

**VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA COMO VARIABLE
PREDICTORA DE MORBI-MORTALIDAD EN LA FASE AGUDA DEL INFARTO
AGUDO DEL MIOCARDIO
(ANÁLISIS INTERINO)**

**ALEXANDER ALVAREZ ORTIZ
MÉDICO RESIDENTE III AÑO MEDICINA INTERNA
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER**

**GRUPO DE ELECTROCARDIOGRAFÍA-UIS (COLCIENCIAS, 2003)
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN INGENIERÍA BIOMÉDICA
(COLCIENCIAS, 2003)**

**VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA COMO VARIABLE
PREDICTORA DE MORBI-MORTALIDAD EN LA FASE AGUDA DEL INFARTO
AGUDO DEL MIOCARDIO
(ANÁLISIS INTERINO)**

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:
ALEXANDER ALVAREZ ORTIZ
MÉDICO RESIDENTE III AÑO MEDICINA INTERNA
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER**

**COORDINADOR:
DR. OSCAR LEONEL RUEDA OCHOA
MD. ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA-UIS
MSc. (C) EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA U. JAVERIANA
DIRECTOR GRUPO DE ELECTROCARDIOGRAFÍA - U.I.S.**

PROYECTO APROBADO Y FINANCIADO POR COLCIENCIAS – 2004

**EN CONJUNTO CON:
GRUPO DE ELECTROCARDIOGRAFÍA-UIS (COLCIENCIAS, 2003)
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN INGENIERÍA BIOMÉDICA
(COLCIENCIAS, 2003)**

A mi familia que me apoyó incondicionalmente en la obtención de tan magno logro.

A Leonor, compañera permanente, sacrificando grandes ausencias.

A mi futuro primogénito, motivo más que suficiente para seguir luchando.

A mi Abuelo (Q.E.P.D.), que desde el cielo siempre me acompaña.

TABLA DE CONTENIDO

	PAG.
RESUMEN	11
ABSTRACT.....	13
INTRODUCCIÒN	15
1. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE	16
1.1 INTRODUCCIÒN.....	16
1.2 CONTROL AUTONÓMICO DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR.	19
1.3 MARCADORES CUANTITATIVOS DE LA ACTIVIDAD AUTONÓMICA..	21
1.3.1 Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca (VFC).	21
1.3.1.1 Antecedentes.....	22
1.3.1.2 Medición de la VFC.	23
1.3.1.2.1 Mediciones estadísticas en el dominio del tiempo.	23
1.3.1.2.2 Métodos Geométricos.....	26
1.3.1.2.3 Métodos en el dominio de la frecuencia.	27
1.3.1.2.3.1 Componentes espectrales.....	28
1.3.1.2.3.2 Interpretación de los componentes espectrales de la VFC.....	29

1.3.1.3	Valores Normales de las medidas estándar de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca	30
1.3.1.4	Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC) e Infarto Agudo del Miocardio (IAM)	31
2.	OBJETIVOS.....	38
2.1	OBJETIVO GENERAL	38
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	38
3.1	DISEÑO DEL ESTUDIO	39
3.2	POBLACIÓN DE ESTUDIO	39
3.3	TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	40
3.4	SELECCIÓN DE PARTICIPANTES	40
3.5	CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	41
3.6	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	41
3.7.	EVALUACIÓN INICIAL	42
3.8	RECOLECCIÓN DE DATOS.....	42
3.9	EVALUACIÓN DE SEGUIMIENTO	44
3.10	EVENTOS DE DESENLACE.....	45
3.11	PROCESAMIENTO Y CONTROL DE CALIDAD DE LOS DATOS	46
3.12	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	46
4.	DISPOSICIONES VIGENTES.....	45
5.	RESULTADOS.....	46
6.	DISCUSIÓN	64
7.	CONCLUSIONES	66

8. BIBLIOGRAFÍA	67
9. ANEXOS.....	76

LISTA DE FIGURAS

	PAG.
Figura 1. Esquema de inervación del corazón.....	20
Figura 2. Componentes espectrales de la señal electrocardiográfica	28
Figura 3. Sobrevida acumulada de pacientes con IAM estratificado de acuerdo a los valores de SDDN-24 horas en tres grupos, con puntos de corte de 50 a 100 ms.	31
Figura 4. Curva de sobrevida de pacientes estratificados de acuerdo al índice triangular de VFC-24 horas con puntos de corte de 15 y 20 unidades.....	32
Figura 5. Comparación de las características predictivas positivas de la VFC (línea sólida), combinación de VFC con FEVI (línea fenestrada) y VFC con FEVI y conteo de ectopias ventriculares en EKG de 24 horas (línea punteada), usados para identificar el riesgo a 1 año de mortalidad cardiaca (a) y eventos arrítmicos(b), posterior a IAM.....	35
Figura 6. Visualización de las doce derivaciones	43
Figura 7. Resultado de la detección de picos R	43
Figura 8. Indicadores en el Dominio del Tiempo y la Frecuencia	44
Figura 9. Equipo Biopac System MP30	46
Figura 10. Riesgos Relativos de las Variables Clínicas para el desenlace de Mortalidad Total.....	52
Figura 11. Riesgo de complicaciones en variables clinico-demográficas estadísticamente significativas.....	58
Figura 12. Variabilidad de la frecuencia cardiaca y riesgo de complicaciones	59

Figura 13. Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca y Muerte Sùbita	60
Figura 14. Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca y Angina Postinfarto	61
Figura 15. Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca y arrítmicas Cardíacas...	62
Figura 16. Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca e Insuficiencia Cardiaca	62

LISTA DE TABLAS

	PAG.
Tabla 1. Dominio en el tiempo.....	30
Tabla 2. Dominio en la frecuencia.....	30
Tabla 3. Enfermedades que alteran la función autonómica	44
Tabla 4. Características generales de los paciente (n: 87)	47
Tabla 5. Desenlaces de morbimortalidad	50
Tabla 6. Mortalidad total	51
Tabla 7. Variables clínico-demográficas de los pacientes complicados /no complicados	54
Tabla 8. Valores medios de la variabilidad de la frecuencia cardíaca de los pacientes complicados y no complicados.....	56
Tabla 9. Desempeño de la variabilidad de la frecuencia cardíaca como predictora de complicaciones.....	63

RESUMEN

TÍTULO: VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA COMO VARIABLE PREDICTORA DE MORBIMORTALIDAD EN LA FASE AGUDA DEL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO (ANÁLISIS INTERINO) *

AUTOR: Alexander Alvarez Ortiz **

PALABRAS CLAVES: Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca, Infarto Agudo del Miocárdico, Morbimortalidad, Estudio de Cohortes.

CONTENIDO:

En las últimas dos décadas ha aumentado la mortalidad cardiovascular por Infarto Agudo del Miocardio (IAM). Se han desarrollado indicadores para establecer riesgo posinfarto, tales como la Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca (VFC), pero no hay claridad sobre su utilidad. La VFC reducida después del IAM indica dismunición en la actividad vagal, aumento del tono simpático e inestabilidad eléctrica, predisponiendo a arritmias cardíacas y deterioro cardiovascular.

OBJETIVO: Evaluar el valor pronóstico de la VFC sobre la morbilidad durante la fase aguda del IAM. **METODOLOGÍA:** Es un estudio de cohortes concurrente, correspondiente a un análisis interino preestablecido del 50% del tamaño de la muestra (87 pacientes). Se determinó un nivel de confianza del 95%, un poder del 80% y un riesgo relativo de 2.0 para los desenlaces. Se tomaron las señales electrocardiográficas de los pacientes en las 12 horas de ingreso a

urgencias; por medio de un software se determinò la VFC. Se realizò el seguimiento durante la fase hospitalaria, determinando los desenlaces de morbimortalidad .

RESULTADOS Y CONCLUSIONES: La fracciòn de eyecciòn baja mostrò riesgo para desarrollar complicaciones. La VFC baja en el grupo de pacientes complicados con un primer IAM demostrò tener valor pronostico de morbimortalidad . Se continùa el estudio hasta completar el tamaño de muestra. El uso de nuevas herramientas para análizar señales biológicas , amplia la capacidad predictiva y orienta la toma conductas mèdicas tempranas tendientes a disminuir la morbimortalidad en estos pacientes.

* Tèsis de Grado

** Facultad de Medicina. Medicina Interna. Director: Doctor Luis Ernesto Tèllez Mosquera

ABSTRACT

TITLE: HEART RATE VARIABILITY AS PREDICTOR VARIABLE OF MORBIMORTALITY IN ACUTE PHASE OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION (INTERIM ANALYSIS) *

AUTHOR: Alexander Alvarez Ortiz **

KEY WORDS: Heart Rate Variability, Acute Myocardial Infarction, Morbimortality, Cohorts Study.

CONTENT:

In the last two decades the cardiovascular mortality has increased by acute myocardial infarction (AMI). The indicators have been developed to establish risk after AMI, such as heart rate variability (HRV), but there is not clarity about its utility. The low HRV after AMI indicates reduction in the vagal activity, sympathetic tone increased and electric instability, predisposing to heart arrhythmias and cardiovascular impairment.

OBJECTIVE: To evaluate the prognostic value of the HRV on the morbimortality during the acute phase of AMI. **METHODS:** It is a concurrent cohorts study corresponding to a interim analysis with 50% of the size of the sample (87 patients). We estimate a confidence interval of 95%, an statistical power of 80% and a relative risk of 2.0 for the outcomes. We took the electrocardiographic signals of the patients into the 12 hours of entry to urgencies; we determined the

HRV using a software . The following was done during the hospitalary phase, determining the morbomortality outcomes.

RESULTS AND CONCLUSIONS: The low ejection fraction showed risk increased to develop complications. The low HRV in the complicated patients with a first AMI showed high prognostic value to predice morbimortality. The study is continued up to complete the sample size. The use of new tools to analyze biological signals increase the predictive capacity and it guides to take early medical decisions to diminish the morbomortality in these patients.

* Thesis of Grade

** Faculty of Medicine. Internal Medicine. Director: Doctor Luis Ernesto Tèllez Mosquera

INTRODUCCIÓN

En las dos últimas décadas se ha hecho evidente que una de las mayores causas de mortalidad en la población mundial son las enfermedades cardiovasculares, siendo el Infarto Agudo del Miocardio (IAM) una de las más frecuentes. Aunque a nivel internacional han sido muchos los estudios que se han desarrollado con el fin de establecer indicadores de riesgo post-IAM, entre los que se encuentra la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC), en la región santandereana no se dispone de un plan de seguimiento a estos indicadores en pacientes durante la fase aguda del IAM, tal vez porque no se cuenta con herramientas que proporcionen dicha información, o por falta de interés de parte del personal que maneja este tipo de pacientes.

Los pacientes que han sufrido IAM presentan alteraciones a nivel morfológico del electrocardiograma, lo cual implica que ocurran variaciones en la variabilidad de la frecuencia cardíaca, manifestando cambios en el control del Sistema Nervioso Autónomo. Dichas variaciones no son tenidas en cuenta a la hora de tomar decisiones después de pasada la crisis. Algunos pacientes al regresar a su vida cotidiana presentan disminución en su actividad cardiovascular, producto del infarto sufrido, y en otros casos, puede ser el indicio del comienzo de una nueva enfermedad como arritmias ventriculares, re-infarto, e inclusive muerte súbita, lo que ocasiona un alto índice de morbi-mortalidad post-IAM.

1. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE

1.1 INTRODUCCIÓN

El infarto agudo del miocardio es una importante manifestación de la enfermedad de arteria coronaria. Sus secuelas conducen a una significativa morbilidad y mortalidad, y a pesar del desarrollo de nuevas terapias médicas, intervencionistas y quirúrgicas, representan la mayor causa de mortalidad en los adultos del mundo occidental. Se ha estimado que la mitad de las muertes por enfermedad coronaria son atribuibles al infarto agudo del miocardio (1), y datos epidemiológicos sugieren que la muerte súbita cardíaca podría acontecer en aproximadamente el 50% de todos los pacientes cardíacos que sobreviven al infarto agudo del miocardio. (2, 3, 4, 5, 6)

La mortalidad después del infarto agudo del miocardio ha disminuido consistentemente en las últimas décadas, pero aun persiste relativamente elevada (5-11%) durante los 6 a 12 primeros meses posterior al egreso hospitalario (7, 8, 9, 10). Tanto la mortalidad intrahospitalaria como a largo plazo tiene una tendencia a descender. Así, para los años 60's era del 31 %, en los 70's del 25% y para los 80's de un 18%. No obstante, la mortalidad a 5 años no ha mostrado disminución, reportándose un 33% para la década de los 70's y un 30% para los 80's. (11)

Sin embargo, en los últimos 15 años se ha encontrado una disminución de la mortalidad a las 4 semanas y a los 3 años postinfarto, gracias al advenimiento de las unidades de cuidados intensivos coronarios (12), el empleo del ácido

acetilsalicílico (13,14), Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (15, 16, 17), betabloqueadores, (18,19) estatinas (20), anticoagulantes (21), anitrombìnicos (22) , trombolisis (23), angioplastia transluminal percutánea con y sin stent (24,25,52), cirugía de by-pass coronaria(25). A pesar de todo esto, la enfermedad coronaria causa más muertes que cualquier otra enfermedad.

En la era pretrombòtica, más de la mitad de las muertes eran atribuidas a arritmias cardiacas letales. Así, hacia el año 1988, Marcus y colaboradores encontraron una mortalidad por arritmias de un 9,2 % y una mortalidad total del 17% (26). En estudios más recientes, la mitad de las muertes son clasificadas como cardíacas, y a su vez, la mitad de éstas son debidas a eventos arrítmicos. (4,5,27).

De otro lado, muchas de las muertes definidas como no arrítmicas pueden ser debidas a taquiarrítmias (28), y es bien conocido que una gran proporción de todas las muertes súbitas cardíacas tienen lugar en pacientes con infarto agudo del miocardio previo. En un estudio más reciente, con 325 pacientes, la mortalidad cardíaca fue del 5% y la mortalidad por arritmias del 2% después de un período de seguimiento de 2,5 años. (29)

La necesidad de identificar los pacientes con riesgo incrementado de muerte después de un infarto agudo del miocardio , especialmente aquellos que sufren arritmias malignas, fracción de eyección baja ò experimentan un síndrome de muerte súbita, ha conllevado a implementar nuevas terapias preventivas en las última década, ofreciendo dispositivos denominados cardiodesfibriladores implantables.(28, 30)

Los resultados ò desenlaces de los pacientes después de un infarto agudo del miocardio con alto riesgo de morbilidad y mortalidad son esenciales, y en teoría se debería disponer de pruebas para detectarlos. La prueba ideal sería aquella que fuese económica, no invasiva, y fácil de realizar y anàlizar antes de que el

paciente sea egresado del hospital; mas aún teniendo en cuenta que la mayoría de los desenlaces de morbimortalidad ocurren antes o en el período inmediato del ingreso al hospital. (31)

Muchos marcadores de riesgo han sido probados como predictores de morbimortalidad posterior al infarto agudo del miocardio (51), pero el valor predictivo positivo de dichas pruebas han sido bajos. Por tal motivo hay una continua necesidad de mejorar dicha exactitud predictora. (31,50)

Dentro de los predictores de estratificación de morbimortalidad después de un infarto agudo del miocardio tenemos variables de riesgo **CLÍNICOS** y **NO CLÍNICOS**, y a su vez, dentro de los no clínicos se encuentran **Pruebas Invasivas** y **No Invasivas**. (31)

Dentro de las variables de riesgo clínicas predictoras se encuentran: Edad Avanzada, Historia previa de Angina o Infarto Agudo del Miocardio, Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus, sexo masculino, Insuficiencia Cardíaca Congestiva, Insuficiencia Renal Crónica, Edema Pulmonar y Clase Funcional de Nueva York, entre otras. (31)

Variables de estratificación de Riesgo No Invasiva, tales como: Fracción de Eyección Ventricular, Marcadores Autonómicos (Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca, Sensibilidad Barorrefleja y Turbulencia Cardíaca) (54), Cambios en la Repolarización (Intervalo QT, Dispersión del Intervalo QT, Ondas T Alternantes y el Análisis Vectorial y de morfología de la onda T), Registros Electrocardiográficos Ambulatorios (Latidos Ventriculares Prematuros, Taquicardia Ventricular Sostenida y No sostenida), Frecuencia Cardíaca, Pruebas de Esfuerzo, Anormalidades en la Conducción Intra y Atrioventricular, Señales Electrocardiográficas Promediadas, Mapeo Magnetocardiográfico y de Superficie Corporal, Péptidos Natriuréticos y otros Marcadores Vasoactivos. Dentro de los Métodos Invasivos de Estratificación

de Riesgo se encuentran: las Pruebas Electrofisiológicas y el Cateterismo Cardíaco. Estos han demostrado cierta predicción de desenlaces de morbimortalidad postinfarto. (31).

Si bien es cierto que con la terapia moderna y el manejo de soporte de los pacientes con infarto se ha modificado el valor predictivo de algunas de éstas pruebas, existen otras variables no muy bien estudiadas y muy promisorias, económicas y no invasivas que pueden en determinado momento ser útiles como factor pronóstico de desenlaces adversos, como es la **VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA**.

1.2 CONTROL AUTONÓMICO DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR.

El término “Sistema nervioso autónomo” es utilizado para describir aquellos nervios que están relacionados predominantemente con la regulación de las funciones del cuerpo. Estos nervios generalmente funcionan involuntariamente (32,33).

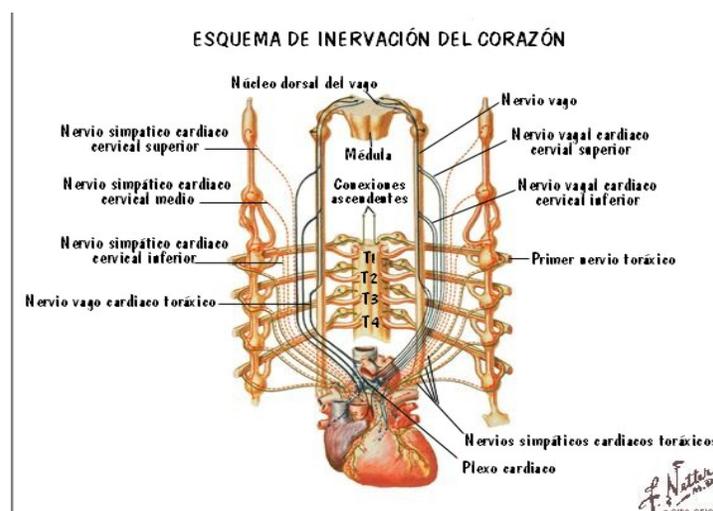
Los nervios autonómicos comprenden los nervios simpáticos y los nervios parasimpáticos. Ambas divisiones contienen tanto nervios aferentes como eferentes, y a su vez, fibras mielinizadas y no mielinizadas. En general, los efectos de estas dos divisiones son complementarios, la función de los nervios simpáticos es excitar el corazón, la constricción de los vasos sanguíneos, el decrecimiento de la motilidad gastrointestinal y la constricción de esfínteres, mientras que los nervios parasimpáticos inducen a las respuestas contrarias (32,33).

El sistema autónomo suministra al corazón tanto nervios aferentes como eferentes. Estos no sólo controlan la frecuencia y la fuerza de contracción, sino

que también proporcionan importantes áreas reflexogénicas en varias partes del corazón, que cuando son excitadas por estímulos mecánicos o químicos, dan origen a reflejos que influyen tanto en el corazón mismo como en el estado de constricción de los vasos sanguíneos. Es por esta razón que los nervios autonómicos juegan un papel importante en la regulación del sistema cardiovascular, asegurando el funcionamiento óptimo durante las diversas actividades de la persona, y también en las manifestaciones de las diversas enfermedades cardiacas (32,33).

La actividad parasimpática del corazón es suministrada a través del nervio vago, y se localiza específicamente en el nodo sinusal (53), las vías internodales y el miocardio auricular (Figura 1). La actividad en los nervios vagales eferentes disminuye la frecuencia cardiaca, debido a la hiperpolarización de las células marcapaso, y a la disminución de la frecuencia de despolarización espontánea. En reposo, hay un grado de tono vagal que reduce la frecuencia cardiaca de sus valores intrínsecos de 110 - 120 latidos/minuto, a 60 – 80 latidos/minuto. Frecuencias por debajo de sus valores intrínsecos indican una predominancia de los efectos vagales; si por el contrario, se encuentran por encima de dichos valores, implica que debe existir actividad en los nervios simpáticos (32,33).

Figura 1. Esquema de inervación del corazón



Fuente: Enciclopedia de Anatomía de F. Netter.

La inervación simpática se suministra a todas las regiones del corazón: células marcapaso, tejido conductor y miocardio auricular y ventricular. El aumento en la actividad simpática incrementa la frecuencia cardíaca, debido al incremento en la frecuencia de despolarización de las células marcapaso. También incrementa la frecuencia de propagación del estímulo a través del corazón, aumentando la fuerza de contracción en cualquier fibra del miocardio y reduciendo la duración de la sístole (32,33).

En condiciones de reposo, prevalece el tono vagal y las variaciones en el ciclo cardíaco son dependientes principalmente por la modulación parasimpática. La actividad simpática y parasimpática está en constante interacción. Como el nodo sinusal es rico en Acetilcolinesterasa, el efecto de cualquier impulso vagal es breve debido a que la acetilcolina es rápidamente hidrolizada. La influencia parasimpática excede los efectos simpáticos probablemente a través de dos mecanismos: el primero es una reducción inducida colinérgicamente de liberación de norpinefrina en respuesta a la actividad simpática, y la segunda por una atenuación colinérgica de la respuesta al estímulo adrenérgico (32,33).

1.3 MARCADORES CUANTITATIVOS DE LA ACTIVIDAD AUTONÓMICA

1.3.1 Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC).

La VFC se define como la variación que ocurre en el intervalo de tiempo entre latidos consecutivos. Este marcador tiene la capacidad de proveer información sobre las condiciones fisiológicas y patológicas de la actividad autonómica, con la posibilidad de estratificar riesgo (34, 35).

1.3.1.1 Antecedentes

El estudio de la VFC comenzó aproximadamente hace 30 años, y ha ganado mayor importancia en los últimos 10 años. El interés clínico de la VFC se apreció por primera vez en 1965 cuando Hon y Lee observaron que el dolor fetal era precedido de alteraciones en los intervalos de tiempo entre un latido y otro, antes de algún cambio apreciable en la frecuencia cardiaca (34,35,36).

Hace 20 años Sayers y colaboradores, enfocaron su atención en la existencia de ritmos fisiológicos en la señal de la frecuencia cardiaca latido a latido. Ewing y colaboradores, en los años 70, realizaron pruebas para detectar neuropatía diabética. Wolf y colaboradores, en 1977, encontraron asociación entre la disminución de la VFC y el alto riesgo de mortalidad luego de un infarto (34,35).

Akselrod y colaboradores, en 1981, utilizaron el análisis espectral de las fluctuaciones de la frecuencia cardiaca para evaluar cuantitativamente el control cardiovascular latido a latido. Estos análisis, que hacen parte de los llamados análisis en el dominio de la frecuencia, contribuyeron al entendimiento del papel del Sistema Nervioso Autónomo en las fluctuaciones del intervalo R-R en el registro de la frecuencia cardiaca. La importancia clínica de la VFC comenzó a ser apreciada al final de los años 80, cuando se confirmó que es un predictor potente e independiente de mortalidad, luego de un infarto agudo del miocardio (34,35,36).

Con la disponibilidad de nuevos dispositivos digitales de alta frecuencia que permiten el registro durante 24 horas, la Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca tiene la propiedad de proporcionar información en condiciones fisiológicas y patológicas, al igual que estratificar riesgo (34,35,36).

Arai y colaboradores, en 1989, estudiaron el comportamiento de la VFC durante la actividad física, utilizando métodos en el dominio de la frecuencia. Desde 1994 Usitalo y colaboradores, observaron los cambios que se presentan en la

modulación autonómica en los deportistas, como respuesta al proceso de entrenamiento (34,35,36).

1.3.1.2 Medición de la VFC.

Varios métodos han sido introducidos para el cálculo de la VFC, entre ellos se tiene los métodos en el dominio del Tiempo y los métodos en el dominio de la Frecuencia. Los métodos en el dominio del tiempo se dividen en métodos estadísticos y métodos geométricos. Así mismo, los métodos en el dominio de la frecuencia se dividen en métodos paramétricos y métodos no paramétricos (34,35).

1.3.1.2.1 Mediciones estadísticas en el dominio del tiempo.

La medición más simple y más usada que puede ser obtenida a partir de las mediciones directas de los intervalos RR son la media de intervalos RR y la desviación estándar de los intervalos RR sobre todo el período de registro. A continuación se describen los indicadores más utilizados para medir la VFC (34,35):

a. SDNN (msg). Desviación estándar de los intervalos RR sobre el intervalo de tiempo seleccionado. N es el número de intervalos RR normales del registro (34,35).

$$SDNN = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^N (RR(n) - \overline{RR})^2}{N-1}}$$

La desviación estándar es un índice estadístico que cuantifica la anchura del histograma de intervalos RR obtenidos de un registro electrocardiográfico. La presencia de artefactos hace que la distribución de la serie RR se ensanche formando colas largas y aumentando la asimetría del histograma. Por ello, la

estimación de la desviación estándar en presencia de artefactos es muy sensible a éstos.

b. MSSD (msg). Es la raíz cuadrada de la media de la suma de los cuadrados de las diferencias entre intervalos RR adyacentes (34,35).

$$r - \text{MSSD} = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^{N-1} (\text{DARR}(n) - \overline{\text{DARR}})^2}{N - 2}}$$

donde: $\text{DARR} = |\text{RR}(n+1) - \text{RR}(n)|$

N es el número total de intervalos RR normales.

c. NN50 count (n). Número de pares de intervalos RR adyacentes mayores de 50 ms durante el intervalo de tiempo seleccionado (34,35).

d. pNN50 (%). Porcentaje de NN50 count de todos los intervalos RR (34,35).

$$pNN50 = \frac{\sum_{n=2}^{n=N} V(n)}{N} \quad \text{donde} \quad \begin{cases} V(n) = 1 \Leftrightarrow |\text{RR}(n) - \text{RR}(n - 1)| \geq 50 \text{ ms} \\ V(n) = 0 \Leftrightarrow |\text{RR}(n) - \text{RR}(n - 1)| < 50 \text{ ms} \end{cases}$$

Este índice aporta información del nivel de excitación vagal. Su sensibilidad a artefactos es poco.

Con el fin de mejorar las limitaciones vistas en los anteriores índices, se propuso la creación de otros índices que resuelvan las limitaciones, sin aumentar en exceso la complejidad de cálculo.

De esta forma aparecen los siguientes índices:

e. MIRR. Una solución posible para la limitación del SDNN consiste en ignorar la información contenida en las colas. Cuanto más se limite a las proximidades de la media del histograma, mayor robustez se tendrá frente a artefactos; pero, a la vez, a mayor proximidad con la media, mayor es la información perdida, disminuyendo, así, la correlación con el SDNN. Se debe optar entonces por una solución de compromiso (34,35).

Se define el índice MIRR como el margen intercuartil de la secuencia RR. Si Q1 es el cuartil de menor valor de los RR y Q3 es el de mayor valor (Q2 es la mediana), el índice MIRR se expresa como:

$$\text{MIRR} = Q_3 - Q_1$$

El cálculo del MIRR requiere los siguientes pasos:

- a. Calcular la secuencia SRR (los intervalos RR ordenados ascendentemente).
- b. Hallar $Q_1 = \text{SRR}(N/4)$ y $Q_2 = \text{SRR}(3N/4)$.
- c. Realizar la diferencia $\text{MIRR} = Q_3 - Q_1$.

f. MDARR. Se ha visto que el pNN50 es un índice muy robusto a artefactos pero que no informa de forma directa de la variabilidad latido a latido. La elección del umbral de 50 msg hace que si no hay en ningún momento un cambio superior a éste el índice valga 0. Por otro lado, si la variabilidad latido a latido es muy elevada, el pNN50 tiende a valer 1. A este efecto se le llama **saturación del índice** . Por lo tanto, se debe buscar un índice que no presente este problema. Una posible solución podría ser el índice r-MSSD pero es muy sensible a artefactos. Sea DARR la secuencia obtenida de la siguiente forma (34,35):

$$\text{DARR}(n) = |\text{RR}(n+1) - \text{RR}(n)| \quad \forall n \in \{1, N-1\}$$

El índice MDARR se define como la mediana de las diferencias absolutas de los RR, es decir, como la mediana de la secuencia DARR. Igual que el índice MIRR, está basado en la robustez de los cuartiles frente a artefactos. De hecho, por definición, es el valor del segundo cuartil de la secuencia DARR.

Es de prever una alta correlación entre el MDARR y el pNN50 ya que el MDARR es el valor para el cual la mitad de variabilidades latido a latido del registro están por encima de él y la otra mitad por debajo. Si MDARR es igual a 50 ms, entonces se tendrá que $pNN50 = 0,5$. La ventaja que presenta es que mientras pNN50 vale cero, el MDARR da un valor pequeño pero diferente de cero (siempre y cuando la variabilidad latido a latido sea superior a la frecuencia de muestreo) lo cual permite discriminar más entre pacientes anormales y aporta más información. El extremo contrario también es cierto (34,35). Cuando el pNN50 vale 1, el MDARR dará un valor elevado pero no presentará **el efecto de saturación que presenta el pNN50 para variabilidades altas y bajas**.

El cálculo de MDARR requiere los siguiente pasos:

- a. Obtener la secuencia DARR.
- b. Transformar dicha secuencia en SDARR realizando una ordenación de menor a mayor.
- c. Calcular $MDARR = SDARR((N-1)/2)$. Éste es el segundo cuartil de DARR.

1.3.1.2.2 Métodos Geométricos.

Las series de intervalos RR también pueden convertirse a patrones geométricos tales como la distribución de densidad de muestreo de las duraciones de los intervalos RR, la distribución de densidad de muestreo de las diferencias entre intervalos RR adyacentes, los diagramas de Lorenz de intervalos RR, entre otros, y una fórmula simple es la que se usa para juzgar la variabilidad sobre las bases de las propiedades geométricas del patrón resultante (34,35).

Uno de los métodos geométricos más usados es el HRV_{index} , que se define como:

$$HRV_{index} = \frac{N}{\text{Frecuencia Modal}}$$

La mayor ventaja de los métodos geométricos reside en su relativa insensibilidad a la calidad analítica de las series de intervalos RR, pero su mayor desventaja, es la necesidad de tener un número razonable de intervalos RR para construir el patrón geométrico. En la práctica, suele usarse registros de al menos 20 minutos (pero preferiblemente 24 horas) para asegurar el correcto desempeño de dichos métodos, por lo tanto, estos métodos son inapropiados para evaluar los cambios en intervalos cortos de la VFC (34,35,36).

1.3.1.2.3 Métodos en el dominio de la frecuencia.

Recientemente se ha mostrado que la VFC está compuesta de ciertos ritmos bien definidos que contienen información acerca de la contribución de diferentes mecanismos regulatorios del control cardiovascular. Para evaluar la dinámica de estos ritmos y para entender cómo se distribuye la VFC en estos diferentes ritmos, la variación de la frecuencia cardiaca debe ser dividida en componentes de frecuencia, y esto se hace a través del análisis del Poder de densidad espectral (PSD) (34,35,36).

Por definición, el PSD descompone la señal de la frecuencia cardiaca en sus componentes de frecuencia y las cuantifica en términos de sus intensidades relativas, llamadas “poder”. Estos proporcionan estimadores del espectro de poder de la función de densidad de la frecuencia cardiaca (34,35,36).

El espectro de la frecuencia cardiaca puede ser analizado con dos métodos: los paramétricos y los no paramétricos. Las ventajas de los métodos no paramétricos son:

- La simplicidad del algoritmo usado (FFT tradicionalmente).
- La alta velocidad de procesamiento.

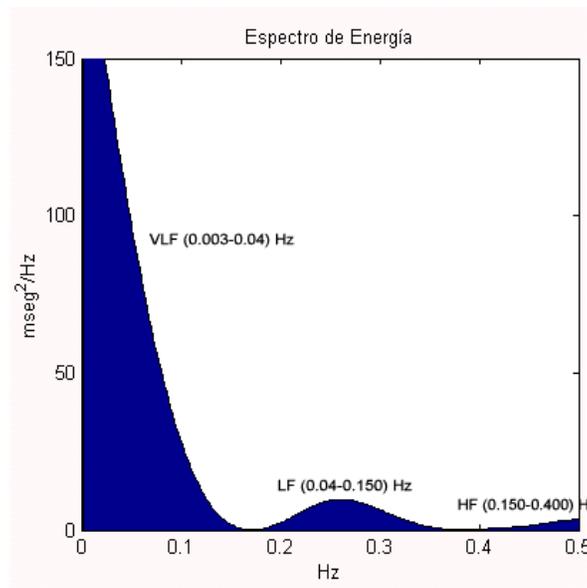
Las ventajas de los métodos paramétricos (autorregresivos) son:

- Componentes espectrales muy suaves.
- Fácil postprocesamiento del espectro con un cálculo automático de componentes de alta y baja frecuencia, con una fácil identificación de la frecuencia central de cada componente.
- Una estimación exacta del PSD.

1.3.1.2.3.1 Componentes espectrales.

El poder total (TP) de la frecuencia cardiaca, equivalente al SDNN está representado por el área bajo la curva del poder espectral de densidad. En los registros cortos (5 minutos) se pueden distinguir tres componentes espectrales: altas frecuencias (HF), bajas frecuencias (LF) y muy bajas frecuencias (VLF). Además, en los registros largos (24 horas) se encuentra una cuarta componente: las ultra bajas frecuencias (ULF: 0-0.003 Hz) (34,35,36) (Figura 2).

Figura 2. Componentes espectrales de la señal electrocardiográfica



La magnitud de cada componente de frecuencia es usualmente expresada en valores absolutos de poder (msg^2). LF y HF pueden ser medidas en unidades normalizadas, lo cual representa el valor relativo de cada componente de poder en proporción con el poder total, menos la componente VLF. La representación de LF y HF en unidades normalizadas describe el comportamiento controlado y balanceado de las dos ramas del sistema nervioso autónomo; esto se expresa a través del LF/HF ratio (34,35).

1.3.1.2.3.2 Interpretación de los componentes espectrales de la VFC.

La componente HF comprende las variaciones de la frecuencia cardíaca en el rango de frecuencias: 0.15 – 0.40 Hz; está relacionada con los ciclos respiratorios y/o arritmia sinusal respiratoria. Sus fluctuaciones parecen estar mediadas exclusivamente por las fluctuaciones de la actividad parasimpática eferente (34,35,36).

La componente LF representa la VFC en el rango de 0.04 – 0.15 Hz. El fondo fisiológico de esta componente es algo controvertido, porque aunque es claro que el sistema nervioso simpático contribuye a la VFC, la LF está marcadamente influenciada por el sistema nervioso parasimpático, por consiguiente, la medición cuantitativa del tono simpático puede ser muy difícil (34,35).

La componente VLF representa la VFC en el rango de 0.003 – 0.04 Hz. Al igual que la componente LF, su significado fisiológico no es muy claro, pues por pruebas experimentales de la actividad autonómica, como la prueba de Valsalva y la prueba de Tilt, ésta se puede encontrar relacionada bien sea con la actividad simpática en algunas ocasiones, y en otras con la parasimpática.

1.3.1.3 Valores Normales de las medidas estándar de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca

El Task Force Europeo y Norteamericano de la variabilidad de la Frecuencia Cardíaca ha implementado los siguientes rangos de normalidad para las variables de dominio en el tiempo y la frecuencia, basados en estudios poblacionales observacionales (34). (Tablas 1 y 2)

Tabla 1. Dominio en el tiempo

Variable	Unidades Análisis Nominal/24Hrs	Valores Normales (Media +/- SD)
SDNN	ms	141 +/- 39
SDANN	ms	127 +/- 35
RMSSD	ms	27 +/- 12
HRV Índice Triangular	ms	37 +/- 15

Tabla 2. Dominio en la frecuencia

(Análisis Espectral de registro supino en 5 minutos)

Variable	Unidades	Valores Normales (Media +/- SD)
Poder Total	ms ²	3466 +/- 1018
LF	ms ²	1170 +/- 416
HF	ms ²	975 +/- 203
LF	n.u.	54 +/- 4
HF	n.u.	29 +/- 3
Relación LF/HF		1,5 – 2,0

1.3.1.4 Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC) e Infarto Agudo del Miocardio (IAM)

La observación de la ausencia de arritmia sinusal respiratoria en pacientes con IAM y su asociación con el incremento de mortalidad intrahospitalaria, representó el primero de un gran número de reportes que demostraron el valor pronóstico de la evaluación de la VFC para identificar pacientes con alto riesgo (34, 37, 38,39).

La disminución de la VFC es un predictor de mortalidad y complicaciones arrítmicas en pacientes con IAM. (Figura 3 y 4) (34,42,55).

Figura 3. Sobrevida acumulada de pacientes con IAM estratificado de acuerdo a los valores de SDDN-24 horas en tres grupos, con puntos de corte de 50 a 100 ms.

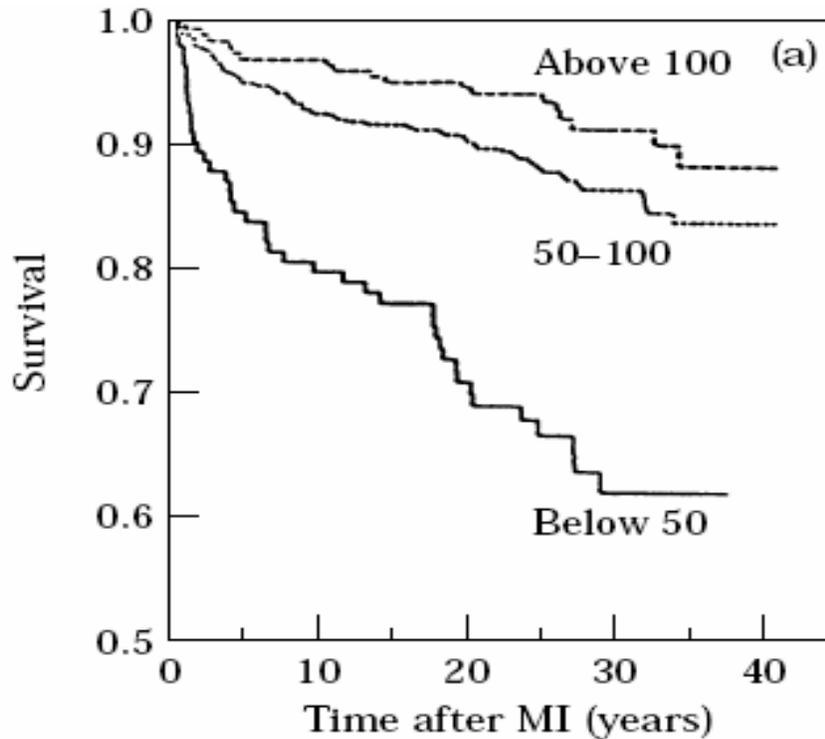
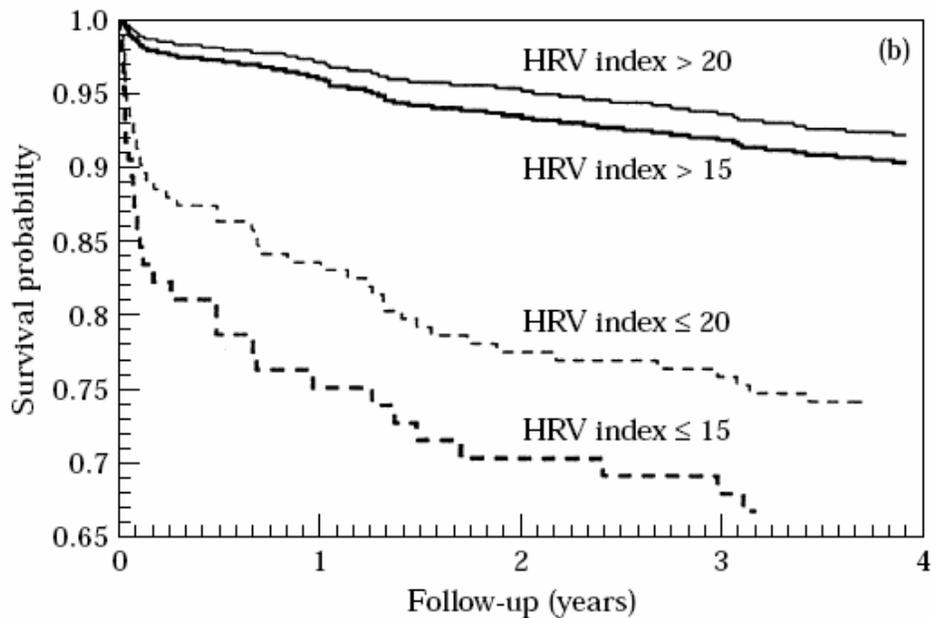


Figura 4. Curva de supervivencia de pacientes estratificados de acuerdo al índice triangular de VFC-24 horas con puntos de corte de 15 y 20 unidades.



El valor predictivo de la VFC es independiente de otros factores establecidos para la estratificación de riesgo post-IAM, tales como fracción de eyección baja, aumento de actividad ectópica ventricular, y presencia de potenciales tardíos. Para la predicción de todas las causas de mortalidad, el valor de la VFC es similar a la disminución de la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI), pero la VFC es superior a la FEVI en predecir eventos arrítmicos (muerte cardíaca súbita y taquicardia ventricular). Esta especulación permite hipotetizar que la VFC es un fuerte predictor de mortalidad arrítmica más que mortalidad no arrítmica. Sin embargo, no se han observado diferencias claras entre la VFC en pacientes que han sufrido muerte cardíaca súbita y no súbita post-IAM (34,37,38,39,40,41).

El valor de los parámetros convencionales del dominio en el tiempo y la frecuencia han sido totalmente evaluados en múltiples estudios prospectivos independientes, pero debido a la falta de óptimos puntos de corte de normalidad y depresión de VFC, éstos estudios pueden discretamente sobreestimar el valor predictivo de la

VFC. No obstante, los intervalos de confianza de tales valores de corte son bastante estrechos debido al tamaño de la población investigada. Así, los puntos de corte de medidas de VFC – 24 horas : SDNN <50 ms y VFC índice triangular < 15 para VFC altamente deprimidos, ó SDNN < 100 ms y VFC índice triangular < 20 para VFC moderadamente deprimidos son ampliamente aplicables (34,56).

Peso a lo anterior, no se ha establecido si la VFC deprimida es parte del mecanismo de mortalidad post-IAM incrementado ó es meramente un marcador de pobre pronóstico. Los datos sugieren que la VFC no sólo es un simple reflejo de la sobreexcitación simpática y/o supresión vagal debida al pobre funcionamiento ventricular, sino que también refleja una actividad vagal disminuída la cual tiene una fuerte asociación con la patogénesis de arrítmicas ventriculares y muerte súbita (34,37,39,40,41).

La VFC reducida después del IAM puede reflejar una dismunición en la actividad vagal la cual conduce a la prevalencia de los mecanismos simpáticos y a inestabilidad eléctrica. En la fase aguda del IAM, la reducción en el SDNN de 24 horas está relacionado significativamente con disfunción del ventrículo izquierdo, el pico de la creatin kinasa y la clase funcional de Killip (34,37,39,40).

El mecanismo mediante el cual la VFC está transitoriamente deprimido después de un IAM y el porqué la VFC reducida es predictor de la respuesta neural no está bien definido, pero está en relación con un desorden en la actividad neural de origen cardíaco. Una de las hipótesis hace referencia a los reflejos simpato-simpático, cardio-cardíaco y simpato-vagal, y sugiere que los cambios en la geometría de un latido cardíaco debido a segmentos necróticos y no contráctiles pueden incrementar anormalmente el disparo de las fibras aferentes simpáticas por distorsión mecánica de las terminales sensitivas. Esta excitación simpática atenúa la actividad de las fibras vagales dirigidas al nodo sinusal. La otra hipótesis, especialmente aplicable a la marcada reducción de la VFC, es la

respuesta reducida de las células del nodo sinusal a las modulaciones neurales (34,37,40,41).

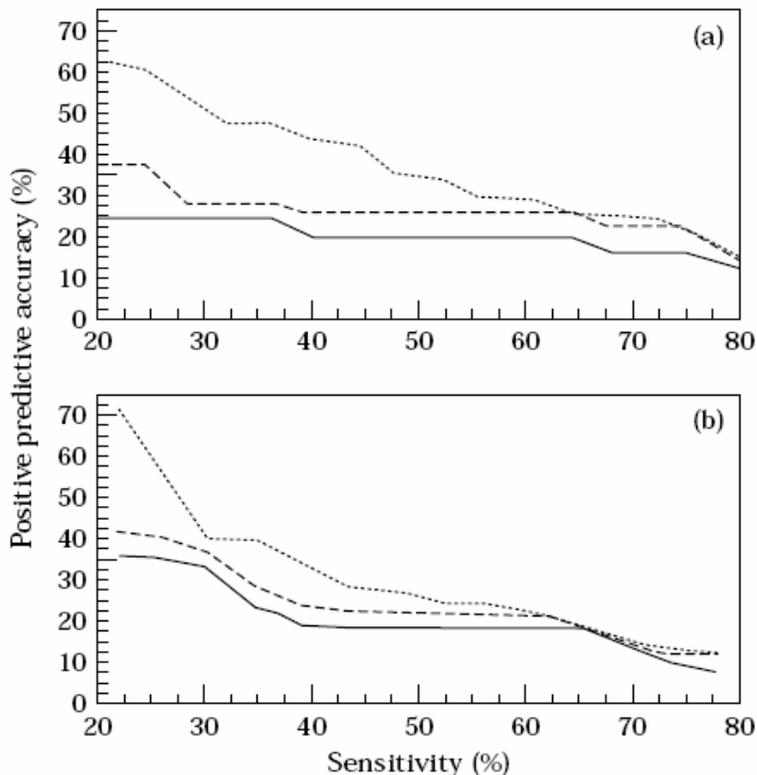
El análisis espectral de la VFC en pacientes que sobreviven a un IAM revela una reducción total e individual del poder de los componentes espectrales. Sin embargo, cuando el poder de LF y HF fueron calculadas en unidades normalizadas, se observó un incremento en LF y una disminución de HF durante los registros en reposo y de 24 horas, analizadas en períodos de 5 minutos. Estas variaciones pueden indicar cambios en el balance simpato-vagal, con un predominio simpático y reducción del tono vagal. Conclusiones similares fueron obtenidas considerando los cambios observados en la relación LF/HF (34).

En general, se considera que la VFC debería ser evaluada antes del egreso hospitalario del paciente, en promedio 1 semana. Tal recomendación también debería convertirse en una práctica común del manejo hospitalario en los pacientes post-IAM (34).

Según los diferentes estudios poblacionales, la VFC se encuentra disminuída tempranamente después de un IAM y comienza a recuperarse a las pocas semanas, pero no totalmente antes de los 6 a 12 meses. Es por ello que los investigadores recomiendan la evaluación de la VFC tempranamente (2 a 3 días post-IAM) y antes del egreso hospitalario (1 a 3 semanas post-IAM), ofreciendo importante información pronóstica. Más aún, hay estudios que indican que la medición de la VFC antes del primer año post-IAM también predice mortalidad (34,37,38,39,41).

Se debe tener en cuenta, que el valor predictivo de la VFC sola es modesta, pero su combinación con otras técnicas substancialmente lo mejora (sensibilidad de un 25 % a 75 %) para predecir mortalidad cardiaca y eventos arrítmicos.(34,43) (Figura 5)

Figura 5. Comparación de las características predictivas positivas de la VFC (línea sólida), combinación de VFC con FEVI (línea fenestrada) y VFC con FEVI y conteo de ectopias ventriculares en EKG de 24 horas (línea punteada), usados para identificar el riesgo a 1 año de mortalidad cardiaca (a) y eventos arrítmicos(b), posterior a IAM.



Narendra Dimitry, Amstrong y colaboradores, en su Estudio Evaluación de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca Temprana después de un Infarto Agudo del Miocardio (47), intentaron evaluar si la detención temprana (48 horas después del IAM) de una reducción en la VFC está asociada con la mortalidad al mes y al año, en pacientes que recibieron trombolisis. Luego de realizar los estudios estadísticos pertinentes encontraron cambios tempranos en la VFC después de la trombolisis, y que podrían tener un valor pronóstico en la morbimortalidad de los pacientes post-IAM, obteniendo un Riesgo Relativo incrementado para mortalidad de 5.3 en pacientes con VFC baja (SDNN <50msg). Además encontraron que la

medición VFC fue mejor en los pacientes con mejor Fracción de Eyección. Estos datos indican que la evaluación de la VFC tempranamente después de un IAM puede ser útil en la estratificación de riesgo no invasivo.

Lanza, Guido, Galeazzi y colaboradores, en su trabajo: Papel Pronóstico de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en Pacientes con un Reciente Infarto Agudo del Miocardio (37), evaluaron la VFC en el dominio del tiempo y la frecuencia en pacientes con IAM reciente a quienes se les realizó monitoreo Holter 24 horas antes del egreso hospitalario. Posteriormente se les realizó un seguimiento en promedio de 28 meses (Rango de 6 a 54 meses). En este estudio se excluyeron el 34% de los pacientes, por factores técnicos, logísticos y arritmias cardíacas. Los eventos encontrados fueron principalmente la muerte súbita, muerte no súbita. Como dato importante tenemos que este es uno de los pocos estudios que evalúan simultáneamente el valor predictivo de la VFC en una población de pacientes sobrevivientes a un IAM, demostrando que algunas de las variaciones en el dominio en el tiempo y la frecuencia de la Frecuencia Cardíaca podrían ser útiles para predecir Mortalidad, dándole importancia a estas variables como factor pronóstico. Sin embargo tiene como limitaciones la cantidad pequeña de pacientes, lo que le da poco poder para detectar una asociación independiente de VFC con mortalidad en análisis multivariados.

En un estudio denominado Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en tempranas horas de un Infarto Agudo del Miocardio, Lombarda, Sandrone, Giulia y colaboradores (48), encontraron un patrón espectral correspondiente a un aumento en la modulación Simpática y una disminución en la modulación vagal del Nodo sinusal, dependiendo del tipo de Infarto, indicando que el en fase temprana de un IAM, existe una sobreactividad del componente simpático en pacientes con IAM de cara anterior, mientras que los signos de sobreactividad de vagal están presentes en los IAM de cara Inferior.

En un estudio publicado en el American Journal of Cardiology (49), Bonnemeier, Hartmann, Wiegand y colaboradores, evaluaron la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en pacientes con Infarto Agudo del Miocardio después de una Angioplastia Coronaria Primaria, encontrando que la repercusión temprana en el IAM resultó en una respuesta bifásica de la VFC, que finalmente conllevó a una recuperación significativa de los parámetros de la VFC que indica activación vagal y síntomas simpáticos. Esta observación contrasta con estudios previos respecto a los efectos de la trombolisis sobre la VFC y soporta el beneficio de la Angioplastia Transluminal Percutánea en IAM. Otro dato importante extraído de este estudio es que la normalización de la VFC, que refleja atenuación del deterioro autonómico cardíaco, podría resultar en una estabilidad eléctrica y una disminución de la demanda de oxígeno de un miocardio infartado. Una limitación en el presente estudio es que muchos de los pacientes recibieron medicamentos, tales como Betabloqueadores, Benzodiacepinas, y opiáceos, los cuales podrían influenciar la VFC. Además, debido al número pequeño de eventos clínicos en ésta cohorte, no fue posible correlacionar la VFC con resultados clínicos.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar el valor pronóstico de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC) sobre la morbimortalidad durante la fase aguda en pacientes post-IAM .

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar cuáles de las variables de la VFC (Mediciones en el dominio del tiempo o la frecuencia) se asocian con mayor morbi-mortalidad durante la fase aguda del IAM.
- Evaluar el desempeño de las Pruebas de Variabilidad de la Frecuencia cardíaca como herramienta diagnóstica de predicción de Morbi-mortalidad.

3. METODOLOGÍA PROPUESTA

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Este es un estudio de cohortes prospectivo. Busca determinar la predicción que la variabilidad de la Frecuencia Cardiaca otorga en cuanto a morbimortalidad en pacientes que se presenten al servicio de Urgencias con un IAM confirmado.

3.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Este estudio se llevará a cabo con los pacientes que ingresan a la Empresa Social del Estado Hospital Universitario Ramón González Valencia (ESE-HURGV), hoy Hospital Universitario de Santander (HUS) con diagnóstico de un primer IAM y que acepten participar en el estudio, desde el 1 de Abril del 2003 al 31 de Diciembre del 2005.

- **Población de Referencia:** Pacientes con enfermedad Coronaria.
- **Población blanco o diana:** Pacientes con primer Infarto agudo del Miocardio (IAM) atendidos en un Hospital Publico de referencia de tercer nivel en Colombia.

- **Población de estudio (Accesible):** Pacientes con Primer IAM atendidos en el Hospital Universitario de Santander (HURGV), desde el 1 de Abril del 2003 al 31 de Diciembre del 2005.

3.3 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 (44).

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.

3.4 SELECCIÓN DE PARTICIPANTES

Se incluirán en el estudio todos los pacientes con un primer IAM que sean hospitalizados en ESE-HURGV, hoy HUS, desde el inicio del estudio hasta completar el tamaño mínimo de la muestra. Los pacientes se identificarán en las primeras 12 horas de hospitalizados. Diariamente se revisarán los registros de la sala de urgencias y de cuidados intensivos para identificar todos los casos posibles de IAM, para luego identificar si cumple con los requisitos e invitarlo a participar en el estudio.

3.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Serán incluidos en el estudio los pacientes que cumplan con los siguientes criterios:

- Mayores de 18 años
- Pacientes en las primeras 12 horas de ingreso al servicio de urgencias con diagnóstico de IAM. Se definirá IAM como aquellos pacientes que presenten al ingreso dos (2) de las siguientes características (45):
 - 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 mas de 1 mm en las derivaciones del plano Frontal o mas de 2 mm en las precordiales.
 - Elevación de más de un 10% de la fracción CK MB en las primeras 24 horas de ingreso o durante la etapa hospitalaria
 - Prueba de Troponina positiva.

3.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que presenten patologías asociadas que produzcan trastornos en la función del sistema nervioso autónomo (Tabla 3).
- Pacientes que hayan requerido la realización de procedimientos invasivos tales como angioplastia y/o cateterismo, o que hayan sido reanimados durante su fase aguda.
- Pacientes que no acepten ser incluidos en el estudio.

3.7. EVALUACIÓN INICIAL

Los pacientes firmarán un consentimiento informado (ver anexo No. 1) como prerrequisito para poder ser incluidos en el estudio, además se les llenará una ficha epidemiológica (Ver anexo No. 2) en la que se incluyen datos socio-demográficos, patologías asociadas, examen físico y medicamentos de uso previo. También se les llenará una tercera ficha (Ver anexo No. 3) para el diagnóstico de Infarto agudo de Miocardio en la que se incluyen tanto criterios clínicos como paraclínicos para confirmar dicho diagnóstico. Además, se cuenta con un formato para seguir la evolución diaria del paciente con el fin de detectar alguno de los eventos de desenlace (Ver anexo No. 4).

3.8 RECOLECCIÓN DE DATOS

Se desarrolló un software que realizará el almacenamiento, cálculo y análisis de los registros electrocardiográficos obtenidos, para la interpretación estadística y pronóstico de la Variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes post-IAM. (Figuras 6, 7 y 8)

Figura 6. Visualización de las doce derivaciones

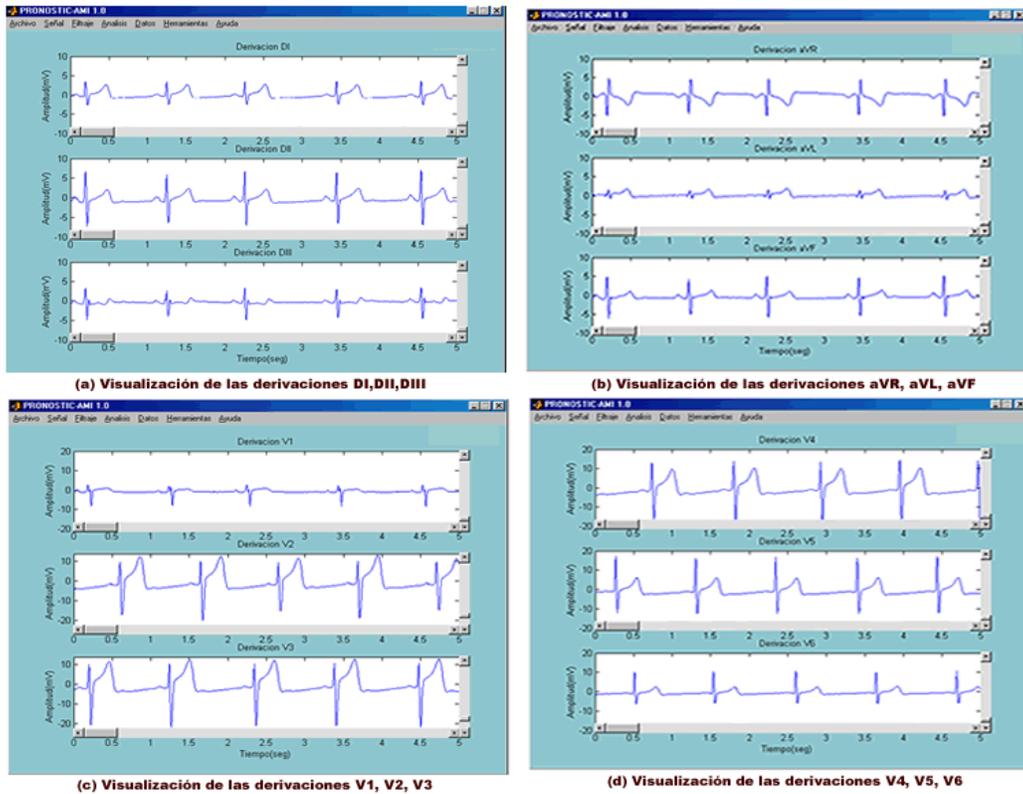


Figura 7. Resultado de la detección de picos R

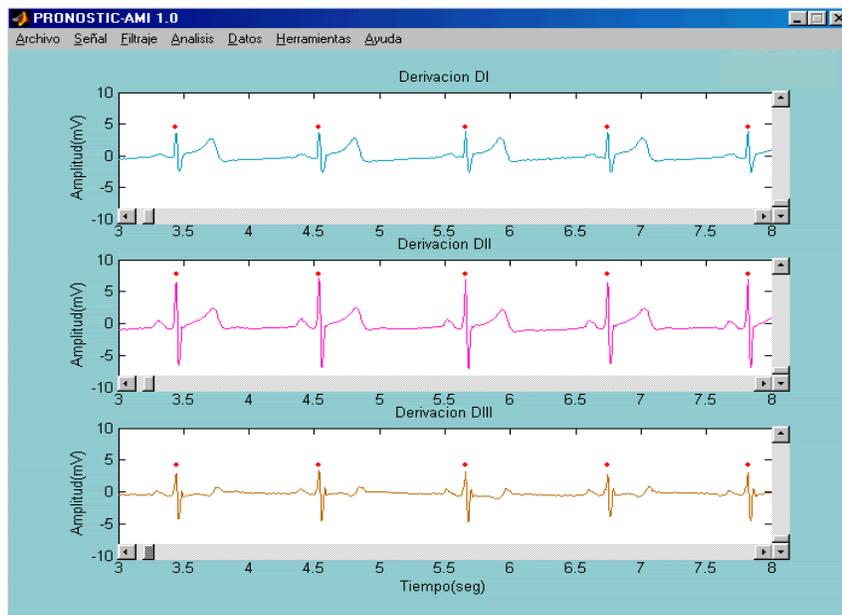
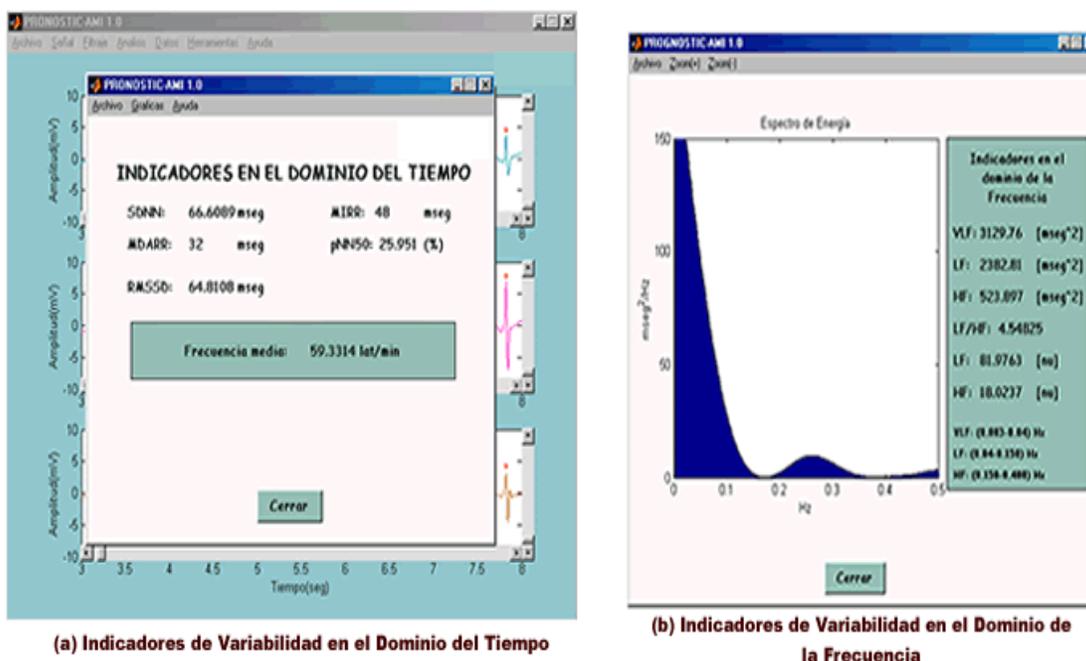


Figura 8. Indicadores en el Dominio del Tiempo y la Frecuencia



La información obtenida de las fichas epidemiológicas se incluirán en una base de datos, y las variables de interés del estudio serán analizadas y correlacionadas con los hallazgos de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca.

3.9 EVALUACIÓN DE SEGUIMIENTO

Los pacientes candidatos para ser incluidos en el estudio serán contactados en las primeras 12 horas de ingreso al servicio de Urgencias del H.U.R.G.V. , hoy H.U.S., se les explicará los objetivos y alcances del estudio para lo cual se les solicitará su participación en él, diligenciando el consentimiento informado.

A todos los pacientes incluidos se les realizará la medición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en las primeras 12 horas de ingreso al hospital. Con el fin de

evitar sesgo por la influencia de la variabilidad biológica, a cada paciente se le tomarán tres registros electrocardiográficos consecutivos.

3.10 EVENTOS DE DESENLACE

Los eventos de desenlace del estudio son (46):

- Presencia de *Arritmias Cardíacas* Ventriculares o Supraventriculares detectadas por evaluación electrocardiográfica.
- Signos y síntomas de *Falla Cardíaca* dados por: Edema Pulmonar, Ortopnea, Disnea, Ingurgitación Yugular, Edema de Miembros Inferiores, Shock cardiogénico.
- *Re- Infarto* definido por nuevos signos clínicos acompañado de nuevos cambios electrocardiográficos, más 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 1 hora luego del inicio de síntomas o en un paciente asintomático o estable sin evidencia de falla ventricular izquierda.
- *Muerte no súbita* definida como la muerte que ocurre luego de un intervalo mayor de una hora y que esta relaciona con una patología previamente definida.

3.11 PROCESAMIENTO Y CONTROL DE CALIDAD DE LOS DATOS

Los registros electrocardiográficos serán tomados con el equipo Biopac System MP30 (Figura 9), el cual digitaliza la señal electrocardiográfica. Estos datos se enlazarán con el software mencionado anteriormente para el cálculo y análisis de la variabilidad de la Frecuencia Cardiaca..

Figura 9. Equipo Biopac System MP30



3.12 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Para todas las variables sociodemográficas y clínicas contenidas dentro de la ficha epidemiológica, se realizará un análisis descriptivo, mostrando la distribución de frecuencias y dispersión. En el caso de las variables cuantitativas se utilizarán medias y desviaciones estándar y para las variables categóricas se usarán proporciones.

- Se compararan las características clínicas y demográficas y los resultados obtenidos de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en el grupo de pacientes con complicaciones dadas por morbi-mortalidad vs los pacientes sin dichas complicaciones. Para esto se utilizara T de Student para muestras no pareadas de variables cuantitativas.
- Además se realizará un análisis bivariado para determinar asociación entre las variables en estudio y los desenlaces de morbi-mortalidad. La asociación se expresara como Riesgos Relativos, con su correspondiente Intervalo de Confianza del 95% y se representara utilizando las graficas de Bosque.
- Para la evaluación del desempeño de la Variabilidad de la Frecuencia cardiaca como método diagnostico, se expresaran los resultados de Sensibilidad, Especificidad y Valores Predictivos Positivos y negativos.
- Todo el análisis estadístico se llevara a cabo con el paquete STATA 8.2.
- El presente trabajo corresponde a un análisis interino planeado a priori, que cobija al 50% de la muestra calculada.

Tabla 3. Enfermedades que alteran la función autonómica

Metabólicas	Inflamatorias	Infecciosas	Neoplasia	Cirugía	Trauma	Desordenes neurológicos	Síncope neural
Falla renal crónica	Síndrome de Guillan-Barre	Tétanos	Tumor cerebral	Transplante de órganos	Trauma de la medula espinal	Hemorragia subaracnoidea	Síncope vasovagal
Enfermedad crónica hepática	Mielitis transversa	SIDA	Síndrome Paraneoplásico			Epilepsia	Enfermedad del seno carotídeo
Diabetes mellitus		Enfermedad de Chagas				Narcolepsia	Síncope miccional
							Síncope de tusígeno
							Síncope de deglutorio

4. DISPOSICIONES VIGENTES

El presente estudio se realizara en pacientes mayores de 18 años que presenten un episodio de IAM y que firmen el consentimiento informado para participar en el estudio. Las pruebas que se realizaran en los pacientes son no invasivas y no representan ningún peligro o riesgo para la integridad física y mental de los pacientes. Estas incluyen: entrevista personal para indagar por variables sociodemográficas, antecedentes y valoración medica. Toma de tres registros electrocardiográficos no invasivos por espacio de 5 minutos cada uno. Los datos recolectados solo estarán disponibles para los investigadores 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 Ramón González Valencia, hoy Hospital Universitario de Santander.

5. RESULTADOS

En el presente análisis interino se incluyeron a la fecha 87 pacientes con un primer episodio de infarto agudo del miocardio, que corresponde al 50% del tamaño de muestra calculado.

Con respecto a las características generales (tabla 4) de los pacientes se encontró que la edad promedio de la muestra analizada fue de 61.35 años, con una desviación estandar de 13,39 años y un rango que oscilaba entre 28 y 88 años.

El 62,07% de la muestra (54 pacientes) eran de sexo masculino y el 37,93% (33 pacientes) pertenecían al femenino. La actividad laboral predominante fue la agricultura con un 29,89% (26 pacientes), seguidas por el comercio con un 26,44% (23 pacientes), un 25,29 % (22 pacientes) se dedicaban a las labores domésticas y el 12,64 % (n: 12) se encontraban cesantes el momento del evento cardiovascular.

Tabla 4. Características generales de los paciente (n: 87)

	FRECUENCIA (%) (n:)
EDAD (Años)	61,35+/-13,39
SEXO:	
Masculino	62,07 (54)
Femenino	37,93 (33)
CARA DEL INFARTO:	
Anterior	59,77 (52)
Inferior	33,33 (29)
Posterior	6,89 (6)
ACTIVIDAD LABORAL	
Jubilado ò Cesante	12,64 (12)
Hogar	25,29 (22)
Agricultor	29,89 (26)
Comerciante	26,44 (23)
Profesional	4,6 (3)
Otros	1,15 (1)
TIEMPO DE EVOLUCIÓN DEL INFARTO (Minutos)	853,64+/-812,91
ANTECEDENTES MÈDICOS:	
Angina de Pecho	10,34 (9)
Infarto Agudo del Miocardio	0
Arritmias Cardiacas	0
Hipertensi3n Arterial	62 (54)
Dislipidemia	26,44 (23)
Tabaquismo	63,22 (55)
Obesidad	9,2 (8)
Diabetes Mellitus	0 (0)
Alcoholismo	22,89 (26)
Sedentarismo	50,57 (44)
Insuficiencia Cardiacas	2,3 (2)
ANTECEDENTES QUIRÙRGICOS:	
Cardiovasculares	0 (0)
No cardiovasculares	9,2 (8)
PRESI3N ARTERIAL SIST3LICA (mmHg)	129,58+/-29,11
PRESI3N ARTERIAL DIAST3LICA (mmHg)	78,03+/-17,10
FRECUENCIA CARDIACA	81+/-19
KILLIP :	
Clase I	3,43 (3)
Clase II	55,17 (48)
Clase III	33,33 (29)
Clase IV	8,05 (7)
FRACCI3N DE EYECCI3N (%)	44,07+/-12,21
TRATAMIENTO MÈDICO RECIBIDO:	
Betabloqueadores	90,98 (80)
IECAS	94 (82)
Nitratos	66,67 (58)
Anticoagulantes	96,55 (84)
Antihipertensivos en General	82,76 (72)
Antiagregantes Plaquetarios	96,55 (84)
Cacioantagonistas	4,6 (4)
Diurètics	9,2 (8)
Inotr3picos	5,75 (5)
Antiarritmicos	1,15 (1)
Digital	1,15 (1)
Inotr3picos	5,75 (5)
Tromboliticos	9,2 (8)

Segùn la cara del infarto comprometida, encontramos que el 59,77% de los mismos (n:52) eran de cara Anterior, el 33,33 % (n:29) afectaban la cara Inferior, y 6,89% restante (n:6) estaban en relación con la cara posterior.

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 fuè de 853,64 minutos (14,22 horas), con una desviación estandar muy amplia de 812,91 minutos (13,5 horas), un rango mínimo de 9 minutos y uno máximo de 4320 minutos (72 horas).

En cuanto a los antecedentes médicos de los pacientes, tenemos que el 10,34 % 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 62 % de los pacientes (n:54) eran hipertensos, el 26,44% (n:23) tenían antecedentes de dislipidemia, 55 de los pacientes (63,22%) fumaban, el 29,89% de los mismos (n:26) eran alcohólicos, 8 pacientes (9,2%) eran obesos, 50,57% (n:44) eran sedentarios y que el 2,3% (n:2) tenían falla cardíaca.

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 : Diabetes Mellitus, enfermedad cerebrovascular, síndrome de Guilliàn-Barrè, Tetanos, traumatismo cerebral, síncope cardiogènico y no cardiogènico, transplantes, trauma raquimedular, insuficiencia renal crònica, mielitis transversa, epilepsia, falla hepática, enfermedad de Chagas, SIDA, y patología tiroidea, entre otras.

Se tuvieron en cuenta los antecedentes quirúrgicos cardíacos y no cardíacos, y se encontró que ninguno de los pacientes fuè intervenido por patología

cardiovascular y que al 9,2 % de los mismos (n:8) se les había practicado procedimiento quirúrgico por otras patologías, como por ejemplo toracoabdominal, ginecoobstétrica y traumatológica no craneana. Ninguno de los pacientes había sido llevado a salas de hemodinámica.

En el examen físico de ingreso de los pacientes al servicio de urgencias se encontró que el promedio de presión arterial sistólica fue de 129,58 mmHg, con una desviación estándar de 29,11 mmHg, y un amplio rango que oscilaba entre 60 y 220 mmHg. El promedio de la presión arterial diastólica fue de 78,03 mmHg, con una desviación estándar de 17,10 mmHg, y un rango comprendido entre 40 y 140 mmHg. En términos generales, los pacientes del estudio tenían una frecuencia cardíaca promedio de 81 por minuto, con una desviación estándar de 19, y un rango de 48 a 180 latidos por minuto, evidenciando esto las variadas formas de presentación del infarto agudo del miocardio, teniendo en cuenta el estado hemodinámico.

Respecto a la clasificación Killip de los pacientes el 55,17 % (n:48) tenían clase II, en tanto que el 33,33 % (n:29) ingresaron al servicio de urgencias con clase III. El porcentaje restante pacientes correspondieron a aquellos con clase I, 3,43 % (n: 3), clase IV, 8,05% (n: 7).

En 63 de los 87 pacientes, es decir en el 72,4 %, se logró obtener ecocardiograma transtorácico para determinar la fracción de eyección, la cual es una variable pronóstica independiente de morbimortalidad en la fase aguda del infarto agudo del miocardio. El promedio de fracción de eyección fue de 44,07 %, con una desviación estándar de 12,21 % y un rango que osciló entre el 10% y el 70 %.

Al ingreso al servicio de urgencias, los pacientes recibieron el tratamiento médico pertinente, entre los cuales se destacan los betabloqueadores (90,8%), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (94%), nitratos (66,67%),

antihipertensivos en general (82,76%), anticoagulantes parenterales (96,55%), antiagregantes plaquetarios (96,55%) y las estatinas (94,25%). Dentro de los fármacos menos utilizados estaban los calcioantagonistas (4,6%), diuréticos (9,2%), antiarrítmicos (1,15%), inotrópicos (5,75%), digital (1,15%), y finalmente la terapia trombolítica (9,2%).

El dolor torácico, la disnea y las palpitations fueron los síntomas más referidos por los pacientes, con una frecuencia de presentación del 98.85%, 80.46% y 50.57%, respectivamente. Los síntomas de descarga autonómica, tales como diaforesis se presentaron en un 94,25%, y la frialdad en extremidades en un 42,53%. Otros síntomas y signos que sugieren un grado de compromiso hemodinámico mayor, tales como los episodios sincopales e hipotensión, se presentaron en un 6,9 % cada uno.

En el presente estudio encontramos las siguientes frecuencias de desenlaces de morbimortalidad: Muerte No Súbita, 2,3% (n:2); Arritmias Cardíacas, 16,09 % (n:14); Insuficiencia Cardíaca Congestiva, 17,24% (n:15); Angina Post-Infarto, 44,83% (n: 39); Muerte Súbita, 6,9% (n: 6); y ningún paciente con Reinfarto. (tabla 5).

Tabla 5. Desenlaces de morbimortalidad

	FRECUENCIA (%) (n: Ptes)
MUERTE NO SÚBITA	2,3 (2)
MUERTE SÚBITA	6,9 (6)
ARRÍTMIAS CARDÍACAS	16,09 (14)
INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA	17,24 (15)
ANGINA POST-INFARTO	44,83 (39)
REINFARTO	0 (0)

Se realizó un análisis bivariado con las variables clínicas más importantes y la mortalidad total (tabla 6 y figura 10)

Tabla 6. Mortalidad total

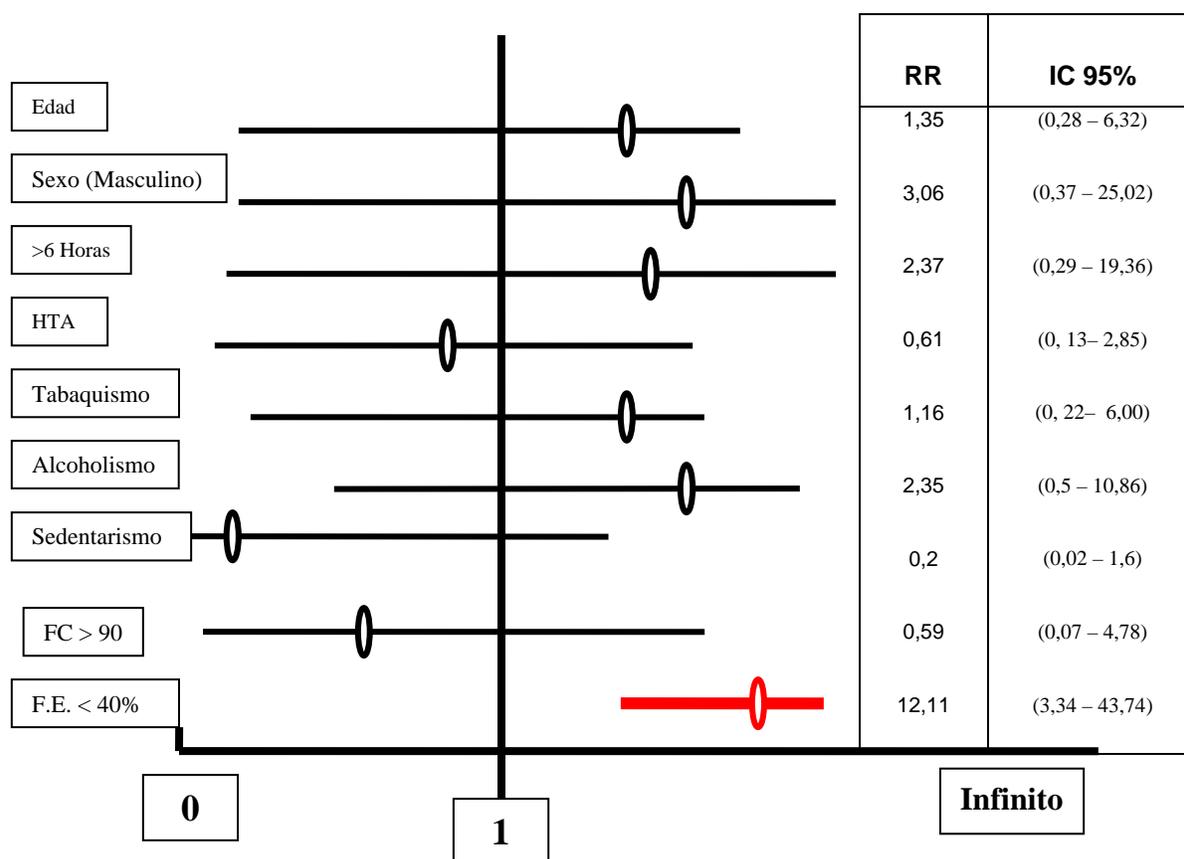
VARIABLE CLÍNICA	RIESGO RELATIVO	INTERVALO DE CONFIANZA (I.C. 95%)
EDAD (> 65 Años)	1,35	(0,28 – 6,32)
GENERO (Masculino)	3,06	(0,37 – 25,02)
TIEMPO DE EVOLUCION (>6 Horas)	2,37	(0,29 – 19,36)
HIPERTENSION ARTERIAL	0,61	(0,13 – 2,85)
TABAQUISMO	1,16	(0,22 – 6,00)
ALCOHOL	2,35	(0,5 – 10,86)
SEDENTARISMO	0,2	(0,02 – 1,6)
FRECUENCIA CARDÍACA (>=90)	0,59	(0,07 – 4,78)
FRACCIÓN DE EYECCIÓN (< 40%)	12,11	(3,34 – 43,74)

Tal como se observa en la tabla 6, variables clínicas tales como la edad mayor de 65 años, género masculino y tiempo de evolución del infarto mayor a 6 horas no tuvieron impacto significativo sobre la mortalidad total, y aún cuando el riesgo relativo se encuentra por encima de 1, los intervalos de confianza son muy amplios y no tuvieron diferencias estadísticamente significativas.

Los factores de riesgo tradicionales, tales como la Hipertensión Arterial, Tabaquismo, Alcoholismo y sedentarismo tampoco evidenciaron incremento en el

riesgo de mortalidad total, con intervalos de confianza muy amplios, sin poder estadístico y no concluyentes. Situación similar ocurrió con la frecuencia cardíaca al ingreso al servicio de urgencias. No obstante, se debe tener en cuenta que el tamaño de muestra es pequeño, y que éste es tan solo un informe preliminar con el 50 % del tamaño de la muestra.

Figura 10. Riesgos Relativos de las Variables Clínicas para el desenlace de Mortalidad Total.



Tal como se encuentra reportado en la literatura, la fracción de eyección por debajo del 40% mostró una asociación significativa con mortalidad total, con un riesgo relativo de 12,11, con un intervalo de confianza de 3.34 a 43.74, a pesar de que éste presenta rangos muy amplios.

De los 87 pacientes con un primer infarto que ingresaron a nuestro estudio se excluyeron 11, debido a que algunas señales electrocardiográficas se perdieron y otras eran de mala calidad, debidas a mala técnica, movimiento del paciente, tiempo corto de toma del registro y ruido espectral.

Teniendo en cuenta lo anterior, para el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y su relación con morbimortalidad posterior al infarto agudo del miocardio se incluyeron 76 pacientes, los cuales fueron divididos en 2 grandes grupos, así:

1. **Pacientes Complicados:** Aquellos que desarrollaron alguno de los siguientes desenlaces: Insuficiencia Cardíaca, Angina Postinfarto, Arritmias cardíacas, Mortalidad total (muerte súbita y no súbita).
2. **Pacientes No Complicados:** Aquellos que no desarrollaron desenlaces.

Tabla 7. Variables clínico-demográficas de los pacientes complicados /no complicados

CARACTERISTICAS	COMPLICADOS(n:49)	NO COMPLICADOS (n: 27)	VALOR p
EDAD	60.65 (SD:13.95)	58.51 (SD:11.45)	0,49
HOMBRE (%)	27 (55.1%)	8 (29.63%)	0,033
T . EVOLUCION (MIN)	732 (SD:559.29)	989.22 (SD:1065.17)	0,1706
TAS (MMHG)	131.63 (SD:30.79)	126.96 (SD:25.64)	0,5
TAD (MMHG)	80.57 (SD:19.22)	75.96 (SD: 13.007)	0,2696
FC (LPM)	85.2 (SD:22.94)	74.62 (SD:13.18)	0,03
FE (%)	42.78 (SD:13.94)	48.7 (SD:6.98)	0,0425
KILLIP			
I	2 (4.08%)	0 (0%)	
II	26 (53.06%)	17 (62.96%)	0,4
III	18 (36.73%)	7 (25.93%)	0,576
IV	3 (6.12%)	1 (3.7%)	0,65
ANTECEDENTES			
HTA	35 (71.43%)	13 (48.15%)	0,044
DISLIPIDEMIA	14 (28.57%)	8 (29.63%)	0,9223
DIABETES MELLITUS	0 (0%)	0 (0%)	
TABAQUISMO	27 (55.1%)	20 (74.07%)	0,1
ALCOHOLISMO	14 (28.57%)	8 (29.63%)	0,9223
OBESIDAD	4 (8.16%)	4 (14.81%)	0,3659
CARA DEL IAM			
ANTERIOR	29 (59.18%)	16 (59.26%)	0,9946
INFERIOR	16 (32.65%)	10 (37.04%)	0,6994
POSTERIOR	4 (8.16%)	1 (3.7%)	0,4528
TIPO DE IAM			
IAM NO Q	28 (57.14%)	12 (44.4%)	0,2871
IAM Q	21 (42.86%)	15 (55.56%)	0,2886
TROMBOLISIS	4 (8.16%)	4 (14.81%)	0,36

En la tabla 7 se describen las diferentes variables clínico-demográficas de los pacientes que tuvieron alguna complicación y aquellos que no la tuvieron. La edad promedio de los complicados fuè de 60.65 años y la de los no complicados 58.5 años, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p 0,49).

El porcentaje de pacientes de sexo masculino que se complicaron fuè mayor que los que no se complicaron, 55.1 % vs 29.63%, con un valor p de 0,033,

evidenciando diferencias estadísticamente significativas, tal como está descrito en la literatura.

Ni el tiempo de evolución del infarto, ni la presión arterial sistólica ni la diastólica reportaron valores $p < 0,05$ entre los pacientes que se complicaron y no complicaron, sugiriendo en el presente estudio no diferencias estadísticamente significativas.

El promedio de la frecuencia cardíaca en los pacientes complicados fue de 85.2 latidos por minuto en tanto que en los no complicados 74.62 con un valor $p = 0,03$, mostrando que los pacientes con desenlaces clínicos importantes tienden a ser taquicárdicos.

La Fracción de Eyección, uno de los marcadores pronóstico de morbimortalidad postinfarto más importantes, se encontraba en porcentajes menores en los complicados que en los no complicados, 42,78% vs 48,47 %, con un valor $p = 0,0425$, indicando diferencias estadísticamente significativas.

La clasificación Killip postinfarto de los pacientes no mostró diferencias estadísticamente significativas en los pacientes complicados y los no complicados, con un valor p mayor a 0,05.

Respecto a los antecedentes cardiovasculares tradicionales tales como: dislipidemia, tabaquismo, alcoholismo y obesidad no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes que desarrollaron desenlaces y en quienes no los hicieron. Caso contrario ocurrió en los pacientes con hipertensión arterial, en los cuales se observó una mayor frecuencia en los que desarrollaron complicaciones comparados con los que no la hicieron (71,43% vs 48,15%), con un valor p de 0,044. Como hace parte de criterio de no inclusión, no habían pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas (valores $p > 0,05$) según la cara del infarto (anterior, inferior ò posterior) en los pacientes con complicaciones y sin complicaciones. Resultados similares se evidenciaron cuando se analizò la presencia de infarto con y sin ondas Q en los mismos grupos de pacientes. Respecto a la terapia trombolítica, èsta fuè realizada en el 8,16% de los pacientes que se complicaron y en el 14,81% de los que no se complicaron, no hallandose diferencias estadísticamente significativas , valor $p 0,36$.

Contrario a los resultados de las variables clinico-demogràficas y su relación con el desarrollo de complicaciones, en los cuales solo algunas de ellas mostraron diferencias estadísticamente significativas, **TODAS** las variables que miden Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca evidenciaron valores $p < 0,05$, es decir evidenciaron diferencias desde el punto de vista estadístico, en los dos subgrupos analizados (complicados y no complicados). (Tabla 8)

Tabla 8. Valores medios de la variabilidad de la frecuencia cardíaca de los pacientes complicados y no complicados

VALORES DE VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA	COMPLICADOS	NO COMPLICADOS	VALOR p
SDNN	44.67 (SD:23.51)	103.78 (SD:56.88)	< 0.00001
MIRR	39.11 (SD:23.50)	87.61 (SD:84.83)	0,0003
MDARR	16.07 (SD:12.35)	43.12 (SD: 50.78)	0,007
pNN50	9.46 (SD:13.16)	29.20 (SD:26.68)	<0.00001
RMSSD	39.147 (SD: 32.63)	111.22 (SD:67.39)	< 0.0001
HF	376.45 (SD:125.51)	460.67 (SD:168.68)	0,0158
LF	1497.9 (SD:569.92)	1841.36 (SD:711.74)	0,0244
LF/HF	3.848 (SD: 0.5406)	4.009 (SD:0.4316)	<0.00001

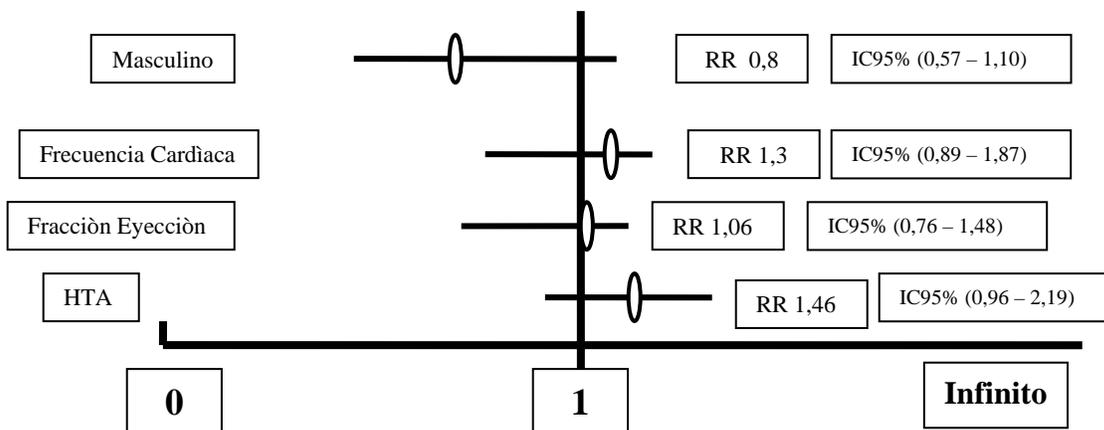
Respecto a las variables del dominio en el tiempo, el SDNN en los pacientes complicados fuè 44,67 y en los no complicados 103,78, con un valor $p < 0.00001$, indicando diferencias estadísticamente significativas. El MIRR en los complicados

reportò 39,11 y los pacientes sin complicaciones 87,78, con diferencia estadísticamente significativa dada por un valor $p < 0,0003$. El MDARR en los pacientes complicados fuè de 16,07 y en los no complicados 43,12, con un valor $p < 0,007$. El pNN50 en el grupo de los complicados fuè de 9,46 y en el de los no complicados 29,20, con un valor $p < 0,00001$. El RMSSD en los complicados 39,147 y en los no complicados 111,22 , con diferencias estadísticamente significativa (valor $p < 0.0001$).

Si observamos los resultados de las variables del dominio en la frecuencia, podemos concluir que se relacionan con el desarrollo de complicaciones postinfarto en los pacientes. Así, el HF para el grupo de los complicados fuè de 376,45 y los no complicados 460,67 , con un valor $p < 0,0158$. Los valores LF en los complicados reportò 1497, 9 y en los no complicados 1841,36, con un valor $p < 0,0244$. Finalmente , la relación LF/HF en los pacientes que tuvieron desenlaces fuè de 3,848 y en los no complicados 4,009, con diferencias estadísticamente significativas (valor $p < 0,00001$).

En el presente trabajo, se hizo un análisis del riesgo de desarrollar complicaciones teniendo en cuenta las variables clínicas de los pacientes que demostraron tener diferencias estadísticamente significativas, es decir valores de $p < 0,05$, de la tabla 7. (Figura 11)

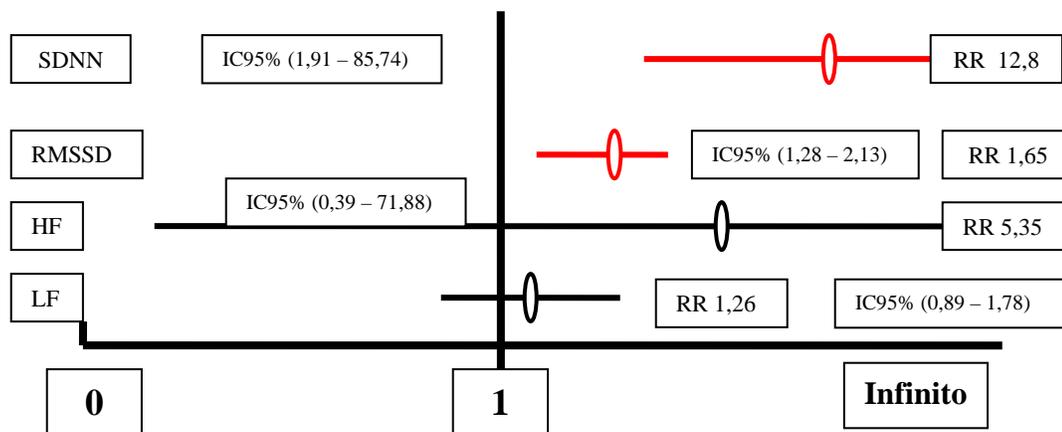
Figura 11. Riesgo de complicaciones en variables clinico-demogràfiques estadísticamente significativas



En la figura 11, observamos que aùn cuando variables como gènere masculino, frecuencia cardíaca Mayor de 75 , fracciòn de eyecciòn menor de 40% e hipertensiòn arterial, evidenciaban diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que desarrollaron complicaciones y quienes no lo hacían, al hacer los ajustes de riesgo no se encontrò asociaciòn con los desenlaces en estudio.

Se realizò el análisis los valores de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (dominio en el tiempo y en la frecuencia) y el riesgo relativo de desarrollar complicaciones. (Figura 12)

Figura 12. Variabilidad de la frecuencia cardiaca y riesgo de complicaciones



Como se ilustra en el diagrama de árbol, los pacientes con SDNN < 100 mseg tienen un riesgo relativo de 12,8 de desarrollar cualquier complicación de morbimortalidad, con intervalos de confianza mayores a 1 (IC 95% 1,91 – 85,74) . Además, el grupo de pacientes con RMSSD < 20 mseg tienen un riesgo 1,65 veces más de desarrollar complicaciones en comparación con aquellos que tienen un valor mayor o igual a 20 mseg (RR 1.65 , IC 95% 1,28 – 2,13).

En relación con las variables del dominio en la frecuencia, se destaca que los pacientes con HF < 700 mseg² tienen un riesgo relativo de 5,35 en comparación con los pacientes con reportes mayores o iguales a 700 mseg², pero con intervalos de confianza del 95% muy amplio (0,39 – 71,88), probablemente debido al tamaño de muestra pequeño.

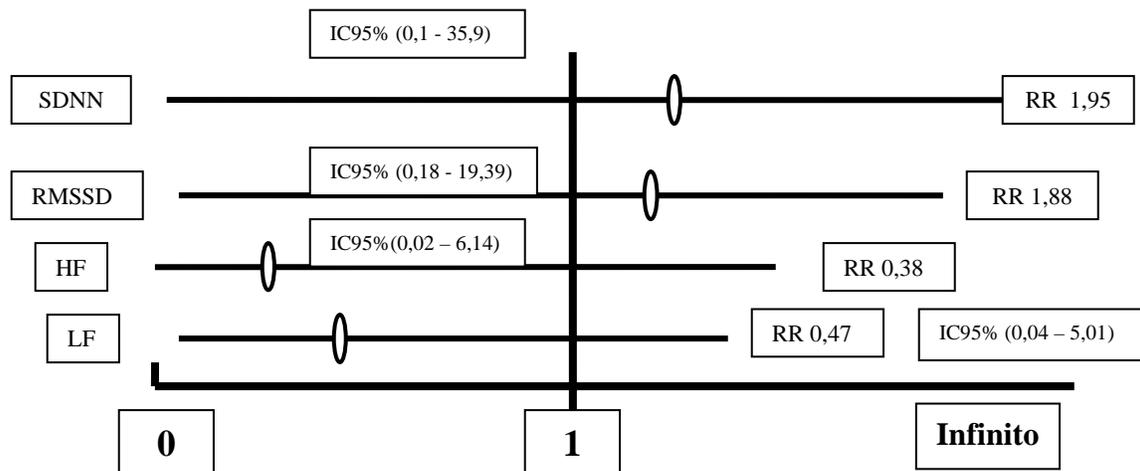
El grupo de pacientes con LF menor o igual a 1500 mseg² tienen un riesgo relativo de 1,26 de desarrollar complicaciones en comparación con pacientes con

resultados mayores, con intervalos de confianza del 95% que abarcan el 1, pero con tendencia estar por encima de dicho valor (>1). Al respecto no se puede concluir que LF es un factor ni protector ni de riesgo pues su IC cobija al 1 y por ende no hay significancia estadística.

Se realizó un análisis de los diferentes parámetros de medición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y el riesgo de complicaciones de morbimortalidad en forma individual. (Figuras 13, 14, 15, 16)

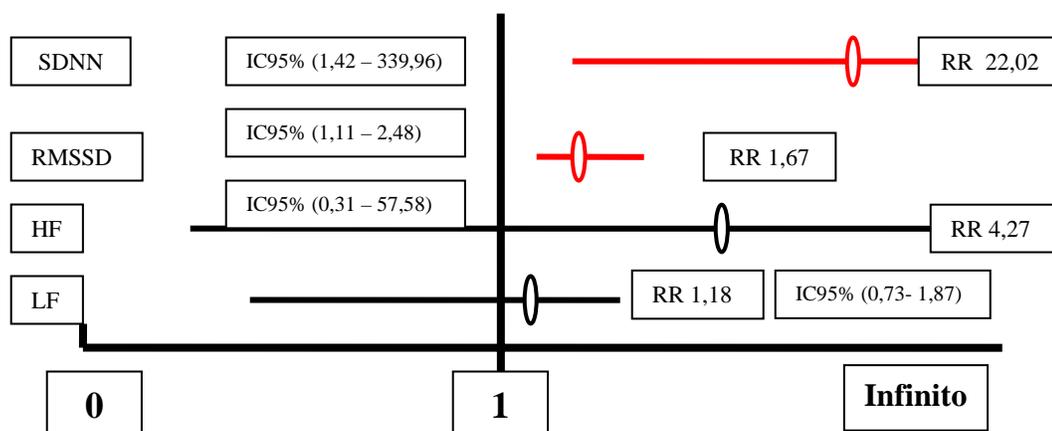
No se encontró asociación entre las variables de dominio en el tiempo y el desarrollo de muerte súbita. A pesar de que parámetros como SDNN, RMSSD y LF mostraban riesgo relativos aumentados, el intervalo de confianza del 95% era muy amplio, y no evidenciaba diferencias estadísticamente significativas. (Figura 13)

Figura 13. Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca y Muerte Súbita



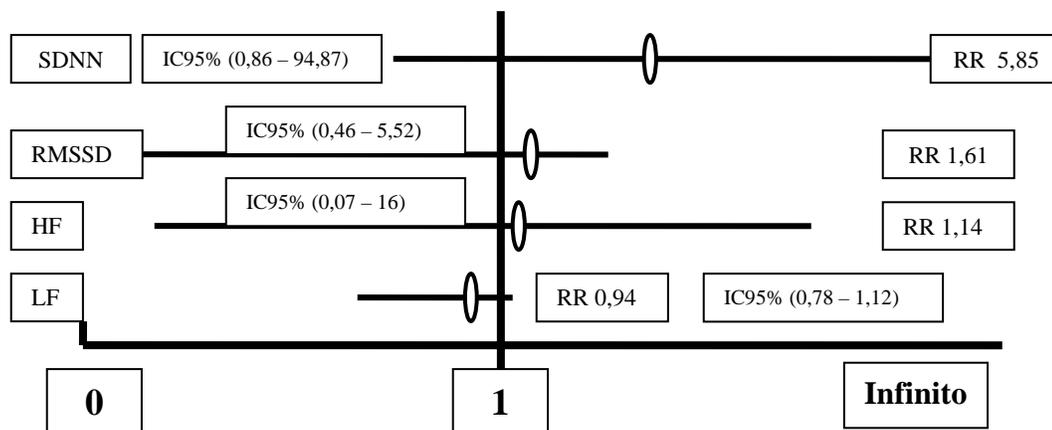
Cuando se hicieron los cálculos estadísticos tendientes a encontrar asociación entre los componentes de la variabilidad de la frecuencia cardíaca se encontró que los pacientes que tenían SDNN < 100 msec tenían un riesgo relativo de 22,02 de presentar angina postinfarto, con intervalos de confianza estadísticamente significativo. De igual forma, el grupo de pacientes con RMSSD < 20 msec tienen un riesgo relativo de 1,67 de desarrollar la complicación, con significancia estadística. Con la variable HF no se encontró asociación. Llama la atención que el LF en los pacientes del estudio tuvo un riesgo relativo de 1,18 , que indica menor riesgo de desarrollo del evento, pero con rangos de intervalos de confianza amplios, sin evidencia de diferencias estadísticas. La anterior probablemente por el tamaño de muestra pequeño. (Figura 14)

Figura 14. Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca y Angina Postinfarto



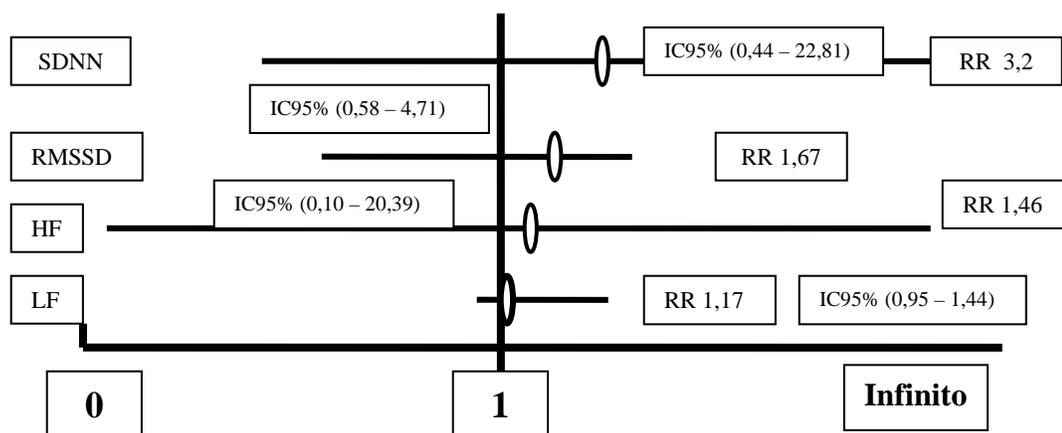
Ninguna de las variables del dominio en el tiempo ni en la frecuencia (SDNN, RMSSD, HF, LF) de los pacientes con infarto agudo del miocardio se asoció de forma estadísticamente significativa con el desarrollo de arritmias cardíacas. No obstante, el SDNN <100mseg muestra una tendencia hacia el riesgo de presentar tal complicación. (Figura 15)

Figura 15. Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca y arrítmicas Cardíacas



El grupo de pacientes con LF <1500 msec² muestra una tendencia a no desarrollar insuficiencia cardíaca (RR 1,17) , pero sin diferencias estadísticamente significativas. Ningunas de las otras variables se asociò con riesgo ni protección del evento postinfarto. (Figura 16)

Figura 16. Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca e Insuficiencia Cardíaca



En la Tabla No. 9 se muestran las características operativas de las principales pruebas que evalúan la variabilidad de la frecuencia cardiaca y que se usaron en el presente estudio. Los valores mencionados en dicha tabla corresponden a la utilidad de estas pruebas como ayuda diagnóstica frente al desenlace de complicaciones (tomadas de forma global).

De esta tabla se destaca como la SDNN es una prueba con una sensibilidad alta (0.98) lo cual la hace de valor como prueba de Tamizaje al tener muy bajos falsos negativos, por ende un resultado negativo descarta en alta medida la aparición del desenlace. Además su Valor Predictivo positivo es también alto(0.8), lo que significa que un paciente con un SDNN positivo (menor de 100 msec) tiene una alta probabilidad de presentar un desenlace. Desafortunadamente esta prueba tiene una baja especificidad (0.56) por ende posee altos falsos positivos.

Por el contrario el RMSSD es una prueba que a diferencia de la anterior posee una alta especificidad (0.96), luego tiene muy pocos falsos positivos, por ende un paciente con una prueba positiva en alta medida confirmara la aparición del desenlace. Sin embargo, esta prueba tiene una sensibilidad muy baja (0.31) por lo cual un resultado negativo no permite descartar la aparición del desenlace.

En la tabla No. 9 también se muestran las características operacionales de variables como la HF y la LF que evalúan el dominio de la frecuencia.

Tabla 9. Desempeño de la variabilidad de la frecuencia cardiaca como predictora de complicaciones

V.F.C.	SENS	ESP	VPP	VPN
SDNN	0.98	0.56	0.80	0.94
RMSSD	0.31	0.96	0.94	0.43
HF	0.99	0.13	0.67	0.88
LF	0.43	0.41	0.57	0.28

6. 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 Hospital universitario de Santander (HUS).

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 a favor 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 reperfusión farmacológica como trombolisis o intervenciones invasivas como el cateterismo cardíaco. Sin embargo, pese a lo anterior, la trombolisis per se no mostró diferencias significativas en el grupo de complicados vs el de no complicaciones. Esto pudo ser en parte debido al limitado tamaño de la muestra (Solo fue posible la realización de 8 trombolisis).

Dentro de los hallazgos a destacar, se pudo evidenciar diferencias significativas de algunas características clínicas y demográficas entre los pacientes con complicaciones vs los no complicados, tales como el género masculino, Una baja fracción de eyección y una mayor frecuencia cardíaca al ingreso en el grupo de pacientes que termino desarrollando alguna complicación. Sin embargo, al realizar un análisis bivariado, solo la Fracción de eyección baja mostró un riesgo relativo significativo para el desarrollo de alguna complicación.

Se destaca en el presente estudio cómo todas las pruebas que evalúan la variabilidad de la frecuencia cardíaca mostraron diferencias significativas con valores más bajos en el grupo de pacientes complicados, estos hallazgos están en concordancia con reportes de estudios publicados en la literatura médica.

El SDNN y RMSSD mostraron ser las pruebas con la más alta asociación para el desenlace de complicaciones globales y con el desarrollo de angina postinfarto. Estos hallazgos coinciden con los reportados por el Dr. Kleiger (57) en una cohorte de 886 pacientes de la ciudad de Nueva York y que dio inicio hace unos años a la discusión mundial sobre la utilidad pronóstica de estas variables.

Este estudio permitió además describir las características operativas de las principales pruebas para la evaluación de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca. Se destacan la alta Sensibilidad del SDNN lo que la hace una prueba de utilidad para el Tamizaje de los pacientes con IAM que presentaran complicaciones y la alta especificidad del RMSSD que lo convierte en una prueba con buena capacidad confirmatoria.

Dado que el presente informe corresponde a un análisis interino preestablecido con el 50% del tamaño de la muestra calculada, muchos de los intervalos de confianza son amplios y se requiere que sea completado para establecer adecuadamente la magnitud y precisión de los desenlaces, y su asociación con los diferentes parámetros que miden la V.F.C.

7. CONCLUSIONES

El presente estudio, que corresponde a un análisis interino que incluye al 50% de la muestra de pacientes calculados inicialmente, pudo demostrar que algunas pruebas que miden la variabilidad de la frecuencia cardiaca tiene valor pronostico de morbimortalidad 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 al fase aguda del IAM con excepción de la Fracción de eyección baja que es un muy fuerte marcador de dichas complicaciones.

El uso por parte del clínico de estas nuevas herramientas de análisis de señales biológicas , amplia su capacidad predictiva y lo orienta para tomar decisiones y conductas medicas tempranas que van a disminuir la morbimortalidad en estos pacientes.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D & Gore JM (1999) A two-decades (1975 to 1995) long experience in the incidence, in- hospital and long-term case-fatality rates of acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol* 33: 1533-1539.
2. Bigger JJr, Fleiss J, Kleiger R, Miller J & Rolnitzky L (1984) The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction , and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 69: 250-258.
3. Myerburg R, Kessler K & Castellanos A (1984) Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann Intern Med* 119: 1187-1197.
4. Myerburg RJ, Kessler KM & Castellanos A (1992) Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation* 85: 12-10.
5. Myerburg R, Interian AJ, Mitrani R, Kessler K & Castellanos A (1997) Frequency of sudden cardiac death and profiles of risk. *Am J Cardiol* 80: 10F-19F
6. Michaels AD y Goldschlager N (2000) Risk stratification after acute myocardial infarction in the reperfusion era. *Prog Cardiovasc Dis* 42: 273-309.
7. Volpi A, De Vita C, Franzosi M, Geraci E, Maggioni A, Mauri F, Negri E, Santoro E, Tavazzi L and Tognoni G (1993) Determinants of 6-month mortality in survivors

of myocardial infarction after thrombolysis: results of the GISSI-2 data base. *Circulation* 88: 416-429.

8. Rouleau J, Talajic M, Sussex B, Potvin L, Warnica W, Davies R & al (1996) Myocardial infarction patients in the 1990s - their risk factors, stratification and survival in Canada: The Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) study. *J Am Coll Cardiol* 27: 1119-1127.

9. McGovern PG, Herlitz J, Pankow JS, Karlsson T, Dellborg M, Shahar E & Luepker RV (1997) Comparison of medical care and one- and 12-month mortality of hospitalized patients with acute myocardial infarction in Minneapolis- St. Paul, Minnesota, United States of America and Goteborg, Sweden. *Am J Cardiol* 80: 557-562.

10. Herlitz,J, Dellborg,M, Karlson,BW, Karlsson,T (2002). Prognosis after acute myocardial infarction continues to improve in the reperfusion era in the community of Göteborg. *Am Heart J* 144, 89-94.

11. McGovern PG, Jacobs DR, Jr., Shahar E, Arnett DK, Folsom AR, Blackburn H and Luepker RV (2001) Trends in acute coronary heart disease mortality, morbidity, and medical care from 1985 through 1997: the Minnesota heart survey. *Circulation* 104: 19-24.

12. Peterson OL, Duffy BJ and Moss AJ (1972) The CCU and mortality. *Ann Intern Med* 76: 510-511.

13. ISIS-2 Collaborative Group (1988) Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 2: 349-360.

14. The RISC Group (1990) Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet* 336: 827-830.

15. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Jr., Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC . (1992) Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 327: 669-677.

16. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators (1993) Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 342: 821-828.

17. GISSI-3 Study Group (1994) GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 343: 1115- 1122.

18. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, Holmberg S, Malek I, Nyberg G, Ryden L, Swedberg K, Vedin A, Waagstein F, Waldenstrom A, Waldenstrom J, Wedel H, Wilhelmsen L y Wilhelmsson C (1981) Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial. *Lancet* 2: 823-827.

19. Norwegian Multicenter Study Group (1981) Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 304: 801-807.

20. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group (1998). Prevention of cardiovascular events and death with

pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 339: 1349-1357.

21. Smith P, Arnesen H and Holme I (1990) The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 323: 147-152.

22. CAPRIE Steering Committee (1996) A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 348: 1329-1339.

23. GISSI (1987) Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: final report of the GISSI study. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet* 2: 871-874.

24. Stone GW, Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, O'Keefe J, Hartzler GO, Overlie P, Donohue B, Chelliah N & . (1995) Predictors of in-hospital and 6-month outcome after acute myocardial infarction in the reperfusion era: the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) trial. *J Am Coll Cardiol* 25: 370-377.

25. Madsen JK, Grande P, Saunamaki K, Thayssen P, Kassis E, Eriksen U, Rasmussen K, Haunso S, Nielsen TT, Haghfelt T, Fritz-Hansen P, Hjelms E, Paulsen PK, Alstrup P, Arendrup H, Niebuhr-Jorgensen U & Andersen LI (1997) Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). DANish trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 96: 748-755

26. Marcus FI, Cobb LA, Edwards JE, Kuller L, Moss AJ, Bigger JT, Jr., Fleiss JL, Rolnitzky L and Serokman R (1988) Mechanism of death and prevalence of myocardial ischemic symptoms in the terminal event after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 61: 8-15.

27. Zipes D & Wellens H (1998) Sudden cardiac death. *Circulation* 98: 2334-2351.
28. Moss A, Hall W, Cannom D, Daubert J, Higgins S, Klein H & al (1996) 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* 335: 1933-1940.
29. Hohnloser SH, Klingenheden T, Zabel M, Schopperl M & Mauss O (1999) Prevalence, characteristics and prognostic value during long-term follow-up of nonsustained ventricular tachycardia after myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol* 33: 1895-1902.
30. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW & Andrews ML (2002) Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 346: 877-883.
31. Jari tapanainen. Non-invasive predictors of mortality after acute myocardial infarction. Academic Dissertation to be presented with the assent of the Faculty of Medicine, University of Oulu, for public discussion . University Hospital of Oulu, on 3,May,2003.
32. Iturralde Tórres, Pedro. Bases Fisiopatológicas de las Arritmias, Aspectos Clínicos de las Arritmias y Electrofisiología Clínica Cardíaca. En: Arritmias Cardíacas. Editorial MacGraw-Hill Interamericana. Ciudad de México D.F., México. 1997. Primera Edición. Capítulos 1, 2 y 3: 1 – 61.

33. Malik M., Hainsworth R. Physiology Of The Cardiac Autonomic System. In The: Clinical Guide To Cardiac Autonomics Tests. Chapter One.3, 28 Kluwer Academic Publishers, London,1998.
34. 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. Vol 93, No5. March 1, 1996. Pág. 1043 – 1065.
35. Guan Yap, Y and Camm AJ. Clinical Perspective. In The: Clinical Guide To Cardiac Autonomics Tests.Chapter Fifteen.393, 413 . Kluwer Academic Publishers, London,1998
36. Freeman R.. Cardiac Autonomic Syndromes. In The: Clinical Guide To Cardiac Autonomics Tests.Chapter Fourteen.357, 392 Kluwer Academic Publishers, London,1998.
37. Lanza GA, Guido V et al. Prognostic Role of Heart Rate Variability in Patients With a Recent Acute Myocardial Infarction. Am J. Cardiol 82(11): 1323 -1328 12-1-1998.
38. Heiki V, Castellanos Agustin and Myerburg E. Sudden Death Due To Cardiac Arrhythmias. NEJM,Vol 345, No. 20Nov.15, 2001. 1473-1482.
39. Fei L, Copie X et al. Short and Long-term Assessment of heart Rate Variability for Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction. Am J. Cardiol 77: 681-684 4-1-1996.
40. Zuanetti G, Neilson JMM et al. Prognostic Significance of Heart Rate Variability in Post-Myocardial Infarction Patientsin the Fibrinolytic Era. The GISSI-2 Results. Circulation 94 (3), 432-436 8-1-1996.

41. Zuanetti G, Hernandez F et al. Relevance of heart rate as a prognostic factor in myocardial infarction: the GISSI experience. *Eur Heart J.* 1 (SupplH): H52-H57 6-1999.
42. Odemuyiwa O, Malik M, Farrell T, Bashir Y, Poloniecki J, Camm J. Comparison of the predictive characteristics of heart variability index and left ventricular ejection fraction for all cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am J cardiol* 1991; 68: 434-439.
43. Camm AJ, Fei L. Risk stratification following myocardial infarction: Heart rate variability and other risk factors. En: Malik M, Camm AJ, eds. *Heart rate variability.* Armonk: Futura, 1995; 369-392.
44. Rodríguez Lady, Gamarra G., Bautista L. Infarto Agudo del Miocardio en el Hospital Ramón González Valencia. *Acta Médica Colombiana*, 2002.
45. Guidelines for the Management Of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. In the: Task Force on Practice Guidelines ACC/AHA. *JACC*, Vol.44, No. 3, 2004.
46. Antman EM and Braunwald E. Acute Myocardial Infarction. In Braunwald ed. *Heart Disease: A textbook of Cardiovascular medicine*, 6 ed., 2001. W.B. Saunders company. Chapter 35: 114-1220.
47. Narendra S, Moronov D, Armstrong P, y cols. Heart rate variability early after acute myocardial infarction: Pathophysiological and prognostic correlates. *Circulation*. 1996; 93(7): 1388-1395.
48. Lomardi F, Sandrone G, Splinnler MT, y cols. Heart rate variability in the early hours of an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1996. 77(12) : 1037-1044.

49. Bonnemeier H, Hartmann F, Wiegand U, y cols. Heart rate variability in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty. *Am J Cardiol.* 2000; 85 : 815-820.
50. Shaw LJ, Peterson ED, Kesler K, Hasselblad V, Califf RM. A metanalysis of prediscarge risk stratification after acute myocardial infarction with estress electrocardiographic, myocardial perfusion, and ventricular function imaging. *Am J Cardiol.* 1996 ; 78 : 1327-1337.
51. Moss A, Bigger T, Case R, Gillespie J, y cols. Grupo de investigación multicèntrico postinfarto. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *New England Journal of Medicine.* 1983; 309: 331-336.
52. Lee K, Woodlief L, Topol EJ, y cols. Predictors of 30-day mortality in the Era of Reperfusion for Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 1995; 91: 1659-1668.
53. Schwab JO, Eichner G, Schmitt H, Weber S, Coch M, Waldecker B. The relative contribution of the sinus and AV node to Herat rate variability. *Heart.* 2003; 89(3): 337-338.
54. Guo N, Lu Z, Xue X, Shu J, Liu S. Assessment of autonomic function in patients with acute myocardial infarction or diabetes mellitus by Herat rate variability, ventricular potencial and QT dispersion. *Hipertension Research – Clinical and Experimental.* 2000; 23(4): 367-370.
55. Dououlas AD, Flather MD, Pipilis A, y cols. Evolutionary pattern and prognostic importante of Herat rate variability during the early phase of acute myocardial infarction. *Int J cardiol.* 2001; 77(2-3): 169-179.

56. González A, García A, Jiménez F, García J , y cols. Variabilidad de la Frecuencia cardíaca en las primeras 24 horas del infarto agudo del miocardio. Medicina Clínica. Barcelona. 1998. 110(3): 81-85.

57. Kleiger R, Miller J, Bigger JJr, Moss A & the Multicenter Post-Infarction Research Group (1987) Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 89: 256-262.

9. ANEXOS

ANEXO 1.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

FORMATO No. _____



**ESTUDIO DE VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA COMO
FACTOR PRONÒSTICO DE MORBIMORTALIDAD DURANTE LA FASE AGUDA
DEL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO FACULTAD DE SALUD UIS
GRUPO DE ELECTROCARDIOGRAFIA UIS
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN INGENIERÍA BIOMÉDICA UIS**

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estoy de acuerdo de participar en este estudio sobre Variabilidad de la frecuencia cardiaca como factores predictores de Morbi-mortalidad en pacientes post-IAM, en la fase aguda. Entiendo que se me realizará un cuestionario acerca de mi situación sociodemográfica, antecedentes patológicos, y mi salud y me será realizado una serie de pruebas electrocardiográficas, las cuales serán utilizadas para obtener la información requerida para realización del presente estudio.

La participación en este estudio tomará cerca de 30 minutos. La realización de este procedimiento no generará ningún efecto adverso en mí como paciente y no requerirá de métodos invasivos.

Entiendo que mi participación es totalmente voluntaria. Toda la información generada por este estudio será utilizada únicamente por los investigadores del grupo de Electrocardiografía y el Grupo de Investigación en Ingeniería Biomédica de la Universidad Industrial de Santander para estudios relacionados con enfermedad cardiaca y sus determinantes, siendo estrictamente CONFIDENCIAL no pudiendo ser usada para generar beneficios económicos. No seré identificado en ninguna publicación y soy libre de rehusar a participar a este estudio en cualquier momento sin que esto conlleve a cambios en mi futuro cuidado. Si tengo alguna pregunta puedo contactar al Dr. OSCAR LEONEL RUEDA (Tel: 6344000 ext. 3199) o en su reemplazo al Dr. ALEXANDER ALVAREZ ORTIZ (Tel: 6344000 ext. 3186).

Estoy de acuerdo en participar en este estudio sobre Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca y dispersión del Intervalo QT y tengo una copia de esta forma.

Nombre del Paciente

Firma del Paciente

Fecha_____

Nombre del Acompañante

Firma del Acompañante

Fecha_____

Nombre del Investigador

Firma del Investigador

Fecha_____

ANEXO 2.
FICHA EPIDEMIOLÓGICA DE LOS PACIENTES
FORMATO No. 2
ESTUDIO DE VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA COMO
FACTOR PRONÒSTICO DE MORBIMORTALIDAD DURANTE LA FASE AGUDA
DEL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO
FACULTAD DE SALUD UIS
GRUPO DE ELECTROCARDIOGRAFIA UIS
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN INGENIERÍA BIOMÉDICA UIS

Paciente No. _____ Hora de ingreso a
urgencias: _____

Nombre: _____

Cédula: _____

Fecha de Ingreso: _____ (dd/mm/aa) Edad: _____ Género: M () F ()

Residencia: _____ Teléfono: _____

Ocupación: _____

Motivo
urgencia: _____

Tiempo de evolución: _____ (h/d/m/a)

Síntomas Asociados

Información adicional de algún familiar:

Nombre: _____

Residencia (B/ga): _____ Teléfono(B/ga) _____

Antecedentes:

Angina de pecho () Infarto de Miocardio () Arritmias () Hipertensión ()
Dislipidemia ()

Diabetes Mellitus () Enfermedad vascular periférica () Enfermedad
Cerebro vascular ()

Tabaquismo () Alcoholismo () Obesidad () ICC () IRA ()
Enfermedad Coronaria ()

Enf. Infecciosas () Sedentarismo () Síndrome de Guillan-Barre ()
Tétanos ()

Tumor cerebral () Síncope vasovagal () Transplante de órganos ()
Mielitis transversa ()

Trauma de la medula espinal () Falla renal crónica () Hemorragia
subaracnoidea () Epilepsia ()

Síncope tusígeno () Síndrome Paraneoplásico () Enfermedad del seno
carotídeo () SIDA ()

Enfermedad crónica hepática() Enfermedad de Chagas () Narcolepsia ()
Síncope miccional ()

Enfermedad tiroidea () Síncope deglutorio () Deficiencia de vitamina B₁₂ ()
Ninguno ()

Cirugías:

Bypass Coronario () _____(dd/mm/aa) No. Puentes: _____
Angioplastia () _____(dd/mm/aa) No. Angiop: _____
Reemplazo valvular () _____(dd/mm/aa) No. ____ P() A() M()
T()
C. Malf. Congénitas () _____(dd/mm/aa)
Aneurismas () _____(dd/mm/aa)
Marcapasos () _____(dd/mm/aa)

Otro: _____

Examen físico:

TA: _____ FC: _____ PULSO: _____ FR: _____

Estado

De conciencia: _____

C/P: I Yugular No. _____ RsCs: Soplos ()

Hepatomegalia () Esplenomegalia ()

Edema de MsIs Grado _____

Clase funcional _____ (I / IV)

Ecocardiograma: FE: _____%

Diagnóstico: _____

Tratamiento:

Betabloqueadores () Calcioantagonistas () Vasodilatadores () IECA ()
Nitratos ()

Diuréticos () Antiarrítmicos () Inotrópicos () Antihipertensivos ()
Anticoagulantes ()

Antiagregantes () Hipolipemiantes () Digitálicos ()

Clasificación:

Expuesto () No Expuesto ()

ENCUESTADOR: _____

ANEXO 3.
DIAGNÓSTICO DE INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO
FORMATO No. 3
FORMATO DE DIAGNÓSTICO DE INFARTO
ESTUDIO DE VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA COMO
FACTOR PRONÓSTICO DE MORBIMORTALIDAD DURANTE LA FASE AGUDA
DEL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO
GRUPO DE ELECTROCARDIOGRAFIA UIS
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN INGENIERÍA BIOMÉDICA UIS

Paciente No. _____

Nombre: _____ Cédula: _____

Fecha ingreso: _____ (hh/dd/mm/aa)

Síntomas clínicos de IAM:

Dolor Torácico () Disnea () Palpitaciones () Síncope () Edemas
Msls ()

Síntomas neurovegetativos

Sudoración () Palidez () Frialdad () Hipotensión ()

Cambios del Electrocardiograma:

Presencia de ondas Q patológicas >0,04 sg, profundidad > 25% R ()

Cambios del segmento ST (elevación o depresión) de mas de 1 mm en las derivaciones del plano Frontal o mas de 2 mm en las precordiales ()

Localización del infarto: _____

Prueba de enzimas:

CPK: _____ CKMB: _____ Troponina: _____

Elevación de más de un 10% de la fracción CK MB en las primeras 24 horas de ingreso o durante la etapa hospitalaria ()

Observaciones:

Encuestador: _____

ANEXO 4.
FORMATO DE SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES
FORMATO No. 4
FORMATO DE EVOLUCIÓN DIARIO
ESTUDIO DE VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA COMO
FACTOR PRONÒSTICO DE MORBIMORTALIDAD DURANTE LA FASE AGUDA
DEL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO
FACULTAD DE SALUD UIS
GRUPO DE ELECTROCARDIOGRAFIA UIS
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN INGENIERÍA BIOMÉDICA UIS

Paciente No. _____ Día evolución número: _____ Fecha: _____

Nombre: _____ Cédula: _____

Examen físico:

TA: _____ FC: _____ PULSO: _____ FR: _____

Estado de conciencia: _____

C/P: I Yugular No. _____ RsCs: Soplos ()

Hepatomegalia () Esplenomegalia () Edema de Msls Grado _____

Clase funcional _____(I / IV) Ecocardiograma: FE: _____%

Tratamiento:

Betabloqueadores () Calcioantagonistas () Vasodilatadores () IECA ()
Nitratos ()

Diuréticos () Antiarrítmicos () Inotrópicos () Antihipertensivos ()
Digitálicos ()

Anticoagulantes () Antiagregantes () Hipolipemiantes ()
Trombolisis ()

Eventos de desenlace:

Muerte () Arritmia () ICC () Angina post-infarto () Re-infarto ()

Muerte súbita () : OTRO _____

Observaciones: _____

ENCUESTADOR: _____