

Predictores de arritmias ventriculares en el infarto agudo de miocardio

Dres. Walter Reyes Caorsi, FACC, FHRS, Gustavo Tortajada, Gonzalo Varela

Palabras clave: INFARTO DEL MIOCARDIO–complicaciones
ARRITMIAS CARDÍACAS–fisiopatología
FIBRILACIÓN VENTRICULAR
SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Key words: MYOCARDIAL INFARCTION–complication
ARRHYTHMIAS, CARDIAC–physiopathology
VENTRICULAR FIBRILLATION
ACUTE CORONARY SYNDROME

Introducción

Las arritmias ventriculares son comunes en la etapa temprana del infarto agudo de miocardio (IAM)⁽¹⁾. Su incidencia en las distintas series varía entre 2% y 20%⁽²⁾ y son la principal causa de muerte en esta patología. Los episodios de muerte súbita cardíaca (MSC) por IAM que ocurren fuera del hospital se deben fundamentalmente a fibrilación ventricular (FV) y menos frecuentemente a taquicardia ventricular (TV) sostenida^(3,4). Reportes iniciales no otorgaban a estas arritmias precoces importancia pronóstica; sin embargo, ensayos clínicos aleatorizados más recientes han demostrado que no son arritmias benignas y que comprometen el pronóstico vital inmediato: la mortalidad hospitalaria es cuatro veces mayor en aquellos pacientes que han tenido una FV primaria⁽²⁾.

La capacidad clínica de identificar a los pacientes con riesgo potencial de arritmias ventriculares malignas en el curso de un IAM es pobre. Repasaremos en este capítulo información sobre algunos factores predictores de utilidad en la práctica cotidiana.

Mecanismos de las arritmias en la isquemia ventricular

Estudios experimentales han demostrado que la isquemia y el infarto inducen heterogeneidad en la

excitabilidad, refractariedad y conducción, creando así el sustrato electrofisiológico sobre el cual la excitación ectópica generada por diversos mecanismos actuando como “gatillo” desencadena las arritmias letales⁽⁵⁾. Luego de la oclusión de una arteria coronaria se suceden múltiples cambios en el miocardio ventricular que experimentalmente se han esquematizado en dos fases: 1 (A y B) y 2. En estas se involucran mecanismos arritmogénicos focales y no focales. Los focales se explican por automatismo anormal y por actividad desencadenada (*triggered activity*); los no focales se refieren a reentradas intra-miocárdicas.

- Actividad automática focal: la despolarización de los miocitos por la isquemia puede desencadenar automatismo anormal. Este también puede ser causado por pospotenciales tardíos y precoces mediados por sobrecarga de calcio intracelular.
- Actividad focal no automática: incluye respuestas que surgen como consecuencia de las corrientes de lesión (sistólica y diastólica), reflexión, reentrada en fase 2 o todos estos.
- Mecanismos no focales corresponden al clásico fenómeno de reentrada. La isquemia causa desorden en la conducción del impulso cardíaco, lo cual permite la presencia de zonas con conducción lenta, bloqueo unidireccional y *gap* excita-

Servicio de Electrofisiología. Centro Cardiovascular Casa de Galicia. Montevideo, Uruguay

Correspondencia: Avenida Millán 4480, Montevideo, CP 12900. Uruguay.

Correo electrónico: seef@adinet.com.uy

ble, facilitando así la ocurrencia de este mecanismo. La reentrada se puede manifestar como TV y FV⁽⁵⁾.

Sobre este sustrato electrofisiológico presente en el miocardio isquémico, la excitación ectópica, generada también por mecanismos similares, puede inducir TV/FV⁽⁵⁾.

Distribución temporal de las arritmias ventriculares isquémicas

Como mencionamos, Di Diego y Antzelevitch en sus trabajos experimentales⁽⁵⁾ distinguen dos fases en las arritmias ventriculares vinculadas a la isquemia e injuria miocárdica aguda. La primera fase se extiende desde el minuto 2 hasta el 30, y es característicamente reversible. La subdividen en fase 1A (2-10 minutos) y fase 1B (15-30 minutos). Se estima que 50% de los episodios de muerte súbita durante el IAM en seres humanos ocurren en esta etapa de isquemia reversible. En la fase 1A el mecanismo involucrado es fundamentalmente la reentrada y se expresa como ráfagas de TV no sostenida que rara vez evolucionan a FV. Por el contrario, en la fase 1B surgen fuentes focales (automatismo, actividad gatillada) y no focales (reentrada). En esta subfase se asocian también el aumento del tono de catecolaminas y posteriormente el desacoplamiento eléctrico célula-célula, ocasionando un trastorno en la conducción; además, la distensión mecánica de la región periisquémica favorece la génesis de extrasístoles que inducen las arritmias. En la fase 1B las arritmias evolucionan más frecuentemente a FV. Si la reperfusión no se logró a los 30 minutos, esta fase 1 bimodal evoluciona a la fase 2.

La fase 2 es una etapa irreversible; median mecanismos arritmogénicos similares a la fase 1B, fundamentalmente automatismo anormal y reentrada. Por otro lado, existen focos automáticos que surgen de las fibras sobrevivientes en el sistema His-Purkinje. Las arritmias en esta fase también se han asociado a la reperfusión de la zona isquémica⁽⁵⁻⁷⁾.

Modificaciones bioquímicas y electrofisiológicas en las arritmias ventriculares isquémicas

Además de las alteraciones descritas anteriormente se produce un número importante de alteraciones metabólicas y bioquímicas que también favorecen la aparición de arritmias ventriculares. En la fase 1 se describen como factores arritmogénicos: disminución del ATP celular, acumulación de los productos de la glicolisis anaerobia, ácido láctico, que causan caída del pH intracelular, catecolaminas, aumento del K intersticial. Estos cambios, sumados a la sobrecarga de

Na y Ca celular provocan alteraciones en las propiedades electrofisiológicas celulares favoreciendo la presencia de arritmias. En la fase 2 hay un cese casi completo de la anerobiosis, con una baja en el glucógeno, aumento del ácido láctico, descenso del ATP menor a 10% del habitual, con aumento de sodio y calcio intracelular y acumulación de K, que alcanza niveles 20 veces mayores de lo habitual. Las fibras de Purkinje que sobreviven presentan acortamiento del potencial de acción. La interacción de todos estos factores asociados a probables determinantes genéticos podrían explicar los episodios de arritmias en esta etapa⁽⁵⁾.

Incidencia y pronóstico de las arritmias ventriculares en el IAM en la era de la reperfusión

Durante décadas el manejo del paciente con IAM se centró en el tratamiento y la prevención de las arritmias ventriculares. Actualmente la evidencia es abrumadora en cuanto a establecer que la reperfusión precoz es el objetivo principal, disminuyendo el tamaño de la necrosis y mejorando el pronóstico inmediato y a largo plazo. Todos los esfuerzos educativos y de estructura asistencial se concentran justificadamente en lograr una reperfusión temprana, farmacológica o mecánica, y a establecer estrategias de tratamiento farmacológico (antiagregantes, anticoagulantes, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora, etcétera) dirigidos a impactar fuerte y positivamente en la morbi-mortalidad de estos pacientes. Pero, ¿qué influencia ha tenido la terapia de reperfusión en la incidencia de TV/FV en el IAM?

El ensayo Gusto-I reclutó a 40.895 pacientes con IAM de menos de seis horas de evolución sometidos a reperfusión farmacológica con estreptoquinasa o tPA. El 10% (4.188 pacientes) presentaron TV, FV o ambas. La mortalidad hospitalaria y a 30 días de los pacientes con arritmias (independientemente si esta se presentó antes o después de las 48 horas) fue significativamente mayor que la de los pacientes sin arritmias⁽⁸⁾. Un estudio multicéntrico reciente⁽⁹⁾ analizó la incidencia y evolución vinculadas a la presencia de TV/FV en 5.745 pacientes sometidos a angioplastia primaria por IAM con ST. De ellos, 329 pacientes (5,7%) presentaron TV/FV, 64% antes de terminar el procedimiento y 90% en las primeras 48 horas. La mortalidad a 90 días fue significativamente mayor en los pacientes con arritmias (23,2% versus 3,6%, OR 3,63; IC95%, 2,69-5,09)⁽⁹⁾.

La evidencia permite afirmar que en la era de la reperfusión, farmacológica o mecánica, la incidencia de TV/FV y su influencia pronóstica siguen siendo significativas.

Factores predictores

Poder predecir qué paciente tiene más probabilidades de presentar una arritmia ventricular maligna en el curso de un IAM es un verdadero desafío clínico. Pero la práctica de este ejercicio clínico es la única forma para tratar de prevenir el episodio y de esa manera minimizar las consecuencias negativas del mismo en morbilidad y mortalidad.

Históricos

Información relevante en la predicción de estas arritmias en el paciente con IAM surge de un metaanálisis⁽¹⁰⁾ que incluye 27 trabajos publicados entre 1964 y 2006 que analizan a pacientes con IAM y TV/FV primaria en ausencia de insuficiencia cardíaca o shock, y que los comparan con pacientes con IAM sin TV/FV. Los trabajos seleccionados incluyen en total a 57.158 pacientes con infarto, de los cuales 2.580 tuvieron TV/FV primaria. Las arritmias ventriculares malignas primarias se asociaron significativamente a: elevación del ST (versus IAM sin ST) y a ingreso precoz al hospital. También se asociaron a: sexo masculino, tabaquismo, ausencia de historia previa de ángor, bloqueo auriculoventricular y niveles más bajos de potasio. La edad, la localización del infarto, los antecedentes de hipertensión, diabetes o ángor, no fueron factores predictores. Al incluir trabajos en un lapso de 40 años, no es posible analizar los efectos de las diferentes terapéuticas utilizadas durante este período (se incluyen pacientes con y sin terapia de reperfusión).

En la era de la reperfusión

Piccini y colaboradores⁽²⁾ reportan un análisis retrospectivo de más de 9.000 pacientes con IAM tratados con angioplastia primaria en el estado de Nueva York, entre 1997 y 1999; 472 pacientes (5,2%) habían presentado TV/FV antes de la revascularización. Se identificaron los siguientes factores predictores independientes de TV/FV: shock cardiogénico (OR 4,1; IC95%, 3,2-5,58; $p=0,001$); insuficiencia cardíaca (OR 2,86; IC95%, 2,24-3,67; $p=0,001$); enfermedad renal crónica (OR 2,58; IC95%, 1,27-5,23; $p=0,009$); y presentación dentro de las seis horas del inicio de los síntomas (OR 1,46; IC95% 1,18-1,81; $p=0,001$). La mortalidad hospitalaria del grupo de pacientes con arritmias malignas es cuatro veces mayor (16,3% versus 3,7%, $p=0,001$). Es de destacar que la angioplastia exitosa reduce esta mortalidad aunque sigue siendo significativamente mayor que la del grupo sin TV/FV.

Podríamos afirmar que no parece casual que la mayoría de los factores que aumentan el riesgo de TV/FV son los mismos descritos en el conocido score de riesgo de mortalidad en angioplastia primaria llamado CADILLAC; entre estos: la clase alta de Killip,

insuficiencia renal, fracción de eyección del ventrículo izquierdo por debajo de 40%, mal resultado angiográfico con TIMI menor a 3, así como la presencia de anemia, lesión severa de tres vasos y edad mayor a 65 años⁽¹¹⁾. La suma de varios factores de mal pronóstico hacen más probable la presencia de arritmias ventriculares.

“Nuevos” factores predictores

Una multiplicidad de factores han sido analizados en los últimos años. Factores genéticos (canalopatías, polimorfismos en factores de la coagulación o de los receptores beta), vinculados al sistema nervioso autónomo (variabilidad de la frecuencia cardíaca, sensibilidad barorrefleja), anormalidades funcionales precoces (fracción de eyección, remodelamiento precoz, función diastólica), variables electrocardiográficas (potenciales tardíos, alternancia de la onda T, duración del QRS, fragmentación del QRS, dispersión de la repolarización), factores metabólicos, son solo algunos de ellos. Nos referiremos a tres de ellos, los factores genéticos, el intervalo QT y la llamada repolarización precoz.

Factores genéticos

Ni los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares, ni el tamaño o localización del infarto, permiten distinguir qué pacientes con síndrome coronario agudo tendrán una arritmia ventricular maligna⁽¹²⁻¹⁴⁾. Algunos estudios epidemiológicos han introducido el concepto de la existencia de factores de riesgo genéticos para muerte súbita cardíaca^(15,16).

En el Estudio Prospectivo de París (*Paris Prospective Study-I*), que analiza 118 casos de muerte súbita cardíaca en hombres, el antecedente de muerte súbita en los padres fue un factor predictivo independiente; si el antecedente era en uno de los padres el riesgo relativo fue de 1,8, si en ambos, el riesgo relativo se multiplicaba casi por diez (9,4)⁽¹⁶⁾.

En un estudio holandés, caso-control, multicéntrico, se definió un fenotipo muy preciso: pacientes con IAM con ST, de raza blanca, que fueron sometidos a angioplastia primaria. Se incluyeron como casos aquellos pacientes resucitados de muerte súbita por FV, con un primer IAM con ST confirmado de menos de 12 horas de evolución (330 casos). No se incluyeron pacientes con FV durante o posteriormente a la angioplastia. Los controles (372) eran comparables en edad, sexo y tamaño del IAM; no se incluyeron como controles aquellos pacientes que fueron sometidos a angioplastia antes de las dos horas. La única diferencia clínica entre los dos grupos fueron que más casos que controles habían consultado al médico en el año previo (10% versus 5,6%); curiosamente, siete pacien-

tes con FV tuvieron una fibrilación auricular en el año previo mientras que ninguno de los controles la tuvo. Por otra parte, los controles tenían una mayor incidencia de hipercolesterolemia y un mayor índice de masa corporal. Analizando los electrocardiogramas (ECG) preingreso de 193 casos y 211 controles, el desnivel ST fue significativamente mayor en los casos que en los controles. Además, hubo una tendencia no significativa a mayor incidencia en los casos de infartos de región anterior y no hubo diferencias en cuanto a la presencia de enfermedad de tres vasos⁽¹⁷⁾.

Se recolectó una detallada historia familiar de casos y controles. El número de padres y hermanos, así como los factores de riesgo cardiovasculares, fueron comparables en las dos poblaciones. El porcentaje de casos con uno o más antecedentes de muerte súbita en padres y hermanos fue significativamente mayor en los casos que en los controles (43,1% versus 23,1%, respectivamente). Igualmente, un episodio de muerte súbita abortada en padres o hermanos se registraba en 3,8% de los casos versus 1,5% en los controles. En los análisis uni y multivariados se identificaron dos factores que duplicaban o triplicaban las probabilidades de presentar una FV primaria: el desnivel ST y la historia familiar de muerte súbita en padres y hermanos, o ambos⁽¹⁷⁾.

Seguramente pasarán muchos años hasta que la genética ayude a identificar a los pacientes con mayor riesgo de muerte súbita en un síndrome coronario agudo. Mientras tanto, datos fuertes, como los surgidos de estos estudios, deben hacernos incluir la historia familiar como un dato valioso en la estratificación de riesgo del paciente individual. Podemos afirmar, en base a la información disponible, que la historia familiar, como elemento integrador de factores genéticos complejos y medioambientales, es un dato clave para la predicción de muerte súbita en el curso de un síndrome coronario agudo.

Intervalo QT

Desde hace muchos años se ha reconocido la prolongación del intervalo QT como un factor predictor de arritmias ventriculares malignas en el curso del IAM⁽¹⁸⁾. Por otra parte, la secuencia “larga-corta” es clásicamente descrita como presente en el inicio de los episodios de *torsade de pointes*, un tipo característico de TV polimorfa que ocurre en pacientes con QT largo congénito o adquirido⁽¹⁹⁾. Esta TV polimorfa pausa-dependiente ha sido también descrita en pacientes con QT largo vinculado a un síndrome coronario agudo y habitualmente ocurre entre los días 3 y 11⁽²⁰⁾. En un trabajo recientemente publicado se estudió el sustrato genético de 13 pacientes que presentaron TV polimorfa entre el día 2 y 11 de un IAM. Dos de ellos tenían una mutación y se tipificó un síndrome de QT

largo congénito. Nueve de los 11 restantes (82%) tenían un polimorfismo, solo presente en 35% de los controles (133 pacientes con IAM y QT normal). Además, el QT medio de los casos era de 538 ms versus 434 ms en los controles ($p = 0,01$). La presencia de este polimorfismo aumenta por ocho el riesgo de TV polimorfa en IAM⁽²¹⁾. En el IAM sin elevación del segmento ST (IAMsST) también se ha evidenciado la importancia de la prolongación del intervalo QT como predictor de arritmias ventriculares malignas y de mortalidad hospitalaria^(22,23).

El infarto y el remodelamiento eléctrico que se genera en su evolución desenmascaran este sustrato genético que predispone a las arritmias ventriculares. En todo paciente que desarrolla una prolongación significativa del QT vinculada a un síndrome coronario agudo, en ausencia de trastornos hidroelectrolíticos o drogas que lo expliquen, debe sospecharse una forma subclínica de un síndrome de QT largo congénito.

Otras alteraciones de la repolarización ventricular han sido también asociadas a un aumento del riesgo arritmico en pacientes con IAM. Entre ellas, la dispersión del QT, la longitud del intervalo entre el pico y el final de la onda T (*Tpeak-Tend*) o la llamada inestabilidad dinámica del intervalo QT⁽²⁴⁻²⁶⁾.

Repolarización precoz, onda J

La llamada repolarización precoz es una característica electrocardiográfica relativamente común cuya trascendencia clínica y su sustrato genético aún están por definirse. Hasta hace poco tiempo era considerada una variante normal, pero diversos estudios recientes han asociado la repolarización precoz con una mayor incidencia de FV y muerte súbita cardíaca en pacientes sin cardiopatía estructural⁽²⁷⁻³⁰⁾.

En un estudio epidemiológico finlandés se analizó el ECG basal de 10.864 personas de edad media 44 ± 8 años. Durante un seguimiento medio de 30 ± 11 años se valoraron mortalidad cardiovascular, mortalidad global y mortalidad por arritmia. Una onda J de repolarización precoz se definió en 5,8% de las personas. La presencia de una onda J mayor a 0,1 mV se asoció a mayor mortalidad cardiovascular (RR 1,28, IC95% 1,04-1,59), y si el desnivel era mayor a 0,2 mV, no solo se asoció a mayor mortalidad cardiovascular (RR 2,98, IC95% 1,85- 4,92), sino también a mayor muerte arritmica. El intervalo QT corregido y la hipertrofia ventricular izquierda fueron predictores más débiles⁽³¹⁾.

El mismo grupo publicó recientemente otro estudio en el cual comparan el ECG de 432 pacientes fallecidos de muerte súbita cardíaca vinculada a un evento coronario agudo (confirmado con autopsia) con 532 pacientes que presentaron un evento coronario sin arritmia. En todos se disponía de un ECG previo fuera

del evento. El patrón de onda J fue más frecuente en los casos (14,4%) que en los controles (7,9%). Además, los muertos súbitamente en el curso de un evento isquémico eran más frecuentemente hombres, más jóvenes, fumadores y con menor historia cardiovascular previa⁽³²⁾.

En otro estudio reciente se compararon retrospectivamente 30 pacientes consecutivos resucitados de un episodio de muerte súbita en el curso de un IAM con 30 pacientes con infarto pero sin arritmia ventricular precoz (emparejados en sexo y edad). Se encontró repolarización precoz en 47% de los pacientes resucitados versus 13% de los pacientes sin arritmias. Describen, además, las características morfológicas del patrón, la repolarización precoz diferenciando el tipo con “muesca” (*notching*) del que tiene un ST horizontal con lento descenso (*slurred type*), siendo al parecer este último el de mayor implicancia clínica⁽³³⁾. Un grupo japonés reportó un análisis de 152 pacientes con IAM con ST sometidos a angioplastia primaria en los cuales se valoró la presencia de onda J una semana luego del evento. Casi la mitad de los pacientes (48,9%) tenía una onda J igual o mayor a 0,2mV y estos tenían mayor incidencia de arritmias ventriculares desde extrasístoles hasta TV/FV⁽³⁴⁾.

Aun considerando que queda mucho por conocer de la significación clínica y la génesis de esta variante electrocardiográfica y que la evidencia existente tiene limitaciones, está justificado tenerla presente en la estratificación de riesgo del paciente con un síndrome coronario agudo.

Conclusiones

La FV primaria es la principal causa de muerte en los pacientes con un síndrome coronario agudo. Es consecuencia de la combinación e interacción de una serie de factores clínicos, genéticos y ambientales, lo que hace muy difícil su predicción. De cualquier manera es importante tomar en cuenta algunos factores fácilmente disponibles: historia familiar, sexo masculino, menor tiempo de evolución, falta de historia previa, la elevación del ST > 10 mm, duración del intervalo QT, evitar la combinación de este con bradicardia y ritmos irregulares, la onda J.

En todos los casos debe estarse alerta ante su aparición cumpliendo con lo establecido en las guías clínicas: “Todo el personal médico y paramédico que asista a un paciente con sospecha de un IAM debe disponer de un desfibrilador y tener entrenamiento en su uso”. Indicación Clase I nivel de evidencia C⁽³⁵⁾.

Bibliografía

1. **O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al.** 2013 ACCF/AHA Guidelines for the management of ST-elevation myocardial infarction: Executive summary: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(4):485-510.
2. **Piccini JP, Berger J, Brown D.** Early Sustained Ventricular Arrhythmias Complicating Acute Myocardial Infarction. *Am J Med* 2008;121:797-804.
3. **Luqman N, Sung RJ, Wang CL, Kuo CT.** Myocardial ischemia and ventricular fibrillation: pathophysiology and clinical implications. *Int J Cardiol* 2007;119:283-290.
4. **Prystowsky EN.** Primary prevention of sudden cardiac death: the time of your life. *Circulation* 2004; 109:1073-1075.
5. **Di Diego JM, Antzelevitch C.** Ischemic ventricular arrhythmias: experimental models and their clinical relevance. *Heart Rhythm* 2011;8(12):1963-8.
6. Barrabes JA, Bodý V, Jimenez-Candil J, Fernandez-Ortiz A. Actualización en cardiopatía isquémica. *Rev Esp Cardiol* 2011;64 Supl 1:50-8.
7. **Barrabes JA, Figueras J, Candell-Riera J, Agulló L, Inserte J, Garcia-Dorado D.** La distensión de la región isquémica predice una mayor inducibilidad de fibrilación ventricular tras la oclusión coronaria en el modelo porcino. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66(3): 171-176.
8. **Newby KH, Thonson T, Stebbins A, Topol EJ, Califf RM, Natale A.** The GUSTO Investigators. Sustained ventricular arrhythmias in patients receiving thrombolytic therapy: incidence and outcomes. *Circulation* 1998;98(23):2567-73.
9. **Mehta RH, Starr AZ, Lopes RD, Hochman JS, Widimsky P, Pieper KS, et al.** For the APEX AMI Investigators Incidence of and Outcomes Associated With Ventricular Tachycardia or Fibrillation in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA* 2009; 301: 1779-1789.
10. **Gheeraert, PJ, De Buyzere ML, Taeymans YM, Gillebert TC, Henriques JP, Backer GD, et al.** Risk factors for primary ventricular fibrillation during acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2006; 27:2499-510.
11. **Halkin A, Singh M, Nikolsky E, Grines CL, Tchong JE, Garcia E, et al.** Prediction of Mortality After Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction. The CADILLAC Risk Score. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(9): 1397-405.
12. **Doyle JT, Kannel WB, McNamara PM, Quicken-ton P, Gordon T.** Factors related to suddenness of death from coronary disease: combined Albany-Framingham studies. *Am J Cardiol* 1976; 37(7):1073-8.

13. **Gheeraert PJ, Henriques JPS, De Buyzere ML, Voet J, Calle P, Taeymans Y, et al.** Out of Hospital ventricular fibrillation in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(1): 144-50.
14. **Goldberg R, Szkio M, Tonascia JA, Kennedy HL.** Acute myocardial infarction: prognosis complicated by ventricular fibrillation or cardiac arrest. *JAMA* 1979; 241(19):2024-7.
15. **Friedlander Y, Siscovick DS, Weinmann S, Austin MA, Psaty BM, Lemaitre RN, et al.** Family history as a risk factor for primary cardiac arrest. *Circulation* 1998;97(2):155-60.
16. **Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P.** Predicting sudden death in the population; the Paris Prospective Study I. *Circulation* 1999; 99(15): 1978-83.
17. **Dekker L, Bezzina CR, Henriques JPS, Tanck MW, Koch CT, Alings MW, et al.** Familial sudden death is an important risk factor for primary ventricular fibrillation. *Circulation* 2006;114:1140-1145.
18. **Schwartz PJ, Wolf S.** QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1978;57(6):1074-7.
19. **Kay GN, Plumb V, Arciniegas J, Henthorn R, Waldo A.** Torsade de Pointes: The long-short initiating sequence and other clinical factors: observations in 32 patients. *J Am Coll Cardiol* 1983;2(5):806-17.
20. **Halkin A, Roth A, Lurie I, Fish R, Belhassen B, Viskin S.** Pause-dependent torsade de pointes following acute myocardial infarction: a variant of the acquired long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(4):1168-74.
21. **Crotti L, Hu D, Barajas-Martínez H, De Ferrari G, Oliva A, Insolia R, et al.** Torsades de Pointes following myocardial infarction: evidence of a deadly link with a common genetic variant. *Heart Rhythm* 2012;9(7):1104-12.
22. **Gadaleta FL, Llois SC, Sinisi VA, Quiles J, Avanzas P, Kaski JC.** Prolongación del intervalo QT corregido: nuevo predictor de riesgo cardiovascular en el síndrome coronario agudo sin elevación del ST. *Rev Esp Cardiol* 2008;61(6):572-8.
23. **Jiménez-Candil J, Gonzalez JM, Cruz I, Hernández J, Martín A, Pabón P, et al.** Pronóstico hospitalario del síndrome coronario agudo sin elevación del ST determinado por una nueva escala de riesgo integrada por variables electrocardiográficas obtenidas al ingreso. *Rev Esp Cardiol* 2010;63(7): 851-55.
24. **Perkiomaki JS, Koistinen J, Yli-Mayry J, Huikuri HV.** Dispersion of QT interval in patients with and without susceptibility to ventricular tachyarrhythmias after previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:174-9.
25. **Erikssen G, Liestol K, Gullestad L, Haugaa K, Bendz B, Amlie JP.** The terminal part of the QT interval (Tpeak to Tend): a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2012;17(2):85-94.
26. **Chen X, Hu Y, Fetters BJ, Berger RD, Trayanova NA.** Unstable QT interval dynamics precede ventricular tachycardia onset in patients with acute myocardial infarction. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4(6):858-66.
27. **Haisaguerre M, Dorval N, Sacher F, Jesel L, Deschenhofer I, de Roy L, et al.** Sudden Cardiac Arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008;358(19):2016-23.
28. **Rosso R, Kogan E, Belhassen B, Rozovski U, Scheinmann MM, Zeltser D, et al.** J point elevation in survivors of primary ventricular fibrillation and matched control subjects: incidence and clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(15):1231-8.
29. **Shah AJ, Sacher F, Chatel S, Derval N, Probst V, Mabo P, et al.** Early repolarization disease. *Card Electrophysiol Clin* 2010; 2:559.
30. **Antzelevitch C, Yan GX.** J wave syndromes: from cell to bedside. *J Electrocardiol* 2011;44(6):656-61.
31. **Tikkanen JT, Anttonen O, Juntila MJ, Aro AL, Kerola T, Rissanen HA, et al.** Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Eng J Med* 2009;361(26):2529-37.
32. **Tikkanen J, Wichmann V, Juntila MJ, Rainio M, Hookana E, Lappi OP, et al.** Association of early repolarization and sudden cardiac death during acute coronary event. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5(4):714-8.
33. **Rudic B, Veltmann C, Kuntz E, Behnes M, Elmas E, Konrad T, et al.** Early repolarization pattern is associated with ventricular fibrillation in patients with acute myocardial infarction. *Heart Rhythm* 2012;9(8):1295-300.
34. **Nakayama M, Sato M, Kitazawa H, Saito A, Ikeda Y, Fujita S, et al.** J wave in patients with an acute ST-elevation myocardial infarction who underwent successful percutaneous coronary intervention: prevalence, pathogenesis, and clinical implication. *Europace* 2013;15(1):109-15.
35. **Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al.** ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST segment elevation. The Task Force on the management of ST segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012;33(20):2569-619.