



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Facultad de Medicina

**Mecanismos y consecuencias clínicas de los patrones electrocardiográficos de infarto agudo de miocardio con bloqueo de rama izquierda del haz de His.**

TESIS DOCTORAL presentada por **Eduard Solé González**

para optar al grado de Doctor.

Director y tutor: **Dr. Juan Cinca Cuscollola**

Barcelona, 2022



## AGRADECIMIENTOS

A Joan Cinca, tutor y director de la presente tesis doctoral, por la dedicación y el perfeccionismo, por sus críticas constructivas que mejoran todo lo que haces, por su perseverancia, por su papel de mentor en la investigación translacional y por su paciencia y honestidad. Ha sido un honor aprender de ti.

A todos los compañeros del Hospital de Sant Pau, donde me formé como cardiólogo y como persona. A todos los residentes con los que he coincidido, a los mayores porque me enseñaron y me ayudaron en las situaciones más difíciles, a los pequeños porque todavía me enseñan a enseñar. Ver crecer a aquellos residentes a los que has enseñado y protegido es y sigue siendo una de las ilusiones que permiten afrontar mi trabajo con una sonrisa.

A Miquel Vives, Jesús Álvarez y Mercedes Rivas por todos los momentos divertidos, o no tanto, que hemos vivido. Estoy convencido de que lograreis todo lo que os propongáis allí donde estéis porque realmente sois increíbles en todas las facetas.

A todos los que han hecho posible esta tesis doctoral: Esther, Gerard, Andreu, Xavi M., Dabit, J. Guerra, M. Soriano. A los compañeros de otros hospitales que han aportado los registros electrocardiográficos y han confiado en el proyecto.

A mi madre, mi padre, mis hermanos y toda mi familia por haberme educado en el respeto, la perseverancia y el buen hacer y por todo el amor que me han dado desde bien pequeño. Gracias a vosotros me he convertido en la persona que soy.

A Anna, la mujer a la que más quiero en el mundo y mi razón para ser feliz a diario, por haberme dado su apoyo incondicional durante todo el proceso. Sin tu ayuda no lo hubiera conseguido. Y a Joan y Albert, el motor a mil revoluciones de nuestras vidas y a los que queremos con locura.

## LISTADO DE ABREVIATURAS

ANAV: Arteria del nodo auriculo-ventricular.

ASA: Arteria septal anterior.

ATP: Adenosín trifosfato.

AVC: Accidente vascular cerebral.

BRIHH: Bloqueo de rama izquierda del haz de His.

CAG: Coronarioangiografía.

CD: Arteria coronaria derecha.

CK: Creatin kinasa.

CRM: Cardio-resonancia magnética.

CX: Arteria circunfleja.

DE: Desviación estándar.

DA: Arteria descendente anterior.

ECG: Electrocardiograma.

ERC: Enfermedad renal crónica.

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

IAM: Infarto agudo de miocardio.

IAMEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

IC: Insuficiencia cardíaca.

IMC: Índice de masa corporal.

LPM: Latidos por minuto.

ms: Milisegundos.

mV: Milivoltios.

NS: Nodo sino-atrial.

NAV: Nodo aurículo-ventricular.

OR: Odds ratio.

RDHH: Rama derecha del haz de His.

RIHH: Rama izquierda del haz de His.

RIQ: Rango intercuartílico.

SCA: Síndrome coronario agudo.

SCAEST: Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

VI: Ventrículo izquierdo.

# ÍNDICE

RESUMEN .....	9
SUMMARY .....	10
1. INTRODUCCIÓN .....	11
1.1. Cardiopatía isquémica y síndrome coronario agudo .....	11
1.2. Electrocardiograma en el diagnóstico de síndrome coronario agudo .....	12
1.2.1. Evolución temporal del ECG en la isquemia miocárdica transmural .....	12
1.2.2. Patrones electrocardiográficos según la localización de la isquemia .....	14
1.2.3. Criterios electrocardiográficos de derivación a coronariografía emergente .	17
1.2.4. Situaciones que limitan la capacidad diagnóstica del ECG en el SCA .....	18
1.3. Diagnóstico de síndrome coronario agudo en presencia de BRIHH .....	19
1.3.1. Principales características del BRIHH .....	19
1.3.2. Irrigación del sistema de conducción .....	21
1.3.3. Características clínicas de los pacientes con SCA y BRIHH .....	23
1.3.4. Algoritmos utilizados para el diagnóstico de SCA en presencia de BRIHH .	25
2. HIPÓTESIS .....	28
3. OBJETIVOS .....	29
4. METODOLOGÍA .....	30
4.1. Modelo animal de isquemia en presencia de BRIHH .....	30
4.1.1. Desarrollo de un modelo animal de BRIHH .....	30
4.1.2. Isquemia miocárdica en el modelo animal de BRIHH .....	32
4.1.3. Variables y análisis estadístico .....	32
4.2. Estudio clínico en pacientes con sospecha de SCA y BRIHH.....	33
4.2.1. Población del estudio .....	33

4.2.2. Clasificación según la anatomía coronaria .....	34
4.2.3. Análisis estadístico .....	35
5. RESULTADOS .....	37
5.1. Modelo experimental de isquemia con BRIHH .....	37
5.1.1. Factibilidad del modelo animal de BRIHH .....	37
5.1.2. Patrones electrocardiográficos durante la isquemia aguda .....	38
5.1.3. Patrones electrocardiográficos según el tiempo de isquemia .....	40
5.2. Estudio clínico en pacientes con sospecha de SCA y BRIHH .....	43
5.2.1. Características de los pacientes con infarto en presencia de BRIHH .....	43
5.2.2. Influencia de la localización de la isquemia .....	47
5.2.3. Influencia del tiempo de evolución en los cambios del segmento ST .....	55
6. DISCUSIÓN .....	58
6.1. Modelo animal .....	58
6.1.1. Hallazgos relevantes .....	58
6.1.2. Predictores de la localización de la isquemia miocárdica aguda .....	58
6.1.3. Efectos de la duración de la isquemia miocárdica .....	60
6.1.4. Limitaciones del modelo .....	60
6.2. Estudio clínico observacional .....	61
6.2.1. Hallazgos relevantes .....	61
6.2.2. Características de los pacientes con SCA en presencia de BRIHH .....	61
6.2.3. Efectos de la localización de la isquemia transmural aguda .....	62
6.2.4. Efectos de la duración de la isquemia miocárdica transmural .....	66
6.2.5. Grupo de pacientes con lesiones coronarias críticas .....	67
6.2.6. Limitaciones del estudio .....	67

7. CONCLUSIONES .....	69
8. FUTURAS LÍNEAS DE TRABAJO .....	70
8.1. ¿Cómo mejorar el diagnóstico de infarto en presencia de BRIHH? .....	70
8.2. ¿Ha llegado la hora del diagnóstico electrocardiográfico a través de sistemas de inteligencia artificial? .....	71
9. BIBLIOGRAFÍA .....	72

## RESUMEN

El diagnóstico de infarto de miocardio en presencia de bloqueo de rama izquierda del haz de His (BRIHH) es un reto para el clínico, dado que los cambios electrocardiográficos intrínsecos al trastorno de conducción basal pueden enmascarar los patrones electrocardiográficos de isquemia. La estrategia actual, recomendada por las guías clínicas europeas es realizar una coronariografía emergente a todos los pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo y bloqueo de rama izquierda no conocido, sin embargo, esta estrategia cuenta con un número de falsos positivos muy elevado. A pesar de que se han creado diversos algoritmos electrocardiográficos para el diagnóstico de infarto en presencia de BRIHH, no se recomienda su uso generalizado por falta de sensibilidad.

La presente tesis doctoral se compone de un estudio experimental publicado en 2019 y un estudio clínico todavía no publicado, que analizan los patrones electrocardiográficos asociados a la localización y duración de la isquemia miocárdica con el objetivo, por un lado, de demostrar que existen cambios electrocardiográficos específicos a pesar del trastorno de la conducción y, por otro lado, objetivar el impacto que tiene la localización y duración de la isquemia en la capacidad diagnóstica de los algoritmos actualmente publicados.

Los resultados de nuestro trabajo aportan una mejor caracterización electrocardiográfica de los pacientes con infarto y BRIHH. El patrón electrocardiográfico de estos pacientes difiere significativamente en base a la localización, transmuralidad y duración de la isquemia miocárdica. El análisis electrocardiográfico minucioso de estos patrones permitirá mejorar la eficacia de los algoritmos diagnósticos actuales.

## SUMMARY

The electrocardiographic recognition of acute myocardial infarction in patients with concurrent left bundle branch block (LBBB) is hampered by background changes in ST-segment directly caused by the basal LBBB. Nowadays, the European clinical guidelines, recommend to perform an emergent coronary angiography in all patients with suspected acute coronary syndrome and unknown left bundle branch block, but this strategy has a very high number of false positives. Although various electrocardiographic algorithms have been created for the diagnosis of acute myocardial infarction in the presence of LBBB, their use is not recommended due to lack of sensitivity.

This thesis consists of an experimental and a clinical studies which analyze the electrocardiographic patterns associated with the location and duration of myocardial ischemia with the aim, on the one hand, to demonstrate that there are specific electrocardiographic changes despite the conduction disorder and, on the other hand, to objectify how the location and duration of the ischemia impact on the diagnostic accuracy of the currently published algorithms.

The results of our work provide a better electrocardiographic characterization of patients with infarction and LBBB. The electrocardiographic patterns of these patients differs significantly based on the location, extension, and duration of the myocardial ischemia. A detailed analysis of these patterns will improve the efficacy of current diagnostic algorithms.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Cardiopatía isquémica crónica y síndrome coronario agudo.

La cardiopatía isquémica está considerada como una de las causas más frecuentes de muerte en nuestra sociedad, explicando hasta el 20% de la mortalidad global europea (1). En las últimas décadas se ha observado una reducción de la mortalidad del infarto agudo de miocardio (IAM) gracias a la mejora del tratamiento antitrombótico, al desarrollo de nuevas terapias de reperfusión coronaria y a la optimización de la prevención secundaria, sin embargo, las tasas de mortalidad post-IAM siguen siendo elevadas (7-8% a los 30 días)(2-4).

La aterosclerosis es la causa más común de cardiopatía isquémica. Ésta es el proceso que resulta del engrosamiento de la capa íntima de las arterias debido al cúmulo de cristales de colesterol y células espumosas que generan placas de ateroma, que suelen ir reduciendo progresivamente la luz arterial(5). Se trata de un fenómeno sistémico, de carácter inflamatorio, asociado a factores de riesgo inalterables como la genética, la edad o el sexo y a otros factores de riesgo modificables como el tabaquismo, alcoholismo, sedentarismo, la obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes mellitus, hiperuricemia, enfermedad renal crónica, etc. (6). La progresiva obliteración de la luz de las arterias coronarias conlleva una disminución de la perfusión miocárdica y secundariamente una restricción del aporte de oxígeno y reducción de adenosín trifosfato (ATP) que se traducirá en alteraciones de la función cardíaca por isquemia tisular.

La cardiopatía isquémica es una enfermedad crónica, debida a la reducción de la perfusión del tejido miocárdico, que habitualmente tiene una expresión clínica en forma de dolor torácico característico denominado angina. En su forma estable, los síntomas aparecerán fundamentalmente en situaciones de ejercicio o de alta demanda cardíaca. Sin embargo, en el momento en que se produzca una disrupción de la cubierta de la placa de ateroma de la arteria coronaria se generará una respuesta trombótica descontrolada en el interior del vaso, dando lugar a una reducción brusca del calibre arterial y de la perfusión del tejido cardíaco distal conocido como síndrome coronario agudo (SCA). Una oclusión total de la luz arterial se reflejará en el electrocardiograma como una elevación del segmento ST, denominándose entonces, síndrome coronario agudo con elevación del ST (SCAEST), y en caso de que sea persistente, dará lugar a una necrosis del tejido miocárdico o infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST) (7).

El SCAEST es una urgencia vital y bajo el lema "tiempo es miocardio" se han creado una serie de redes de coordinación para ofrecer al paciente un tratamiento emergente que permita recanalizar la arteria ocluida y recuperar la perfusión miocárdica, disminuyendo así el tamaño del infarto y la morbimortalidad. La indicación de este tratamiento se basa en los síntomas del paciente y sobretodo en el análisis urgente del electrocardiograma.

## **1.2. Electrocardiograma en el diagnóstico de síndrome coronario agudo.**

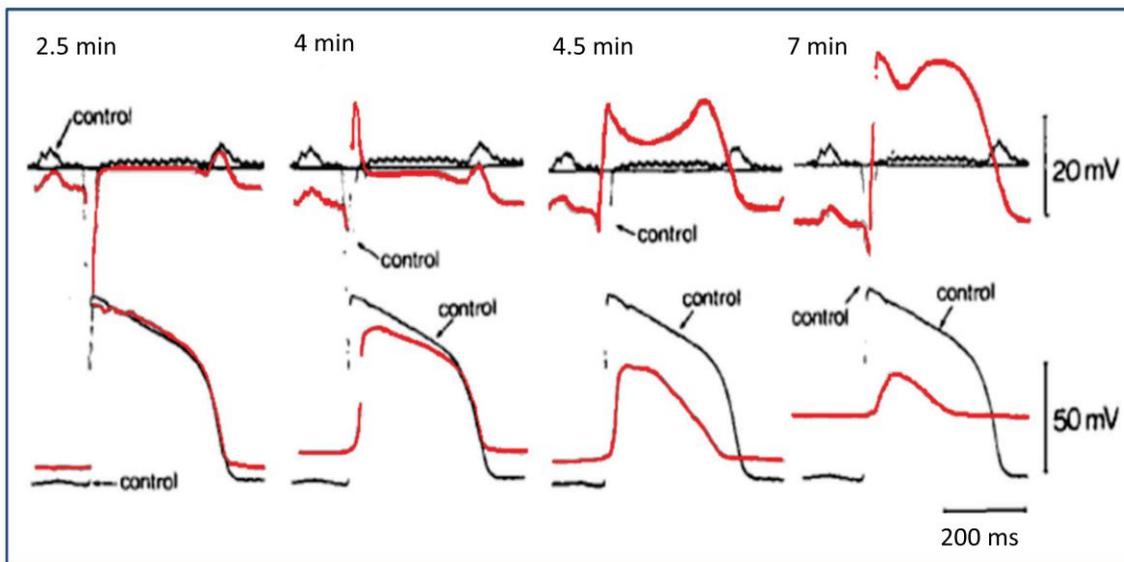
El electrocardiograma (ECG) es fundamental en el diagnóstico diferencial del dolor torácico y las guías clínicas recomiendan su realización en menos de 10 minutos desde la primera consulta médica(1). Aunque un ECG normal en un individuo con dolor torácico no descarta un síndrome coronario agudo, tiene un valor predictivo negativo del 80-90%(8). El ECG por sí solo aporta información diagnóstica y pronóstica, permite estimar la cronología del evento y ayuda al diagnóstico diferencial de otras patologías que cursan con dolor torácico tales como la pericarditis aguda o el tromboembolismo pulmonar.

### **1.2.1. Evolución temporal del ECG en la isquemia miocárdica transmural.**

Las situaciones en las que exista una isquemia miocárdica aguda darán lugar a diferentes alteraciones del complejo QRS, segmento ST y onda T, siendo el desnivel del segmento ST, la alteración electrocardiográfica más representativa.

Uno de los primeros estudios que evaluaron los mecanismos fisiopatológicos que provocaban las alteraciones electrocardiográficas asociadas a la isquemia miocárdica aguda fue el publicado por Samson et al. en 1960, donde se demostró que durante la isquemia miocárdica existía una depresión del segmento TQ en el electrograma, causada por la pérdida del potencial de membrana en reposo de las células isquémicas. Esta despolarización daba lugar a una corriente diastólica de lesión entre las células sanas y las células isquémicas parcialmente despolarizadas que se traducía en una negativización del espacio extracelular del área miocárdica isquémica con respecto a la no isquémica(9). Más adelante, se evidenció como estas corrientes de lesión también se producían durante la sístole mediante una disminución de la velocidad de ascenso y amplitud de la fase 0, un acortamiento del potencial de acción y la modificación de la forma de la fase 2 en la zona isquémica como se muestra en la

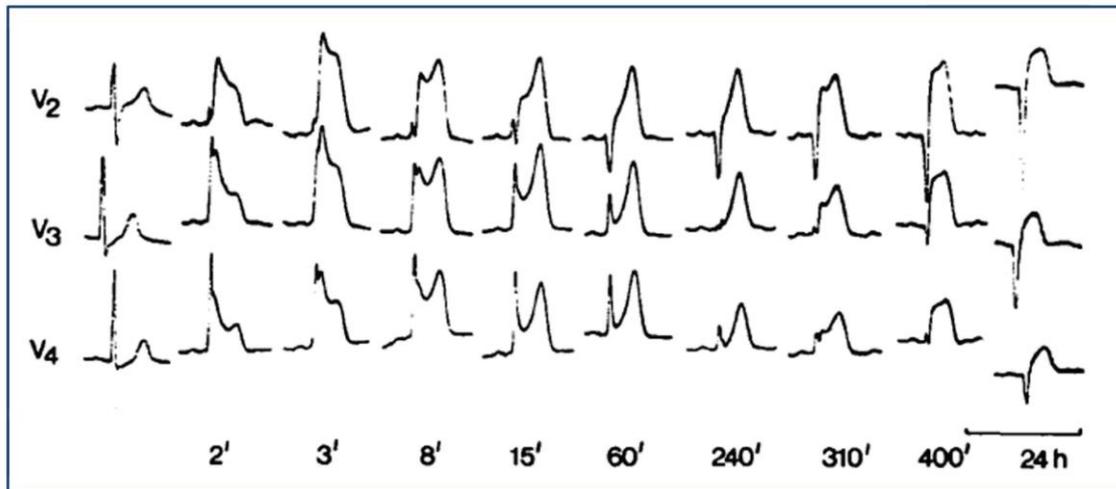
figura 1(10,11). Así pues, la presencia de un gradiente de potencial entre área isquémica y no isquémica durante todo el ciclo cardíaco, genera corrientes de lesión que se traducen electrocardiográficamente en desviaciones del segmento ST respecto a la línea isoeléctrica.



**Figura 1. Correlación entre las alteraciones del potencial de acción y el electrograma durante la isquemia miocárdica.** En cada imagen vemos superpuestas las señales registradas basalmente (negro) y durante la isquemia (rojo) a los 2.5 minutos, 4 minutos, 4.5 minutos y 7 minutos. La línea continua en el electrograma extracelular indica el nivel cero. Nótese la aparición precoz de pérdida de potencial de acción en reposo y la disminución del segmento TQ en los electrogramas. A partir de los 4 minutos, se observa una disminución de la velocidad de ascenso y amplitud de la fase 0, un acortamiento del potencial de acción y una modificación de la forma de la fase 2 que se traduce en una elevación del segmento ST en el electrograma. Imagen modificada de Kléber et al.(11).

Como característica constante de los cambios electrocardiográficos producidos por una oclusión coronaria permanente, Cinca et al. describieron que la magnitud del desnivel del segmento ST isquémico se reduce espontáneamente a medida que pasa el tiempo, debido a un aumento simultáneo de la resistividad eléctrica tisular dentro de la región isquémica(12,13). Por ello es importante tener en cuenta otras alteraciones electrocardiográficas secundarias a la isquemia transmural aguda. Además de las alteraciones en el segmento ST, la isquemia miocárdica produce ya en fases muy precoces un progresivo aumento de la amplitud de la onda R y de la duración del QRS, que traducen un retraso de la activación celular en el área isquémica(10). Mientras persista la isquemia, la onda R se irá reduciendo hasta el desarrollo de ondas

Q, que pueden verse a partir de los los 60-240 minutos como muestra la figura 2. Horas o días más tarde observaremos una inversión de la onda T (14).

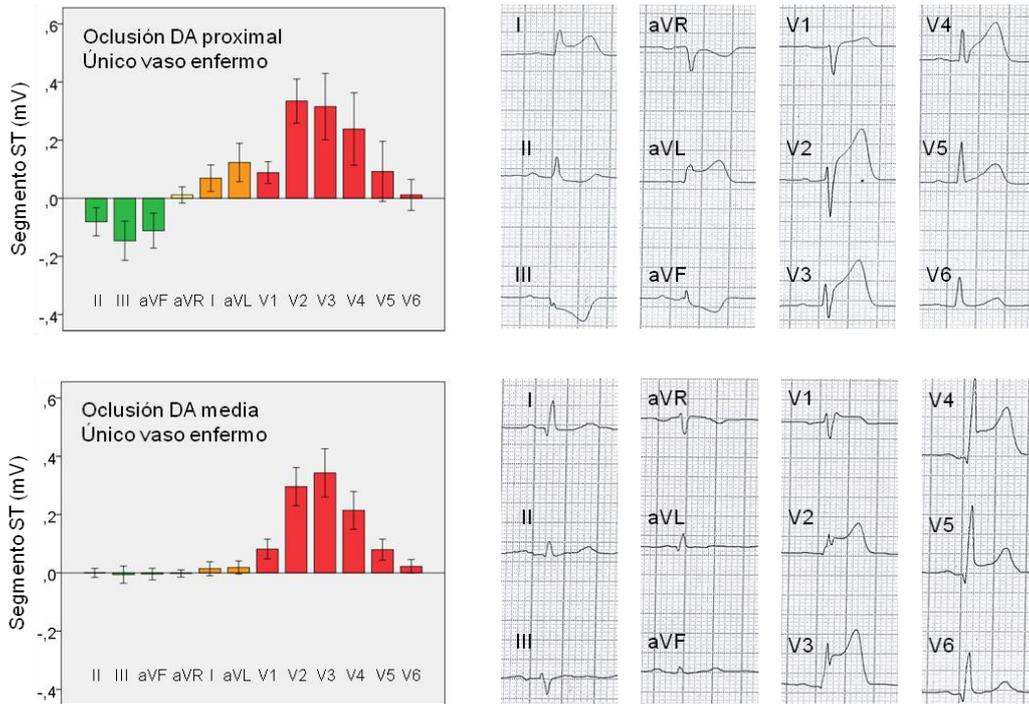


**Figura 2. Alteraciones del ECG en las primeras 24 horas de un IAMEST de localización anterior.** En los primeros minutos se observa un aumento de la onda T, característicamente picuda, aumento de la onda R y elevación del segmento ST. Con el paso de los minutos, disminuye progresivamente la amplitud de la onda R y aparece una onda Q y negativización de la onda T. Imagen modificada de Cinca et al.(10).

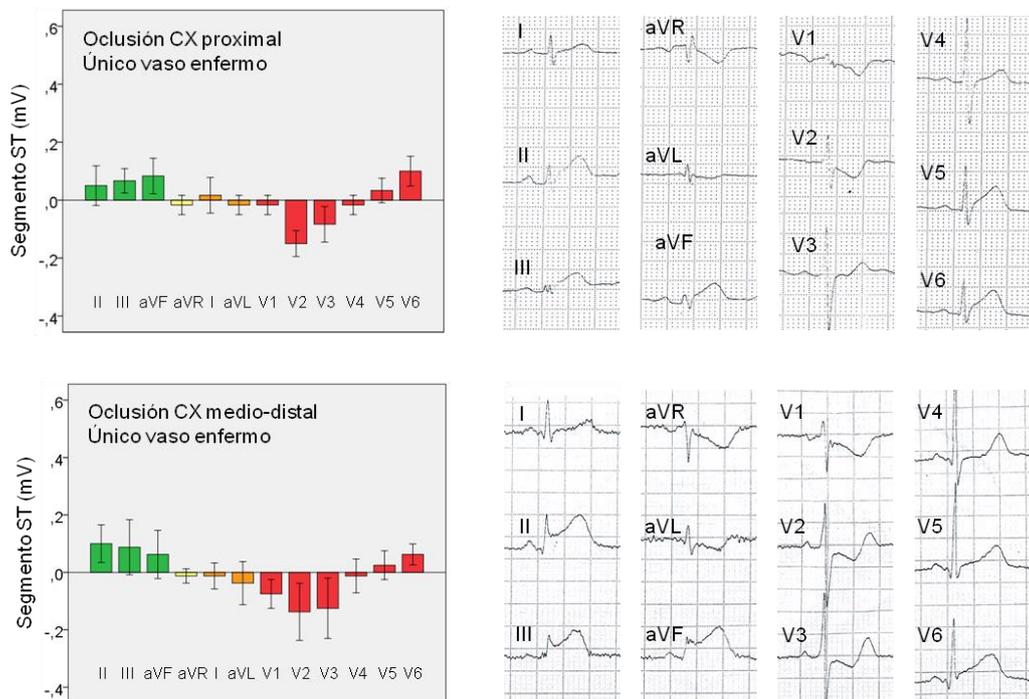
### 1.2.2. Patrones electrocardiográficos según la localización de la isquemia.

El electrocardiograma no sólo permite reconocer la existencia de isquemia miocárdica, sino que además ayuda a predecir la arteria responsable del evento. Esta información tiene una especial importancia tanto para disminuir los tiempos de revascularización, así como para ayudar a la decisión final en caso de enfermedad multivaso. En el trabajo publicado por Noriega et al. (15) se describen los patrones electrocardiográficos en función de la localización de la isquemia en 349 pacientes con isquemia transmural.

En primer lugar, los pacientes con oclusión de la arteria descendente anterior (DA) presentaron ascenso del segmento ST en las derivaciones precordiales V1-V5 independientemente de una oclusión proximal o distal, si bien, únicamente la oclusión de los segmentos proximales se asoció a ascenso del segmento ST en la cara lateral alta (I-aVL) y al descenso especular del segmento ST en la cara inferior (II-III-aVF) (Figura 3).



**Figura 3. Cambios electrocardiográficos asociados a la oclusión de la DA.** Izquierda: representación la media  $\pm$  DE de la desviación del segmento ST para las oclusiones de DA proximal y media. Derecha: Imagen de dos ECG de pacientes del estudio con oclusión de DA proximal y media. Imagen modificada de Noriega et al.(15).

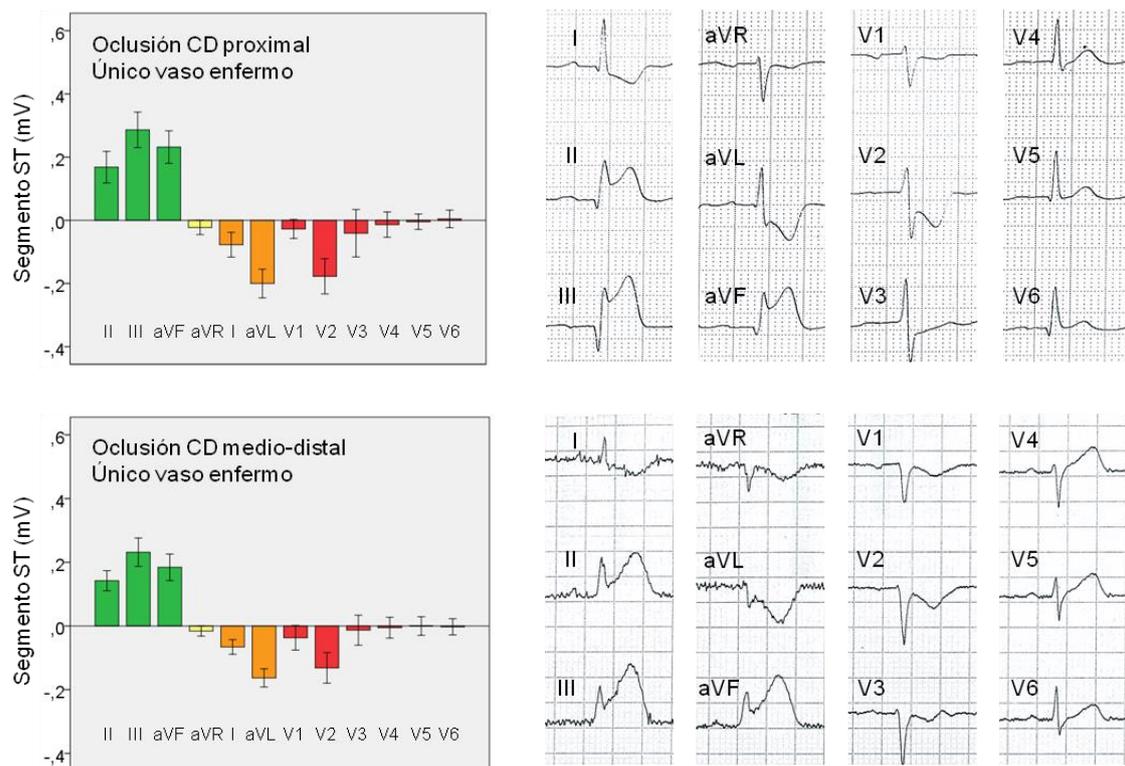


**Figura 4. Cambios electrocardiográficos asociados a la oclusión de la CX.** Izquierda: representación la media  $\pm$  DE de la desviación del segmento ST para las oclusiones de CX

proximal y media. Derecha: Imagen de dos ECG de pacientes del estudio con oclusión de CX proximal y media. Imagen modificada de Noriega et al.(15).

En segundo lugar, los pacientes con oclusión de la arteria circunfleja (CX) mostraron ascenso del segmento ST en derivaciones inferiores (II-III-aVF) y V6 así como descenso del segmento ST recíproco en V1-V3 independientemente de si su oclusión fuera proximal o distal (Figura 4).

Por último, los pacientes con oclusión de la arteria coronaria derecha (CD) manifestaron ascenso del segmento ST en derivaciones inferiores (II-III-aVF) así como descenso del segmento ST especular en aVL y V2 independientemente de si su oclusión fuera proximal o distal (Figura 5).



**Figura 5. Cambios electrocardiográficos asociados a la oclusión de la CD.** Izquierda: representación la media  $\pm$  DE de la desviación del segmento ST para las oclusiones de CD proximal y media. Derecha: Imagen de dos ECG de pacientes del estudio con oclusión de CD proximal y media. Imagen modificada de Noriega et al.(15).

Cabe destacar que la oclusión de la arteria circunfleja y la coronaria derecha tienen en común la elevación del segmento ST en las derivaciones II, III y aVF, por lo que en pacientes con infarto inferior puede ser difícil determinar cuál de las dos arterias es la responsable. Con la intención de establecer las características electrocardiográficas diferenciales entre ambas en una larga serie de pacientes, Vives-Borras et al. describieron en 2019 un sencillo algoritmo según el cual, la oclusión de la arteria circunfleja sería más probable si se cumple: a) ausencia de descenso del segmento ST  $\geq 1$  mm en I o aVL; b) elevación del segmento ST  $\geq 1$  mm en V6 o mayor que en III y; c) una ratio descenso segmento ST V3/ascenso ST III  $> 1.2$  (16).

### 1.2.3. Criterios electrocardiográficos de derivación a coronariografía emergente.

Tal y como se ha descrito en puntos anteriores, la elevación del segmento ST asociada a síntomas anginosos, eventos arrítmicos o inestabilidad hemodinámica es sugestiva de oclusión coronaria aguda y por consiguiente debe realizarse una coronariografía emergente previa a una eventual reperfusión coronaria.

Entendemos como una elevación significativa del segmento ST, medida en el punto J, cuando en dos derivaciones contiguas y siempre que no haya bloqueo de rama izquierda del haz de His o hipertrofia ventricular izquierda, observamos cualquiera de las siguientes manifestaciones electrocardiográficas:

- a) Elevación del segmento ST en V1-V3:  $\geq 2.5$  mm en hombres de  $< 40$  años,  $\geq 2$  mm en hombres  $\geq 40$  años o  $\geq 1.5$  mm en mujeres.
- b) Elevación del segmento ST  $\geq 1$  mm en cualquiera de las otras derivaciones.

Sin embargo, el diagnóstico electrocardiográfico puede ser difícil en algunos casos concretos y es por ello que las guías clínicas recomiendan igualmente la coronariografía emergente en:

- a) Los bloqueos de rama, ya que podrían enmascarar los cambios del electrocardiograma.
- b) El infarto posterior aislado que suele presentar descenso del segmento ST  $\geq 0.5$  mm en V1-V3 y ascenso del segmento ST  $\geq 0.5$  mm en V7-V9.
- c) La lesión de tronco común que suele expresarse como descenso del segmento ST  $\geq 1$  mm en ocho o más derivaciones asociando ascenso del ST en aVR o V1 (1).

#### 1.2.4. Situaciones que limitan la capacidad diagnóstica del ECG en el SCA.

##### Pericarditis

La pericarditis es una inflamación aguda del pericardio, habitualmente producida por una infección vírica, que suele presentarse como dolor torácico y precisa de un diagnóstico diferencial con el síndrome coronario agudo. Asimismo, también puede presentarse en horas posteriores tras un SCAEST hasta en un 5% de los casos (17).

Desde el punto de vista electrocardiográfico la pericarditis se caracteriza por una elevación concaviforme del segmento ST que afecta a múltiples derivaciones y suele asociarse a desviación (ascenso o descenso) del segmento PR sobre la línea isoelectrica. Por contra, los pacientes con síndrome coronario agudo suelen presentar elevación del segmento ST sólo en las derivaciones que reflejan el área isquémica y ausencia de desviación del nivel del segmento PR.

El ECG sigue siendo una de sus principales herramientas diagnósticas, si bien, el diagnóstico electrocardiográfico diferencial entre pericarditis y SCAEST no siempre es sencillo. Recientemente, Rosselló et al. han desarrollado 3 nuevos criterios electrocardiográficos que permitirían diferenciar entre pericarditis e infarto con una sensibilidad del 86% y especificidad del 85%(18). Entre estas nuevas variables destacan: a) el acortamiento del intervalo QT y estrechamiento del complejo QRS en aquella derivada con mayor ascenso del segmento ST respecto a derivaciones con ST isoelectrico en pacientes con isquemia miocárdica; b) el ascenso del segmento PR en aVR favorable a pericarditis y c) un número  $\geq 7$  derivaciones con ascenso del segmento ST o  $\leq 1$  con descenso del segmento ST favorable a pericarditis.

##### Enmascaramiento de los patrones electrocardiográficos

Las situaciones que frecuentemente pueden distorsionar los patrones electrocardiográficos son la estimulación ventricular por marcapasos y los bloqueos de rama derecha o izquierda del haz de His (BRIHH). En previsión de esta posible incapacidad diagnóstica del ECG, las guías clínicas actuales recomiendan la coronariografía emergente en aquellos pacientes con dolor torácico con BRIHH de nueva aparición o no conocido(1).

Sin embargo, esta estrategia da lugar a un gran número de falsos positivos, como lo demuestra el hecho de que más del 50% de los pacientes con BRIHH sometidos a coronariografía emergente no presentan oclusión coronaria aguda(19–22).

Por otro lado, la coronariografía diagnóstica no está exenta de riesgos, siendo su tasa de complicaciones alrededor del 1-2%. La gran mayoría de las complicaciones son menores, están relacionadas con el acceso vascular y se han reducido notablemente con el aumento del acceso radial(23). Las complicaciones mayores y potencialmente mortales, son anecdóticas: infarto en el 0.003%, accidente cerebrovascular en el 0.07%, disección coronaria o perforación coronaria en el 0.01% de los casos(24). Teniendo en cuenta el elevado número de falsos positivos que genera la estrategia actual y el consiguiente riesgo evitable de la coronariografía, se están desarrollando estrategias basadas en la generación de algoritmos que permitan el diagnóstico de SCAEST en pacientes con BRIHH con elevada sensibilidad y bajos falsos positivos.

### **1.3. Diagnóstico de síndrome coronario agudo en presencia de BRIHH.**

Los pacientes con sospecha de SCA asociado a bloqueo de rama izquierda del haz de His constituyen un reto diagnóstico para el servicio de emergencias médicas y el cardiólogo clínico. La dificultad diagnóstica radica en que tanto la isquemia miocárdica como el BRIHH alteran la morfología y características del segmento ST y del complejo QRS. La comprensión de las características electrocardiográficas del BRIHH, así como el entendimiento de la irrigación arterial de la rama izquierda del haz de His son clave en mejora diagnóstica de estos pacientes.

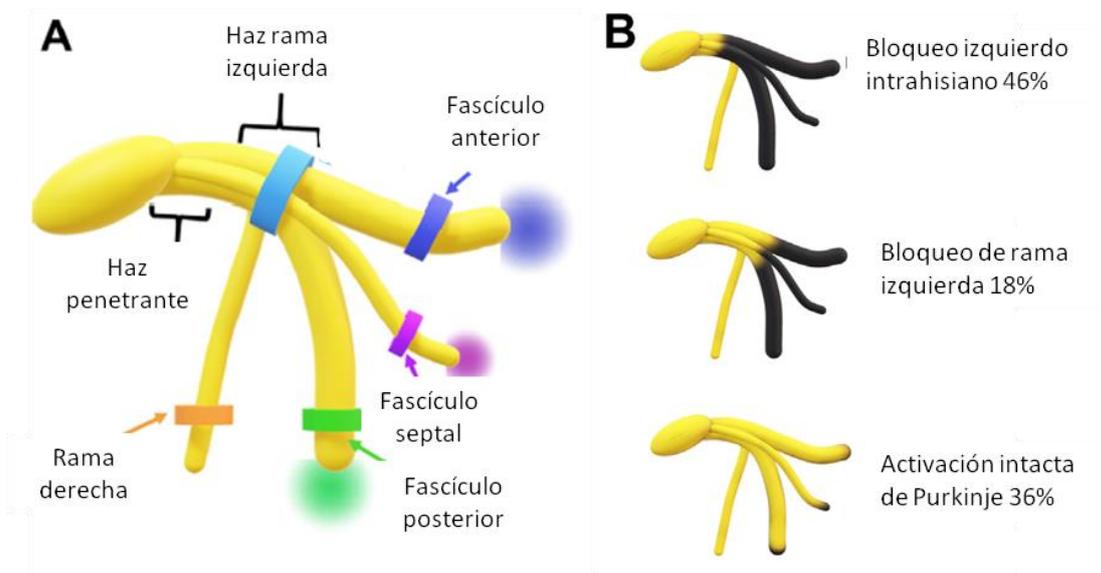
#### **1.3.1. Principales características del BRIHH.**

##### **Epidemiología, anatomía y fisiopatología.**

La prevalencia del BRIHH en adultos asintomáticos varía del 0.1% al 0.8%, sucediendo más frecuentemente en hombres(25). Su prevalencia aumenta gradualmente con la edad, siendo menor al 1% a los 50 años y llegando a tasas del 6% a los 80 años(26).

Desde el punto de vista histológico se han detectado tres fascículos primarios asociados a la rama izquierda del haz de His: a) el fascículo anterior; b) el fascículo septal o medio y; c) el fascículo posterior que pueden verse representados en la figura 6A(27). Asimismo, la presencia de BRIHH puede deberse a tres subtipos de patrones de conducción: a) un bloqueo proximal intrahisiano; b) un bloqueo de la rama izquierda

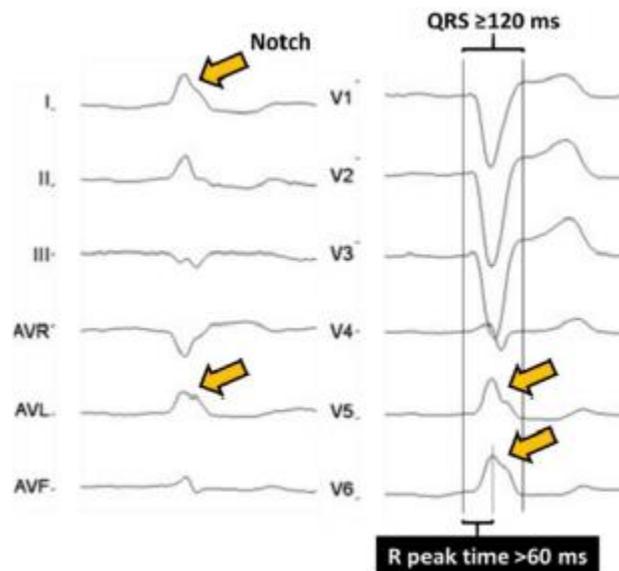
o c) un enlentecimiento de la conducción bien a través de las fibras de Purkinje o bien intramiocárdico (figura 6B).



**Figure 6. Anatomía de la rama izquierda y zona de bloqueo de la conducción en pacientes con BRIHH.** A) Representación gráfica de los 3 fascículos que forman la rama izquierda del haz de His. B) Representación gráfica de los patrones de bloqueo de la conducción en pacientes con bloqueo de la rama izquierda del haz de His. Imagen modificada de Pujol et al.(27).

### Diagnóstico electrocardiográfico.

Los criterios electrocardiográficos diagnósticos de BRIHH vienen definidos por la última actualización de la American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Rhythm Society y son los siguientes (28): a) duración del complejo QRS  $\geq 120$  milisegundos (ms); b) presencia de onda R ancha con una muesca en la pendiente descendente en las derivaciones DI, aVL, V5 y V6; c) ausencia de ondas Q en las derivaciones I, V5 y V6; d) tiempo al pico de la onda R  $> 60$  ms en derivaciones V5 y V6 pero normal en V1-V3 y; e) segmento ST y onda T generalmente opuestas en dirección al complejo QRS.



**Figura 7. Representación de ECG con BRIHH.** Nótese las características que definen al BRIHH. Imagen modificada de Pujol et al.(27).

### Relevancia clínica

El BRIHH no es un simple fenómeno electrocardiográfico sino que se ha visto relacionado con un aumento de las tasas de mortalidad cardiovascular, muerte súbita, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca. En el reciente estudio publicado por Zegard et al. hasta el 57% de los pacientes con detección de BRIHH incidental tuvieron hallazgos en la cardio-resonancia magnética (CRM) compatibles con cardiopatía estructural (reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo <50%, dilatación, hipertrofia o no-compactación del ventrículo izquierdo e incluso fibrosis). Mientras que el pronóstico de los pacientes con BRIHH incidental y CRM normal fue similar al de aquellos sin BRIHH, los individuos con disfunción ventricular o fibrosis detectada por CRM tuvieron tasas de mortalidad global de 3 a 9 veces mayores(29).

### 1.3.2. Irrigación del sistema de conducción.

El sistema de conducción cardíaca está formado por las siguientes estructuras: el nodo sino-auricular o nódulo de Keith y Flack; el complejo nodal aurículo-ventricular (nodo de Aschoff-Tawara, haz de His y sus zonas de división, las ramas del haz de His y la red de distribución ventricular o red de Purkinje).

**El nodo sino-auricular (NS)** está irrigado por la arteria del nodo sino-atrial que es una ramificación de una arteria auricular y que tiene una distribución variable, originándose de la arteria coronaria derecha en aproximadamente el 60% de los individuos y de la arteria circunfleja en el 40%, aunque en algunos casos puede tener incluso origen desde ambas.

**El nodo aurículo-ventricular (NAV)**, en cambio, suele tener un aporte sanguíneo dual. Por una parte, recibe irrigación por la arteria del nodo aurículo-ventricular (ANAV), que se origina de la arteria coronaria derecha en aproximadamente el 90% de los casos y del 10% de la arteria circunfleja, y por otro lado recibe irrigación de las arterias septales anteriores (ASAs). De la misma manera, el haz de His suele recibir un aporte sanguíneo dual entre la ANAV y las ASAs(30,31).

La irrigación de **las ramas del haz de His** es algo más compleja y no se ha estudiado con tanto detalle. Frink R.J. y James T.N. describieron la irrigación de las ramas del haz de His mediante un fabuloso diseño en 1973 (32). Resumiendo los resultados de este estudio podríamos decir que: a) la rama derecha (RDHH) mostró una irrigación predominante por parte de una ASA, bien de forma aislada (40%) o bien de forma dual junto con la ANAV (50%), y en pocos casos estuvo perfundida únicamente por la ANAV 10%; b) la hemirrama anterior izquierda tuvo asimismo irrigación predominante a través de la ASA, bien de forma aislada (50%) o bien de forma dual junto con la ANAV (40%), y nuevamente en pocos casos estuvo perfundida únicamente por la ANAV (10%); y c) la hemirrama posterior izquierda, de forma inversa, exhibió una irrigación única predominante desde la ANAV, bien aislada (50%) o bien dual junto con la ASA (40%), y en pocos casos presentó una perfusión única por la ASA (10%). Asimismo, se describieron gran cantidad de anastomosis interarteriales que parecen favorecer la preservación de la irrigación del sistema de conducción en caso de isquemia aguda.

Sin embargo, una isquemia selectiva sobre el tronco de la rama izquierda del haz de His también podría resultar en un BRIHH. Cortadellas et al. describieron como la estimulación eléctrica de la rama derecha por debajo de la lesión isquémica normalizaba el complejo QRS y aunque se trataba de pacientes con bloqueo de rama derecha, este hallazgo sería aplicable también a los sujetos con BRIHH isquémico (33). Futami et al. observaron que la irrigación de los troncos de ambas ramas es la misma que la banda moderadora, proviniendo habitualmente de las arterias septales anteriores (34).

	NS	NAV	RDHH	Tronco RIHH	Hemirrama anterior	Hemirrama posterior
Arterias auriculares	+++	-	-	-	-	-
ASA (100% DA)	-	-	++	+++	++	+/-
ANAV (90% CD y 10% CX)	-	+++	+/-	+	+/-	++
Combinación ASA y ANAV	-	+/-	++	-	++	++

**Tabla 1. Tabla resumen de la irrigación del sistema de conducción.** Abreviaciones: ASA: arteria septal anterior; ANAV: arteria del nodo aurículo-ventricular; NAV: nódulo aurículo-ventricular; NS: nodo sinusal; RDHH: rama derecha del haz de His; RIHH: rama izquierda del haz de His. Intensidad: - (ausente), +/- (inusual), + (baja frecuencia), ++ (frecuente), +++ (predominante).

En conclusión, basándonos en estudios previos, la posibilidad de que un síndrome coronario agudo produzca un BRIHH de nueva aparición es baja, pero sería plausible en las siguientes situaciones: a) isquemia del tronco de la rama izquierda del haz de His; b) isquemia extensa con afectación de varios territorios; y c) isquemia sobre un territorio coronario con afectación previa de la otra hemirrama. Sin embargo, es probable que en la mayoría de casos, el BRIHH ya se encuentre previo al SCA como manifestación de cardiopatía estructural como describieron Neeland et al. en 2012(35).

### 1.3.3. Características clínicas de los pacientes con SCA y BRIHH.

Se estima que la proporción de pacientes que ingresan en el hospital con sospecha de SCA y BRIHH está en torno al 3%(35,36). Erne et al. describieron la mayor cohorte de pacientes atendidos en el servicio de emergencias con esta sospecha diagnóstica. En comparación con una cohorte de SCAEST, estos pacientes tuvieron mayor retraso hasta el primer contacto médico y llegaron al hospital en peores condiciones hemodinámicas y únicamente se confirmó la presencia de una oclusión coronaria aguda en un 23% de los casos. Característicamente suelen presentarse con >70 años, alta tasa de los factores de riesgo cardiovascular clásicos y alta proporción de cardiopatía estructural(37).

El IAM en presencia de bloqueo de rama se relaciona con mayor morbimortalidad a corto plazo. El estudio clásico que encendió las alarmas en este sentido fue el publicado por el grupo de Bauer en 1965, describiendo una cohorte de 100 pacientes con IAM, 13 de los cuales presentaron bloqueo de rama, y objetivando una mortalidad

intrahospitalaria muy superior en el grupo con trastornos de conducción (62% vs. 31%)(38). Más adelante, en 1994, el Fibrinolytic Therapy Trialist demostró el beneficio de la reperfusión emergente en pacientes con infarto y bloqueo de rama en cuanto a reducción de la mortalidad, si bien, lo hizo a expensas de aumentar los sangrados mayores y no diferenció entre el tipo de bloqueo de rama(39). En los últimos años se han publicado nuevos estudios que han analizado específicamente el papel pronóstico del BRIHH en el seno de un IAM con resultados similares. En el estudio HERO-2 trial, los pacientes con IAM y BRIHH de nueva aparición tuvieron la mayor tasa de mortalidad a 30 días (32%) en comparación con aquellos con IAM y BRIHH crónico (16%) e IAM sin BRIHH (9%)(40). En la misma línea, ya en plena era de la reperfusión emergente, el grupo de Widimsky et al. objetivó una mortalidad intrahospitalaria del 15% en aquellos pacientes con BRIHH de nueva aparición (41). Asimismo, en el estudio publicado años más tarde por Farré et al. los pacientes con IAM y BRIHH tuvieron una tasa de shock cardiogénico del 25% vs 5.6% y mortalidad a 30 días 12% vs. 5%(22), al igual que en el trabajo de Pera et al. donde exponen una mortalidad intrahospitalaria del 16.9% vs 5.8% y mortalidad anual del 26.8% vs 9.6%, ambos estudios comparados respecto a pacientes con IAM sin trastorno de conducción asociado(36).

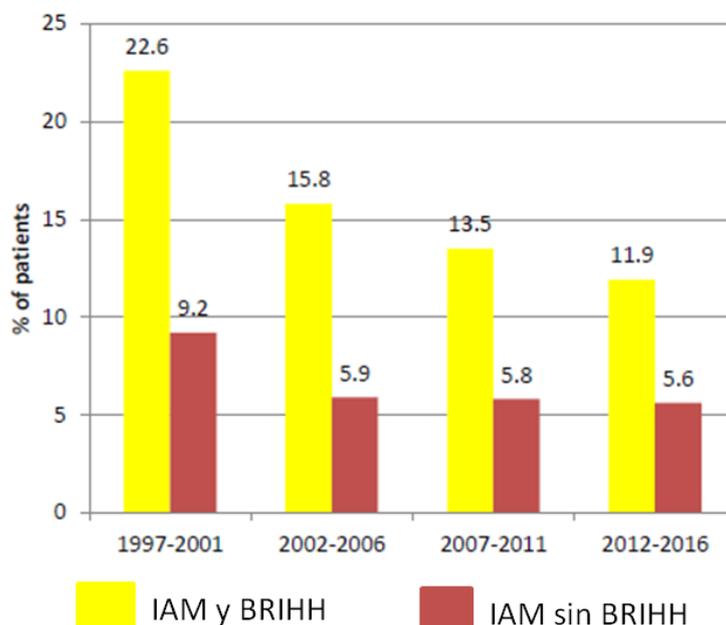
La tabla 2 resume los principales datos de mortalidad.

Grupo	Año	N	IAM + BRIHH	Mortalidad IAM + BRIHH	Mortalidad IAM sin BRIHH
ASSENT trial(42)	2006	22839	267	13.5%	6%
HERO trial(40)	2006	17073	325	16-32%	9%
Widimsky et al(41)	2012	6472	291	13%	5.4%
Farré et al(22)	2015	4593	44	11.9%	4.8%
Erne et al(37)	2017	28358	530	16%	6.5%
Pera et al(36)	2018	3903	71	26.8%	9%

**Tabla 2.** Resumen de las publicaciones que comparan la mortalidad de los pacientes con IAM y BRIHH vs. IAM sin trastorno de conducción ordenadas por fecha de publicación. Abreviaturas: BRIHH: bloqueo de rama izquierda del haz de His; IAM: infarto agudo de miocardio; N: número de pacientes.

Si bien los resultados globales han mejorado con los años, la mortalidad del grupo de BRIHH sigue siendo el doble que el resto(37), entendiéndose que estos pacientes se

presentan con mayores comorbilidades y mayor grado de cardiopatía estructural previa.

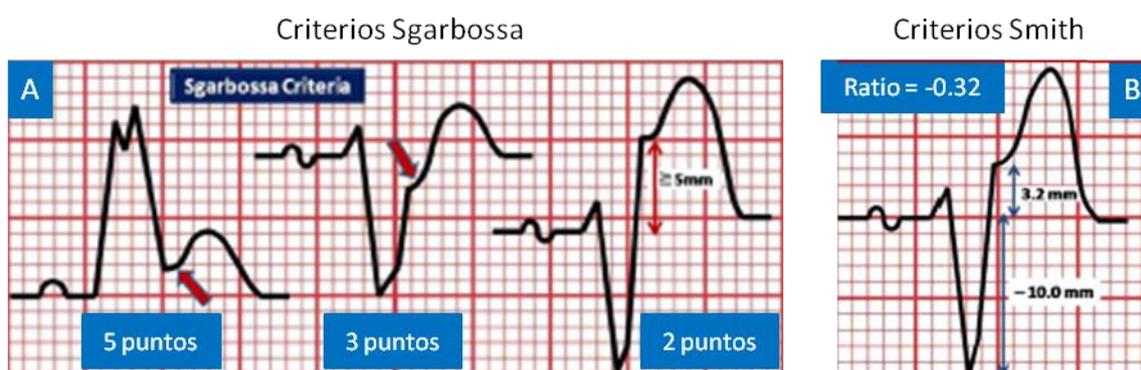


**Figura 8. Tendencias en la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con IAM con elevación del segmento ST en relación con la presencia de trastorno de conducción en el ECG inicial.** Nótese como la mortalidad de los pacientes con infarto agudo y BRIHH sigue estando muy por encima en comparación con aquellos pacientes sin trastorno de conducción. Imagen modificada de Erne et al. (37).

#### 1.3.4. Algoritmos utilizados para el diagnóstico de SCA en presencia de BRIHH.

El primer autor que intentó llegar al diagnóstico electrocardiográfico de IAM en presencia de BRIHH fue Chapman, en 1957, proponiendo utilizar la aparición de un "notch" en la pendiente ascendente de onda R en I, aVL o V6 como signo electrocardiográfico diagnóstico (43), si bien, la capacidad discriminativa del mismo fue siempre baja. En 1996, Elena B. Sgarbossa, propuso varios criterios electrocardiográficos a los que se les otorgó una puntuación según su relevancia estadística: a) elevación del segmento ST  $\geq 1$  mm concordante con el complejo QRS en cualquier derivación (OR 25 (95% CI 11.6-54.7) y 5 puntos); b) descenso del segmento ST  $\geq 1$  mm concordante con el complejo QRS en derivaciones V1-V3 (OR 6 (95% CI 1.9-19.3) y 3 puntos); y c) elevación del segmento ST  $\geq 5$  mm discordante con el complejo QRS en cualquier derivación (OR 4.3 (95% CI 1.8-10.6) y 2 puntos) (Figura 9A). La suma de  $\geq 3$  puntos se propuso como diagnóstico de IAM en presencia de BRIHH. Sin embargo, ya en la cohorte de validación del propio estudio se objetivó

una sensibilidad baja, siendo cercana al 40%(44). Estos datos se confirmaron años más tarde en el metaanálisis publicado por Tabas et al. donde se concluyó que la puntuación de Sgarbossa de  $\geq 3$  permitía establecer con seguridad el diagnóstico de infarto agudo pero que incluso una puntuación de 0 no permitía descartar el evento coronario debido a su escasa sensibilidad (20%)(45). Sin embargo, a pesar de ser capaz de detectar el IAM con puntuaciones  $\geq 3$ , el algoritmo de Sgarbossa era incapaz de detectar la arteria culpable dado que no se tuvo en cuenta la coronariografía de los pacientes del estudio pivotal. A pesar de una excelente variabilidad interobservador como se demostró en el estudio de Sokolove et al. que permitiría su uso generalizado (46), el problema de unos criterios con una baja sensibilidad es que no permitieron descartar con seguridad una patología grave y potencialmente mortal por lo que su uso en la práctica clínica real de cara a tomar decisiones pasó a ser testimonial. Eso sí, probablemente sean los criterios más conocidos y el pilar fundamental sobre los que se basan el resto de trabajos.

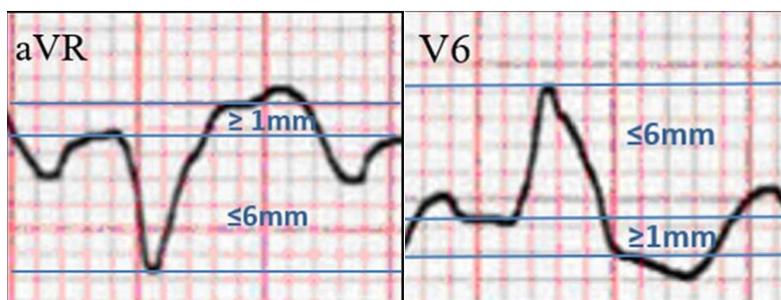


**Figura 9. Representación gráfica de los criterios de Sgarbossa y Smith.** A) Puntuación de Sgarbossa: 5 puntos para elevación concordante del segmentos ST, 3 puntos para descenso concordante del segmento ST y 2 puntos para la elevación discordante del segmento ST. B) Criterio propuesto por Smith et al. en el que valoran una ratio de proporcionalidad ST/S  $\leq -0.25$ . Imagen modificada de Cai et al (48).

En 2012, Smith et al. propusieron sustituir el último de los criterios de Sgarbossa (elevación del segmento ST discordante con el complejo QRS) por una elevación discordante y desproporcionada del segmento ST respecto a la onda S (Ratio ST/S  $\leq -0.25$ )(Figura 9B)(47). Se consideraba el diagnóstico de SCA si estaba presente el nuevo criterio o bien el resto de los criterios propuestos por Sgarbossa. En este caso se llegó a conseguir una sensibilidad de entorno al 90% aunque no se disponía de cohorte de validación. A raíz de estos resultados, el grupo de Cai et al. propusieron, en

2013, un algoritmo diagnóstico muy completo, utilizando variables hemodinámicas, electrocardiográficas con la suma de la puntuación de Sgarbossa más los criterios de Smith, analíticas y ecocardiográficas(48). Sin embargo, las recomendaciones de las guías europeas siguieron defendiendo aquella estrategia que no permite falsos negativos como es la realización de una coronariografía emergente en los pacientes con dolor torácico y BRIHH de nueva aparición o desconocido.

Recientemente, se ha publicado el trabajo de Di Marco et al. en el que participaron 4 hospitales de referencia para "código IAM" de Barcelona(49). Su estrategia consistió en fortalecer tanto el criterio de la concordancia del ST-QRS como el de la proporcionalidad del ST discordante. Así, el llamado algoritmo "BARCELONA" estableció como criterios diagnósticos de IAM con BRIHH: a) Elevación del segmento ST  $\geq 1$  mm concordante con el complejo QRS (clásicamente 5 puntos según Sgarbossa); b) Descenso del segmento ST  $\geq 1$  mm concordante con el complejo QRS en cualquier derivación (recordemos que el criterio de 3 puntos de Sgarbossa sólo aplicaba para V1-V3); y c) Desviación del segmento ST  $\geq 1$  mm discordante con el complejo QRS en cualquier derivación con amplitud máxima del QRS  $\leq 6$  mm (figura 10). Obteniendo un área bajo la curva ROC  $>0.9$  con sensibilidad  $>90\%$  tanto en la cohorte de derivación como en la cohorte de validación.



**Figura 10. Representación electrocardiográfica del tercero de los criterios que integran el algoritmo BARCELONA.** Imagen modificada de Di Marco et al (49).

Tanto el retraso diagnóstico de una oclusión coronaria aguda como el uso innecesario de terapias de reperfusión pueden tener consecuencias fatales. Ante esta situación de bipolaridad para el clínico, creemos que se necesitan nuevos estudios que permitan mejorar la detección electrocardiográfica del IAM en presencia de un BRIHH y así, evitar el aumento de procedimientos invasivos innecesarios. La revisión de los patrones electrocardiográficos teniendo en cuenta tanto el tiempo de evolución del cuadro clínico como la localización de la arteria coronaria responsable podría permitir diseñar nuevos algoritmos de fácil aplicación en la práctica clínica habitual y de mayor rendimiento diagnóstico. Sin embargo, no se dispone de estudios en este sentido.

## 2. HIPÓTESIS

El rendimiento diagnóstico del ECG en pacientes con SCA y BRIHH mejorará si los algoritmos diagnósticos tienen en cuenta el tiempo de evolución del cuadro clínico y los datos angiográficos como la localización de la arteria responsable y el grado de enfermedad coronaria.

### 3. OBJETIVOS

- Objetivo principal: caracterizar los patrones electrocardiográficos de bloqueo de rama izquierda, isquémico y no isquémico, en pacientes con dolor torácico derivados para coronariografía emergente, y compararlos con una serie de pacientes con bloqueo de rama izquierda pero sin síndrome coronario agudo.
- Objetivos específicos:
  - Desarrollar un modelo experimental de bloqueo de rama izquierda del haz de His y analizar los cambios electrocardiográficos producidos por la isquemia transmural aplicada sobre el modelo.
  - Analizar los patrones electrocardiográficos según la arteria responsable del evento coronario.
  - Analizar la sensibilidad de los criterios diagnósticos para IAM en presencia de BRIHH propuestos en la literatura, según la arteria responsable del evento coronario.
  - Analizar la sensibilidad de los criterios diagnósticos para IAM en presencia de BRIHH propuestos en la literatura, en relación al tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la obtención del ECG índice.

## 4. METODOLOGÍA

La presente tesis doctoral consta de dos partes. Una primera parte experimental, explica el diseño un modelo animal de BRIHH así como los resultados derivados de la inducción de isquemia transmural aguda sobre el modelo, y permite una valoración controlada del efecto de la localización y duración de la isquemia en los cambios electrocardiográficos. Una segunda parte clínica, presenta un estudio observacional y multicéntrico con el objetivo de estudiar, en vida real, los patrones electrocardiográficos de isquemia aguda en presencia de BRIHH en función de la localización y tiempo, y valorar la eficacia de los algoritmos diagnósticos propuestos hasta la fecha.

### 4.1. Modelo animal de isquemia en presencia de BRIHH.

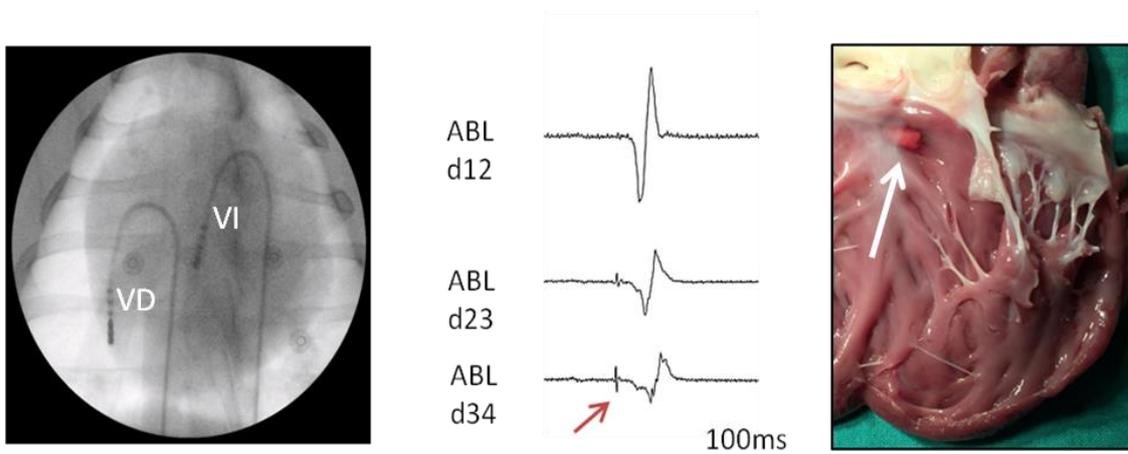
#### 4.1.1. Desarrollo de un modelo animal de BRIHH.

Con la intención de estudiar los cambios electrocardiográficos producidos por isquemia miocárdica desde el primer momento, diseñamos un modelo experimental de BRIHH. Elegimos un modelo porcino por varias razones: a) la experiencia previa del equipo en este tipo de modelos y b) la semejanza del electrocardiograma y sus cambios isquémicos con el patrón humano.

Para la creación del modelo animal de bloqueo de rama izquierda del haz de His nos basamos en el estudio previamente publicado por Rigol et al. (50). Llevamos a cabo el modelo porcino en hembras de unos 40 Kg de peso. La preparación del modelo se realizó siguiendo las recomendaciones de la "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 8th edition" (51) y el protocolo fue aprobado por el Comité Ético de Experimentación Animal del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Tras la premedicación intramuscular inicial con midazolam (0.6 mg/kg) y ketamina (12 mg/kg) se indujo anestesia general con propofol (2-4 mg/kg) y procedimos a la intubación endotraqueal. Posteriormente los animales fueron ventilados mecánicamente y mantuvimos un nivel de sedoanalgesia profundo mediante bolus de fentanilo endovenoso (2.5 mg/kg cada 60 minutos) e inhalación de sevoflurane (2.5-3.5%).

A continuación, cateterizamos la vena y la arteria femoral mediante la técnica de Seldinger y posteriormente, vía venosa y bajo guía fluoroscópica, colocamos un electrocatéter a nivel del ventrículo derecho conectado a un marcapasos externo temporal (*Medtronic Inc., Minneapolis, MN, United States*) con el objetivo de inducir

estimulación ventricular a frecuencias altas durante la ablación. Además, dada la facilidad del modelo porcino a desarrollar fibrilación ventricular durante una ablación con radiofrecuencia se les administró una perfusión continua de amiodarona a 300 mg/h. A continuación, procedimos a la inserción, vía arterial, del electrocatéter de ablación (7F Blazer, Boston Scientific) y lo posicionamos justo debajo de la válvula aórtica, orientado hacia la parte septal del tracto de salida del ventrículo izquierdo. Este electrocatéter se conectó a un polígrafo Prucka (Prucka Engineering, Inc., Houston, TX, United States) para obtener registro del potencial de la rama izquierda del haz de His. A este nivel aplicamos radiofrecuencia con un protocolo de 30W durante 30 segundos. Durante la aplicación de radiofrecuencia estimulamos el corazón con el electrocatéter del ventrículo derecho a una frecuencia de 160 latidos/min al objeto de homogeneizar la refractariedad y evitar la fibrilación ventricular. Se realizaron tantas aplicaciones de radiofrecuencia como fueron necesarias hasta obtener un patrón de bloqueo de rama izquierda del haz de His. Una vez inducido el BRIHH, retiramos el electrocáteter del ventrículo derecho a la aurícula derecha con el objetivo de mantener una frecuencia cardíaca de 105 latidos/min similar en todos los animales estudiados.



**Figura 11. Secuencia de inducción de BRIHH por ablación con radiofrecuencia en el modelo animal.** Izquierda: imagen de fluoroscopia que muestra la posición del catéter de estimulación en ventrículo derecho y catéter de ablación en ventrículo izquierdo. Centro: imagen del potencial de la rama izquierda del haz de His (flecha roja). Derecha: visión macroscópica del endocardio subaórtico del ventrículo izquierdo; la flecha blanca muestra la lesión por ablación anexa al tejido de conducción. Abreviaturas: VD: Ventrículo derecho; VI: Ventrículo izquierdo. Imagen modificada de Jorge et al. (52).

#### 4.1.2. Isquemia miocárdica en el modelo animal de BRIHH.

Una vez creado el BRIHH y encontrándose el animal hemodinámicamente estable procedimos a iniciar las maniobras de oclusión coronaria. La isquemia transmural aguda se indujo percutáneamente mediante una oclusión coronaria con catéter balón. Para ello, introducimos un catéter guía (6F, Cordis) a través de la cánula femoral arterial y lo posicionamos bajo control fluoroscópico en los orificios de entrada coronarios correspondientes. A través del catéter se pasó una guía que se colocó distal a nivel de la arteria coronaria y a través de la guía posicionamos un balón (Cordis) a nivel de los segmentos medios de las tres arterias coronarias principales por separado. En el momento de hinchado del balón, comprobamos la ausencia de flujo coronario distal, y por tanto la inducción de isquemia transmural mediante angiografía.

En un primer grupo de sujetos (5 animales), con el objetivo de evaluar los cambios electrocardiográficos inmediatos tras la isquemia, realizamos tandas de 5 minutos de oclusión con balón en cada una de las tres arterias coronarias por separado (DA, CX, CD) seguidas de un tiempo de reperfusión entre ellas de 10 minutos. En un segundo grupo (9 animales), realizamos una única oclusión coronaria, prolongada en el tiempo y registramos el electrocardiograma a los 5, 60, 120 y 180 minutos.

Todos los animales recibieron anticoagulación con heparina sódica mediante una dosis inicial de 150 UI/kg y posterior 100 UI/kg cada hora hasta la finalización del estudio. Al final del estudio, los animales fueron sacrificados con una inyección intravenosa de cloruro potásico.

#### 4.1.3. Variables y análisis estadístico.

Recogimos el número medio de aplicaciones de radiofrecuencia y las complicaciones derivadas del modelo. Registramos la actividad eléctrica mediante un ECG de 15 derivaciones y los datos se almacenaron en el programa CardioSoft ECG system (Versión 6.7.3, GE Healthcare, Freiburg, Germany) para su análisis posterior con un caliper electrónico (Cardio-Calipers software, Iconico©).

La amplitud de las ondas R y S (mV), la desviación del segmento ST a nivel del punto J teniendo como referencia el segmento TP (mV) y la duración del complejo QRS (ms) se midieron tanto en el ECG basal, post BRIHH, como en los ECG registrados durante los períodos de isquemia. El patrón de BRIHH se definió por la aparición de: a) ensanchamiento del complejo QRS asociado a cambios del segmento ST y onda T

secundarios; b) patrón QS en V1 y; c) cambio desde el complejo r/S de base en precordiales izquierdas a onda R predominante con ausencia de ondas Q.

Los datos se expresaron como medias  $\pm$  error estándar de la media. Los cambios del ECG basal a BRIHH fueron evaluados mediante un análisis de la varianza (ANOVA). Una  $p < 0.05$  fue considerada significativa. Los análisis estadísticos se hicieron mediante SPSS versión 22.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL, United States).

## **4.2. Estudio clínico en pacientes con sospecha de SCA y BRIHH.**

### **4.2.1. Población del estudio.**

Diseñamos un estudio de cohortes retrospectivo, multicéntrico, de pacientes con dolor torácico y BRIHH de nueva aparición o no conocido previamente, derivados para coronariografía emergente entre los años 2010 y 2017. El estudio se llevó a cabo en los 7 hospitales que nombramos a continuación: Hospital Joan XXIII de Tarragona, Hospital Arnau de Vilanova de Lleida, Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona, Hospital de la Vall d'Hebrón de Barcelona, Hospital de Bellvitge de l'Hospitalet de Llobregat, Hospital Clínico Universitario de Salamanca y Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.

Un total de 21 de los 261 pacientes recogidos se excluyeron del análisis final por las siguientes causas: a) imposibilidad de encontrar el ECG diagnóstico ( $n = 10$ ); b) ausencia de criterios electrocardiográficos de BRIHH tras la comprobación del ECG ( $n = 6$ ); c) mala calidad del ECG que no permitió su análisis ( $n = 2$ ); y d) anulación de la coronariografía emergente ( $n = 3$ ).

Recogimos variables clínicas, analíticas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y angiográficas a través de la historia clínica de cada centro, así como datos de reingreso y mortalidad en los siguientes 30 días tras el alta hospitalaria. Definimos las siguientes variables como eventos adversos post-coronariografía: a) hemorragia menor: hematoma local o sangrado que no cumple criterios de hemorragia mayor; b) hemorragia mayor: descenso de la hemoglobina  $>3$  g/L (o necesidad de transfusión de  $\geq 2$  concentrados de hematíes), sangrado digestivo evidenciado o AVC hemorrágico; y c) nefropatía por contraste: incremento absoluto de la creatinina ( $\geq 0.5$  mg/dl o  $\geq 44$  mmol/l) o incremento relativo del 25% respecto al basal, a las 48 horas de la administración de contraste.

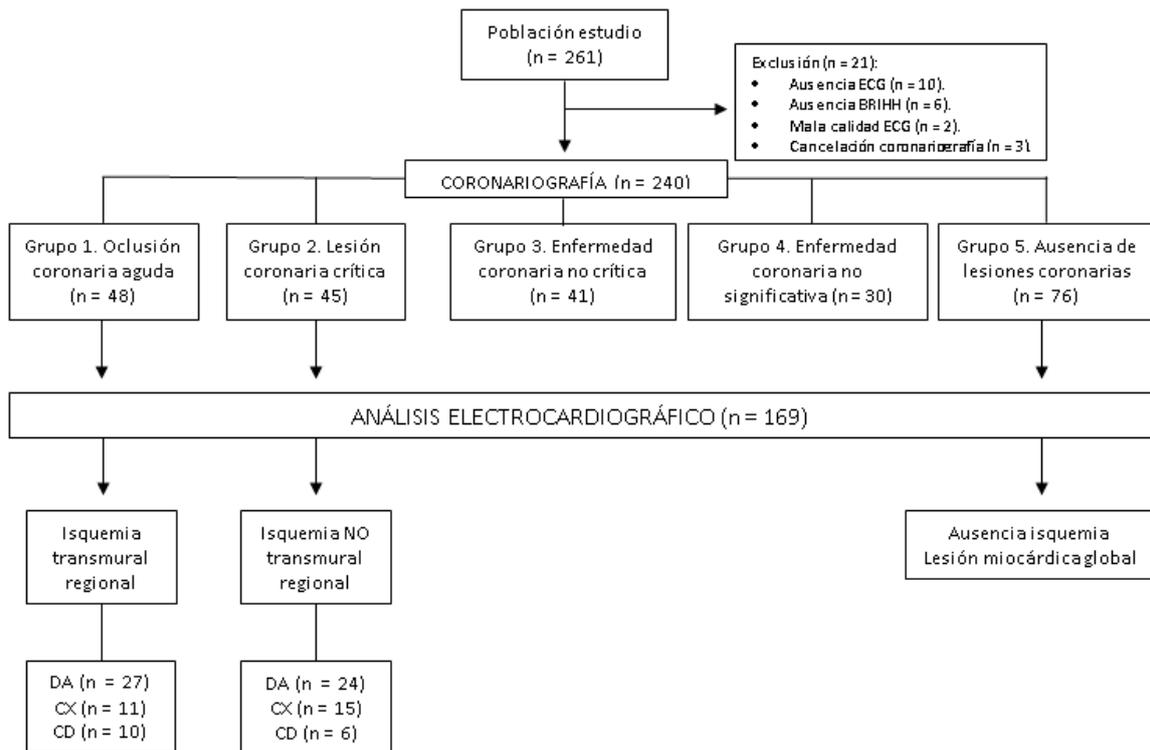
Todos los ECG se registraron a una velocidad de 25 mm/s y amplitud de 10 mV, fueron anonimizados, digitalizados y analizados mediante un caliper electrónico (Cardio-calipers, Iconico Inc., New York). En cada ECG registramos la frecuencia cardíaca (lpm), la duración del complejo QRS (ms), la amplitud de las ondas R, S y T (mm), y la desviación del segmento ST a nivel del punto J teniendo como referencia el segmento TP (mm). El investigador que analizó los ECG desconocía el resultado de la coronariografía. El diagnóstico de BRIHH se realizó según los criterios descritos previamente (28).

Por otro lado, incluimos veinticinco pacientes ambulatorios con BRIHH crónico y sin antecedentes de dolor torácico agudo atendidos en una unidad de insuficiencia cardíaca como grupo control. El objetivo de este grupo fue determinar la magnitud y el patrón de los cambios de fondo del segmento ST intrínsecamente causados por el BRIHH y, en consecuencia, definir con mayor precisión los cambios en el ECG generados por la isquemia miocárdica aguda.

#### 4.2.2. Clasificación según la anatomía coronaria.

En base a los datos de la coronariografía, los pacientes fueron clasificados en 5 grupos tal y como expone la figura 12: 1) Oclusión coronaria aguda; 2) Lesión coronaria crítica ( $\geq 75\%$  estenosis del tronco común o  $\geq 90\%$  en el resto de arterias epicárdicas así como estenosis menores con flujo TIMI  $\leq$  grado II); 3) Enfermedad coronaria no crítica ( $\leq 75\%$  estenosis del tronco común o  $\leq 90\%$  en el resto de arterias epicárdicas y siempre con flujo TIMI grado III); 4) Enfermedad coronaria no significativa ( $< 50\%$  estenosis del tronco común o  $< 70\%$  en el resto de arterias epicárdicas); y 5) Ausencia de lesiones coronarias.

Nótese que el ECG en pacientes con BRIHH y SCA no permite discernir entre isquemia transmural y no transmural. En este sentido, entendimos que el único grupo en el que pudo confirmarse la isquemia transmural fue el de oclusión coronaria aguda, sin embargo, es plausible que el grupo con estenosis coronaria crítica o flujo TIMI reducido hubiera podido presentar isquemia transmural en algún momento del proceso. Bajo esta premisa se analizaron estos 2 grupos, así como el grupo con ausencia de lesiones coronarias.



**Figura 12. Diagrama de flujo del protocolo del estudio.**

#### 4.2.3. Análisis estadístico.

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes y sus diferencias estadísticas se analizaron mediante el test de  $X^2$  o el test de Fisher. Las variables cuantitativas se describieron como medias y desviación estándar, o medianas y rango intercuartílico, y las diferencias estadísticas entre grupos se obtuvieron mediante el test T-Student para muestras independientes con distribución normal y el test de Mann-Whitney en caso de distribuciones que no siguieran la normalidad. Se evaluó la asociación entre la elevación del segmento ST y el tiempo mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Un valor de  $p < 0.05$  se consideró significativo.

El análisis multivariado para determinar predictores de lesiones coronarias en pacientes que se presentan en urgencias con dolor torácico y BRIHH se realizó mediante el método "Stepwise Forward" y se incluyeron aquellas variables de las características basales que se consideraron relevantes o presentaron una asociación estadística con  $p < 0.2$  en ambos grupos. Se evaluó la sensibilidad de los diferentes algoritmos diagnósticos y se crearon curvas ROC para determinar la precisión

diagnóstica de los mismos y sus combinaciones. Los análisis fueron realizados mediante el programa STATA versión 14.2 (Stata Corp LLC, version 14.2).

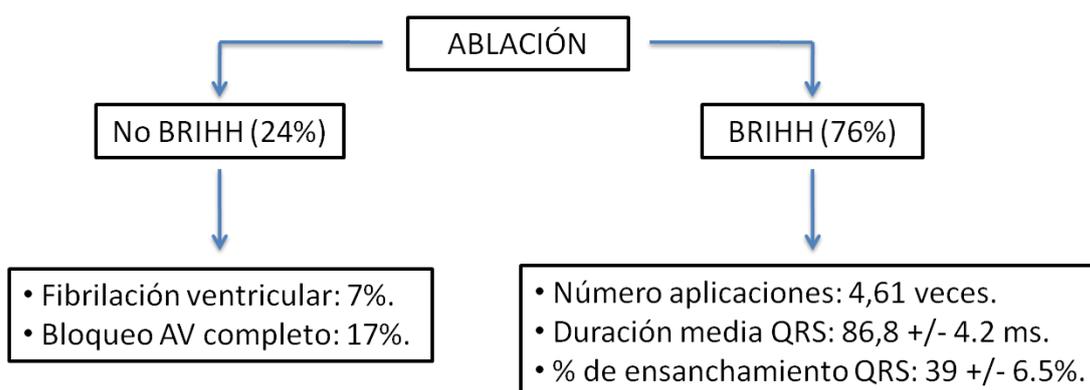
## 5. RESULTADOS

### 5.1. Modelo experimental de isquemia con BRIHH.

Los resultados de este estudio están publicados en la siguiente referencia: [Front. Physiol. 10:82. doi: 10.3389/fphys.2019.00082\(52\)](#) donde el doctorando es primer co-autor.

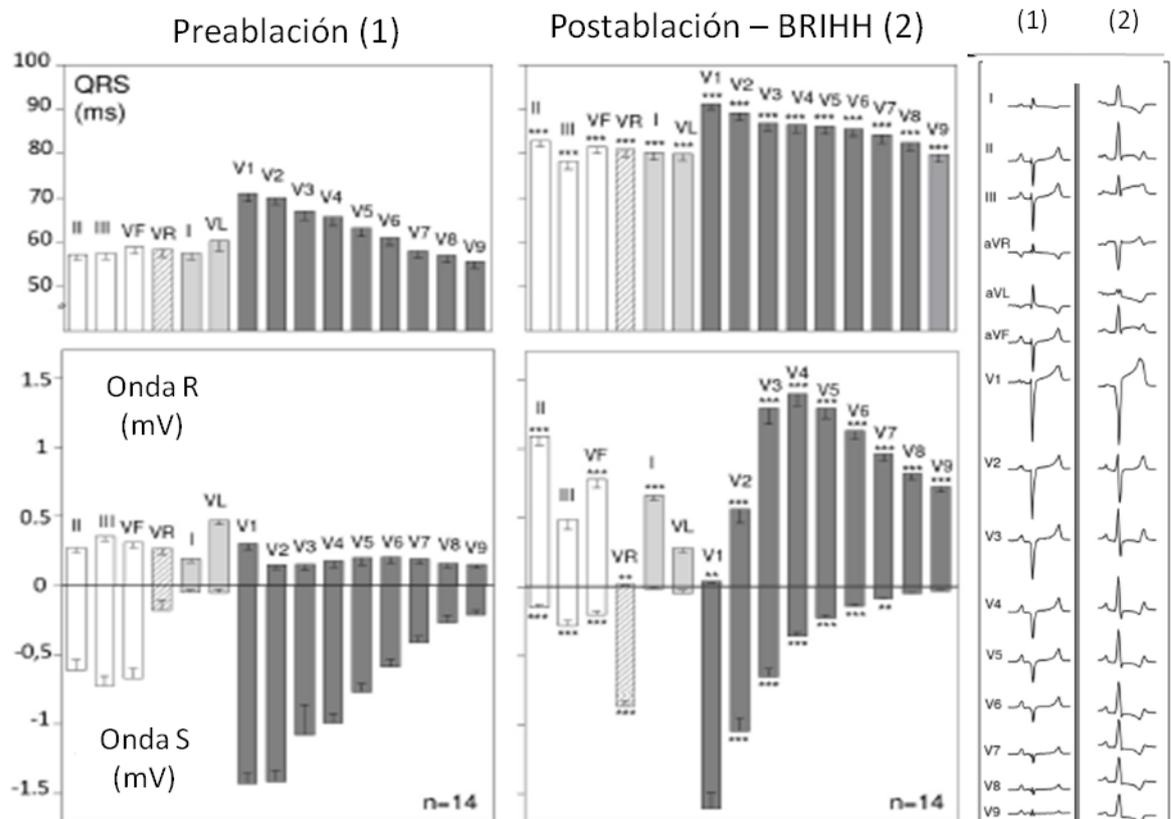
#### 5.1.1. Factibilidad del modelo animal de BRIHH.

Realizamos una intervención sobre 29 cerdos con un éxito en la inducción de BRIHH en el 76% de los casos. Las complicaciones que dificultaron la generación del modelo fueron la fibrilación ventricular (2 casos; 7%) y el bloqueo aurículo-ventricular completo permanente (5 casos; 17%). El BRIHH se consiguió tras una media de 4.61 aplicaciones de radiofrecuencia.



**Figura 13. Esquema resumen de los resultados y principales complicaciones de la ablación con radiofrecuencia sobre el modelo porcino.**

Los cambios electrocardiográficos asociados al desarrollo de BRIHH fueron: a) ensanchamiento del complejo QRS con una duración media de  $86.8 \pm 4.2$  milisegundos y un aumento del  $39 \pm 6.5\%$  respecto al basal asociados a la alteración de la repolarización secundaria habitual; b) desaparición de la onda r en V1; c) aparición abrupta de ondas R predominantes en V2-V9 que contrastan claramente con el patrón rS previo a la ablación y; d) cambio en el eje del complejo QRS pasando de un eje izquierdo preablación a unos  $60^\circ$  postablación. La siguiente figura ejemplifica los principales cambios electrocardiográficos.



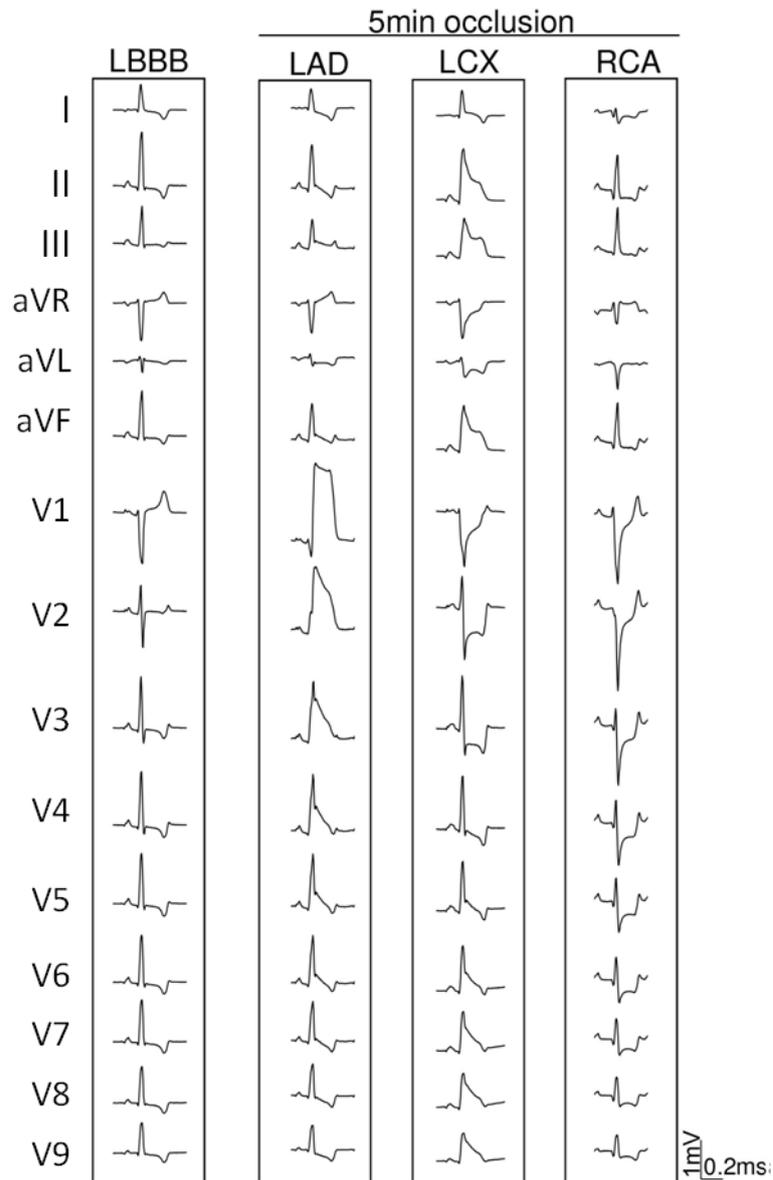
**Figura 14. Cambios electrocardiográficos del modelo de BRIHH.** Nótese el aumento significativo de la duración del QRS en todas las derivaciones así como el crecimiento de las ondas R en precordiales V2-V9, I, II y aVF tras la ablación con radiofrecuencia. A la derecha se expone una imagen del ECG pre y postablación con el desarrollo de BRIHH. Imagen modificada de Jorge et al. (52).

### 5.1.2. Patrones electrocardiográficos durante la isquemia aguda.

Realizamos la oclusión de las 3 arterias por separado con una duración de 5 minutos en 5 sujetos (figuras 14 y 15).

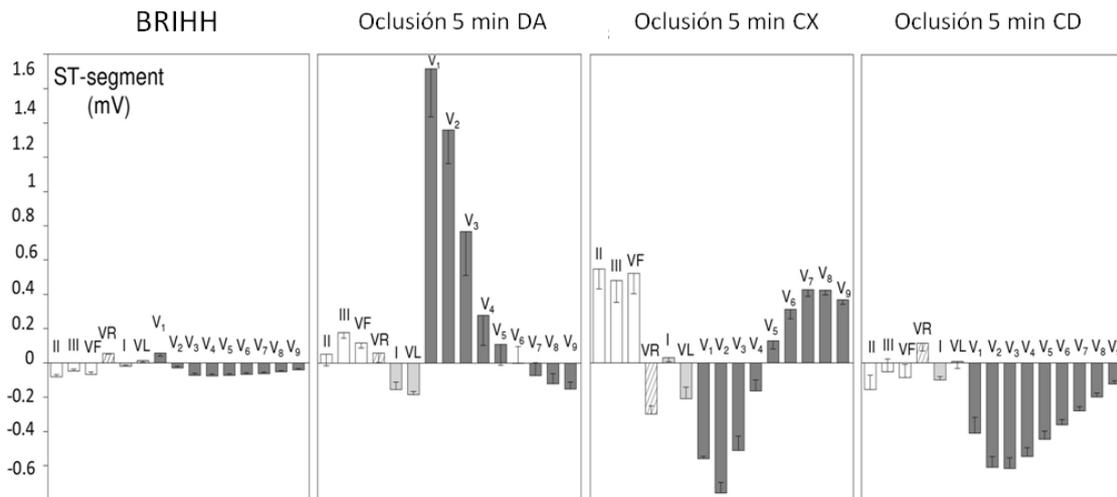
La oclusión durante 5 minutos de la arteria descendente anterior media se tradujo en un aumento de la amplitud de la onda R junto a elevación del segmento ST (potenciales monofásicos) en derivaciones V1-V4 y pequeños cambios recíprocos (descenso) del segmento ST en derivaciones DI-aVL y V7-V9.

Por su parte, la oclusión durante 5 minutos de la arteria circunfleja a nivel medio indujo una elevación del segmento ST en derivaciones DII, DIII, aVF y V6-V9 con descenso especular del segmento ST en derivaciones V1-V3 así como también en aVR.



**Figura 14. Electrocardiograma de superficie.** De izquierda a derecha, están representados los electrocardiogramas de los animales tras la ablación con resultado de BRIHH y durante la oclusión de forma individual durante 5 minutos de la arteria DA, CX y CD. Imagen modificada de Jorge et al. (52).

Por último, la oclusión durante 5 minutos de la arteria coronaria derecha a nivel medio se caracterizó por un descenso del segmento ST en todas las precordiales con reaparición de la onda S. Curiosamente, en nuestro modelo, no se objetivó una clara elevación del segmento ST en derivaciones inferiores durante la oclusión de la arteria coronaria derecha.

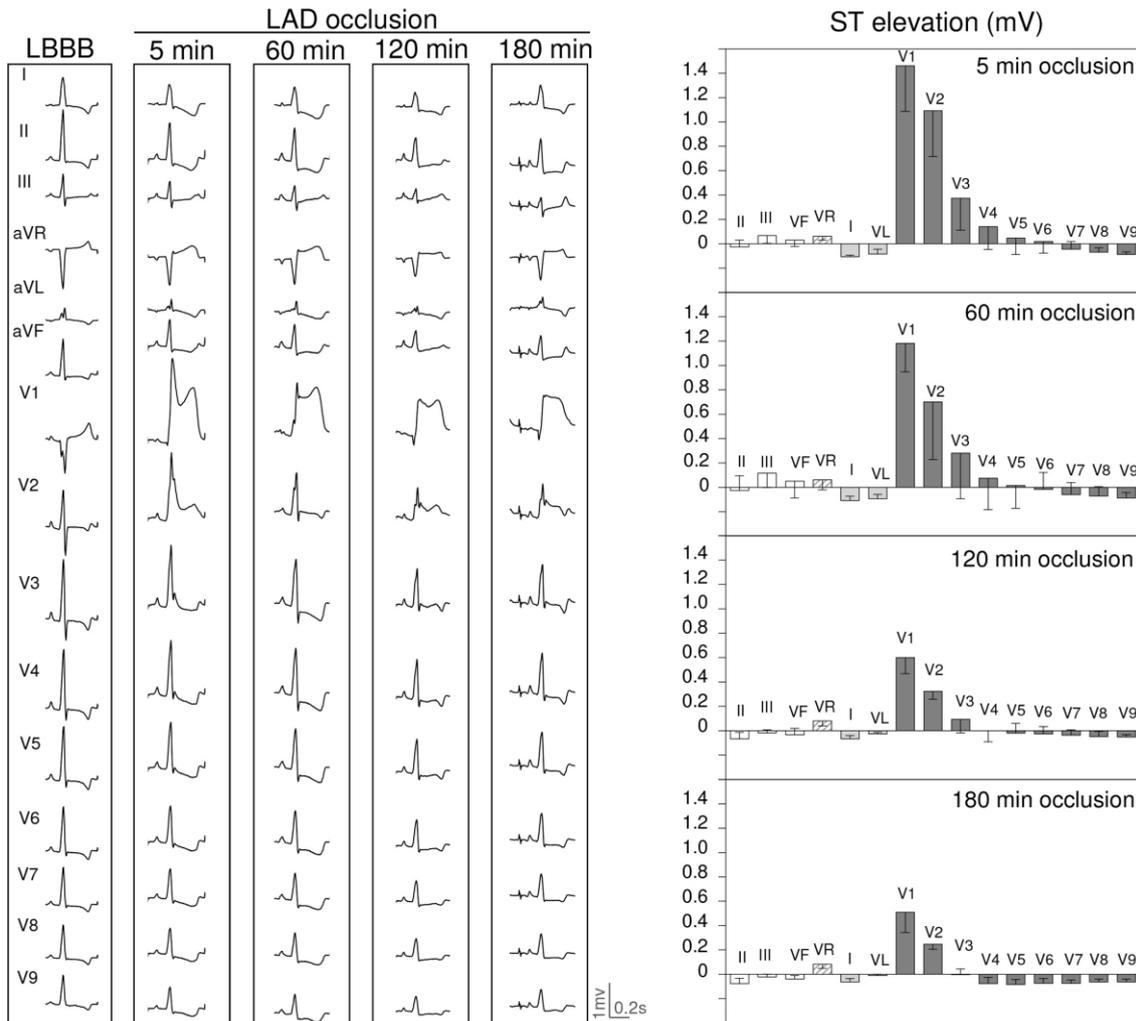


**Figura 15. Representación gráfica de la desviación del segmento ST en cada derivación tras la oclusión coronaria.** Las columnas representan la media de elevación del segmento ST en cada derivación ( $0.1 \text{ mV} = 1 \text{ mm}$ ). De izquierda a derecha se observa el patrón electrocardiográfico del BRIHH sin isquemia y posteriormente los patrones isquémicos por oclusión durante 5 minutos de DA, CX y CD respectivamente. Imagen modificada de Jorge et al. (52).

### 5.1.3. Patrones electrocardiográficos en función del tiempo de isquemia.

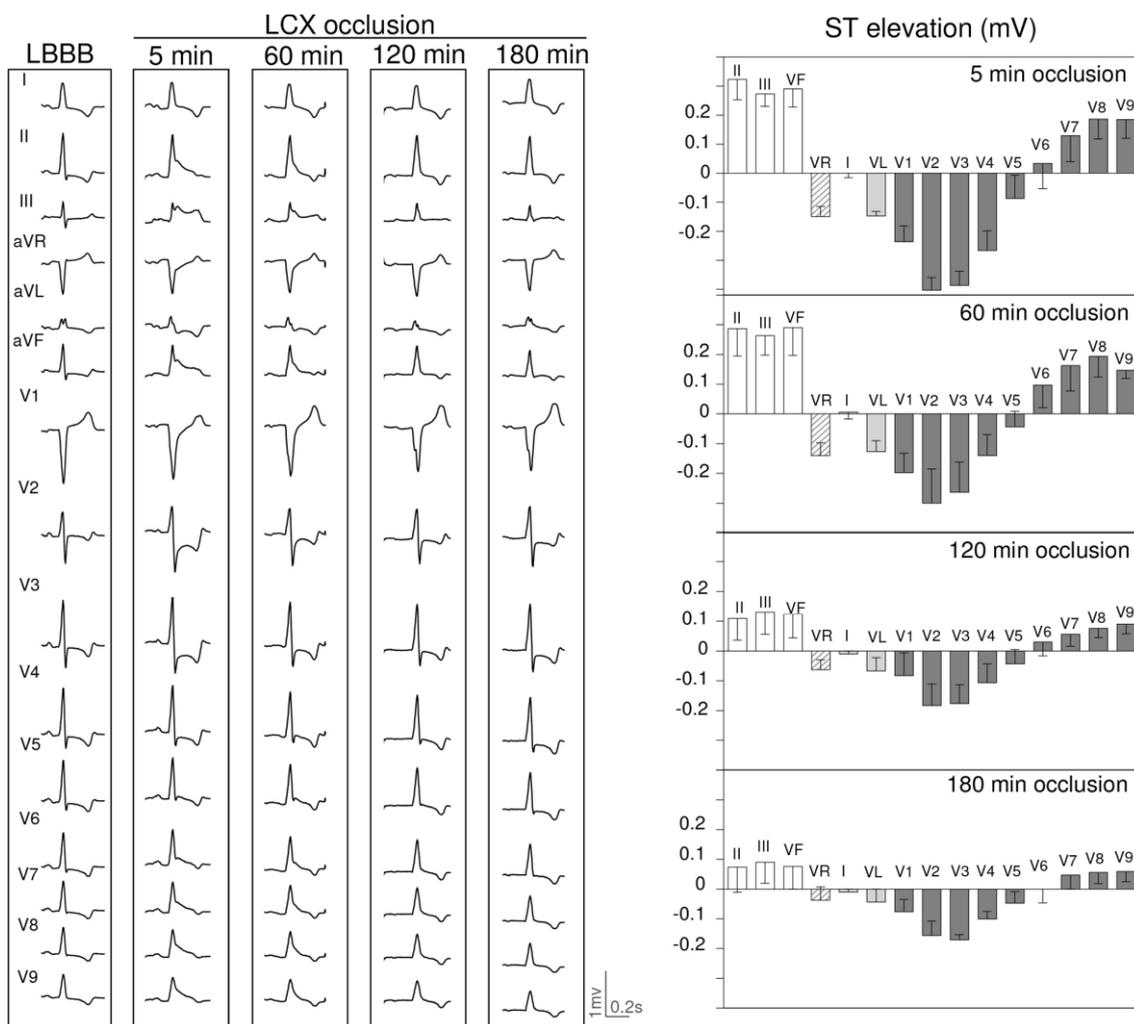
Con el objetivo de valorar la influencia del tiempo en los cambios electrocardiográficos, se amplió el estudio a una nueva cohorte de 9 animales (3 por arteria) en la que realizamos una única oclusión coronaria durante 3h y analizamos los cambios electrocardiográficos subsecuentes. El primer hallazgo electrocardiográfico a destacar fue una disminución progresiva de los cambios del segmento ST a medida que pasaba el tiempo en cualquiera de los 3 territorios explorados.

A los 180 minutos de oclusión de la arteria descendente anterior se objetivó una disminución tanto de la elevación del segmento ST en precordiales V1-V4 como de los cambios recíprocos (descenso del segmento ST) anteriormente descritos. A partir de los 120 minutos, las alteraciones del segmento ST fueron difíciles de diferenciar del patrón de BRIHH convencional (figura 16).



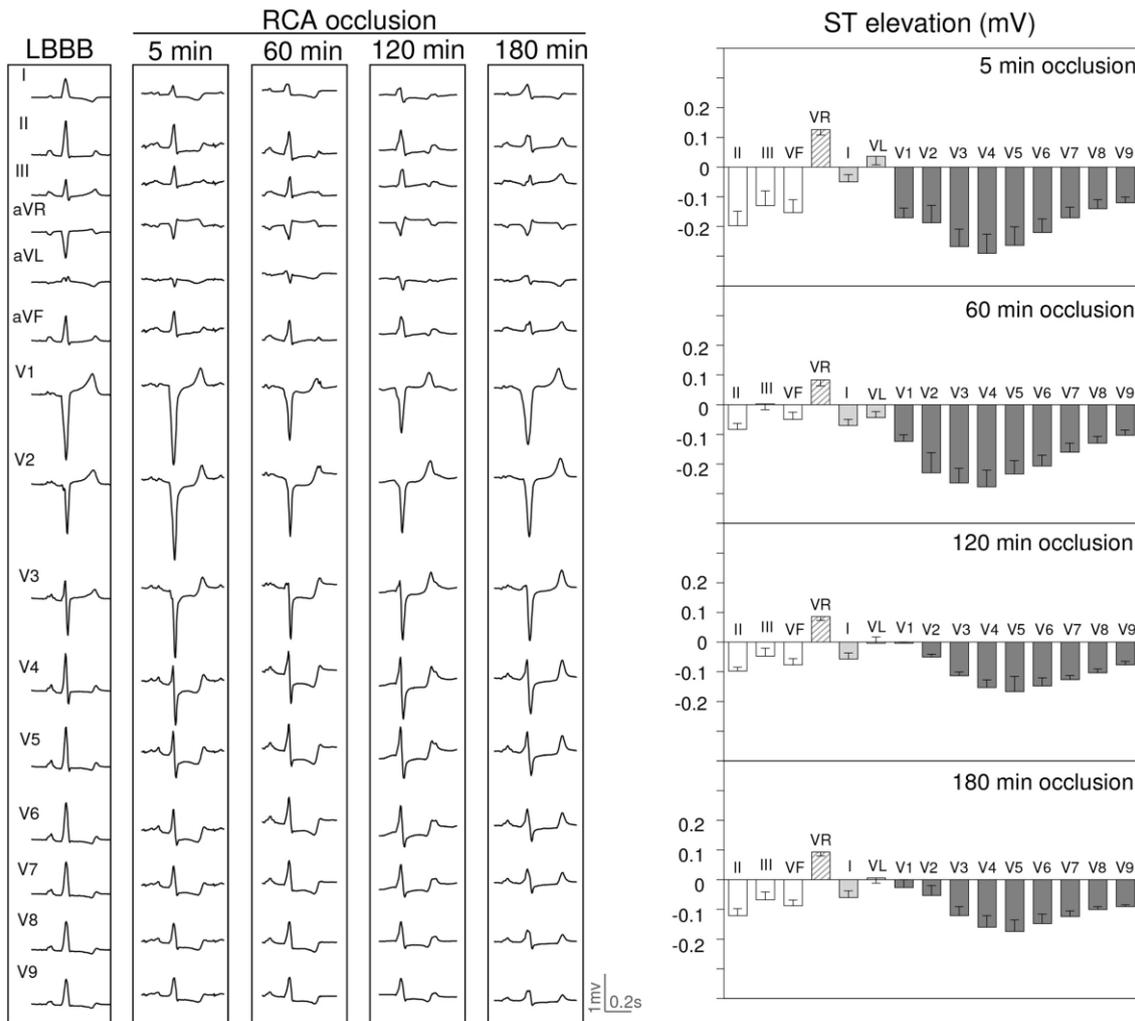
**Figura 16. Cambios electrocardiográficos en función del tiempo tras oclusión de la arteria DA.** Izquierda: imagen electrocardiográfica del electrocardiograma en función del tiempo. Derecha: representación gráfica de las medias de desviación del segmento ST en función del tiempo. Imagen de Jorge et al. (52) donde el doctorando es primer autor y el director de tesis es último firmante.

El transcurso del tiempo también conllevó una disminución de las alteraciones del segmento ST inducido por la isquemia transmural en la arteria circunfleja. La elevación del segmento ST en la cara inferior y posterior se atenuó principalmente a partir de los 120 minutos, no llegando a superar  $\geq 0.1$  mV. El descenso del segmento ST en V1-V4 también se redujo. Cabe destacar que, a pesar del paso del tiempo, las derivaciones muestran persistencia de depresión del segmento ST (0.1 mV en V1 y  $> 0.1$  mV en V2) (figura 17).



**Figura 17. Cambios electrocardiográficos en función del tiempo tras oclusión de la arteria CX.** Izquierda: imagen electrocardiográfica del electrocardiograma en función del tiempo. Derecha: representación gráfica de las medias de desviación del segmento ST en función del tiempo. Imagen de Jorge et al. (52) donde el doctorando es primer autor y el director de tesis es último firmante.

Algo similar se observa en la oclusión mantenida de la arteria coronaria derecha. Nuevamente apreciamos atenuación de los cambios del segmento ST con respecto a los 5 minutos de isquemia. Las derivaciones V1-V2 presentan un marcado descenso del segmento ST que es fácilmente identificable hasta los 60 minutos de isquemia para posteriormente tender hacia la línea isoelectrica. Sin embargo, II y V3 parecen mantener cierta depresión del ST respecto a la situación basal. Destaca la presencia de un segmento ST persistentemente elevado  $\geq 1$  mm en aVR (figura 18).



**Figura 18. Cambios electrocardiográficos en función del tiempo tras oclusión de la arteria CD.** Izquierda: imagen electrocardiográfica del electrocardiograma en función del tiempo. Derecha: representación gráfica de las medias de desviación del segmento ST en función del tiempo. Imagen de Jorge et al. (52) donde el doctorando es primer autor y el director de tesis es último firmante.

## 5.2. Estudio clínico en pacientes con sospecha de IAM y BRIHH.

### 5.2.1. Características de los pacientes con infarto en presencia de BRIHH.

El conjunto de los pacientes que consultan a los servicios de urgencias por dolor torácico en presencia de BRIHH es heterogéneo y su fenotipo difiere según el origen del dolor torácico (coronario o no coronario). Las principales características basales de los pacientes analizados son presentadas en la tabla 3.

En comparación con el grupo de ausencia de lesiones coronarias, aquellos pacientes con una oclusión coronaria aguda fueron más longevos, con mayor proporción de sexo masculino, mayor porcentaje de los factores de riesgo cardiovasculares clásicos, mayor tasa de enfermedad vascular periférica, así como de enfermedad renal crónica y presentaron antecedentes de cardiopatía isquémica con más frecuencia. En contraposición, la proporción de pacientes con insuficiencia cardíaca previa fue menor en este grupo. Por su parte, los pacientes del grupo de lesiones críticas presentaron incluso mayor edad, mayor proporción de factores de riesgo cardiovascular y mayor tasa de comorbilidades y cardiopatía isquémica previa. En el 25%, 24% y 30% de los pacientes con oclusión coronaria, lesión crítica y ausencia de lesiones respectivamente, ya constaba historia de BRIHH previo al ingreso aunque este hallazgo se descubrió tras la coronariografía.

	Grupo 1. Oclusión coronaria aguda (n = 48)	Grupo 2. Lesión coronaria crítica (n = 45)	Grupo 5. Ausencia de lesiones coronarias (n = 76)	p valor Grupo 1 vs. Grupo 5	p valor Grupo 2 vs. Grupo 5
Edad (años), media (DE)	68.3 ± 12.0	73.4 ± 10.2	65.6 ± 13.3	0.267	0.001
Mujeres, n (%)	15 (31.3)	18 (40)	55 (72.4)	<0.001	<0.001
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), media (DE)	27.7 ± 5.5	28.3 ± 6.2	27.5 ± 4.5	0.852	0.425
Tabaquismo activo, n (%)	24 (50)	18 (40)	23 (30.3)	0.051	0.549
Hipertensión, n (%)	34 (70.8)	38 (84.4)	46 (60.5)	0.243	0.006
Dislipidemia, n (%)	32 (66.7)	32 (71.1)	31 (40.8)	0.005	0.001
Diabetes Mellitus, n (%)	22 (45.8)	25 (55.6)	15 (19.7)	0.002	<0.001
Vasculopatía, n (%)	3 (6.3)	9 (20)	0 (0)	0.028	<0.001
AVC previo, n (%)	6 (12.5)	3 (6.8)	4 (5.3)	0.149	0.726
ERC, n (%)	10 (21.3)	8 (18.2)	5 (6.6)	0.016	0.049
Fibrilación auricular, n (%)	2 (4.2)	6 (13.3)	10 (13.2)	0.100	0.978
IAM previo, n (%)	6 (12.8)	11 (24.4)	2 (2.6)	0.027	<0.001
IC previa, n (%)	3 (6.3)	5 (11.1)	12 (15.8)	0.113	0.474
Cardiopatía valvular, n (%)	5 (10.4)	5 (11.1)	7 (9.2)	0.825	0.735

**Tabla 3. Características basales de los pacientes con sospecha de SCA y BRIHH según su anatomía coronaria.** Abreviaturas: AVC: accidente vascular cerebral; DE: desviación estándar; ERC: enfermedad renal crónica; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardíaca. IMC: índice de masa corporal.

El análisis multivariado mediante regresión logística determinó las siguientes variables predictoras de oclusión coronaria o lesiones críticas: a) edad (OR 1.06 IC95% 1.01-1.11); b) sexo masculino (OR 6.94 IC95% 2.29-21.0); c) diabetes mellitus (OR 3.76 IC95% 1.25-11.3); y d) antecedente de infarto previo (OR 9.36 IC95% 1.33-65.7). Por otro lado, encontramos la variable insuficiencia cardíaca previa (OR 0.09 IC95% 0.01-0.64) como un potente factor protector.

Las variables clínicas, analíticas y ecocardiográficas del ingreso pueden observarse en la tabla 4. Nótese que el motivo de consulta principal de los pacientes con lesiones coronarias significativas fue el dolor torácico típico mientras que aquellos sin lesiones coronarias consultaron por otras razones. Es destacable que, a pesar del mayor porcentaje de dolor torácico típico, el tiempo hasta primer ECG y el tiempo hasta la coronariografía fueron significativamente mayores en el grupo con lesiones coronarias. Estos pacientes llegaron en peor situación clínica, con mayor afectación renal y con una fracción de eyección del VI (FEVI) más reducida que los que no presentaban lesiones coronarias.

	Grupo 1. Oclusión coronaria aguda (n = 48)	Grupo 2. Lesión coronaria crítica (n = 45)	Grupo 5. Ausencia de lesiones coronarias (n = 76)	p valor Grupo 1 vs. Grupo 5	p valor Grupo 2 vs. Grupo 5
Dolor torácico típico, n (%)	37 (77.1)	26 (61.9)	21 (28)	<0.001	0.002
Tiempo desde inicio síntomas a ECG índice (min), mediana (RIQ)	117 (60-298)	156 (57-320)	106 (50-226)	0.622*	0.282*
Tiempo desde inicio síntomas a CAG (min), mediana (RIQ)	266 (156-506)	329 (165-590)	218 (140-368)	0.286*	0.045*
Aspirina previa, n (%)	43 (89.3)	43 (97.7)	61 (87.1)	0.687	0.052
Anticoagulación previa, n (%)	35 (78.7)	36 (81.8)	46 (68.7)	0.147	0.164
Clasificación Killip >1, n (%)	23 (47.9)	26 (57.8)	20 (26.3)	0.014	0.001
Acceso radial, n (%)	32 (66.7)	28 (65.1)	60 (79.0)	0.128	0.099
Dominancia derecha, n (%)	42 (89.4)	36 (81.8)	68 (90.7)	0.574	0.005
BRIHH post-evento, n (%)	39 (84.7)	36 (81.8)	65 (90.3)	0.368	0.188
Troponinas positivas, n (%)	45 (100)	43 (95.7)	30 (40.5)	<0.001	<0.001
Hemoglobina (g/dl), media (DE)	13.0 ± 2.3	12.9 ± 2.8	12.9 ± 2.3	0.720	0.979
Creatinina (umol/L), media (DE)	112 ± 61	113 ± 57	76 ± 26	<0.001	<0.001
Fracción eyección VI, media (DE)	41.3 ± 12.4	41.3 ± 11.9	47.8 ± 16.7	0.025	0.027
Insuficiencia mitral ≥II/IV, n (%)	21 (43.8)	18 (40)	30 (39.5)	0.637	0.954

**Tabla 4. Características clínicas, analíticas, ecocardiográficas y angiográficas de los pacientes con sospecha de SCA y BRIHH según su anatomía coronaria.** Abreviaturas: BRIHH: bloqueo de rama izquierda del haz de His; CAG: coronarioangiografía; DE: desviación estándar; ECG: electrocardiograma; RIQ: rango intercuartílico; VI: ventrículo izquierdo. \*Grado de significación estudiado con test no paramétricos.

Otro aspecto relevante fue que hasta un 40% de los pacientes sin lesiones coronarias tuvieron elevación de troponinas. Este hecho es explicable por la diversidad de patologías que conformaron este grupo tales como las miocarditis, el síndrome de Tako-Tsubo, la estenosis aórtica severa o las miocardiopatías, ya que estas condiciones pueden presentarse con elevación de troponinas sin evidencia de síndrome coronario agudo tipo I.

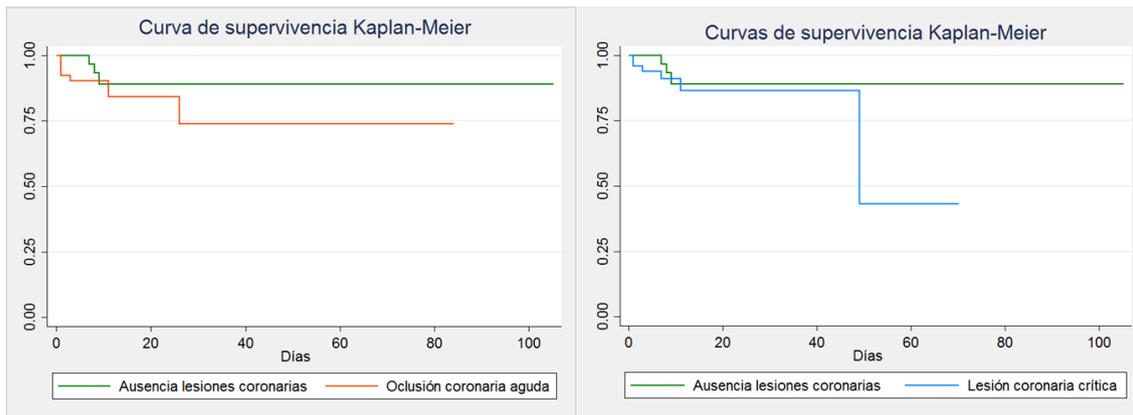
Finalmente, los eventos adversos relacionados con la coronariografía así como las principales complicaciones que ocurrieron durante el ingreso se muestran en la tabla 5.

	Grupo 1. Oclusión coronaria aguda (n = 48)	Grupo 2. Lesión coronaria crítica (n = 45)	Grupo 5. Ausencia de lesiones coronarias (n = 76)	p valor Grupo 1 vs. Grupo 5	p valor Grupo 2 vs. Grupo 5
<b>EVENTOS CORONARIOGRAFÍA</b>					
Complicaciones totales, n (%)	8 (16.7)	8 (17.8)	5 (6.6)	0.074	0.055
Alergia al contraste, n (%)	1 (2.1)	0 (0)	0 (0)	0.206	NV
Hemorragia menor, n (%)	1 (2.1)	1 (2.2)	1 (1.3)	0.741	0.705
Hemorragia mayor, n (%)	1 (2.1)	1 (2.2)	1 (1.3)	0.741	0.705
Accidente cerebrovascular, n (%)	1 (2.1)	1 (2.2)	1 (1.3)	0.741	0.705
Disección coronaria, n (%)	1 (2.1)	0 (0)	1 (1.3)	0.741	0.440
Nefropatía por contraste, n (%)	3 (6.3)	5 (11.1)	1 (1.3)	0.130	0.016
<b>EVENTOS INTRAHOSPITALARIOS</b>					
Insuficiencia cardíaca, n (%)	15 (31.3)	19 (42.2)	14 (18.4)	0.100	0.004
Shock cardiogénico, n (%)	11 (22.9)	9 (20)	4 (5.3)	0.003	0.011
Reinfarto de miocardio, n (%)	0 (0)	2 (4.4)	0 (0)	NV	0.064
Cirugía bypass urgente, n (%)	1 (2.1)	3 (6.67)	0 (0)	0.206	0.023
Mortalidad global, n (%)	6 (12.5)	5 (11.1)	3 (4.0)	0.074	0.125
Estancia media (días), mediana (RIQ)	7.5 (5.5-13)	9 (5-15)	5 (2-9.5)	0.002*	<0.001*

**Tabla 5. Eventos adversos relacionados con la coronariografía, complicaciones y mortalidad de los pacientes con sospecha de SCA y BRIHH según su anatomía coronaria. Abreviaturas: RIQ. rango intercuartílico.**

En general, las complicaciones relacionadas con la coronariografía no presentaron diferencias significativas entre grupos, a excepción de mayor nefropatía por contraste en el grupo de lesiones críticas, esperable por su mayor tasa de nefropatía previa. Destaca que hasta 5 pacientes del grupo sin lesiones coronarias tuvieron complicaciones pero ninguna supuso un riesgo vital.

Los pacientes con lesiones coronarias oclusivas y los casos con lesiones críticas presentaron insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico y necesidad de revascularización coronaria urgente con mayor frecuencia. La muerte durante el ingreso del grupo con síndrome coronario agudo fue mayor aunque sin llegar a la significación estadística, mientras que la estancia media hospitalaria fue significativamente más larga en comparación con los pacientes sin lesiones coronarias. Las curvas de supervivencia de los diferentes grupos están representadas en la figura 19.



**Figura 19. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier.** Izquierda: comparación de las curvas de supervivencia entre el grupo de oclusión coronaria (rojo) y ausencia de lesión coronaria (verde). Derecha: comparación de las curvas de supervivencia entre el grupo de lesión crítica coronaria (azul) y ausencia de lesión coronaria (verde).

### Hallazgos de la coronariografía

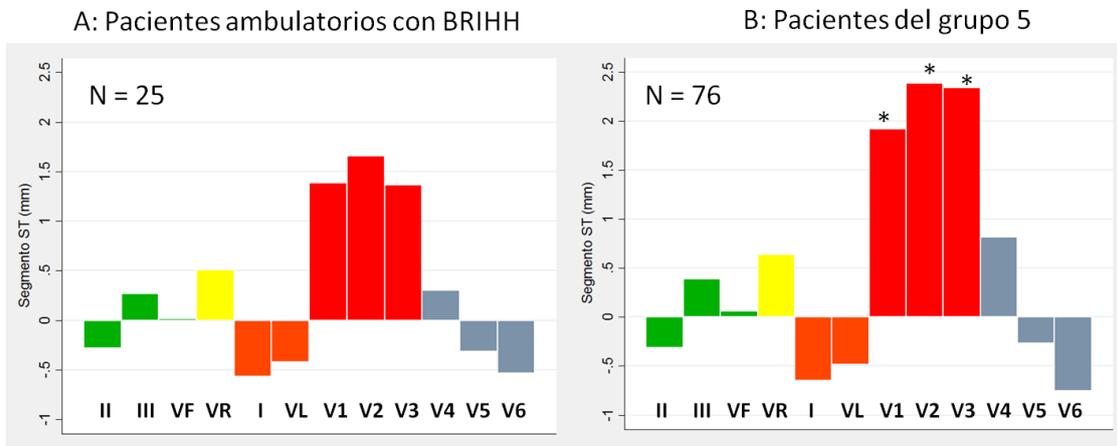
Se realizó una coronariografía diagnóstica en los 240 pacientes con dolor torácico y BRIHH mostrando los siguientes resultados: a) oclusión de la arteria coronaria culpable en 48 (20%); b) lesiones críticas en 45 (18.7%); c) lesiones coronarias no críticas en 41 (17.1%); d) lesiones coronarias no significativas en 30 (12.5%); y e) ausencia de lesiones coronarias en 76 (31.7%) casos. La arteria coronaria culpable resultó ser la DA en 51 (oclusión total en 27 y lesión crítica en 24); la CX en 26 (oclusión total en 11 y lesión crítica en 15); y la CD en 16 (oclusión total en 10 y lesión crítica en 6 casos).

#### 5.2.2. Influencia de la localización de la isquemia.

##### Patrones de desviación del segmento ST intrínsecamente asociados al BRIHH.

La figura 20A ilustra los patrones del segmento ST propiamente relacionados con el BRIHH analizados en 25 pacientes ambulatorios sin historia de dolor torácico en el momento del ECG. En estos pacientes se objetivó una elevación del segmento ST alrededor de 1.5 mm en las derivaciones V1-V3 así como un ligero descenso del ST cercano a 0.5 mm en I, aVL, V5 y V6. Estos cambios fueron muy similares a los pacientes de nuestro estudio consultaron por dolor torácico sin lesiones coronarias (grupo 5) aunque curiosamente, estos últimos se caracterizaron por una elevación del segmento ST significativamente mayor en V1-V3 (V1  $1.39 \pm 0.61$  vs.  $1.92 \pm 0.93$  mm,

p=0.009; V2  $1.66 \pm 0.67$  vs.  $2.39 \pm 1.33$  mm, p=0.01 and V3  $1.36 \pm 0.97$  vs.  $2.34 \pm 1.50$  mm, p=0.003) como puede observarse en la figura 20B.

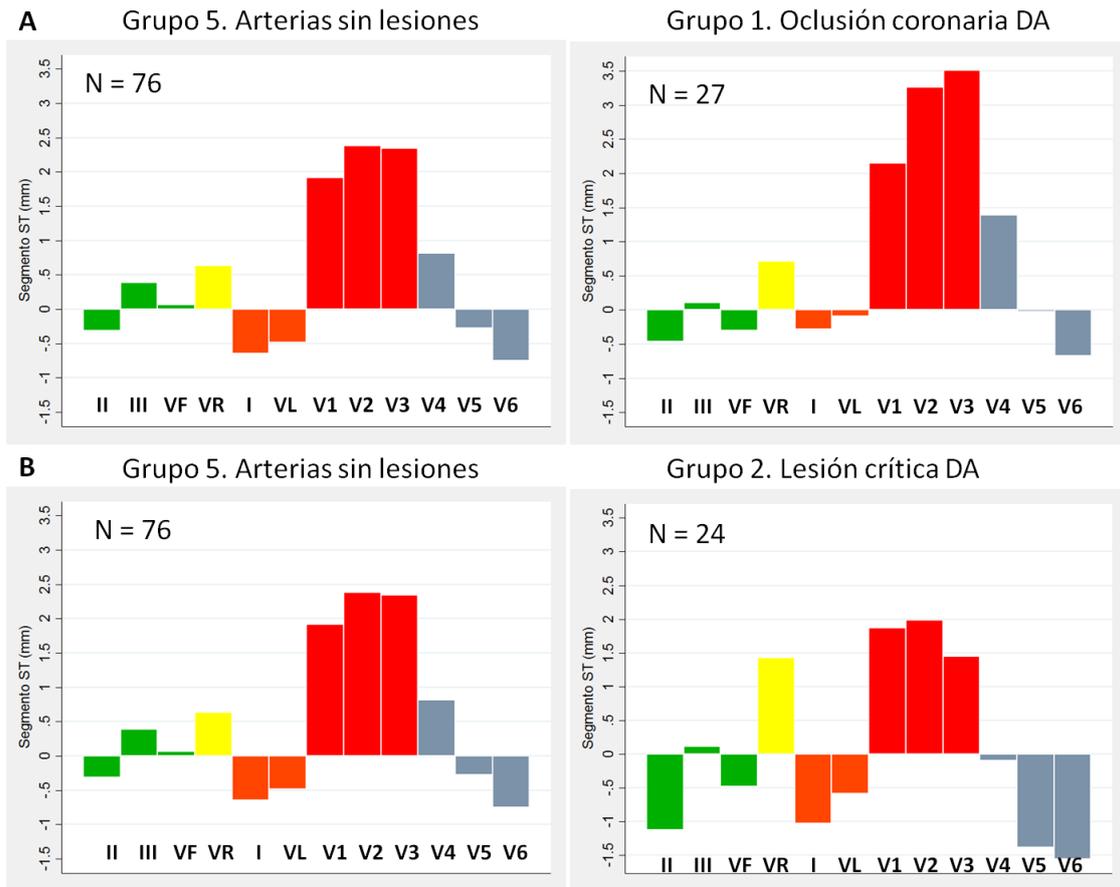


**Figura 20. Imagen gráfica que representa la media de desviación del segmento ST para cada una de las derivaciones del ECG que están agrupadas por territorios. A) Grupo de pacientes ambulatorios con BRIHH. B) Grupo del estudio que han ingresado por dolor torácico y BRIHH pero que no tienen lesiones coronarias. \*p valor <0.05.**

### Patrones de desviación del segmento ST relacionados con la arteria culpable.

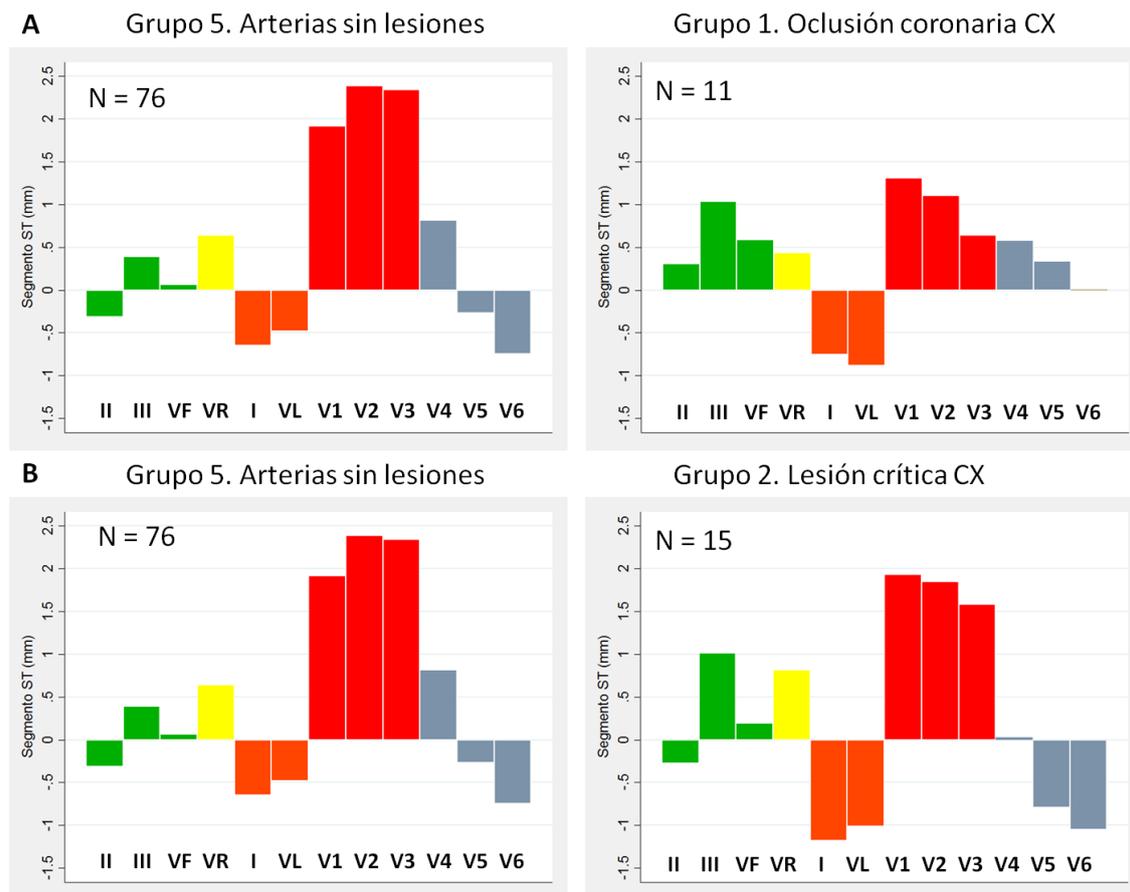
Para cada arteria y de forma separada, analizamos los cambios del segmento ST tanto en el grupo de BRIHH con oclusión coronaria como el grupo de BRIHH con lesiones críticas y los comparamos gráficamente con el grupo con ausencia de lesiones coronarias.

**Arteria descendente anterior.** Los pacientes con oclusión aguda de la DA (n=27) mostraron una marcada elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales con una media de  $\geq 3$  mm en V2-V3, mientras que los valores del segmento ST en I, II, aVL y V6 se mantuvieron comparables al grupo con ausencia de lesiones coronarias (figura 21A). Los pacientes con lesiones críticas en la DA (n=24) exhibieron una elevación media del segmento ST en aVR >1 mm y descenso medio en V5-V6 >1 mm, mientras que el segmento ST en las derivaciones V1-V3 se mantuvo similar a los pacientes del grupo con ausencia de lesiones coronarias (figura 21B).



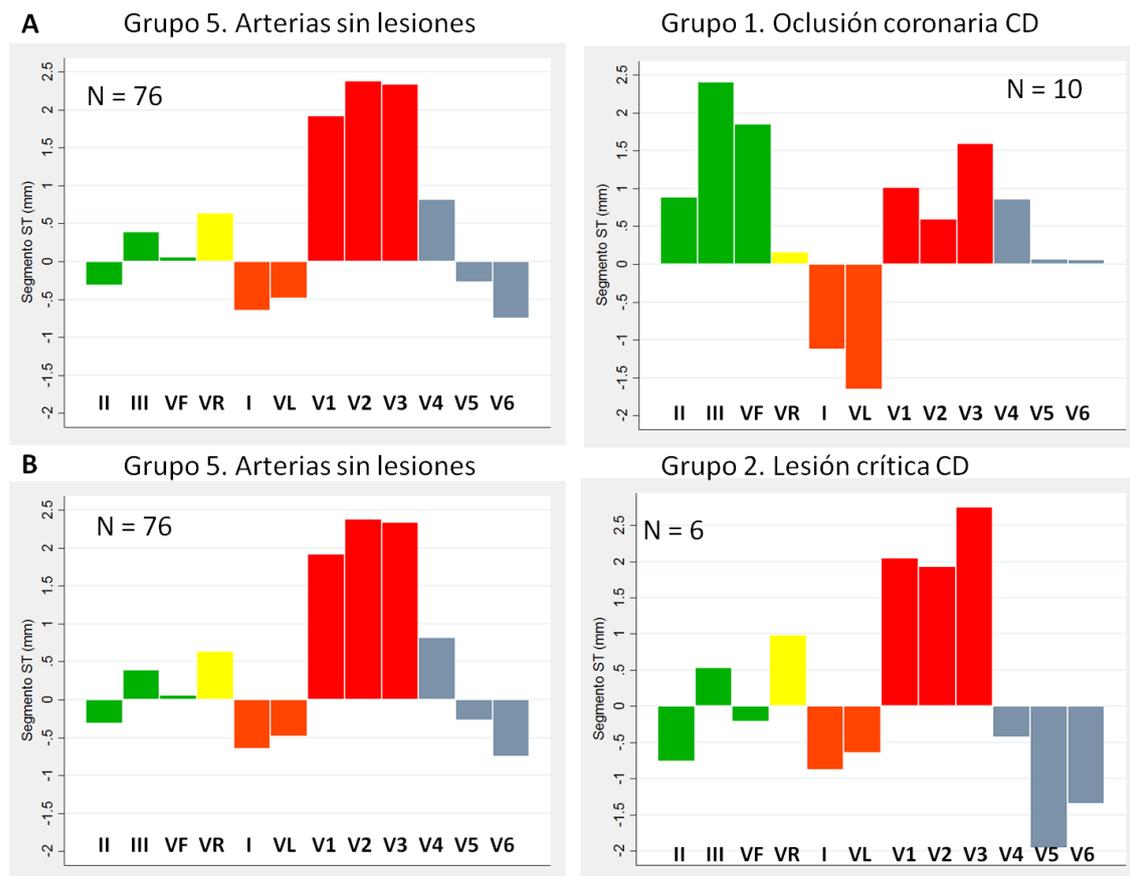
**Figura 21. Imagen gráfica de las medias de desviación del segmento ST para cada una de las derivaciones del ECG que están agrupadas por territorios. A) Comparación entre el patrón de BRIHH sin lesiones y la oclusión aguda de la DA. B) Comparación entre el patrón de BRIHH sin lesiones y la lesión crítica de la DA.**

**Arteria circunfleja.** Aquellos pacientes con oclusión de la arteria CX (n=11) manifestaron las siguientes características: a) elevación del segmento ST cercano a 1 mm en DIII; b) atenuación de la conocida elevación del segmento ST en V1-V3 (nótese un valor medio  $\leq 1$  mm en V2-V3); y c) ausencia de depresión del segmento ST en V5-V6 (figura 22A). Aquellos pacientes con lesiones críticas en la arteria CX (n=15) magnificaron el descenso del segmento ST en I-aVL (media  $>1$  mm) y también presentaron una elevación del segmento ST cercana a 1 mm en DIII, pero no mostraron cambios del segmento ST significativos en las derivaciones V2-V3 ni V5-V6 con respecto al grupo de pacientes sin lesiones coronarias (figura 22B).



**Figura 22.** Imagen gráfica de las medias de desviación del segmento ST para cada una de las derivaciones del ECG que están agrupadas por territorios. A) Comparación entre el patrón de BRIHH sin lesiones y la oclusión aguda de la CX. B) Comparación entre el patrón de BRIHH sin lesiones y la lesión crítica de la CX.

**Arteria coronaria derecha.** En comparación con los pacientes sin lesiones coronarias, aquellos que presentaron una oclusión coronaria de la arteria CD (n=10) presentaron las siguientes características: a) elevación del segmento ST en II, III, aVF con una media de 2 mm en III-aVF; b) marcada atenuación de la elevación del segmento ST en derivaciones V1-V2 (valores medios <1 mm); y c) ausencia del característico descenso del segmento ST en V5-V6 (figura 23A). Aquellos pacientes con lesiones críticas (n=6) no mostraron clara elevación del segmento ST en derivaciones inferiores y sin embargo, manifestaron un descenso del segmento ST más marcado en V5-V6 (figura 23B).

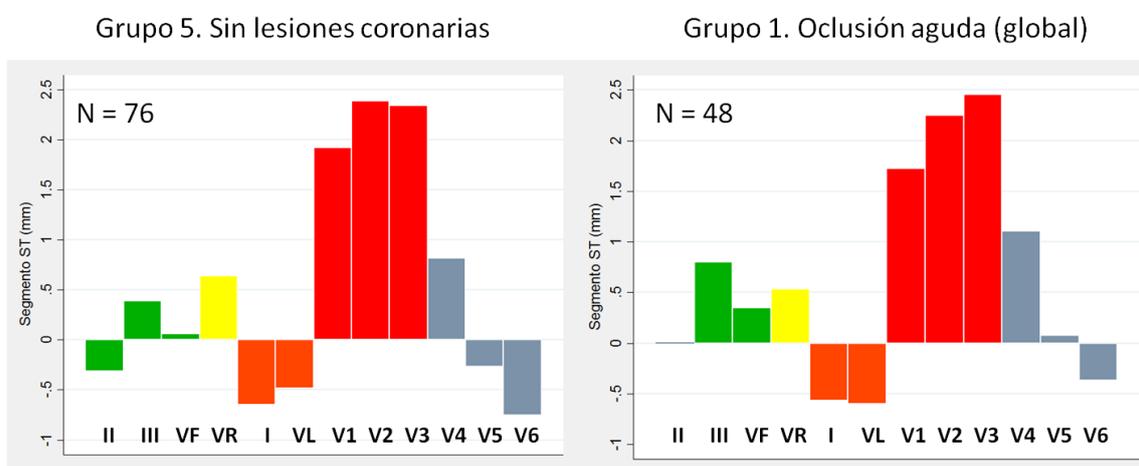


**Figura 23. Imagen gráfica de las medias de desviación del segmento ST para cada una de las derivaciones del ECG que están agrupadas por territorios. A) Comparación entre el patrón de BRIHH sin lesiones y la oclusión aguda de la CD. B) Comparación entre el patrón de BRIHH sin lesiones y la lesión crítica de la CD.**

En resumen, los cambios del segmento ST que guiarían hacia la arteria culpable en caso de oclusión coronaria y bloqueo de rama izquierda del haz de His serían la elevación del segmento ST >3 mm en V2-V3 para la DA, la ausencia de descenso del segmento ST en derivaciones V5-V6 para la CX y la elevación del segmento ST >1.5 mm en III y aVF para la CD. Por otro lado, los pacientes con lesiones críticas no parecieron tener patrones electrocardiográficos característicos aunque todas las localizaciones compartieron una franca elevación del segmento ST en aVR que llegó prácticamente hasta una media de 1 mm.

Considerando que los cambios del segmento ST en las derivaciones precordiales podrían ir en dirección opuesta según la oclusión de la arteria culpable (p. ej.: elevación marcada del segmento ST en caso de DA y atenuación de su elevación en caso de CX o CD), sería plausible que si analizáramos todos los sujetos en un mismo

grupo perdiéramos estas características diferenciales. Este efecto de cancelación se demuestra en la figura X donde se analizan las desviaciones del segmento ST de todos los pacientes con oclusión coronaria en un mismo grupo y se compara con aquellos sin lesiones coronarias, no objetivando diferencias significativas.



**Figura 24.** Imagen gráfica de las medias de desviación del segmento ST para cada una de las derivaciones del ECG que están agrupadas por territorios. A la izquierda se representa el grupo sin lesiones coronarias y a la derecha se representa el conjunto de los pacientes con una oclusión coronaria aguda.

### Cambios en la duración del complejo QRS.

Las tablas 6 y 7 resumen la duración del complejo QRS medido en el grupo de pacientes con ausencia de lesiones coronarias, así como en los 3 subgrupos de pacientes con oclusión coronaria y lesión crítica de la DA, CX y CD respectivamente. Las derivaciones electrocardiográficas seleccionadas corresponden a aquellas con los cambios del segmento ST más representativos según la arteria ocluida tal y como se ha descrito en el apartado previo.

	Grupo 1 (n = 48)	Grupo 1 DA (n = 27)		Grupo 1 CX (n = 11)		Grupo 1 CD (n = 10)		Grupo 5 (n = 76)
	QRS (ms)	QRS (ms)	P valor	QRS (ms)	P valor	QRS (ms)	P valor	QRS (ms)
III	143.3 ± 20.4	143.3 ± 18.9	0.823	152.3 ± 21.9	0.110	133.5 ± 20.4	0.167	142.3 ± 18.7
aVF	143.9 ± 19.4	143.3 ± 17.8	0.799	155.6 ± 18.7	0.032	134.0 ± 20.0	0.182	142.3 ± 18.2
V2	149.0 ± 20.5	149.2 ± 21.8	0.695	156.8 ± 18.0	0.154	138.7 ± 16.2	0.226	147.4 ± 20.5
V6	146.5 ± 21.0	148.9 ± 19.9	0.191	155.3 ± 19.1	0.046	130.1 ± 18.8	0.033	143.4 ± 18.1

**Tabla 6.** Comparación de la duración del complejo QRS entre el grupo de pacientes con oclusión coronaria (grupo 1) y ausencia de lesiones coronarias (grupo 5), tanto de forma global como por subgrupos según la localización de la isquemia.

	Grupo 2 (n = 45)	Grupo 2 DA (n = 24)		Grupo 2 CX (n = 15)		Grupo 2 CD (n = 6)		Grupo 5 (n = 76)
	QRS (ms)	QRS (ms)	P valor	QRS (ms)	P valor	QRS (ms)	P valor	QRS (ms)
III	140.0 ± 16.2	138.8 ± 16.4	0.412	140.4 ± 15.9	0.712	143.8 ± 18.5	0.858	142.3 ± 18.7
aVF	138.4 ± 17.8	135.9 ± 18.5	0.137	139.6 ± 16.1	0.594	145.6 ± 20.0	0.674	142.3 ± 18.2
V2	143.7 ± 17.8	138.4 ± 16.5	0.054	149.0 ± 18.5	0.773	151.7 ± 17.4	0.620	147.4 ± 20.5
V6	141.6 ± 16.2	140.4 ± 18.5	0.481	142.6 ± 13.8	0.866	143.8 ± 13.3	0.962	143.4 ± 18.1

**Tabla 7.** Comparación de la duración del complejo QRS entre el grupo de pacientes con lesión crítica coronaria (grupo 2) y ausencia de lesiones coronarias (grupo 5), tanto de forma global como por subgrupos según la localización de la isquemia.

El análisis muestra como los pacientes con oclusión de la CX presentan la mayor duración de complejo QRS mientras que aquellos pacientes con oclusión de la CD tienen la menor duración. La duración del complejo QRS en los pacientes con oclusión de la DA es comparable al grupo de pacientes sin lesiones coronarias. Los pacientes del grupo de lesiones críticas, que probablemente no llegan a producir una isquemia transmural, no manifiestan alteraciones significativas de la duración del complejo QRS.

Teniendo en cuenta que los cambios de duración del QRS en el grupo de CX y CD van en sentido opuesto, al analizar el grupo de forma no estratificado por localización, se enmascararon las diferencias en la duración del QRS, del mismo modo que ocurrió con los cambios del segmento ST.

#### Eficacia diagnóstica de los algoritmos electrocardiográficos.

Las tablas 8 y 9 muestra la sensibilidad de los principales algoritmos diagnósticos publicados diferenciando por un lado según el grupo de pacientes con oclusión coronaria o lesión crítica y por lado según la arteria afectada.

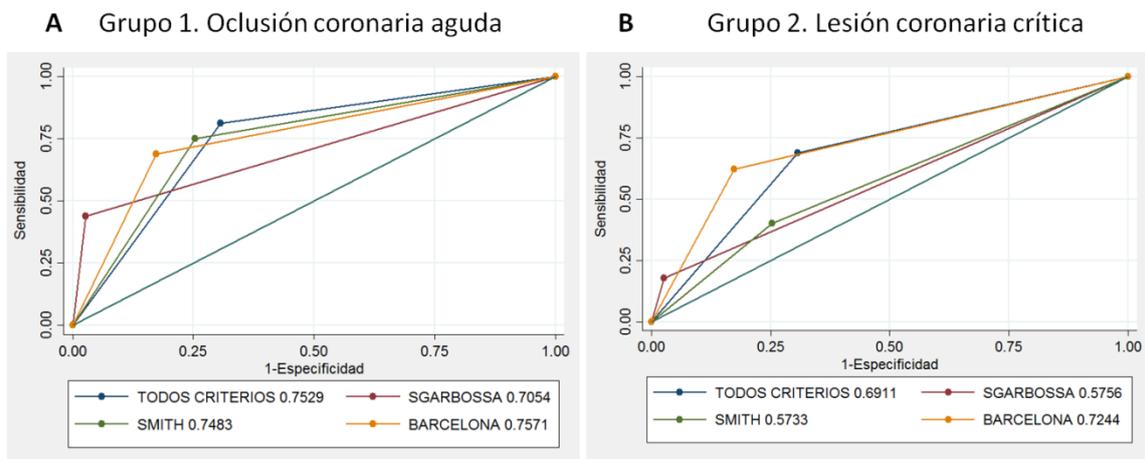
SENSIBILIDAD	Global (Grupos 1 y 5)	Oclusión DA (n = 27)	Oclusión CX (n = 11)	Oclusión CD (n = 10)
SGARBOSSA ≥ 3	43.8%	33.3%	63.6%	50.0%
Criterios SMITH	75.0%	74.1%	72.7%	80.0%
Criterios "BARCELONA"	68.8%	55.6%	81.8%	90.0%
TODOS LOS CRITERIOS	<b>81.3%</b>	<b>74.1%</b>	<b>90.9%</b>	<b>90.0%</b>

**Tabla 8.** Sensibilidad de los algoritmos propuestos en la literatura para el diagnóstico de oclusión coronaria aguda según la arteria afectada.

SENSIBILIDAD	Global (Grupos 2 y 5)	Oclusión DA (n = 24)	Oclusión CX (n = 15)	Oclusión CD (n = 6)
SGARBOSSA $\geq 3$	17.8%	25.0%	6.7%	16.7%
Criterios SMITH	40.0%	54.2%	20.0%	33.3%
Criterios "BARCELONA"	62.2%	70.8%	53.3%	50.0%
TODOS LOS CRITERIOS	68.9%	75.0%	60.0%	66.7%

**Tabla 9. Sensibilidad de los algoritmos propuestos en la literatura para el diagnóstico de lesión coronaria crítica según la arteria afectada.**

En general, los algoritmos fueron más eficaces en el grupo de oclusión coronaria. En este grupo, Sgarbossa mostró la menor sensibilidad para el diagnóstico de la oclusión de DA, mientras que Smith mantuvo una precisión diagnóstica  $>70\%$  en cualquiera de las 3 arterias ocluidas y los criterios de BARCELONA funcionaron bien sobretodo en las oclusiones de CX y CD. La aplicación de todos los criterios, consiguió una sensibilidad global del 81.3%, siendo  $\geq 90\%$  para las oclusiones de CX y CD con un área bajo la curva ROC de 0.752 (figura 25A).



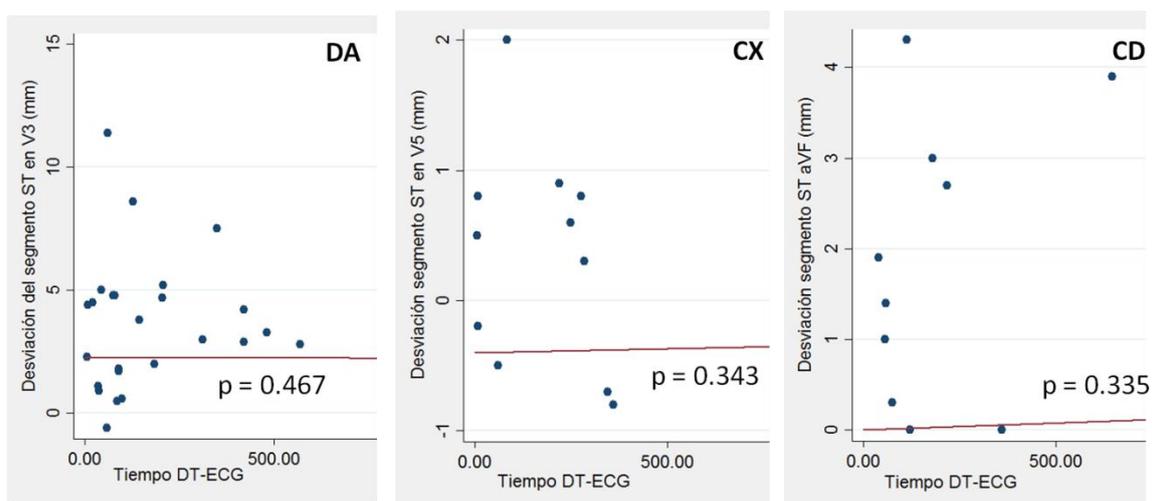
**Figura 25. Curvas ROC para el diagnóstico de infarto agudo en presencia de BRIHH. A) Eficacia de los principales algoritmos y su unión para el diagnóstico de oclusión coronaria aguda en presencia de BRIHH. B) Eficacia de los principales algoritmos y su unión para el diagnóstico de lesión coronaria crítica en presencia de BRIHH.**

Todos los algoritmos perdieron sensibilidad en el grupo de lesiones críticas. Sgarbossa obtuvo una sensibilidad global  $<20\%$  siendo pésima para la CX, mientras que el algoritmo de BARCELONA fue el que mantuvo una sensibilidad mayor para cualquiera

de las 3 arterias. En este caso, la aplicación de todos los criterios obtuvo una sensibilidad de alrededor del 65% con un área bajo la curva ROC de <0.7 (figura 25B).

### 5.2.3. Influencia del tiempo de evolución en los cambios del segmento ST

El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta el ECG analizado fue de 122 min (RIQ 57-275) en el global de pacientes. No hubo correlación lineal significativa entre la magnitud de elevación del segmento ST y el tiempo desde el inicio de los síntomas ni de forma global ni según la localización de la isquemia como muestra la figuras 26.



**Figura 26. Imágenes gráficas de la correlación entre la desviación del segmento ST en las principales derivaciones (DA-V3; CX-V5; CD-aVF) a expensas del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ECG índice.**

Tampoco se objetivó correlación entre la puntuación de Sgarbossa y el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ECG para ninguna de las 3 localizaciones de isquemia.

### Eficacia diagnóstica de los algoritmos electrocardiográficos.

Se evaluó la precisión de los algoritmos diagnósticos según el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ECG. Para ello dividimos a los pacientes en dos grupos con un punto de corte de 120 min.

SENSIBILIDAD	Global (Grupos 1 y 5)		Oclusión DA (n = 27)		Oclusión CX (n = 11)		Oclusión CD (n = 10)	
	≤120 min (n=66)	>120 min (n=58)	≤120 min (n=14)	>120 min (n=13)	≤120 min (n=5)	>120 min (n=6)	≤120 min (n=5)	>120 min (n=5)
<b>SGARBOSSA ≥ 3</b>	50.0%	37.5%	35.7%	30.8%	60.0%	66.7%	80.0%	20.0%
<b>Criterios SMITH</b>	75.0%	75.0%	78.6%	69.2%	60.0%	83.3%	80.0%	80.0%
<b>Criterios BARCELONA</b>	75.0%	62.5%	64.3%	46.2%	80.0%	83.3%	100.0%	80.0%
<b>TODOS LOS CRITERIOS</b>	87.5%	75.0%	78.6%	69.2%	100.0%	83.3%	100.0%	80.0%

**Tabla 10. Sensibilidad de los algoritmos propuestos en la literatura para el diagnóstico de oclusión coronaria aguda según el tiempo desde el inicio de los síntomas así como la arteria afectada.**

En el grupo de oclusiones coronarias, se observa cierta tendencia a la pérdida de sensibilidad con el paso de los minutos. El score de Sgarbossa pierde capacidad diagnóstica en los pacientes con mayor tiempo desde el inicio de los síntomas para las oclusiones de DA y CD, y la mantiene para las oclusiones de CX. Algo similar ocurre con el algoritmo de BARCELONA aunque parte de mayor sensibilidad en comparación con Sgarbossa. El algoritmo de Smith mantiene una correcta sensibilidad para el diagnóstico de oclusiones de CX y CD con independencia del tiempo. Destaca una caída de la sensibilidad para todos los algoritmos en el grupo de oclusión de DA y >120 minutos. Nótese que aunque sean pocos pacientes, la unificación de todos los criterios consigue sensibilidades del 100% para las oclusiones de CX y CD en el grupo de pacientes de ≤120 minutos desde el inicio de los síntomas, y pasado este tiempo pierde de sensibilidad.

SENSIBILIDAD	Global (Grupos 2 y 5)		Oclusión DA (n = 24)		Oclusión CX (n = 15)		Oclusión CD (n = 6)	
	≤120 min	>120 min	≤120 min	>120 min	≤120 min	>120 min	≤120 min	>120 min
	16.7%	18.5%	22.2%	26.7%	0.0%	10.0%	25.0%	0.0%
<b>SGARBOSSA ≥ 3</b>	50.0%	33.3%	77.8%	40.0%	20.0%	20.0%	25.0%	50.0%
<b>Criterios SMITH</b>	66.7%	59.3%	88.9%	60.0%	40.0%	60.0%	50.0%	50.0%
<b>Criterios BARCELONA</b>	77.8%	63.0%	<b>100.0%</b>	60.0%	60.0%	60.0%	50.0%	100.0%
<b>TODOS LOS CRITERIOS</b>	16.7%	18.5%	22.2%	26.7%	0.0%	10.0%	25.0%	0.0%

**Tabla 11. Sensibilidad de los algoritmos propuestos en la literatura para el diagnóstico de lesión coronaria crítica según el tiempo desde el inicio de los síntomas así como la arteria afectada.**

A diferencia del patrón decremental en función del tiempo que parecen presentar de forma generalizada los algoritmos en el diagnóstico de oclusión coronaria, en el grupo de lesiones críticas no se objetiva ninguna característica atribuible al tiempo desde el inicio de los síntomas. El score de Sgarbossa tiene una sensibilidad muy pobre en todos los grupos y el criterio de Smith no ofrece prácticamente sensibilidades >50%, mientras que el algoritmo de BARCELONA presenta sensibilidades algo más elevadas. En este caso, la unificación de los criterios presenta una sensibilidad de hasta el 100% para el diagnóstico de lesión crítica en la DA en el grupo de pacientes de  $\leq 120$  minutos, presentando caída porcentual con el paso de los minutos.

El hecho de que la lesión crítica en DA sea la que se detecta con mayor sensibilidad contrasta con que precisamente es la que más cuesta de identificar en el grupo de oclusiones coronarias. Este hallazgo seguramente se explica por el patrón electrocardiográfico de la lesión crítica de la DA donde se observa descenso del segmentos ST medio >1 mm en II y ascenso del segmento ST medio >1 mm en aVR que seguramente facilita que se cumpla los criterios de proporcionalidad que sugieren Smith y BARCELONA.

## 6. DISCUSIÓN

### 6.1. Modelo animal.

#### 6.1.1. Hallazgos relevantes.

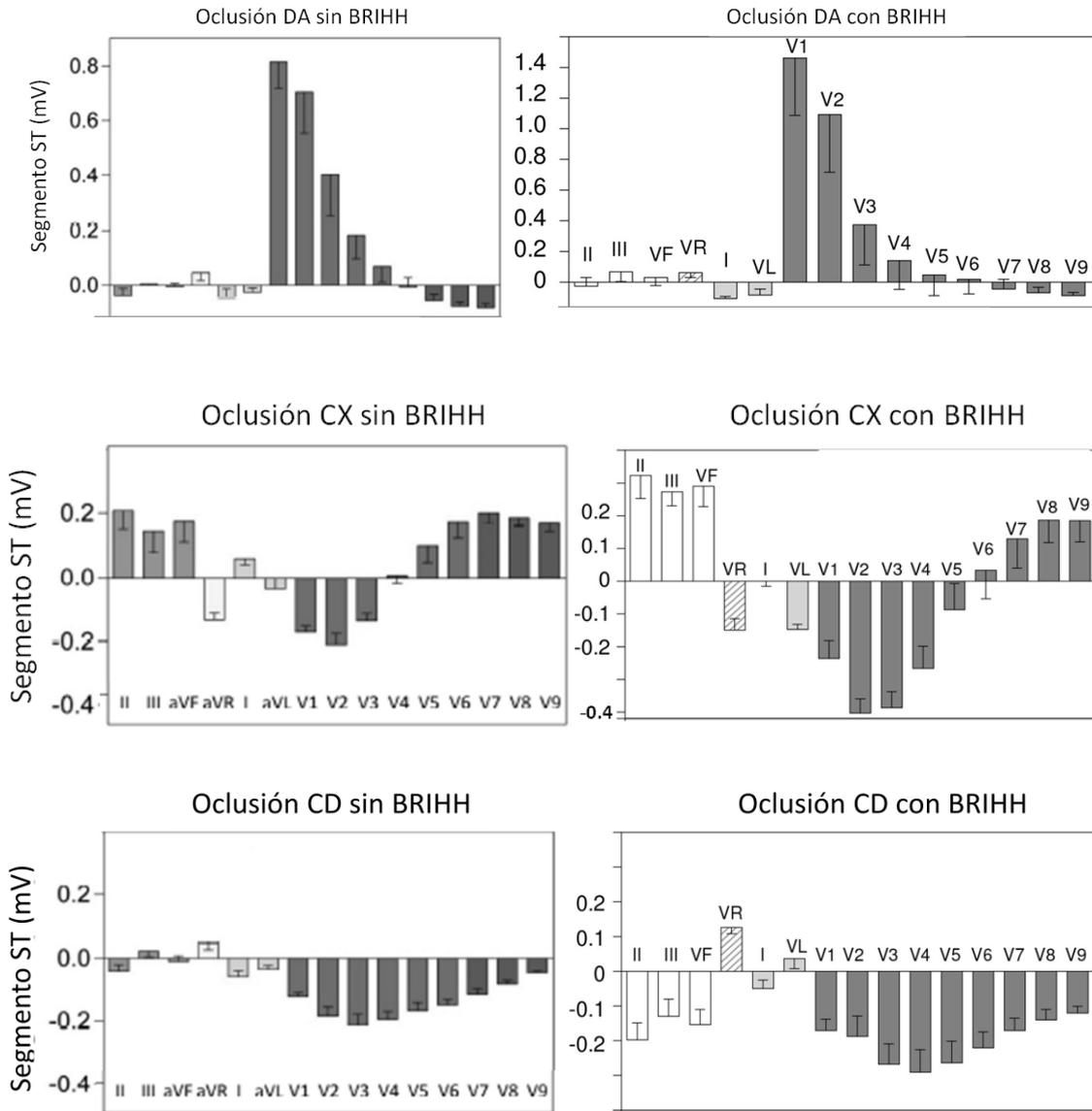
En este estudio analizamos de forma sistemática la influencia de la localización y la duración de la isquemia miocárdica sobre los cambios del ECG en un modelo animal de BRIHH. Nuestros datos revelan que los cambios electrocardiográficos que ocurren en los primeros 5 minutos de isquemia podrían ser fácilmente identificables para cualquiera de las 3 arterias analizadas. Existen patrones electrocardiográficos diferenciales para cada una de las localizaciones pero se diluyen con el paso del tiempo, quedando la oclusión de la DA como único patrón electrocardiográfico reconocible a los 180 minutos de isquemia.

#### 6.1.2. Predicción de la localización de la isquemia miocárdica aguda.

El diagnóstico electrocardiográfico de oclusión coronaria aguda en presencia de BRIHH es complejo. De hecho, la mayoría de estudios que analizan los pacientes con dolor torácico y BRIHH de nueva o presumiblemente nueva aparición que son derivados a coronariografía emergente muestran que menos del 50% de los casos presentan una oclusión coronaria aguda (19–22). Se han diseñado diferentes algoritmos para mejorar la precisión diagnóstica del ECG pero no han ofrecido la suficiente sensibilidad como para generalizar su uso en la práctica clínica habitual (1,44,47). Además, estos algoritmos no tienen en cuenta ni la localización ni la duración de la oclusión coronaria.

Tal y como han descrito diversos autores, el electrocardiograma permite localizar el territorio de la oclusión coronaria en ausencia de trastornos de la conducción interventricular (15,53). Sin embargo, la capacidad del ECG en predecir la arteria afectada en presencia de bloqueo de rama izquierda del haz de His se desconoce.

Nuestro estudio aporta nuevos datos sobre la influencia del BRIHH en los patrones electrocardiográficos inducidos por oclusiones separadas de las arterias DA, CX y CD. Tomando como referencia estudios previos de nuestro grupo en el modelo porcino sin BRIHH (54), los patrones electrocardiográficos durante la isquemia aguda por oclusión coronaria en animales con y sin BRIHH serían comparables (figura 27).



**Figura 27. Comparación de los cambios electrocardiográficos inducidos por oclusión aguda de las 3 arterias coronarias en modelo porcino sin BRIHH (izquierda) y con BRIHH (derecha). Imagen adaptada y modificada de los estudios publicados por Vives et al. (54) y Jorge et al. (52).**

Únicamente destaca que el patrón de oclusión de la arteria CD en cerdos con BRIHH presenta desviación negativa del segmento ST en cara inferior a diferencia del patrón en cerdos sin BRIHH, donde la desviación es positiva. Este hecho podría explicarse por el cambio de eje del complejo QRS que presentan los cerdos con BRIHH, convirtiéndose de un eje izquierdo preablación a unos 60° postablación.

### 6.1.3. Efectos de la duración de la isquemia miocárdica.

Una constante características de la oclusión persistente de una arteria coronaria es que la magnitud del desplazamiento del segmento ST disminuye progresivamente con el paso del tiempo debido a un aumento simultáneo de la resistividad del tejido eléctrico en el interior la región miocárdica isquémica(12,13). La atenuación progresiva de los cambios del segmento ST después de 3 horas de oclusión también fue visible en nuestro modelo. Por este motivo, a los 180 minutos de isquemia transmural por oclusión coronaria, sólo la oclusión de la DA podría ser reconocida de forma fiable ya que los cambios del segmento ST en los casos de la oclusión de CX y CD regresaron mayoritariamente a su estado basal.

### 6.1.4. Limitaciones del modelo.

Los criterios de éxito de la inducción eléctrica de BRIHH se establecieron en base a un aumento en la duración del complejo QRS y a la aparición de ondas R con cambios secundarios del segmento ST en derivaciones precordiales de acuerdo con el modelo porcino de BRIHH descrito por Rigol et al. (50). En una publicación posterior, este mismo grupo validó el modelo mediante la documentación del retraso de la activación del septo interventricular característico mediante cartografía de los electrogramas intracavitarios (55).

Una aparente limitación del modelo porcino de BRIHH es la poca repercusión que la inducción del bloqueo tuvo sobre el esperado aumento de la duración del complejo QRS. Así mismo, es de destacar que el QRS es llamativamente estrecho en situación basal en este modelo. Creemos que una explicación plausible radicaría en la diferente distribución del tejido de conducción especializado entre el corazón humano y el porcino(56). En el corazón humano las fibras de Purkinje se distribuyen desde el endocardio al epicardio, mientras que en el corazón porcino se distribuyen de forma transmural. Esta distribución hace que la activación ventricular sea más homogénea y con menor diferencia entre la activación del epicardio y el endocardio, resultando en un complejo QRS mas estrecho para la especie porcina(57).

Por otro lado, aunque no podemos excluir por completo un efecto de acondicionamiento sobre los cambios del segmento ST en el grupo de oclusiones repetidas, hemos observado cambios notables del segmento ST durante los primeros cinco minutos de cada una de las tres arterias exploradas. Para minimizar el posible

efecto de acondicionamiento de las oclusiones repetidas sobre el mismo sujeto, aleatorizamos las secuencias de oclusión entre los sujetos del estudio.

## **6.2. Estudio clínico observacional.**

### **6.2.1. Hallazgos relevantes.**

Éste es el primer trabajo que analiza el efecto de la localización y la duración de la isquemia sobre los cambios electrocardiográficos en pacientes con BRIHH y sospecha de SCA. El estudio muestra como la localización de la isquemia miocárdica transmural genera patrones electrocardiográficos característicos incluso en pacientes con BRIHH e influye en la sensibilidad diagnóstica de los principales algoritmos propuestos en la literatura. Además, aunque no objetiva una relación lineal entre los cambios del segmento ST y el tiempo desde el inicio de los síntomas, sí expone la probable disminución de la capacidad diagnóstica de los algoritmos a medida que aumenta el tiempo de isquemia.

### **6.2.2. Características de los pacientes con SCA en presencia de BRIHH.**

Nuestros resultados siguen la línea de los estudios previamente publicados (22,36,58,59) y reflejan que los pacientes con SCA y BRIHH presentan altas tasas de factores de riesgo cardiovascular y mayores comorbilidades en comparación con aquellos pacientes que finalmente no tienen lesiones coronarias. De entre los factores predictores destacaríamos el antecedente de insuficiencia cardíaca previa como factor contrario a la presencia de SCA.

Los pacientes con sospecha de SCA en presencia de BRIHH representan una población mucho más heterogénea que los IAMSEST sin trastorno de la conducción. Tanto una isquemia del tronco de la rama izquierda como una isquemia miocárdica extensa podrían explicar el desarrollo de BRIHH durante un SCA (27,33). Sin embargo, nótese que en nuestro estudio, entre el 80-90% de los pacientes persistieron con BRIHH tras el evento, con independencia de su anatomía coronaria. Este hecho refuerza el concepto de que es probable que la mayoría de los pacientes que consultan por sospecha de dolor torácico y BRIHH, ya presentaran el BRIHH previo al evento como bien postuló Neeland et al. en 2012 (35).

Sigue siendo necesario diagnosticar con urgencia un verdadero SCA en presencia de BRIHH. Múltiples estudios en las últimas 2 décadas han observado la alta mortalidad del IAM con BRIHH (36,37,40,41) atribuida en parte a la presencia de cardiopatía estructural previa y a mayor tamaño del infarto. Nuestros análisis siguen demostrando mayores complicaciones y mortalidad de este grupo de pacientes que prácticamente dobla en porcentaje al IAMEST sin trastorno de la conducción. Una de las principales razones que podrían explicar la elevada mortalidad es el retraso tanto en el primer contacto médico como en la decisión de derivar a coronariografía emergente de los pacientes con SCA. Mientras las cifras del registro catalán de 2010-2017 (4) indican una mediana de 83 minutos entre el inicio del dolor y el primer ECG y 95 minutos entre el ECG y la reperusión, en los pacientes con SCA y BRIHH de nuestro grupo se objetivaron medianas de tiempos de 117 a 156 minutos hasta el ECG diagnóstico y de 266 a 329 minutos hasta la coronariografía. Esta demora desproporcionada, en la que podría haber influido el propio BRIHH, podría justificar el peor estado hemodinámico que presentan los pacientes al ingreso y su peor pronóstico ulterior.

### 6.2.3. Efectos de la localización y duración de la isquemia transmural aguda.

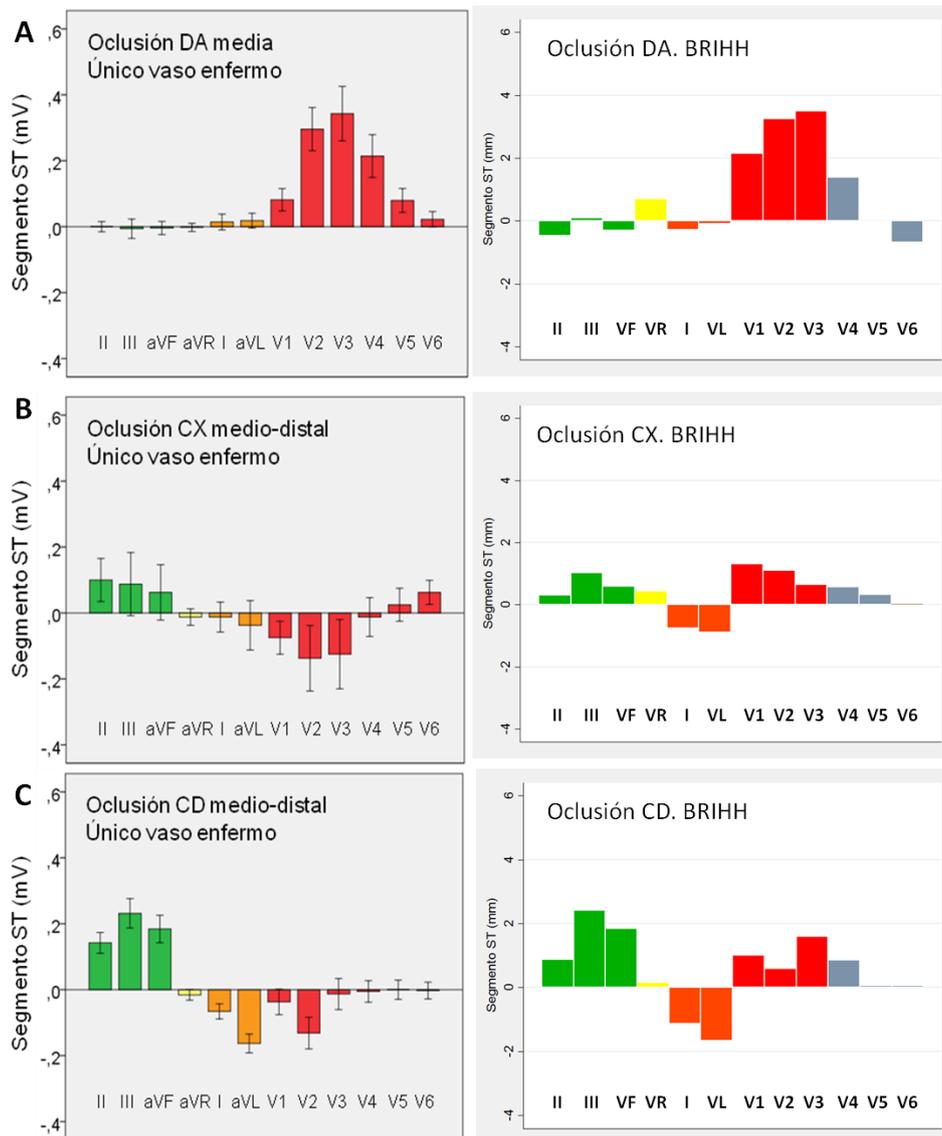
#### Patrones electrocardiográficos

Las principales características electrocardiográficas relacionadas con la isquemia transmural por oclusión arterial de cada territorio son: a) elevación del segmento ST >3 mm en V3 para oclusión de DA; b) ausencia de descenso del segmento ST en V5-V6 para la oclusión de CX; y c) elevación del segmento ST >1.5 mm en DIII y AVF para la oclusión de CD.

Mientras la isquemia en el territorio de la DA se manifiesta electrocardiográficamente con una marcada elevación del segmento ST en V1-V3, la isquemia en CX y CD suele disminuir la magnitud de la elevación del segmento ST en las mismas derivaciones. Nótese que cuando analizamos de forma global a todos los pacientes con BRIHH y oclusión coronaria creamos una situación ficticia de isquemia simultánea, con sus respectivos efectos de cancelación electrocardiográfica. La cancelación de los cambios del segmento ST debida a isquemia simultánea de territorios miocárdicos opuestos fue analizada por Vives et al (54) basándose en el principio biofísico fundamental de la teoría del ángulo sólido que permite calcular la magnitud de los potenciales eléctricos que se proyectan sobre un punto alejado y trasladarlos al ECG (60). En este sentido, mientras el análisis electrocardiográfico según la localización de

la isquemia aportó patrones diferenciales, el análisis global de los pacientes con oclusión coronaria de nuestro estudio mostró un patrón electrocardiográfico imposible de distinguir de aquellos pacientes sin lesiones coronarias, como muestra la figura 24. De ahí, la importancia de analizar a los pacientes según la localización de la isquemia.

En 2014, Noriega et al. describieron los patrones electrocardiográficos de una cohorte sin trastornos de conducción y con isquemia transmural aguda según la localización de la isquemia(15).



**Figura 28. Imagen gráfica con la media de desviación del segmento ST en pacientes con oclusión coronaria aguda.** A la izquierda se presentan los pacientes del estudio de Noriega et al. sin trastornos de conducción. A la derecha, se presentan los pacientes de nuestro estudio con BRIHH. A) Oclusión arteria descendente anterior media. B) Oclusión arteria circunfleja. C) Oclusión arteria coronaria derecha. Imágenes modificadas de Noriega et al. (15).

En comparación con los patrones definidos por Noriega et al., nuestros pacientes con BRIHH mantienen los cambios electrocardiográficos atribuibles a la isquemia transmural de DA (figura 28A), siguen presentando elevación del segmento ST en cara inferior y lateral baja en las oclusiones de CX (figura 28B) y mantienen el patrón de isquemia transmural inferior por oclusión de CD (figura 28C).

Sin embargo, aquellos pacientes con isquemia transmural por oclusión de CX o CD y BRIHH no presentan descenso especular del segmento ST en V1-V3 en comparación con los pacientes sin trastorno de la conducción. De nuevo, el efecto de cancelación puede explicar este resultado. La isquemia en territorio de CX o CD atenúa la magnitud del segmento ST en V1-V3 pero no llega a negativizarlo porque por el propio BRIHH parte de una supradesnivelación del segmento ST mayor en estas derivaciones. Desde este punto de vista, valores negativos o incluso cercanos a la línea isoeletrica del segmento ST en V2-V3 en pacientes con dolor torácico y BRIHH podrían sugerir isquemia transmural aguda de territorio inferior o lateral.

#### Cambios en la duración del complejo QRS.

La isquemia miocárdica transmural disminuye la propagación del frente local de activación y en consecuencia aumenta la duración del complejo QRS en las derivaciones enfrentadas a la región isquémica(10). Se desconocía si este ensanchamiento se observaría también en pacientes con isquemia y BRIHH. En este caso, no hubieron cambios significativos entre las derivaciones enfrentadas y opuestas a la región isquémica. Sin embargo, sí que observamos que de forma global, los pacientes con oclusión de la arteria CX tendían a alargar el QRS mientras que aquellos con oclusión de la arteria CD tendían a estrecharlo y los pacientes con oclusión de la arteria DA no modificaban su duración.

Encontramos una posible respuesta a este efecto en las características de transmisión del estímulo eléctrico a través del miocardio de los pacientes con BRIHH. En caso de BRIHH, se activa primero el ventrículo derecho, para después activarse el ventrículo izquierdo a nivel medio-septal y continuar posteriormente con una activación homogénea pero retrasada del resto del ventrículo izquierdo, siendo el área lateral basal donde llega el estímulo de activación en último término (61). La combinación de retraso en la activación de la cara lateral del ventrículo izquierdo junto con la isquemia transmural lateral inducida por oclusión de la arteria CX podrían explicar el aumento característico del QRS en estos pacientes. Si bien, al no existir un gradiente entre derivaciones, esta característica no parece que pueda ayudar, por ahora, al diagnóstico de isquemia transmural en pacientes con BRIHH.

## Algoritmos diagnósticos

Aunque en su estudio pivotal (44), Sgarbossa et al. no dispusieron de coronariografía ni de patrones electrocardiográficos según la localización de la isquemia, supieron hallar variables que reflejan bien los cambios electrocardiográficos asociados a la isquemia transmural con BRIHH que hemos descrito. Su criterio de 5 puntos (elevación  $\geq 1$  mm del segmento ST concordante con el complejo QRS) se presenta sobre todo en las oclusiones de CD, el criterio de 2 puntos (elevación  $\geq 5$  mm del segmento ST discordante con el complejo QRS) puede verse mayoritariamente en oclusiones de DA, y finalmente su criterio de 3 puntos (descenso  $\geq 1$  mm del segmento ST concordante con el complejo QRS en V1-V3) refleja los cambios especulares que generan las oclusiones de CX y CD. Tal fue su acierto que hoy en día, los nuevos algoritmos incorporan parte de sus criterios.

Sin embargo, los principales algoritmos electrocardiográficos diagnósticos de SCA y BRIHH no se han establecido en la práctica clínica habitual por dos motivos principales: a) falta de sensibilidad diagnóstica y b) dificultad para su aplicación.

Autor	Año	N pacientes	CK/Troponinas	CAG	S (%)
Shlipak et al.(63)	1999	31	Si	No	10%
Edhouse et al.(64)	1999	26	Si	No	54%
Eriksson et al.(65)	1999	14	Si	No	0%
Gunnarsson et al. (66)	2001	76	Si	No	17%
Gula et al.(67)	2003	414	No	No	9%
Maynard et al.(68)	2003	18	Si	No	33%
Wong et al.(69)	2005	242	Si	No	37%
Kontos et al. (58)	2011	24	Si	No	25%
Jain et al. (19)	2011	36	No	Si	17%
Smith et al. (47)	2012	33	Si	Si	50%
Gregg et al. (70)	2013	141	No	No	13%
Dodd et al. (71)	2016	33	Si	Si	55%
Di Marco et al. (72)	2016	54	Si	Si	35%

**Tabla 12. Resumen de los principales estudios que han analizado la eficacia del algoritmo de Sgarbossa para el diagnóstico de infarto en presencia de BRIHH.**

Abreviaturas: CAG: coronarioangiografía; CK: creatin kinasa; S: Sensibilidad.

Martín-Arsanios et al. publicaron una revisión sistemática de estudios que evaluaron la sensibilidad de los criterios de Sgarbossa (62). La siguiente tabla (tabla 12) muestra los principales estudios del 1999 al 2016 que han evaluado los criterios de Sgarbossa para el diagnóstico de SCA en presencia de BRIHH.

La sensibilidad global de los criterios de Sgarbossa fue de aproximadamente el 25%. Entre las posibles causas de esta reducción de la sensibilidad podría encontrarse el escaso uso de la coronariografía en la clasificación de los pacientes, no pudiendo diferenciar así, entre los pacientes isquemia transmural y no transmural.

Nuestros resultados también muestran que el algoritmo de Sgarbossa es el que ofrece menos capacidad diagnóstica en el grupo de pacientes con oclusión aguda, siendo sobretodo pobre en el diagnóstico de isquemia transmural anterior. Este hecho se justifica porque el patrón de elevación del segmento ST  $>3$  mm con complejo QRS discordante que habitualmente presenta la oclusión de la DA, puntúa únicamente 2 puntos en el score de Sgarbossa y por tanto no es diagnóstico de IAM según sus autores.

Los algoritmos generados a partir de Sgarbossa, que incluyen proporciones entre el complejo QRS y el segmento ST como son Smith y BARCELONA, parecen tener mejor sensibilidad, sobre todo para el diagnóstico de oclusión de CX y CD. En este último aspecto destaca el algoritmo de BARCELONA que presenta sensibilidades del 80% para CX y 90% para CD probablemente generadas por el nuevo concepto de segmento ST  $\geq 1$  mm discordante en derivaciones con amplitud de QRS  $\leq 6$  mm.

#### 6.2.4. Efectos de la duración de la isquemia miocárdica transmural.

Dada la atenuación de los cambios isquémicos del segmento ST a medida que transcurre la isquemia, sería plausible que por una parte, la elevación del ST en las derivaciones guía de cada oclusión coronaria tuviera una correlación inversa con el paso del tiempo, y por otra parte que la sensibilidad de los diferentes algoritmos pudiera disminuir a mayor tiempo de isquemia.

Nuestro estudio no encontró relación entre el tiempo de evolución de la isquemia y los cambios del segmento ST de las derivaciones más representativas según la arteria afectada. En este sentido, el hecho de no disponer de ECG secuenciales del mismo individuo no permite excluir esta posibilidad.

Sin embargo, la disminución de la sensibilidad de forma global de todos los algoritmos diagnósticos a partir de los 120 minutos sugiere que efectivamente puede existir una atenuación de cambios electrocardiográficos que ayudaría a enmascarar una oclusión coronaria aguda en presencia de BRIHH en pacientes con síntomas prolongados.

#### 6.2.5. Grupo de pacientes con lesiones coronarias críticas.

Los pacientes con SCA en presencia de BRIHH y lesiones críticas en la coronariografía no tuvieron ningún patrón electrocardiográfico característico según la localización de la isquemia y en general se presentaron como una elevación del segmento ST en AVR cercana a 1 mm y un marcado descenso del segmento ST en derivaciones V5-V6, asemejándose a aquellos pacientes sin BRIHH que en la práctica clínica habitual acuden por IAMSEST de alto riesgo.

Asimismo, tampoco presentaron cambios en la duración del complejo QRS ni prácticamente vieron modificada sus posibilidades diagnósticas con la isquemia mantenida en el tiempo. A raíz de los resultados, creemos que de cara a plantear nuevos estudios y algoritmos diagnósticos, se deberían tener en cuenta únicamente aquellos pacientes con oclusión coronaria corroborada por coronariografía, que son los únicos en los que podemos asumir isquemia miocárdica transmural y han demostrado tener patrones electrocardiográficos específicos según el territorio afecto.

#### 6.2.6. Limitaciones del estudio.

La naturaleza del estudio, observacional y retrospectivo lo hacen vulnerable a los habituales sesgos de medición y confusión y por tanto sus resultados deben ser validados. Asimismo, una limitación del estudio es que la medición del ECG se realizó por un único observador, y aunque fue ciego al resultado de la coronariografía, no hemos podido comprobar la variabilidad interobservador.

De los 241 pacientes finalmente incluidos en el estudio, sólo se analizaron 169, excluyendo del análisis final a aquellos con lesiones coronarias no críticas o lesiones coronarias no significativas, entendiéndose que era difícil discernir si la enfermedad coronaria pudiera ser la causa del motivo de ingreso, prefiriendo así, dejar un grupo control puro, sin lesiones coronarias. Asimismo, tuvimos que hacer una diferencia entre los pacientes con oclusión coronaria aguda (isquemia transmural) y aquellos con lesiones críticas, interpretando que aunque probablemente algunos pudieran haber

provocado isquemia transmural en algún momento del proceso, la gran mayoría de los eventos en este grupo se deberían a una isquemia no transmural que podría falsear los resultados. De hecho, a posteriori comprobamos el diferente perfil electrocardiográfico de ambos grupos.

En cuanto a la correlación del tiempo con los cambios del ST, nuestro estudio no refleja una asociación significativa. Una limitación importante para extraer conclusiones en este sentido y que podría falsear su resultado es que el concepto de atenuación de los cambios eléctricos por isquemia persistente se produce en un mismo individuo mientras que en el estudio se han comparado diferentes pacientes con diferentes tiempos de isquemia por razones obvias.

## 7. CONCLUSIONES

1. La creación de un modelo animal de isquemia transmural sobre bloqueo de rama izquierda es viable y permite ver el efecto del tiempo de isquemia sobre los cambios electrocardiográficos en cada sujeto. En el modelo animal, la isquemia mayor a 120 minutos disminuye la magnitud de los cambios del segmento ST fomentando el enmascaramiento electrocardiográfico.
2. Existen patrones electrocardiográficos diferenciales en pacientes con infarto transmural agudo en presencia de bloqueo de rama izquierda que dependen de la arteria afectada. Las principales características electrocardiográficas relacionadas con la isquemia transmural por oclusión arterial de cada territorio son: a) elevación del segmento ST  $>3$  mm en V3 para oclusión de DA; b) ausencia de descenso del segmento ST en V5-V6 para la oclusión de CX; y c) elevación del segmento ST  $>1.5$  mm en DIII y AVF para la oclusión de CD.
3. La eficacia de los criterios diagnósticos de infarto en presencia de bloqueo de rama izquierda depende de la localización de la isquemia y de la transmuralidad de la misma. El conjunto de los criterios de Sgarbossa, Smith y BARCELONA permite llegar al diagnóstico de oclusión coronaria de DA, CX y CD en un 75%, 90% y 90% de los casos respectivamente.
4. La eficacia de los criterios diagnósticos de infarto en presencia de bloqueo de rama izquierda depende de la duración de la isquemia y la transmuralidad de la misma, pero no hemos encontrado correlación entre la magnitud de la desviación del segmento ST con el tiempo de isquemia.
5. Los análisis electrocardiográficos globales de los pacientes con infarto y bloqueo de rama izquierda que no tengan en cuenta la localización, duración y transmuralidad de la isquemia podrían llevar a conclusiones erróneas.

## 8. LÍNEAS FUTURAS DE TRABAJO

### 8.1. ¿Cómo mejorar el diagnóstico de infarto en presencia de BRIHH?

Los patrones electrocardiográficos según la localización de la isquemia pueden permitirnos mejorar el rendimiento de los algoritmos diagnósticos. Para ello es importante tener en cuenta solamente los pacientes con oclusión coronaria.

Aunque no es un objetivo de esta tesis doctoral, nuestro grupo modificó los algoritmos actuales y los ajustó a los patrones electrocardiográficos encontrados. Así quedaron como unos hipotéticos criterios diagnósticos infarto en presencia de BRIHH:

- a) **Elevación del segmento ST concordante con el QRS  $\geq 1$  mm en DI-V4 y  $\geq 0.5$  mm en V5-V6.** Entendiendo que la oclusión de CX elimina el descenso del segmento ST en V5-V6.
- b) **Descenso del segmento ST concordante con el QRS  $\geq 0.5$  mm en cualquier derivación.** Potenciando el concepto instaurado por Di Marco et al. sobre todo para derivaciones V1-V3 donde cualquier descenso del ST podría ser compatible con isquemia transmural.
- c) **Elevación del segmento ST discordante con el QRS  $\geq 4$  mm.** Teniendo en cuenta que la media de elevación del ST en V3, en pacientes con oclusión de DA, es de 3 mm y dando un margen de 1 mm para evitar un exceso de falsos positivos.
- d) **Relación ST/S  $\leq -0.25$ .** Sin cambios respecto a la regla de Smith.
- e) **Desviación del segmento ST  $\geq 1$  mm discordante con el complejo QRS en cualquier derivación con amplitud máxima del QRS  $\leq 6$  mm.** Sin cambios respecto a la regla de BARCELONA.

La aplicación de cualquiera de estos criterios para el diagnóstico de isquemia transmural en presencia de BRIHH consiguió una sensibilidad del 89% para la oclusión de DA, 100% para la oclusión de CX y 100% para la oclusión de CD. Su sensibilidad global fue del 93.8%, especificidad de 54%, VPP 56% y VPN 93.2% con un área bajo la curva ROC de 0.7385.

Estos resultados son esperanzadores y allanan el camino para continuar el estudio del electrocardiograma y sus peculiaridades en los pacientes con isquemia y BRIHH y abre las puertas a la creación de nuevos algoritmos que definitivamente desplacen la

estrategia actual recomendada por las guías clínicas (1) que a expensas de mantener una sensibilidad del 100%, presenta una tasa de falsos positivos significativa.

## 8.2. ¿Ha llegado la hora del diagnóstico electrocardiográfico a través de sistemas de inteligencia artificial?

La aplicación en vida real de los criterios diagnósticos de IAM en presencia de BRIHH propuestos por Sgarbossa, Smith y Di Marco es difícil. Por un lado, algunos de los criterios son complejos para su medición en la cabecera del paciente con un evento agudo y, por otro lado, están expuestos al error humano y a la falta de entrenamiento del personal sanitario. Ambos dos problemas podrían solucionarse mediante programas de inteligencia artificial.

Recientemente, la aplicación de inteligencia artificial al ECG ha experimentado avances significativos, desarrollándose tanto a nivel de la automatización en la interpretación del ECG como en la generación de algoritmos para identificar condiciones no visibles para el ojo humano (73). Estudios actuales señalan como la inteligencia artificial aplicada al ECG ayuda en la detección de disfunción ventricular (74), miocardiopatía periparto (75), amiloidosis cardíaca (76) o diselectrolitemias (77). Específicamente en el campo de la cardiopatía isquémica, la inteligencia artificial facilita el diagnóstico de infarto mediante dispositivos portátiles con el uso de menos derivaciones (77) y ha ofrecido mayor precisión diagnóstica frente los profesionales sanitarios en algún estudio pequeño(78).

La inteligencia artificial podría utilizarse para el diagnóstico de IAM en presencia de alteraciones electrocardiográficas que puedan enmascarar los patrones electrocardiográficos como el BRIHH y para ello, todavía necesitamos seguir estudiando a fondo los patrones electrocardiográficos inducidos por la isquemia en estas situaciones.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Socie. *Eur Heart J* 2018 Jan 7;39(2):119–77.
2. Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiology of acute coronary syndromes in Spain: estimation of the number of cases and trends from 2005 to 2049. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2013 Jun;66(6):472–81.
3. Cequier Á, Ariza-Solé A, Elola FJ, Fernández-Pérez C, Bernal JL, Segura J V., et al. Impact on Mortality of Different Network Systems in the Treatment of ST-segment Elevation Acute Myocardial Infarction. The Spanish Experience. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017 Mar;70(3):155–61.
4. Carrillo X. Codi IAM a Catalunya: presentació dels resultats. 2018. Available from: <http://www.academia.cat/files/425-14389DOCUMENT/Carrillo75.10.2018.pdf>
5. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011 May 19;473(7347):317–25.
6. Wilson PWF. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *Am J Hypertens* 1994;7(7 Pt 2):7S-12S.
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018 Oct 30;72(18):2231–64.
8. Turnipseed SD, Trythall WS, Diercks DB, Laurin EG, Kirk JD, Smith DS, et al. Frequency of acute coronary syndrome in patients with normal electrocardiogram performed during presence or absence of chest pain. *Acad Emerg Med* 2009 Jun;16(6):495–9.
9. Samson WE., Scher AM. Mechanism of S-T segment alteration during acute myocardial injury. *Circ Res* 1960 Jul 1;8:780–7.
10. Cinca J, Janse MJ, Morena H, Candell J, Valle V, Durrer D. Mechanism and time course of the early electrical changes during acute coronary artery occlusion. *An*

attempt to correlate the early ECG changes in man to the cellular electrophysiology in the pig. *Chest* 1980;77(4):499–505.

11. Kleber AG, Janse MJ, Van Capelle FJL, Durrer D. Mechanism and time course of S-T and T-Q segment changes during acute regional myocardial ischemia in the pig heart determined by extracellular and intracellular recordings. *Circ Res* 1978;42(5):603–13.
12. Kleber AG, Riegger CB, Janse MJ. Electrical uncoupling and increase of extracellular resistance after induction of ischemia in isolated, arterially perfused rabbit papillary muscle. *Circ Res* 1987;61(2):271–9.
13. Cinca J, Warren M, Carreño A, Tresànceh M, Armadans L, Gómez P, et al. Changes in myocardial electrical impedance induced by coronary artery occlusion in pigs with and without preconditioning: correlation with local ST-segment potential and ventricular arrhythmias. *Circulation* 1997 Nov 4;96(9):3079–86.
14. A. Bayés de Luna. *Electrocardiografía clínica*. Editorial Permanyer. 2012.
15. Noriega FJ, Vives-Borrás M, **Solé-González E**, García-Picart J, Arzamendi D, Cinca J. Influence of the extent of coronary atherosclerotic disease on ST-segment changes induced by ST elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2014 Mar 1;113(5):757–64.
16. Vives-Borrás M, Maestro A, García-Hernando V, Jorgensen D, Ferrero-Gregori A, Moustafa AH, et al. Electrocardiographic Distinction of Left Circumflex and Right Coronary Artery Occlusion in Patients With Inferior Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2019 Apr 1;123(7):1019–25.
17. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surg. *Eur Heart J* 2015 Nov 7;36(42):2921–64.
18. Rossello X, Wiegerinck RF, Alguersuari J, Bardají A, Worner F, Sutil M, et al. New electrocardiographic criteria to differentiate acute pericarditis and myocardial infarction. *Am J Med* 2014 Mar;127(3):233–9.
19. Jain S, Ting HT, Bell M, Bjerke CM, Lennon RJ, Gersh BJ, et al. Utility of left

- bundle branch block as a diagnostic criterion for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2011 Apr 15;107(8):1111–6.
20. McMahon R, Siow W, Bhindi R, Soo Hoo SY, Figtree G, Hansen PS, et al. Left bundle branch block without concordant ST changes is rarely associated with acute coronary occlusion. *Int J Cardiol* 2013 Aug 20;167(4):1339–42.
  21. Hanna EB, Lathia VN, Ali M, Deschamps EH. New or presumably new left bundle branch block in patients with suspected acute coronary syndrome: Clinical, echocardiographic, and electrocardiographic features from a single-center registry. *J Electrocardiol* 2015 Jul 1;48(4):505–11.
  22. Farré N, Mercè J, Camprubí M, Mohandes M, Guarinos J, Fernández F, et al. Prevalence and outcome of patients with left bundle branch block and suspected acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2015;182(C):164–5.
  23. Coghill EM, Johnson T, Morris RE, Megson IL, Leslie SJ. Radial artery access site complications during cardiac procedures, clinical implications and potential solutions: The role of nitric oxide. *World J Cardiol* 2020 Jan 26;12(1):26–34.
  24. Al-Hijji MA, Lennon RJ, Gulati R, El Sabbagh A, Park JY, Crusan D, et al. Safety and Risk of Major Complications With Diagnostic Cardiac Catheterization. *Circ Cardiovasc Interv* 2019 Jul 1;12(7).
  25. Surkova E, Badano LP, Bellu R, Aruta P, Sambugaro F, Romeo G, et al. Left bundle branch block: from cardiac mechanics to clinical and diagnostic challenges. *Europace* 2017 Aug 1;19(8):1251–71.
  26. Eriksson P, Hansson PO, Eriksson H, Dellborg M. Bundle-branch block in a general male population: the study of men born 1913. *Circulation* 1998 Dec 1;98(22):2494–500.
  27. Pujol-López M, Tolosana JM, Upadhyay GA, Mont L, Tung R. Left Bundle Branch Block: Characterization, Definitions, and Recent Insights into Conduction System Physiology. *Card Electrophysiol Clin* 2021;13(4):671–84.
  28. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019 Aug

- 20;74(7):932–87.
29. Zegard A, Okafor O, De Bono J, Steeds R, Hudsmith L, Stegemann B, et al. Prognosis of incidental left bundle branch block. *Europace* 2020 Jun 1;22(6):956–63.
  30. Vieweg WVR, Alpert JS, Hagan AD. Origin of the sinoatrial node and atrioventricular node arteries in right, mixed, and left inferior emphasis systems. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1975;1(4):361–73.
  31. Cezlan T, Senturk S, Karcaaltıncaba M, Bilici A. Multidetector CT imaging of arterial supply to sinuatrial and atrioventricular nodes. *Surg Radiol Anat* 2012;34(4):357–65.
  32. Frink RJ, James TN. Normal blood supply to the human His bundle and proximal bundle branches. *Circulation* 1973;47(1):8–18.
  33. Cortadellas J, Cinca J, Moya A, Rius J. Clinical and electrophysiologic findings in acute ischemic intraHisian bundle-branch block. *Am Heart J* 1990;119(1):23–9.
  34. Futami C, Tanuma K, Tanuma Y, Saito T. The arterial blood supply of the conducting system in normal human hearts. *Surg Radiol Anat* 2003 Apr;25(1):42–9.
  35. Neeland IJ, Kontos MC, De Lemos JA. Evolving considerations in the management of patients with left bundle branch block and suspected myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012 Jul 10;60(2):96–105.
  36. Pera VK, Larson DM, Sharkey SW, Garberich RF, Solie CJ, Wang YL, et al. New or presumed new left bundle branch block in patients with suspected ST-elevation myocardial infarction. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care* 2018 Apr 1;7(3):208–17.
  37. Erne P, Iglesias JF, Urban P, Eberli FR, Rickli H, Simon R, et al. Left bundle-branch block in patients with acute myocardial infarction: Presentation, treatment, and trends in outcome from 1997 to 2016 in routine clinical practice. *Am Heart J* 2017 Feb 1;184:106–13.
  38. Bauer GE, Julian DG, Valentine PA. Bundle-branch block in acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1965;27(5):724–30.
  39. Fibrinolytic Therapy Trialist' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic

- therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 1994;(343):311–22.
40. Wong CK, Stewart RAM, Gao W, French JK, Raffel C, White HD. Prognostic differences between different types of bundle branch block during the early phase of acute myocardial infarction: insights from the Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 trial. *Eur Heart J* 2006 Jan;27(1):21–8.
  41. Widimsky P, Roháč F, Štásek J, Kala P, Rokyta R, Kuzmanov B, et al. Primary angioplasty in acute myocardial infarction with right bundle branch block: should new onset right bundle branch block be added to future guidelines as an indication for reperfusion therapy? *Eur Heart J* 2012 Jan;33(1):86–95.
  42. Al-Faleh H, Fu Y, Wagner G, Goodman S, Sgarbossa E, Granger C, et al. Unraveling the spectrum of left bundle branch block in acute myocardial infarction: insights from the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT 2 and 3) trials. *Am Heart J* 2006 Jan;151(1):10–5.
  43. Chapman MG., Pearce ML. Electrocardiographic diagnosis of myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. *Circulation* 1957;16(4):558–71.
  44. Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, Underwood DA, Gates KB, Topol EJ, et al. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. *N Engl J Med* 1996 Feb 22;334(8):481–7.
  45. Tabas JA, Rodriguez RM, Seligman HK, Goldschlager NF. Electrocardiographic criteria for detecting acute myocardial infarction in patients with left bundle branch block: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2008;52(4).
  46. Sokolove PE, Sgarbossa EB, Amsterdam EA, Gelber R, Lee TC, Maynard C, et al. Interobserver agreement in the electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction in patients with left bundle branch block. *Ann Emerg Med* 2000;36(6):566–71.
  47. Smith SW, Dodd KW, Henry TD, Dvorak DM, Pearce LA. Diagnosis of ST-elevation myocardial infarction in the presence of left bundle branch block with the ST-elevation to S-wave ratio in a modified Sgarbossa rule. *Ann Emerg Med*

2012 Dec;60(6):766–76.

48. Cai Q, Mehta N, Sgarbossa EB, Pinski SL, Wagner GS, Califf RM, et al. The left bundle-branch block puzzle in the 2013 ST-elevation myocardial infarction guideline: from falsely declaring emergency to denying reperfusion in a high-risk population. Are the Sgarbossa Criteria ready for prime time? *Am Heart J* 2013;166(3):409–13.
49. Marco A Di, Rodriguez M, Cinca J, Bayes-Genis A, Ortiz-Perez JT, Ariza-Solé A, et al. New Electrocardiographic Algorithm for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction in Patients With Left Bundle Branch Block. *J Am Heart Assoc* 2020 Jul 21;9(14).
50. Rigol M, Solanes N, Fernandez-Armenta J, Silva E, Doltra A, Duchateau N, et al. Development of a swine model of left bundle branch block for experimental studies of cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Transl Res* 2013 Aug;6(4):616–22.
51. Council, National Research. Washington D. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 8th edition. Natl Acad Press. 2010;
52. Jorge E, **Solé-González E**, Amorós-Figueras G, Arzamendi D, Guerra JM, Millán X, et al. Influence of Left Bundle Branch Block on the Electrocardiographic Changes Induced by Acute Coronary Artery Occlusion of Distinct Location and Duration. *Front Physiol* 2019;10(FEB):82.
53. Wagner GS, Macfarlane P, Wellens H, Josephson M, Gorgels A, Mirvis DM, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part VI: acute ischemia/infarction: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clin. *J Am Coll Cardiol* 2009 Mar 17;53(11):1003–11.
54. Vives-Borrás M, Jorge E, Amorós-Figueras G, Millán X, Arzamendi D, Cinca J. Summation and cancellation effects on QRS and ST-segment changes induced by simultaneous regional myocardial ischemia. *Front Physiol*. 2018;9(APR):1–11.
55. Soto Iglesias D, Duchateau N, Kostantyn Butakov CB, Andreu D, Fernandez-Armenta J, Bijnens B, et al. Quantitative Analysis of Electro-Anatomical Maps: Application to an Experimental Model of Left Bundle Branch Block/Cardiac Resynchronization Therapy. *IEEE J Transl Eng Heal Med*. 2017;5(October

- 2016).
56. Hamlin RL, Burton RR, Leverett SD, Burns JW. Ventricular activation process in minipigs. *J Electrocardiol* 1975;8(2):113–6.
  57. Ideker RE, Huang J. Our search for the porcine mother rotor. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005 Oct;10(4 Suppl):7–15.
  58. Kontos MC, Aziz HA, Chau VQ, Roberts CS, Ornato JP, Vetrovec GW. Outcomes in patients with chronicity of left bundle-branch block with possible acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2011 Apr;161(4):698–704.
  59. Brown AJ, Hoole SP, McCormick LM, Malone-Lee M, Cacciottolo PJ, Schofield PM, et al. Left bundle branch block with acute thrombotic occlusion is associated with increased myocardial jeopardy score and poor clinical outcomes in primary percutaneous coronary intervention activations. *Heart* 2013 Jun;99(11):774–8.
  60. F. N. Wilson, A. G. Macleod PSB. The distribution of the action currents produced by heart muscle and other excitable tissues immersed in extensive conducting media. *J Gen Physiol.* 1933;16(3):423–56.
  61. Tan NY, Witt CM, Oh JK, Cha YM. Left Bundle Branch Block: Current and Future Perspectives. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020;13(4):364–77.
  62. Benjumea Henao S, Martin Arsanios DA, Bastidas A, Quintero E, Robles V, Arteaga Á, et al. Infarto agudo de miocardio y bloqueo de rama izquierda: utilidad de los criterios de Sgarbossa. *Univ Médica.* 2019;60(4):1–9.
  63. Shlipak MG, Lyons WL, Go AS, Chou TM, Evans GT, Browner WS. Should the electrocardiogram be used to guide therapy for patients with left bundle-branch block and suspected myocardial infarction? *JAMA* 1999 Feb 24;281(8):714–9.
  64. Edhouse JA, Sakr M, Angus J, Morris FP. Suspected myocardial infarction and left bundle branch block: electrocardiographic indicators of acute ischaemia. *J Accid Emerg Med* 1999;16(5):331–5.
  65. Eriksson P, Gunnarsson G, Dellborg M. Diagnosis of acute myocardial infarction in patients with chronic left bundle-branch block. Standard 12-lead ECG compared to dynamic vectorcardiography. *Scand Cardiovasc J* 1999;33(1):17–22.
  66. Gunnarsson G, Eriksson P, Dellborg M. ECG criteria in diagnosis of acute

- myocardial infarction in the presence of left bundle branch block. *Int J Cardiol* 2001;78(2):167–74.
67. Gula LJ, Dick A, Massel D. Diagnosing acute myocardial infarction in the setting of left bundle branch block: prevalence and observer variability from a large community study. *Coron Artery Dis* 2003;14(5):387–93.
  68. Maynard SJ, Menown IBA, Manoharan G, Allen J, Anderson JMC, Adgey AAJ. Body surface mapping improves early diagnosis of acute myocardial infarction in patients with chest pain and left bundle branch block. *Heart* 2003 Sep 1;89(9):998–1002.
  69. Wong CK, French JK, Aylward PEG, Stewart RAH, Gao W, Armstrong PW, et al. Patients with prolonged ischemic chest pain and presumed-new left bundle branch block have heterogeneous outcomes depending on the presence of ST-segment changes. *J Am Coll Cardiol* 2005 Jul 5;46(1):29–38.
  70. Gregg RE, Helfenbein ED, Babaeizadeh S. New ST-segment elevation myocardial infarction criteria for left bundle branch block based on QRS area. *J Electrocardiol* 2013 Nov;46(6):528–34.
  71. Dodd KW, Elm KD, Smith SW. Comparison of the QRS Complex, ST-Segment, and T-Wave Among Patients with Left Bundle Branch Block with and without Acute Myocardial Infarction. *J Emerg Med* 2016 Jul 1;51(1):1–8.
  72. Di Marco A, Anguera I, Rodríguez M, Sionis A, Bayes-Genis A, Rodríguez J, et al. Assessment of Smith Algorithms for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction in the Presence of Left Bundle Branch Block. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017 Jul;70(7):559–66.
  73. Vardas PE, Asselbergs FW, Van Smeden M, Friedman P. The year in cardiovascular medicine 2021: digital health and innovation Graphical Abstract Digital tool development in cardiovascular medicine. *Eur Heart J* 2022;43:271–9.
  74. Adedinsewo D, Carter RE, Attia Z, Johnson P, Kashou AH, Dugan JL, et al. Artificial Intelligence-Enabled ECG Algorithm to Identify Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction Presenting to the Emergency Department With Dyspnea. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020;13(8).
  75. Adedinsewo DA, Johnson PW, Douglass EJ, Attia IZ, Phillips SD, Goswami RM, et al. Detecting cardiomyopathies in pregnancy and the postpartum period with

an electrocardiogram-based deep learning model. *Eur Hear journal Digit Heal* 2021 Dec 29;2(4):586–96.

76. Grogan M, Lopez-Jimenez F, Cohen-Shelly M, Dispenzieri A, Attia ZI, Abou Ezzedine OF, et al. Artificial Intelligence-Enhanced Electrocardiogram for the Early Detection of Cardiac Amyloidosis. *Mayo Clin Proc* 2021 Nov 1;96(11):2768–78.
77. Kwon J myoung, Jung MS, Kim KH, Jo YY, Shin JH, Cho YH, et al. Artificial intelligence for detecting electrolyte imbalance using electrocardiography. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2021 May 1;26(3).
78. Makimoto H, Höckmann M, Lin T, Glöckner D, Gerguri S, Clasen L, et al. Performance of a convolutional neural network derived from an ECG database in recognizing myocardial infarction. *Sci Rep* 2020 Dec 1;10(1).