

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Fisiología

**TRABAJO FIN DE GRADO
2015**



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA:

**DETECCIÓN PRECOZ DE LA
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA**

**Realizado por: Daniel Abad Baroja
Dirigido por: José Octavio Alda Torrubia**

RESUMEN

La cardiopatía isquémica es una de las principales causas de muerte en los países desarrollados, por lo que su prevención, diagnóstico y tratamiento precoz se ha convertido en un objetivo de vital importancia para disminuir su morbi-mortalidad.

En esta revisión se mencionan los principales avances conseguidos para mejorar el diagnóstico precoz de esta patología.

A nivel electrocardiográfico, además de los signos ya conocidos como desviaciones del segmento ST, alteraciones en la onda T, aumento duración segmento QRS y cambio del eje eléctrico cardíaco, se han desarrollado diversos parámetros como el cálculo del área desviada del segmento ST, un nuevo algoritmo a partir de potenciales eléctricos tardíos, un nuevo biomarcador eléctrico cardíaco, el cálculo del área de la onda Q y la localización del territorio y vasos afectados según criterios electrocardiográficos. Sin embargo el avance más importante es la aplicación de la tecnología QRS-AF, que con un $75\% \pm 6\%$ de sensibilidad y un $80\% \pm 6\%$ de especificidad supera a los anteriores test diagnósticos.

En los últimos años ha cobrado vital importancia la monitorización ambulatoria del paciente de alto riesgo, por lo que se han desarrollado tecnologías que faciliten esta labor como la creación de electrodos cada vez más cómodos y que originan menos artefactos, chips capaces de registrar la actividad eléctrica cardíaca y métodos de transmisión de esta información.

Por último, se revisan los principales marcadores séricos de isquemia y el descubrimiento de nuevos, como el microARN-19a, obtenidos por PCR que son más sensibles y específicos que los anteriores.

ABSTRACT

Ischemia heart disease is one of the main causes of death in developed countries, so its prevention and early diagnoses and treatment have become in a vital importance aim to reduce its morbidity and mortality.

In this review the main advances achieved were mentioned to improve the early diagnosis of this disease.

At electrocardiographic level, in addition to the well-known sign as deviations of the ST segment, alterations in the T wave, increase in duration of the QRS segment and change of the electrical heart axis, some parameters were developed such as the assessment of the ST segment deviation area, a new algorithm from the evolution of late electrical potential parameters, a new cardiac electrical biomarker, the calculation of the area of the Q wave and the location of the territory and affected vessels according to electrocardiographic criteria. However, the most important development is the application of the HFQRS technology, wich with $75\% \pm 6\%$ sensitivity and $80\% \pm 6\%$ specitivity exceeds previous diagnostic test.

Recently, outpatient monitoring of high risk patients have taken on a vital importance, so many technologies were developed to make easier this work as the creation of electrodes more and more comfortable and causes less noise, chips able to record the electrical heart activity and transmission methods of this information.

Finally, main serum markers of ischemia were revised and the discover of new markers, such microRNA-19a, obtained by PCR wich are more sensitive and specific than previous markers.

RELACIÓN DE ABREVIATURAS

QRS-AF=estudio de alta frecuencia del complejo QRS; *HFQRS*= estudio de alta frecuencia del complejo QRS; *IAM*=infarto agudo de miocardio; *LnLAS*=logaritmo de señales de baja amplitud; *LnQRS*=logaritmo de la duración de QRS; *LnRMS*=logaritmo de media cuadrática del voltaje; *dECG*=derivaciones del ECG estimadas; *mECG*=derivaciones del ECG medidas; *ROC*=característica operativa del receptor; *ST0*=análisis del voltaje del segmento ST desde el punto J; *STSUM*=área bajo la curva del segmento ST; *ECGI*=algoritmo diagnóstico computarizado a partir de ECG; *CEB*=biomarcador eléctrico cardíaco; *QWAr*=área onda Q; *fQRS*=fragmentación QRS; *RMS*=media cuadrática; *RAZ*=zona de amplitud reducida; *LAD*=coronaria izquierda descendente anterior; *HFMI*=índice de morfología de alta frecuencia; *CAD*=patología coronaria.

PALABRAS CLAVE

Cardiopatía isquémica, IAM, diagnóstico, diagnóstico diferencial, ECG, electrocardiograma, nuevos parámetros electrocardiográficos, electrocardiografía de alta frecuencia, QRS-AF, localización electrocardiográfica de IAM, BSPM, monitorización cardíaca ambulatoria, cinta ECG, tipos de electrodos, nuevos electrodos, chip ECG, biomarcadores séricos, microARN, microARN-19a.

KEYWORDS

Ischemia heart disease, AMI, diagnosis, differential diagnosis, ECG, electrocardiography, new parameters in ECG, high frequency electrocardiography, HFQRS, ECG localization in AMI, BSPM, home heart care, heart monitoring, ECG belt, kind of electrodes, new electrodes, ECG chip, serum biomarkers, microRNA, microRNA-19a.

ÍNDICE

1.INTRODUCCIÓN	1
2.CLÍNICA/EXPLORACIÓN FÍSICA	2
3.ELECTROCARDIOGRAMA	2
3.1.NUEVAS TÉCNICAS PARA MEJORAR EL DIAGNÓSTICO ELECTROCARDIOGRÁFICO	3
3.2.HFQRS	6
3.3.LOCALIZACIÓN ELECTROCARDIOGRÁFICA	10
3.3.1.TRONCO CORONARIO IZQUIERDO	11
3.3.2. INFARTO MÚSCULOS PAPILARES	12
3.3.3.IAM ANTERIOR	12
3.3.4.IAM INFERIOR	12
3.3.5.IAM POSTERIOR	14
3.3.6.LOCALIZACIÓN ÓPTIMA DE LOS ELECTRODOS	14
3.4.DESARROLLO DE NUEVOS DISPOSITIVOS Y MONITORIZACIÓN CARDÍACA AMBULATORIA	17
3.4.1.MONITORIZACIÓN DOMICILIARIA	17
3.4.2.DESARROLLO, TIPOS DE ELECTRODOS Y COMPARACIÓN ENTRE ELECTRODOS HÚMEDOS vs ELECTRODOS SECOS	18
3.4.3.REGISTRO ELECTROCARDIOGRÁFICO A TRAVÉS DE CHIP	23
4.MARCADORES BIOQUÍMICOS	24
4.1.ALTERACIONES SÉRICAS INESPECÍFICAS	25
4.2.NUEVOS MARCADORES SÉRICOS	26
4.2.1.ASOCIACIÓN ENTRE ALTERACIONES GENÉTICAS Y EL DESARROLLO DE IAM	26
4.2.2.MicroRNA-19a	26
5.COMPARACIÓN ENTRE TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS DE LA ISQUEMIA CARDÍACA PRECOZ	28
6.CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFÍA	29

1.INTRODUCCIÓN

La patología coronaria y su complicación más seria, el infarto agudo de miocardio (IAM), son la principal causa de muerte en los países desarrollados. La reducción de su incidencia, morbilidad y mortalidad se ha convertido en el objetivo principal de numerosos estudios, por lo que una temprana detección, diagnóstico y prevención son necesarios para reducir el desarrollo progresivo de IAM y para mejorar su recuperación y la supervivencia en los pacientes (1, 2).

En la actualidad se define la existencia de IAM si hay evidencia de necrosis miocárdica en presencia de un cuadro de isquemia, es por tanto una enfermedad inflamatoria con interacciones multifactoriales, como inmunización, influencias ambientales y factores genéticos. La incidencia de IAM muestra una agregación familiar obvia en un gran número de genes susceptibles genéticamente, que juegan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad. Pese a ello, el diagnóstico y tratamiento del IAM basado en genes susceptibles es inviable por el momento, ya que la patogénesis exacta de la enfermedad no está todavía del todo clara (3).

Atendiendo a la anatomía de las arterias coronarias y con la ayuda de diferentes pruebas diagnósticas (principalmente coronariografía, electrocardiograma y estudio anatómico de la pieza una vez fallecido el paciente) podemos diferenciar distintos tipos de IAM según su localización y el territorio afecto: anterior, inferior, posterior, lateral... y según el vaso que esté ocluido (tronco coronario izquierdo, circunfleja, descendente anterior, coronaria derecha, enfermedad de dos vasos, enfermedad de los tres vasos) (1).

En un estudio realizado por Badui et al (4) de una serie de casos la localización del territorio infartado fue 34% anteroseptal, 26% anterolateral, 25% posteroinferior y 15% inferior, datos que se asemejan y se pueden extrapolar a la incidencia en la población general.

Según la arteria coronaria ocluida se dividen en: 40% coronaria derecha (presentándose si el paciente presenta dominancia derecha necrosis del ventrículo izquierdo posterior, ventrículo derecho y tabique interventricular), 40% descendente anterior coronaria izquierda (territorio afecto: cara anterior ventrículo izquierdo, haciéndose circunferencial en la punta y mitad anterior del tabique pudiéndose afectar el músculo papilar anterior) y 20% circunfleja izquierda (lesionándose cara lateral) (1). No obstante, hasta un porcentaje de eventos coronarios agudos que varía entre el 1-12% no presentan patología coronaria significativa o tienen coronarias normales tras realizarles un estudio angiográfico (1, 5).

En estudios anatómicos realizados a pacientes con IAM se observó que hasta un 34-43% presentaban infarto del ventrículo derecho con necrosis en la mayoría de los casos biventricular (cara posterior de ventrículo izquierdo, ventrículo derecho y tabique), reduciéndose clínicamente este porcentaje hasta un 27-45%, por lo que el infarto de ventrículo derecho no es una entidad rara y en ocasiones sólo es posible diagnosticarlo si se tiene un alto índice de sospecha (colocación de electrodos en derivaciones derechas), ya que el ECG estándar de 12 derivaciones puede dar falsos negativos (1).

De este modo, las herramientas de las que disponemos para realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad las podemos dividir en tres pilares básicos: la clínica/exploración física, el ECG (electrocardiograma) y el análisis de marcadores sanguíneos.

2.CLÍNICA/EXPLORACIÓN FÍSICA

Típicamente estos pacientes acuden al servicio de urgencias por presentar dolor anginoso opresivo retroesternal/centrotorácico que puede o no irradiarse hacia brazo izquierdo, cuello y mandíbula, espalda, zona epigástrica... Este dolor suele durar más de 20 minutos, no responde completamente al reposo o a la nitroglicerina y es más intenso que en la angina, aunque en ocasiones puede no estar presente (diabéticos, ancianos o mujeres). También es frecuente que se acompañe de síntomas vegetativos (sudoración fría, náuseas, vómitos, ansiedad y sensación de muerte inminente) (1, 2).

Según la gravedad del cuadro y del territorio que se haya lesionado pueden asociarse alteraciones del ritmo cardíaco por afectación del sistema de excito-conducción, síncope (aunque sólo el 1,4% de los síncope son debidos a IAM (6)), shock cardiogénico (más frecuentemente asociado en IAM inferior con infarto de ventrículo derecho (7, 8)), ruptura cardíaca (pudiendo llegar a reducirse un 30% el riesgo de ruptura con la toma de nitratos (9)), disnea, edema agudo de pulmón, insuficiencia mitral por ruptura de los músculos papilares, muerte súbita o insuficiencia renal entre otros; y de aneurisma de ventrículo, cardiopatía takotsubo, síndrome Dressler y disminución de fracción de eyección final como complicaciones a medio-largo plazo.

En la exploración física ningún signo es patognomónico de infarto agudo de miocardio, no obstante pueden aparecer: hiperactividad simpática (taquicardia e hipertensión arterial) o hiperactividad parasimpática (bradicardia e hipotensión arterial, especialmente en el IAM inferior), signos de disfunción ventricular (extratonos, disminución de la intensidad de los ruidos cardíacos, crepitantes pulmonares), soplo de insuficiencia mitral, roce pericárdico por pericarditis, signo de Kussmaul especialmente en infarto de ventrículo derecho (más frecuentemente asociado a shock cardiogénico) o rotura cardíaca con taponamiento, febrícula en la primera semana (1, 2).

Al ingreso es importante reflejar el grado de compromiso hemodinámico del paciente, definido clínicamente, y que marca en gran parte el pronóstico de éste mediante la clasificación de Killip (1, 2).

3.ELECTROCARDIOGRAMA

El ECG convencional de 12 derivaciones sigue siendo el método diagnóstico más usado, barato y esencial para el diagnóstico de IAM, siendo muy útil comparar con otros ECGs del paciente si están disponibles (10).

Electrocardiográficamente pueden verse afectados la onda T, que implica isquemia miocárdica (T picudas=isquemia subendocárdica; T negativas=isquemia subepicárdica/transmural); el segmento ST, que define lesión miocárdica (ST descendido=lesión subendocárdica; ST elevado=lesión subepicárdica); y el complejo QRS (aparición ondas Q una vez necrosado el tejido), así como la posible aparición de arritmias o bloqueos si se afecta el sistema de excito-conducción (1, 2).

Durante la instauración de un IAM se producen alteraciones evolutivas que siguen un patrón característico con ondas T altas y picudas al inicio que se siguen de elevación del segmento ST y negativización de la onda T (profunda y simétrica). Cuando va completándose la necrosis el segmento ST tiende a volver a la línea isoelectrica y se desarrollan de forma simultánea ondas Q en las derivaciones en las que se produjo la elevación del segmento ST (11).

A todos estos cambios eléctricos también se pueden asociar otros en la onda QRS durante la fase aguda del episodio como el incremento en la amplitud de la onda R (comparada con ECGs anteriores) acompañada por una dextroversión del eje eléctrico cardíaco en el plano frontal en derivaciones inferiores en IAM posteriores e inferiores (12); aparición del signo de Cabrera (mella prominente en la rama ascendente de la onda S en V3 y V4) y de Chapman (mella prominente en la rama ascendente de la onda R en V5 y V6) (13); y la variabilidad morfológica del complejo QRS latido a latido en el ECG, con una sensibilidad del 75% y una especificidad del 61% para el diagnóstico de un episodio isquémico agudo (entendiendo por sensibilidad al % de pacientes enfermos que el test es capaz de detectar y por especificidad al % de pacientes sanos en los que el resultado del test es negativo) cuando la varianza relativa de la aparición de QRS > 0,86, por lo que la variabilidad relativa en la aparición del complejo QRS es un predictor independiente de evento isquémico agudo (14).

En un estudio de Martin et al (15) comparando los ECGs de 12 derivaciones realizados en la admisión de urgencias con la RNM cardíaca (técnica gold standard para el diagnóstico de infarto de miocardio en este estudio) efectuada a los mismos para confirmar el diagnóstico de IAM, se concluyó que la consideración conjunta de criterios de elevación del segmento ST junto con criterios de depresión de ST aumentaba de forma significativa la sensibilidad para la detección de IAM (84% frente a un 50% atendiendo sólo a criterios de elevación de ST) con una escasa reducción de la especificidad de la prueba (del 97% al 93%).

No obstante, no todos los pacientes que muestran electrocardiográficamente aumento del segmento ST significa que presenten infarto de miocardio, ya que hay numerosas patologías no isquémicas que pueden cursar con esta alteración (16): patrón de repolarización precoz, variante normal con elevación de ST (en pacientes jóvenes), hipertrofia del ventrículo izquierdo (elevación de ST de V1-V3), pericarditis aguda (elevación en todas las derivaciones excepto en aVR y V1), elevación secundaria a bloqueo de rama izquierda, síndrome Wolff-Parkinson-White, síndrome de Brugada, aneurisma de ventrículo izquierdo, síndrome takotsubo (altamente sugestivo cuando hay ausencia de depresión o elevación del segmento ST en derivaciones inferiores, especialmente si el segmento ST en derivación II es mayor o igual que en III, para diferenciarlo de IAM anterior (17, 18)). Según Deshpande et al (16) hasta un 15% de las desviaciones del segmento ST en la población general son debidas a causas no isquémicas, por lo que el análisis de electrocardiogramas debe ser cuidadoso y no precipitado a la hora de sacar conclusiones.

3.1. NUEVAS TÉCNICAS PARA MEJORAR EL DIAGNÓSTICO ELECTROCARDIOGRÁFICO

Para aumentar la sensibilidad del ECG en el diagnóstico de IAM, la cual tiene una baja sensibilidad inicialmente (28-65%) (19), se han calculado diferentes parámetros en los últimos años.

Uno de ellos es el cálculo del área desviada del segmento ST a través de un software gracias al cual es posible correlacionar este parámetro al área de riesgo de necrosis del tejido miocárdico, llegando a alcanzar un coeficiente de correlación Spearman de 0,99 cuando se comparaba esta estimación con el análisis de biomarcadores sanguíneos en IAM inferiores (20).

Kontoyannis et al (21) desarrollaron otro parámetro a partir del cual se podía valorar el éxito o fracaso de la terapia trombolítica en pacientes con IAM. Las variables a estudio fueron los potenciales tardíos, definidos como: duración QRS > 114 ms, señales de baja amplitud (LASs) > 38 ms, y media cuadrática (RMS) < 20 microV. Los potenciales tardíos fueron encontrados en el 37% de los pacientes en 89 +/- 75 minutos, pero reaparecieron y persistieron en el 12% de pacientes, todos ellos con una arteria ocluida. Por ello, los parámetros de potenciales tardíos (QRS, LAS, RMS) mostraron una mejora gradual la cual ocurrió más precozmente y más marcada en pacientes con una arteria permeable. Esta mejora expresada por el índice paramétrico de potenciales tardíos (LnQRS + LnLAS - LnRMS) predice la arteria permeable con una sensibilidad del 94% y una especificidad del 79%.

Recientemente, Schreck et al (19) identificaron un biomarcador eléctrico cardíaco para detectar cambios en el ECG de 12 derivaciones indicativos de lesión isquémica miocárdica. Durante el estudio, el equipo demostró que a partir de únicamente tres derivaciones medidas (I, II y V2) se podían calcular o estimar las otras 9 por un modelo matemático no lineal a través de un software específico (UPTM) y aplicando sólo 5 electrodos en la superficie corporal del paciente. De este modo, el nuevo biomarcador eléctrico se obtiene gracias a un análisis computarizado matemático no lineal de las derivaciones estimadas por el software (dECG). Este marcador se representa como un índice numérico en el monitor cardíaco que evalúa la probabilidad de patología obstructiva coronaria.

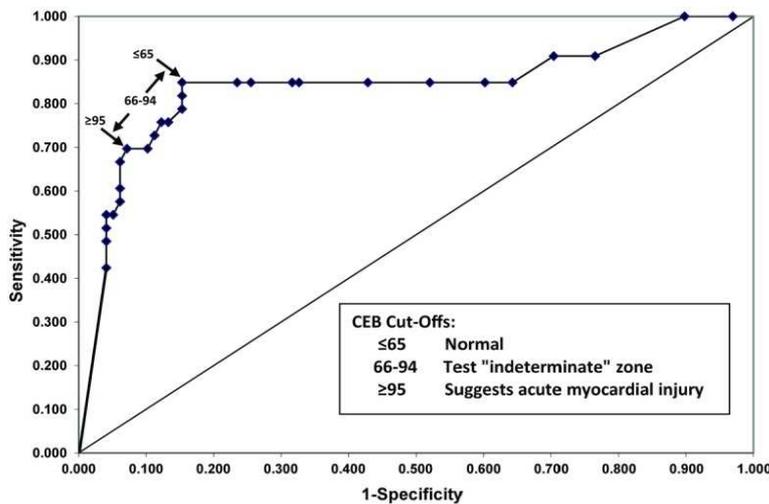


Figura 1. Análisis ROC del nuevo marcador eléctrico. En el eje de ordenadas se sitúa la sensibilidad del marcador según su valor numérico y en el de abscisas el valor de falsos positivos (1-especificidad) (19).

Este marcador se comparó con diferentes parámetros: análisis del voltaje del segmento ST desde el punto J (ST0), área bajo la curva del segmento ST (STSUM) y un algoritmo diagnóstico computarizado a partir del ECG de 12 derivaciones (ECGI creado por Cardionics SA)

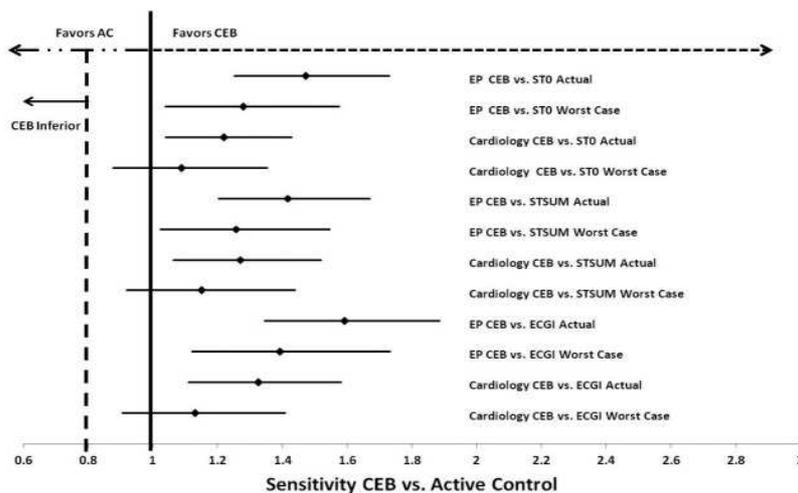


Figura 2. CEB vs Control Activo (ST0, STSUM, ECGI) con IC=95% de ECG 12 derivaciones realizado < 8 días desde inicio cuadro (19).

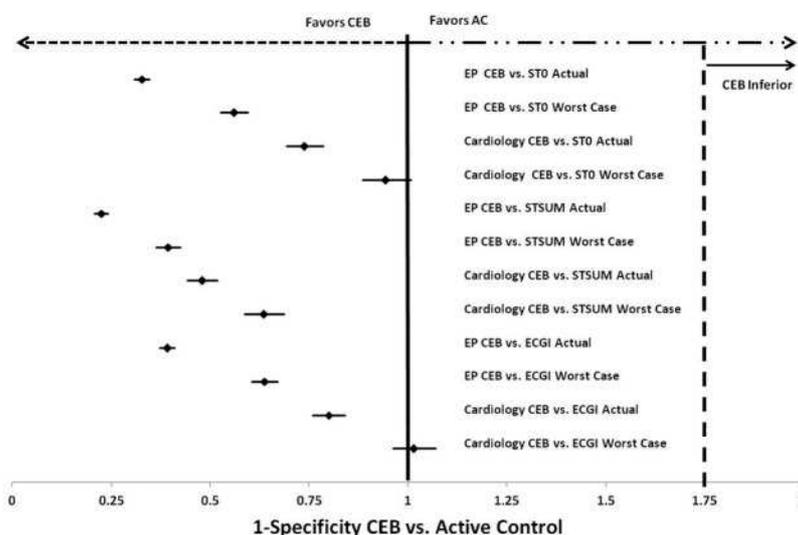


Figura 3. 1-especificidad de CEB vs Control Activo (ST0, STSUM, ECGI) con IC=95% de ECG 12 derivaciones realizado < 8 días desde inicio cuadro (19).

Se obtuvieron una OR=12,2 de sensibilidad y una OR=0,158 de 1-especificidad comparando CEB (cardiac electrical biomarker) vs Control Activo con ECG realizado ≤ 7 días desde inicio cuadro. Los resultados fueron parecidos valorando a pacientes con ≤ 1 día desde evento inicial, con una sensibilidad OR=13,1 y 1-especificidad OR=0,88 favorable a CEB. Del mismo modo se rescataron valores similares comparando CEB vs Control Activo con ECG sin onda Q en las primeras 24 horas del evento isquémico, con una sensibilidad OR=13,3 y 1-especificidad OR=0,06.

La concordancia intra e interobservador entre ECG medido (mECG) y dECG era muy fuerte (>92,5%).

El empleo de este parámetro implica una monitorización continua y no invasiva con una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico precoz de evento isquémico en pacientes con riesgo de desarrollarlo, pudiendo ser muy útil en las unidades de cuidados intensivos para control de estos pacientes. No obstante, este es un estudio de casos y controles y por tanto presenta cierta limitación.

Kochav et al (22) publicaron un trabajo en el que estudiaron si a partir de un ECG se podía calcular el tamaño del territorio afectado cuando se producían IAM del ventrículo

izquierdo. Los parámetros que estudiaron para llevar a cabo este estudio fueron la morfología de la onda Q, su duración, su amplitud y su área (QWAr) en ECG inmediatamente posteriores a la instauración del cuadro y en ECG de seguimiento y los correlacionó con los datos obtenidos tras realizar a esos mismos pacientes una RNM cardíaca en el que se calculaba el área del territorio infartado en el ventrículo izquierdo.

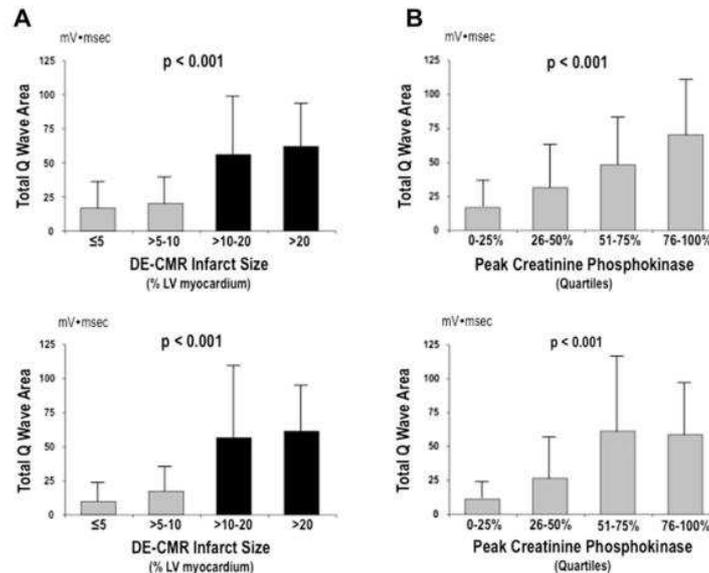


Figura 4. Correlación entre QWAr y % del territorio del VI infartado calculado mediante RNM y correlación entre QWAr y diferentes cuartiles de CPK. La fila superior corresponde a los resultados inmediatamente posteriores a IAM (<1 semana) y la fila inferior a los valores tras seguimiento (2-6 semanas tras IAM) (22).

Los investigadores concluyeron que QWAr incrementaba significativamente tanto en el ECG precoz (59 ± 39 vs 18 ± 20 mV. Ms) como en el de seguimiento (59 ± 46 vs 13 ± 16 mV. Ms) cuando el territorio afectado superaban el umbral del 10% del territorio infartado), obteniendo gracias a QWAr un valor predictivo negativo del 94% para excluir infartos de ventrículo izquierdo >10%.

3.2.HFQRS

El proceso fisiológico que primero se afecta en la cardiopatía isquémica es la despolarización del miocardio, por lo que en los últimos años se ha trabajado duro para correlacionar este hecho con las alteraciones electrocardiográficas que se producen en el segmento QRS durante un IAM.

En el ECG estándar de 12 derivaciones el signo electrocardiográfico más importante de este suceso es la presencia de complejos QRS fragmentados (fQRS) (23), siendo más comunes entre pacientes con patología isquémica y entre pacientes con alteraciones del sistema de conducción. fQRS ha sido definido como la presencia de una onda R adicional (R') o de muesca en la onda S, o la presencia de $> 1 R'$ en dos derivaciones contiguas.

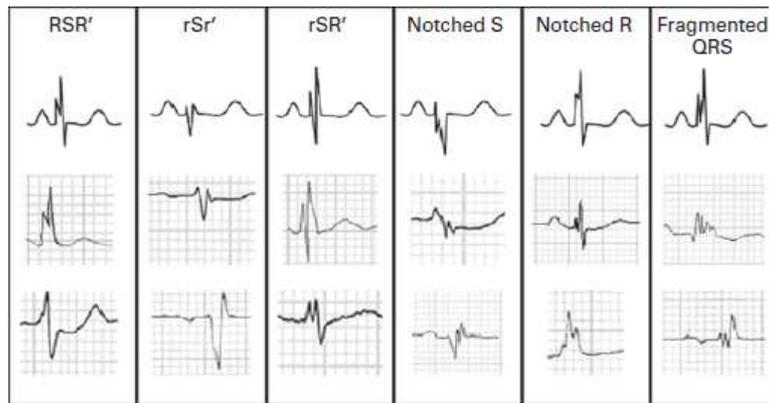


Figura 5. Tipos de fragmentación del segmento QRS.

Este signo electrocardiográfico ha demostrado ser más sensible, aunque menos específico, para detectar cicatriz miocárdica comparándolo con la onda Q y también parece correlacionarse con oclusión coronaria total crónica con pobre desarrollo de la circulación colateral. A su vez ha probado ser un predictor independiente de eventos cardíacos y de eventos cardíacos mayores adversos en pacientes con patología coronaria estable e IAM, aunque su presencia o ausencia no afecta a la mortalidad (23).

Sin embargo, debido a la capacidad limitada del ECG estándar de 12 derivaciones para detectar estas alteraciones en el segmento QRS, recientemente se ha desarrollado el estudio de la actividad eléctrica del corazón mediante HFQRS (QRS de alta frecuencia), el cual muestra la fragmentación de la despolarización del tejido miocárdico a nivel microscópico que ocurre como consecuencia de la ramificación del sistema de conducción de His-Purkinje y la activación simultánea de muchas zonas del miocardio. Esta fragmentación a nivel microscópico de la onda de despolarización origina los componentes de alta frecuencia en el complejo QRS (24). De acuerdo a este modelo, en una región isquémica la velocidad de conducción es más lenta, reduciendo por lo tanto la fragmentación de la onda de activación debido a que se trata de una onda de menor frecuencia y a que los componentes de HFQRS están reducidos; así mismo, los componentes HFQRS también están disminuidos cuando la señal eléctrica no es propagada por el sistema de His-Purkinje, como en arritmias ventriculares, síndromes de pre-excitación y marcapasos, situaciones por las cuales estos pacientes han sido excluidos de los estudios de HFQRS en isquemia (24-27). La isquemia también induce cambios en las características de los complejos HFQRS, como aumento de la duración del segmento QRS y reducción de la pendiente de los componentes HFQRS (24).

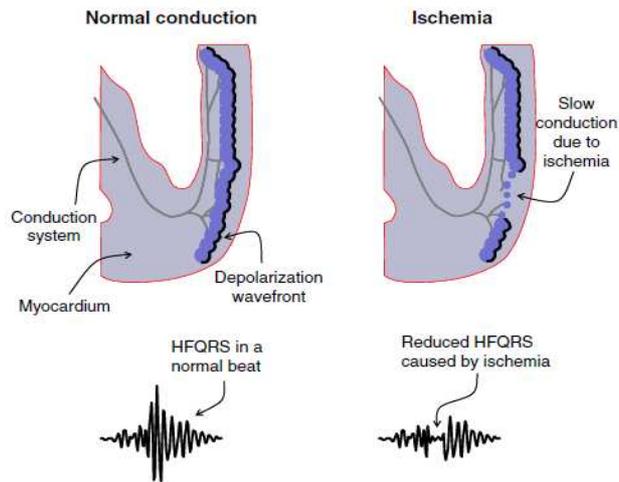


Figura 6. Fisiología de HFQRS. La figura muestra las partes lateral y apical del ventrículo izquierdo incluyendo el miocardio y el sistema de conducción. Durante la fase de despolarización, las señales eléctricas se propagan a través del sistema de conducción de Purkinje y activan multitud de zonas del miocardio de forma simultánea, lo que provoca que esta onda de despolarización esté fragmentada a nivel microscópico. Esta fragmentación produce baja amplitud y niveles de alta frecuencia de los componentes de HFQRS (abajo a la izquierda). La isquemia reduce tanto los niveles como la amplitud de la fase 0 del potencial de acción, lo que reduce la conducción de miocito-miocito, la fragmentación de la onda de despolarización y cambia los componentes de alta frecuencia por frecuencias menores. Como consecuencia, la isquemia reduce la amplitud de HFQRS. (24)

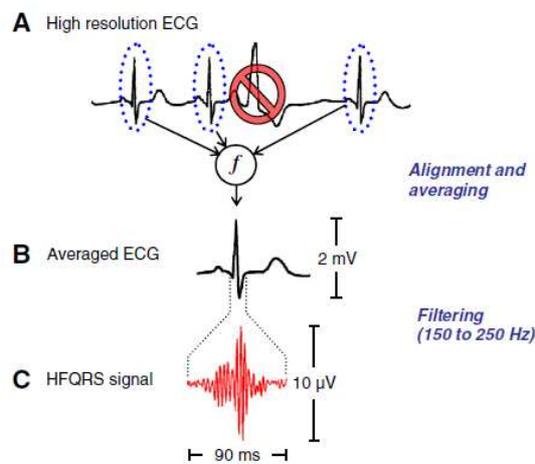


Figura 7. Obtención de HFQRS. La obtención de HFQRS se realiza a partir de un ECG de 12 derivaciones de alta resolución, en el que un software detecta los complejos QRS (desechando los artefactos) y los filtra a una banda de frecuencia de 150 a 250 Hz, frecuencia con la cual se han obtenido los mejores resultados (25).

A partir de esta técnica se han ido calculando parámetros para hacer de ella un test objetivo con una mayor sensibilidad y especificidad que otros tests diagnósticos. Uno de ellos es el RMS (root mean square), el cual es simplemente calculado como la raíz cuadrada de el tiempo promedio de la amplitud de la señal de HFQRS al cuadrado. HFQRS-RMS ha demostrado ser más sensible que la desviación del segmento ST para detectar oclusión coronaria, obteniendo una sensibilidad del 88% cuando se producía un descenso medio de HFQRS-RMS de $1,9 \mu\text{V}$ (24, 25). Además la reducción de HFQRS está correlacionada con la extensión y severidad de la isquemia. No obstante, la gran variabilidad inter e intrapaciente de este índice limita su capacidad para diferenciar entre sujetos sanos y pacientes con patología coronaria o infarto de miocardio antiguo.

En un intento de cuantificar los cambios morfológicos de HFQRS con mayor precisión que la amplitud RMS, se introdujo el término zona de amplitud reducida (RAZ), para describir los patrones de niveles y espacios en la curva de amplitud de la señal HFQRS (24, 27). RAZ fue originalmente definido como un intervalo entre dos valores locales máximos adyacentes o dos valores locales mínimos adyacentes donde un máximo o mínimo local debe tener un valor absoluto mayor que los tres puntos precedentes y siguientes de la curva. La presencia de RAZ, así como el número de patrones RAZ, mostraron correlacionarse con patología coronaria y la probabilidad de la presencia de RAZ se correlacionó con el número de factores de riesgo de patología coronaria en sujetos asintomáticos (24).

En un estudio en el que se indujo isquemia mediante balón ocluyendo la coronaria izquierda descendente anterior (LAD) de perros anestesiados, aparecieron RAZ en el 90% de los sujetos, siendo estos cambios morfológicos aparentes a los 20 segundos de la oclusión, antes de que la elevación del segmento ST pudiera ser notificada en el ECG, y una reducción de la frecuencia emitida por la onda de despolarización (24). Los análisis de los cambios HFQRS en 11 pacientes humanos sometidos a angioplastia de LAD reprodujeron los patrones observados en los modelos animales: descenso de HFQRS-RMS durante el inflado de balón (isquemia) y recuperación de la intensidad de la señal durante la reperfusión. De este modo, un cambio significativo en HFQRS proporciona una sensibilidad del 88% a la hora de detectar patología oclusiva coronaria. Recientemente se cuantificó la morfología isquémica de HFQRS mediante otro parámetro: el índice de morfología de alta frecuencia (HFMI) (24). Se trata de una medición continua que estima la extensión de la RAZ computarizando el área relativa (% de área) de las depresiones de HFQRS respecto del área bajo la curva de HFQRS. El valor HFMI por paciente fue definido como la media de 6 derivaciones con valor índice máximo. Así, en el 79% de pacientes que fueron revascularizados con éxito el valor de HFMI se redujo o desapareció al cabo de 24 horas (24).

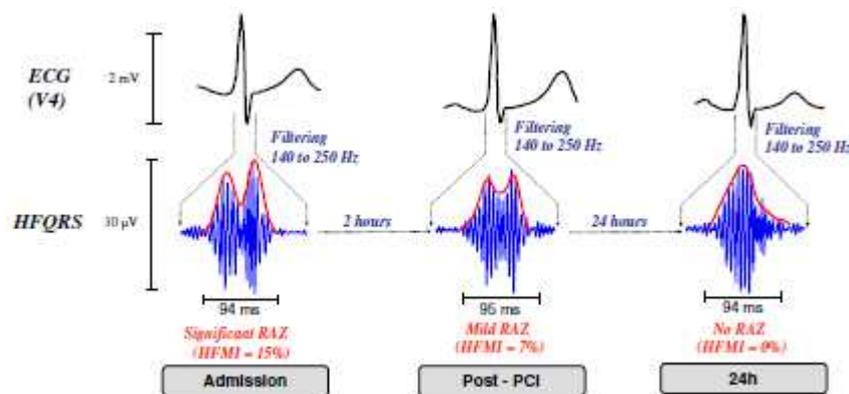


Figura 8. Cambios morfológicos de HFQRS en pacientes con IAM. Los ECG se realizaron durante la admisión, después de la revascularización y a las 24 horas. En el momento de admisión se observa una RAZ significativa que desaparece a las 24 horas de la revascularización, mientras que en el ECG convencional no se muestran cambios significativos durante todo el proceso. (24)

El número de derivaciones con HFMI elevado es mayor en pacientes con alta probabilidad de evento isquémico que en pacientes con baja probabilidad, y es capaz de positivizarse en un 50% de pacientes con alta probabilidad de evento isquémico en el que el análisis del segmento ST no era significativo (24). También se ha descrito que el número de derivaciones HFQRS afectadas se correlaciona con el número de vasos coronarios ocluidos y por lo tanto con la cantidad de tejido con isquemia (25).

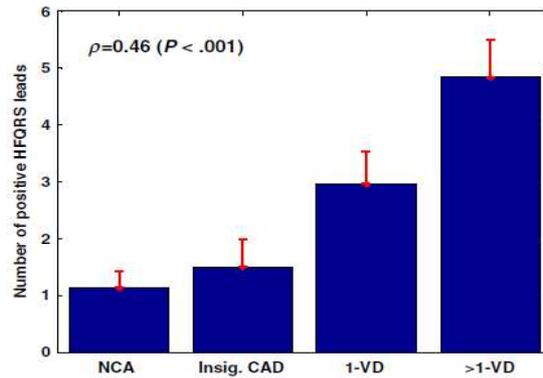


Figura 9. Correlación entre HFQRS y severidad de patología coronaria en angiografía. Promedio y error estándar del número de derivaciones con reducción significativa de HFQRS vs grado de oclusión coronaria y número de vasos con lesiones obstructivas (25)

A partir de las derivaciones de HFQRS alteradas se puede orientar el diagnóstico hacia un vaso afecto u otro, presentando una reducción de HFQRS en derivaciones precordiales más marcada solamente en el grupo con la arteria coronaria descendente anterior izquierda ocluida (LAD), mientras que la reducción de HFQRS en derivaciones de extremidades fue observada en los grupos de LAD, circunfleja izquierda y coronaria derecha (26).

Por todo esto, la señal de HFQRS se ha convertido en una tecnología viable técnicamente con una sólida evidencia que respalda su uso clínico, alcanzando una sensibilidad del $75\% \pm 6\%$ y una especificidad del $80\% \pm 6\%$ en la detección de patología isquémica coronaria (24), ambas superiores a los resultados del ECG. El análisis de HFQRS tiene un amplio rango de aplicaciones clínicas como test de ejercicio (especialmente en mujeres que presentan menor sensibilidad y especificidad que los hombres en el ECG de esfuerzo y tienen un alto porcentaje de falsos positivos, donde en el 50% de mujeres referidas a angiografía tras ECG de esfuerzo positivo o indeterminado se encontraron coronarias normales)(25), triaje de dolor torácico o monitorización con aparatos implantables y puede mejorar potencialmente el diagnóstico y monitorización de isquemia miocárdica mientras reduce los costes sanitarios, ya que evita un 13% de tests de imagen cardíaca en el evento agudo y disminuye los eventos adversos de pacientes con patología coronaria a largo plazo (24, 25).

3.3.LOCALIZACIÓN ELECTROCARDIOGRÁFICA

Una vez establecido el diagnóstico electrocardiográfico de síndrome coronario agudo el siguiente paso es la localización del infarto. A grosso modo lo podemos orientar según en qué derivaciones aparezcan los principales signos de isquemia en el ECG (elevación de ST, onda Q, onda T picuda o deprimida):

- IAM anterior: signos isquemia/lesión/necrosis en precordiales anteriores (V2-V5).
- IAM inferior: signos en derivaciones inferiores (II, III, aVF).
- IAM lateral: signos en V6 y aVL si afecta a ventrículo izquierdo.
- IAM ventrículo derecho: signos en V1 y aVR

-IAM posterior: disminución segmento ST en precordiales anteriores-derechas (V1-V3)

Durante los últimos años se han publicado numerosos trabajos en los que se pretende acotar mucho más el territorio afectado e incluso la arteria ocluida a partir del ECG.

3.3.1. TRONCO CORONARIO IZQUIERDO

Jong et al (28) realizaron un estudio en el que querían encontrar predictores electrocardiográficos para diagnosticar oclusión del tronco coronario izquierdo, además de los ya conocidos (elevación segmento ST en aVR y V1), comparando a este grupo con otro que presentaba lesión proximal de la arteria coronaria descendente anterior izquierda (causante de la mayoría de los IAM anteriores). Para ello se analizaron los descensos del segmento ST en ECG de 12 derivaciones efectuados en ambos grupos: tronco coronario izquierdo (grupo A) y descendente anterior izquierda (grupo B).

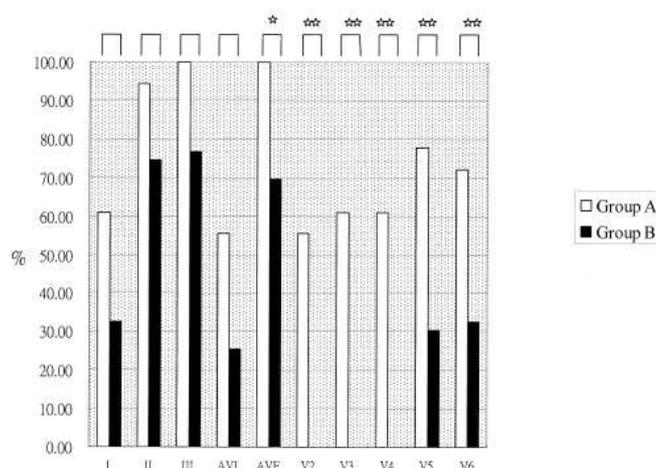


Figura 10. Porcentaje de pacientes que presentaron descenso del segmento ST en ambos grupos. Cabe destacar la ausencia de éste en V2, V3 y V4 en pacientes con lesión de la descendente anterior (28).

ST segment shift	LMCA group	LADCA group	P value
Lead I (mV)	-0.12 ± 0.13	-0.01 ± 0.11	0.067
Lead II (mV)	-0.20 ± 0.09	-0.06 ± 0.09	< 0.001
Lead III (mV)	-0.08 ± 0.14	-0.02 ± 0.09	0.002
Lead aVL (mV)	-0.10 ± 0.15	-0.02 ± 0.10	0.852
Lead aVF (mV)	-0.17 ± 0.09	0.01 ± 0.07	< 0.001
Lead V2 (mV)	0.04 ± 0.24	0.38 ± 0.13	< 0.001
Lead V3 (mV)	-0.01 ± 0.34	0.38 ± 0.20	< 0.001
Lead V4 (mV)	-0.07 ± 0.20	0.31 ± 0.22	< 0.001
Lead V5 (mV)	-0.09 ± 0.13	0.06 ± 0.24	< 0.001
Lead V6 (mV)	-0.04 ± 0.09	0.03 ± 0.17	0.002

Tabla I. Resultados del descenso de ST entre el grupo con lesión en el tronco coronario izquierdo y el grupo con lesión en la descendente anterior izquierda (28).

Selected factor	Discriminant coefficient	F value (Wilks' lambda)	χ^2 value of discriminant
Lead aVF	0.881	62.79	0.000 77.43 (P < 0.01)
Lead V2	0.446	71.00	
Lead V4	0.508	54.04	

Tabla II. Análisis multivariante de los resultados de tronco coronario izquierdo como variable dependiente (28).

El aumento de incidencia del descenso del segmento ST en derivaciones V2, V4 y aVF es útil para predecir lesión del tronco coronario izquierdo en pacientes con IAM. También es sorprendente el hecho de que todas las derivaciones, excepto aVR y V1 (con elevación de ST), puedan presentar descenso del segmento ST, factores que también nos pueden ayudar a localizar la lesión en el tronco coronario izquierdo. Un diagnóstico precoz de este cuadro (que puede provocar infarto posterior, al contrario que la oclusión de la descendente anterior que no lo produce) resulta de vital importancia, ya que una lesión de esta arteria necesita un tratamiento inmediato y agresivo de la misma.

3.3.2. INFARTO MÚSCULOS PAPILARES

En infartos de ventrículo izquierdo que presentan gran compromiso hemodinámico hay que tener en mente la posibilidad de que entre el miocardio afectado se encuentren los músculos papilares. En un trabajo publicado por Dabrowska et al (29) se correlaciona el infarto de músculos papilares con el descenso del segmento ST en algunas derivaciones. Los investigadores concluyeron que en el infarto del músculo papilar anterolateral los pacientes cursaron con depresión del segmento ST en derivaciones inferiores, mientras que en el infarto del músculo papilar posteromedial presentaron descenso del segmento ST en derivaciones I y/o aVL.

3.3.3. IAM ANTERIOR

Parale et al (30) estudiaron los cambios en el ECG en pacientes con infarto de miocardio anterior e inferior con el objetivo de localizar la arteria causante y la estimación de la función ventricular izquierda residual. Demostraron que pacientes con IAM anterior con ondas Q en derivaciones inferiores indica un infarto de menor tamaño con una mayor incidencia de oclusión media/distal en la arteria descendente anterior izquierda con una función ventricular izquierda relativamente preservada, mientras que en pacientes sin cambios en derivaciones inferiores tienen una mejor función ventricular. En cambio en pacientes con IAM inferior con descenso de ST en derivaciones apicolaterales tienen más incidencia de enfermedad multivaso con disfunción ventricular significativa. Por último, depresión del segmento ST en I y aVL sugiere la posibilidad de lesión en la arteria coronaria derecha.

3.3.4. IAM INFERIOR

En IAM inferiores, la presencia de cambios en ST/T, cuando se compara con pacientes que no los presentan, evidencia patología coronaria más severa (tres vasos o arteria principal izquierda con enfermedad de los tres vasos). Sin embargo, sólo en el grupo con IAM con ondas Q se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo con cambios ST/T comparándolo con el grupo sin estos cambios, hallando patología coronaria más severa (10).

En IAM inferiores la causa más frecuente es por oclusión de la coronaria derecha, seguida por la circunfleja y por último por una rama de la descendente anterior izquierda. Para concluir qué arteria es la que se ha ocluido han prestado atención a varios parámetros deducidos por la anatomía de las arterias y que más tarde han sido confirmados. La coronaria derecha irriga zonas ubicadas más hacia la derecha en el

plano frontal, por lo que se verá más afectada la derivación aVR y la III que la II; en cambio en la lesión de la circunfleja se producirá una mayor alteración en la II que en la III, pudiéndose afectar también la derivación I y pudiendo producir un descenso del ST en aVR. La oclusión proximal de la coronaria derecha puede ocasionar un infarto del ventrículo derecho, que se manifiesta con aumento del segmento ST en V4r y V1 y se asocia a una mayor morbi-mortalidad (8), por lo que es necesario registrar derivaciones derechas (o al menos V4r) en todos los pacientes con IAM; las alteraciones en V4r ofrecen una mayor precisión que en V3r y el aumento del segmento ST es un signo de mayor valor (alcanzando una sensibilidad=84% y una especificidad=74%) que la presencia de onda Q. En cambio el descenso del segmento ST en V1 y V2 es indicativo de infarto posterior, el cual es tipo en las lesiones de la arteria circunfleja. La derivación aVR ha demostrado ayudar en el diagnóstico de varias patologías (elevación ST en lesión proximal de la descendente anterior, elevación ST en lesión tronco coronario izquierdo, tromboembolismo pulmonar) y el descenso de ST se pretende estudiar como valor predictivo para distinguir lesión en circunfleja o coronaria derecha en pacientes con IAM inferior (31).

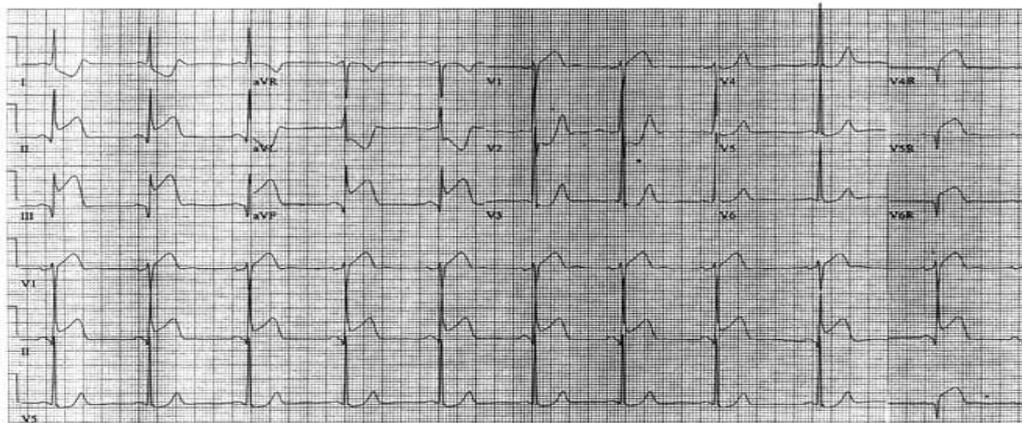


Figura 11. IAM inferior por lesión en coronaria derecha. Elevación ST en III >II; elevación ST en V1; elevación ST en V4r; descenso ST en aVR <1 mm; descenso ST en I (31).

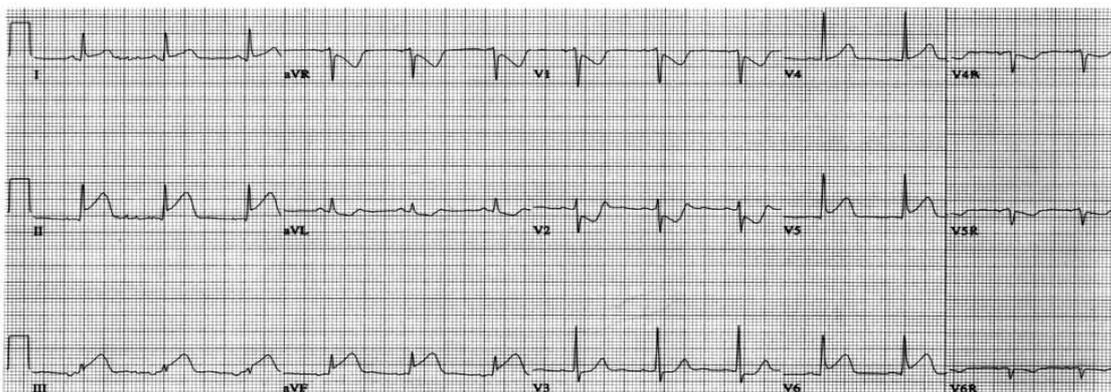


Figura 12. IAM inferior por lesión en circunfleja. Elevación ST en II >III; descenso ST en V1; descenso ST en V4r; elevación ST en I; descenso ST >1 mm en aVR (31).

No obstante, una elevación del segmento ST en III >II, una depresión de ST en aVL >I y una ratio S/R > 1/3 en aVL ha demostrado no ser útil para discriminar entre IAM inferior por dominancia de coronaria derecha o de circunfleja. Sin embargo, la elevación de ST en V4r y el ratio *descenso ST en V3/ elevación ST en III* es útil para predecir dominancia (32). También se ha descrito un algoritmo (33) mediante el cual se pudo

localizar la arteria causante en el 95% de los casos mediante tres sencillos pasos: cambios en el segmento ST en I; ratio elevación ST en III/elevación ST en II; ratio entre el Σ descenso ST en VI-V3/ Σ elevación ST en II, III y aVF. A pesar de ello, en un trabajo publicado por Jim et al (34) se habla de la posibilidad de encontrar ausencia de elevación del segmento ST en V4r en presencia evidente de clínica de infarto de ventrículo derecho causado por oclusión proximal de coronaria derecha dominante, que cursa con infarto concomitante posterior que cancela el anterior vector de lesión.

A su vez, cuanto más proximal sea la lesión en la coronaria derecha más grave será en evento isquémico, cosa que se correlaciona con los hallazgos en el ECG (35): pacientes con lesión proximal de la coronaria derecha presentan una elevación del segmento ST de $12,55 \pm 1,38$ mm; con lesión en zona media, una elevación de $8,39 \pm 0,89$ mm; y con lesión distal, $6 \pm 0,54$ mm. También se ha descrito en IAM inferiores la asociación entre elevación del segmento ST en derivaciones precordiales con un tamaño menor de zona infartada y una mejor función ventricular izquierda, probablemente secundaria a la oclusión de una coronaria derecha no dominante, la cual no produce un infarto posterior (31).

3.3.5. IAM POSTERIOR

En un estudio realizado por Oraii et al (36) en el que se hizo ECG estándar con derivaciones posteriores (V7, V8, V9) y precordiales derechas (V4r-V6r) a 210 pacientes con IAM se detectó elevación del segmento ST en el 10,9% de pacientes sin elevación de ST en las derivaciones estándar, por lo que concluyeron que la elevación de ST en derivaciones posteriores no es infrecuente en pacientes con IAM sin elevación de ST en ECG de 12 derivaciones sobre todo en pacientes mayores y con más factores de riesgo cardiovascular. En otro trabajo (37) también se hizo hincapié en el empleo de más derivaciones en el ECG, alegando que aproximadamente un 50% de pacientes con IAM secundario a oclusión de la arteria circunfleja tuvieron ausencia o limitación de la elevación de ST en el ECG estándar. Otros estudios (38, 39) afirman que en IAM posteriores y de ventrículo derecho la máxima elevación del segmento ST está siempre localizada en el ECG de 18 derivaciones mientras que el máximo descenso del segmento ST está frecuentemente localizado fuera del ECG de 18 derivaciones durante oclusiones proximales de la arteria coronaria derecha y de la arteria circunfleja, concluyendo que el ECG de 18 derivaciones es una herramienta eficaz para el diagnóstico de IAM posterior y de ventrículo derecho.

3.3.6. LOCALIZACIÓN ÓPTIMA DE LOS ELECTRODOS

Kornreich et al (40) llevaron a cabo un estudio en el que compararon 131 pacientes con IAM con 159 controles mediante 120 electrodos repartidos por todo el torso para identificar áreas que mostraran los cambios más significativos del segmento ST en cada tipo de infarto ante la falta de aprovechamiento del máximo rendimiento de zonas posterolaterales, posteriores y porciones basales del ventrículo izquierdo y de zonas del ventrículo derecho por el ECG estándar.

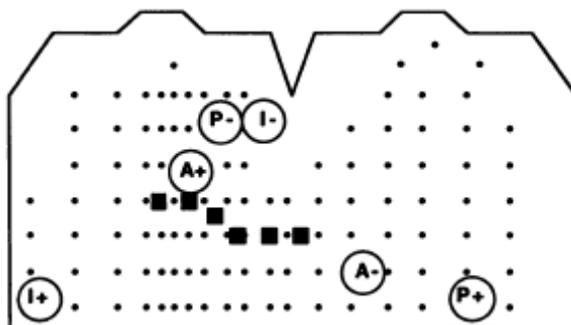


Figura 13. En la imagen aparece el torso desdoblado, correspondiéndose la izquierda de la imagen con la parte anterior del torso y la derecha con la espalda. A su vez el límite superior se corresponde con la zona clavicular y el límite inferior se encuentra a nivel umbilical. En la imagen se muestra la ubicación de los 117 electrodos (además de tres derivaciones de extremidades), siendo los cuadros negros V1-V6. A su vez A+ se corresponde con la localización del electrodo que registró un mayor ascenso del segmento ST en IAM anterior y A- con la localización del electrodo que detectó un mayor descenso del segmento ST en IAM anterior. Del mismo modo, se puede aplicar esta leyenda a I+ e I- en IAM inferior y a P+ y P- en IAM posterior (40).

En IAM anteriores se observa más frecuentemente una elevación del segmento ST en V1 (55%) y V2 (49%) y descenso de ST en derivaciones inferiores en un 40% de los casos en el ECG de 12 derivaciones; mientras que en las derivaciones óptimas aumenta la sensibilidad de la elevación de ST al 59% (derivación 36, localizada encima de V2) y del descenso de ST al 74% (derivación 86 en el flanco izquierdo).

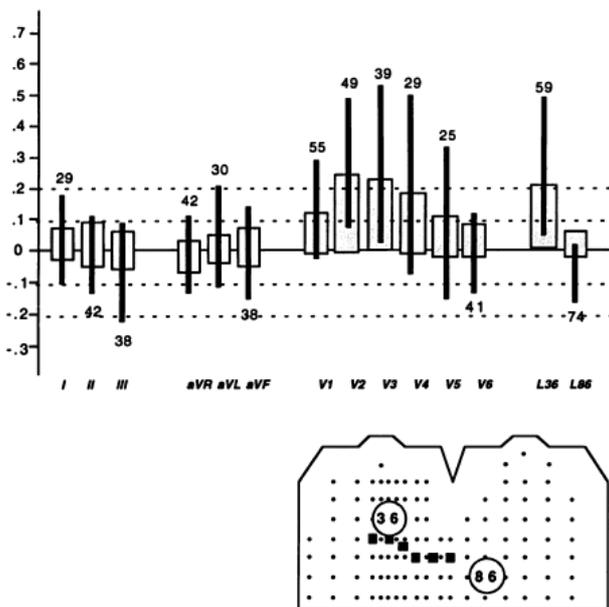


Figura 14. La gráfica de barras muestra el % de pacientes con IAM anterior con elevación o descenso del segmento ST que excedió el 95% del rango normal desde el punto J en las 12 derivaciones estándar y en las 2 derivaciones seleccionadas de nuestro análisis. La escala en el eje vertical es en milivoltios. Para cada derivación, la barra representa el 95% del rango normal; sobre la barra se encuentra una línea negra que representa los voltajes del segmento ST en la población con IAM anterior para cada derivación particular. Los números que acompañan a cada línea indican el % de pacientes con elevación ST anormal (números en la parte superior de las líneas) y el % de pacientes con descenso de ST anormal (números en la parte inferior de las líneas). El mapa indica la posición de los electrodos en el cuerpo del paciente (40).

En IAM inferior se alcanza una elevación de ST del 88% en derivación III y del 78% en aVF y una depresión del segmento ST del 91% en aVL, 81% en V3 y 84% en V4 de los casos en ECG estándar; a su vez se consigue una sensibilidad del 94% en elevación de ST en derivación 4 (parte baja de tórax derecho) y del 100% en descenso de ST en derivación 63 (cerca de la axila izquierda).

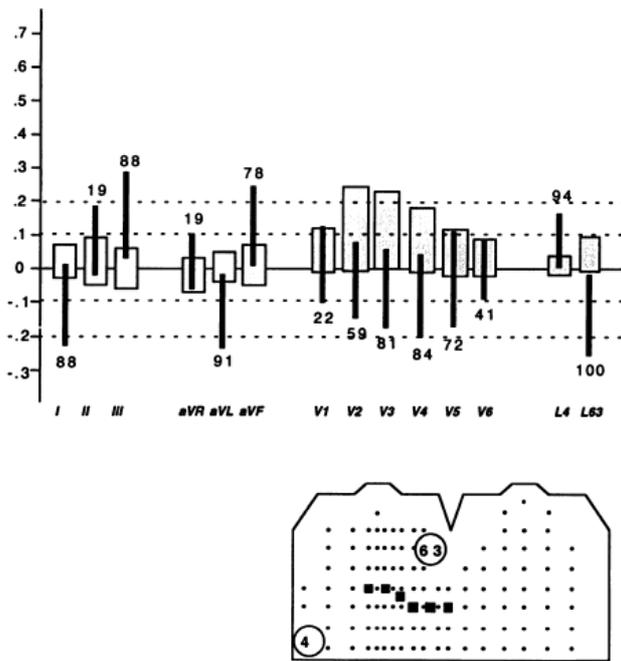


Figura 15. La gráfica de barras muestra el % de pacientes con IAM inferior con elevación o descenso del segmento ST que excedió el 95% del rango normal desde el punto J en las 12 derivaciones estándar y en las 2 derivaciones seleccionadas de nuestro análisis. La escala en el eje vertical es en milivoltios. Para cada derivación, la barra representa el 95% del rango normal; sobre la barra se encuentra una línea negra que representa los voltajes del segmento ST en la población con IAM inferior para cada derivación particular. Los números que acompañan a cada línea indican el % de pacientes con elevación ST anormal (números en la parte superior de las líneas) y el % de pacientes con descenso de ST anormal (números en la parte inferior de las líneas). El mapa indica la posición de los electrodos en el cuerpo del paciente (40).

Los resultados de IAM posterior en ECG estándar son de una sensibilidad de 61% en III y 52% en aVF en elevación de ST y de 70% en aVL y 83% en V2 en descenso de ST; la sensibilidad se incrementa hasta el 78% en derivación 111 (parte derecha de espalda a la altura del ombligo) en elevación de ST y hasta el 91% en derivación 56 (a la izquierda de parte medio-esternal).

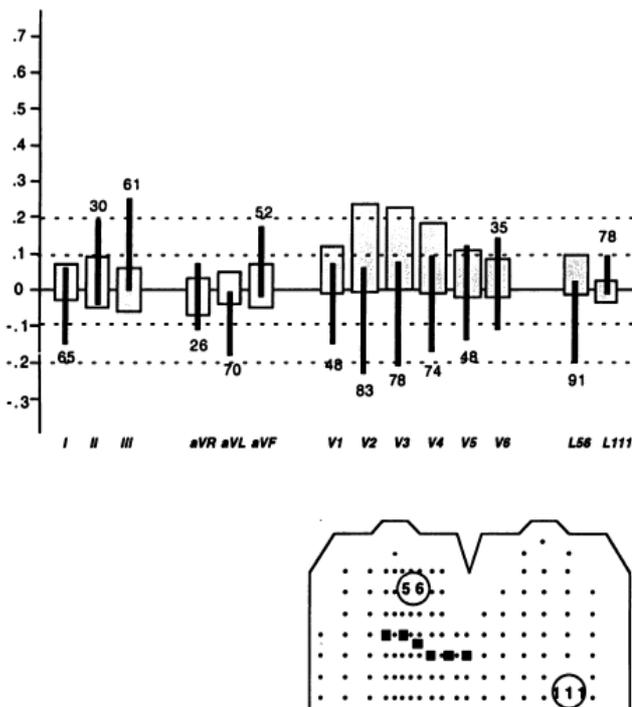


Figura 16. La gráfica de barras muestra el % de pacientes con IAM inferior con elevación o descenso del segmento ST que excedió el 95% del rango normal desde el punto J en las 12 derivaciones estándar y en las 2 derivaciones seleccionadas de nuestro análisis. La escala en el eje vertical es en milivoltios. Para cada derivación, la barra representa el 95% del rango normal; sobre la barra se encuentra una línea negra que representa los voltajes del segmento ST en la población con IAM inferior para cada derivación particular. Los números que acompañan a cada línea indican el % de pacientes con elevación ST anormal (números en la parte superior de las líneas) y el % de pacientes con descenso de ST anormal (números en la parte inferior de las líneas). El mapa indica la posición de los electrodos en el cuerpo del paciente (40).

De este modo, este trabajo detectó dos derivaciones en áreas con el mayor cambio del segmento ST registrado en cada tipo de IAM (anterior, inferior, posterior) de las que de estas 6 localizaciones, 5 no estaban en las posiciones estándar de las derivaciones precordiales.

En otros trabajos publicados (41-43) de características similares al anterior obtuvieron resultados parecidos, aunque en esta ocasión los grupos fueron clasificados según la coronaria lesionada (LAD, coronaria derecha y circunfleja). Concluyeron que las derivaciones óptimas en síndrome coronario agudo por afectación de arteria coronaria descendente anterior eran V3 (elevación ST) y debajo de V8 (descenso ST); para coronaria derecha, cresta ilíaca izquierda (elevación ST) y encima de V3 en el tercer espacio intercostal (descenso ST); y para circunfleja, debajo de V8 (elevación ST) y encima de V2 en el tercer espacio intercostal (descenso ST).

3.4.DESARROLLO DE NUEVOS DISPOSITIVOS Y MONITORIZACIÓN CARDÍACA AMBULATORIA

En un artículo publicado en 2014 por Lee et al (44) se propone la posibilidad de la medida en alta resolución de la contracción mecánica del músculo cardíaco mediante la inducción de una corriente de Foucault, sin la necesidad de la utilización de electrodos ni otros aparatos para la medida de la señal electrocardiográfica. El principio del método de medida propuesto es que la corriente alterna genera un campo magnético alrededor de la bobina, este campo magnético a su vez induce una corriente de Foucault que hace que el campo magnético contra la bobina pase a objetos cercanos. Para medir los cambios en alta resolución del campo magnético inducido secundariamente, usaron un circuito de bucle de fase (circuito PLL) que proporciona trazos de mayor resolución de cambios de frecuencia que estudios previos basados en el método de control digital de frecuencia. En los resultados del estudio preliminar, los intervalos pico-pico del método propuesto mostraron una alta correlación con los intervalos R-R del ECG ($r = 0,925$). Además, a partir de las señales del método propuesto se podía llegar a concluir que la contracción auricular o ventricular está reflejada por cambios de conductividad del músculo cardíaco.

Lladro (45) desarrolló en 2014 un dispositivo inalámbrico ligero y compacto capaz de amplificar las señales ECG y de enviarlas a un ordenador donde poder monitorizarlas. Dado las características del dispositivo, se aconseja su utilización en textiles inteligentes.

3.4.1.MONITORIZACIÓN DOMICILIARIA

No obstante, este trabajo se trata de un estudio experimental sin posibilidad de aplicarlo en la práctica clínica habitual actualmente. Por ello están cobrando gran importancia estudios realizados desde hace años en los que se intenta mejorar la asistencia médica domiciliaria y la resolución en el registro de ECG (tanto en centros como de manera ambulatoria) y la transmisión de éste a un centro especializado mediante el desarrollo de nuevos tipos de electrodos y softwares para minimizar la morbi-mortalidad de patología cardíaca a través de un diagnóstico y tratamiento precoz de la misma.

Uno de los aspectos en los que se ha hecho especial hincapié en los últimos 15 años es en la monitorización domiciliar/extrahospitalaria de los pacientes de alto riesgo de presentar o volver a presentar patología cardíaca grave aguda y en la transmisión de este registro electrocardiográfico a un centro especializado para que pueda ser valorado por un facultativo en tiempo real o al menos de forma precoz (46). La transmisión del registro se realizaba hace años de forma automática a través del teléfono móvil (47), pero actualmente la transmisión vía wifi ha desbancado a su predecesora, mostrando una gran concordancia entre el ECG transmitido y el ECG registrado de manera estándar, lo que garantiza que es una medida fiable y objetiva (48).

La monitorización cardíaca domiciliar puede además estimar la frecuencia respiratoria (49) a partir del registro electrocardiográfico (EDR) procesando los resultados por un software, lo que puede tener gran relevancia en el control del paciente en el hogar. Las herramientas para registrar esta monitorización son variadas y han ido mejorando con el paso de los años.

Además se ha conseguido monitorizar la isquemia miocárdica mediante el análisis del segmento ST en aparatos cardíacos implantables y más recientemente se descubrió que los cambios de señales HFQRS pueden ser detectados por derivaciones intracardíacas, por lo que aplicando esta tecnología a los aparatos implantables se mejora la precisión y robustez de detección de isquemia de éstos en pacientes que precisan su uso (24).

3.4.2. DESARROLLO, TIPOS DE ELECTRODOS Y COMPARACIÓN ENTRE ELECTRODOS HÚMEDOS vs ELECTRODOS SECOS

En 2004 se desarrolló una camiseta con tejido conductor que incorporaba cuatro finos electrodos secos (no necesitan la aplicación de gel) para ECG, sensor de frecuencia respiratoria, detector de shock y dos sensores de temperatura que podía transmitir los datos (50). Más tarde (2008) se mejoró esta herramienta añadiendo un acelerómetro de tres ejes y un interruptor para situaciones de emergencia y equipando a la prenda con electrodos de acero (51). Posteriormente en el 2010 se mejoró el registro ECG con electrodos secos añadiendo a éstos un amplificador (52).

Luego se crearon electrodos finos y flexibles y con una cubierta de plata que disminuían los artefactos, aunque pese a ello el registro ECG presentaba distorsiones significativas según la superficie corporal, movimientos y otras circunstancias (53). Contemporáneamente a este estudio se publicó otro en el que se comparaban los textiles conductores con los electrodos plata/cloruro de plata y en el que se determinó que los electrodos textiles presentaban más artefactos de forma significativa en bandas de muy baja frecuencia y menos artefactos de forma no significativa en bandas de banda ancha que los electrodos plata/cloruro de plata (54).

En otro trabajo se demostró que el tipo de prenda con sensores inteligentes más apropiada, eficiente, que mantenía mejor los electrodos en su posición y que producía menos artefactos en el registro de ECG tanto en reposo como en estados dinámicos era la de tipo cruzado, y no la de tipo cinta alrededor del pecho (55).

En 2014 Lee et al (56) pusieron a prueba un nuevo prototipo de electrodos que tenían como objetivo disminuir los artefactos en la monitorización ambulatoria. Este electrodo consta de un electrodo flexible que se adapta a la superficie corporal, un circuito amplificado, una cubierta y un material inter espacial entre la superficie del electrodo y la cubierta, la cubierta a su vez está ubicada entre el material inter espacial y la cinta torácica.

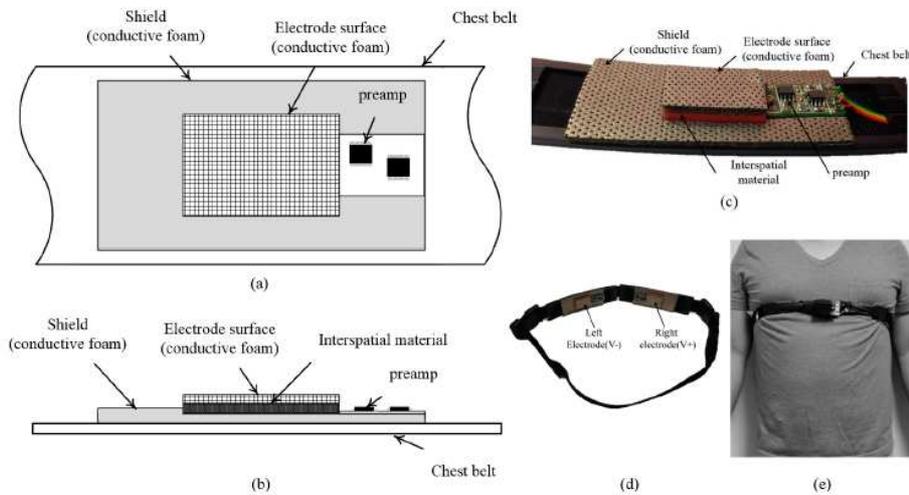


Figura 19. Configuración del electrodo. A) Vista superior. B) Vista lateral. C) Fotografía del electrodo. D) Diseño general. E) Persona con el sistema alrededor del pecho (56).

La superficie del electrodo está unida a una espuma conductora que consta de poliolefina cubierta de poliuretano. A su vez, para hacer la espuma conductora, está cubierta su superficie de forma completa de níquel y cobre. Este electrodo tiene la capacidad de adaptarse a la superficie corporal gracias a su flexibilidad y de no dejar espacios de aire entre el electrodo y la superficie corporal (causados por las costillas) debido a la espuma conductora, que se adapta para eliminar estos espacios.

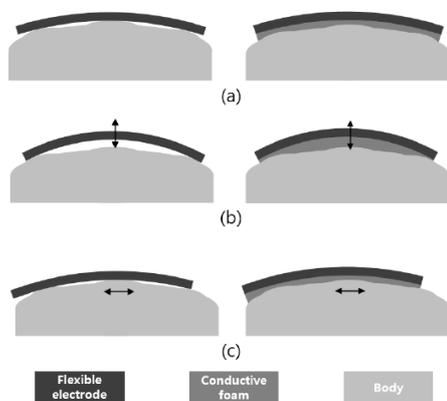


Figura 20. A) En la parte izquierda de la imagen se observa la adaptación de un electrodo flexible convencional, mientras que a la derecha se muestra la adaptación de un electrodo flexible con espuma conductora. B) Separación de la superficie del electrodo producida por movimientos. C) Deslizamiento de la superficie del electrodo respecto de la superficie corporal originada por los movimientos (56).

Esta espuma conductora es también empleada en la lámina/cubierta del electrodo, en este caso como función amortiguadora para minimizar los artefactos producidos por movimientos externos. Esta lámina, que está fijada por su parte externa a la cinta torácica, fue diseñada para cubrir por completo la superficie del electrodo y amplificar el circuito.

El espacio inter espacial es usado para mantener una distancia fija entre la superficie del electrodo y la lámina, por lo que se empleó un material flexible pero incompresible.

Una vez registrada la actividad eléctrica, ésta es procesada por una serie de filtros que eliminan los artefactos producidos por el movimiento a través de una serie de algoritmos matemáticos, digitalizada y transmitida vía Bluetooth a un ordenador portátil.

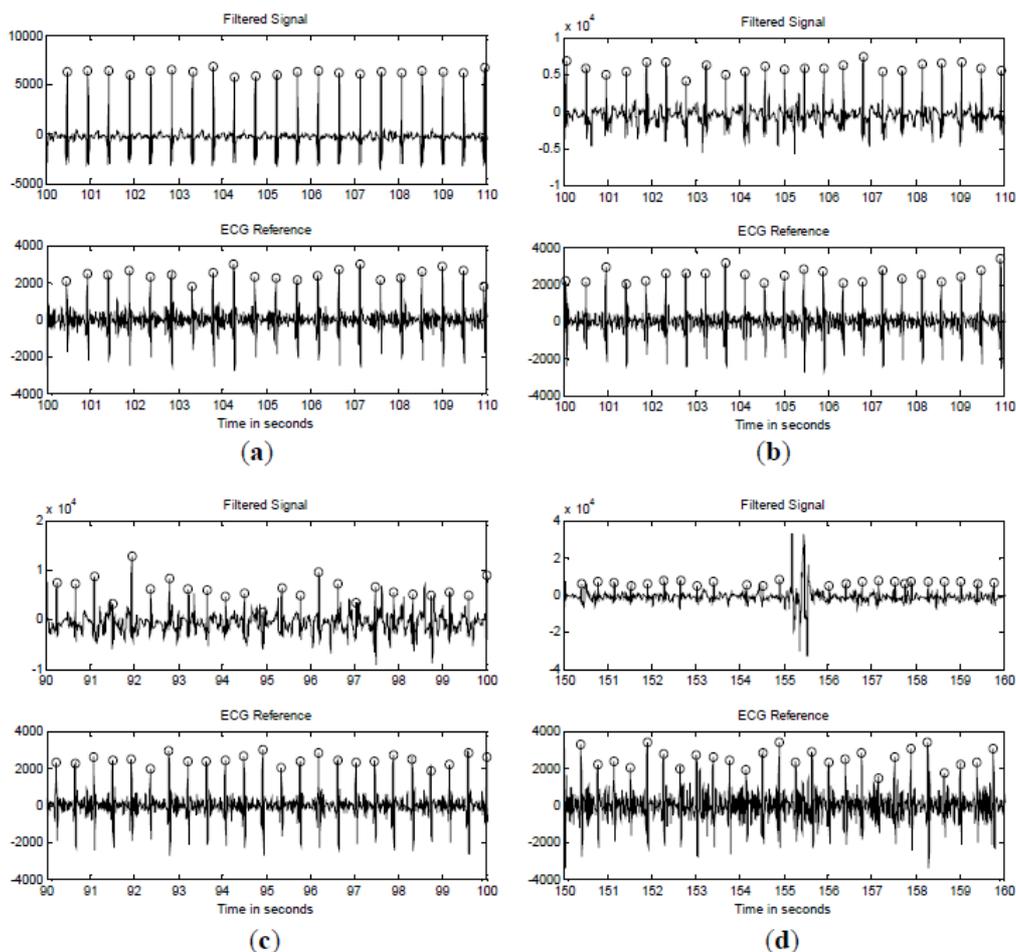


Figura 21. Señales adquiridas cuando el paciente caminaba a distintas velocidades. A)4 km/h. b)5 km/h. c)6 km/h. d)7 km/h. Los registros se corresponden con los registrados en primera instancia y tras pasar la señal por varios filtros (56).

Subject	Status	TP (Beats)	FP (Beats)	FN (Beats)	Sensitivity (%)	Accuracy (%)
Subject 1	Standing	361	0	0	100	100
	4 km/h	377	0	0	100	100
	5 km/h	469	2	3	99.36	98.95
	6 km/h	422	9	15	96.59	94.62
	7 km/h	464	30	54	89.58	84.67
Subject 2	Standing	280	0	0	100	100
	4 km/h	315	3	3	99.06	98.13
	5 km/h	325	5	4	98.78	97.31
	6 km/h	341	8	7	97.99	95.79
	7 km/h	400	12	15	96.39	93.68
Subject 3	Standing	479	0	0	100	100
	4 km/h	375	3	0	100	99.21
	5 km/h	406	8	5	98.78	96.90
	6 km/h	434	16	11	97.53	94.55
	7 km/h	350	10	6	98.31	95.62
Subject 4	Standing	239	0	0	100	100
	4 km/h	277	3	1	99.74	98.58
	5 km/h	288	5	14	95.36	93.81
	6 km/h	304	9	17	94.70	92.12
	7 km/h	347	15	18	95.07	91.32
Mean	Standing	339.75	0	0	100	100
	4 km/h	336	2.25	1	99.7	98.98
	5 km/h	372	5	6.5	98.07	96.74
	6 km/h	375.25	10.5	12.5	96.70	94.27
	7 km/h	390.25	16.75	23.25	94.84	91.32

Tabla III. Resultados estadísticos de la detección del complejo QRS (56).

Como conclusiones, los investigadores destacan la utilidad y fiabilidad de este tipo de electrodo para la monitorización electrocardiográfica ambulatoria de pacientes.

En 2014 también se publicó un artículo (57) en el que se comparaban los registros obtenidos a partir de electrodos húmedos estándar (aplicados sobre la piel con gel) con electrodos secos de polímero con un % de carbón (para disminuir su impedancia, incrementar su elasticidad y disminuir los artefactos del registro) en el que se confirmó la no-inferioridad de los electrodos de polímero respecto a los estándar, siendo los electrodos secos más efectivos y cómodos a la hora de realizar monitorizaciones electrocardiográficas de larga duración y ocasionando los electrodos de polímero menos reacciones dérmicas de contacto que los electrodos de plata.

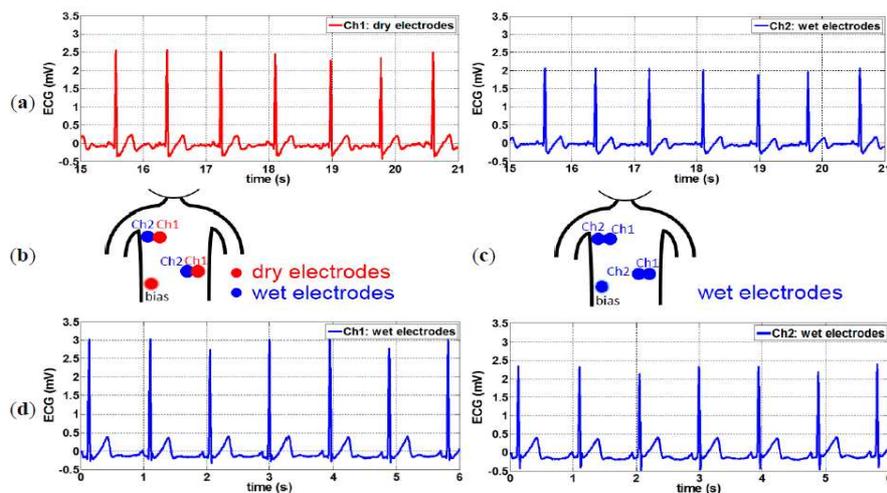


Figura 22. A) Señales electrocardiográficas filtradas adquiridas por electrodos secos de polímero y por electrodos húmedos convencionales. B) Localización de los electrodos usando electrodos secos y húmedos. C) Localización de los electrodos usando electrodos convencionales. D) Señales electrocardiográficas filtradas usando electrodos convencionales (57).

También en el 2014, Ulbrich et al (58) desarrollaron un prototipo capaz de realizar mediciones de parámetros hemodinámicos como el volumen sistólico vía cardiografía de impedancia de una manera fácil, no invasiva y barata para monitorizar pacientes de riesgo de forma domiciliaria. La camiseta IMPACT ha sido desarrollada con electrodos textiles integrados en una prenda de vestir, así como con un hardware miniaturizado portátil que registra de forma continua ECG y cardiografía de impedancia y la transmite de manera inalámbrica a un dispositivo Android o a un ordenador vía Bluetooth para realizar un análisis exhaustivo. Una batería de polímero de litio abastece el circuito y puede ser recargada vía microUSB. Los resultados del ensayo realizado sobre la camiseta IMPACT muestran una gran concordancia entre los valores obtenidos de volumen sistólico y trazado ECG comparándolos con los métodos de medida convencionales.

El último diseño (2015) consta de un electrodo bordado con una cubierta de plata/titanio capaz de realizar el registro de un ECG sin artefactos, incluso si la piel está seca y el cuerpo está en movimiento.

Weder et al (59) desarrollaron estos dispositivos que cumplieran los requerimientos que deben tener los electrodos de monitorización a largo plazo de biocompatibilidad, no citotoxicidad, calidad de señal constante (también con piel seca y cuerpo en

movimiento), baja impedancia, posibilidad de reutilización, durabilidad a largo plazo, resistencia al agua y no necesidad de preparación extra de la piel; a diferencia de los electrodos textiles o de espuma de cintas alrededor del tórax, que aunque obtengan buenas señales y puedan ser usados durante un largo periodo de tiempo, están frecuentemente fabricados a partir de un polímero conductor que contiene componentes químicos tóxicos.

Por el contrario, estos electrodos bordados de 2 x 7 cm² se fabrican a partir de un hilo de tereftalato de polietileno cubierto con plata y una fina capa de titanio.

Dos parches de electrodos son bordados en una cinta textil torácica junto a un pequeño reservorio de agua que garantiza un mínimo nivel de vapor de agua en los sensores en un espacio limitado por una almohadilla húmeda hecha de poliéster para realizar un buen registro cuando la persona está en movimiento. Estas almohadillas son impermeables para el agua líquida pero permiten pasar el vapor de agua. A través de la permeabilidad de la membrana (situada en la cara posterior del electrodo) un nivel relativo alto de humedad en el electrodo crea una simbiosis propicia entre la plata-titanio-agua.

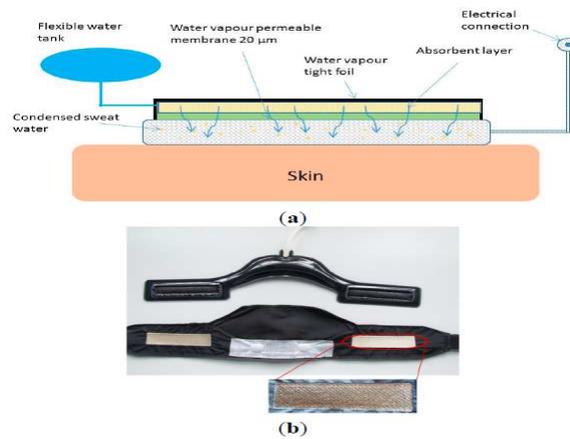


Figura 23. A) Esquema del funcionamiento del sistema de humedad. B) Prototipo de la almohadilla húmeda (arriba) y la cinta de ECG con los electrodos bordados (abajo) (59).

La adquisición de los datos es llevada a cabo por un registrador de tres canales, conectado a los electrodos por cables cubiertos, y es evaluada por un software.

Estos electrodos producen buenas señales en reposo y si son humidificados también pueden ser usados en movimiento.

Type of PET Yarn Electrode	Signal Quality		Application Area			
			HRV Measurement *		ECG Diagnostics	
	At Rest	In Motion	At Rest	In Motion	At Rest	In Motion
Ag coated dry	signal OK, baseline fluctuations	no signal	suitable	not suitable	not suitable	not suitable
Ag coated moist	signal OK, baseline fluctuations	signal OK, baseline fluctuations	suitable	suitable	not suitable	not suitable
Ag/Ti coated dry	excellent	no signal	suitable	not suitable	suitable	not suitable
Ag/Ti coated moist	excellent	excellent	suitable	suitable	suitable	suitable

Tabla IV. Calidad de señal y aplicaciones de los diferentes tipos de electrodos (59).

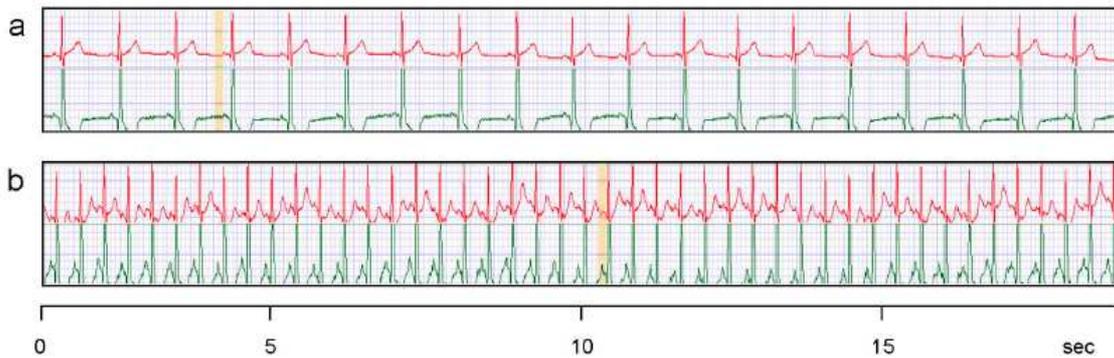


Figura 24. Señales ECG. Rojo: dos electrodos bordados con plata/titanio en cinta torácica. Verde: dos electrodos clásicos de gel de plata/cloruro de plata posicionados diagonalmente sobre el corazón. A) Paciente en reposo. B) Paciente en movimiento (59).

La estabilidad de los electrodos es excelente, la asociación con titanio disminuye los efectos citotóxicos de la plata, el reservorio de agua es suficiente para el registro ECG continuo de 5-10 días sin rellenarlo y la calidad de la señal era la misma después de 1 hora y de 72 horas de uso, características que convierten a estos electrodos en un instrumento prometedor en la monitorización ECG a largo plazo.

3.4.3. REGISTRO ELECTROCARDIOGRÁFICO A TRAVÉS DE CHIP

En los últimos años también se ha desarrollado otro tipo de aparato para realizar el registro electrocardiográfico de un paciente: un parche ligero y fino de 16 que combina tres tecnologías, un sistema de señal mixta en un chip de 1,5 x 3 mm², tecnología de impresión de inyección de tinta a partir del cual los electrodos están conectados al chip y adhesivo conductor anisotrópico (capaz de adaptarse al entorno). Una de las características del chip es la poca producción de artefactos. El chip contiene un sintonizador analógico en el extremo, un convertor que pasa el registro analógico a uno digital y un controlador digital reconfigurable. El adhesivo es usado para fijar el chip a las estructuras impresas y forma el sistema híbrido flexible. El parche es capaz de realizar registros electrocardiográficos mostrando pocos artefactos y gran fiabilidad (60-62).

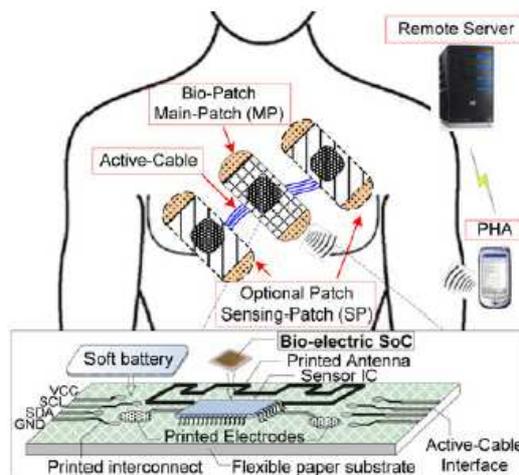


Figura 17. Sistema monitorización electrocardiográfica a través de biochip (61).

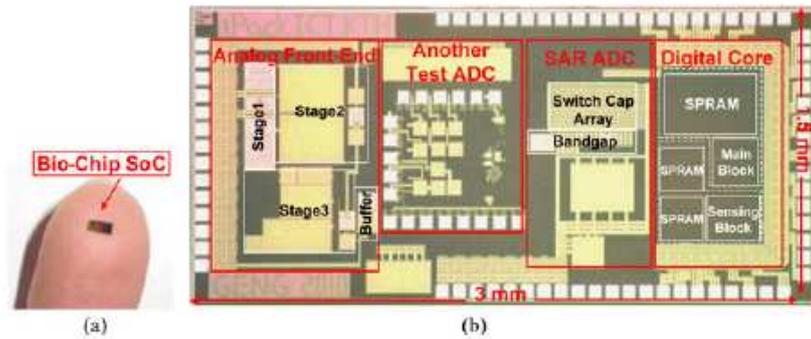


Figura 18. A)Chip. b)Microfotografía chip (61)

4.MARCADORES BIOQUÍMICOS

Tienen un papel importante en diagnóstico y en el pronóstico de IAM, y pueden ser usados como guía terapéutica.

En los síndromes coronarios agudos al producirse la necrosis miocárdica se liberan macromoléculas intracitoplasmáticas (la mayoría enzimas y proteínas estructurales) al torrente circulatorio. Bioquímicamente se pueden detectar estas enzimas y correlacionarlas con la presencia de lesión miocárdica aguda. La posibilidad de que un marcador miocárdico sea positivo en un paciente con IAM depende de sus propiedades de liberación celular y aclaramiento plasmático, del tiempo entre la detección y el comienzo de la lesión y de las determinaciones realizadas (2).

Este test nos aporta una gran sensibilidad y especificidad (>90%) en el diagnóstico de IAM y puede detectar patología coronaria aunque la clínica y el ECG no nos la sugiera (1, 2). Por el contrario, estos marcadores tienen un periodo de latencia de horas desde que se produce la lesión miocárdica hasta que se positivizan, por lo que en la práctica clínica habitual su función más frecuente es la confirmación de un IAM sospechado (1, 2). Los marcadores más importantes son (1, 2):

- Proteínas enzimáticas: LDH, CK y CK-MB
- Proteínas estructurales: troponinas, mioglobinas, proteína fijadora de ácidos grasos, cadena liviana de miosina.
- BNP

Tabla Horaria en el Daño Miocárdico Mayor.

PARÁMETROS:	Se eleva a las:	Alcanza su máximo a las:	Desciende a la normalidad a los:
•Mioglobina	(2-3) HORAS	(6-8-12) horas	(24-36) horas Un día y medio
•CPK-MB	(3-6) horas	(12-24) horas	(24-72) horas Un día a tres días
•CPK Total	(3-6) horas	(18-20-30) horas	(72-96) horas Tres a cuatro días
•TnIc	(3-4) horas	(12-20) horas	Siete a nueve días
•TnTc	(4-6) horas	(12-20) horas	Diez a CAT OR CE DÍAS
•LDH	(12-16) horas	(30-40) horas	Diez a DOCE DÍAS

Tabla V. Evolución temporal de los diferentes marcadores bioquímicos de daño miocárdico (2).

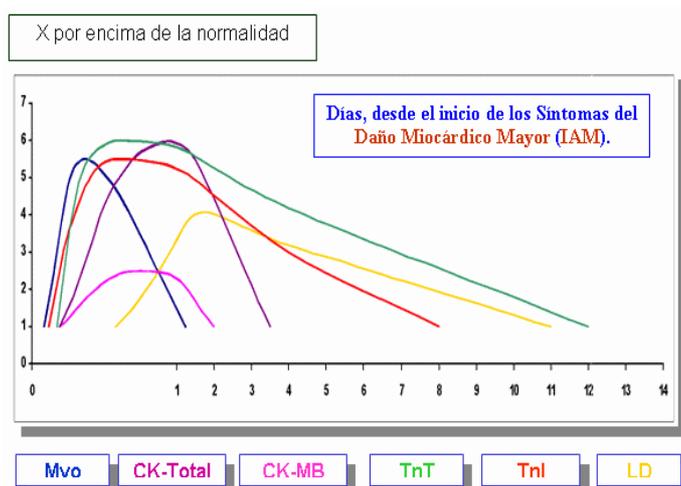


Figura 25. Evolución gráfica temporal de los diferentes marcadores bioquímicos de daño miocárdico (2).

De todos estos marcadores, la troponina I es el considerado como el gold standard para el diagnóstico bioquímico de IAM, presentando gran especificidad para el daño miocárdico, pudiendo diferenciarlo del daño muscular esquelético (63). Pese a ello, no se recomienda su determinación en pacientes que acuden a urgencias con un ECG normal, debido a la baja frecuencia de IAM (1,4%) como etiología de síncope (6).

Tiempo tras despinzamiento aórtico	2 h	6 h	10 h	26 h	38 h
Troponina I cardíaca					
IMP (ng/ml)	> 6	> 11,6	> 12	> 17	> 11
Sensibilidad (%)	75	90,9	90,9	72,7	81,8
Especificidad (%)	80,8	88,5	88,5	94,2	90,4
CK total					
IMP (UI/l)	> 419	> 484	> 761	> 1.100	> 1.243
Sensibilidad (%)	66,7	72,7	81,8	81,8	54,5
Especificidad (%)	78,8	71,2	82,7	90,4	92,3
CK-MB					
IMP (UI/l)	> 51	> 50	> 103	> 70	> 43
Sensibilidad (%)	75	81,8	72,7	81,8	63,6
Especificidad (%)	80,8	80,8	98,1	88,5	80,8

Tabla VI. Sensibilidad y especificidad de los distintos puntos de corte serológicos

4.1.ALTERACIONES SÉRICAS INESPECÍFICAS

Otros datos séricos que nos pueden orientar hacia el diagnóstico de IAM aunque son totalmente inespecíficos es el aumento de los niveles de VSG (incremento se produce al 4º-5º día del comienzo del cuadro, siendo al inicio de éste los niveles de VSG normales) y el ratio neutrófilos/linfocitos > 5,7, aportando una especificidad del 91,1% y una Odds Ratio=4,51 para el diagnóstico final de síndrome coronario agudo cuando comparamos este grupo con los grupos de cuartiles bajos a la hora de atender a un paciente con sospecha de lesión miocárdica (64).

En otro trabajo realizado por Khandekar et al (65) se sugirió el índice de volumen plaquetario como un posible factor de riesgo para desarrollar enfermedad coronaria alegando que las plaquetas con un gran volumen son hemostáticamente más activas y representan por tanto un factor de riesgo para desarrollar trombosis coronaria. Este estudio hace hincapié en la facilidad para detectar este factor de riesgo a través de un

simple hemograma y del posible beneficio de la terapia preventiva en este grupo de pacientes.

4.2. NUEVOS MARCADORES SÉRICOS

En 2004, Kawai et al (66) encontraron en la actividad de la Dnasa I un nuevo marcador bioquímico para el diagnóstico precoz de IAM. En su estudio constataron que la elevación sérica brusca de los niveles de la actividad de Dnasa I en lesión miocárdica era observada aproximadamente a las 3 horas del comienzo de los síntomas, con niveles de actividad significativamente más altos en IAM ($21,7 \pm 5,1$ U/L) comparados con otros grupos con angina inestable ($10,4 \pm 4,41$ U/L), angina ($10,8 \pm 3,7$ U/L), y otras patologías ($9,22 \pm 4,16$ U/L). Estos niveles tenían una marcada dependencia temporal, disminuían en 12 horas y volvían a niveles basales en 24 horas.

4.2.1. ASOCIACIÓN ENTRE ALTERACIONES GENÉTICAS Y EL DESARROLLO DE IAM

Pese a que la aparición de IAM es multifactorial, especialmente ambiental, y en relación con el estudio anterior Kunamoto et al (67) sugirieron en 2006 la asociación entre el polimorfismo Gln222Arg del gen de la Dnasa I con el desarrollo de IAM en pacientes japoneses con una Odds Ratio de 1,51 (IC=1,04-2,18) entre pacientes con esta mutación respecto a pacientes sin ella y por tanto encontrando diferencias estadísticamente significativas.

4.2.2. *MicroRNA-19a*

Recientemente algunos estudios han demostrado que microRNAs (detectados por técnicas de PCR) son un biomarcador independiente y potencial para el diagnóstico de IAM, con un papel importante de microRNA-19a en la homeostasis vascular y la respuesta inflamatoria (3, 68).

En un trabajo realizado por Zhong et al (3) con un grupo con IAM y otro grupo control, los niveles de microRNA-19a fueron aproximadamente 122 veces más altos que en grupo control en contraste con los niveles encontrados de microRNA-1 (60 veces más altos en el grupo de IAM que en el grupo control).

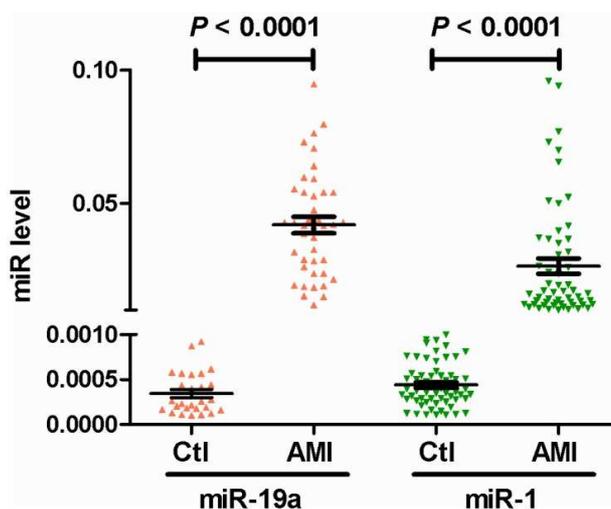


Figura 26. Niveles de microRNA en grupo IAM y grupo control (3)

La Odds Ratio y un IC del 95% fueron calculados para diferentes marcadores bioquímicos de IAM, incluyendo lipoproteína a, BUN, creatinina sérica, uricemia, glucemia, colesterolemia, trigliceridemia, HDL, apolipoproteína A1 y apolipoproteína B, encontrando sólo una correlación significativa entre microRNA-19a y ApoA1 (OR=0,008; IC=0,000-0,678) indicando que microRNA-19a podría regular la síntesis y acumulación de HDL a través de ApoA1.

Se realizó una curva ROC con el objetivo de evaluar la potencia predictiva y la precisión diagnóstica de los niveles de microRNA-19a en plasma, obteniéndose un área bajo la curva de 0,997. Se comparó este resultado con los marcadores bioquímicos que se usan en la actualidad: CK (AUC=0,812), CK-MB (AUC=0,511), mioglobina (AUC=0,628), troponina I (AUC=0,717) y BNP (AUC=0,493). Estos resultados mostraron que microRNA-19a era un marcador de mayor precisión para la presencia de IAM que el resto y también se demostró que unos niveles elevados de microRNA-19a estaban fuertemente asociados con la incidencia de IAM.

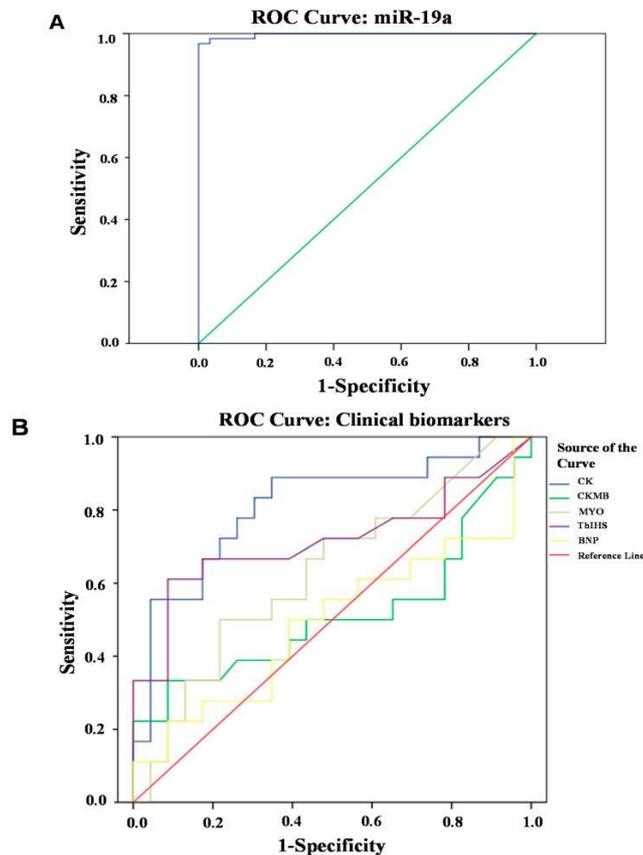


Figura 27. a) Curva ROC de microRNA-19a. b) Comparación de curvas ROC entre diferentes marcadores bioquímicos (3).

Este estudio muestra la asociación entre los niveles microRNA-19a y la incidencia de IAM, por lo que se recomienda el uso de este marcador en el futuro.

5.COMPARACIÓN ENTRE TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS DE LA ISQUEMIA CARDÍACA PRECOZ

Study	Population	N	Gold standard	Sensitivity		Specificity	
				HFQRS	ECG	HFQRS	ECG
Sharir et al. [24]	Pts referred for SPECT-MPI	996	Moderate/severe MPI ischemia ($\geq 10\%$)	69%	39%	86%	82%
Toledo et al. [25]	Pts referred for SPECT-MPI	101	MPI ischemia	79%	41%	71%	57%
Rosenmann et al. [27]	Women referred for non-urgent angiography	113	Significant coronary obstruction in angio ($\geq 70\%$ stenosis)	70%	73%	80%	55%
Perez et al. [26]	Pts referred for SPECT-MPI	292	Significant LV MPI ischemia ($\geq 10\%$)	84%	35%	85%	87%
Choi et al. [28]	Pts referred for stress echo	175	Significant CAD in Angio/CTA ($\geq 70\%$ stenosis)	69%	34%	75%	82%
Zafirir et al. [38]	Pts referred for SPECT-MPI	85	MPI ischemia	76%	59%	85%	57%

Tabla VII. Comparación entre HFQRS vs ECG (24).

6.CONCLUSIONES

La cardiopatía isquémica es una de las principales causas de morbi-mortalidad en los países desarrollados por lo que en los últimos años se ha realizado un esfuerzo titánico para mejorar su diagnóstico precoz a partir del estudio de diversos parámetros electrocardiográficos, del desarrollo progresivo de electrodos y otras herramientas para mejorar la monitorización ambulatoria en pacientes de riesgo y de la aplicación del estudio de la actividad eléctrica del corazón del segmento QRS mediante señales de alta frecuencia, que ha demostrado poseer un aumento significativo de sensibilidad y especificidad respecto del ECG estándar y se postula como una revolución en el campo de la cardiología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martin L, Coma I, Gonzalez I, Lopez JL. Cardiopatía isquémica. Angina de pecho. IAM. 2ª ed. Madrid 1998.
2. Bayes de Luna A, Lopez J, Attie F, Alegria E. Cardiología clínica. Barcelona 2003.
3. Zhong J, He Y, Chen W, Shui X, Chen C, Lei W. Circulating microRNA-19a as a potential novel biomarker for diagnosis of acute myocardial infarction. *International journal of molecular sciences*. 2014;15(11):20355-64.
4. Badui E, Rangel A, Valdespino A, Graef A, Plaza A, Chavez E, et al. [Acute myocardial infarct in young adults. A report of 142 cases]. *Archivos del Instituto de Cardiología de México*. 1993;63(6):529-37.
5. Viveiros Monteiro A, Galrinho A, Moura Branco L, Fragata J, Cruz Ferreira R. Multiple mechanical complications in ST-segment elevation myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2015;34(3):209.e1-e3.
6. Reed MJ, Newby DE, Coull AJ, Prescott RJ, Gray AJ. Diagnostic and prognostic utility of troponin estimation in patients presenting with syncope: a prospective cohort study. *Emergency medicine journal : EMJ*. 2010;27(4):272-6.
7. Bari MA, Roy AK, Islam MZ, Aditya G, Bhuiyan AS. Acute inferior myocardial infarction with right ventricular infarction is more prone to develop cardiogenic shock. *Mymensingh medical journal : MMJ*. 2015;24(1):40-3.
8. Kinch JW, Ryan TJ. Right ventricular infarction. *The New England journal of medicine*. 1994;330(17):1211-7.
9. Pollak H, Mlczoch J. Effect of nitrates on the frequency of left ventricular free wall rupture complicating acute myocardial infarction: a case-controlled study. *American heart journal*. 1994;128(3):466-71.
10. Mendes V, Felix A, Sousa A, Tavares F, Rodrigues A, Soares M, et al. [The diagnostic and prognostic value of the 12-lead electrocardiogram in assessing the severity of coronary disease in the acute phase of an acute myocardial infarct]. *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology*. 1998;17(7-8):587-95.
11. Nable JV, Brady W. The evolution of electrocardiographic changes in ST-segment elevation myocardial infarction. *The American journal of emergency medicine*. 2009;27(6):734-46.
12. Diederich KW, Jettel U, Djonlagic H. [R-wave augmentation in acute myocardial infarction (author's transl)]. *Zeitschrift fur Kardiologie*. 1978;67(10):702-6.
13. Tzeis S, Andrikopoulos G, Asbach S, Semmler V, Lennerz C, Solzbach U, et al. Electrocardiographic identification of prior myocardial infarction during right ventricular pacing--effect of septal versus apical pacing. *International journal of cardiology*. 2014;177(3):977-81.
14. Ben-Haim SA, Gil A, Edoute Y. Beat-to-beat morphologic variability of the electrocardiogram for the evaluation of chest pain in the emergency room. *The American journal of cardiology*. 1992;70(13):1139-42.
15. Martin TN, Groenning BA, Murray HM, Steedman T, Foster JE, Elliot AT, et al. ST-segment deviation analysis of the admission 12-lead electrocardiogram as an aid to early diagnosis of acute myocardial infarction with a cardiac magnetic resonance imaging gold standard. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(11):1021-8.
16. Deshpande A, Birnbaum Y. ST-segment elevation: Distinguishing ST elevation myocardial infarction from ST elevation secondary to nonischemic etiologies. *World journal of cardiology*. 2014;6(10):1067-79.
17. Jim MH, Chan AO, Tsui PT, Lau ST, Siu CW, Chow WH, et al. A new ECG criterion to identify takotsubo cardiomyopathy from anterior myocardial infarction: role of inferior leads. *Heart and vessels*. 2009;24(2):124-30.
18. Tamura A, Watanabe T, Ishihara M, Ando S, Naono S, Zaizen H, et al. A new electrocardiographic criterion to differentiate between Takotsubo cardiomyopathy and anterior wall ST-segment elevation acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2011;108(5):630-3.
19. Schreck DM, Fishberg RD. Diagnostic accuracy of a new cardiac electrical biomarker for detection of electrocardiogram changes suggestive of acute myocardial ischemic injury. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*. 2014;19(2):129-44.

20. Resende LO, Resende ES, Andrade AO. Assessment of the ST segment deviation area as a potential physiological marker of the acute myocardial infarction. Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference. 2012;2012:669-72.
21. Kontoyannis DA, Nanas JN, Kontoyannis SA, Kalabalikis AK, Mouloupoulos SD. Evolution of late potential parameters in thrombolysed acute myocardial infarction might predict patency of the infarct-related artery. *The American journal of cardiology*. 1997;79(5):570-4.
22. Kochav JD, Okin PM, Wilson S, Afroz A, Renilla A, Weinsaft JW. Usefulness of Q-wave area for threshold-based stratification of global left ventricular myocardial infarct size. *The American journal of cardiology*. 2013;112(2):174-80.
23. Pietrasik G, Zareba W. QRS fragmentation: diagnostic and prognostic significance. *Cardiology Journal*. 2012;19(2):114-21.
24. Amit G, Granot Y, Abboud S. Quantifying QRS changes during myocardial ischemia: Insights from high frequency electrocardiography. *Journal of Electrocardiology*. 2014;47(4):505-11.
25. Rosenmann D, Mogilevski Y, Amit G, Davrath LR, Tzivoni D. High-frequency QRS analysis improves the specificity of exercise ECG testing in women referred for angiography. *Journal of Electrocardiology*. 2013;46(1):19-26.
26. Gomis P, Caminal P. Evaluation of very low amplitude intra-QRS potentials during the initial minutes of acute transmural myocardial ischemia. *Journal of Electrocardiology*. 2014;47(4):512-9.
27. Rahman MA, Gedevanishvili A, Birnbaum Y, Sarmiento L, Sattam W, Kulecz WB, et al. High-frequency QRS electrocardiogram predicts perfusion defects during myocardial perfusion imaging. *Journal of Electrocardiology*. 2006;39(1):73-81.
28. Jong G-P, Ma T, Chou P, Shyu M-Y, Tseng W-K, Chang T-C. Reciprocal changes in 12-lead electrocardiography can predict left main coronary artery lesion in patients with acute myocardial infarction. *International Heart Journal*. 2006;47(1):13-20.
29. Dabrowska B, Walczak E, Prejs R, Zdzenicki M. Acute infarction of the left ventricular papillary muscle: electrocardiographic pattern and recognition of its location. *Clin Cardiol*. 1996;19(5):404-7.
30. Parale GP, Kulkarni PM, Khade SK, Athawale S, Vora A. Importance of reciprocal leads in acute myocardial infarction. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2004;52:376-9.
31. Nair R, Glancy DL. ECG discrimination between right and left circumflex coronary arterial occlusion in patients with acute inferior myocardial infarction: value of old criteria and use of lead aVR. *Chest*. 2002;122(1):134-9.
32. Zhan ZQ, Wang W, Dang SY, Wang CQ, Wang JF, Cao Z. Electrocardiographic characteristics in angiographically documented occlusion of the dominant left circumflex artery with acute inferior myocardial infarction: limitations of ST elevation III/II ratio and ST deviation in lateral limb leads. *J Electrocardiol*. 2009;42(5):432-9.
33. Fiol M, Cygankiewicz I, Carrillo A, Bayes-Genis A, Santoyo O, Gomez A, et al. Value of electrocardiographic algorithm based on "ups and downs" of ST in assessment of a culprit artery in evolving inferior wall acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2004;94(6):709-14.
34. Jim M-H, On-On Chan A, Wong C-P, Yiu K-H, Miu R, Wai-Luen Lee S, et al. Clinical Implications of Precordial ST-segment Elevation in Acute Inferoposterior Myocardial Infarction Caused by Proximal Right Coronary Artery Occlusion. *Clinical Cardiology*. 2007;30(7):331-5.
35. Naqvi MA, Ali M, Hakeem F, Masood A, Akram Z. Correlation of severity of ST segment elevation in acute inferior wall myocardial infarction with the proximity of right coronary artery disease. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC*. 2008;20(4):82-5.
36. Oraili S, Maleki M, Tavakolian AA, Eftekhazadeh M, Kamangar F, Mirhaji P. Prevalence and outcome of ST-segment elevation in posterior electrocardiographic leads during acute myocardial infarction. *J Electrocardiol*. 1999;32(3):275-8.
37. Rasoul S, Roolvink V, Ottervanger JP, van 't Hof A. [Myocardial infarction without ECG abnormalities: consider occlusion of the circumflex coronary artery]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. 2012;156(13):A4158.
38. Wung SF, Lux RL, Drew BJ. Thoracic location of the lead with maximal ST-segment deviation during posterior and right ventricular ischemia: comparison of 18-lead ECG with 192 estimated body surface leads. *J Electrocardiol*. 2000;33 Suppl:167-74.
39. Wung SF, Drew B. Comparison of 18-lead ECG and selected body surface potential mapping leads in determining maximally deviated ST lead and efficacy in detecting acute myocardial ischemia during coronary occlusion. *J Electrocardiol*. 1999;32 Suppl:30-7.

40. Kornreich F, Montague T, Rautaharju P. Body surface potential mapping of ST segment changes in acute myocardial infarction. Implications for ECG enrollment criteria for thrombolytic therapy. *Circulation*. 1993;87(3):773-82.
41. Horacek BM, Warren JW, Penney CJ, MacLeod RS, Title LM, Gardner MJ, et al. Optimal electrocardiographic leads for detecting acute myocardial ischemia. *J Electrocardiol*. 2001;34 Suppl:97-111.
42. Kania M, Zaczek R, Zavala-Fernandez H, Janusek D, Kobylecka M, Królicki L, et al. ST-segment changes in high-resolution body surface potential maps measured during exercise to assess myocardial ischemia: a pilot study. *Archives of Medical Science*. 2014;6:1086-90.
43. Janusek D, Kania M, Zaczek R, Kobylecka M, Chojnowski M, Królicki L, et al. Evaluation of T-wave alternans in high-resolution ECG maps recorded during the stress test in patients after myocardial infarction. *Archives of Medical Science*. 2014.
44. Lee YJ, Lee KH, Kang SJ, Kim KN, Khang S, Koo HR, et al. Measurement of high-resolution mechanical contraction of cardiac muscle by induced eddy current. *Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference*. 2014;2014:6286-9.
45. Lladro J. Nuevo sistema de amplificación de señal ECG para ser utilizado en textiles inteligentes. 2014.
46. Kew HP, Jeong DU. Variable threshold method for ECG R-peak detection. *Journal of medical systems*. 2011;35(5):1085-94.
47. Mischke K, Zarse M, Perkuhn M, Knackstedt C, Markus K, Koos R, et al. Telephonic transmission of 12-lead electrocardiograms during acute myocardial infarction. *Journal of telemedicine and telecare*. 2005;11(4):185-90.
48. Samaras T, Karavasiadou S, Kouidi E, Sahalos JN, Deligiannis A. Transtelephonic electrocardiographic transmission in the preparticipation screening of athletes. *International journal of telemedicine and applications*. 2008;217909.
49. Park S-B, Noh Y-S, Park S-J, Yoon H-R. An improved algorithm for respiration signal extraction from electrocardiogram measured by conductive textile electrodes using instantaneous frequency estimation. *Medical & Biological Engineering & Computing*. 2008;46(2):147-58.
50. Weber JL, Blanc D, Dittmar A, Comet B, Corroy C, Noury N, et al. Telemonitoring of vital parameters with newly designed biomedical clothing. *Studies in health technology and informatics*. 2004;108:260-5.
51. Huang WT, Chen CH, Chang YJ, Chen YY, Huang JL, Yang CM, et al. Exquisite textiles sensors and wireless sensor network device for home health care. *Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference*. 2008;2008:546-9.
52. Lee SM, Sim KS, Kim KK, Lim YG, Park KS. Thin and flexible active electrodes with shield for capacitive electrocardiogram measurement. *Med Biol Eng Comput*. 2010;48(5):447-57.
53. Assambo C, Burke MJ. Amplifier input impedance in dry electrode ECG recording. *Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference*. 2009;2009:1774-7.
54. Marozas V, Petrenas A, Daukantas S, Lukosevicius A. A comparison of conductive textile-based and silver/silver chloride gel electrodes in exercise electrocardiogram recordings. *J Electrocardiol*. 2011;44(2):189-94.
55. Cho HS, Koo SM, Lee J, Cho H, Kang DH, Song HY, et al. Heart monitoring garments using textile electrodes for healthcare applications. *Journal of medical systems*. 2011;35(2):189-201.
56. Lee J, Heo J, Lee W, Lim Y, Kim Y, Park K. Flexible Capacitive Electrodes for Minimizing Motion Artifacts in Ambulatory Electrocardiograms. *Sensors*. 2014;14(8):14732-43.
57. Chen Y-H, de Beeck M, Vanderheyden L, Carrette E, Mihajlović V, Vanstreels K, et al. Soft, Comfortable Polymer Dry Electrodes for High Quality ECG and EEG Recording. *Sensors*. 2014;14(12):23758-80.
58. Ulbrich M, Muhlsteff J, Sipila A, Kamppi M, Koskela A, Myry M, et al. The IMPACT shirt: textile integrated and portable impedance cardiography. *Physiological measurement*. 2014;35(6):1181-96.
59. Weder M, Hegemann D, Amberg M, Hess M, Boesel LF, Abacherli R, et al. Embroidered electrode with silver/titanium coating for long-term ECG monitoring. *Sensors*. 2015;15(1):1750-9.
60. Xie L, Yang G, Mantysalo M, Jonsson F, Zheng LR. A system-on-chip and paper-based inkjet printed electrodes for a hybrid wearable bio-sensing system. *Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference*. 2012;2012:5026-9.

61. Yang G, Xie L, Mantysalo M, Chen J, Tenhunen H, Zheng LR. Bio-patch design and implementation based on a low-power system-on-chip and paper-based inkjet printing technology. *IEEE transactions on information technology in biomedicine : a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2012;16(6):1043-50.
62. Yang G, Chen J, Xie L, Mao J, Tenhunen H, Zheng LR. A hybrid low power biopatch for body surface potential measurement. *IEEE journal of biomedical and health informatics*. 2013;17(3):591-9.
63. Hasic S, Kiseljakovic E, Jadric R, Radovanovic J, Winterhalter-Jadric M. Cardiac troponin I: the gold standard in acute myocardial infarction diagnosis. *Bosnian journal of basic medical sciences / Udruzenje basicnih medicinskih znanosti = Association of Basic Medical Sciences*. 2003;3(3):41-4.
64. Zazula AD, Precoma-Neto D, Gomes AM, Krukalis H, Barbieri GF, Forte RY, et al. An assessment of neutrophils/lymphocytes ratio in patients suspected of acute coronary syndrome. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2008;90(1):31-6.
65. Khandekar MM, Khurana AS, Deshmukh SD, Kakrani AL, Katdare AD, Inamdar AK. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario. *Journal of clinical pathology*. 2006;59(2):146-9.
66. Kawai Y, Yoshida M, Arakawa K, Kumamoto T, Morikawa N, Masamura K, et al. Diagnostic use of serum deoxyribonuclease I activity as a novel early-phase marker in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109(20):2398-400.
67. Kumamoto T, Kawai Y, Arakawa K, Morikawa N, Kuribara J, Tada H, et al. Association of Gln222Arg polymorphism in the deoxyribonuclease I (DNase I) gene with myocardial infarction in Japanese patients. *European heart journal*. 2006;27(17):2081-7.
68. Recchioni R, Marcheselli F, Olivieri F, Ricci S, Procopio AD, Antonicelli R. Conventional and novel diagnostic biomarkers of acute myocardial infarction: a promising role for circulating microRNAs. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*. 2013;18(7):547-58.