

T-Wave Alternans: Desempeño Clínico, Limitaciones, Metodologías de Análisis

Euler V. Garcia^{1,2}, Carlos Alberto Pastore¹, Nelson Samesima¹, Horácio G. Pereira Filho¹

Serviço de Eletrocardiologia - Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo¹, São Paulo, SP; Universidade de Brasília - Campus Gama², Brasília, DF - Brasil

Resumen

Reconocer con precisión individuos con mayor riesgo inmediato de muerte súbita cardíaca (MSC) aun es una cuestión en abierto. La naturaleza fortuita de los eventos cardiovasculares agudos no parece adecuarse al conocido modelo de inducción de taquicardia/fibrilación ventricular por un gatillo en sincronía con un substrato arritmogénico estático. En cuanto al mecanismo de la MSC, una inestabilidad eléctrica dinámica explicaría mejor la rareza de la asociación simultánea de un gatillo correcto a un substrato cardíaco apropiado. Diversos estudios trataron de medir esa inestabilidad eléctrica cardíaca (o un equivalente válido) en una secuencia de latidos cardíacos en el ECG. Entre los mecanismos posibles podemos citar la prolongación del QT, dispersión del QT, potenciales tardíos, alternancia de onda T o T-wave alternans (TWA), y turbulencia de la frecuencia cardíaca. Este artículo se atiene en particular al papel de la TWA en el panorama actual de la estratificación de riesgo cardíaco. Los hallazgos sobre TWA aun son heterogéneos, variando de un desempeño pronóstico muy bueno hasta uno casi nulo, dependiendo de la población clínica observada y protocolo clínico usado. Para llenar las actuales lagunas en el conocimiento sobre TWA, profesionales médicos e investigadores deben explotar mejor las características técnicas de las diversas tecnologías disponibles para la evaluación de TWA y estar atento al hecho de que los valores de TWA responden a otros diversos factores, además de medicamentos. Informaciones sobre mecanismos celulares y subcelulares de la TWA están fuera del objetivo de este artículo, pero son referenciados algunos de los principales trabajos sobre este tópico, con el propósito de auxiliar en la comprensión de los conceptos y hechos cubiertos en este artículo.

Palabras clave

Arritmias cardíacas / prevención y control, muerte súbita / prevención y control, desfibriladores implantables, Estados Unidos / epidemiología.

Correspondencia: Carlos Alberto Pastore •

Instituto do Coração (InCor) - Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - AB - Cerqueira César - 05403-000 - São Paulo, SP - Brasil
E-mail: evgarcia@unb.br, ecg_pastore@incor.usp.br
Artículo recibido en 19/03/09; revisado recibido en 29/05/09; aceptado en 18/03/10.

En general, la mayoría de los casos de muerte súbita cardíaca (MSC) está relacionada a enfermedad arterial coronaria y cardiomiopatía no isquémica dilatada e hipertrófica¹. Igualmente importantes son los casos de MSC registrados en sujetos aparentemente sanos. Entre 1994 a 2003, en el Reino Unido, fueron realizadas autopsias de 453 individuos que sufrieron MSC, todos entre 15 y 81 años de edad. En ese conjunto, fueron encontrados 269 (59,3%) corazones macroscópica y microscópicamente normales².

El reconocimiento preciso de individuos con mayor riesgo inmediato de MSC aun es una cuestión en abierto. Muchos factores (adquiridos o congénitos; estructurales, funcionales o genéticos) están relacionados a un aumento en el riesgo de MSC, sin embargo aisladamente no consiguen indicar cuando una persona estará en el nivel máximo de ese tipo de riesgo. La actividad física vigorosa (6 METS o más) puede aumentar potencialmente el riesgo de eventos cardiovasculares agudos, sin embargo la rareza de los eventos relacionados al ejercicio da una indicación clara de que es necesario un substrato cardíaco específico adicional, según la declaración conjunta de la *American Heart Association* y *American College of Sports Medicine*³.

En otras palabras, la naturaleza aparentemente aleatoria de un evento cardiovascular agudo ejemplifica bien que el mecanismo patofisiológico típico de la MSC no parece ser un gatillo en sincronismo con un substrato arritmogénico estático, para que tenga comienzo una taquicardia ventricular (TV) o fibrilación. Por el contrario, la inestabilidad eléctrica sería dinámica, lo que explicaría la baja probabilidad de que haya un gatillo específico asociado a un substrato cardíaco apropiado⁴.

¿Como medir, entonces, la dinámica de la inestabilidad eléctrica? Durante las últimas décadas, fueron realizados diversos estudios en que se probaron formas distintas de medir esa inestabilidad eléctrica cardíaca (o algún equivalente válido) a partir de una secuencia de latidos de ECG. Tales estudios, de modo general, utilizaron dos abordajes principales: (1) cuantificar como la variable medida estaría relacionada a la propensión a arritmias futuras, y (2) evaluar con que rapidez el miocardio se recompone después de una arritmia eléctrica pequeña (por ejemplo, extrasístole) y las consecuencias de eso sobre el pronóstico futuro.

Esos abordajes son semejantes a primera vista, pero tal conclusión no es real. Con base en el vocabulario usual de arritmias clínicas, en el cual prevención primaria y secundaria

significan, respectivamente, prevención antes y después de un evento cardiovascular, podríamos designar a la primera como una *inestabilidad primaria a arritmias* y la última como una *inestabilidad secundaria a arritmias*. Entre las medidas clínicas de inestabilidad primaria, podríamos enumerar la prolongación del QT, dispersión del QT, Potenciales Tardíos y Microalternancia de la Onda T (*T-wave Alternans – TWA*). Turbulencia de la Frecuencia Cardíaca, por otro lado, sería una medida del grupo de inestabilidad secundaria.

Esta revisión destacará el papel de la TWA en el panorama actual de la estratificación de riesgo cardíaco. Debido a la vasta literatura sobre el tópico, esta revisión se dividirá en cuatro partes. Después de definir TWA y hacer una historia resumida de la misma, será retratado en la segunda parte su desempeño pronóstico en diferentes poblaciones. Una vez que la TWA es un examen que depende esencialmente de la tecnología, la tercera sección tejerá consideraciones sobre un aspecto crucial para el desempeño clínico de la TWA: los abordajes tecnológicos disponibles y sus consecuentes opciones de análisis y limitaciones. La cuarta parte explorará otros factores que pueden modular los valores e influenciar los exámenes de TWA.

Definición de TWA y histórico resumido

La llamada TWA es una oscilación de amplitud regular en la porción ST-T del trazado de ECG que ocurre con mitad de la frecuencia cardíaca. En otras palabras, las alteraciones de amplitud del ST-T se repiten a cada dos latidos, de forma que pueda ser creado un *gold standard* de amplitud con latidos pares y otro con latidos impares. Para fines didácticos, podemos resumir la historia cronológica de la investigación de TWA en tres fases distintas: la transición del foco de la investigación, de la TWA macroscópica a la TWA microscópica; el impacto de la TWA en microvoltios en los protocolos de estratificación de riesgo y en las políticas de salud; y el establecimiento de una base experimental sólida para los actuales descubrimientos clínicos sobre la TWA.

La TWA macroscópica (visual) viene siendo relatada desde los orígenes de la electrocardiología⁵, asociada siempre a un mal pronóstico y considerada un hallazgo raro, hasta la primera publicación del descubrimiento de la TWA invisible (microscópica) en la década de 1980⁶. Desde entonces, diversos grupos han estudiado la TWA, cada uno a su manera. Una consecuencia directa de eso fue la revisión publicada en 2005, listando más de 10 diferentes tecnologías para su evaluación⁷, sin embargo sus resultados aun quedaban restringidos a segmentos particulares de la comunidad de investigación cardiológica. El paso siguiente – cuando la TWA obtuvo la atención de los cardiólogos clínicos, además de los investigadores en cardiología – sucedió al comienzo del siglo XXI, con la publicación de evidencias de que la TWA conseguiría reducir el número medio de desfibriladores automáticos implantables (CDI) necesarios para conseguir de hecho salvar una vida⁸.

A aquella altura, la alternancia de la duración del potencial de acción intracardíaca (APD-alternans) también venía siendo intensamente estudiada a lo largo de los años. En 2002, fueron obtenidas evidencias de que la APD-alternans era el

primer eslabón en una progresión ordenada de estándares de oscilación de amplitud cada vez más complejos, hasta una fibrilación ventricular (FV) durante una isquemia⁹, y también de que APD-alternans atriales fueron registradas, consistentemente, antes de la transición de un flutter atrial para una fibrilación atrial¹⁰. Además de eso, se descubrió que la alternancia de la TWA y del APD estaban asociadas una a otra en estudios experimentales¹¹, pero hasta entonces no había evidencia de que esa relación se mantuviese aun en contextos clínicos.

La tercera fase de la investigación de TWA se inició con la solución de ese rompecabezas clínico. Primero, se demostró que pacientes con cardiomiopatía y TV inducible o test positivo de TWA tenían repolarización más heterogénea (tanto en el epicardio como en el endocardio) que aquellos sin TV inducible o test negativo de TWA¹². Más tarde, la TWA fue relacionada de forma consistente a la APD-alternans endocárdica y epicárdica, de forma que era siempre necesario un número mínimo de lugares con APD-alternans para que la TWA fuese medida con éxito en la superficie del cuerpo, sin embargo las APD-alternans solas no siempre estaban relacionadas a la TWA en la superficie corporal¹³.

Actualmente, la TWA se presenta como un equivalente clínico válido de la APD-alternans, ésta, a su vez, un importante marcador de inestabilidad eléctrica cardíaca. El lector interesado puede dirigirse a diversas publicaciones sobre los mecanismos de la génesis de la APD-alternans y su relación con el substrato cardíaco arritmogénico^{4,14-17}. Esos fundamentos experimentales agregan valor al desempeño de la estratificación por la TWA en diferentes poblaciones clínicas, revisados en la sección siguiente.

TWA y estratificación de riesgo cardíaco

Enfermedades cardíacas coronarias o isquémicas

El segundo *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial* (Estudio Multicéntrico sobre Implantación de Desfibrilador Automático Implantable) - MADIT-2 trajo evidencias convincentes sobre una reducción de la mortalidad con uso del CDI. Sus hallazgos mostraron una reducción global de 31% en el riesgo de mortalidad en pacientes post infartados con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) $\leq 30\%$, no importando si los pacientes estaban en niveles más avanzados de la enfermedad, así definidos a través de la clase funcional NYHA y nivel de nitrógeno urea en la sangre (reducción de 28-35%, independiente del riesgo basal de mortalidad en los subgrupos)¹⁸.

En 2003, los *American Centers for Medicare and Medicaid Services* (Centros Americanos de Servicios de la Medicare y Medicaid) - CMS decidieron cubrir los costos del tratamiento profiláctico con CDI para pacientes del tipo MADIT-2 y duración del QRS > 120 ms. En 2005, los CMS expandieron la cobertura a todos los pacientes del tipo MADIT-2¹⁹, pero aun había preocupación con el costo beneficio de esa decisión y la necesidad de una mejor estratificación de riesgo²⁰.

La evaluación de la TWA en 177 pacientes del tipo MADIT-2 resultó en mejor desempeño de la estratificación de riesgo que el de la duración del QRS. Pacientes con QRS

Actualización Clínica

estrecho (QRS <120 ms) no estaban libres del riesgo de arritmias ventriculares sostenidas (TVS) durante seguimiento de 2 años (tasa de mortalidad= 14%, semejante a la del MADIT-2). Por otro lado, el grupo de pacientes con TWA normal registró apenas 2 muertes en el mismo período (tasa actuarial de mortalidad de 3,8%), mientras que el conjunto con TWA anormal tuvo una HR (hazard ratio) de 4,8 (P= 0,012) para mortalidad por cualquier causa, ajustada para la duración del QRS. En el MADIT-2 fueron necesarios 18 CDIs implantados para salvar una vida, sin embargo, con la estrategia de realización de exámenes de TWA, fueron necesarios apenas 7 CDIs para salvar 1 vida⁸.

Un estudio de cohorte prospectivo englobando 768 pacientes isquémicos con FEVI \leq 35% y sin TV sostenida anterior (51% recibieron CDIs), trajo evidencias fuertes de que los beneficios del CDI difieren de acuerdo al nivel de TWA, disminuyendo la mortalidad por cualquier causa (HR= 0,45, 95% CI= [0,27, 076], P= 0,003) de los pacientes con TWA no negativa (positiva o indeterminada), pero sin reducción de la mortalidad en el grupo con TWA negativa (HR= 0,85, 95% CI= [0,33, 2,20], P= 0,73). Además de eso, también fue demostrado que tales hallazgos se debieron en gran parte a la reducción de la mortalidad arrítmica. Con relación a la eficacia de la terapia por CDI, fueron necesarios 9 CDIs para salvar 1 vida en un período de 2 años en los pacientes con TWA no negativa, sin embargo fueron necesarios 76 CDIs para salvar 1 vida, en el mismo período, en el grupo con TWA negativa²¹.

Después de infarto agudo de miocardio

Con relación a la capacidad de prever eventos arrítmicos serios, en el contexto de una función cardíaca preservada después de infarto agudo de miocardio (IAM), un estudio prospectivo japonés (n= 1041; 79% hombres) descubrió que la TWA mostró un desempeño pronóstico semejante a estudios en poblaciones post IAM con FEVI deprimida. Los tests de TWA fueron realizados al menos 14 días post IAM, con 169 (17%) tests positivos, 747 (74%) negativos y 87 (9%) tests indeterminados, sensibilidad general y valor predictivo negativo de 81% y 99,6%, respectivamente, y en análisis multivariado HR= 19,7 - 95% CI= (5,5-70,4), P<0,0001 para eventos arrítmicos²².

El estudio REFINE (*Risk Estimation Following Infarction, Noninvasive Evaluation* – Estimativa de Riesgo Después de Infarto, Evaluación No Invasiva) evaluó el desempeño pronóstico del examen de tono autonómico y/o substrato eléctrico cardíaco en la identificación de pacientes con riesgo cardíaco más alto enseguida después de IAM.

Resumiendo, ningún parámetro aislado (TWA, turbulencia de la frecuencia cardíaca, sensibilidad barorrefleja), en evaluación realizada 2 a 4 semanas (fase aguda) después de IAM, predijo resultados con éxito. La mejor precisión diagnóstica en la fase no aguda (10 a 14 semanas) después de IAM fue obtenida combinando TWA anormal y turbulencia de la FC, más FEVI <50%. Ese indicador compuesto identificó correctamente dos tercios de todos los pacientes que sufrieron un ataque cardíaco, con sensibilidad de 55%, especificidad de 86% y valor predictivo negativo de 96%. Es importante notar que la TWA medida durante stress por ejercicio o en registros

de Holter presentó desempeño semejante, aunque hubiese sido evaluada en cada caso con una tecnología diferente.

En un análisis multivariado ajustado para edad, sexo, IAM anterior y diabetes, el indicador compuesto por Holter y TWA resultó en HR= 6,22 - 95% CI = (2,88 - 13,47), P<0,001, y la composición con TWA de ejercicio produjo HR = 5,08 - 95% CI = (2,17 - 11,89), P<0,001²³.

A diferencia de los hallazgos del REFINE, otro estudio sobre evaluación de la TWA en el período de 7 a 30 días después de IAM (n= 119) resultó en 17 (14%) tests indeterminados, 50 (42%) tests positivos, y 52 (44%) tests negativos. En un período de seguimiento de 3 a 23 meses, la TWA tuvo el mejor valor pronóstico entre los indicadores (TWA, potenciales tardíos, fracción de eyección): 14 de los 15 pacientes con eventos arrítmicos tuvieron TWA positiva, con la mejor sensibilidad y valor predictivo negativo entre todos los parámetros analizados (93% y 98%, respectivamente; posibilidad relativa (*relative hazard*) de 16,8, P= 0,006)²⁴.

La TWA se mostró muy eficiente como estratificador de riesgo en los pacientes post infarto del miocardio con FEVI \leq 30%, independiente el nivel de la enfermedad. De esta forma, como método no invasivo, puede ser una herramienta importante en la evaluación de los pacientes portadores de enfermedad isquémica.

Individuos aparentemente sanos y población en general

Adultos

La prevalencia de TWA fue evaluada en reposo y durante el ejercicio en sujetos aparentemente sanos (ninguno con medicación permanente), en un total de 48 individuos (edades 21-53 años, 29 hombres). Fueron excluidas enfermedades cardíacas funcionales y estructurales a través del histórico clínico y de evaluación por ECG de reposo y ejercicio, y ecocardiografía Doppler. Brotes transitorios de TWA fueron observados en 5 (10,4%) individuos. Fue registrada TWA sostenida en 2 (4,2%) sujetos, sin embargo apenas 1 (2,1%) se encuadró en todos los criterios de positividad, y ninguno de los 48 individuos desarrolló morbilidad por arritmia durante el seguimiento de 12-40 meses²⁵. Un estudio más amplio (110 sujetos sanos, 20-75 años, 76 hombres) fue publicado el mismo año, con 5 (5%) sujetos que tuvieron test positivo de TWA, 98 (89%) individuos con TWA negativa, y 7 (6%) con test indeterminado de TWA. Nuevamente, no fue registrada ninguna morbilidad o mortalidad por arritmia durante seguimiento de 32±15 meses²⁶.

Abajo de 18

La TWA fue evaluada en 100 voluntarios normales (8-17 años, sin historia de enfermedad cardíaca, con exámenes clínicos y ECG de reposo normales). El ruido excesivo perjudicó el registro adecuado de datos durante el ejercicio de 16 voluntarios y el reposo de otros 24 voluntarios, sin embargo todos los otros 76 voluntarios tuvieron TWA negativa en reposo. Nueve voluntarios (11% de los tests válidos) tuvieron alternancia sostenida, todos con frecuencias cardíacas iniciales más altas que los criterios adultos usuales: tuvieron variación de 120 a 158 lpm, mientras que el umbral usual de frecuencia cardíaca inicial es menor o igual a 110 lpm²⁷.

Población en general

Un subestudio del FINCAVAS (*Finnish Cardiovascular Study*) describió la evaluación de la TWA en una cohorte de 1.037 pacientes (61,4% hombres, 58 ± 13 años), extraída de una población general, todos encaminados para test de stress por ejercicio. Las indicaciones clínicas para el test de ejercicio incluían diagnóstico de enfermedad cardíaca coronaria (46%), vulnerabilidad a arritmia inducida por ejercicio (18%), evaluación de capacidad de trabajo cardíaco (19%), adecuación del tratamiento para enfermedad cardíaca coronaria (24%), levantamiento de perfil de paciente antes de operación invasiva (13%) y evaluación después de infarto de miocardio (10%). La TWA inducida por ejercicio, con punto de corte en $47 \mu\text{V}$ o $65 \mu\text{V}$, fue fuertemente predictora de MSC (RR = 2,9, P = 0,02 y RR = 7,4, P < 0,001, respectivamente), así como de muerte cardiovascular (RR = 2,6, P = 0,01 y RR = 6,0, P < 0,001), produciendo excelentes valores predictivos negativos, ambos próximos de 98%²⁸.

Atletas

Jugadores de fútbol aficionados con y sin prolapso de válvula mitral y sujetos sedentarios, pareados por edad (tres grupos de 20 individuos), no tuvieron ningún test positivo de TWA en protocolos normales de stress por ejercicio²⁹. TWA y estudios electrofisiológicos (EEF) también fueron realizados en atletas de competición profesionales, de diversos deportes, tanto sanos (n = 48) como con arritmias importantes, sin embargo sin patología arritmogénica (n = 52). Ningún atleta sano tuvo test positivo o algún evento durante seguimiento medio de 36 meses.

Por otro lado, 7 en 52 (13,5%) atletas con arritmias tuvieron test positivo de TWA, 5 de los cuales también tuvieron test positivo de EEF para TV y 1 positivo para taquicardia supraventricular grave (el otro se negó a hacer EEF). En el grupo de atletas arritmicos, los 42 tests negativos de TWA fueron también controlados por EEF negativa, con excepción de uno, específicamente en tratamiento con amiodarona. Entre tanto, este sujeto con TWA negativa/EEF positiva no tuvo ningún evento durante seguimiento de 25,3 meses³⁰.

Estudio reciente en atletas con arritmias ventriculares (n = 85, 61 hombres) enfatizó la buena correlación entre resultados de TWA y EEF en esa población. Números semejantes fueron descriptos para tests positivos de TWA (15 en 85, 18%), con menor frecuencia de tests negativos de TWA (57/85, 68%) y más tests indeterminados (13/85, 14%). Todos los atletas con TWA positiva tuvieron resultado de EEF positivo y todos los atletas con TWA negativa tuvieron resultado de EEF negativo. No se encontró alguna correlación entre resultados indeterminados de TWA y EEF. Con relación a la ocurrencia de eventos, atletas con TWA negativa no tuvieron ningún evento durante seguimiento medio de 30 meses, sin embargo 5 sujetos con TWA positiva, así como 2 sujetos con TWA indeterminada, relataron eventos en ese plazo³¹.

La TWA podrá volverse un buen estratificador de riesgo en individuos normales, sin embargo aun son necesarios estudios más profundos, con muestras de tamaños adecuados, para que se pueda contar con datos confiables respecto a estas poblaciones.

Metodologías analíticas de TWA

La TWA es un examen que depende esencialmente de la tecnología usada, una vez que las oscilaciones típicas de su amplitud (con magnitud del orden de pocos 1/50 mm en aumento normal de 10 mm/mV) están más allá de la resolución visual del médico. Como fue mencionado en la historia, hay diversas metodologías de evaluación de la TWA. Así, la elección de la metodología tendrá un impacto directo sobre los valores medidos y las limitaciones clínicas de la TWA, aunque los diferentes algoritmos de TWA tengan desempeño clínico semejante^{23,32}. Esta sección tiene la intención de resumir los conceptos básicos, además de distinguir las características y las limitaciones clínicas de las más relevantes metodologías desarrolladas para análisis de TWA. De esta forma, fueron considerados relevantes los dos únicos algoritmos de análisis de TWA disponibles comercialmente (método espectral y media modificada móvil) y las más semejantes metodologías de investigación (demodulación compleja y media intralátidos).

¿Como es medida la TWA?

Recordando la definición de TWA, el concepto básico es la frecuencia. Cuando está presente, la TWA ocurre siempre en la mitad de la frecuencia cardíaca o, en otras palabras, a una frecuencia de 0,5 ciclos por latido (cpl). Siempre que pensamos en detección automática de TWA, esta es la única información disponible *a priori*, ya que nadie sabe de antemano si estará presente o no, o cual parte del complejo ST-T se alternará, o aun que magnitud tendrá la alternancia registrada. Es muy parecido al hecho de sintonizar una estación de radio en el auto: sabemos la frecuencia de la radio que nos interesa, pero no podemos predecir si habrá alguna información relevante en ella, o apenas ruido.

A partir de esa característica distintiva de la TWA - frecuencia fija - pareció bastante lógico (o natural) que las primeras formas de análisis de TWA se hayan basado en el rastreo de esa frecuencia de 0,5 cpl. Ese abordaje actualmente es encontrado en el método espectral (SM) y en la demodulación compleja (CD).

Método espectral (SM - spectral method)

El SM mide fluctuaciones de la onda T a través de la computación de diferencias punto a punto entre 128 lugares equidistantes en el ST-T en una serie de 128 latidos consecutivos alineados (ya descartados los latidos ectópicos y con ruido)³³. En otras palabras, hay 128 tacogramas semejantes a aquellos usados en el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Después, son computados 128 espectros de frecuencia (de ahí el nombre de la metodología - SM), siendo calculada su media. El valor de la TWA es entonces evaluado en la frecuencia de 0,5 cpl (Fig.1). En 1994, fue publicada por la primera vez la adaptación de esa técnica a pacientes humanos³⁴. Desde entonces, es el método de análisis de TWA más usado, con la más amplia gama de aplicaciones.

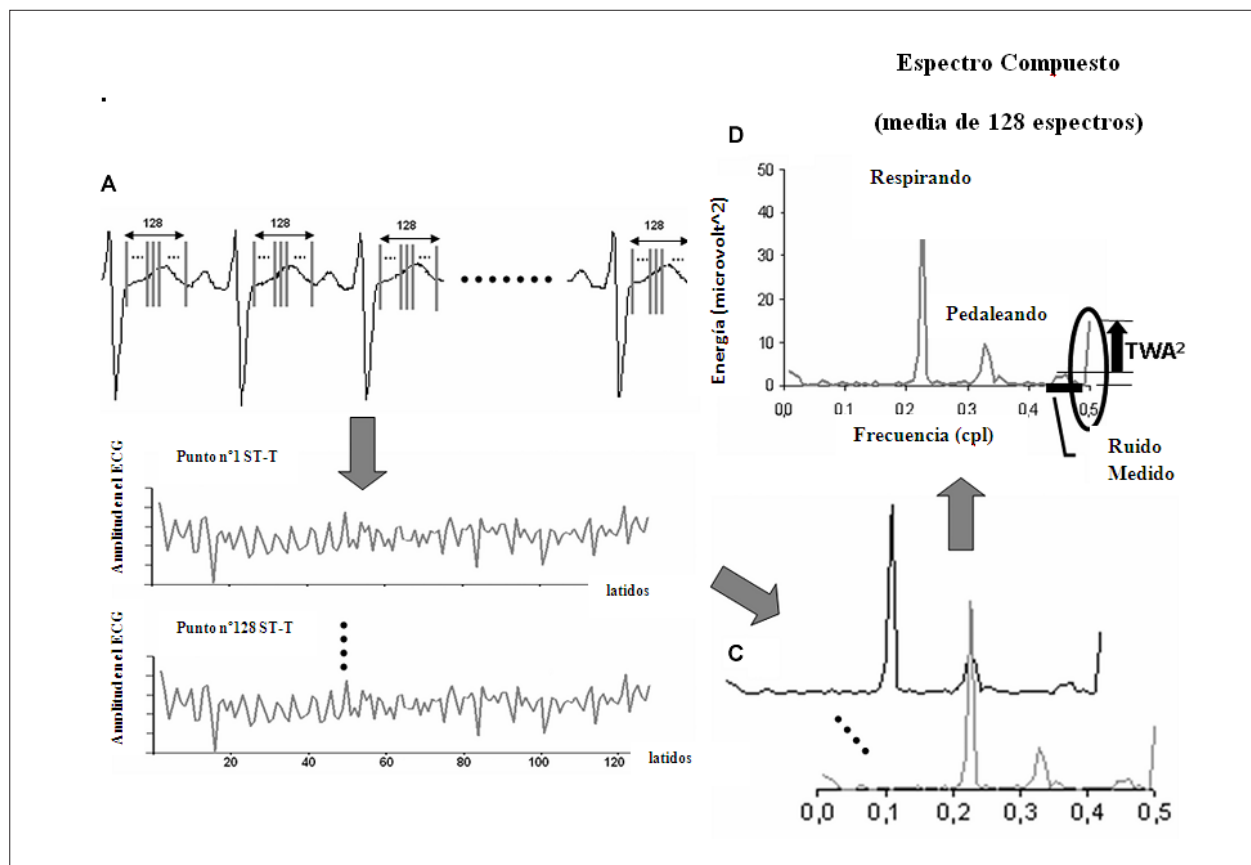


Figura 1 - Las cuatro etapas principales de la metodología SM. (1) Selección de 128 puntos equidistantes en el complejo ST-T de una serie de 128 latidos del ECG. (2) Descripciones gráficas de la variación de amplitud a lo largo de los 128 latidos del punto ST-T I al punto ST-T 128 (128 tacogramas). (3) Cada tacograma tiene su espectro calculado por la Transformada de Fourier, en un total de 128 espectros. (4) Es calculada la media de todos los 128 espectros para crear un espectro compuesto. De ese espectro compuesto, es calculada la energía de alternancia como siendo la energía en 0,5 cpl menos la media de la energía de ruido medida. La amplitud de TWA correspondiente es la raíz cuadrada de la energía de alternancia³⁵.

Demodulación compleja (CD – complex demodulation)

El método CD fue presentado más tarde que el SM³⁶, como un algoritmo alternativo. Básicamente este método evalúa solamente la energía en la vecindad, próxima de la frecuencia de alternancias de 0,5 cpl, al revés de calcular las fluctuaciones a lo largo de una amplia franja de frecuencias, como hace el SM.

A medida que el campo de investigación de TWA maduró, una nueva familia de algoritmos surgió, todos basados en la comparación de estándares de latidos. Ese abordaje actualmente es encontrado en la media modificada móvil (MMA) y en la media intraladidos.

Media modificada móvil (MMA – modified moving average)

La MMA crea, recursivamente, dos estándares (modelos) de latidos, a partir de cualquier secuencia de latidos válidos (siendo un *gold standard* asociado solamente a los latidos pares, y el otro a los latidos impares). Para explicitar cada uno de los estándares

de latidos el algoritmo iterativo es el siguiente: las diferencias de amplitud entre el *gold standard* actual (de latidos pares o impares) y el próximo latido válido (par o impar) son medidas a lo largo de diversos lugares equidistantes en el ST-T. Cada una de esas diferencias es dividida en X partes iguales (donde X puede ser 8, 16, 32 o 64) y la contribución del latido actual válido en la actualización del latido *gold standard* es entonces limitada a 1/X (llamado de factor de actualización o fracción limitante) de las diferencias entre modelo y latido (Fig.2). Finalmente, los valores de la TWA son mostrados cada 15 segundos, como la diferencia entre los dos estándares representativos (y continuamente actualizados) de los latidos pares y latidos impares³⁷.

Media intraladidos (IBA – intrabeat average)

El concepto y las características de la media intraladidos (IBA) son muy semejantes a aquellos presentados en el método MMA. Su marca distintiva es la repartición del complejo ST-T en tres intervalos de tiempo (T-inicial a T-pico – que incluye el segmento ST; T-pico a T-final; T-inicial a T-final) y la computación de valores distintos de la TWA para cada uno de ellos³⁹⁻⁴¹.

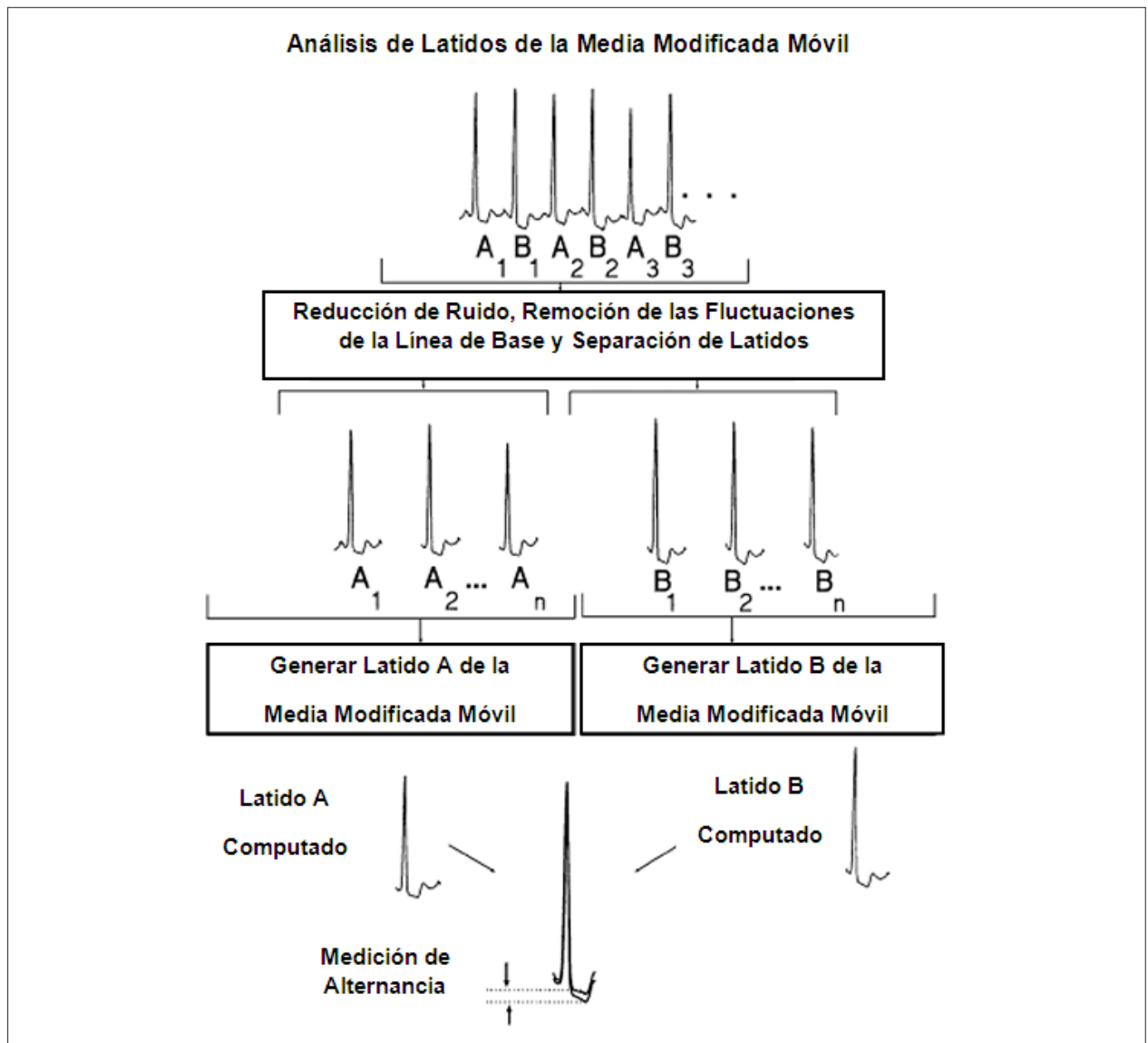


Figura 2 - Ilustración de las etapas principales del algoritmo MMA. Reproducida de la Figura 1 en Verrier RL et al (2003)³⁸.

Factores que Modulan la Twa

Alteraciones fisiológicas y patofisiológicas

Hallazgos iniciales obtenidos en estudios de Holter afirmaron que la magnitud de la TWA responde a fluctuaciones circadianas y alteraciones fisiológicas^{40,42,43}. Análisis multivariados de ECGs ambulatorios de 24 horas, registrados en pacientes de la base de datos del ensayo ATRAMI (*Autonomic Tone and Reflejos After Myocardial Infarction* – Tono Autonómico y Reflejos Después de Infarto de Miocardio), indicaron que niveles de TWA encima del percentil 75 a las 8:00 h de la mañana, o en la frecuencia cardíaca máxima (cerca de 47 μ V) fueron relacionados a posibilidades más altas de ataque cardíaco (FV documentada) o de muerte arrítmica durante el período de seguimiento (OR varió de 4,2 a 7,9, dependiendo de la derivación [electrodo]

y del período de tiempo)³⁸. Más tarde, Stein et al.⁴⁴ notaron que, en la media, los niveles más altos de TWA acompañaron el ciclo circadiano de aumento de riesgo de muerte súbita en pacientes con insuficiencia cardíaca. Además de eso, se descubrió que niveles de TWA encima de 47 μ V están asociados a riesgo aumentado de MSC.

Sobre procesos patológicos que afectan la magnitud de TWA, Shusterman et al.⁴⁰ demostraron un aumento en la magnitud de TWA precediendo el comienzo espontáneo de taquiarritmias ventriculares (TAV). Registros de Holter (n=59) con TAV espontánea fueron seleccionados del banco de datos del ensayo clínico ESVEM (*Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring* – Estudio Electrofisiológico versus Monitoreo Electrocardiográfico). Sus resultados muestran que la magnitud de la TWA aumentó continuamente de la línea basal hasta un pico de 25%, 10 minutos antes del

Actualización Clínica

evento. Investigadores del estudio TOVA (*Triggers of Ventricular Arrhythmias* – Gatillos de Arritmias Ventriculares) también verificaron la existencia de magnitud de TWA significativa antes del comienzo de arritmia, usando electrogramas⁴⁵. También fueron registradas alteraciones temporales de TWA post infarto durante los primeros 6 meses después de el evento, probablemente después de remodelado ventricular después de infarto agudo de miocardio⁴⁶. Eventualmente, la TWA en niveles patológicos fue fuertemente asociada a la denervación simpática cardíaca y a la actividad nerviosa simpática acelerada en pacientes con cardiomiopatía idiopática dilatada, en evaluación por examen con Iodo-123 (I-123) metayodobenzilguanidina (MIBG) y ecocardiograma⁴⁷.

Otros estudios investigaron los efectos de stress mental agudo (por recapitulación de recuerdos que indujeron enojo o por aritmética mental) sobre la TWA. Kop et al.⁴³ concluyeron que eso aumenta la amplitud de la TWA en pacientes con CDI, con enfermedad arterial coronaria documentada (n=23), en frecuencias cardíacas más bajas que las de los protocolos de ejercicio usados actualmente en la evaluación de TWA⁴³. Lampert et al.⁴⁸ no solamente registraron TWA aumentada debido a stress mental en pacientes con CDI (n=33), sino también descubrió que las alteraciones de la TWA se correlacionaron bien con alteraciones en la frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica y catecolaminas⁴⁸, en la misma línea de las evidencias anteriores que el stress mental altera tanto el largo de ciclo como la cesación de TV en pacientes con CDI sin isquemia⁴⁹.

Finalmente, algunas influencias externas también pueden afectar la TWA. Estimulación de la medula espinal (SCS) es usada actualmente en pacientes con angina no tratable y se supone que tenga un efecto antiarrítmico sobre el substrato arritmogénico. El estudio de los estándares de TWA para evaluar alteraciones en el substrato arrítmico indica que pacientes que originalmente tuvieron tests positivos de TWA de alta amplitud cuando el estimulador estaba desconectado, experimentaron un descenso de los valores de TWA (sin embargo, aun con test positivo de TWA) después de 2 horas de la SCS. Después de 24 horas de la SCS, todos los pacientes se volvieron TWA negativos. En esta muestra, todos los pacientes estaban ya en pleno tratamiento con betabloqueantes y ninguna alteración de la frecuencia cardíaca basal o de la conducción atrioventricular fue observada en tests consecutivos de TWA. Esos hallazgos sugieren un efecto de remodelado dependiente del tiempo sobre el substrato arritmogénico (evaluado por TWA) independiente de remoción simpática⁵⁰.

Otra influencia externa – shocks de CDI durante test de desfibrilación normal (n = 65 pacientes) – aumentó agudamente la magnitud de la TWA, mediada en parte por estimulación simpática⁴³. Además de eso, son necesarios estudios para

demostrar si ese aumento de la TWA puede ser asociado al mecanismo más común de muerte súbita en pacientes con CDI⁵¹, i.e., la disociación electromecánica post shock que sigue a una TV/FV tratada. Sobre este tópico, un aspecto clave a ser considerado es que problemas en el ciclo celular de calcio – ya asociados a la disfunción ventricular mecánica – son fuertemente relacionados la APD-alternans^{4,14,15,17}.

Consideraciones finales

El papel pronóstico de la TWA en la estratificación de riesgo clínico es cada vez más claro, pero aun crea algunas controversias. Por un lado, la literatura actualmente disponible presenta fuertes evidencias de un buen desempeño pronóstico (notablemente, su valor predictivo negativo) en poblaciones clínicas específicas, tales como enfermedad cardíaca isquémica, después de IAM, cardiomiopatía no isquémica. La TWA también igualaría, o tendría exactitud pronóstica superior al EEF en otras poblaciones (por ex., atletas con arritmias). Por otro lado, el valor clínico de la evaluación de TWA aun es asunto para investigación más profunda en muchos de los sus aspectos, particularmente: otras poblaciones clínicas de relevancia (p. ej., Chagas) deben ser estudiadas; otros protocolos de estudio (p. ej., comparaciones entre la TWA en Holter y la TWA inducida por esfuerzo o estrés farmacológico) deben ser incluidos; los tecnicismos de cada metodología de medición de TWA deben ser considerados correctamente en los protocolos clínicos a ser delineados.

Los próximos pasos en la creación de nuevos protocolos y aplicaciones, en la exploración más profunda de las posibilidades clínicas de la TWA, o en el llenado de las lagunas actuales en la base de conocimiento de la TWA, siguen una dirección: médicos e investigadores deben explotar mejor las características tecnológicas de las diversas tecnologías disponibles para evaluación de la TWA disponibles – cada una con sus propios puntos fuertes y debilidades – conscientes del hecho de que los valores de TWA obtenidos responden la diversos otros factores además de medicaciones.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiamiento

El presente estudio no tuvo fuentes de financiamiento externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

1. Rubart D, Zipes P. Mechanisms of sudden cardiac death. *J Clin Invest* 2005;115:2305–2315.
2. Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other nonischemic causes of sudden cardiac death. *Heart* 2006;92:316–320.
3. Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, et al. Exercise and acute cardiovascular events: Placing the risks into perspective: A scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology - In collaboration with the American College of Sports Medicine. *Circulation* 2007;115:2358–2368.
4. Weiss JN, Karma A, Shiferaw Y, et al. From pulsus to pulseless: The saga of cardiac alternans. *Circ Res* 2006;98:1244–1253.
5. Hering HE. Experimentelle studien an saugtieren uber das elektrocardiogram. *Zeitschrift fur experimentelle Pathologie und Therapie* 1909;7:363–378.
6. Adam DR, Akselrod S, Cohen RJ. Estimation of ventricular vulnerability to fibrillation through T-wave time series analysis. *Comput Cardiol* 1981;8:307–310.
7. Martínez JP, Olmos S. Methodological principles of T wave alternans analysis: A unified framework. *IEEE Trans Biom Eng* 2005;52:599–613.
8. Bloomfield DM, Steinman RC, Namerow PB, et al. Microvolt T-wave alternans distinguishes between patients likely and patients not likely to benefit from implanted cardiac defibrillator therapy: A solution to the multicenter automatic defibrillator implantation trial (MADIT) II conundrum. *Circulation* 2004;110:1885–1889.
9. Nearing BD, Verrier RL. Progressive increases in complexity of T-wave oscillations herald ischemia-induced ventricular fibrillation. *Circ Res* 2002;91:727–732.
10. Narayan SM, Bode F, Karasik PL, et al. Alternans of atrial action potentials during atrial flutter as a precursor to atrial fibrillation. *Circulation* 2002;106:1968–1973.
11. Pastore JM, Girouard SD, Laurita KR, et al. Mechanism linking T-wave alternans to the genesis of cardiac fibrillation. *Circulation* 1999;99:1385–1394.
12. Chauhan VS, Downar E, Nanthakumar K, et al. Increased ventricular repolarization heterogeneity in patients with ventricular arrhythmia vulnerability and cardiomyopathy: A human in vivo study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290:79–86.
13. Selvaraj RJ, Picton P, Nanthakumar K, et al. Endocardial and epicardial repolarization alternans in human cardiomyopathy evidence for spatiotemporal heterogeneity and correlation with body surface T-wave alternans. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:338–346.
14. Wilson LD, Wan X, Rosenbaum DS. Cellular alternans: A mechanism linking calcium cycling proteins to cardiac arrhythmogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1080:216–234.
15. Clusin WT. Mechanisms of calcium transient and action potential alternans in cardiac cells and tissues. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H1–H10.
16. Fish JM, Antzelevitch C. Cellular mechanism and arrhythmogenic potential of T-wave alternans in the brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:301–308.
17. Hayashi H, Shiferaw Y, Sato D, et al. Dynamic origin of spatially discordant alternans in cardiac tissue. *Biophys J* 2007;92:448–460.
18. Zareba W, Piotrowicz K, McNitt S, et al. Implantable cardioverter-defibrillator efficacy in patients with heart failure and left ventricular dysfunction (from the MADIT II Population). *Am J Cardiol* 2005;95:1487–1491.
19. Centers for Medicare and Medicaid Services. NCD for implantable automatic defibrillators. Publication Number 100-3, Manual Section Number 20-4, Version 3, Implementation Date: Jan 27, 2005. Available at: <http://www.cms.hhs.gov/mcd/viewncd.asp?ncdid=20.4&ncdversion=3&basket=ncd%3A20%2E4%3A3%3AImplantable+Automatic+Defibrillators>. Accessed March 13, 2007.
20. Chan PS, Stein K, Chow T, et al. Cost-effectiveness of a microvolt T-wave alternans screening strategy for implantable cardioverter-defibrillator placement in the MADIT-II-eligible population. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:112–121.
21. Chow T, Kereiakes DJ, Bartone C, et al. Microvolt Twave alternans identifies patients with ischemic cardiomyopathy who benefit from implantable cardioverter defibrillator therapy. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:50–58.
22. Ikeda T, Yoshino H, Sugi K, et al. Predictive value of microvolt T-wave alternans for sudden cardiac death in patients with preserved cardiac function after acute myocardial infarction results of a collaborative cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2268–2274.
23. Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP, et al. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction - the refine study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2275–2284.
24. Ikeda T, Sakata T, Takami M, et al. Combined assessment of T-wave alternans and late potentials used to predict arrhythmic events after myocardial infarction – a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:722–730.
25. Weber S, Tillmanns H, Waldecker B. Prevalence of T wave alternans in healthy subjects. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26[Pt.II]:49–52.
26. Grimm W, Liedtke J, Muller H-H. Prevalence of potential noninvasive arrhythmia risk predictors in healthy, middleaged persons. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003;8:37–46.
27. Cheung MMH, Davis AM, Cohen RJ, et al. T wave alternans threshold in normal children. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:424–427.
28. Nieminen T, Lehtimäki T, Viik J, et al. T-wave alternans predicts mortality in a population undergoing a clinically indicated exercise test. *Eur Heart J* 2007;28:2332–2337.
29. Koutlianos NA, Kouidi EJ, Metaxas TI, et al. Non-invasive cardiac electrophysiological indices in soccer players with mitral valve prolapse. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11:435–441.
30. Furlanello F, Galanti G, Manetti P, et al. Microvolt Twave alternans as predictor of electrophysiological testing results in professional competitive athletes. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2004;9:201–206.
31. Inama G, Pedrinazzi C, Durin O, et al. Microvolt T-wave alternans for risk stratification in athletes with ventricular arrhythmias: Correlation with programmed ventricular stimulation. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2008;13:14–21.
32. Cox V, Patel M, Kim J, et al. Predicting arrhythmia-free survival using spectral and modified-moving average analyses of T-wave alternans. *Pac Clin Electrophysiol* 2007;30:352–358.
33. Smith JM, Clancy EA, Valeri CR, et al. Electrical alternans and cardiac electrical instability. *Circulation* 1988;77:110–121.
34. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, et al. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1994;330:235–241.4.
35. García E de V. T-wave alternans: reviewing the clinical performance, understanding limitations, characterizing methodologies. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2008; 13 (4): 401-20.
36. Nearing BD, Verrier RL. Personal computer system for tracking cardiac vulnerability by complex demodulation of the T wave. *J Appl Physiol* 1993;74:2606–2612.
37. Nearing BD, Verrier RL. Modified moving average analysis of T-wave alternans to predict ventricular fibrillation with high accuracy. *J Appl Physiol* 2002;92:541–549.
38. Verrier RL, Nearing BD, La Rovere MT, et al. Ambulatory electrocardiogram-based tracking of T-wave alternans in postmyocardial infarction patients to assess risk of cardiac arrest or arrhythmic death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:705–711.
39. Shusterman V, Goldberg A. Tracking repolarization dynamics in real-life data. *J Electrocardiol* 2004;37:180–186.
40. Shusterman V, Goldberg A, London B. Upsurge in T-wave alternans and nonalternating repolarization instability precedes spontaneous initiation of ventricular tachyarrhythmias in humans. *Circulation* 2006;113:2880–2887.

Actualización Clínica

41. Lampert R, Soufer R, McPherson CA, et al. Implantable cardioverter-defibrillator shocks increase T-wave alternans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:1–6.
42. Verrier RL, Nearing BD, Kwaku KF. Noninvasive sudden death risk stratification by ambulatory ECG-based T-wave alternans analysis: Evidence and methodological guidelines. *Ann Noninv Electrocardiol* 2005;10:110–120.
43. Kop WJ, Krantz DS, Nearing BD, et al. Effects of acute mental stress and exercise on T-wave alternans in patients with implantable cardioverter defibrillators and controls. *Circulation* 2004;109:1864–1869.
44. Stein PK, Sanghavi D, Domitrovich PP, et al. Ambulatory ECG-based T-wave alternans predicts sudden cardiac death in high-risk post-MI patients with left ventricular dysfunction in the EPHEUS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008 Jun 12 [Epub ahead of print] doi: 10.1111/j.1540-8167.2008.01225.x.
45. Aroundas AA, Albert CM, Cohen RJ, et al. Utility of implantable cardioverter defibrillators electrograms to estimate repolarization alternans preceding a tachyarrhythmic event. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:594–597.
46. Oliveira MM, Fiarresga A, Pelicano N, et al. Temporal variations in microvolt T-wave alternans testing after acute myocardial infarction. *Ann Noninv Electrocardiol* 2007;12:98–103.
47. Harada M, Shimizu A, Murata M, et al. Relation between microvolt-level T-wave alternans and cardiac sympathetic nervous system abnormality using iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003;92:998–1001.
48. Lampert R, Shusterman V, Burg MM, et al. Effects of psychologic stress on repolarization and relationship to autonomic and hemodynamic factors. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:372–377.
49. Lampert R, Jain D, Burg MM, et al. Destabilizing effects of mental stress on ventricular arrhythmias in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation* 2000;101:158–164.
50. Ferrero P, Castagno D, Massa R, et al. Spinal cord stimulation affects T-wave alternans in patients with ischaemic cardiomyopathy: A pilot study. *Europace* 2008;10:506–508.
51. Mitchell LB, Pineda EA, Titus JL, et al. Sudden death in patients with implantable cardioverter defibrillators – the importance of post-shock electromechanical dissociation. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1323–1328.