost sexul masculin, infarctul miocardic în teritoriul anterior, fracția de ejeție a ventriculului stâng redusă, NT-proBNP și hsCRP crescute, variabilitate redusă a ritmului cardiac, potențialele ventriculare prezente și microalternanța undei T (Tabelul 1).

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

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

SAECG a fost mai puțin sensibil, dar mai specific decât MTWA în predicția rezultatului studiului

TABELUL 1. Corelații între studiul electrofiziologic și alți parametri

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

electrofiziologic, sugerând că aceste teste ar putea fi folosite complementare.

Pentru a verifica această ipoteză, s-au comparat datele pentru fiecare combinație de rezultate. Pentru fiecare combinație s-au comparat rezultatele cu fiecare dintre celelalte combinații posibile. Pacienții la care ambele teste au fost pozitive au avut o probabilitate mai mare de aritmie inductibilă, reflectată printr-o specificitate mai mare (97%) și valoare predictivă negativă (91%). Sensibilitatea a fost mai mică decât la grupul cu MTWA pozitivă. La pacienții cu ambele teste negative sensibilitatea și valoarea predictivă negativă au fost mici. Combinațiile cu rezultate discordante între cele două teste au fost mai slab predictive pentru studiul electrofiziologic (Tabelul 2).

TABELUL 2. Predicția aritmiei inductibile

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

Riscul relativ (RR) cel mai mare a fost pentru combinația MTWA+SAECG+.

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

Mortalitatea în timpul perioadei de urmărire a fost de 4,16% (5 pacienți). La acești pacienți, 3 decese au fost clasificate ca fiind moarte subită cardiacă. Rezultă o rată a endpointului primar de 11,66%. Rata anuală de apariție a endpointului pri-

mar a fost de 9,99% (perioada medie de urmărire a fost de 14 luni).

Tabelul de mai jos prezintă caracteristicile parametrilor studiați, la pacienții la care a apărut endpointul primar, comparative cu populația la care nu au fost evenimente aritmice (Tabelul 3).

TABELUL 3. Caracteristici în funcție de prezența/absența evenimentelor aritmice

	+ (14 p)	– (106 p)	p
Vârsta (ani)	62,4 ± 14,1	63,7 ± 12,7	0,07
Sex masculin (%)	81,25	58,65	0,03
IM anterior (%)	56,25	25,96	0,001
STEMI (%)	75	55,76	0,001
FEVS (%)	39,3 ± 11,6	43,8 ± 12,4	0,003
LVMI (g/m ²)	117,3 ± 23,2	115,4 ± 19,2	0,04
NT-proBNP (pg/ml)	139,2 ± 62,2	125,3 ± 34,6	0,01
hsCRP (mg/L)	4,2 ± 1,2	2,1 ± 1,3	0,001
SDNN (ms)	82 ± 22	119 ± 25	0,001
SDANN5 (ms)	85 ± 31	110 ± 26	0,05
RMSSD	36 ± 18	58 ± 26	0,05
TVNS la Holter (%)	18,75	7,69	0,05
PVT + (%)	37,5	29,8	0,3
MTWA + (%)	87,5	19,23	0,0001
SEF + (%)	25	0,96	0,0001

Pentru a evalua care sunt predictorii independenți ai evenimentelor clinice, s-a efectuat analiza multivariată pentru a cuantifica influența acestora asupra riscului. Endpointul a fost compus din evenimente aritmice ventriculare și moartea subită cardiacă. Dintre factorii clinici evaluați, numai fracția de ejeție a ventriculului stâng (risc relativ = 3,5, p = 0,002) și prezența aritmiilor ventriculare susținute în antecedente (risc relativ = 3,7, p = 0,02) au fost predictorii ai evenimentelor în analiza univariată (Tabelul 4).

TABELUL 4. Predictorii aritmiilor și morții subite cardiace

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

În analiza multivariată, predictorii independenți au fost MTWA (risc relativ = 11,2) și SEF (risc relativ = 3,1) – $\chi^2 = 19,6$ (p < 0,0001). S-a efectuat o analiză de regresie Cox care a inclus numai testele non-invasive (deci s-a exclus studiul electrofiziologic); în acest model MTWA a fost singurul predictor independent semnificativ statistic (risc relativ = 10,2, $\chi^2 = 15,5$, p < 0,0001).

DISCUȚII

Alternanța undei T la nivel de microvolți a fost raportată pentru prima dată în 1981 de către Adam, Cohen și colab (2).

În 1997 Klingenhoben et al. (3) au corelat MTWA cu apariția aritmiilor ventriculare susținute la 65 de pacienți cu defibrilator implantat. La toți pacienții s-a evaluat riscul aritmic prin studiu electrofiziologic și non-invaziv prin mai multe metode, incluzând microalternanța de undă T. MTWA a fost predictor pentru șocurile ICD primite cu o sensibilitate de 80% și o valoare predictivă pozitivă de 50%, valori superioare celor ale SEF.

Zabel et al. (4) au stratificat riscul aritmic la pacienți cu insuficiență cardiacă simptomatică, folosind teste non-invazive (MTWA, FEVS, Holter ECG, SAECG, dispersia QT). MTWA și fracția de ejeție a VS au fost singurii predictor pentru evenimentele aritmice și moartea subită.

Într-un studiu clinic multicentric cuprinzând 337 pacienți consecutivi trimiși pentru evaluare electrofiziologică, microalternanța undei T a fost măsurată în timpul efortului submaximal la cicloergometru (5). După un follow-up de 9,8 luni, s-au analizat datele de la 290 de pacienți. Supraviețuirea fără aritmii pentru testul MTWA pozitiv a fost 0,8117, iar pentru MTWA negativ a fost 0,9828 (risc relativ 10,9; $P = 0,002$). Pentru studiul electrofiziologic pozitiv supraviețuirea ajustată a fost 0,7643 și pentru studiul electrofiziologic negativ = 0,9667 (RR 7,07; $P < 0,001$).

Acuratețea MTWA în predicția inducerii tahicardiei ventriculare monomorfe susținute în timpul studiului electrofiziologic prin stimulare programată a fost evaluată la un subset de 140 pacienți. Sensi-

bilitatea MTWA a fost de 76%, iar specificitatea 65% ($P < 0,0001$).

Studiul nostru demonstrează că MTWA poate fi folosit pentru stratificarea riscului de aritmie după infarct miocardic, cu o valoare predictivă negativă bună. Valoarea predictivă pozitivă a MTWA ar putea fi îmbunătățită în cazul în care testul este combinat cu alți markeri non-invazivi, în special potențialele ventriculare tardive.

Pacienții cu aritmie inductibilă la studiul electrofiziologic au fost mai frecvent bărbați, cu infarct miocardic anterior în antecedente, cu FEVS mai scăzută (38,2% vs 41,4%), reflectată și în valori mai mari ale NT-proBNP (142,2 vs 121,5 pg/ml), și cu inflamație subclinică mai pronunțată. Aceasta poate fi explicată și prin faptul că hsCRP este un marker de instabilitate a plăcii de aterom.

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

CONCLUZII

MTWA are o valoare predictivă negativă bună pentru evenimentele aritmice la pacienții post-IM și poate fi utilizată pentru stratificarea riscului. Considerăm că la pacienții cu MTWA pozitiv este necesară evaluarea invazivă prin studiu electrofiziologic.

BIBLIOGRAFIE

1. Goldberger J.J., Cain M.E., Hohnloser S.H., Kadish A.H., Knight B.P., Lauer M.S., Maron B.J., Page R.L., Passman R., Siscovick D., Stevenson W.G., Zipes D.P. – American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(14):1179-99.
2. Adam D.R., Akselrod S., Cohen R.J. – Estimation of ventricular vulnerability to fibrillation through T-wave time series analysis. *Comp in Card* 1981:307-310.
3. Klingenhoben T., Zabel M., Peetermans J., Cohen R.J., Hohnloser S.H. – Assessment of T-wave alternans for prediction of recurrent ventricular tachycardia/fibrillation in patients with an implantable cardioverter/defibrillator. *American Heart Association*, 1997.
4. Zabel M., Siedow A., Klingenhoben T., Gronefeld G., Cohen R.J., Hohnloser S.H. – Noninvasive Risk Stratification in Patients with Congestive Heart Failure: Comparison of Traditional Risk Markers and T Wave Alternans. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(2):1091-98.
5. Ikeda T., Saito H., Tanno K., et al. – T-Wave Alternans as a Predictor for Sudden Cardiac Death After Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2002; 89:79-82.