

Arritmias ventriculares y nuevo síndrome coronario agudo en pacientes con infarto y dispersión del intervalo QT prolongado

MSc. Dr. Fernando Rodríguez González^a, MSc. Dr. Elibet Chávez González^b✉, Dr. CM. Wilfredo de J. Machín Cabrera^c, Dr. Luis M. Reyes Hernández^d, Dra. Vielka González Ferrer^b

^a Servicio de Cardiología. Hospital Universitario "Arnaldo Milián Castro". Villa Clara, Cuba.

^b Servicio de Electrofisiología Cardíaca Clínica y Estimulación. Cardiocentro "Ernesto Che Guevara". Villa Clara, Cuba.

^c Servicios Clínicos. Hospital Militar "Comandante Manuel Fajardo". Villa Clara, Cuba.

^d Servicio de Cardiología. Hospital Universitario "Celestino Hernández Robau". Villa Clara, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 16 de julio de 2012

Aceptado: 25 de septiembre de 2012

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

iQT: intervalo QT

ECG: electrocardiograma

SCA: síndrome coronario agudo

IMA: infarto miocárdico agudo

TV: taquicardia ventricular

EV: extrasístolia ventricular

Versiones On-Line:

Español - Inglés

✉ E Chávez González
Calle 70 N° 6718, entre 67 y 69
Guanajay, CP 32200
La Habana, Cuba.
Correo electrónico:
elibet@capiro.vcl.sld.cu

RESUMEN

Introducción y objetivo: La isquemia miocárdica aumenta la dispersión del intervalo QT del electrocardiograma, ya que en estas circunstancias la duración del potencial de acción disminuye en la zona del insulto isquémico, al crear una dispersión de la repolarización. La rápida sucesión de alteraciones iónicas y metabólicas locales crea situaciones favorecedoras en la génesis de arritmias ventriculares durante la isquemia. El objetivo fue determinar la asociación de la dispersión del intervalo QT corregido prolongado, en el síndrome coronario agudo, con las arritmias ventriculares y la ocurrencia de un nuevo episodio agudo de enfermedad coronaria.

Método: Se estudiaron 194 pacientes con infarto miocárdico agudo, a los cuales se les midió la duración del intervalo QT en un electrocardiograma de 12 derivaciones y se corrigió por la frecuencia cardíaca en cada una de esas derivaciones; asimismo se calculó la dispersión de dicho intervalo. Se tomó en cuenta la evolución electrocardiográfica de estos pacientes relacionada con la aparición de arritmias ventriculares y de un nuevo síndrome coronario agudo a los 30 días de seguimiento.

Resultados: Entre los pacientes que presentaron una dispersión prolongada del intervalo QT, prevalecieron los fallecidos con fibrilación ventricular (7 casos) para un 7,5 % y sólo 2 enfermos (2,2 %), que presentaron esta arritmia, egresaron vivos. Se observó un nuevo síndrome coronario agudo en 17 pacientes con dispersión del QT prolongado, contra 8 con dispersión del QT normal.

Conclusiones: Las extrasístoles ventriculares constituyeron la arritmia más observada en los pacientes con dispersión del intervalo QT normal y la fibrilación ventricular, la más observada en los pacientes con dispersión del intervalo QT prolongado. La mayor cantidad de pacientes que presentaron un nuevo síndrome coronario agudo tenían un intervalo QT corregido prolongado.

Palabras clave: Intervalo QT, Síndrome Coronario Agudo, Infarto Agudo de Miocardio

Ventricular arrhythmias and new acute coronary syndrome in patients with infarction and prolonged QT dispersion

ABSTRACT

Introduction and Objective: Myocardial ischemia increases QT dispersion in the electrocardiogram because, in these circumstances, the action potential duration decreases in the ischemic insult area by creating a dispersion of repolarization. The rapid succession of local metabolic and ionic alterations creates favorable situations in the genesis of ventricular arrhythmias during ischemia. The objective was to determine the association of the prolonged QTc dispersion, in the acute coronary syndrome, with ventricular arrhythmias and the recurrence of acute coronary disease.

Method: A total of 194 patients with acute myocardial infarction were studied. The QT interval duration was measured in a 12-lead electrocardiogram and it was corrected for heart rate in each of these leads. The dispersion of the interval was also assessed. It was taken into account the electrocardiographic evolution of these patients in relation to the occurrence of ventricular arrhythmias and a new acute coronary syndrome in a 30-day follow-up.

Results: Among the patients who had a prolonged QT dispersion, there was a prevalence of the deceased due to ventricular fibrillation (7 cases) for 7.5%, and only 2 patients (2.2%) who suffered from this arrhythmia were discharged alive. A new acute coronary syndrome was found in 17 patients with prolonged QT dispersion, versus 8 patients with normal QT dispersion.

Conclusions: Ventricular extrasystoles was the most common arrhythmia in patients with normal QT dispersion, and ventricular fibrillation was the most common in patients with prolonged QT dispersion. Most patients who had a new acute coronary syndrome had a prolonged QTc.

Key words: QT interval, Acute Coronary Syndrome, Acute Myocardial Infarction

INTRODUCCIÓN

La isquemia miocárdica aumenta la dispersión del intervalo QT (iQT) del electrocardiograma (ECG), ya que en estas circunstancias la duración del potencial de acción disminuye en la zona del proceso isquémico y se produce un acortamiento de este intervalo en las derivaciones afectadas en el ECG. En el síndrome coronario agudo (SCA), la dispersión de la repolarización está determinada por la influencia de la descarga simpática y los cambios hemodinámicos y electrofisiológicos que acontecen en el tejido cardíaco secundarios a la isquemia¹.

La reducción de oxígeno y substratos metabólicos que ocurren durante la isquemia y la necrosis miocárdica, inician una rápida sucesión de alteraciones iónicas y metabólicas locales, las que modifican de forma desigual las propiedades electrofisiológicas celulares de los diferentes subtipos de tejido y crean situaciones favorecedoras en la génesis de arritmias ventriculares.

Las arritmias por reentrada en el infarto miocárdico agudo (IMA) dependen, por tanto, de estas diferencias

regionales, los trastornos en la conducción del impulso, la duración de los períodos refractarios y los potenciales de acción; además de las ya conocidas diferencias entre el miocardio indemne, isquémico y sus zonas necróticas. La dispersión del iQT es superior en pacientes con IMA que en los que tienen angina, el aumento de los valores de dispersión se asocia con una mayor probabilidad de arritmias letales y riesgo de muerte, relacionándose con ello cifras superiores a 80 ms. La trombólisis exitosa suele estar asociada con menor dispersión del iQT, esta reducción de la dispersión del tiempo de repolarización ventricular puede ser un mecanismo beneficioso con relación al riesgo de arritmias malignas generado por la utilización de la terapéutica trombolítica, que se suma a los ya bien demostrados índices de disminución de la mortalidad y frecuencia de reinfarcto en estos pacientes².

La reperfusión exitosa exhibe un substrato eléctrico más estable que cuando persiste la oclusión, por lo que la dispersión del iQT, sus consecuencias sobre la estabilidad eléctrica y el pronóstico del paciente

después del IMA, dependen de la recanalización de la arteria relacionada con el infarto, así como de su sitio, magnitud de la oclusión y tamaño del infarto; por tanto, tienen menor incidencia de arritmias los pacientes que quedan mejor reperfundidos³.

Disímiles investigaciones reflejan la importancia pronóstica de la dispersión de la repolarización ventricular, primeramente demostrada en los SCA con elevación del segmento ST y posteriormente en aquellos sin elevación de dicho segmento; lo que presagia la aparición de arritmias ventriculares malignas y muerte súbita, así como el riesgo de reaparición de un nuevo SCA, tanto a corto como a largo plazo. Dentro de los predictores electrocardiográficos independientes de muerte súbita, además de la dispersión del iQT, se señalan la presencia de taquicardia ventricular no sostenida (TVNS, [taquicardia ventricular no mantenida]), la taquicardia ventricular sostenida (TVS, [taquicardia ventricular mantenida]) e inducible mediante estudio electrofisiológico, la alternancia de la onda T y la variabilidad de la frecuencia cardíaca, entre otros. La presencia de extrasistolia ventricular (EV) es cuestionable, su valor depende de la frecuencia de aparición, del estado de acoplamiento, su morfología y la asociación a deterioro de la función ventricular y demás marcadores de riesgo del ECG⁴⁻⁷.

Este trabajo se realizó para determinar la asociación de la dispersión del intervalo QT corregido prolongado en el SCA con las arritmias ventriculares; así como su asociación con un nuevo episodio agudo de enfermedad coronaria.

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, relacionado con el comportamiento de la dispersión del iQT en 237 pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital "Celestino Hernández Robau" con el diagnóstico de SCA, durante el período de enero de 2010 a junio de 2011.

La muestra (no intencionada) quedó conformada por 194 casos, tras haberse analizado los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión

- Pacientes que ingresaron en la UCI con el diagnóstico de SCA.

Criterios de exclusión

- Pacientes ingresados en la UCI con otro diagnóstico y que durante su estadía en sala presentaron un

SCA.

- Concentración sérica de $K \leq 3,5$ mEq/L.
- Tratamiento con fármacos antiarrítmicos que modifican el iQT.
- Trastornos del ritmo o conducción, como el Síndrome de Wolff-Parkinson-White, los bloqueos aurículo-ventriculares completos, el ritmo de marcapasos, la fibrilación auricular, el *flutter* auricular y la EV o auricular frecuentes previas al SCA.
- Canalopatías previas.
- Alteraciones propias del ECG: menos de 7 derivaciones útiles para la medición, deficiente nitidez del trazado.
- Mortalidad de causa no cardiovascular.

Obtención del ECG y medición del iQT

A cada paciente se le practicó un ECG de 12 derivaciones a 25 mm/s y ganancia estándar, tomados con un equipo Cardiocid (ICID, Cuba). Para cumplimentar la investigación se realizó la lectura del iQT del primer ECG posterior al inicio de los síntomas del síndrome coronario agudo.

El iQT fue medido manualmente desde el comienzo del complejo QRS hasta el final de la onda T, definido como el punto de regreso de la onda T a la línea isoeléctrica, o el nadir entre la onda T y la onda U, cuando ésta estaba presente. Para obtener el valor del iQT corregido, según la frecuencia cardíaca, se utilizó la fórmula de Bazett⁸. En la práctica, la dispersión de este intervalo puede ser definida como la diferencia entre el iQT corregido máximo y el iQT corregido mínimo, determinados en un ECG estándar de 12 derivaciones, aunque existen diversos métodos para realizar su medición. Se consideró como valor normal hasta 50 ms⁹ y como dispersión del iQT prolongado, ≥ 50 ms.

Se tomó en cuenta la evolución electrocardiográfica de los pacientes relacionada con la aparición de arritmias ventriculares: EV, TVNS, TVS y fibrilación ventricular (FV).

Se tuvo en cuenta el estado del paciente al egreso y la ocurrencia de un nuevo SCA durante los primeros 30 días posteriores al alta que haya requerido ingreso nuevamente.

RESULTADOS

La tabla 1 representa la distribución de los pacientes con dispersión del iQT normal, según los tipos de arritmias ventriculares y su estado al egreso. En los pacientes con dispersión no patológica de la repolari-

Tabla 1. Dispersión del iQT normal, según el estado del paciente al egreso y los tipos de arritmias ventriculares.

| Arritmias Ventriculares | Estado al egreso. | | | | Total | |
|-------------------------|-------------------|------|-------|------|-------|------|
| | Fallecidos | | Vivos | | Nº | % |
| | Nº | % | Nº | % | | |
| FV | 2 | 33,3 | 4 | 66,7 | 6 | 5,9 |
| TVS | 1 | 25,0 | 3 | 75,0 | 4 | 4,0 |
| TVNS | 2 | 33,3 | 4 | 66,7 | 6 | 5,9 |
| EV | 0 | 0,0 | 9 | 100 | 9 | 8,9 |
| Ninguna | 3 | 3,9 | 73 | 96,1 | 76 | 75,2 |
| Total | 8 | 7,9 | 93 | 92,1 | 101 | 100 |

$p = 0.005; X^2 = 14,645$

Tabla 2. Dispersión del iQT prolongado, según el estado del paciente al egreso y los tipos de arritmias ventriculares.

| Arritmias Ventriculares | Estado al egreso | | | | Total | |
|-------------------------|------------------|------|-------|------|-------|------|
| | Fallecidos | | Vivos | | Nº | % |
| | Nº | % | Nº | % | | |
| FV | 7 | 77,7 | 2 | 22,3 | 9 | 9,7 |
| TVS | 2 | 25,0 | 6 | 75,0 | 8 | 8,6 |
| TVNS | 1 | 12,5 | 8 | 87,5 | 9 | 9,7 |
| EV | 1 | 9,0 | 10 | 91,0 | 11 | 11,8 |
| Ninguna | 4 | 7,0 | 52 | 93,0 | 56 | 60,2 |
| Total | 15 | 16,1 | 78 | 83,9 | 93 | 100 |

$p = 0.000; X^2 = 29,664$

zación, igual número de casos presentaron FV y TVNS con 6 pacientes para un 5,9 %; además, en estas enfermedades, existió la misma cantidad de fallecidos (2 enfermos), lo que representa un 33,3 % por arritmia. Para los casos con TVS (4, que representa un 4 %), se registró una sola defunción (que constituye la cuarta parte). La totalidad de los casos con EV (9) fueron egresados vivos. De forma general se registraron un total de 8 decesos para un 7,9 % y 93 egresados vivos, lo que representó el 92,1 %.

En la tabla 2, donde se distribuyen a los pacientes con dispersión del iQT prolongado, se encontró que a pesar de que también prevalecieron los egresados vivos (78 de 93), para un 83,9 %, el comportamiento no fue similar si se analiza de acuerdo al tipo de arrit-

mias. Prevalecieron los fallecidos con FV, 7 casos, que representaron el 77,7 % de las muertes en pacientes con esta arritmia, y sólo 2 de los enfermos (el 22,3 % restante), egresaron vivos. Se presentaron 8 enfermos con TVS (8,6 %), de los cuales 2 casos (25,0 %) fallecieron. De los 9 pacientes con TVNS (9,7 % del total), sólo 1 falleció (9,0 % del total de TVNS), así como ocurrió en 1 de los 11 casos (9,0 %) con EV.

Durante la evolución, desde su egreso hasta los primeros 30 días del alta hospitalaria, se evidenció una asociación estadística significativa entre las variables dispersión del iQT y la presencia de un nuevo SCA ($p = 0.015$). El 14,6 % de los pacientes presentaron un nuevo SCA (25 casos); de ellos, 17 (9,9 %) manifestaron dispersión de la repolarización prolongada. Otros 61 (35,7 %) padecieron igual trastorno, por lo que suman un total de 78 (45,6 %); mientras que en los que tenían dispersión normal, sólo 8 pacientes (4,7 %) sufrieron un nuevo episodio isquémico agudo, de un total de 93 (54,4 %) con este tipo de dispersión del iQT (Tabla 3).

DISCUSIÓN

En un artículo publicado recientemente¹⁰, se estudiaron 6.355 pacientes que sufrieron un SCA sin elevación del ST, los que presentaron isquemia persistente y taquicardia ventricular (TV) tuvieron un elevado riesgo de muerte súbita cardíaca (7,8 % vs. 0,9 %, $p < 0.001$) e infarto de miocardio (15,4 % vs. 6,2 %, $p < 0.001$), frente a los que no presentaron estas complicaciones. Dentro del estudio se identificaron los que sufrieron de TVNS ($n = 1.978$; 31,2 %); en ausencia de isquemia, la presencia de esta arritmia no se asoció a un aumento del riesgo de muerte súbita (3,0 % vs. 2,3 %, $p = 0.206$)¹⁰.

La FV fue la arritmia de mayor letalidad en el estudio de Machín y colaboradores¹¹ (16 % del total de casos con dispersión prolongada), seguido de la TV, observada en el 5 % de la muestra.

Tabla 3. Dispersión del iQTc, según la aparición de un nuevo síndrome coronario agudo.

| Dispersión del iQTc | Nuevo síndrome coronario agudo | | | | Total | |
|---------------------|--------------------------------|------|-----|------|-------|------|
| | Sí | | No | | Nº | % |
| | Nº | % | Nº | % | | |
| Normal | 8 | 4,7 | 85 | 49,7 | 93 | 54,4 |
| Prolongado | 17 | 9,9 | 61 | 35,7 | 78 | 45,6 |
| Total | 25 | 14,6 | 146 | 85,4 | 171 | 100 |

$p = 0.015$; $X^2 = 5,915$; OR: 3,97; IC 95 % (1,75-9,01)

El significado pronóstico de la ectopia ventricular sigue siendo controversial hasta nuestros días. Numerosos investigadores han subrayado que los predictores más eficaces son: la frecuencia de aparición superior a 10 por hora, el intervalo de acoplamiento ultracorto, los complejos multiformes, bigeminados y las salvas de tres o más latidos; fundamentalmente cuando están presentes más de una de estas características y asociados a los otros predictores de muerte súbita^{5,12}.

Jiménez-Candil¹³, en su investigación publicada en *Journal of Electrocardiology*, expuso un tiempo promedio de realización del ECG, a partir del primer síntoma, de 118 min; el cual presentó el mayor valor de dispersión en el 69 % de los casos; en el resto de los pacientes se registró en otra toma realizada en las siguientes 48 horas. En estos pacientes el riesgo de arritmias ventriculares malignas se asoció fuertemente a la mortalidad (Área bajo la curva COR: 0,77; $p < 0.001$). Asimismo, Ashikaga y colaboradores¹⁴ estudiaron a 7 pacientes que presentaron arritmias ventriculares como complicación de una angioplastia coronaria, 6 de ellos presentaron TV polimórfica y 1, monomórfica. La polimórfica degeneró rápidamente en FV en 5 casos. Las arritmias aparecieron durante la oclusión coronaria en 4 enfermos y en 3, durante la reperfusión. La dispersión del iQT antes del procedimiento fue registrada en 40 ± 9 ms y después del intervencionismo se constató en 86 ± 19 ms ($p < 0.001$).

Resulta curioso que las arritmias se asociaron a la mortalidad, tanto en los casos con dispersión normal como prolongada. La primera arista de esta observación es que los enfermos con dispersión del iQT prolongado aportaron la mayor carga letal, con una proporción casi de 2 a 1; el segundo punto de vista es

que la dispersión de la repolarización no es la única responsable de la génesis y el mantenimiento de las arritmias malignas en el contexto isquémico agudo, y el tercer señalamiento se sustenta en que las arritmias ventriculares, sin tener en cuenta su sustrato electrofisiológico, constituyen un factor pronóstico adverso en el SCA^{5,15}; esto pudiese explicar la asociación de las arritmias a la mortalidad en los casos sin dispersión de la repolarización. Está bien demostrado el papel de las células de Purkinje en el origen de arritmias ventriculares debido a su naturaleza automática o por actividad desencadenada (mecanismo focal), las que son responsables del ritmo idioventricular o de la mayoría de las TV monomórficas¹⁶⁻²¹.

En el trabajo de Perkdemir²² se demostró la relación entre la dispersión del iQT (mayor de 40 ms) con la aparición de un nuevo SCA y la mortalidad, a pesar de presentar un ECG inicial normal. Entre los resultados obtenidos por Machín y colaboradores¹¹ se evidenció que el reinfarcto prevaleció en el 26 % de los pacientes estudiados y en el 86 % de estos, cursó con dispersión prolongada del iQT, con una asociación altamente significativa ($p = 0.009$).

Jiménez-Candil¹³ expuso que la dispersión de la repolarización o sólo la prolongación del iQT estaba asociada a la ocurrencia de un nuevo SCA no fatal dentro de los tres meses subsiguientes al ingreso (OR: 3,5; 95 % IC: 1,6-7,5; $p = 0.001$). En la propia investigación el autor añadió que a diferencia de lo comunicado tras un infarcto de miocardio transmural, el impacto pronóstico negativo del iQT prolongado en el SCA sin elevación del segmento ST, no se tradujo en un mayor riesgo de muerte súbita, presumiblemente debido a arritmias ventriculares, sino en un incremento de la incidencia de nuevos cuadros coronarios agudos. Este

mismo autor en otro estudio expuesto en la *International Journal of Cardiology*²³ obtuvo una significativa elevada incidencia de fallecidos o angina, dentro de los primeros 28 días posteriores al alta, en pacientes con iQT prolongado y prueba de estrés positiva ($p = 0.023$).

La investigación sólo reconoció la asociación que existió entre el desarrollo de complicaciones y sucesos adversos, pero no evaluó variables que pudiesen predecir si estas asociaciones estuvieron en relación con el grado de reperfusión o permeabilidad alcanzado por la vasculatura coronaria afectada y responsable del SCA, por lo que ello deberá constituir el punto de partida de investigaciones futuras.

CONCLUSIONES

La extrasistolia ventricular y la FV fueron las arritmias más observadas en los pacientes con dispersión del iQT normal y con dispersión del iQT prolongado, respectivamente. La mayor cantidad de pacientes que presentaron un nuevo síndrome coronario agudo tenían una dispersión del iQT corregido prolongado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gómez JE, Pava LF, Perafán P, Badiel M, Villegas MF, Arana C, *et al.* Isquemia miocárdica y prolongación del intervalo QT. *Acta Méd Colomb.* 2006; 31(1):40-6.
2. López NH, Grupi C, Dina CH, de Gois AF, Hajjar LA, Ayub B, *et al.* Análise da dispersão do intervalo QT em pacientes com infarto agudo do miocárdio: efeito da reperfusão coronariana. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(2):91-8.
3. Jiménez-Candil J, González Matas JM, Cruz González I, Hernández Hernández J, Martín A, Pabón P, *et al.* Pronóstico hospitalario del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST determinado por una nueva escala de riesgo integrada por variables electrocardiográficas obtenidas al ingreso. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(7):851-5.
4. Jiménez Candil J, Luengo CM. Intervalo QT e isquemia miocárdica aguda: viejas promesas, nuevas evidencias. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(6):561-3.
5. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, *et al.* Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(3):e1-e47.
6. Jiménez-Candil J, Hernández-Hernández J, Agüero VL, Martín A, Martín F, Moríñigo JL, *et al.* Early reduction of QT dispersion after primary percutaneous intervention in ST-segment elevation acute myocardial infarction. Mechanisms and clinical implications. *Cardiology.* 2009;113(3):172-9.
7. Chow T, Kereiakes DJ, Bartone C, Booth T, Schloss EJ, Waller T, *et al.* Prognostic utility of microvolt T-wave alternans in risk stratification of patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(9):1820-7.
8. Bazett HC. An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart.* 1920;11:353-70.
9. Mirvis MD, Goldberger LA. Electrocardiografía. En: Braunwald E. *Tratado de Cardiología.* 7ma ed. Madrid: Elsevier; 2006. p. 107-49.
10. Harkness J, Morrow D, Braunwald E, Ren F, López-Sendon J, Bode C, *et al.* Myocardial Ischemia and Ventricular Tachycardia on Continuous Electrocardiographic Monitoring and Risk of Cardiovascular Outcomes after Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome (from the MERLIN-TIMI 36 Trial). *Am J Cardiol.* 15;108(10):1373-81.
11. Machín WJ, Pérez JL, Olivera LO, Polanco F, Rodríguez JM, Fabelo CJ. Dispersión del Intervalo QT Corregido en la evolución de pacientes con Síndromes Coronarios Agudos. *CorSalud [Internet].* 2011 [citado 15 Sept 2012];3(2):70-7. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/cors/sumario/2011/v3n2a11/intervalo.htm>
12. Myerburg RJ, Castellanos A. Parada cardíaca y muerte súbita cardíaca. En: Braunwald E. *Tratado de Cardiología.* 7ma ed. Vol. 2. Madrid: Elsevier; 2006. p. 1087-128.
13. Jiménez-Candil J, Cruz González IC, González Matas JM, Albarrán C, Pabón P, Moríñigo JL, *et al.* Short- and long-term prognostic value of the corrected QT interval in the non-ST elevation acute coronary syndrome. *J Electrocard.* 2007;40(2):180-7.
14. Ashikaga T, Nishizaki M, Arita M, Yamawake N, Kishi Y, Numano F, *et al.* Increased QTc dispersion predicts lethal ventricular arrhythmias complicating coronary angioplasty. *Am J Cardiol.* 1998;82(6):814-6.
15. Buxton AE. Risk stratification for sudden death in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm.* 2009;6(6):836-47.
16. Scheinman M. Role of the His-Purkinje system in the genesis of cardiac arrhythmia. *Heart Rhythm.* 2009;6(7):1050-8.

17. Oosterhoff P, Tereshchenko LG, van der Heyden MA, Ghanem RN, Fetisov BJ, Berger RD, et al. Short-term variability of repolarization predicts ventricular tachycardia and sudden cardiac death in patients with structural heart disease: A comparison with QT variability index. *Heart Rhythm*. 2011; 8(10):1584-90.
18. Jie X, Trayanova NA. Mechanisms for initiation of reentry in acute regional ischemia phase 1B. *Heart Rhythm*. 2010;7(3):379-86.
19. Piccini JP, Berger JS, Brown DL. Early sustained ventricular arrhythmias complicating acute myocardial infarction. *Am J Med*. 2008;121(9):797-804.
20. Trayanova NA, Constantino J, Gurev V. Models of stretch-activated ventricular arrhythmias. *J Electrocardiol*. 2010;43(6):479-85.
21. Tice BM, Rodríguez B, Eason J, Trayanova N. Mechanistic investigation into the arrhythmogenic role of transmural heterogeneities in regional ischaemia phase 1A. *Europace*. 2007;9 Suppl 6: vi46-58.
22. Pekdemir M, Karaca I, Cevik Y, Yanturali S, Ilkay E. The diagnostic value of QT dispersion for acute coronary syndrome in patients presenting with chest pain and nondiagnostic initial electrocardiograms. *Mt Sinai J Med*. 2006;73(5):813-7.
23. Jiménez-Candil J, Diego M, Cruz González I, González Matas JM, Martín F, Pabón P, et al. Relationship between the QTc interval at hospital admission and the severity of the underlying ischaemia in low and intermediate risk people studied for acute chest pain. *Int J Cardiol*. 2008;126 (1):84-91. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/hipertension_arterial/completo.pdf

Ventricular arrhythmias and new acute coronary syndrome in patients with infarction and prolonged QT dispersion

Fernando Rodríguez González^a, MD, MSc, Elibet Chávez González^b✉, MD, MSc, Wilfredo de J. Machín Cabrera^c, MD, PhD, Luis M. Reyes Hernández^d, MD, and Vielka González Ferrer^b, MD

^a Cardiology Service. Arnaldo Milián Castro University Hospital. Villa Clara, Cuba.

^b Clinical Cardiac Electrophysiology and Pacing Service. Cardiocentro “Ernesto Che Guevara”. Villa Clara, Cuba.

^c Clinical Services. Comandante Manuel Fajardo Military Hospital. Villa Clara, Cuba.

^d Cardiology Service. Celestino Hernández Robau University Hospital. Villa Clara, Cuba.

Este artículo también está disponible en español

ARTICLE INFORMATION

Received: July 16, 2012

Accepted: September 25, 2012

Authors have no competing interests

Acronyms

ECG: electrocardiogram

ACS: acute coronary syndrome

AMI: acute myocardial infarction

VT: ventricular tachycardia

VE: ventricular extrasystole

On-Line versions:

[Spanish - English](#)

✉ E Chávez González
Calle 70 N° 6718, entre 67 y 69
Guanajay, CP 32200
La Habana, Cuba.
E-mail address:
elibet@capiro.vcl.sld.cu

ABSTRACT

Introduction and objective: Myocardial ischemia increases QT dispersion in the electrocardiogram because, in these circumstances, the action potential duration decreases in the ischemic insult area by creating a dispersion of repolarization. The rapid succession of local metabolic and ionic alterations creates favorable situations in the genesis of ventricular arrhythmias during ischemia. The objective was to determine the association of the prolonged QTc dispersion, in the acute coronary syndrome, with ventricular arrhythmias and the recurrence of acute coronary disease.

Method: A total of 194 patients with acute myocardial infarction were studied. The QT interval duration was measured in a 12-lead electrocardiogram and it was corrected for heart rate in each of these leads. The dispersion of the interval was also assessed. It was taken into account the electrocardiographic evolution of these patients in relation to the occurrence of ventricular arrhythmias and a new acute coronary syndrome in a 30-day follow-up.

Results: Among the patients who had a prolonged QT dispersion, there was a prevalence of the deceased due to ventricular fibrillation (7 cases) for 7.5%, and only 2 patients (2.2%) who suffered from this arrhythmia were discharged alive. A new acute coronary syndrome was found in 17 patients with prolonged QT dispersion, versus 8 patients with normal QT dispersion.

Conclusions: Ventricular extrasystoles was the most common arrhythmia in patients with normal QT dispersion, and ventricular fibrillation was the most common in patients with prolonged QT dispersion. Most patients who had a new acute coronary syndrome had a prolonged QTc.

Key words: QT interval, Acute Coronary Syndrome, Acute Myocardial Infarction

Arritmias ventriculares y nuevo síndrome coronario agudo en pacientes con infarto y dispersión del intervalo QT prolongado

RESUMEN

Introducción y objetivo: La isquemia miocárdica aumenta la dispersión del intervalo QT del electrocardiograma, ya que en estas circunstancias la duración del potencial de acción disminuye en la zona del insulto isquémico, al crear una dispersión de la repolarización. La rápida sucesión de alteraciones iónicas y metabólicas locales crea situaciones favorecedoras en la génesis de arritmias ventriculares durante la isquemia. El objetivo fue determinar la asociación de la dispersión del intervalo QT corregido prolongado, en el síndrome coronario agudo, con las arritmias ventriculares y la ocurrencia de un nuevo episodio agudo de enfermedad coronaria.

Método: Se estudiaron 194 pacientes con infarto miocárdico agudo, a los cuales se les midió la duración del intervalo QT en un electrocardiograma de 12 derivaciones y se corrigió por la frecuencia cardíaca en cada una de esas derivaciones; asimismo se calculó la dispersión de dicho intervalo. Se tomó en cuenta la evolución electrocardiográfica de estos pacientes relacionada con la aparición de arritmias ventriculares y de un nuevo síndrome coronario agudo a los 30 días de seguimiento.

Resultados: Entre los pacientes que presentaron una dispersión prolongada del intervalo QT, prevalecieron los fallecidos con fibrilación ventricular (7 casos) para un 7,5 % y sólo 2 enfermos (2,2 %), que presentaron esta arritmia, egresaron vivos. Se observó un nuevo síndrome coronario agudo en 17 pacientes con dispersión del QT prolongado, contra 8 con dispersión del QT normal.

Conclusiones: Las extrasístoles ventriculares constituyeron la arritmia más observada en los pacientes con dispersión del intervalo QT normal y la fibrilación ventricular, la más observada en los pacientes con dispersión del intervalo QT prolongado. La mayor cantidad de pacientes que presentaron un nuevo síndrome coronario agudo tenían un intervalo QT corregido prolongado.

Palabras clave: Intervalo QT, Síndrome Coronario Agudo, Infarto Agudo de Miocardio

INTRODUCTION

Myocardial ischemia increases QT interval dispersion in the electrocardiogram (ECG), as in these circumstances the action potential duration decreases in the area of the ischemic process and a shortening of this interval in the ECG affected leads is produced. In acute coronary syndrome (ACS), the dispersion of repolarization is determined by the influence of sympathetic discharge as well as hemodynamic and electrophysiological changes that occur in cardiac tissue secondary to ischemia¹.

The reduction of oxygen and metabolic substrates that occur during ischemia and myocardial necrosis, trigger a rapid succession of local metabolic and ionic abnormalities that unevenly modify the cell electrophysiological properties of the different tissue subtypes and create favorable conditions in the genesis of ventricular arrhythmias.

The reentrant arrhythmias in acute myocardial in-

farction (AMI) are dependent, therefore, on these regional differences, disturbances in impulse conduction, duration of refractory periods and action potentials in addition to the already known differences between intact and ischemic myocardium, and its necrotic areas. The QT interval dispersion is higher in patients with AMI than in those with angina. Increase of dispersion values is associated with an increased likelihood of lethal arrhythmias and death risk, with figures above 80 ms related to it. Successful thrombolysis is often associated with smaller QT interval dispersion. This reduction in time dispersion of ventricular repolarization can be a beneficial mechanism with relation to the risk of malignant arrhythmias generated by the use of thrombolytic therapy, which is added to the already well demonstrated decreased rates of mortality and frequency of reinfarction in these patients².

Successful reperfusion shows a more stable sub-

trate than when occlusion persists, so that QT interval dispersion, its effects on the electrical stability and patient prognosis after myocardial infarction, depend on the recanalization of the infarct-related artery, its site, extent of the occlusion and infarct size. Therefore, better reperfused patients have lower incidence of arrhythmias³.

Different investigations reflect the prognostic significance of ventricular repolarization dispersion, first demonstrated in ACS with ST segment elevation and later in those without ST elevation, which portends the onset of malignant ventricular arrhythmias and sudden death, and the risk of recurrence of a new ACS, both in short and long terms. Among electrocardiographic independent predictors of sudden death, besides QT interval dispersion, the following are also noted: presence of nonsustained ventricular tachycardia (NSVT), sustained ventricular tachycardia (SVT) and inducible ventricular tachycardia by electrophysiological study, T wave alternans and heart rate variability. The presence of ventricular extrasystole (VE) is questionable; its value depends on the frequency of occurrence, the state of coupling, morphology and association with impaired ventricular function and other ECG risk markers⁴⁻⁷.

This study was performed to determine the association of the prolonged QTc dispersion in ACS with ventricular arrhythmias, and its association with a new acute event of coronary disease.

METHOD

A descriptive and retrospective study, related to the behavior of QT dispersion in 237 patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU) of Celestino Hernández Robau Hospital with the diagnosis of ACS, was conducted during the period January 2010 to June 2011.

The (unintentional) sample was made up of 194 cases, after having reviewed the inclusion and exclusion criteria.

Inclusion criteria

- Patients admitted to the ICU with a diagnosis of ACS.

Exclusion criteria

- Patients admitted to the ICU with another diagnosis and during their stay in the unit they had an ACS.
- K serum concentration ≤ 3.5 mEq / L.
- Treatment with antiarrhythmic drugs that modify

QT interval.

- Rhythm or conduction disorders, such as Wolff-Parkinson-White, complete atrioventricular blocks, the pacemaker rhythm, atrial fibrillation, atrial flutter and frequent ventricular or atrial extrasystoles previous to ACS.
- Previous channelopathies.
- Typical ECG changes: less than 7 useful leads for measurement, poor trace definition.
- Mortality for non-cardiovascular cause.

Obtaining ECG and QT interval measurement

Each patient underwent a 12-lead ECG at 25 mm / s and standard gain, measured with a Cardiocid equipment (ICID, Cuba). To complete the research, the QT reading of the first ECG after onset of symptoms of acute coronary syndrome was conducted.

The QT interval was measured manually from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave, defined as the point of return of the T wave to the isoelectric line, or the nadir between the T wave and U-wave, when it was present. The Bazet formula⁸ was used to obtain the QTc value according to the heart rate. In practice, the dispersion of this interval can be defined as the difference between the maximum QTc and minimum QTc, as determined in a standard 12-lead ECG, although there are various methods for measuring them. Up to 50 ms was considered normal value⁹ and ≥ 50 ms as prolonged QT dispersion.

The electrocardiographic evolution of patients related with the occurrence of ventricular arrhythmias was taken into account: VE, NSVT, SVT and ventricular fibrillation (VF).

The patient's condition at discharge and the occurrence of a new ACS during the first 30 days after discharge that required rehospitalization were also taken into account.

RESULTS

Table 1 shows the distribution of patients with normal QT interval dispersion, according to the types of ventricular arrhythmias and their status at discharge. In patients with no pathological dispersion of repolarization, an equal number of cases presented VF and NSVT with 6 patients for a 5.9%, in addition, in these illnesses, there was the same amount of deaths (2 patients), representing a 33.3% for arrhythmia. For cases with SVT (4, representing 4%), there was one

Table 1. Normal QT interval dispersion, according to the patient's status at discharge and types of ventricular arrhythmias.

| Ventricular Arrhythmias | Status at discharge | | | | Total | |
|-------------------------|---------------------|------|-------|------|-------|------|
| | Diseased | | Alive | | Nº | % |
| | Nº | % | Nº | % | | |
| VF | 2 | 33,3 | 4 | 66,7 | 6 | 5,9 |
| SVT | 1 | 25,0 | 3 | 75,0 | 4 | 4,0 |
| NSVT | 2 | 33,3 | 4 | 66,7 | 6 | 5,9 |
| VE | 0 | 0,0 | 9 | 100 | 9 | 8,9 |
| None | 3 | 3,9 | 73 | 96,1 | 76 | 75,2 |
| Total | 8 | 7,9 | 93 | 92,1 | 101 | 100 |

$p = 0.005$; $X^2 = 14,645$

Table 2. Dispersión del iQT prolongado, según el estado del paciente al egreso y los tipos de arritmias ventriculares.

| Arritmias Ventriculares | Status at discharge | | | | Total | |
|-------------------------|---------------------|------|-------|------|-------|------|
| | Diseased | | Alive | | Nº | % |
| | Nº | % | Nº | % | | |
| VF | 7 | 77,7 | 2 | 22,3 | 9 | 9,7 |
| SVT | 2 | 25,0 | 6 | 75,0 | 8 | 8,6 |
| NSVT | 1 | 12,5 | 8 | 87,5 | 9 | 9,7 |
| VE | 1 | 9,0 | 10 | 91,0 | 11 | 11,8 |
| None | 4 | 7,0 | 52 | 93,0 | 56 | 60,2 |
| Total | 15 | 16,1 | 78 | 83,9 | 93 | 100 |

$p = 0.000$; $X^2 = 29,664$

death (which accounts for the fourth part). All the cases with VE (9) were discharged alive. Generally there were a total of 8 deaths for 7.9% and 93 patients were discharged alive, representing 92.1%.

In Table 2, where patients with prolonged QT dispersion are distributed, it was found that although patients discharged alive prevailed (78 of 93), for a 83.9%, the behavior was not similar when analyzed according to the type of arrhythmia. Deceased patients with FV prevailed, 7 cases, accounting for 77.7% of deaths in patients with this arrhythmia, and only 2 (the remaining 22.3%), were discharged alive. There were 8 patients with SVT (8.6%), of which 2 cases (25.0%) died. Of the 9 patients with NSVT (9.7% of total), only 1 died (9.0% of total NSVT) just like it

occurred in 1 of the 11 cases (9.0%) with VE.

During evolution, from discharge to the first 30 days of hospital discharge, a statistically significant association between the QT interval dispersion variables and the presence of a new ACS ($p = 0.015$) was shown. 14.6% of patients had a new ACS (25 cases), of which 17 (9.9%) showed prolonged repolarization dispersion. Other 61 (35.7%) suffered from the same disorder, making a total of 78 (45.6%), while in those with normal dispersion, only 8 patients (4.7%) had a new acute ischemic event, of a total of 93 (54.4%) with this type of QT interval dispersion (Table 3).

DISCUSSION

In a recently published article¹⁰, 6355 patients who suffered a non-ST- elevation ACS were studied. Those with persistent ischemia and ventricular tachycardia (VT) had a high risk of sudden cardiac death (7.8% vs. 0.9%, $p < 0.001$) and myocardial infarction (15.4% vs. 6.2%, $p < 0.001$) compared to those without these complications. Within the study, those who suffered from NSVT were identified ($n = 1978$, 31.2%), in the absence of ischemia,

the presence of this arrhythmia was not associated with an increased risk of sudden death (3.0% vs. 2.3%, $p = 0.206$)¹⁰.

VF was the most lethal arrhythmia in the study of Machin et al.¹¹ (16% of all cases with prolonged dispersion), followed by VT, observed in 5% of the sample.

The prognostic significance of ventricular ectopia remains controversial to this day. Numerous researchers have emphasized that the most effective predictors are: frequency of occurrence of more than 10 per hour, the ultrashort coupling interval, multiform and bigeminal complexes, and runs of three or more beats, mainly when more than one of these characteristics are present and associated with other predictors of

Table 3. QTc dispersion, according to the appearance of a new acute coronary syndrome.

| QTc dispersion | New acute coronary syndrome | | | | Total | |
|----------------|-----------------------------|------|-----|------|-------|------|
| | Yes | | No | | Nº | % |
| | Nº | % | Nº | % | | |
| Normal | 8 | 4,7 | 85 | 49,7 | 93 | 54,4 |
| Prolonged | 17 | 9,9 | 61 | 35,7 | 78 | 45,6 |
| Total | 25 | 14,6 | 146 | 85,4 | 171 | 100 |

$p = 0.015$; $X^2 = 5,915$; OR: 3,97; IC 95 % (1,75-9,01)

sudden death^{5,12}.

Jiménez-Candil¹³, in a research published in Journal of Electrocardiology, gave an average time of 118 min for ECG completion from the first symptom, which had the highest value of dispersion in 69% of cases, in the remaining patients it was recorded in another measurement on the following 48 hours. In these patients, the risk of malignant ventricular arrhythmias was strongly associated with mortality (area under the ROC curve: 0.77, $p < 0.001$). Also, Ashikaga *et al.*¹⁴ studied 7 patients who had ventricular arrhythmias as a complication of coronary angioplasty, 6 of them had polymorphic VT, and 1 monomorphic VT. In 5 cases, the polymorphic VT quickly degenerated into VF. Arrhythmias appeared during coronary occlusion in 4 patients and in 3 of them during reperfusion. The QT interval dispersion before the procedure was recorded in 40 ± 9 ms and after angioplasty in 86 ± 19 ms ($p < 0.001$).

Interestingly, arrhythmias were associated with mortality, both in patients with normal and prolonged dispersion. The first edge of this observation is that patients with prolonged QT interval dispersion contributed with the most lethal cargo, with almost a 2 to 1 proportion, the second point of view is that the dispersion of repolarization is not the only responsible for the genesis and the maintenance of malignant arrhythmias in acute ischemic context, and the third aspect is based on the fact that ventricular arrhythmias, regardless of their electrophysiological substrate, constitute an adverse factor in the prognosis of ACS^{5,15}, and this might explain the association of arrhythmias with mortality in patients without dispersion of repolarization. The role of Purkinje cells in the origin of the ventricular arrhythmia due to its auto-

matic nature or triggered activity (focal mechanism) is well demonstrated, and they are responsible for idioventricular rhythm or for most monomorphic VT¹⁶⁻²¹.

In Perkdemir's²² work, the relationship between the QT interval dispersion (greater than 40 ms) with the occurrence of a new ACS and mortality was demonstrated, despite presenting a normal baseline ECG. Among the results obtained by Machin *et al.*¹¹ reinfarction was shown to prevail in 26% of patients studied and in 86% of these, it occurred with prolonged QT interval dispersion, with a highly significant association ($p = 0.009$).

Jiménez-Candil¹³ explained that the dispersion of repolarization or only QT interval prolongation was associated with the occurrence of a new nonfatal ACS within three months following admission (OR: 3.5; 95% CI: 1.6 - 7.5, $p = 0.001$). In this research, the author added that unlike what is reported after transmural myocardial infarction, the negative prognostic impact of prolonged QT interval in NSTEMI did not result in an increased risk of sudden death, presumably due to ventricular arrhythmias, but in an increase in the incidence of new acute coronary syndromes. The same author in another study published in the International Journal of Cardiology²³ obtained a significant high incidence of deaths or angina within the first 28 days after discharge in patients with prolonged QT interval and positive stress test ($p = 0.023$).

This research only recognized the existing association between the development of complications and adverse events, but did not assess variables that might predict whether these associations were in relation to the degree of reperfusion or patency achieved by the affected coronary vasculature and responsible for the ACS. Therefore, this must be the starting point for

future research.

CONCLUSIONS

Ventricular extrasystoles and VF were the most observed arrhythmias in patients with normal QT interval dispersion and with prolonged QT interval dispersion, respectively. Most patients who had a new acute coronary syndrome had a prolonged QTc dispersion.

REFERENCES

1. Gómez JE, Pava LF, Perafán P, Badiel M, Villegas MF, Arana C, *et al.* Isquemia miocárdica y prolongación del intervalo QT. *Acta Méd Colomb.* 2006; 31(1):40-6.
2. López NH, Grupi C, Dina CH, de Gois AF, Hajjar LA, Ayub B, *et al.* Análise da dispersão do intervalo QT em pacientes com infarto agudo do miocárdio: efeito da reperfusão coronariana. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(2):91-8.
3. Jiménez-Candil J, González Matas JM, Cruz González I, Hernández Hernández J, Martín A, Pabón P, *et al.* Pronóstico hospitalario del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST determinado por una nueva escala de riesgo integrada por variables electrocardiográficas obtenidas al ingreso. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(7):851-5.
4. Jiménez Candil J, Luengo CM. Intervalo QT e isquemia miocárdica aguda: viejas promesas, nuevas evidencias. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(6):561-3.
5. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, *et al.* Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(3):e1-e47.
6. Jiménez-Candil J, Hernández-Hernández J, Agüero VL, Martín A, Martín F, Moríñigo JL, *et al.* Early reduction of QT dispersion after primary percutaneous intervention in ST-segment elevation acute myocardial infarction. Mechanisms and clinical implications. *Cardiology.* 2009;113(3):172-9.
7. Chow T, Kereiakes DJ, Bartone C, Booth T, Schloss EJ, Waller T, *et al.* Prognostic utility of microvolt T-wave alternans in risk stratification of patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(9):1820-7.
8. Bazett HC. An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart.* 1920;11:353-70.
9. Mirvis MD, Goldberger LA. Electrocardiografía. En: Braunwald E. *Tratado de Cardiología.* 7ma ed. Madrid: Elsevier; 2006. p. 107-49.
10. Harkness J, Morrow D, Braunwald E, Ren F, López-Sendon J, Bode C, *et al.* Myocardial Ischemia and Ventricular Tachycardia on Continuous Electrocardiographic Monitoring and Risk of Cardiovascular Outcomes after Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome (from the MERLIN-TIMI 36 Trial). *Am J Cardiol.* 15;108(10):1373-81.
11. Machín WJ, Pérez JL, Olivera LO, Polanco F, Rodríguez JM, Fabelo CJ. Dispersión del Intervalo QT Corregido en la evolución de pacientes con Síndromes Coronarios Agudos. *CorSalud [Internet].* 2011 [citado 15 Sept 2012];3(2):70-7. Available at: <http://bvs.sld.cu/revistas/cors/sumario/2011/v3n2a11/intervalo.htm>
12. Myerburg RJ, Castellanos A. Parada cardíaca y muerte súbita cardíaca. En: Braunwald E. *Tratado de Cardiología.* 7ma ed. Vol. 2. Madrid: Elsevier; 2006. p. 1087-128.
13. Jiménez-Candil J, Cruz González IC, González Matas JM, Albarrán C, Pabón P, Moríñigo JL, *et al.* Short- and long-term prognostic value of the corrected QT interval in the non-ST elevation acute coronary syndrome. *J Electrocard.* 2007;40(2):180-7.
14. Ashikaga T, Nishizaki M, Arita M, Yamawake N, Kishi Y, Numano F, *et al.* Increased QTc dispersion predicts lethal ventricular arrhythmias complicating coronary angioplasty. *Am J Cardiol.* 1998;82(6):814-6.
15. Buxton AE. Risk stratification for sudden death in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm.* 2009;6(6):836-47.
16. Scheinman M. Role of the His-Purkinje system in the genesis of cardiac arrhythmia. *Heart Rhythm.* 2009;6(7):1050-8.
17. Oosterhoff P, Tereshchenko LG, van der Heyden MA, Ghanem RN, Fetters BJ, Berger RD, *et al.* Short-term variability of repolarization predicts ventricular tachycardia and sudden cardiac death in patients with structural heart disease: A comparison with QT variability index. *Heart Rhythm.* 2011; 8(10):1584-90.
18. Jie X, Trayanova NA. Mechanisms for initiation of reentry in acute regional ischemia phase 1B. *Heart Rhythm.* 2010;7(3):379-86.
19. Piccini JP, Berger JS, Brown DL. Early sustained ventricular arrhythmias complicating acute myocardial infarction. *Am J Med.* 2008;121(9):797-804.

20. Trayanova NA, Constantino J, Gurev V. Models of stretch-activated ventricular arrhythmias. *J Electrocardiol.* 2010;43(6):479-85.
21. Tice BM, Rodríguez B, Eason J, Trayanova N. Mechanistic investigation into the arrhythmogenic role of transmural heterogeneities in regional ischaemia phase 1A. *Europace.* 2007;9 Suppl 6: vi46-58.
22. Pekdemir M, Karaca I, Cevik Y, Yanturali S, Ilkay E. The diagnostic value of QT dispersion for acute coronary syndrome in patients presenting with chest pain and nondiagnostic initial electrocardiograms. *Mt Sinai J Med.* 2006;73(5):813-7.
23. Jiménez-Candil J, Diego M, Cruz González I, González Matas JM, Martín F, Pabón P, et al. Relationship between the QTc interval at hospital admission and the severity of the underlying ischaemia in low and intermediate risk people studied for acute chest pain. *Int J Cardiol.* 2008;126 (1):84-91. Available at: http://www.bvs.sld.cu/libros/hipertension_arterial/completo.pdf