

4/36

T.D  
#/36

36 17  
02 JUL. 1998

Ruiz de los Rios

Universidad de Sevilla

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina



**ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES DEL SEGMENTO ST  
DURANTE LAS PRIMERAS 24 HORAS DE UN INFARTO AGUDO  
DE MIOCARDIO.**

Rafael Jesús Hidalgo Urbano

Sevilla, 1998.

29041

Universidad de Sevilla  
Facultad de Medicina  
Departamento de Medicina

**ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES DEL SEGMENTO ST  
DURANTE LAS PRIMERAS 24 HORAS DE UN INFARTO AGUDO  
DE MIOCARDIO.**

Rafael Jesús Hidalgo Urbano

Director: Prof. José María Cruz Fernández.

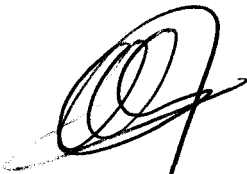
Codirectores: Dr. Juan Carlos García Rubira  
Dr. Víctor López García-Aranda

Sevilla, 1998.

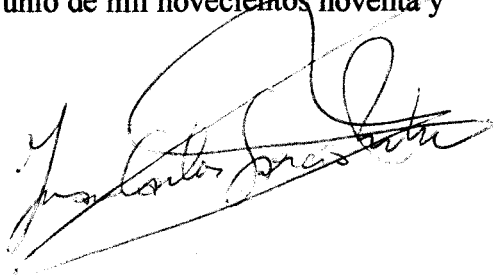
D. JOSÉ MARÍA CRUZ FERNÁNDEZ, PROFESOR TITULAR DE CARDIOLOGÍA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA; D. JUAN CARLOS GARCÍA RUBIRA, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA Y D. VÍCTOR LÓPEZ GARCÍA-ARANDA, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA.

CERTIFICAN: Que el trabajo titulado "ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES DEL SEGMENTO ST DURANTE LAS PRIMERAS 24 HORAS DE UN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO", realizado por D. RAFAEL JESÚS HIDALGO URBANO, bajo nuestra Dirección, reúne todos los requisitos prescritos por la legislación vigente, para que pueda proceder a su lectura y defensa para optar al Título de Doctor en Medicina y Cirugía.

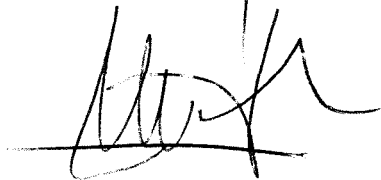
Y para que conste, firmo el presente en Sevilla, a 20 de junio de mil novecientos noventa y ocho.



Fdo. Prof. J.M. Cruz Fernández



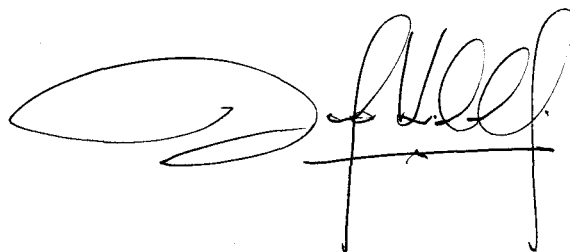
Fdo. Dr. J.C. García Rubira



Fdo. Dr. V. López García-Aranda

Estudio de las alteraciones del segmento ST durante las primeras 24 horas de un infarto agudo de miocardio.

Tesis doctoral realizada por Rafael Hidalgo Urbano para optar al título de doctor en Medicina y Cirugía. Facultad de Medicina de Sevilla. Sevilla, 1998.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Rafael Hidalgo Urbano', with a large, stylized flourish on the left side.

## AGRADECIMIENTOS

---

1. Al Profesor José María Cruz Fernández, Director de esta Tesis Doctoral, de quien heredé mi vocación por la Cardiología durante mi etapa como estudiante de Medicina, por su dirección, orientación y consejos en la elaboración de este trabajo
2. Al Doctor Víctor López García-Aranda, Codirector de esta Tesis Doctoral, y en su nombre a la Sociedad Cardisur, por las facilidades que me ha dado para interpretar los registros Holter
3. Al Doctor Juan Carlos García-Rubira, Codirector de esta Tesis Doctoral, al que estimo profundamente en lo personal y en lo profesional, por la enorme ayuda que me ha brindado en la confección de este trabajo y por su aliento para vencer las dificultades
4. Al personal facultativo, de enfermería y administrativo (en especial a la Srta. Sacri) de la Unidad Coronaria y del Servicio de Cardiología del Hospital Virgen Macarena de Sevilla, por su amistad y confianza
5. A mis compañeros residentes de Cardiología del Hospital Virgen Macarena de Sevilla, en especial al Doctor Gómez Barrado, compañero y amigo

A mi mujer, Mercedes, y a mis hijas, Mercedes y M<sup>a</sup> Teresa,  
por su amor, apoyo y comprensión

A mis padres, Andrés y Antonia,  
por una vida de entrega a sus hijos

A mi hermana Toñi,  
por su estímulo constante

## INDICE

---

INTRODUCCION.....	1
Epidemiología .....	2
Fisiopatología del IAM.....	7
Manifestaciones electrocardiográficas de la oclusión coronaria .....	13
Estratificación del riesgo postinfarto .....	17
Electrocardiografía Holter .....	65
Tecnología .....	67
Utilidad y aplicaciones clínicas .....	78
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS.....	86
MATERIAL Y METODOS.....	89
Selección de pacientes .....	90
Protocolo de estudio y terapia médica .....	92
Definición de variables .....	95
Electrocardiograma de Holter .....	97
Definición de los grupos de ptes .....	109
Tamaño de la muestra .....	110
Prueba de esfuerzo .....	111
Análisis estadístico .....	112
RESULTADOS.....	116
Características de la población del estudio .....	117
Curso evolutivo durante el seguimiento .....	123
Resultados del ECG de Holter .....	125
Relación Holter positivo y eventos clínicos .....	143
Características de los episodios en los pacientes con registro Holter positivo ....	146
Prueba de esfuerzo .....	154
Función ventricular mediante ecocardiografía .....	162
Predictores de complicaciones isquémicas .....	164

DISCUSIÓN .....	173
Predictores clínicos y ecocardiográficos de complicaciones isquémicas .....	175
Consideraciones metodológicas .....	181
Frecuencia de episodios isquémicos tempranos .....	183
Frecuencia de complicaciones isquémicas .....	186
Holter positivo y pronóstico. Comparación con estudios previos .....	188
Importancia clínica .....	199
Limitaciones del estudio .....	201
Ergometría y pronóstico. Comparación con Holter .....	203
CONCLUSIONES.....	209
BIBLIOGRAFÍA.....	212



## **INTRODUCCIÓN.**

## **EPIDEMIOLOGÍA.**

En las últimas cuatro décadas, las enfermedades cardiovasculares (ECV) han sido la causa de mortalidad más importante en la mayoría de los países industrializados, ocasionando entre el 12 y el 45% de todas las defunciones<sup>1</sup>, ocupando el primer lugar entre los varones a partir de los 45 años y entre las mujeres a partir de los 65.

Al comenzar la década de los 90, las enfermedades cardiovasculares siguen constituyendo la primera causa de muerte para el conjunto de los ciudadanos españoles. En 1990, último año para el que se dispone de datos, las enfermedades cardiovasculares causaron el 40,7% de todas las defunciones<sup>2</sup>, lo que supone una tasa bruta de 348 muertes por 100.000 habitantes (Fig. 1).

En su mayoría, las muertes por patología cardiovascular fueron debidas a enfermedades coronarias, principalmente a infarto agudo de miocardio (IAM). Esto es todavía así, a pesar de que en algunos países europeos y en Estados Unidos se han reducido notablemente las tasas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares durante los últimos 20 años<sup>3</sup>.

También en nuestro país se ha detectado una tendencia, aunque ligera, al descenso de la mortalidad<sup>2,4</sup>, más acentuada entre las enfermedades cerebrovasculares (Fig 2). Esta reducción es atribuible a los avances en el tratamiento médico, la introducción del tratamiento trombolítico, el uso de técnicas de revascularización avanzadas, la aparición de

las Unidades de Cuidados Coronarios y la mejora en el diagnóstico y la atención prehospitalaria.

En cuanto a la incidencia del IAM en España, los datos disponibles indican que ésta se encuentra a niveles inferiores a los de los países del norte de Europa, EE.UU. o Australia pero similares a los de otros países mediterráneos industrializados. Los datos de incidencia en la población de 25 a 74 años proceden de dos estudios realizados en Cataluña: OMS - MONICA - Cataluña (área de Barcelona)<sup>5</sup> y REGICOR (área de Gerona)<sup>6</sup>.

En 1988, la tasa de incidencia por 100.000 habitantes estandarizada por edad fue en los grupos de edad 25 a 74 años, de 118,7 en Gerona: 206,2 en los hombres y 36,9 en las mujeres, mientras que en Barcelona fue de 197 y 47 respectivamente.

En el último estudio epidemiológico realizado en nuestro país, el estudio BEECIM (Balance epidemiológico español contra el infarto de miocardio) se mostró que en el período de tiempo 1988-1990, la incidencia de IAM fue de 137,2 casos por 100.000 habitantes<sup>7</sup>. La incidencia fue superior en el varón, pero la mortalidad lo fue en la mujer. Asimismo, la mortalidad fue superior en las décadas más avanzadas de la vida (tabla 1).

Aunque el número total de IAM anuales no se conoce con exactitud, a partir de las encuestas de mortalidad hospitalaria se calcula que el número total anual de pacientes con IAM hospitalizados en España se sitúa en torno a una cifra de 28.000<sup>8</sup>.

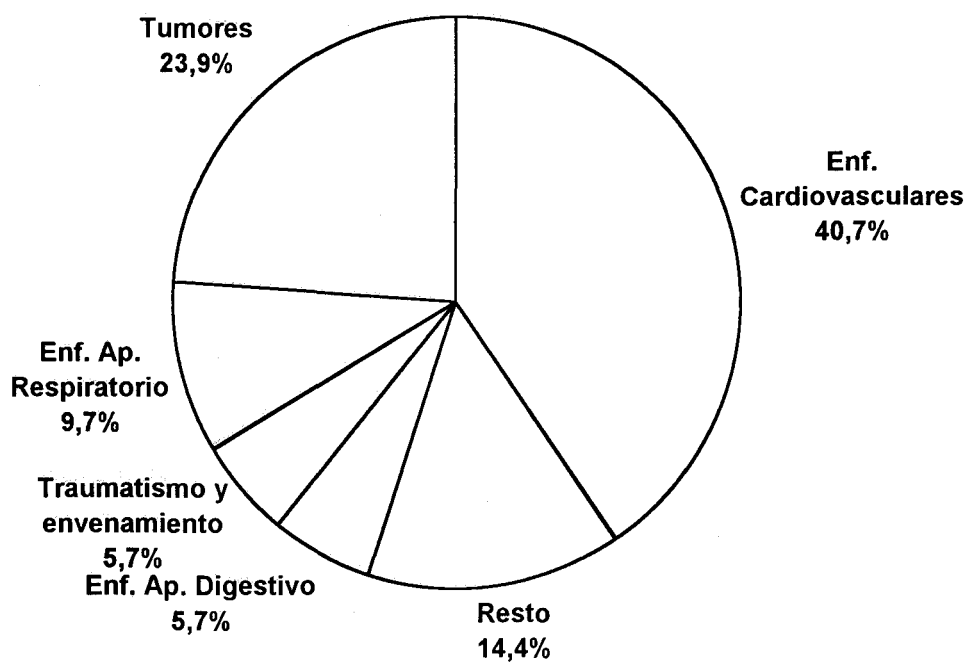


Fig. 1: Mortalidad proporcional por las principales causas de defunción para el conjunto de ambos sexos y todas las edades en España, año 1990.

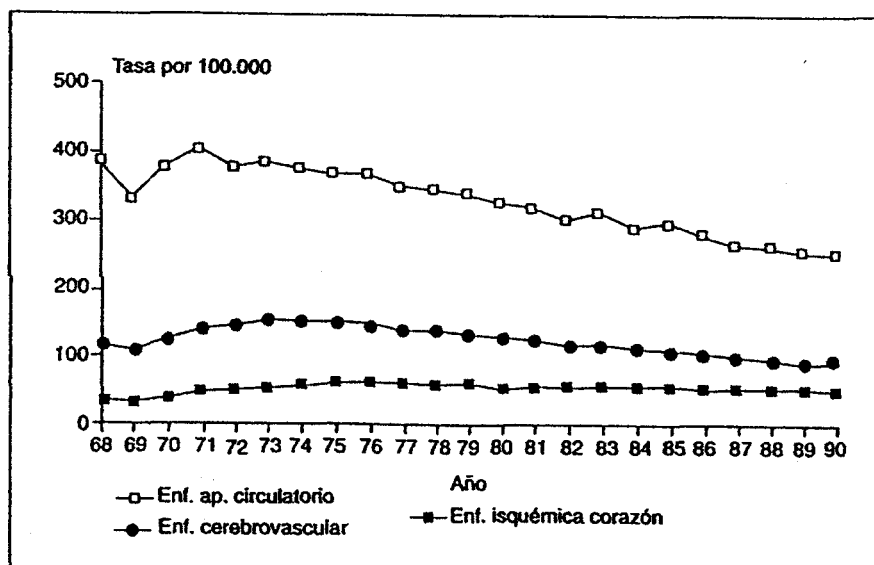
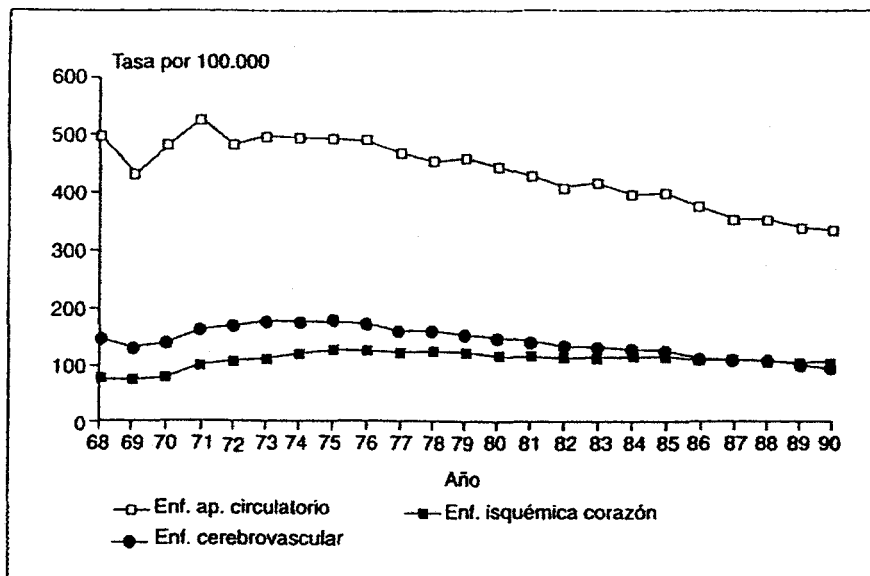


Fig. 2: Tendencia de la tasa de mortalidad ajustada por edad de las enfermedades del aparato circulatorio, enfermedad cerebrovascular y enfermedad isquémica del corazón, en varones y mujeres durante el período 1968-1990

Deberían dirigirse esfuerzos para permitir que se redujera el número de pacientes que no llegan vivos a los hospitales tras sufrir un IAM. Para ello deberían recibir atención prehospitalaria especializada destinada a tratar las complicaciones isquémicas precoces. Es preciso además ampliar los estudios poblacionales de incidencia de IAM a la totalidad de las Comunidades Autónomas para configurar una perspectiva más amplia y por lo tanto más precisa de la magnitud del problema de la cardiopatía isquémica en España. Paralelamente los registros ya en marcha, permitirán establecer cuales son las tendencias de la incidencia y letalidad del IAM a largo plazo.

Tabla 1: Mortalidad según sexo y edad (Estudio BEECIM, 1990).

Sexo	% casos	% éxitus
Hombres	78,89	11,42
Mujeres	21,11	23,30

Edad	% casos	% éxitus
Hasta 50 años	14,24	5,23
51 a 60 años	24,83	6,29
61 a 70 años	33,78	12,59
Más de 70 años	27,16	27,13

## **FISIOPATOLOGÍA DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO.**

El IAM tiene lugar cuando una isquemia profunda y prolongada conduce a un daño irreversible de las células miocárdicas y a la necrosis de las mismas. En la mayor parte de los casos, esto es consecuencia de una oclusión coronaria de origen trombótico<sup>9</sup> (Fig. 3). En raros casos, puede producirse un IAM con un espasmo coronario severo o prolongado en ausencia de cardiopatía coronaria subyacente; este mecanismo contribuye a los casos relacionados con el empleo de cocaína, con el tratamiento con derivados de la ergotamina y con el estrés emocional severo.

Entre los casos más raros de IAM encontramos la disección espontánea de las arterias coronarias, la suspensión brusca de la nitroglicerina, la enfermedad del suero y varias afecciones alérgicas, la hipoxemia profunda, las crisis de anemia falciforme, el envenenamiento por monóxido de carbono y situaciones hipercoagulables adquiridas.

Estudios epidemiológicos han demostrado un aumento de la tasa de eventos de IAM en las primeras horas de la mañana<sup>10</sup> (Fig. 4), probablemente en relación con variaciones circadianas del tono vascular coronario, catecolaminas, coagulabilidad, resistencia a la trombolisis<sup>11</sup> y un aumento de la actividad física. Este fenómeno se ve amortiguado por el bloqueo del receptor betaadrenérgico.

La placa aterosclerótica compleja es el sustrato del IAM. Estudios postmortem, han demostrado que el foco de una formación del trombo intracoronario suele ser la disrupción de una placa aterosclerótica rica en lípidos con exposición del material de dicha placa, de naturaleza trombogénica, al torrente sanguíneo<sup>12</sup>.

La rotura de la placa suele tener lugar en el punto de unión entre la cápsula fibrosa y la pared normal del vaso, probablemente como consecuencia de un aumento del estrés en esta área. No está claro si un aumento de las fuerzas de cizallamiento producidas por la estenosis, el estrés oscilatorio repetido como consecuencia de la contracción del corazón, o cambios del tono coronario en relación con catecolaminas circulantes, actúan de forma individual o conjunta para potenciar la rotura de la placa.



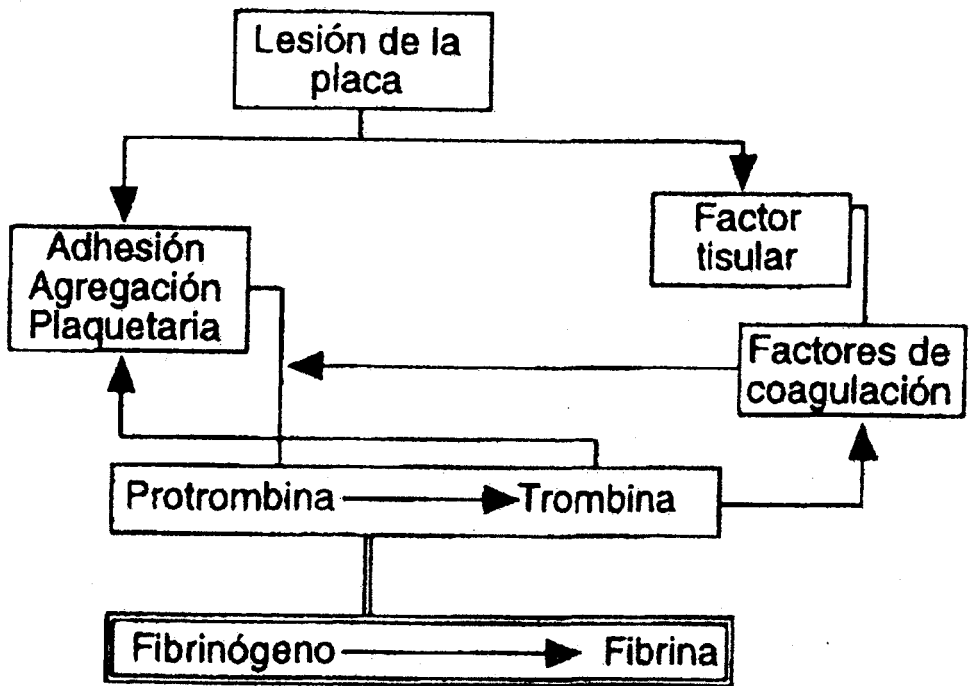


Fig. 3: Esquema de la formación del trombo coronario

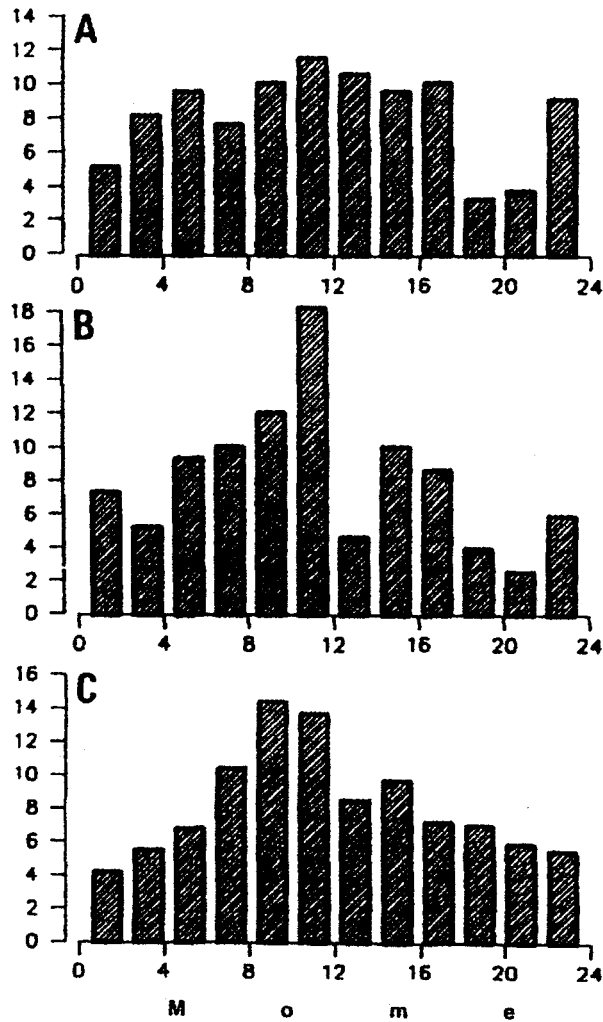


Fig. 4: Variación diurna en el IAM. A, incidencia del IAM en 206 pacientes que recibieron tratamiento con betabloqueantes antes del infarto. La incidencia matutina del infarto no aumenta. El porcentaje de los infartos de miocardio por cada dos horas de intervalo se indica en el eje Y, y el momento del día en el eje X. B, incidencia del infarto de miocardio en 147 pacientes recibiendo antagonistas del calcio antes del infarto. Aumenta la incidencia matutina del infarto ( $p < 0.001$ ). C, incidencia del infarto de miocardio en 1473 pacientes que no recibían betabloqueantes. La incidencia matutina del infarto aumenta ( $p < 0.001$ ) (tomado de Willich SN et al. Increased morning incidence of myocardial infarction in the ISAM study: absence with prior beta-adrenergic blockade. *Circulation* 1989; 80: 853-8).

Los macrófagos presentes en las placas complejas propensas a romperse pueden liberar enzimas líticas que debilitan la cápsula fibrosa<sup>13</sup>. Estudios angiográficos seriados han demostrado que la rotura de placa y la trombosis de las estenosis leves conducen más frecuentemente a IAM que procesos similares que afecten a lesiones más obstructivas, presumiblemente como consecuencia de una mejor circulación colateral en estos últimos<sup>14</sup>. Una vez que tiene lugar la ruptura, las plaquetas se adhieren al colágeno y a la matriz lipídica, más expuestas, y se inicia la cascada trombótica.

Más recientemente, se ha puesto de manifiesto la importancia de marcadores circulantes de inflamación sistémica y hemostasia. Así, la concentración de fibrinógeno circulante, antígenos frente al factor de Von Willebrand y proteína C reactiva en situación basal, guardan una relación directa con el riesgo de IAM ó muerte súbita en pacientes con cardiopatía coronaria establecida en un estudio prospectivo de más de 3.000 pacientes<sup>15</sup>. Estos factores actúan de forma conjunta con otros factores de riesgo establecidos, entre los que están el colesterol, la hipertensión, diabetes y el tabaquismo.

Se ha demostrado que una actividad fibrinolítica endógena marcada es un poderoso determinante de enfermedad coronaria prematura, en varones, al igual que los niveles aumentados de la actividad coagulante del factor VII. Estos hallazgos sugieren una interrelación compleja entre el daño endotelial, la disrupción de la placa, la inflamación local y los niveles endógenos de actividad trombótica y fibrinolítica<sup>16</sup>.

Los trombos que producen oclusión total en presencia de una colateralización distal inadecuada dan lugar, en la mayor parte de los casos, a un IAM con onda Q. Los trombos

que producen oclusión transitoria<sup>17</sup> con una lisis espontánea o con una circulación colateral distal pueden producir grados menores de necrosis y originan IAM sin onda Q.

La extensión del IAM guarda relación con el tamaño del territorio irrigado por la arteria relacionada con el mismo, con la presencia y desarrollo de la circulación colateral distal, y con las necesidades metabólicas del miocardio en riesgo. En la mayor parte de los infartos con onda Q no reperfundidos, la mayor parte del miocardio en riesgo se necrosa, mientras que en los infartos sin onda Q y en la angina inestable existe una cuantía considerable de miocardio residual en riesgo (isquémico) que no llega a necrosarse.

La necrosis miocárdica conduce a una respuesta inflamatoria con infiltración de neutrófilos y monocitos. El miocardio necrótico se va reemplazando gradualmente por la disposición de fibras de colágeno y tejido cicatricial. Este proceso de curación se completa en el plazo de cuatro a seis semanas después de la necrosis.

## **MANIFESTACIONES ELECTROCARDIOGRÁFICAS DE LA OCLUSIÓN**

### **CORONARIA.**

El electrocardiograma sigue siendo la prueba individual más útil para establecer el diagnóstico del IAM (Fig. 5).

En el infarto clásico con onda Q, la manifestación electrocardiográfica inicial es un aumento en la amplitud de la onda T (picuda), seguida en el plazo de minutos por elevación del segmento ST. La onda R puede aumentar inicialmente de altura, pero pronto se reduce al aparecer ondas Q. Si el miocardio en riesgo se reperfunde, el segmento ST puede revertir rápidamente a la normalidad<sup>18,19,20</sup>, aunque las ondas T suelen permanecer invertidas y las ondas Q pueden o no regresar.

En ausencia de reperfusión, el segmento ST regresa de forma gradual a la situación basal en varias horas o días, y las ondas T se hacen simétricamente invertidas. La reinversión de la onda T en el plazo de 24 a 48 horas sugiere pericarditis regional.

Estos cambios describen el infarto transmural anterior e inferior. El infarto transmural posterior es una excepción a estas reglas debido a que se manifiesta como depresión del segmento ST en las derivaciones V1, a V3 y puede por tanto confundirse con un infarto anterior sin onda Q.

Las alteraciones de la conducción son frecuentes con el infarto inferior y pueden incluir el bloqueo aurículo ventricular de primero, segundo o tercer grado, o con menor frecuencia, la bradicardia sinusal.

Los pacientes con un infarto sin onda Q pueden mostrar varias anomalías inespecíficas del segmento ST y de la onda T, pero con mayor frecuencia presentan depresión del segmento ST con o sin inversión de la onda T.

El diagnóstico electrocardiográfico del IAM es difícil en presencia de bloqueo de rama Izquierda (BRI).

Observaciones del estudio MILIS<sup>21</sup> demuestran que los siguientes datos son muy específicos pero relativamente insensibles del diagnóstico de infarto: 1) onda Q patológica en derivaciones I, avL, V5 o V6 (dos derivaciones); 2) regresión de la onda R precordial; 3) muesca tardía en la onda S en V1 -V4; y 4) desviación del segmento ST en la misma dirección que la deflexión más importante del QRS. Pueden esperarse hallazgos similares con la estimulación ventricular derecha con morfología de BRI en el QRS (marcapasos).

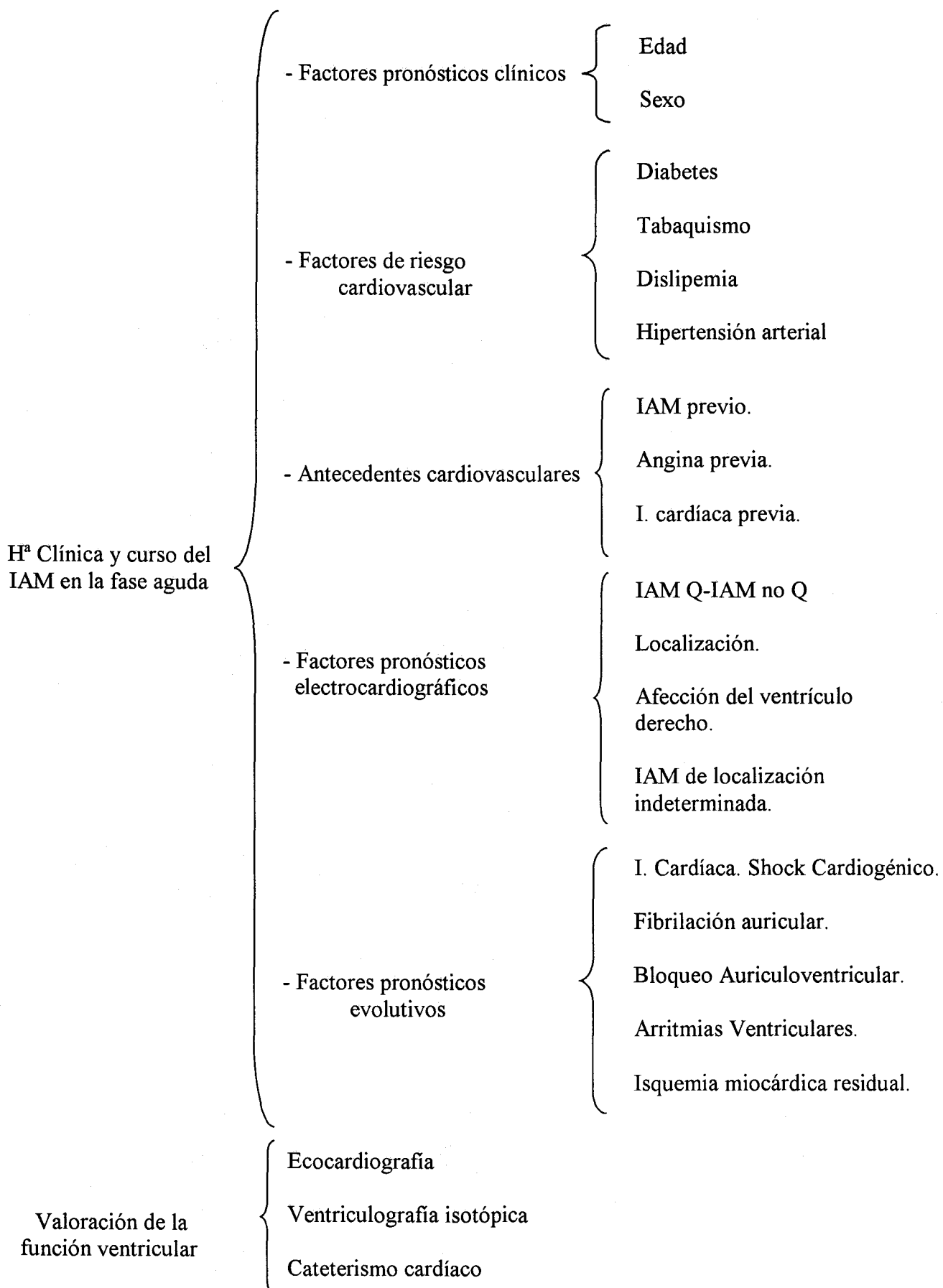
Empleando datos procedentes del estudio GUSTO-I, se han desarrollado tres criterios electrocardiográficos para diagnosticar el IAM en presencia de BRI, criterios que se evaluaron de forma prospectiva<sup>22</sup>. Estos son la elevación del segmento ST superior a 1mm que concuerda con el complejo QRS; la depresión del segmento ST superior a 1mm en las derivaciones V1, V2 o V3; y la elevación del segmento ST superior a 5mm discordante con el QRS.

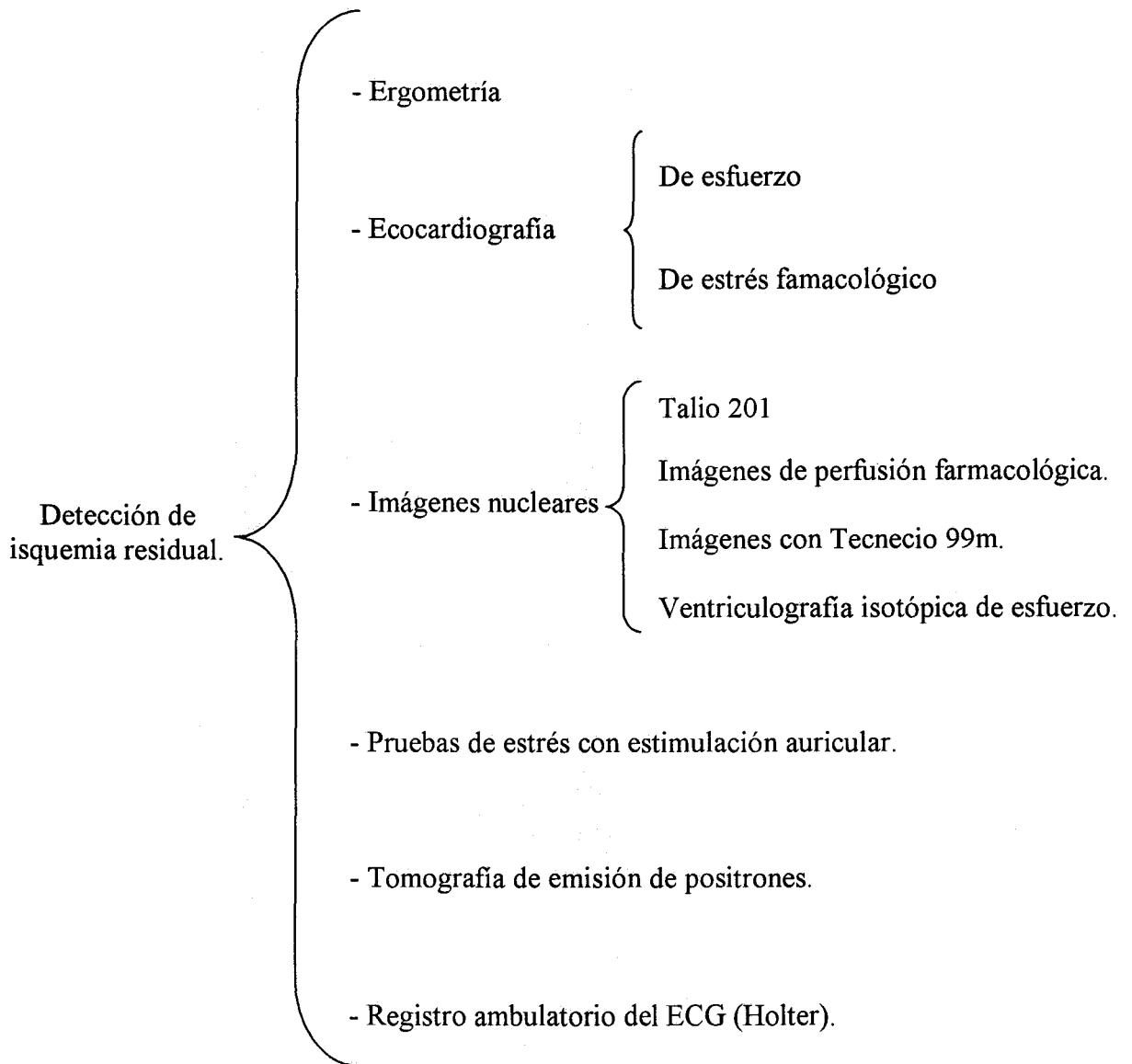


La depresión “recíproca” del segmento ST puede tener lugar en derivaciones a distancia de las que presenten elevación del segmento ST. La presencia de depresión recíproca traduce un paciente con mayor riesgo de complicaciones tardías. En algunos casos, un infarto extenso puede producir una depresión recíproca simplemente debido a fenómenos eléctricos. En otros casos, la presencia de depresión a distancia indica “isquemia a distancia” y la presencia de enfermedad multivaso o circulación colateral comprometida. Por último, la depresión del segmento ST en la derivaciones V1-V3 puede representar un daño posterior en vez de una isquemia anterior. No puede determinarse qué mecanismo es responsable del fenómeno en cada paciente sin el empleo de técnicas de imagen.



**ESTRATIFICACION DEL RIESGO POSTINFARTO**





Esquema actual de estratificación del riesgo.

El IAM es la manifestación extrema de isquemia miocárdica mantenida, en la que se produce una necrosis coagulativa de parte de la masa ventricular. Clínicamente puede cursar asintomático (20% de los casos), provocar la muerte súbita del paciente (al menos el 20% de los casos) o acompañarse de síntomas que obligan a buscar asistencia médica urgente.

Actualmente la cifra de mortalidad hospitalaria de los pacientes con IAM oscila entre el 5 y el 15% dependiendo del tratamiento recibido, fundamentalmente del uso de trombolíticos.

Cuando la mortalidad durante la fase aguda se analiza por subgrupos de riesgo estas cifras son incluso más dispares, pudiendo ser tan baja como el 2-3% en pacientes jóvenes sin complicaciones, o superior al 90% en pacientes con shock cardiogénico. Después de la fase aguda puede o no dejar secuelas clínicas; la mortalidad durante el primer año alcanza el 10% y en los años sucesivos es del 4-6%, unas 5 o 6 veces superior a la de la población normal de las mismas características<sup>22</sup>.

La gravedad dependerá de la situación del miocardio antes del infarto, la magnitud del territorio infartado, las complicaciones durante la fase aguda y la cantidad de miocardio en riesgo. Todos estos factores condicionan el pronóstico del enfermo a corto y largo plazo, el cual depende de tres grandes variables: FUNCION VENTRICULAR, ISQUEMIA RESIDUAL Y ARRITMIAS<sup>23</sup>. El más importante es la función ventricular, seguido de la isquemia residual.

Los enfermos dados de alta constituyen un grupo muy heterogéneo, ya que algunos evolucionan sin problemas durante muchos años, mientras que otros sufren serias complicaciones e incluso fallecen a los pocos meses del infarto agudo.

Por otro motivo interesa conocer cuáles son los enfermos de bajo riesgo que no necesitan tratamiento y cuales son los de mayor riesgo, que pueden beneficiarse de un tratamiento profiláctico.

Debido a que la mortalidad y la recurrencia de episodios isquémicos es máxima durante las primeras semanas de evolución, la valoración del riesgo debe iniciarse desde la fase aguda del IAM ; antes del alta tienen que estar identificados los pacientes con mayor riesgo y que deben recibir tratamientos específicos, pero la valoración no termina necesariamente en ese momento. En muchos casos no existen datos que obliguen a prolongar la estancia en el hospital después de la primera semana de evolución y además la integración progresiva a la vida normal, también proporciona datos que pueden cambiar la actitud terapéutica.

Para responder a estas preguntas, hay que valorar una serie de parámetros: desde la historia clínica y curso del infarto en la fase aguda hasta una serie de estudios anatómicos y fisiológicos en reposo y en situación de estrés.

## **HISTORIA CLINICA Y CURSO DEL INFARTO EN LA FASE AGUDA.**

Como hemos señalado anteriormente, el factor esencial en el pronóstico a corto plazo del IAM es el tamaño del infarto, que condiciona la función ventricular residual. Por este motivo, en general los factores que tienen un mayor valor pronóstico aislado son los que reflejan de manera más o menos directa el tamaño del infarto como: 1) los signos de disfunción ventricular izquierda ya sean clínicos (tanto en el momento de ingreso<sup>24</sup> como durante los primeros días de evolución<sup>25.26</sup>) radiológicos<sup>26.27</sup> o hemodinámicos<sup>28</sup> y 2) los marcadores del tamaño de la necrosis como: a) los niveles plasmáticos de enzimas liberados por la necrosis miocárdica<sup>29</sup> -en el caso de que no haya reperfusión coronaria<sup>30</sup> - como el área o el pico de CPK y CPK-MB<sup>31</sup>; b) los datos electrocardiográficos que indican la extensión del territorio miocárdico afectado por la isquemia<sup>32.33</sup>, como el número de derivaciones con elevación del segmento ST<sup>34.35</sup> o la extensión de las ondas Q<sup>36</sup>; c) la cantidad de miocardio no funcional<sup>37</sup>.

También tienen valor pronóstico otros parámetros cuya aparición se asocia, por lo general, a un mayor tamaño del infarto, como la aparición de un bloqueo nuevo de rama derecha del haz de His en los IAM de localización anterior que suele indicar una oclusión de la porción proximal de la arteria coronaria descendente anterior, previa al origen de su primera rama septal<sup>38</sup>, o la presencia de infarto de ventrículo derecho en los infartos inferiores que se asocia generalmente a oclusiones de la porción proximal de la arteria coronaria dominante, antes del origen de las ramas que irrigan la mayor parte del ventrículo derecho.

### **Factores pronósticos clínicos.**

- **Edad:** La edad es probablemente el factor clínico que más impacto tiene sobre el pronóstico de los pacientes con IAM. El aumento de la edad se asocia a un aumento exponencial de la mortalidad tanto en la fase aguda como tardía<sup>25,26,39,40</sup>.

Entre los mecanismos implicados en el peor pronóstico de los pacientes ancianos es difícil evaluar el papel del tamaño del infarto, ya que aunque los pacientes de edad avanzada presentan picos enzimáticos significativamente menores que los más jóvenes<sup>41</sup>, esto podría deberse a la menor masa miocárdica real sobre la masa ventricular total, en cuyo caso el tamaño de los infartos en los ancianos podría ser similar, aunque en cualquier caso es poco probable que sean de mayor tamaño<sup>39</sup>. Pese a esto, los pacientes de edad avanzada presentan incidencias de insuficiencia cardíaca y de shock cardiogénico muy superiores a los más jóvenes<sup>39,42</sup>, por lo que éstas diferencias se deben principalmente a la menor capacidad de reserva funcional (sistólica y diastólica) del ventrículo izquierdo. La menor reserva funcional se debe a causas fisiológicas y a causas patológicas (mayor impacto de los factores de riesgo, probabilidad de coexistencia de cardiopatía o enfermedad coronaria más extensa<sup>41</sup>).

Por otra parte, los pacientes de edad avanzada son más susceptibles a la aparición de complicaciones mecánicas<sup>39</sup>. La causa de la mayor propensión de los ancianos a la rotura cardíaca no está clara. La alta prevalencia de hipertensión arterial o una menor presencia de circulación colateral en esta población podría contribuir a ello. Por último, la mayor incidencia de otras complicaciones como las no cardíacas o las yatrogénicas probablemente contribuye en un grado menor a su peor pronóstico.

En cualquier caso, incluso considerando las diferencias en el perfil clínico y en la evolución, la edad es considerada como uno de los predictores independientes de mortalidad postinfarto más importantes.

- Sexo: Las mujeres tienen, después de un IAM, tasas brutas de mortalidad a corto plazo superiores a la de los varones<sup>43</sup>. Sin embargo cuando se tienen en cuenta las diferencias entre sexos en las características clínicas basales, los análisis reflejan a menudo un pronóstico similar para varones y mujeres. Por tanto, el valor pronóstico independiente del sexo en la evolución del IAM es todavía motivo de debate<sup>44</sup>. Así, mientras que varios estudios han señalado que el sexo es un predictor independiente de mortalidad a corto plazo<sup>45-46</sup>, otros señalan que la mayor mortalidad observada en las mujeres se debe esencialmente a las diferencias en las características clínicas que presentan<sup>47-48</sup>. La mayoría de los estudios previos han encontrado que las mujeres estudiadas eran más ancianas que los varones, por lo que varios grupos atribuyen el peor pronóstico de ellas a su mayor edad<sup>43,47</sup>. Otro dato a considerar es la observación de Greenland et al que describieron como el efecto de la edad sobre la mortalidad era superior en las mujeres que en los varones en un 25%<sup>49</sup>.

Dos estudios demostraron que la mujeres, pese a tener una fracción de eyección ventricular izquierda postinfarto superior, tenían tasas de mortalidad y de incidencia de insuficiencia cardíaca izquierda postinfarto superior a la de los varones después del IAM, por lo que la disfunción diastólica ventricular izquierda fue implicada como un posible factor fisiopatológico clave en la peor evolución de las mujeres<sup>47,49</sup>.

Todos los estudios señalan que las mujeres, cuando sufren un IAM, son más frecuentemente hipertensas, diabéticas y menos fumadoras. Como veremos posteriormente, esto constituye un perfil clínico desfavorable. De estas observaciones se puede deducir que el mecanismo del peor pronóstico de las mujeres es principalmente su menor reserva funcional cardíaca, probablemente debido al efecto de los factores de riesgo sobre el miocardio y sobre las arterias coronarias.

Un aspecto aún no aclarado es si las mujeres desarrollan una circulación colateral más pobre que los varones, lo que podría influir aumentando el tamaño del infarto y favoreciendo la aparición de rotura cardíaca. Finalmente, en los últimos años se ha señalado que, al menos parte del peor pronóstico que presentan las mujeres con IAM, se debe a que en ellas se produce una menor utilización de los recursos diagnósticos y terapéuticos debido a la discriminación o sesgo por sexo<sup>50</sup>.

### **Factores de riesgo cardiovascular:**

- **Diabetes:** Los pacientes diabéticos con IAM tienen un peor pronóstico que los no diabéticos. Sufren una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca y de shock cardiogénico, teniendo infartos de menor tamaño que los no diabéticos<sup>51</sup> o incluso tras infartos de pequeño tamaño en términos absolutos. Su mortalidad hospitalaria también es superior<sup>43,45,47,49,51</sup>. Este peor pronóstico es independiente de los otros factores concurrentes<sup>26,43,45</sup>.

La causa de su peor evolución es, con probabilidad, la menor reserva funcional ventricular izquierda. La diabetes mellitus produce en el corazón una afectación



aterosclerótica que afecta a todos los niveles de las arterias coronarias, así como al intersticio del miocardio ventricular, en el que se produce un proceso de fibrosis perivascular que causa un aumento de la rigidez ventricular detectable desde fases tempranas. La función sistólica también se altera aunque de modo subclínico de tal manera que la alteración es solo evidente en situaciones de sobrecarga. Por otro lado, se ha observado que los enfermos diabéticos tenían una fracción de eyección ventricular izquierda en el momento del ingreso hospitalario por un IAM similar a los no diabéticos y muy ligeramente inferior al alta, pese a lo cual la incidencia de insuficiencia cardíaca y shock cardiogénico era dos veces más alta que en los no diabéticos<sup>51</sup>. Por este motivo, se considera que la disfunción diastólica puede desempeñar un papel clave en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca en estos pacientes. A ello contribuiría también la isquemia de los territorios miocárdicos no infartados, ya sea por disminución de la reserva coronaria que presentan los diabéticos o por la asociación con una mayor extensión o severidad de la enfermedad coronaria.

- Tabaquismo: El antecedente de tabaquismo activo o reciente se asocia a un mejor pronóstico a corto plazo del IAM<sup>39,45,52</sup>. Esto se debe a que los fumadores presentan una incidencia menor de insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico y muerte hospitalaria. Además varios autores han señalado que el tabaquismo es un predictor importante de supervivencia hospitalaria<sup>35,45</sup>.

Varios parecen ser los mecanismos del efecto “protector” del tabaco en los enfermos que sufren un IAM. El principal parece ser su asociación a un perfil clínico más favorable. Los fumadores son en general más jóvenes y tienen una

prevalencia menor de otros factores de riesgo cardiovascular, particularmente de hipertensión arterial y de diabetes mellitus<sup>52</sup>. Además se ha demostrado que los fumadores con IAM tienen menos frecuentemente enfermedad coronaria multivaso y un diámetro luminal mínimo superior tanto en las lesiones coronarias como en el resto de los segmentos coronarios “sanos”<sup>52</sup> que los no fumadores, es decir, la severidad y extensión de la enfermedad coronaria es menor. Por otro lado, en la fase aguda del infarto se ha podido determinar que tienen niveles más altos de hematócrito y fibrinógeno y recuentos superiores de plaquetas, lo que ha hecho hipotetizar que estos enfermos tienen un estado de hipercoagulabilidad que sería la causa de que tengan los infartos en una fase más precoz, con una enfermedad coronaria más leve y que, probablemente tengan además un proceso de reperfusión coronaria espontánea más frecuente<sup>52</sup>. Esto haría que el tamaño del infarto fuera menor en los fumadores. En resumen, los fumadores con IAM tienen mejor pronóstico por tener una reserva funcional ventricular izquierda mayor y una enfermedad coronaria más leve y, quizás, infartos de menor tamaño por una mayor frecuencia y precocidad de reperfusión coronaria espontánea.

- Dislipemia: Después de un episodio de infarto se ha demostrado que cifras moderadamente altas de colesterol se asocian a un peor pronóstico. El interés de esta observación es mayor si se considera que habitualmente es un factor en el que el médico suele poner poco interés.

Hoy se considera que la cifra óptima de colesterol después de un infarto en una persona joven o de edad media no debería superar los 200mg/dl.

Se recomienda la administración de fármacos cuando no se logra controlar la hipercolesterolemia con una dieta razonable.

- Hipertensión arterial: La influencia de una historia de hipertensión arterial antes del infarto sobre la evolución y el pronóstico de éste es un aspecto controvertido. No existen estudios que hayan evaluado específicamente esta cuestión, pero sí hay datos de otros estudios descriptivos y pronósticos, con resultados contradictorios. Mientras que varios estudios no encuentran que el antecedente de hipertensión arterial se asocie a un pronóstico en la fase aguda diferente del que tienen los pacientes sin hipertensión<sup>47</sup>, otros han encontrado que presentan una mayor mortalidad hospitalaria<sup>35</sup> e incluso algunos la señalan como un predictor independiente de una mortalidad superior en la fase aguda<sup>43,45</sup> si bien, de acuerdo al estudio de Jenkins, el antecedente de hipertensión se asociaría a un pronóstico peor en la fase aguda solo en los varones<sup>43</sup>. El mecanismo del eventual efecto pronóstico podría ser la menor reserva funcional cardíaca en los casos con un tiempo de evolución avanzada y con afectación miocárdica secundaria y el posible incremento en la frecuencia de rotura cardíaca.

#### **Antecedentes cardiovasculares:**

- Infarto de miocardio previo: El antecedente de haber sufrido un infarto de miocardio previo es un factor asociado con una mayor mortalidad a corto plazo en la mayoría de los estudios que lo han analizado<sup>45,49,53</sup> siendo considerado como factor predictor independiente en varios de ellos<sup>45,49</sup>. El mecanismo del peor

pronóstico es la presencia de un ventrículo izquierdo previamente lesionado y, quizás, la asociación con grados más severos de enfermedad coronaria.

- Angina de pecho previa: Existe una importante discrepancia acerca de la influencia de la historia de angina previa al infarto sobre el pronóstico de este. Algunos estudios muestran que entre los pacientes con IAM tienen un pronóstico peor aquellos con angina previa<sup>35,45,47</sup>, otros observan una menor mortalidad en los que habían tenido angina antes del infarto<sup>54</sup> y finalmente algunos no han observado ningún efecto en la mortalidad hospitalaria aunque sí un incremento en la mortalidad tardía<sup>55</sup>.

Estas discrepancias se pueden explicar por los diferentes mecanismos por los que la angina de pecho puede influir en el pronóstico del IAM. Aunque por un lado, la presencia de angina puede ser un marcador de enfermedad coronaria más severa, lo que podría reducir la reserva funcional ventricular tras un infarto, por otro lado la presencia de isquemia crónica estimula el desarrollo de circulación colateral, factor asociado con un tamaño de infarto menor y con un mejor pronóstico<sup>55</sup>. Por último, la aparición de angina en los días previos a la instauración del IAM podría producir un efecto de preconditionamiento sobre el miocardio del territorio infartado<sup>54</sup>, proceso metabólico y funcional que aumenta la tolerancia del miocardio a la isquemia<sup>56</sup> y que, en última instancia, puede mejorar el pronóstico del IAM. Recientemente un estudio realizado por el equipo de Maseri demostró que la presencia de angina inestable durante la semana previa al infarto se asociaba con una reperusión más precoz y un tamaño del infarto menor en los pacientes con IAM tratados con t-PA<sup>57</sup>.

Dittrich et al obtuvieron un interesante hallazgo respecto a este aspecto. El antecedente de angina previa era más frecuente entre los pacientes que murieron en el hospital a causa de IAM que entre los supervivientes de este, pero esta diferencia solo se producía en los varones<sup>47</sup>.

Todavía más llamativo es el hallazgo del registro epidemiológico de infartos realizado en Rochester, que halló una mayor mortalidad entre los varones que presentaban un IAM y tenían angina previa pero lo contrario en las mujeres, es decir, que murieron una menor proporción de mujeres con IAM y angina previa que de mujeres sin historia de angina. Estas diferencias se podrían explicar por la distinta fisiopatología de la angina de pecho entre varones y mujeres y a que, en estas hasta un 50% presenta arterias angiográficamente normales en la angiografía, y es sabido que la angina con coronarias angiográficamente normales tiene un buen pronóstico a largo plazo. Por tanto, el antecedente de angina se asociaría a una enfermedad coronaria más severa en los varones y menos severa quizás en las mujeres.

En resumen, el impacto de la angina previa al infarto de miocardio es variable y depende del equilibrio entre el mecanismo causal (arteriosclerosis, espasmo o enfermedad microvascular), la severidad de la enfermedad coronaria, la presencia de circulación colateral y el preconditionamiento isquémico.

- Insuficiencia cardíaca previa al infarto: El antecedente de insuficiencia cardíaca previa al infarto<sup>35,47</sup> y el uso de digital antes del infarto se asocian a una evolución

del IAM peor a corto plazo, aunque según algunos autores solo en pacientes menores de 65 años. El mecanismo principal, evidentemente, es la reducción de la capacidad de reserva funcional ventricular. Además, la inestabilidad hemodinámica que puede desencadenar el infarto podría favorecer un aumento del territorio de necrosis.

**Factores pronósticos electrocardiográficos:**

- Infartos sin onda Q frente a con onda Q: Los infartos sin onda Q en términos generales son infartos de menor tamaño debido a que la oclusión coronaria o no es completa o existe más frecuentemente un mayor grado de reperfusión coronaria espontánea que en los infartos con onda Q, o en algunos casos a oclusiones de arterias coronarias de escaso desarrollo. También tiene importancia la presencia de una circulación coronaria eficaz hacia el territorio en riesgo. Los pacientes con infartos sin Q tienden a ser más ancianos y a tener una proporción mayor de antecedentes de infarto que los pacientes con infartos con onda Q<sup>58</sup>, pese a lo cual se acepta que su pronóstico a corto plazo es mejor ya que presentan incidencias menores de complicaciones, de insuficiencia cardíaca y una mortalidad hospitalaria menor<sup>26</sup>. El mejor pronóstico a corto plazo podría sólo producirse en pacientes de edad avanzada. Existen algunos estudios discordantes que señalan que los pacientes con IAM sin onda Q tendrían una mortalidad hospitalaria superior a la de los infartos con onda Q<sup>43</sup>.

Dentro de los infartos sin Q, se han encontrado varios factores que confieren un peor pronóstico a corto plazo, como la presentación como depresión del segmento ST<sup>58</sup>, la persistencia durante la hospitalización de la depresión del segmento ST o la localización anterior frente a la inferior. Sin embargo, pese a la mejor evolución en la fase aguda, los infartos sin onda Q, suelen presentar más complicaciones durante la evolución posthospitalaria, particularmente a expensas de una incidencia muy superior de reinfartos, siendo la mortalidad a largo plazo similar a la del infarto con onda Q<sup>59</sup>.

Por tanto la mayor diferencia que presentan los infartos sin onda Q es que, bien porque la arteria coronaria ocluida se reperfunde más precozmente o bien porque presentan una notable circulación colateral, son de menor tamaño, motivo por el que presentan menos complicaciones en la fase aguda y una mortalidad inicial menor, pero son más inestables desde el punto de vista coronario, asociándose a una incidencia superior de reinfarto y una mortalidad tardía similar a la de los infartos con onda Q.

- Localización anterior frente a inferior: Los infartos de localización anterior presentan incidencias de complicaciones hospitalarias y de mortalidad superiores a los infartos de localización inferior tanto en los infartos con onda Q<sup>35</sup>, como sin onda Q.

Numerosos estudios señalan que la localización anterior se asocia, de modo independiente, a una mortalidad mayor a corto plazo<sup>45,49</sup>. Dado que la arteria coronaria descendente anterior suele irrigar una masa de miocardio mayor que la arteria coronaria derecha, la causa de la peor evolución puede deberse al mayor tamaño de los infartos anteriores. Sin embargo, en algunos estudios se ha observado peor pronóstico incluso tras ajustar para el tamaño del infarto<sup>56</sup>. Esto podría deberse a que ante un mismo infarto, por motivos físicos o genéticos, los infartos anteriores desarrollan más fácilmente expansión de la cicatriz ventricular y eventualmente aneurismas ventriculares, lo que podría producir que, por un lado, a igual territorio necrosado la función ventricular sea menor, y por otro lado aumente la incidencia de rotura de la pared libre ventricular.



- Afectación del ventrículo derecho: La presencia de afectación del ventrículo derecho se asocia en los pacientes con IAM inferior a una mayor mortalidad hospitalaria<sup>61</sup>. La necrosis del ventrículo derecho produce una disfunción diastólica y sistólica del ventrículo derecho que origina una disminución del volumen de eyección del ventrículo derecho lo que disminuye la precarga ventricular izquierda y produce una reducción secundaria de la presión y volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

Aunque los infartos inferiores con extensión a ventrículo derecho son de mayor tamaño ya que se producen por oclusiones más próximas de la arteria coronaria dominante, y que se asocian a una fracción de eyección ventricular izquierda menor, se ha demostrado que el infarto de ventrículo derecho se asocia a una mayor mortalidad hospitalaria independientemente de la función sistólica ventricular izquierda<sup>61</sup>.

- **Infartos de localización indeterminada:** Entendemos por infarto de localización indeterminada aquel que por presentar un electrocardiograma basal patológico, no permite evaluar los cambios de la repolarización o la aparición de ondas Q patológicas. Esto se produce por trastornos de la conducción, ya sea en el haz de His (principalmente por bloqueo de rama izquierda) o intraventriculares. También se produce cuando existe activación anormal, como en la estimulación ventricular por marcapasos o vías accesorias. Dentro de las alteraciones de la conducción, el peor pronóstico lo presentan los pacientes que tienen previamente bloqueos de rama alternantes y la asociación de bloqueo de rama derecha con hemibloqueo posterior. De entre los pacientes que desarrollan bloqueos de rama tras el IAM, el peor pronóstico lo tienen los que presentan bloqueos bifasciculares o bloqueo de rama izquierda<sup>47</sup>. El mecanismo por el que los infartos de localización indeterminada tienen peor pronóstico es desconocido.

### **Factores pronósticos evolutivos**

- **Insuficiencia cardíaca. Shock cardiogénico:** El factor pronóstico evolutivo más importante a corto plazo del IAM es la aparición de signos de insuficiencia ventricular izquierda independientemente de que estos sean evidenciados en la exploración física,<sup>24,26,35,45</sup> radiológica<sup>26</sup> o hemodinámica<sup>28</sup>. Generalmente son marcadores de una necrosis ventricular extensa, pero no siempre ya que, sobre todo tras la reperfusión coronaria, puede existir miocardio disfuncionante pero no necrosado (miocardio contundido) con capacidad para recuperar su función con normalidad.

La incidencia de shock cardiogénico en la fase aguda del infarto de miocardio oscila entre el 5 y el 15% y generalmente es consecuencia de necrosis miocárdica masiva o de una enfermedad coronaria severa que deteriora la función del territorio no infartado. Su mortalidad es superior al 80%, siendo el factor más fuertemente relacionado con la mortalidad en la fase aguda del IAM.

- Fibrilación Auricular: Algunos autores han señalado que la aparición de fibrilación auricular en el IAM predice una mortalidad precoz mayor<sup>35</sup>. Sería causada por isquemia auricular o por distensión aguda de la pared auricular secundaria a la elevación de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo por disfunción de este.

En general, parece ser un marcador de infartos de miocardio más extensos, aunque puede contribuir a empeorar la evolución al causar un aumento de la frecuencia cardíaca e incrementar el consumo miocárdico de oxígeno y al hacer perder la contracción auricular y disminuir la precarga auricular.

- Bloqueo Auriculoventricular (BAV): La aparición de BAV en la fase aguda del infarto se asocia a un peor pronóstico a corto plazo, tanto en los infartos de localización anterior como en los inferiores, sobre todo en los pacientes de edad avanzada y cuando se asocia a infarto de ventrículo derecho.

Los infartos en los que aparece BAV completo parecen ser mayores que los que no lo desarrollaron; el BAV completo puede producir bradicardia e hipotensión, causando un deterioro hemodinámico que compromete más la función

ventricular y agrava la situación clínica; además la descoordinación entre la contracción auricular y ventricular puede disminuir marcadamente el rendimiento funcional del ventrículo izquierdo.

- Arritmias ventriculares: La mortalidad hospitalaria de los pacientes que presentan al menos un episodio de alguna taquiarritmia ventricular parece ser superior que la de los que no la presentan<sup>62</sup>. Algunos autores han identificado la presencia de taquiarritmias en la fase aguda del infarto, sin distinguir el tipo o mecanismo como predictores independientes de mortalidad<sup>63</sup>. Clásicamente se ha señalado que la fibrilación ventricular primaria no modifica el pronóstico de los pacientes con IAM si logra ser revertida precozmente, antes de que produzca secuelas. Sin embargo, Volpi et al observaron en los pacientes incluidos en el estudio GISSI que los pacientes con fibrilación ventricular primaria tenían una mortalidad hospitalaria casi del doble que los que no la presentaron (el 10,8 frente al 5,9%) aunque no pudieron distinguir si esto era un marcador pronóstico o la causa directa de la muerte<sup>64</sup>.

Otros estudios han encontrado, por el contrario, que el peor pronóstico se asocia únicamente en los pacientes que tienen taquicardia o fibrilación ventricular secundaria<sup>62</sup>. Para estos autores, las taquiarritmias secundarias tienen peor pronóstico porque estos pacientes tienen infartos más extensos y peor función ventricular<sup>62</sup>.

Eldar et al no encontraron diferencias en la supervivencia hospitalaria de los pacientes con y sin taquicardia ventricular primaria; sin embargo, al dividirlos en

sostenidas o no sostenidas sí evidenciaron una tendencia a una mayor mortalidad entre los pacientes que presentaban taquicardia ventricular sostenida, relación claramente demostrada después por Mont<sup>65</sup> que señalaba la aparición de taquicardia ventricular monomórfica sostenida en las primeras 48 horas de evolución como un marcador de infarto más extenso y como un predictor independiente de mortalidad tardía.

Por tanto, la presencia de taquicardia o fibrilación ventricular en la fase aguda del IAM se asocia a un peor pronóstico porque suelen ser marcadores de un infarto más extenso y una disfunción ventricular izquierda más severa. Es posible que la fibrilación ventricular primaria se asocie a una mortalidad superior, pero todavía se desconoce si esta se produce porque es predictora o causa directa de la muerte.

En el postinfarto, la ectopía ventricular compleja, la baja variabilidad de la frecuencia cardíaca y los potenciales tardíos en el electrocardiograma con promediado de señales, también identifican a los individuos con mayor riesgo de problemas continuados.

- Isquemia miocárdica residual: Los pacientes que muestran signos o síntomas de isquemia durante la fase precoz de la evolución del IAM presentan una mortalidad precoz significativamente superior a los que no la presentan, ya sea como angina postinfarto<sup>68</sup> o como isquemia silente<sup>69</sup>.

Silva et al en un subgrupo de pacientes pertenecientes al estudio GISSI 2, de edad menor a 70 años y con un primer IAM tratado con estreptoquinasa, comunicaron que la presencia de isquemia residual (cambios del segmento ST o de

la onda T durante la monitorización electrocardiográfica continua en la fase aguda) era el único predictor seleccionado por un modelo escalonado de regresión logística de eventos cardíacos durante la hospitalización<sup>69</sup>. Resultados similares fueron obtenidos por Mahmarian et al mediante tomografía con emisión de fotón único (SPECT) con <sup>201</sup>Tl y adenosina realizada precozmente después del IAM<sup>70</sup>.

El mecanismo principal es la presencia de enfermedad coronaria más extensa, lo que provoca una menor respuesta contráctil del territorio no infartado (menor reserva funcional) y la posibilidad de aumentar la probabilidad de otras complicaciones como el reinfarto o las arritmias ventriculares. De hecho el número de arterias coronarias con lesiones que provocan estenosis de su luz superiores al 70% ha sido descrito como un predictor de mortalidad hospitalaria a corto y largo plazo.

## **VALORACION DE LA FUNCION VENTRICULAR.**

La clínica<sup>24,25,26</sup> es el principal elemento de valoración de la función ventricular postinfarto. Concretamente, el grado de deterioro hemodinámico en el momento del ingreso es el marcador más sencillo y sensible del pronóstico<sup>25,26,28</sup>. La radiografía simple de tórax<sup>26,27</sup> proporciona igualmente datos relacionados con el pronóstico, destacando especialmente la presencia de cardiomegalia.

La incapacidad para realizar más de 3 minutos de ejercicio según el protocolo de Bruce o el descenso de la tensión arterial durante el esfuerzo son igualmente parámetros de mala función ventricular y mal pronóstico.

### **Ecocardiografía.**

El ECO 2D con Doppler es una exploración sencilla que puede efectuarse a la cabecera del enfermo y repetirse las veces que sea necesario, tanto antes como después del alta hospitalaria. Además de su utilidad en el diagnóstico de las complicaciones mecánicas en la fase aguda del infarto, aporta información de interés sobre el estado de la función ventricular, global y segmentaria, expansión del miocardio infartado, dilatación aneurismática, grado de hipertrofia, presencia de trombosis intraventricular, derrame pericárdico, grado de recuperación del miocardio aturdido posttrombolisis y función diastólica mediante el uso del Doppler.

Por otro lado, el ECO de estrés, bien con ejercicio físico o farmacológico puede distinguir zonas de miocardio viable y de isquemia residual.

### **Ventriculografía isotópica.**

La ventriculografía isotópica constituye un útil instrumento no invasivo para determinar la función ventricular en reposo o durante el ejercicio<sup>71</sup>. Emplea albúmina o hematíes marcados con Tc<sup>99m</sup> para determinar la actividad del depósito sanguíneo. La proyección oblicua anterior izquierda, que evita la superposición de otras cámaras cardíacas, se emplea para análisis cuantitativo de la función ventricular izquierda. El reconocimiento de las anomalías segmentarias de la motilidad parietal sugiere la presencia de cardiopatía isquémica. El conocimiento de la función ventricular izquierda (fracción de eyección) es el mejor predictor de mortalidad tras un IAM.

### **Cateterismo cardíaco.**

La ventriculografía y coronariografía de contraste aportan datos anatómicos y funcionales de indudable interés pronóstico: número de vasos coronarios enfermos, grado de estenosis, presencia y grado de recanalización arterial, trombosis intracoronaria, circulación colateral, función ventricular global y segmentaria en reposo.

Sin embargo si la ventriculografía se hace en los primeros estadios de evolución de un IAM tratado con fibrinólisis eficaz, puede haber aturdimiento miocárdico de la zona reperfundida, con aquinesia reversible e hiperfunción compensadora del miocardio restante de tal manera que si se repite la exploración en una fase más tardía, la zona reperfundida presenta mayor contractilidad y el miocardio sano disminuye su



hiperfunción. De ello se deduce que la fracción de eyección medida precozmente es poco valorable ya que esta sujeta a cambios posteriores<sup>72</sup>.

Otro inconveniente de los estudios angiográficos es que no responden a la pregunta de si hay o no isquemia residual periinfarto ni tampoco responden a la pregunta de si una estenosis de otra arteria produce o no isquemia importante, ni cual es la capacidad funcional de ese enfermo, ni su potencial arritmogénico con el estrés.

Si bien algunos autores<sup>73</sup> han establecido grupos de riesgo postinfarto según el número de vasos enfermos y la fracción de eyección, otros<sup>74</sup> han comparado los datos del cateterismo con los de la ergometría y de la gammagrafía de estrés, encontrando que esta última prueba predice el riesgo postinfarto mejor que el cateterismo cardíaco.

Por tanto el cateterismo cardíaco no debe sustituir a las pruebas funcionales y debe reservarse para aquellos pacientes con algún signo de isquemia y está especialmente indicado cuando la isquemia es importante o no se controla con tratamiento médico, así como en grupos de riesgo especial (tipo de profesión, actividad física habitual importante, muerte súbita, antecedentes familiares o personales de riesgo importante).

### **METODOS DE DETECCION DE ISQUEMIA RESIDUAL.**

La identificación y cuantificación de la isquemia residual es uno de los objetivos prioritarios desde el momento en que se controlen los síntomas de la fase aguda del infarto.

Como hemos referido, puede ser debida a estenosis residual de la propia arteria responsable del infarto o a la presencia de enfermedad coronaria más extensa.

Los pacientes que presentan signos o síntomas de isquemia ya sea como angina postinfarto<sup>68</sup> o como isquemia silente<sup>69</sup>, presentan una mortalidad precoz significativamente superior.

### **Ergometría.**

Hasta hace pocos años se consideraba que el IAM constituía una contraindicación para hacer una ergometría. En la década de los 80 se empezaron a practicar ergometrías a los 15 días del comienzo del infarto y posteriormente a los 7 días e incluso a los 3 días<sup>75</sup>, sin que el riesgo se haya visto incrementado. El problema de una ergometría demasiado precoz es la escasa capacidad funcional del enfermo, que no permite alcanzar un esfuerzo adecuado para valoración de isquemia residual. En la mayoría de los hospitales españoles el enfermo es dado de alta a los 10-15 días y en ese momento se hace una ergometría submáxima del 85%.

Cuando el enfermo es dado de alta a los 7 días, se somete a una ergometría más limitada, con un protocolo modificado para alcanzar un nivel de esfuerzo determinado en más tiempo, por tanto de forma más gradual. Algunos estudios<sup>76</sup> han obtenido el mismo valor pronóstico con esta prueba limitada que con otra máxima efectuada a los 2 o 3 meses del infarto. La ventaja de la prueba precoz es que permite estratificar el riesgo precozmente. Puesto que la incidencia máxima de complicaciones ocurre en los

primeros meses después del infarto, es conveniente estudiar el riesgo antes de dar el alta al enfermo.

La prueba de esfuerzo (PE) la deben realizar todos aquellos pacientes que sean capaces de hacerla y no tengan contraindicaciones. La incapacidad o contraindicación de hacer una PE es uno de los factores de mayor valor pronóstico después del infarto. De hecho, los enfermos que no pueden o no deben hacerla son los que tienen edad avanzada, angina postinfarto, insuficiencia cardíaca, claudicación intermitente, arritmias graves y cualquier otro problema que merme su capacidad funcional. Todos estos factores por sí mismos ya condicionan un mal pronóstico.

La ergometría es el método de valoración de isquemia residual más utilizado después del IAM.

Los parámetros ergométricos que pronostican aumento del riesgo son los siguientes: angina típica, depresión del segmento ST, aumento inadecuado o reducción de la tensión arterial sistólica durante el esfuerzo, aumento inadecuado de la frecuencia cardíaca en ausencia de medicación, incapacidad de alcanzar un consumo energético de 4 METS, tiempo de esfuerzo menor de 6 minutos, arritmias ventriculares graves<sup>77</sup>. De modo que la ergometría nos informa sobre los tres factores que predicen el pronóstico: isquemia residual, función ventricular y arritmias.

La sensibilidad (56-81%) y especificidad (72-96%) de la prueba de esfuerzo dependerá de los criterios electrocardiográficos que se empleen para definir la respuesta normal (Fig. 6). La depresión del segmento ST horizontal o descendente

superior a 0,1 mv parece proporcionar el cociente óptimo de sensibilidad y especificidad en pacientes con segmentos normales en situación basal. En presencia de depresión del segmento ST en reposo puede considerarse anormal un descenso adicional de 0,1 mv.

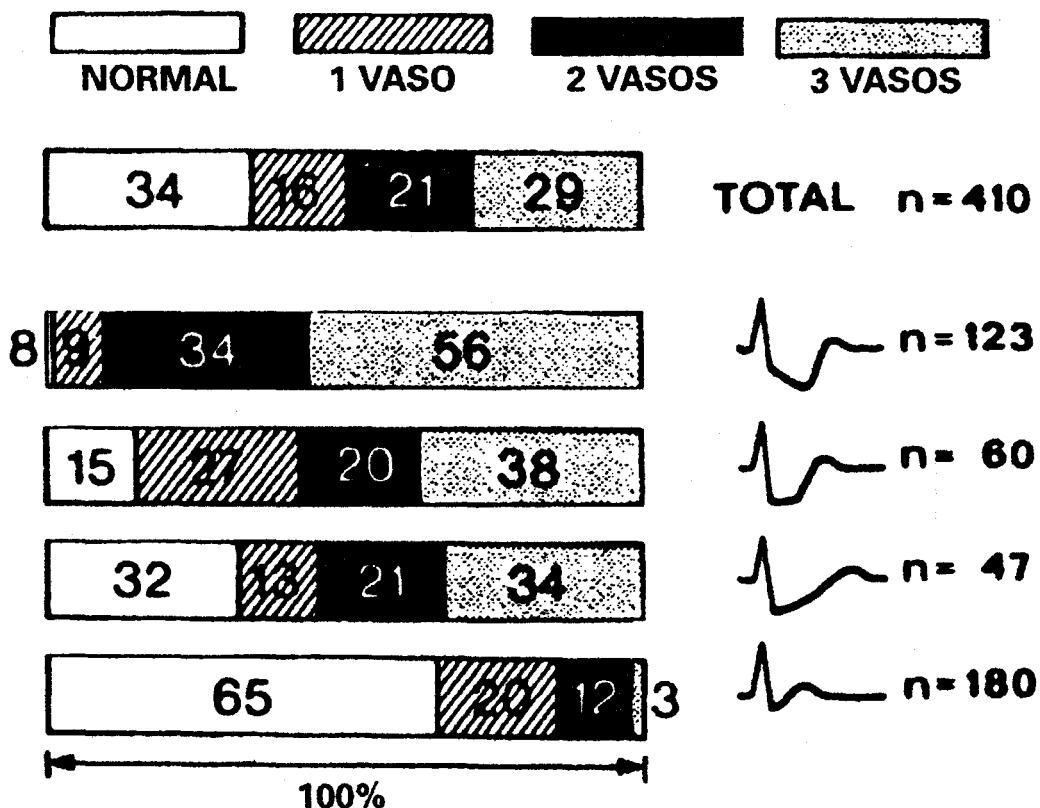


Fig. 6: Los cambios del segmento ST durante el ejercicio pueden progresar de normal a ascendente. De los pacientes con cambio descendente del segmento ST, el 95% tenían enfermedad coronaria multivaso (Gold schager N et al. Treadmill stress test and indicators of presence and severity of coronary artery disease. Ann Intern Med 1976; 86: 277-86).

Una depresión del segmento ST con un ascenso lento  $\geq$  a 0,2 mv después del punto J puede considerarse también anormal. La depresión del segmento ST en la prueba de esfuerzo no localiza la zona de isquemia de forma precisa<sup>78</sup>.

La elevación del segmento ST inducida por el ejercicio en la zona del infarto se piensa que guarda relación con disquinesia ventricular izquierda regional<sup>78</sup>, aunque hay estudios que la relacionan con isquemia miocárdica aguda<sup>79</sup>, estenosis residual mayor de la arteria responsable del infarto y miocardio viable.

Todos los cambios del segmento ST deben evaluarse en el contexto de las características basales, como hipertrofia ventricular izquierda, bloqueo de rama izquierda, presencia de preexcitación y fármacos como la digoxina que pueden ser causas potenciales de pruebas de esfuerzo falsamente positivas.

Otro dato relacionado con la existencia de isquemia residual es el desarrollo de ondas U negativas de nueva aparición con el ejercicio.

La interpretación de la ergometría debe efectuarse a la vista de un conjunto de parámetros<sup>77</sup>, de modo que resulta insuficiente la clasificación del resultado en positiva o negativa. Por ejemplo, una depresión de 1mm del ST al final del ejercicio en un enfermo con buena capacidad funcional y comportamiento normal de la frecuencia cardíaca y tensión arterial indica isquemia residual leve. Sin embargo, una depresión del segmento ST  $>$  2mm en las primeras etapas de ejercicio y la persistencia de los cambios del segmento ST ( $>$ 5 minutos) tras la recuperación es altamente sugestivo de afectación del tronco o enfermedad multivaso.

Los tipos de depresión del segmento ST también tienen implicaciones pronósticas: así, los pacientes con depresión descendente del segmento ST tienen con mayor frecuencia afectación del tronco o multivaso, mientras que los enfermos con cambios del segmento ST rápidamente ascendente, tienen con mayor frecuencia arterias coronarias normales.

Las complicaciones importantes de la prueba de esfuerzo son infrecuentes. La mortalidad es menor al 1 por 10.000, el riesgo de infarto es inferior al 1 por 1.000 y la taquicardia ventricular mantenida es inferior al 1 por 5.000. Pueden presentarse complicaciones mayores, como fibrilación auricular o taquicardia por reentrada en el nodo AV, por lo general, autolimitadas. El desarrollo de ectopia ventricular compleja es indicación de finalización de la prueba de esfuerzo.

### **Ecocardiografía:**

- **De esfuerzo:** La ecocardiografía puede combinarse con el ejercicio físico empleando una cinta sin fin o una bicicleta. Las técnicas digitales permiten la observación de las imágenes ecocardiográficas sistólicas y diastólicas en forma de “asa de cine”. Los sitios que proporcionan unas imágenes ecocardiográficas basales claras se marcan de forma que las imágenes puedan obtenerse rápidamente tras el ejercicio. El objetivo es comparar la motilidad parietal ventricular izquierda antes e inmediatamente después del ejercicio. El retraso en obtener las imágenes postejercicio o la recuperación rápida de la función ventricular izquierda da lugar a un estudio falso negativo.

Al igual que sucede con las técnicas isotópicas, la sensibilidad de la prueba es más elevada en pacientes con enfermedad multivaso o antecedentes de infarto de miocardio. Roger y cols<sup>80</sup>, han descrito una sensibilidad del 73% empleando ecocardiografía de esfuerzo para la detección de enfermedad multivaso.

Algunos autores<sup>78</sup> muestran que la isquemia miocárdica residual en una zona de infarto de miocardio se detecta mejor mediante la perfusión miocárdica durante el esfuerzo que por la ecocardiografía de esfuerzo.

- De estrés farmacológico: El ecocardiograma puede emplearse también tras la vasodilatación farmacológica. Aunque la isquemia clínica reflejada en dolor torácico o cambios del ECG de superficie tiene lugar en menos de un 30% de los pacientes tras **DIPIRIDAMOL**, la mayoría de los enfermos que tienen datos de anomalías transitorias de perfusión en las imágenes con Talio 201, también tienen anomalías transitorias de la motilidad parietal en el ecocardiograma. Debido a que la demanda miocárdica no se modifica tras dipiridamol el mecanismo de isquemia es más probablemente el resultado de redistribución del flujo sanguíneo debido a robo arterial coronario. En la última década, numerosos investigadores han realizado estudios de ecocardiografía con dipiridamol<sup>81</sup>, mostrando una sensibilidad y especificidad global de 90% y 70% respectivamente, comparable a la de los estudios con Talio.

También se ha empleado la **ADENOSINA** por algunos investigadores con resultados similares<sup>82</sup>.



En un estudio comparativo reciente de ejercicio, estimulación auricular transesofágica y ecocardiograma con dipiridamol han observado una sensibilidad más elevada del eco de esfuerzo, de un 89% frente a un 83% y 43% para la estimulación auricular y el dipiridamol, respectivamente<sup>83</sup>.

Basándose en este estudio, debe considerarse el ecocardiograma de esfuerzo como la modalidad de estrés de elección, reservándose las pruebas de estrés farmacológico para pacientes que no pueden realizar un ejercicio adecuado.

La **DOBUTAMINA** se acerca más a los efectos fisiológicos del ejercicio. Una respuesta anormal al estrés es la aparición de una anomalía nueva de la motilidad parietal o el empeoramiento de una preexistente durante la infusión del fármaco. La sensibilidad del eco dobutamina oscila entre un 72% y un 95%, y la especificidad entre un 60% y un 95%, para la detección de cardiopatía isquémica en general aumentando la sensibilidad en pacientes con IAM previo y enfermedad multivaso. La dobutamina aumenta la demanda de O<sub>2</sub> mientras que la adenosina y el dipiridamol reducen el aporte mediante robo coronario<sup>78</sup>.

Un estudio reciente<sup>84</sup> que incluyó a 40 pacientes comunicó una sensibilidad más alta para la ecocardiografía con dobutamina que para la realizada con adenosina o dipiridamol, aunque con menor especificidad.

Aunque la ecocardiografía de estrés es una exploración atractiva, la realidad es que existe una gran discrepancia intra e interobservador en los resultados obtenidos, ya

que resulta difícil tanto la adquisición de imágenes como su interpretación durante el estrés.

Solamente después de una dilatada experiencia con este tipo de imagen se puede estar en condiciones de obtener resultados fiables.

### **Imágenes nucleares.**

- **Talio 201**: En pacientes con anomalías basales del segmento ST, bloqueo de rama, hipertrofia ventricular izquierda, preexcitación o tratamiento con digital, la aparición de depresión del segmento ST durante el ejercicio no representa necesariamente isquemia, ni la ausencia de tales cambios descarta la presencia de isquemia en muchos individuos. Por otro lado, los cambios del segmento ST tienen lugar relativamente tarde en el proceso isquémico de manera que las diferencias en la perfusión miocárdica en áreas irrigadas por arterias normales y enfermas y los cambios en la función sistólica y diastólica preceden a las manifestaciones electrocardiográficas de isquemia. Por tanto, las modalidades de imagen con Talio, que permiten evaluación del flujo sanguíneo coronario, o la angiografía radioisotópica (ARI), que muestra la función miocárdica, demostrarán la isquemia antes de que existan evidencias electrocardiográficas o angina. Así la edición de las modalidades de imagen da lugar a una mejor sensibilidad de la PE.

Las imágenes con Talio permiten la detección de diferencias regionales de la perfusión miocárdica. El acúmulo miocárdico inicial de Talio 201 es proporcional al flujo sanguíneo miocárdico durante el primer paso del trazador a través de la

circulación coronaria. El tejido miocárdico que ha sufrido un daño irreversible no puede concentrar Talio intracelularmente.

El Talio está en equilibrio con el depósito sanguíneo, de forma que el lavado del Talio es más rápido a partir de las regiones de concentraciones más elevadas que de las regiones con concentraciones inferiores. Como consecuencia de este intercambio, los defectos iniciales parecen llenarse (o redistribuir) en las imágenes tardías 3 a 5 horas más tarde, indicando la presencia de isquemia miocárdica. Las regiones con defectos persistentes sin redistribución identifican áreas de tejido severamente isquémico o infartado. Los recientes avances en técnicas de imagen, como la gammagrafía con tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPEC), la cuantificación de las imágenes de SPECT, y las imágenes de perfusión junto con estrés farmacológico por dipiridamol, adenosina o dobutamina han contribuido a una detección más exacta de la isquemia.

En los pacientes postIAM, se observa un segmento hipoperfundido en las imágenes de estrés y retrasadas (defecto fijo) en la zona del IAM, con una sensibilidad del 99%. Asimismo, la gammagrafía con Talio puede detectar isquemia residual a distancia en pacientes con IAM y la existencia de miocardio viable (defectos no fijos).

Con la gammagrafía con Talio durante el ejercicio se obtienen los datos de la ergometría convencional y además los datos propios de la gammagrafía, lo cual permite cuantificar y localizar tanto la necrosis como la isquemia. En presencia de enfermedad de varios vasos, la gammagrafía detecta cual es la estenosis que produce isquemia residual más importante y por tanto puede ser de gran ayuda para decidir en

qué arteria se debe hacer la angioplastia. En caso de enfermedad de un solo vaso después del infarto, la gammagrafía detecta si hay necrosis aislada o si esta se acompaña de isquemia residual postinfarto. Por tanto el valor pronóstico de la gammagrafía con Talio durante el ejercicio es superior a la de la ergometría convencional<sup>74</sup> (Fig. 7).

Si se repite la adquisición de imágenes en reposo, aumenta la sensibilidad de esta técnica para la identificación de miocardio viable<sup>85</sup>.

El Talio 201 durante el ejercicio identifica qué pacientes tienen mayor riesgo de eventos cardíacos subsiguientes; las imágenes de Talio de alto riesgo se caracterizan por múltiples defectos de perfusión, un aumento de la captación de talio pulmonar y dilatación ventricular izquierda transitoria inmediatamente después del ejercicio. En un estudio, Gibson y cols, hallaron que este patrón de alto riesgo es un mejor predictor de eventos cardíacos adversos que los hallazgos ECG en la cinta sin fin o la angiografía coronaria.

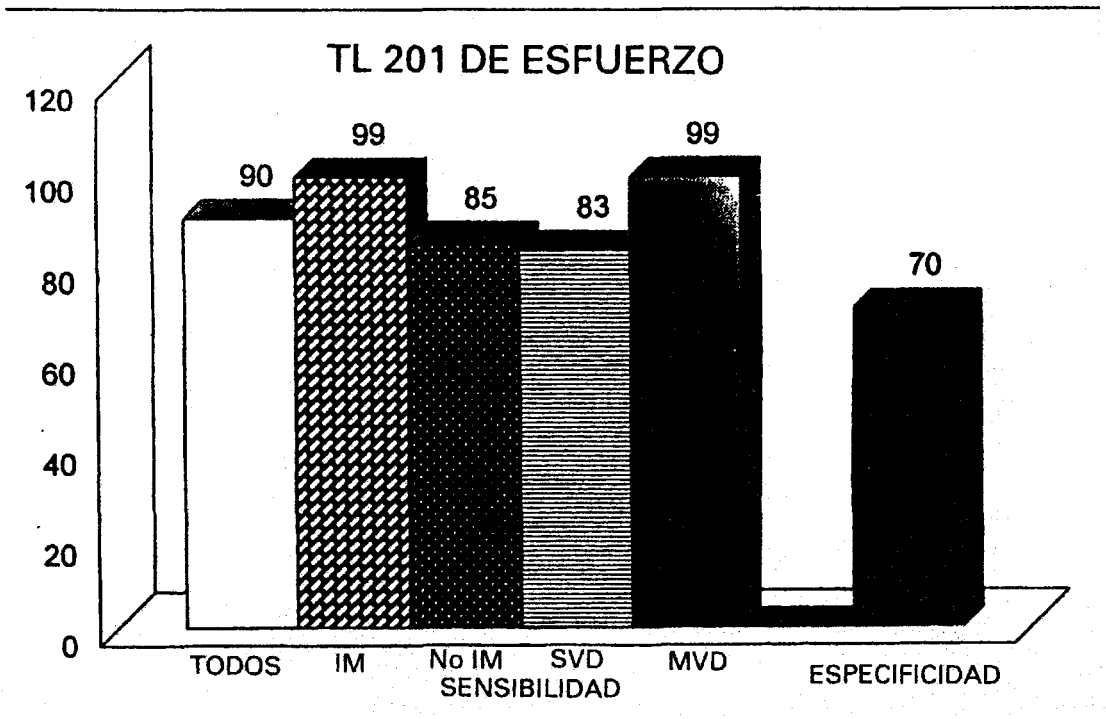


Fig. 7: Sensibilidad y especificidad del talio 201 de esfuerzo. Como se muestra la sensibilidad es una función de la existencia de infarto de miocardio previo (IM) y la presencia de enfermedad de un solo vaso (SVD) o multivaso (MVD).

Los defectos de captación pulmonar pueden ser consecuencia de artefactos de atenuación por las mamas superimpuestas (anterior y septal), por un diafragma elevado (inferior) y por un gran depósito sanguíneo del ventrículo derecho superimpuesto (inferior).

- Imágenes de perfusión miocárdica farmacológica: Debido a incapacidad física, hasta un 30% de los pacientes remitidos para evaluación de dolor torácico son incapaces de realizar una PE con ejercicio adecuado. En estos pacientes, pueden realizarse imágenes con talio con provocación farmacológica.

El **DIPIRIDAMOL** es el vasodilatador coronario más estudiado, actúa inhibiendo la recaptación celular de adenosina (vasodilatador coronario potente). En arterias coronarias normales, el dipiridamol aumenta el flujo sanguíneo de 3 a 5 veces sobre la situación basal en el lecho miocárdico dependiente. En arterias estenóticas, el lecho coronario no se vasodilata en la misma magnitud. Esto da lugar a una distribución diferencial de talio con concentraciones más elevadas en áreas de perfusión normal y concentraciones más bajas en áreas irrigadas por arterias coronarias enfermas.

Los efectos colaterales del dipiridamol son frecuentes, presentando hasta un 50% de los pacientes algunos síntomas, que por lo general son poco importantes, como náuseas, vómitos, mareo y enrojecimiento facial. De un 20% a un 30% de los pacientes pueden presentar dolor torácico, pero los cambios del segmento ST en el ECG son menos frecuentes.

Los derivados de la metilxantina, como la aminofilina o cafeína, revierten rápidamente los efectos del dipiridamol.

La **ADENOSINA** se emplea como alternativa al dipiridamol en algunos laboratorios. Es el vasodilatador a través del que trabaja el dipiridamol, por tanto los efectos colaterales son similares a los del dipiridamol; la adenosina bloquea también la conducción en el nodo AV dando lugar a bloqueos transitorios en un 1%-4% de los pacientes. Debido a su hemivida más breve, raramente es necesario administrar aminofilina para revertir sus efectos colaterales. Las desventajas de la adenosina son el mayor número de efectos colaterales, aunque transitorios, y su coste.

La sensibilidad y especificidad del dipiridamol o imágenes de talio adenosina son comparables a las de las imágenes de talio con el ejercicio, con un 90% y un 70% respectivamente para la detección de isquemia en general, cifras que aumentan en los pacientes con enfermedad multivaso o postinfarto.

Actualmente, la mayor parte de los laboratorios emplean 140 microgramos/kg por minuto de adenosina intravenosa durante un total de seis minutos, con inyección de talio a los tres minutos.

El dipiridamol y la adenosina están contraindicadas en pacientes con asma y broncoespasmo. Tampoco pueden emplearse en pacientes que han tomado recientemente teofilina o cafeína que antagonizan los efectos de los receptores de adenosina, evitando la vasodilatación. En estos pacientes, pueden emplearse imágenes de estrés con dobutamina y talio 201.

La **DOBUTAMINA** es una catecolamina sintética con efectos beta 1 adrenérgicos y con menos efectos sobre receptores beta 2 y alfa 1. Incrementa la frecuencia cardíaca, tensión arterial, la contractilidad y el gasto cardíaco, lo que aumenta el consumo de O<sub>2</sub>.

La infusión de dobutamina se comienza de 4 a 5 microgramos/kg por minuto y se incrementa en 10 microgramos/kg por minuto hasta alcanzar 40 microgramos/kg por minuto. El talio se inyecta durante la máxima infusión de dobutamina, obteniéndose entonces las imágenes de estrés. La infusión finaliza si el paciente alcanza el 85% de la frecuencia predeterminada para su edad, por llegar a la infusión máxima, por arritmias, cuando hay depresión del segmento ST  $\geq$  2mm o efectos colaterales importantes. Se obtienen imágenes de redistribución de 3 a 4 horas más tarde. En algunos centros, se administra atropina adicional para aumentar la frecuencia cardíaca.

Los efectos colaterales no cardíacos de la dobutamina son náuseas, ansiedad y cefaleas en el 25% de los pacientes. Hasta en un 20% de los pacientes aparecen síntomas cardíacos como angina y arritmias en hasta un 35%<sup>86</sup> (los más frecuentes son las extrasístoles ventriculares, pero se ha descrito taquicardia ventricular de un 3% a un 4% de los pacientes y fibrilación auricular en menos del 1%).

Los efectos colaterales de la dobutamina pueden revertirse fácilmente administrando esmolol y nitroglicerina.



Hayes et al<sup>86</sup> comunicaron una sensibilidad y especificidad de 87% y 90% para la detección de isquemia usando imágenes de talio con dobutamina. Por tanto, la dobutamina representa en la actualidad una alternativa razonable para pacientes que no pueden realizar ejercicio adecuado. La PE con dobutamina se realiza más frecuentemente con ecocardiografía bidimensional.

• Imágenes con Tecnecio 99m: El tecnecio 99m ( $Tc^{99m}$ ) sestamibi tiene propiedades físicas más adecuadas para las imágenes con gammacámara y es, en la actualidad, la alternativa más frecuentemente empleada a las imágenes con talio 201. Al igual que éste, el  $Tc^{99m}$  se distribuye en el miocardio en proporción al flujo sanguíneo, pero a diferencia del talio 201, puede inyectarse en cuantías más altas, y existe una redistribución mínima, que conduce a una densidad más elevada de cuentas, dando como consecuencia imágenes mejores. Como el  $Tc^{99m}$  no se redistribuye, los pacientes deben recibir inyecciones separadas de este agente, en reposo y tras el estrés, con 1 a 2 días de intervalo, para detectar isquemia miocárdica. La sensibilidad y especificidad del  $Tc^{99m}$  es comparable a la de las imágenes con talio, siendo el 90% y 93% respectivamente<sup>87</sup>. Al igual que sucede con las imágenes de talio, la identificación exacta de un vaso enfermo concreto es más baja, siendo 74%, 91% y 74% para afecciones de la arteria descendente anterior, circunfleja y coronaria derecha respectivamente.

Debido a la dosis más elevada de  $Tc^{99m}$ , pueden emplearse las técnicas de primer paso para evaluar la función miocárdica en reposo o con el ejercicio. Basándose en la evidencia disponible, el papel del Tc sestamibi en la detección de la isquemia no está

bien definido; por tanto el talio 201 sigue siendo el isótopo más importante para la detección de cardiopatía isquémica<sup>78</sup>.

- Ventriculografía isotópica de esfuerzo: La ventriculografía isotópica puede realizarse fácilmente durante el ejercicio o con estrés farmacológico, empleando la proyección oblicua anterior izquierda para la detección de isquemia miocárdica. Tras obtener imágenes en reposo, los pacientes comienzan a realizar ejercicio por estadios de 3 minutos, obteniéndose datos durante los dos últimos minutos de cada estadio. Además del ECG de esfuerzo, esta técnica proporciona información sobre la fracción de eyección ventricular izquierda y derecha y sobre la motilidad parietal regional en reposo, en diferentes estadios de estrés miocárdico y durante la recuperación tras el ejercicio.

Después del infarto también tiene interés la evaluación de las alteraciones segmentarias de la contractilidad y su respuesta al ejercicio. La mejoría de la contractilidad de un segmento necrótico indica viabilidad miocárdica y el empeoramiento de la contractilidad de un segmento normal indica isquemia.

La ventriculografía isotópica durante el ejercicio tiene una más alta sensibilidad (86%) que el ECG de esfuerzo (58%), aunque una menor especificidad (79% frente a 91%) para la detección de cardiopatía isquémica<sup>88</sup>. Pocos estudios han comparado el talio de ejercicio con la ventriculografía de esfuerzo y han encontrado que esta última es ligeramente más sensible (90% frente a 84%) pero ligeramente menos específica (84% frente a 95%) para la detección de cardiopatía isquémica<sup>89</sup>.

Los pacientes con reducción en la fracción de eyección durante el esfuerzo, que desarrollan una carga de trabajo baja y presentan depresión significativa del segmento ST constituyen un grupo de alto riesgo.

Esta prueba pocas veces se utiliza para detectar isquemia residual tras un infarto

### **Pruebas de estrés con estimulación auricular.**

Se emplea estimulación auricular o transesofágica a frecuencias crecientes. Puede combinarse con técnicas de imagen. Requiere poca colaboración del paciente, aunque la sensibilidad de la prueba es inferior a la de la PE.

En la práctica clínica habitual no se utiliza este método para detectar isquemia residual.

### **Tomografía de emisión de positrones (PET)**

La PET detecta viabilidad miocárdica mediante la evaluación de la actividad metabólica. Suele emplearse para ello F-18 deoxiglucosa, que es captada preferentemente por el miocardio isquémico cuando el sujeto está en ayunas. La disminución del flujo sanguíneo con metabolismo preservado es un índice de miocardio viable en riesgo, y predice mejoría de la contractilidad tras revascularización. Con estos estudios se puede determinar la existencia de miocardio viable con una sensibilidad mayor que la que ofrece el talio convencional<sup>90</sup>, pero aún no se ha demostrado que la PET sea más fiable que la reinyección de talio. Puesto que

la PET resulta excesivamente cara y no está al alcance de la mayoría de los hospitales, de momento es preferible obtener el máximo rendimiento posible de la gammagrafía.

### **Registro ambulatorio del ECG (HOLTER).**

La aplicación de la monitorización ambulatoria del ECG para la detección de isquemia miocárdica (Fig 8) es más reciente que su empleo en la detección de arritmias.

Un valor adicional es la posibilidad de determinar el tiempo total de isquemia a lo largo de 24 horas (carga isquémica total) y la eficacia del tratamiento antisquémico en episodios de isquemia tanto clínicos como asintomáticos.

Con la mejoría de la tecnología de los monitores ambulatorios de ECG con rangos de frecuencia de 0,05 a 100 Hz, podemos en la actualidad, medir de forma exacta la desviación del segmento ST.

El segmento ST puede verse alterado por factores diferentes de la isquemia; por tanto, cuando se interpreta el Holter, debe uno ser consciente de las causas de falsos positivos o negativos<sup>91</sup>.

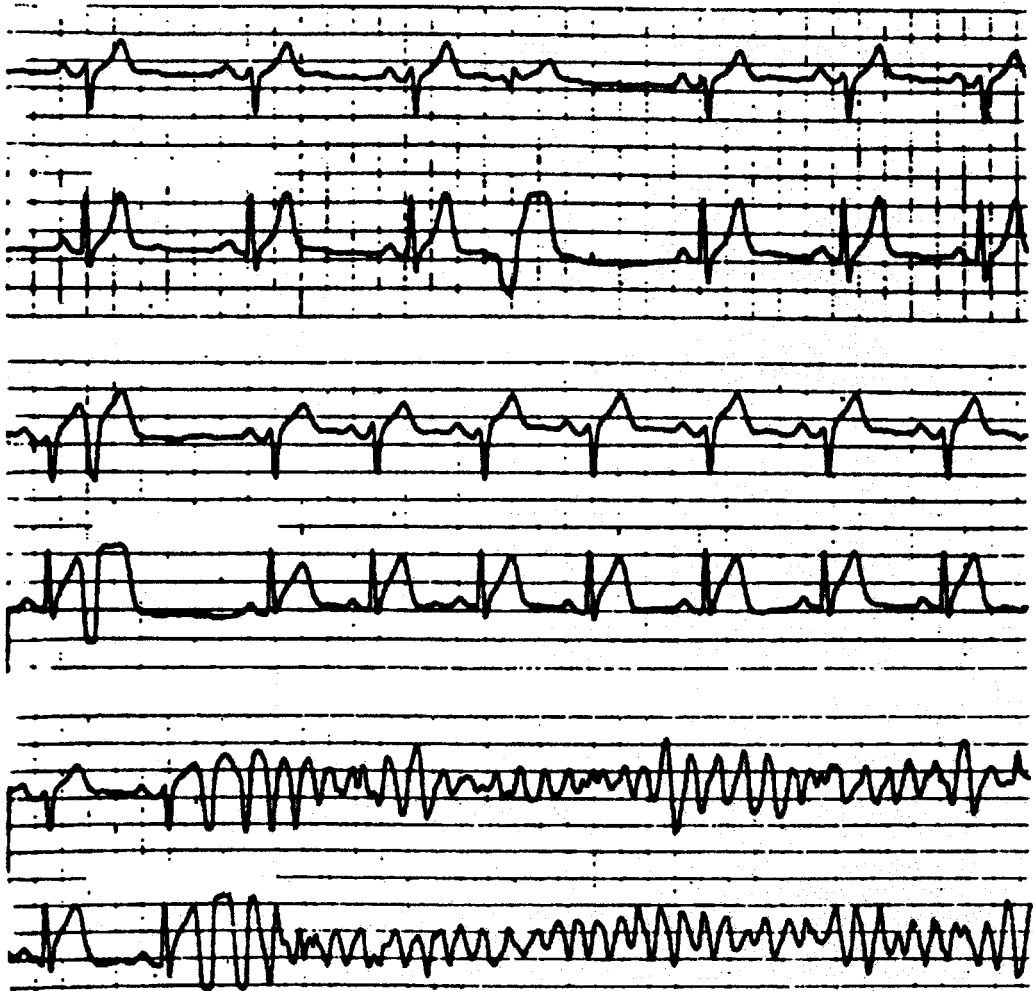


Fig. 8: Registro de Holter de un paciente que muestra elevación isquémica del segmento ST antes del desarrollo de fibrilación ventricular.

La técnica Holter, su utilidad en la detección de isquemia y su importancia pronóstica la abordaremos posteriormente.

---

**ESQUEMA ACTUAL DE ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO.**

1. Valoración de la historia clínica, complicaciones de la fase aguda del infarto y estudio de la función ventricular mediante ecocardiografía bidimensional antes del alta.
2. Práctica de PE a todo infarto no complicado y sin contraindicaciones para esta prueba. Valoración del riesgo de acuerdo con la presencia de isquemia, arritmias ventriculares o signos de disfunción con el esfuerzo.
3. Eco de estrés (esfuerzo o farmacológico) en caso de ergometría de resultado dudoso o alteraciones del ECG que impidan su valoración. A partir de estudios bien diseñados con comparación bilateral se muestra que la ecocardiografía de estrés y las imágenes isotópicas de estrés proporcionan niveles comparables para la detección de isquemia. En realidad, se ha demostrado que el Eco de estrés es más específico e igual de sensible, presentando un valor predictivo más elevado.

Cuando sea factible, el Eco de estrés tiene, mejor relación coste-efectividad que los estudios isotópicos.

4. Gammagrafía de esfuerzo (ejercicio físico), en los mismos supuestos que el Eco de estrés. Gammagrafía con estrés farmacológico a los enfermos que no pueden hacer ejercicio físico por problemas extracardíacos. La ventriculografía isotópica se hará en lugar de la gammagrafía con talio en laboratorios cuya experiencia con esta técnica sea superior a la del talio.

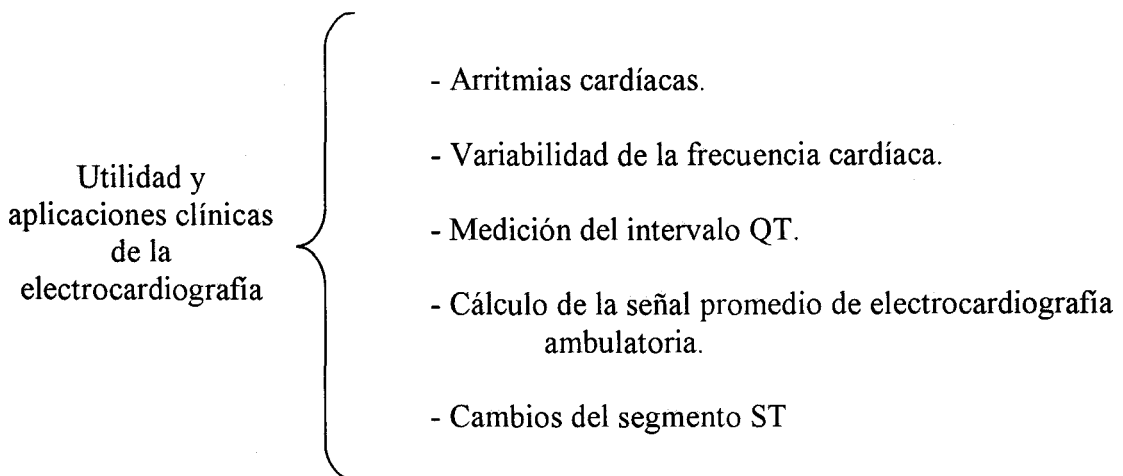
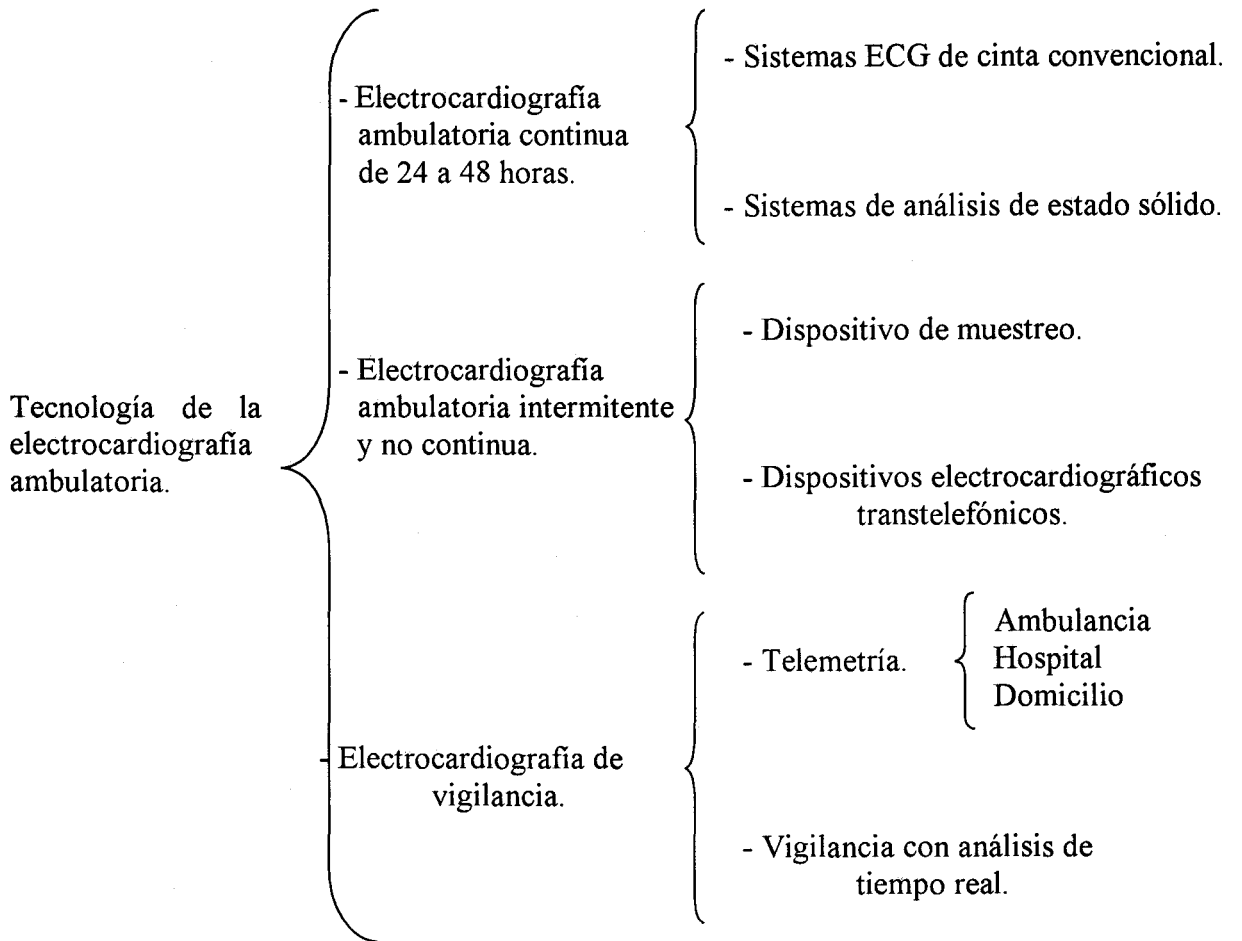
5. Monitorización ECG de Holter a los que tienen signos de insuficiencia cardíaca o arritmias ventriculares graves, con objeto de detectar isquemia residual en reposo.
  
6. Cateterismo cardíaco a los enfermos de alto riesgo que puedan beneficiarse de la revascularización miocárdica de acuerdo con los estudios previamente mencionados.



## **ELECTROCARDIOGRAFÍA HOLTER**

La electrocardiografía (ECG) ambulatoria (Holter)<sup>92</sup> es una prueba sin penetración corporal ampliamente usada para valorar anomalías electrocardiográficas en enfermos que tienen diversos estados de cardiopatía. La utilidad clínica del registro ECG ambulatorio yace en su capacidad para examinar de manera continua a un paciente durante un período prolongado, lo que permite actividad ambulatoria del individuo y facilita el examen electrocardiográfico nocturno y diurno de un sujeto en un ambiente cambiante. El registro es una relación de fenómenos pasados que permite el análisis detallado de cambios electrocardiográficos dinámicos y transitorios; sin embargo, en la actualidad hay tecnología que permite vigilancia continua en línea<sup>93</sup>. En diversos estudios clínicos se ha demostrado la sensibilidad aumentada del ECG ambulatorio, en comparación con otras pruebas electrocardiográficas para detectar arritmias cardíacas. Igualmente, el electrocardiograma ambulatorio continuo parece ideal para estudiar la variabilidad de la frecuencia cardíaca, que está surgiendo como un parámetro electrocardiográfico de importancia diagnóstica y pronóstica.

Además el ECG ambulatorio es un recurso útil para evaluar isquemia miocárdica, sintomática o silenciosa, al permitir una valoración de los cambios electrocardiográficos del segmento ST que ocurren durante episodios de isquemia miocárdica. En fecha más reciente, el ECG ambulatorio se ha utilizado de modo innovador para examinar el electrocardiograma de señal promedio, de resolución alta, amplificado y revelar cambios del intervalo QT con el tiempo. Así, la disciplina electrocardiográfica del ECG ambulatorio está en evolución continua, tanto en su tecnología como en sus aplicaciones clínicas.



## **TECNOLOGIA DE LA ELECTROCARDIOGRAFIA AMBULATORIA**

### **Electrocardiografía ambulatoria continua de 24 a 48 horas**

El ECG continuo (24 a 48 horas) se obtiene tecnológicamente por medio de: 1) un registro (Holter) en cinta convencional y sistemas de instrumentación de reproducción apropiados; 2) con tecnología de estado sólido con el uso de una microcomputadora de análisis de tiempo real y almacenamiento de memoria; y 3) almacenamiento de estado sólido con métodos de revisión al completar el examen.

- Sistemas electrocardiográficos de cinta convencional: El sistema ECG ambulatorio convencional se define como una cinta continua que registra todos los datos electrocardiográficos durante un mínimo de 24 ó 48 horas y su análisis de reproducción. Esta tecnología utiliza un registrador de cinta electromagnética, pequeño, ligero y operado con baterías, que registra a partir de vibraciones bipolares, dos o tres canales de datos electrocardiográficos en una cassette de cinta magnética, de una bobina a otra o microcasete. Los registradores actuales tienen marcadores de fenómenos, activados por el paciente, y marcadores de tiempo y varían desde el tamaño de un libro pequeño hasta el de una cajetilla de cigarrillos. Después del examen del enfermo, los casetes, las bobinas, o las microcasetes de cintas magnéticas se analizan con un sistema de instrumentos de reproducción que demandan interacción del operador con un analizador de arritmias, una calculadora del segmento ST, análisis del intervalo RR, calculadora de promedio de señal y diversos despliegues de detección y revisión audiovisuales. Se requieren grados variables de interacción del operador para identificar cualitativamente y cuantificar con precisión

datos electrocardiográficos y presentar impresiones tabulares, de tendencias y de tiempo real, de fenómenos electrocardiográficos. (Fig. 9).

• Sistemas de análisis de estado sólido: Los sistemas de ECG ambulatorio de estado sólido (Fig. 10 y 11) se originaron a partir de la capacidad de almacenamiento de memoria electrónica en “chips” y microprocesadores, y al principio se introdujeron para electrocardiografía ambulatoria como dispositivos de *análisis de tiempo real*<sup>93</sup>. Estos instrumentos ECG ambulatorios constan de una microcomputadora pequeña, ligera y operada por baterías que analiza datos en línea y registra el ECG ambulatorio, y de un generador de informes que recibe los datos del registrador de análisis de tiempo real y permiten la edición, generación de resultados análogos y gráficos en copia, así como almacenamiento y recuperación de datos (Fig. 10). Típicamente dicha instrumentación también valora de modo continuo dos o tres canales de datos electrocardiográficos a partir de derivaciones bipolares durante 24 horas. Esta tecnología continua examina datos del ECG ambulatorio conforme ocurren, latido por latido (es decir, durante tiempo real), para establecer diversos diagnósticos de análisis de decisión dentro de la capacidad del algoritmo de la microcomputadora específica. Si bien esta técnica examina datos electrocardiográficos de modo continuo, debido a las restricciones de los métodos de almacenamiento de datos en algunas de esas microcomputadoras, muchos sistemas solo pueden registrar y documentar ejemplos electrocardiográficos seleccionados<sup>93</sup>.

En fecha más reciente (desde 1986), en muchos sistemas se han creado técnicas innovadoras de compresión de datos que permiten almacenar todos los complejos electrocardiográficos que ocurren durante un examen continuo de 24 horas. Esto se hace posible al utilizar técnicas de compresión de datos que reducen la tasa de muestreo digital

de una señal electrocardiográfica (por lo general desde 256 hasta 128 Hz) por un factor de dos a cuatro (a 32 ó 64 Hz) para almacenamiento. Más tarde, cuando se recuerdan los datos, las técnicas de computadora de reproducción recrean esas formas de onda abreviadas para reproducir datos electrocardiográficos continuos de “descubrimiento total” almacenados. Todavía no se establece por completo si con estas técnicas se pierden datos electrocardiográficos importantes. En tanto se cita que la principal ventaja de la tecnología de análisis de tiempo real es el preprocesamiento de datos electrocardiográficos (lo cual hace que estén disponibles de inmediato al finalizar el examen), las principales desventajas de estos sistemas son: 1) falta de almacenamiento continuo de todos los datos electrocardiográficos para análisis y verificación subsecuentes en algunos instrumentos y 2) la documentación reciente de que independientemente de la excelente precisión del algoritmo de análisis de tiempo real a juzgar por bases de datos confiables, los artefactos introducidos durante el ECG ambulatorio de 24 horas requieren alguna forma de interacción limitada con el operador para alcanzar exactitud óptima práctica. Algunos sistemas de instrumentos de análisis de tiempo real están equipados con diversos sistemas de “aviso” que alertan al enfermo respecto a fenómenos electrocardiográficos específicos (p. ej. taquicardia ventricular mantenida) mediante vigilancia continua para permitir solicitar ayuda médica temprana.

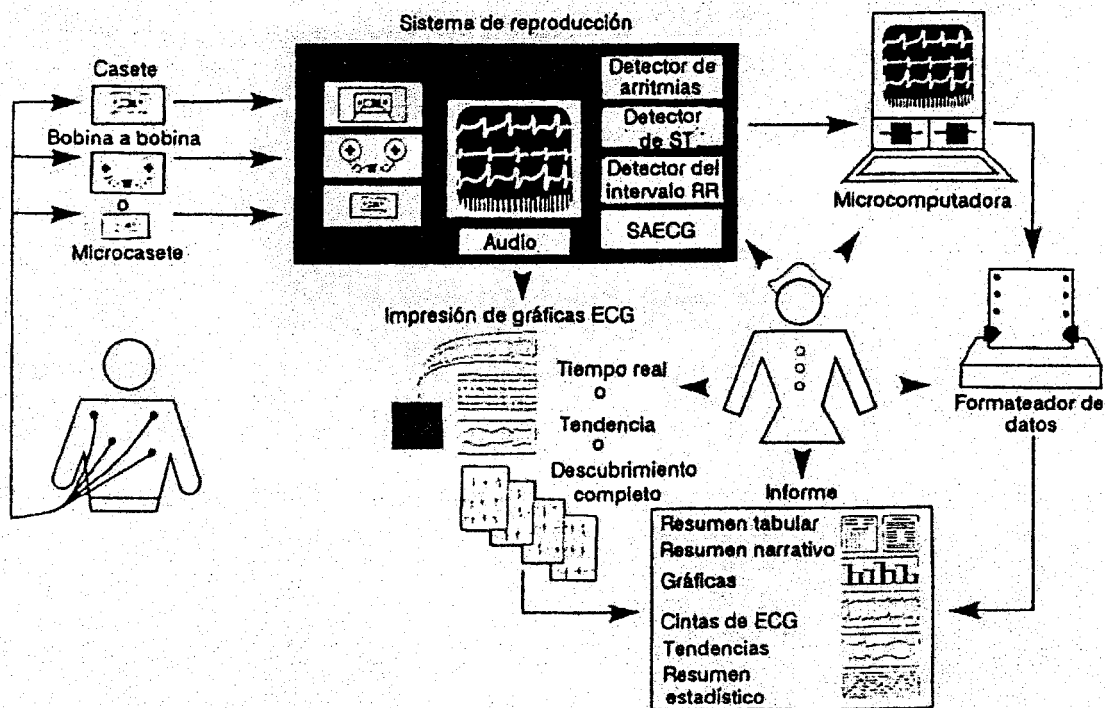


Fig. 9: Componentes de un sistema de instrumento Holter de ECG ambulatorio de cinta convencional

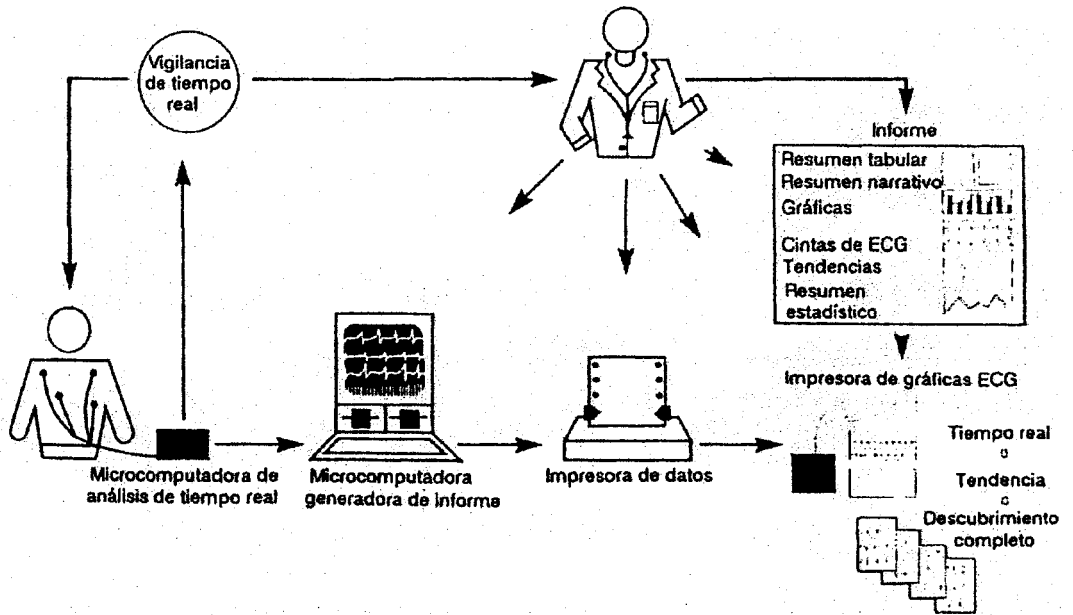


Fig. 10: Componentes de un sistema de instrumento de microcomputadora de ECG ambulatorio de análisis de tiempo real de estado sólido

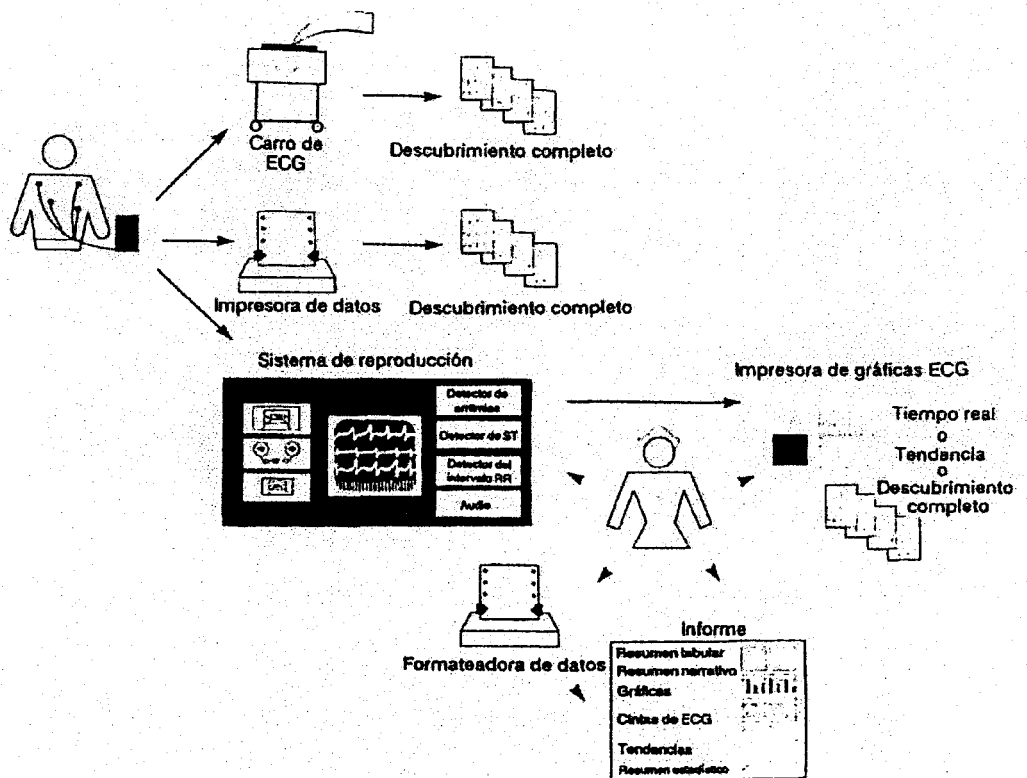


Fig. 11: Aplicaciones de un registrador de almacenamiento de estado sólido para ECG ambulatorio

Otro avance reciente de la tecnología de estado sólido adoptado por los fabricantes de instrumentos electrocardiográficos es el registrador de *almacenamiento de estado sólido* con métodos de revisión al completar el examen. Estos instrumentos usan un registrador de almacenamiento de 11 a 15 megabytes, capaz de almacenar dos canales de ECG ambulatorio continuo durante un periodo de 24 horas. Esos dispositivos son objeto de interfase con el ECG estándar del fabricante o una impresora de datos para proporcionar impresiones de “descubrimiento total” continuas de 24 horas de todos los datos registrados, para interpretación visual. Por otro lado, algunos sistemas de instrumentos de almacenamiento de estado sólido tienen un instrumento de análisis de datos receptor que para todos los propósitos prácticos es un sistema de reproducción convencional que tiene interacción con el operador (Fig. 11). Estos instrumentos que utilizan sistemas de análisis de estado sólido aunque no están validados de manera específica en la literatura, parecerían (debido al uso de técnicas y algoritmos convencionales) ser tan válidos como los sistemas ECG ambulatorios en los que se utilizan cintas.

### **Electrocardiografía ambulatoria intermitente y no continua**

Los datos ECG ambulatorios no continuos, intermitentes, se registran por medio de dispositivos de muestreo o transtelefónicos (con capacidad de memoria o sin ella).

- **Dispositivos de muestreo:** Utilizan registradores intermitentes que están programados para registrar muestras electrocardiográficas de manera intermitente a horas preseleccionadas, cuando la frecuencia cardíaca excede ciertos límites o cuando el enfermo los activa con un botón para uso ante fenómenos. Estos registros ocurren sin análisis electrocardiográficos, y los datos almacenados se recuperan en un instrumento



electrocardiográfico estándar para valoración médica. Estos dispositivos no se usan ampliamente debido a las limitaciones conocidas de la detección de arritmias cardíacas mediante técnicas de muestreo. La aparición de dispositivos transtelefónicos parece suplantar una necesidad de esa instrumentación.

- Dispositivos electrocardiográficos transtelefónicos: Existen varias formas de registradores y transmisores que tienen capacidad de transmisión directa del electrocardiograma como una señal de audio por teléfono. Esas señales electrocardiográficas son recibidas en una estación base equipada con un desmodulador y un registrador de cinta electrocardiográfica. En la estación base puede haber un técnico o enfermera cardiovascular disponible las 24 horas, o a veces puede tener interfase con una microcomputadora capaz de recibir los datos y almacenarlos para interpretación posterior.

Los dispositivos transtelefónicos que no se aplican de manera continua, con memoria y sin ella, son pequeños, ligeros y económicos. El enfermo lleva consigo el dispositivo y puede aplicarse con contacto temporal sea directamente al área precordial o, con el uso de electrodos sin gel, en la axila. Antiguamente, estos instrumentos no disponían de memoria y requerían acceso inmediato a un teléfono para transmitir los datos a la estación base.

Actualmente se dispone de dispositivos transtelefónicos o de estado sólido de aplicación no continua, con memoria: son los mismos registradores, con memoria de estado sólido limitada (por lo general 1'5 a 5 minutos) cuya principal ventaja reside en la capacidad de registrar una muestra de datos, sin necesidad de acceso inmediato a transmisión telefónica.

Los dispositivos transtelefónicos o de estado sólido aplicados de manera continua se utilizan para aprovechar un circuito de asa de memoria por medio de examen constante al aplicar de modo continuo electrodos bipolares convencionales<sup>94,95</sup>. En fecha más reciente, también se está adoptando para esa vigilancia electrocardiográfica dispositivos híbridos de tecnología de análisis de estado sólido y de tiempo real. Los enfermos que utilizan el dispositivo aplicado de manera continua con “asa” de memoria pueden activarlo, lo que permite registrar datos almacenados antes del fenómeno (de uno a cuatro minutos) así como después de este último (30 0 60 segundos)<sup>95</sup>. Más tarde el paciente puede enviar el registro electrocardiográfico mediante transmisión transtelefónica a la estación base para interpretación, o puede imprimirse en un electrocardiógrafo estándar o almacenarse de modo automático en microcomputadora para revisión posterior<sup>94, 95</sup>. Dado que estos dispositivos tienen continuamente el ECG en memoria antes de la activación, son excelentes para documentar fenómenos sintomáticos y para desplegar el inicio y la terminación de un fenómeno arritmico paroxístico. En la innovación más reciente de esta tecnología se usa un registrador de muñeca fácilmente disponible cuyo circuito se completa mediante contacto del dedo índice y el pulgar de la mano opuesta. Esto origina el almacenamiento de asa de una muestra electrocardiográfica de cuatro a cinco minutos de la derivación I y permite impresión directa o transmisión telefónica.

La tecnología transtelefónica está creciendo como resultado del interés cada vez mayor de los electrofisiólogos que no pueden descubrir una causa para algunos enfermos con síncope recidivante después de estudios electrofisiológicos o de pruebas en mesa inclinada<sup>96</sup>.

## Electrocardiografía de vigilancia

El ECG ambulatorio de vigilancia usa: 1) telemetría en una ambulancia, hospital o en el domicilio o 2) datos preprocesados de análisis de tiempo real de estado sólido para proporcionar examen limitado o extendido con accesibilidad telefónica.

### 1. Telemetría:

- Ambulancia: Durante casi dos decenios se ha utilizado la radiotelemetría para vigilar cintas de ritmo ECG desde ambulancias<sup>97</sup>. La filtración electrónica y los problemas con la interferencia de la señal son significativos y el sistema fue inadecuado para valoración electrocardiográfica completa satisfactoria. En fecha más reciente, debido a la necesidad de acceso a los cambios electrocardiográficos de isquemia aguda, de modo que se instituya tratamiento trombolítico prehospitalario para el IAM, ha surgido la tecnología que permite la transmisión del ECG estándar mediante teléfono celular de la ambulancia al hospital<sup>98</sup>. Esta tecnología convierte a la señal ECG análoga en digital, lo que permite que los datos se procesen como información computarizada y que la transmisión sea fiable.
- Hospital: La telemetría hospitalaria proporciona vigilancia electrocardiográfica continua en la Unidad de Cuidados Coronarios (UCC) y aún es la piedra angular del monitoreo de vigilancia de pacientes muy graves o que tienen arritmias cardíacas que ponen en peligro la vida. En fecha más reciente, la mejoría de los sistemas de telemetría para albergar dos canales de datos electrocardiográficos permite el análisis tanto de arritmias como de

cambios del segmento ST<sup>99</sup>. Así, es posible que el personal médico preste atención continua a fenómenos electrocardiográficos anormales y que intervenga de inmediato si se requiere.

- Domicilio: En los sistemas de telemetría domiciliarios se utilizan dispositivos transtelefónicos para transmitir sus datos periódicamente desde un transmisor en el hogar hasta la estación base receptora en la UCC o de cuidados intermedios.

Estos dispositivos permiten la respuesta inmediata (por medio de paramédicos o de interacción con el médico) se ocurriera un fenómeno arrítmico que pone en peligro la vida. Estas estrategias se están usando en grupos de pacientes de alto riesgo identificados en etapas tempranas después del infarto o tras muerte súbita evitada. Esos dispositivos también parecen ser útiles en pacientes con riesgo intermedio en quienes pueden dirigirse las intervenciones terapéuticas si su estado electrocardiográfico cambia durante vigilancia prolongada<sup>100</sup>. Requiere cooperación estrecha entre técnicos o enfermeras que ejercen la vigilancia, UCC, médicos y paramédicos.

## 2. Vigilancia con análisis de tiempo real:

La vigilancia con análisis de tiempo real de estado sólido es una aplicación que ha surgido recientemente de electrocardiografía ambulatoria de análisis de tiempo real de capacidad extendida y transmisión telefónica. En esta tecnología se utiliza una microcomputadora de análisis de tiempo real equipada para transmisión transtelefónica y

permite que el análisis ECG ambulatorio de tiempo real preprocesado, y recolectado durante periodos prolongados (24 horas), se envíe a un médico o estación base vigilada. Obviamente, esta tecnología proporciona vigilancia más completa de todos los enfermos en la situación domiciliaria debido a la disponibilidad de valoración de datos electrocardiográficos continuos para arritmias cardíacas o cambios del segmento ST durante un periodo prolongado.

Además estos sistemas están mejorando para proporcionar “vigilancia” verdadera por medio de luces de alarma o de señales de audio no de alarma para recomendar al enfermo que transmita datos debido a una anomalía electrocardiográfica específica detectada.

## **UTILIDAD Y APLICACIONES CLINICAS DE LA ELECTROCARDIOGRAFÍA**

### **AMBULATORIA**

Más de tres decenios de experiencia clínica han mostrado que el ECG ambulatorio tiene utilidad: diagnóstica, principalmente en el estudio de arritmias y cardiopatía isquémica; pronóstica, en la valoración del riesgo cardiovascular y en la valoración del tratamiento en la vigilancia de intervenciones terapéuticas.

#### **Arritmias cardíacas**

La piedra angular clínica del ECG ambulatorio es la documentación e identificación de arritmias cardíacas. Normalmente se utiliza ECG ambulatorio de dos canales, con mayor frecuencia las derivaciones bipolares modificadas  $V_1$  y  $V_5$ . Hasta ahora no se ha demostrado la ventaja de agregar un tercer canal a los datos ECG para mejorar el reconocimiento de arritmias cardíacas, pero parece hacer su contribución mayor en la identificación de mecanismos de taquicardias supraventriculares que no podían obtenerse con anterioridad en el ECG ambulatorio. El tercer canal electrocardiográfico se utiliza para facilitar el examen de fuerzas inferiores (avF ó III), además de las derivaciones  $V_1$  y  $V_5$ , lo que facilita el reconocimiento de la onda P y la diferenciación de mecanismos de reentrada del nodo AV, conducción por vía accesoria o patrones de preexcitación<sup>101</sup>.

La técnica Holter con cinta convencional utilizada correctamente por un técnico capacitado es capaz de proporcionar, mediante los algoritmos actuales, un análisis sensible y específico de arritmias ventriculares, con exactitud superior al 90%. Esta precisión es inferior en el análisis de arritmias supraventriculares.

Aun cuando durante el pasado decenio han avanzado mucho las técnicas de análisis de tiempo real, las técnicas que se fundamentan tan sólo en análisis de arritmias de datos automáticos preprocesados tienen errores sustanciales en la valoración clínica<sup>93</sup>. También en casi todos los sistemas de análisis de tiempo real solo se abordan con precisión las arritmias ventriculares, y hay inexactitud sustancial en la detección de arritmias supraventriculares<sup>102</sup>.

En el futuro es posible esperar la actualización continua de los algoritmos de software para esos instrumentos que están en mejoría constante.

### **Variabilidad de la frecuencia cardíaca**

Se sabe que la actividad simpática disminuye el umbral de fibrilación, en tanto la actividad vagal aumenta el umbral y parece evitar arritmias ventriculares malignas.

La variabilidad de la frecuencia cardíaca mediante la medición del intervalo RR se estudia ampliamente en la actualidad con el uso del ECG ambulatorio. En la actualidad se realiza la medición estándar del intervalo RR normal promedio para todos los segmentos de 5 minutos de un ECG ambulatorio de 24 horas y la media de las derivaciones estándar de todos los intervalos RR normales para todos los segmentos de 5 minutos de un ECG ambulatorio de 24 horas. La impresión de estos datos cada hora con gráficas de histograma de todos los intervalos RR normales caracterizan al informe de variabilidad de frecuencia cardíaca de ámbito de tiempo de ECG ambulatorio de 24 horas.

Se ha demostrado en estudios clínicos que la variabilidad de la frecuencia cardíaca es un fuerte factor predictivo del pronóstico, independiente de arritmias ventriculares o de la función del ventrículo izquierdo después del IAM<sup>103</sup>.

En fecha más reciente, el análisis espectral de potencia de la variabilidad de la frecuencia cardíaca se ha examinado como la magnitud cuadrado de la transmisión de Fourier rápida para permitir el examen cuantitativo de los componentes simpático y parasimpático que comprende la variabilidad de la frecuencia cardíaca<sup>104</sup>.

### **Medición del intervalo QT**

Se conoce bien la importancia de la duración de la repolarización ECG según se mide por el intervalo QT y su propensión a arritmias ventriculares graves. En fecha reciente, se han creado instrumentación y algoritmos ECG ambulatorios para detectar y medir los intervalos QT de ECG ambulatorios de 24 horas<sup>105</sup>.

Estos métodos son de interés actual aunque aún no se han aplicado ampliamente. Es posible anticipar su aplicación a estudios clínicos en el futuro cercano.

### **Cálculo de la señal promedio de electrocardiografía ambulatoria**

Es una aplicación de la electrocardiografía ambulatoria relativamente reciente. El cálculo de la señal promedio permite detectar y analizar señales ECG de amplitud baja detectadas en la superficie corporal. Esos “potenciales tardíos” de amplitud baja se han registrado directamente en ventrículos de animales y en seres humanos después de infarto



de miocardio por medio de mapeo eléctrico tanto epicárdico como endocárdico<sup>106</sup>. Estos potenciales tardíos se correlacionan con conducción y propagación no uniforme en el tejido, lo que da por resultado fragmentación del impulso eléctrico, y forman la base para las taquiarritmias de reentrada<sup>106</sup>.

### **Cambios del segmento ST**

La factibilidad técnica de la monitorización electrocardiográfica ambulatoria para la detección de isquemia miocárdica por medio del estudio de cambios en el segmento ST fue descrita originalmente por Holter<sup>92</sup>. Durante el último decenio, la evolución de la tecnología ECG ambulatoria para detectar cambios del segmento ST como un indicador de isquemia ha sido exponencial<sup>107</sup>. Si bien la capacidad del ECG ambulatorio para registrar con validez cambios ECG del segmento ST se acompañó de una historia controvertida en su aplicación temprana, hoy en general se acepta que la instrumentación Holter registra y reproduce de modo fiable dichos cambios<sup>107</sup>. Con la mejoría de la tecnología de los monitores ambulatorios de ECG, con rangos de frecuencia de 0,05 a 100 Hz podemos en la actualidad medir de forma exacta la desviación del segmento ST<sup>78</sup>. En el decenio de los 90 se han creado técnicas automatizadas y semiautomatizadas que utilizan algoritmos computarizados para detectar de manera automática el punto J y el segmento ST a 60 u 80 mseg. del punto J<sup>107</sup>.

El segmento ST puede verse alterado en los pacientes por factores diferentes de la isquemia: hipertrofia del ventrículo izquierdo, bloqueos de rama, síndrome de preexcitación, fibrilación y flutter auriculares y uso de digital; en estos sujetos, el uso del Holter no es adecuado para la detección de isquemia.

La monitorización electrocardiográfica tiene además la ventaja de proporcionar vigilancia de la actividad isquémica espontánea en la situación ambulatoria mientras el enfermo desempeña sus actividades cotidianas.

Un valor suplementario de los registros ambulatorios es la determinación de la carga isquémica total y la eficacia del tratamiento antiisquémico en la supresión de episodios de isquemia tanto sintomáticos como asintomáticos<sup>78</sup>.

En fecha más reciente, el interés tecnológico se ha enfocado en las posiciones utilizadas de las derivaciones bipolares<sup>108</sup> y el número de derivaciones bipolares usadas<sup>109</sup> mediante ECG ambulatoria para detectar cambios del segmento ST. Los datos son inequívocos para revelar a la derivación bipolar V<sub>5</sub> como la única derivación general mejor para detectar cambios del segmento ST por isquemia<sup>107, 108, 109</sup> y revelan que la adición de un segundo canal, por ejemplo V<sub>2</sub>, V<sub>3</sub> o avF contribuye a la detección de otro 10 a 18% dependiendo de la población estudiada y la génesis de la isquemia. En un estudio, la adición de un tercer canal de datos ECG ambulatorios aumentó la sensibilidad para detectar cambios del segmento ST por isquemia en sólo el 2 a 6% de los enfermos<sup>109</sup> y pareció no tener consecuencias, en tanto que en otros estudios parece contribuir con un incremento de sensibilidad de hasta el 9 ó 10% siendo su contribución importante<sup>108</sup>.

Las derivaciones bipolares V<sub>2</sub>, V<sub>5</sub>, avF e Y han de recomendarse como las más sensibles para la detección de isquemia en el ECG ambulatorio<sup>108, 109</sup>.

Clásicamente un fenómeno de isquemia transitoria durante la monitorización electrocardiográfica continua se define como depresión horizontal o con pendiente descendente del segmento ST de 0'1 mv o más medida 60 a 80 mseg. a partir del punto J, que dura al menos un minuto y separado de otro episodio por al menos 1 minuto (regla del 1x1x1)<sup>110</sup>. Aun cuando esta definición proporciona criterios específicos para la identificación de un episodio de isquemia, no especifica los puntos de inicio y de fin del episodio de depresión del segmento ST, esencial para medir la duración de los episodios de isquemia. Debido a la falta de puntos específicos, muchos investigadores han medido la duración del episodio de isquemia como el tiempo total desde el punto en que empieza la depresión del segmento ST hasta el punto en el que dicho segmento vuelve a la línea basal. En fecha más reciente, otros han usado el punto de inicio cuando la depresión del segmento ST alcanza el nivel de 1mm y el punto de compensación es cuando la depresión del segmento ST se hace menor de 1mm. La falta de técnica estandarizada para medir la duración de los fenómenos de isquemia puede explicar en parte, la variación en los resultados informados por varios investigadores.

La mayoría de los episodios isquémicos detectados mediante monitorización Holter son silentes<sup>111, 112</sup>. Su aparición se correlaciona con la aparición de un mayor número de complicaciones cardíacas en el postinfarto<sup>111, 112</sup>.

La isquemia durante la monitorización electrocardiográfica ambulatoria está asociada con un incremento de morbi-mortalidad. En el estudio ACIP, Sharaf et al<sup>113</sup> realizaron un análisis angiográfico detallado de los pacientes con isquemia ECG ambulatoria encontrando frecuentemente enfermedad coronaria multivaso, estenosis severas proximales de arterias coronarias y presencia de placas complejas: esto podría explicar al menos en

parte, el pronóstico adverso asociado con la detección de isquemia en la monitorización Holter.

Por otro lado, los datos que están surgiendo a partir de estudios recientes indican que la información obtenida durante la monitorización electrocardiográfica ambulatoria proporciona datos pronósticos adicionales en los pacientes postinfarto<sup>114, 115</sup>, valorados tradicionalmente mediante test de ejercicio. En un estudio de 224 enfermos que estaban en recuperación tras un IAM, que fueron objeto de PE en banda sin fin y monitorización Holter, Tzivoni et al<sup>114</sup> valoraron la importancia pronóstica de la isquemia miocárdica durante la monitorización Holter en pacientes con isquemia inducida por ejercicio. En dicho estudio, los individuos con isquemia miocárdica en el estudio Holter tuvieron una tasa mucho más alta (51% en contraposición con 20%,  $p < 0,001$ ) de fenómenos cardíacos (muerte cardíaca, reinfarto letal de miocardio, angina inestable y revascularización coronaria) en comparación con individuos que tuvieron isquemia durante las PE pero sin fenómenos de isquemia durante la monitorización ambulatoria.

En los últimos años está surgiendo una nueva aplicación de la monitorización Holter: la determinación no invasiva de la permeabilidad de la arteria relacionada con el infarto, con el objeto de identificar pacientes de alto riesgo sin reperfusión aparente que podrían beneficiarse de terapias de reperfusión adicionales<sup>116, 117</sup>.

En resumen, el ECG ambulatorio es una disciplina evolutiva respecto a sus aplicaciones clínicas y a la tecnología empleada. Con los avances tecnológicos del decenio pasado, las computadoras personales poderosas han expandido la participación clínica tradicional del examen del ECG ambulatorio para arritmias cardíacas con el objeto de

detectar variabilidad de la frecuencia cardíaca, medición del intervalo QT, obtención del cálculo de la señal promedio y detección de cambios del segmento ST. El análisis de las desviaciones del segmento ST mediante Holter ocupa un lugar creciente entre los métodos diagnósticos para estratificar el riesgo tras un IAM.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS**

El advenimiento de las Unidades Coronarias, con la posibilidad de monitorizar a los pacientes con IAM y tratar las arritmias ventriculares que se producen en las primeras horas, supuso el primer avance efectivo en la reducción de la mortalidad de este proceso<sup>118</sup>.

Posteriormente con la introducción de los tratamientos de reperfusión, especialmente los agentes trombolíticos, que pueden ser aplicados a una proporción elevada de los pacientes que ingresan precozmente, se demostró una reducción aun mayor de la mortalidad. Al mismo tiempo, se ha cuestionado que las Unidades Coronarias sean útiles en el tratamiento de los infartos de miocardio no complicados. Esto lleva a tratar de clasificar los pacientes con infarto de miocardio en pacientes de bajo y alto riesgo de una forma lo más precoz posible.

El pronóstico del infarto de miocardio depende fundamentalmente de la función ventricular izquierda residual y de la extensión de la enfermedad coronaria. La presencia de isquemia recurrente y de arritmias ventriculares son también factores pronósticos independientes<sup>119</sup>. Para la detección de isquemia residual precoz usualmente se utiliza la presencia de angina durante los primeros días, o la realización de la ergometría entre los 6 y los 14 días después del infarto<sup>120</sup>. Sin embargo estudios con pacientes que presentan angina inestable demostraron que más del 85% de los episodios isquémicos detectados por monitorización Holter no se asociaron con angina.

Los estudios en pacientes con infarto de miocardio han demostrado que la detección de descensos del segmento ST en el registro Holter (la mayoría silentes) tienen un efecto adverso sobre el pronóstico, relacionándose con mayor severidad de la enfermedad coronaria, aunque la mayoría de los estudios previamente publicados realizan el registro

varios días después de la aparición del infarto<sup>112,115</sup>. Por otro lado, durante las primeras horas del infarto se ha comprobado, en algunos pacientes, que ocurren cambios en el segmento ST relacionados con fenómenos de obstrucción y repermeabilización transitorios de las arterias coronarias<sup>122, 123, 124</sup>. Sin embargo, ha sido cuestionado el valor pronóstico de las alteraciones del segmento ST con o sin dolor en las primeras horas del infarto como marcador de riesgo.

El **OBJETIVO** de nuestro estudio es analizar las alteraciones dinámicas del segmento ST durante las primeras horas del infarto agudo de miocardio, su incidencia en un grupo de pacientes consecutivos, su significación clínica y pronóstica y su correlación con la isquemia miocárdica postinfarto.



## **MATERIAL Y METODOS**

Se trata de un estudio observacional, prospectivo y de seguimiento o longitudinal.

### **SELECCIÓN DE PACIENTES**

Los candidatos para este estudio fueron 69 pacientes consecutivos con un primer IAM ingresados en el Hospital Virgen Macarena de Sevilla entre Marzo del 94 y Abril del 95 en los que se pudiera iniciar un registro de Holter durante las primeras 12 horas del inicio del dolor isquémico. Para ser incluidos se exigió también que el paciente no estuviera incapacitado a priori para realizar una prueba de esfuerzo (PE).

El diagnóstico de IAM se estableció cuando se cumplieron los tres criterios siguientes: 1) dolor típico compatible con isquemia miocárdica, en el tórax, brazo o cuello de una duración superior a 30 minutos. 2) aparición de ondas Q patológicas o cambios secuenciales de la onda T o el segmento ST en las derivaciones precordiales o de las extremidades y 3) elevación de los niveles séricos de creatinfosfokinasa por encima de 2 veces los valores normales máximos para nuestro laboratorio con un incremento de la isoenzima MB mayor del 5% del total de la CPK.

Los criterios de exclusión fueron: 1) presencia de bloqueo de rama o necesidad permanente de marcapasos; 2) evidencia de infarto de miocardio previo; 3) incapacidad o negativa de dar el consentimiento para participar en el estudio y 4) registros técnicamente inadecuados.

De los 69 pacientes admitidos inicialmente con el diagnóstico de IAM, 18 tuvieron que ser excluidos por las razones siguientes: registros técnicamente inadecuados (8), desarrollo de fases prolongadas de bloqueo de rama (4), necesidad permanente de

marcapasos (2), negativa a dar el consentimiento informado (2) y desconexión de los electrodos (2).

Por lo tanto, el grupo de estudio estuvo constituido por 51 pacientes (45 varones, 6 mujeres) con una edad media de  $55'67 \pm 9'73$  años (rango 36 a 71 años).

## **PROTOCOLO DE ESTUDIO Y TERAPIA MEDICA**

### **Protocolo de estudio**

Antes de comenzar el registro de Holter, se realizó un ECG de 12 derivaciones en cada paciente; para determinar el área en riesgo, como un índice de daño miocárdico que refleja el tamaño potencial del infarto <sup>125</sup>, se calculó la suma de las desviaciones del ST (Sumatorio de ST) y de la amplitud de la onda R (Sumatorio de R). Además del inicial, se practicó un ECG cada 8 horas durante el primer día, cada 12 horas el segundo, diario durante cinco días y al menos otro antes del alta hospitalaria.

El registro del ECG Holter se inició tan pronto como fue posible y se continuó durante 24 horas.

En todos los pacientes incluidos en el estudio se completó un cuadernillo de recogida de datos con los siguientes criterios de valoración:

- Características antropométricas: edad, sexo, peso, talla.
- Factores de riesgo cardiovascular: tabaco, obesidad, hipercolesterolemia, diabetes, hipertensión arterial, anticonceptivos orales.
- Antecedentes cardiovasculares: ángor previo, revascularización, insuficiencia cardíaca, accidente vascular cerebral, arteriopatía periférica.
- Tratamiento farmacológico del infarto en su fase aguda y durante el período de seguimiento.

- Características del IAM: hora de inicio, presencia de onda Q, nº de ondas Q, localización, CPK máxima, Killip máximo, frecuencia cardíaca y tensión arterial al ingreso, presencia de tercer ruido y congestión radiográfica.

- Complicaciones del IAM: hemodinámicas, arrítmicas, mecánicas e isquémicas.
- Aparición de reinfarto: fecha, localización.
- Mortalidad: Fecha, características y causa.
- Ángor postinfarto: fecha.
- Necesidad de revascularización: fecha y tipo (cirugía o angioplastia)

Durante los primeros tres días de ingreso se hicieron determinaciones seriadas de enzimas cardíacas cada 8 horas y a todos los pacientes se les realizó hemograma y un perfil bioquímico general en el primer día de su estancia hospitalaria.

En los pacientes incluidos en los que no surgió ninguna contraindicación se realizó una PE limitada por síntomas, según protocolo de Bruce entre los días 8 y 14 de la evolución.

La función ventricular y los volúmenes telediastólico y telesistólico se determinaron en todos los pacientes mediante ecocardiografía bidimensional, que se practicó entre los días 8 y 14 de la evolución, calculándose la fracción de eyección por el método área-longitud. Se utilizó un ecocardiógrafo General Electric RT 6800.

En 16 de los 51 pacientes incluidos se indicó la realización de coronariografía, 9 durante la fase intrahospitalaria y siete durante el seguimiento. En quince casos la indicación se hizo por ángor resistente al tratamiento y en uno por ergometría positiva a baja carga.

Se realizó un seguimiento clínico de los pacientes mediante consultas periódicas (tres) ambulatorias a lo largo de seis meses.

### Terapia médica

Cuarenta y seis pacientes (90,2%) recibieron tratamiento trombolítico con activador tisular del plasminógeno (rTPA, Boehringer Ingelheim®) empleándose la siguiente pauta: 10 mgr en bolo, 50 mgr en la primera hora y 40 mgr a pasar en dos horas. Tras la fibrinólisis se administró un bolo de 5000 UI de heparina iv que se siguió de una infusión de 1000 u/h. En dos de los cinco pacientes no fibrinolisados también se administró heparina a una dosis de 1000 UI/hora.

Cuarenta y nueve pacientes (96 %) recibieron 125 mg de aspirina diariamente. Durante el tiempo del registro Holter 22 pacientes (43.1%) recibieron betabloqueantes, 5 (9.8%) antagonistas del calcio, 49 (96.1%) nitratos iv a una dosis media de 1'5 mgr/h, 5 (9.8%) diuréticos y 20 (39%) opiáceos u otros analgésicos. En ningún paciente se utilizó digoxina.

En el transcurso del seguimiento, 38 (74%) pacientes tomaron betabloqueantes, 33 (64%) nitratos, 16 (31%) antagonistas del calcio, 24 (47%) inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina y 4 (8%) diuréticos.

## **DEFINICIÓN DE VARIABLES**

- **Complicaciones isquémicas**: Denominamos así a la presencia de ángor, reinfarto o muerte de origen cardíaco, bien durante la fase intra o extrahospitalaria.
- **Ángor postinfarto**: Dolor de características isquémicas típicas que se inicia al menos 24 horas después del IAM.
- **Isquemia silente**: En todos los pacientes incluidos se obtuvo un diario de eventos durante el ECG Holter, registrándose las alteraciones significativas del segmento ST y el aumento del dolor isquémico en relación al de ingreso, empleándose el término “isquemia silente” cuando el enfermo presentaba alteraciones significativas del segmento ST que no se acompañaban de aumento del dolor.
- **Holter positivo**: Registro en el que se objetivan uno o más episodios de alteración del segmento ST (ascensos o descensos).
- **Número total de episodios**: Suma de los episodios registrados. A efectos de cuantificación del episodio siempre se consideró el canal en el que la alteración del segmento ST fuese más intensa y duradera.
- **Minutos totales de isquemia o Carga isquémica total**: Duración en minutos del conjunto de los episodios sean “silentes” o no.
- **Segmento ST basal**: Nivel inicial del primer segmento ST registrado en el estudio Holter.
- **Máximo desplazamiento del segmento ST**: Máxima amplitud del nivel del segmento ST tomando como referencia basal el punto inicial del episodio.

- Localización del IAM:
  - Sin Q
  - Anteroseptal: V1 - V4.
  - Lateral: V5 – V6 y/o DI – avL
  - Inferior: DII, DIII, avF
  - Anteroinferior

Los infartos posteriores fueron considerados inferiores en esta clasificación.



## **ELECTROCARDIOGRAMA DE HOLTER**

El registro de Holter fue iniciado  $6'2 \pm 3'5$  horas (media  $\pm$  desviación estándar) tras el comienzo de los síntomas.

La monitorización fue realizada con registradoras calibradas de 2 canales de amplitud modulada [Marquette Electronics, (Milwaukee, USA) modelo 8500]. La respuesta de frecuencia de estas registradoras es de 0.05 a 100 Hz, cumpliendo así las especificaciones de la American Heart Association para la detección de cambios del segmento ST <sup>126, 127</sup>. Estudios comparativos han indicado que las registradoras de amplitud modulada tienen una seguridad diagnóstica para la detección de cambios del segmento ST comparable a las de frecuencia modulada. <sup>128</sup>

Las derivaciones monitorizadas fueron una derivación inferior modificada, avF, que se registró en el canal 1 (electrodo negativo, de color blanco, colocado en medio de la clavícula izquierda y electrodo positivo, de color rojo, colocado en la línea medioclavicular izquierda a la altura de la sexta costilla) y una derivación precordial modificada, V5, registrada en el canal 2 (electrodo negativo, de color marrón, colocado en la clavícula derecha, lateral al esternón y electrodo positivo, de color negro, en el quinto espacio intercostal izquierdo, a la altura de la línea axilar anterior) <sup>129, 130</sup>; el electrodo indiferente (verde) se colocó bajo la arcada costal derecha (Fig. 12).

El registro del segmento ST se comprobó antes de la fijación definitiva de los electrodos en un control visual en el monitor del paciente, procediéndose luego al registro

continuado a lo largo de 24 horas tras un ajuste manual y control del reloj integrado en el apartado de ECG Holter.

Se aceptaron los estudios siempre que el registro fuera técnicamente adecuado durante al menos 15 horas.

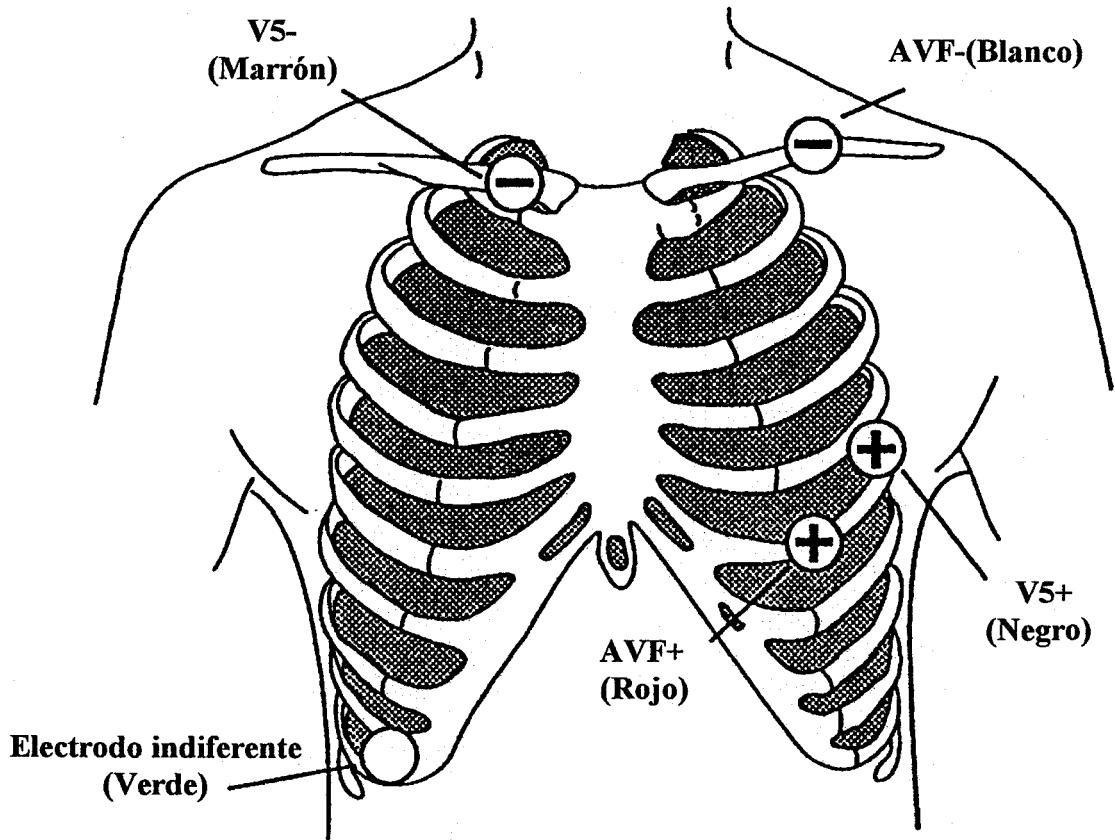


Fig. 12: Localización de los electrodos para la obtención de las derivaciones modificadas AVF y V5; el electrodo indiferente (de color verde) se colocó bajo la arcada costal derecha

En todos los pacientes se obtuvo un diario de eventos registrándose los episodios de dolor torácico. En base a éste, los episodios se clasificaron en silentes y sintomáticos.

Las cintas magnéticas (SONY ®) fueron analizadas con un sistema computarizado digital (Laser Holter Analysis System, serie 8000, Marquette Electronics, Milwaukee, USA, Fig. 13) después de una calibración cuidadosa y de la revisión de la morfología de todos los complejos electrocardiográficos, excluyéndose los latidos ventriculares ectópicos. El sistema empleado tiene la posibilidad de chequear el nivel del segmento ST cada 15 segundos.

El nivel inicial del segmento ST se definió como el primer ST registrado en el ECG Holter. El punto isoeléctrico se estableció en el punto más estable del segmento PR precedente. Las mediciones del segmento ST se realizaron a 80 mseg del punto J (Fig. 14).

Los episodios de alteración significativa del segmento ST fueron identificados en el tren de tendencias (Fig. 15) generado por la procesadora siendo validados manualmente mediante el examen de las tiras electrocardiográficas impresas (25 mm/s) en cada punto de interés. Ejemplos de trazados basales fueron también impresos y examinados durante intervalos regulares en el análisis.

Los episodios de alteración del segmento ST debieron ser  $\geq$  de un minuto y estar separados de otros episodios como mínimo un minuto.

Todas las cintas fueron revisadas por dos observadores independientes que no tenían conocimiento del curso clínico de los pacientes. Las diferencias en la interpretación se resolvieron mediante consenso.

Las siguientes características fueron evaluadas para cada registro de ECG Holter: positividad o negatividad, número de episodios en cada canal, número total de episodios, hora de inicio del episodio, minutos de isquemia en cada canal y carga isquémica total, tipo de episodio (ascenso, descenso, silente o sintomático), máximo desplazamiento del segmento ST en cada canal, número de canales analizados y horas de registro.

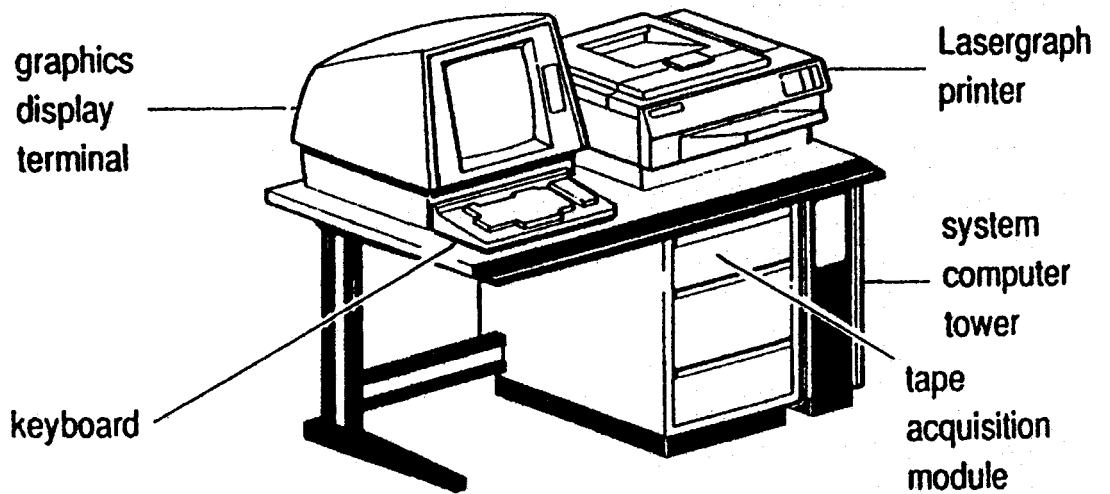


Fig. 13: En esta figura se representa la procesadora Holter empleada en nuestro estudio: Laser Holter Analysis System, serie 8000, Marquette Electronics, Milwaukee, USA

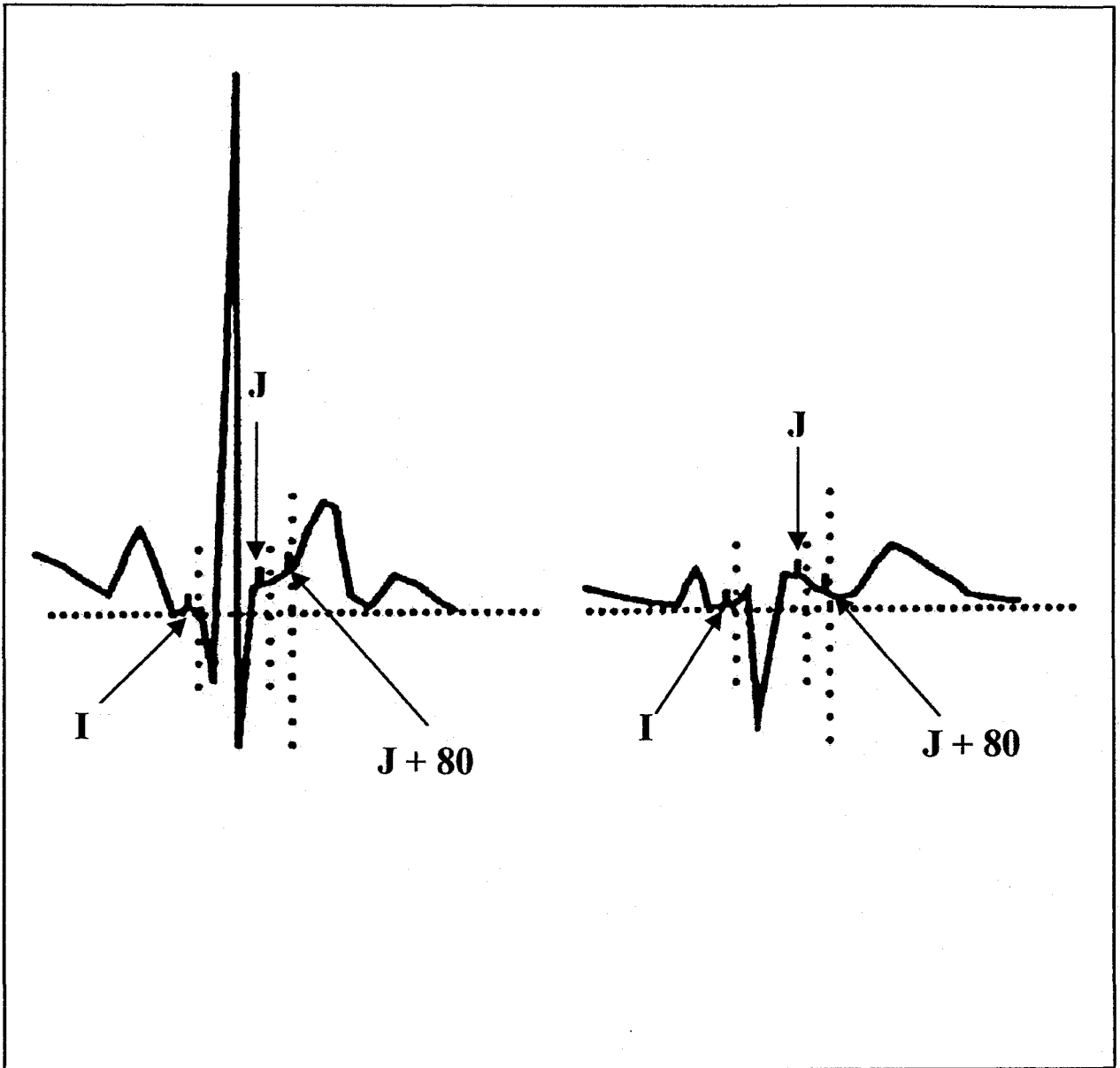


Fig. 14: Localización del punto isoelectrico (I), del punto J y de la zona de medición, a 80 mseg del punto J.

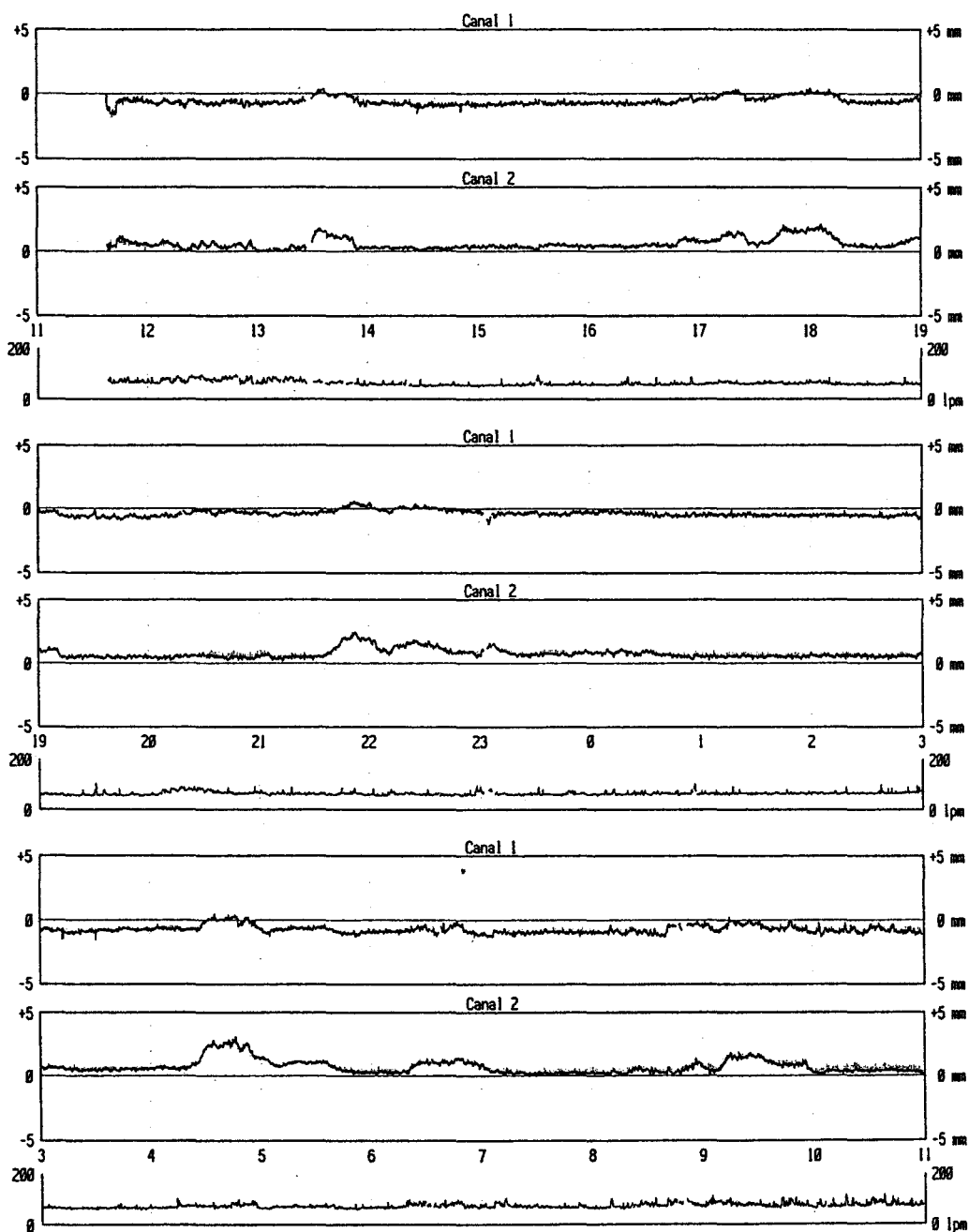


Fig. 15: Tren de tendencias generado por la procesadora Holter.



Preparación del paciente:

La seguridad de un análisis ECG Holter depende de la calidad de los datos ECG registrados. La preparación adecuada del paciente y su instrucción son importantes para la adquisición de datos.

La preparación adecuada incluye el mantenimiento correcto de la registradora y la preparación adecuada de la piel del paciente.

En nuestro estudio limpiamos y desmagnetizamos la registradora después de cada estudio con el fin de evitar el magnetismo residual y el óxido que deja el paso de la cinta sobre la cabeza grabadora, lo cual aumenta los niveles de ruido y produce una reducción y distorsión de la señal.

Usamos una batería nueva para cada uso y una cinta magnética SONY® para cada registro. Antes del comienzo de la grabación se comprobó que la señal de registro sobre ambos canales era correcta y que la amplitud de la onda R era adecuada realizándose pequeñas correcciones si no era así, antes de realizar la fijación definitiva de los electrodos.

La preparación adecuada de la piel del paciente determina la conductividad entre la piel y los electrodos, asegurando la estabilidad de la unión de los electrodos a la piel. Procedimos de la siguiente manera:

- a) eliminación del vello del pecho;

- b) eliminación del estrato córneo de la epidermis (que actúa de medio dieléctrico) frotando suavemente sobre la piel y en una dirección con goma de borrar<sup>131</sup>;
- c) eliminación de la grasa con alcohol;
- d) secado de la piel;
- e) colocación de arandelas autoadhesivas y electrodos en los puntos de referencia;
- f) fijación de la cabeza de los electrodos a la piel mediante esparadrapo recogiendo los centímetros proximales del electrodo mediante un bucle que es igualmente fijado con otro esparadrapo superpuesto al ya colocado sobre la cabeza del electrodo, y;
- g) sujeción de la grabadora a la cintura del paciente mediante un cinturón.

### **Criterios de positividad del ECG Holter**

Se consideraron tres supuestos:

1) Cuando el segmento ST era isoelectrico basalmente, se consideró significativo el desplazamiento ascendente o descendente  $\geq 0.1$  mV a 80 mseg del punto J.

2) Si existía basalmente un descenso del segmento ST, se requirió un descenso adicional de 0.1 mV con respecto a la línea base o al nivel preexistente (episodios de descenso) o una elevación del segmento ST mayor de 0.1 mV por encima de la línea isoelectrica (episodios de ascenso) considerando igualmente como punto de medición J + 80 mseg

3) Cuando había una elevación inicial del segmento ST, se establecieron como significativas las reelevaciones del segmento ST  $\geq 0.1$  mV con respecto a la línea base o el nivel preexistente (episodios de ascenso) y los descensos del segmento ST  $\geq 0.1$  mV con respecto a la línea isoeletrica (episodios de descenso).

Se consideró EPISODIO a la alteración significativa del segmento ST (ascensos o descensos) de duración igual o superior a un minuto, debiendo estar separados de otros episodios como mínimo un minuto.

A efectos de contabilizar la duración en minutos de cada episodio, se estableció el punto de inicio del episodio como el punto en el que la alteración del segmento ST comienza a ser significativa y el fin, el momento en que la alteración significativa del segmento ST ya no cumplía el criterio de positividad.

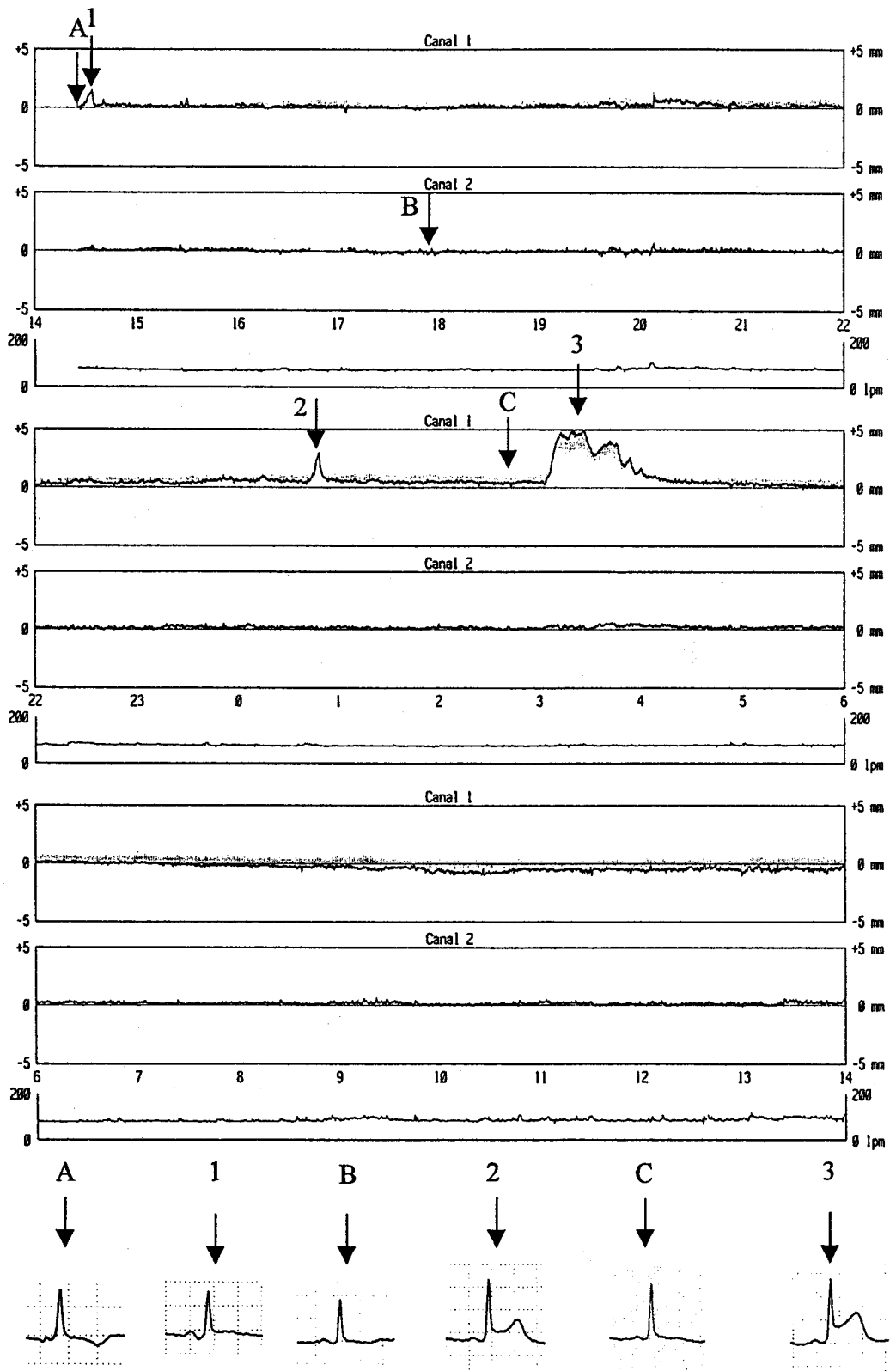


Fig. 16: Ejemplos de episodios significativos de alteración del segmento ST de acuerdo con los criterios utilizados.

A.- Nivel del segmento ST previo al episodio 1; B.- Nivel del segmento ST previo al episodio 2; C.- Nivel del segmento ST previo al episodio 3; 1.- Episodio 1. 2.- Episodio 2  
3.- Episodio 3

**DEFINICION DE LOS GRUPOS DE PACIENTES**

**GRUPO 1:** Pacientes con uno o más episodios de alteración significativa del segmento ST: **HOLTER POSITIVO (H+)**

**GRUPO 2:** Pacientes sin alteraciones significativas del segmento ST en el ECG de Holter: **HOLTER NEGATIVO (H -)**

A efectos del posterior análisis, ambos grupos se subdividieron en un subgrupo A cuando presentaron complicaciones isquémicas en el seguimiento y en un subgrupo B en el que se integraron los que no las tuvieron.

		Holter	
		+ (1)	- (2)
Complicaciones isquémicas	Sí (A)	1 A	2 A
	No (B)	1 B	2 B

---

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA, CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA Y MARCO DE ESTUDIO.**

Tamaño de la muestra: Realizamos un cálculo mediante el programa estadístico EPIDEMIO basado en los datos de publicaciones previas.

El tamaño de la muestra necesario para poder detectar una diferencia entre las medias del número de episodios de alteración del segmento ST de 3 ó más, con una varianza de 9 basada en los datos de Langer<sup>112</sup>, y con un error estadístico alfa y beta del 5% es de 42 pacientes.

Nos propusimos recoger 50 pacientes a lo largo de 1 año completando el seguimiento del último paciente seis meses más tarde.

Características de la muestra: 51 pacientes (45 varones, 6 mujeres) con una edad media de  $55,7 \pm 9,7$  años (rango 36-71).

Marco de estudio: Todos los pacientes incluidos estuvieron ingresados en la Unidad Coronaria del Hospital Virgen Macarena de Sevilla durante la fase aguda y posteriormente en la Sala de Cardiología del mismo hospital.

Las consultas periódicas, efectuadas al mes, tres y seis meses se realizaron en las consultas externas de la Unidad Coronaria.

## **PRUEBA DE ESFUERZO**

Cuarenta y cuatro pacientes efectuaron una ergometría con banda sin fin mediante protocolo de Bruce limitado por síntomas  $14 \pm 3,9$  días después del IAM. Siete pacientes no pudieron realizar el test de esfuerzo: dos por éxitus, cuatro por ángor inestable y uno por negativa a dar su consentimiento.

Utilizamos un ergómetro Marquette Electronics, modelo CASE 15, Milwaukee, USA.

El electrocardiograma y la presión arterial fueron registrados en estado basal, cada 2 minutos durante el ejercicio y a los 2,4 y 6 minutos de la recuperación.

Se consideró la ergometría como POSITIVA cuando hubo depresión horizontal o descendente de al menos 0,1 mv o ascenso del segmento ST de 1mm ó más a 80 mseg del punto J en al menos dos derivaciones próximas. La elevación del segmento ST no fue positiva para isquemia si ocurría en derivaciones con ondas Q patológicas<sup>132</sup>.

Se denominaron como MUY POSITIVAS las ergometrías con descensos  $\geq 2$ mm en dos derivaciones próximas a un nivel de esfuerzo  $\leq 7$  METS.

Se registraron en cada estudio los siguientes parámetros: tratamiento médico, METS, tiempo de ejercicio, cambios eléctricos significativos sintomáticos o silentes y máximo descenso del segmento ST.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Todos los análisis estadísticos se han llevado a cabo utilizando el programa estadístico SPSS-PC usando un ordenador 486 DX 266.

Los datos se presentan en forma de valores medios y desviaciones estándar para las variables cuantitativas o de variación continua, o en forma de frecuencias expresadas en porcentajes para las variables cualitativas o nominales.

Se ha empleado el test de la t de Student con las correspondientes variaciones para comparar solo 2 variables, bien sean de 2 grupos independientes o apareados.

La comparación entre grupos de porcentajes de pacientes a partir de variables cualitativas (discretas) se realizó mediante la prueba de la Chi cuadrado de Pearson.

Se utilizaron test no paramétricos en caso de no cumplir los criterios de inclusión: el test de la U de Mann-Whitney para la comparación entre grupos y el test de la suma de rangos de Wilcoxon para las comparaciones apareadas.

Las correlaciones se analizaron mediante análisis univariado. La relación entre variables se evaluó mediante una prueba de tendencia lineal, el coeficiente de correlación de Pearson.



Realizamos un análisis multivariado mediante un test de regresión logística para estudiar si la variable Holter positivo fue independiente respecto a otros factores pronósticos para predecir isquemia.

Se consideró estadísticamente significativo para todos los análisis un valor de  $p < 0,05$ . Cuando el valor de  $p$  estaba entre 0,05 y 0,1 se consideró que existió tendencia estadística.

Se analizaron los intervalos de confianza al 95%.

Realizamos una estadística descriptiva general de todas las variables.

Se hizo un análisis comparativo de los pacientes de los grupos 1 y 2. En los pacientes del grupo 1 se analizaron las características del registro de forma comparativa entre los pacientes con y sin complicaciones isquémicas en el seguimiento.

Finalmente, estudiamos los factores predictores de isquemia.

Para valorar la utilidad de distintos parámetros del ECG Holter y de la PE en la detección de los pacientes que van a sufrir complicaciones isquémicas en el seguimiento, hemos analizado la Sensibilidad, Especificidad, y el Valor Predictivo (Positivo y Negativo).

La Sensibilidad representa la capacidad de un test para detectar una anomalía. Es, por tanto, la probabilidad existente de que un paciente que presenta una anomalía, tenga un resultado anormal cuando es sometido a una determinada prueba. Se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{VP (verdaderos positivos)}}{\text{VP + FN (Falsos negativos)}} \times 100$$

La Especificidad de un test refleja su capacidad para identificar a las personas normales. Representa, por tanto, la probabilidad de que un individuo sano tenga una determinada prueba normal.

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{VN (verdaderos negativos)}}{\text{VN + FP (Falsos positivos)}} \times 100$$

El valor Predictivo Positivo indica el porcentaje de pacientes con un test positivo que realmente tienen la anomalía que se pretende predecir con dicho test.

$$\text{VPP} = \frac{\text{VP}}{\text{VP + FP}} \times 100$$

Por último, el Valor Predictivo Negativo refleja el porcentaje de individuos con un test negativo que realmente no tienen la anomalía que se pretende determinar con dicho test.

$$\text{VPN} = \frac{\text{VN}}{\text{VN} + \text{FN}} \times 100$$

## **RESULTADOS**

## **CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACION DEL ESTUDIO.**

El grupo general de estudio estuvo constituido por 51 pacientes (45 hombres y 6 mujeres) con una edad media de  $55,7 \pm 9,7$  años (media  $\pm$  desviación estándar), rango 36 a 71 años.

Las características clínicas, electrocardiográficas y hemodinámicas de los 51 pacientes están representadas en las tablas 2 y 3.

El factor de riesgo más frecuente en nuestra población fue la hipercolesterolemia, que se documentó en el 68,6% de los pacientes incluidos.

Veintinueve de los 51 pacientes (56,9%) habían presentado algún episodio de ángor previo a su hospitalización por infarto.

La distribución de la hora de inicio del IAM en nuestros pacientes mostró una incidencia máxima entre los 06 y las 18 horas (Fig. 17).

40 pacientes (78,4%) presentaron infarto con onda Q. Las localizaciones más frecuentes fueron inferior (49%) y anteroseptal (25,5%). Sólo 3 pacientes (5,9%) alcanzaron Killip máximo  $\geq$  III.

Una gran proporción, 46(90,2%) de los pacientes, recibieron tratamiento fibrinolítico con rTPA. El tiempo transcurrido desde el comienzo de los síntomas hasta

el inicio de la fibrinólisis fue de  $178,3 \pm 124,4$  minutos. Los tratamientos recibidos por los 51 pacientes en la fase aguda y durante el seguimiento figuran en la tabla 4.

Tabla 2: Características clínicas del grupo de estudio (n= 51 pacientes).

<b>CARACTERISTICAS</b>	<b>VALOR</b>
• Edad (media, ±DE, rango)	55'7±9'7, 36-71
• Sexo (varones/mujeres) (nºy%)	45(88'2%) / 6(11'8%)
• Factores de riesgo cardiovascular (nºy%)	
Tabaquismo	32(62'7)
Obesidad	20(39'2)
Hipercolesterolemia	35(68'6)
Diabetes	19(37'3)
Tipo I	1(2)
Tipo II	18(35'3)
Hipertensión arterial	22(43'1)
• Antecedentes cardiovasculares (nºy%)	
Infarto previo	0(0)
Ángor previo	29(56'9)
Ángor de reposo último mes	18(35'3)
Revascularización	0(0)
AVC previo	2(3'9)
Arteriopatía periférica	9(17'6)
Insuficiencia cardíaca	3(5'9)

Los datos están expresados como valores medios ± DE o número (%) de pacientes en el grupo. DE: Desviación estándar.

Tabla 3: Características del IAM en el grupo de estudio (n=51 pacientes)

<i>Características</i>	<i>Valor</i>
• Dolor IAM en reposo (nºy%)	36 (70'6)
• Killip al ingreso (nºy%)	
I _____	39 (76'6)
II _____	11 (21'6)
III _____	1 (2)
IV _____	0(0)
• Tercer Ruido (nºy%)	9 (17'6)
• Congestión en RX (nºy%)	10 (19'6)
• Tipo IAM	
Q _____	40 (78'4)
Sin Q _____	11 (21'6)
• Localización (nºy%)	
Sin Q _____	11 (21'6)
Inferior _____	25 (49)
Lateral _____	1 (2)
Anteroseptal _____	13 (25,5)
Anteroinferior _____	1 (2)
• Frecuencia cardíaca (media±DE) al ingreso	79'53± 17'75
• Tensión arterial (media±DE)	
Sistólica _____	143'6±29'9
Diastólica _____	87'7±14'6
• CPK máxima (media±DE)	767'9±662'7
• Sumatorio de ST (media±DE)	15,9±10'9
• Sumatorio de R (media±DE)	72'0±25'7
• Número de ondas Q (media±DE)	2,88±1'99
• Killip máximo alcanzado (nºy%)	
I _____	27 (52'9)
II _____	21 (41'2)
III _____	1 (2)
IV _____	2 (3'9)

• Los datos están expresados como valores medios±DE o número (%) de pacientes en el grupo. DE: Desviación estándar.



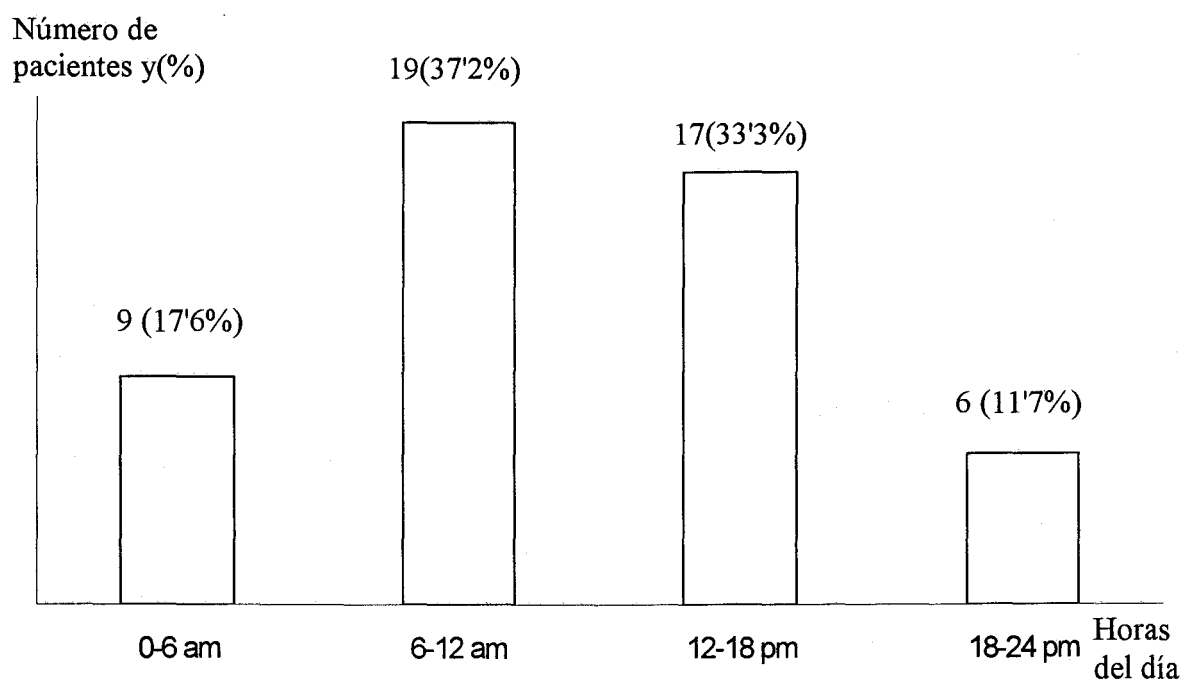


Fig. 17: Distribución horaria del inicio del IAM en nuestro grupo de estudio (n=51 pacientes)

Tabla 4: Tratamiento médico empleado en el grupo de estudio (n= 51pacientes)

<i>Tratamiento</i>	<i>Valor</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamiento en la fase aguda durante el registro ECG de Holter (n° y %).</li> </ul>	
Fibrinolisis (rTPA) _____	46(90,2)
Heparina _____	48(94,1)
Betabloqueantes _____	22(43,1)
Aspirina _____	49(96,1)
Diuréticos _____	1(5)
Antagonistas del Calcio _____	5(9,8)
Nitratos _____	49(96,1)
Inotrópicos _____	1(2)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamiento durante el seguimiento (n° y %)</li> </ul>	
Betabloqueantes _____	38(74)
Nitratos _____	33(64)
Antagonistas del calcio _____	16(31)
Inhibidores de la ECA _____	24(47)
Diuréticos _____	4(8)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Tiempo transcurrido(minutos) desde el comienzo del dolor hasta el inicio de la fibrinolisis (media ± DE, rango).</li> </ul>	178,37 ± 124,4 (60-520)

Los datos se presentan en forma de valor medio ± DE o número(%) de pacientes en el grupo.

## **CURSO EVOLUTIVO DURANTE EL SEGUIMIENTO**

Se realizó un seguimiento clínico durante las fases intra y extrahospitalaria mediante visitas periódicas al mes, a los tres y a los seis meses. La totalidad de la información estuvo disponible en los 51 pacientes.

Diecinueve pacientes (37,2%) tuvieron complicaciones isquémicas en la fase intrahospitalaria: 17 algún episodio de ángor, 4 reinfarto (tres de ellos habían tenido ángor postinfarto) y 2 pacientes fallecieron por causas cardíacas (uno con ángor postinfarto y reinfarto previo al éxitus).

Durante el seguimiento extrahospitalario, también fueron 19 los pacientes que presentaron alguna complicación isquémica: 19 ángor y 1 reinfarto (con ángor previo). Siete pacientes presentaron episodios de ángor en ambas fases. Por lo tanto, en el tiempo total de seguimiento fueron 31(60,78%) los pacientes que sufrieron alguna complicación isquémica (tabla 5).

De los 29 pacientes con complicaciones isquémicas que sobrevivieron, en trece se logró un control efectivo de los síntomas al añadir al tratamiento terapia antianginosa. Sin embargo, en 16 pacientes (9 en la fase intrahospitalaria y 7 en el seguimiento) se indicó la realización de coronariografía: en 15 casos por ángor resistente al tratamiento y en 1 por ergometría positiva a baja carga.

Diez pacientes fueron revascularizados, 2 mediante angioplastia y 8 mediante cirugía coronaria.

Tabla 5: Complicaciones del IAM y procedimientos de revascularización en la población de estudio (n=51 pacientes).

<i>Variables</i>	<i>Valor</i>	<i>IC</i>
• Ángor postinfarto	29(56'9)	(42'2-70'7)
• Reinfarto	5 (9'8)	(3'3-21'4)
• Exitus	2 (3'9)	(0'5-13'5)
• Reinfarto y/o exitus	6 (11'7)	(4'4-23'9)
• Isquemia recurrente (Ángor y/o reinfarto y/o exitus)	31(60'8)	(46'1-70'2)
• Coronariografía	16(31'4)	(19'1-45'9)
• Revascularización	10(19'6)	(9'8-33'1)
Angioplastia	2 (3'9)	
Bypass AoCo	8 (15'7)	
No revascularización	41(80'4)	
• Nueva Q en el seguimiento	1 (2)	(0'1-10'4)
• Edema agudo de pulmón o schok.	3 (5'9)	(1'2-16'2)
• Bloqueo AV de 3 <sup>er</sup> grado	8 (15'7)	(7-28'6)
• Fibrilación Auricular	9 (17'6)	(8'4-30'9)
• Taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular	2 (3'9)	(0'5-13'5)

Los datos se presentan en forma de número y (%) de pacientes en el grupo, con sus correspondientes intervalos de confianza (I.C).

## **RESULTADOS DEL ECG DE HOLTER**

La descripción global de los resultados del ECG de Holter en el grupo de estudio se muestra en las tablas 6, 7 y 8.

En 49 pacientes se analizaron los dos canales del registro. En otros dos sólo se pudo analizar el canal 2 (V<sub>5</sub>).

El tiempo medio de registro fue de  $21'37 \pm 4'31$  horas (valor medio  $\pm$  DE). El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la monitorización Holter fue de  $375'9 \pm 213$  minutos.

La colocación del registro Holter se demoró  $169'22 \pm 149$  minutos con respecto al inicio de la trombolisis.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos: aquellos con uno o más episodios de alteración significativa del segmento ST, grupo 1 (n = 41) y aquellos que no presentaban cambios del segmento ST, grupo 2 (n = 10).

Los 41 pacientes del grupo 1 experimentaron un total de 234 episodios (184 ascensos, 50 descensos, Fig. 18) de cambios significativos del segmento ST. El 91'8% (215) de estos, fueron "silentes" (Fig. 19).

Treinta de los 41 pacientes (73'2%) presentaron solamente episodios de isquemia "silente"; en 9 coexistieron episodios silentes y sintomáticos y sólo en 2 casos la isquemia se manifestó exclusivamente de forma sintomática (Fig. 20).

Veintisiete pacientes (65'9%) presentaron únicamente episodios de ascensos; 13(31'7%) ascensos y descensos y 1(2'4%) solamente descensos (Fig. 21).

Tabla 6: Descripción de los resultados del registro ECG de Holter en el grupo de estudio (n=51 pacientes).

<i>Variables</i>	<i>Valor</i>
• Holter (positivo/negativo)(n° y %)	41(80'4)/10(19'6)
• Canales analizados (n° y %)	
Canal 1 exclusivamente	0(0)
Canal 2 exclusivamente	2(3'9)
Ambos canales	49(96'1)
• Aumento del dolor torácico durante el registro (n° y %)	11(21'6)
• Pacientes con aumento del dolor coincidente con los cambios del ST en al menos 1 episodio (n° y %)	10(19'6)
• Isquemia "silente" (n° y %)	40(78'4)
• Tiempo hasta la colocación del Holter en minutos (media ± DE, rango)	375'9± 213, 105-720
• Tiempo de demora fibrinolisis-Holter (media ± DE, rango)	169'22±149, -62↔570
• Horas de registro (media ± DE, rango)	21'37±4'31, 15-24
• ST basal en el canal 1 (media ± DE, rango)	0'76±1'89, -5'7↔8'1
• ST basal en el canal 2 (media ± DE, rango)	0'36± 1'22, -1'7↔4'1

Los datos están expresados como valores medios ± DE o número(%) de pacientes en el grupo. DE: Desviación estándar.

Tabla 7: Descripción de los resultados del registro ECG de Holter en el grupo de estudio (n = 51 pacientes).

<i>Variables</i>	<i>Valor</i>	
• Número de episodios en el canal 1	2'61±2'8	, 0-11
• Número de episodios en el canal 2	2'35±3'2	, 0-13
• Número total de episodios	4'59±3'98	, 0-15
• Número total de episodios "silentes"	4'22±3'69	, 0-14
• Número de episodios de ascenso, canal 1	2'06±2'63	, 0-11
• Número de episodios de ascenso, canal 2	1'71±3'05	, 0-13
• Máximo desplazamiento ST, canal 1	0'88±1'59	, -3'7↔5'11
• Máximo desplazamiento ST, canal 2	0'66±1'44	, -1'9↔4'8
• Número de episodios/horas de registros	0'25±0'31	, 0-2
• Minutos de isquemia en el canal 1	20'4±29'45	, 0-118'4
• Minutos de isquemia en el canal 2	34'2±80'9	, 0-433'2
• Minutos totales de isquemia/horas de registro	2'68±4'63	, 0-22'36

Los datos se presentan en forma valor medio ± Desviación estándar (DE).



Tabla 8: Descripción de los resultados del registro ECG de Holter en el grupo de estudio (n=51 pacientes).

<i>Variables</i>	<i>Valor</i>	<i>I.C</i>
• Tipo de isquemia en el Holter (n = 41 pacientes) (n° y %)		
• Silente	30 (73'2)	57-85'8
• Silente + Sintomática	9 (22)	10'6-37'6
• Sintomática	2(4'9)	0'6-16'5
• Pacientes con episodios $\geq$ 60 minutos (n = 51)	5 (9'8)	3'3-21'4
• Pacientes con carga isquémica $\geq$ 120 mn. (n = 51)	6 (11'8)	4'4-23'9
• Pacientes con n° de episodios $\geq$ 5 (n = 51)	21 (41'2)	27'6-55'8
• Pacientes con n° de episodios $\geq$ 7 (n = 51)	14 (27'5)	15'9-41'7
• Ptes. con algún episodio de ascenso (n = 51)	40 (78'4)	64'4-88'7
• Tipo de positividad en el registro Holter (n = 51)		
• Solo ascensos	27 (65'9)	49'4-79'9
• Ascensos y descensos	13 (31'7)	18'1-48'1
• Descensos solos	1 (2'4)	0'1-12'9

Los datos se presentan en forma de número y (%) de pacientes en el grupo, con sus correspondientes intervalos de confianza (I.C).

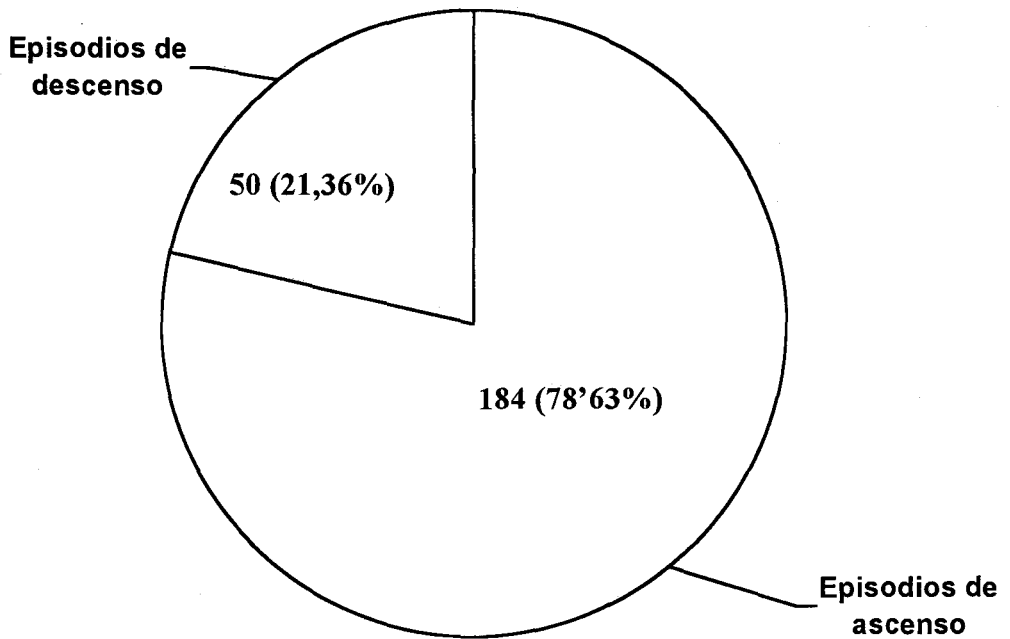


Fig. 18: Proporción de episodios de ascenso y de descenso en los pacientes del grupo 1 (n=41 pacientes).

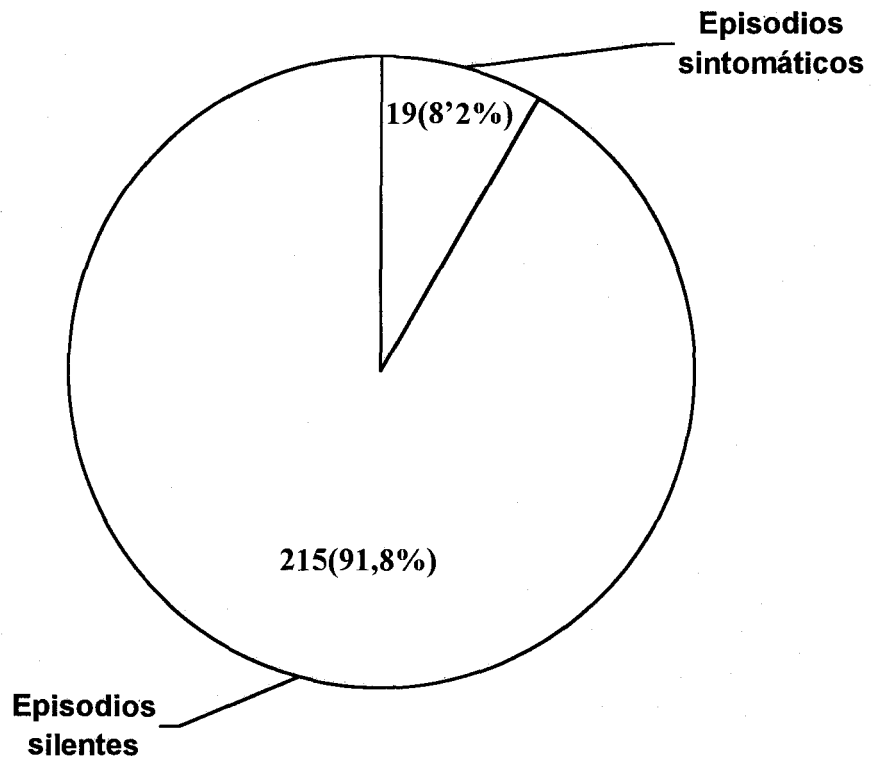


Fig. 19: Proporción de episodios “silentes” y sintomáticos en los pacientes con registro Holter positivo (n=41).

N° de pacientes y (%)

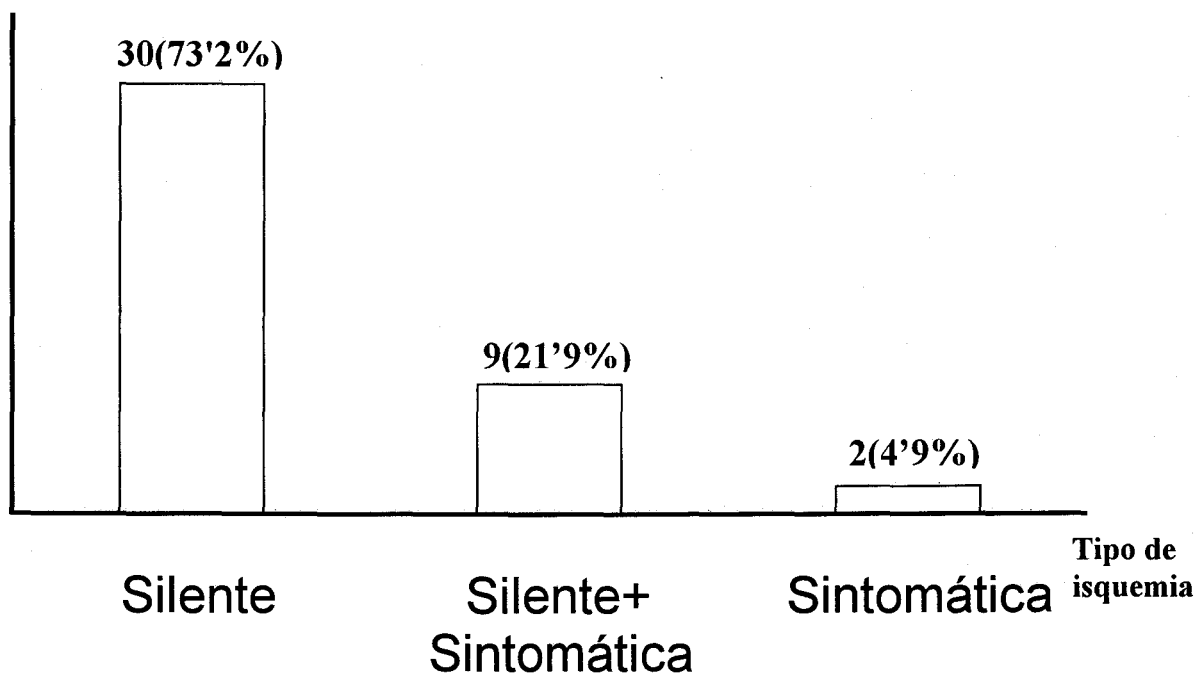


Fig. 20: Proporción de pacientes con registro Holter positivo que presentan isquemia silente, silente y sintomática o exclusivamente sintomática.

Nº de pacientes  
y (%)

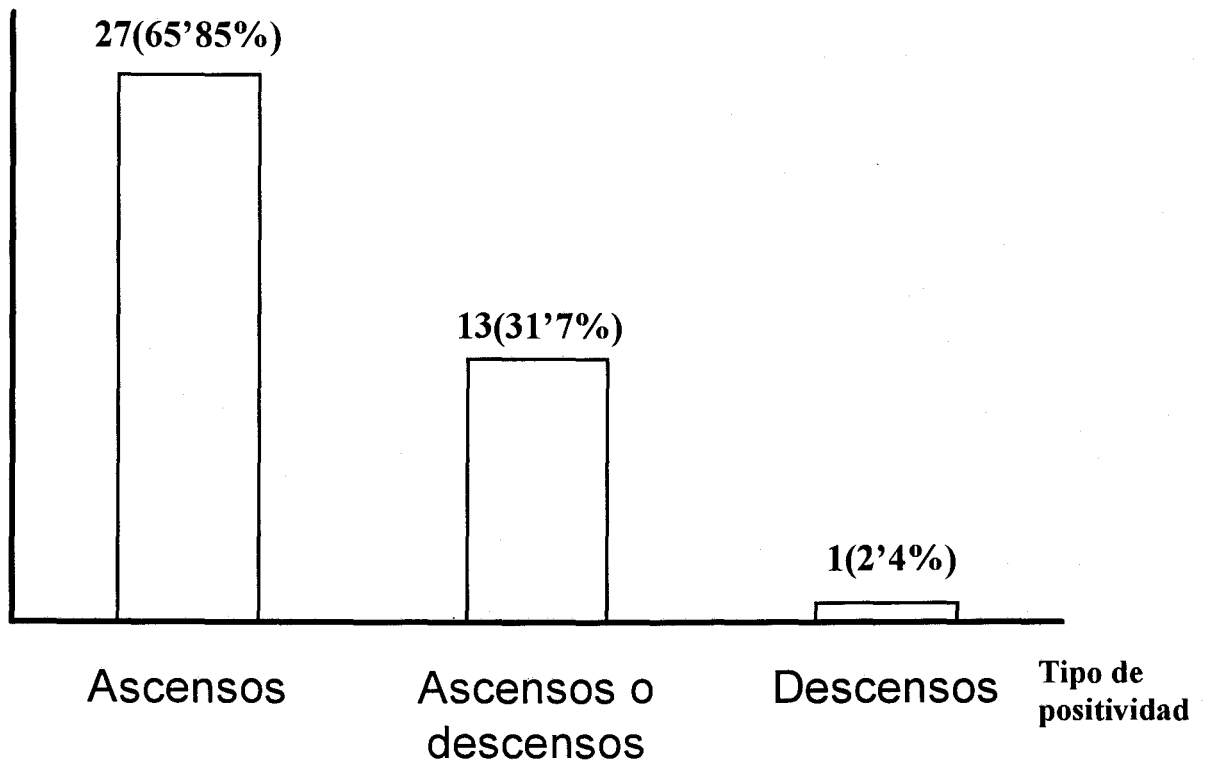


Fig. 21: Proporción de pacientes con registro Holter positivo que presentan episodios de ascensos, ascensos o descensos y descensos solamente.

La mayoría de los episodios fueron de corta duración: sólo 5 pacientes experimentaron episodios  $\geq 60$  minutos. En seis pacientes la carga isquémica tuvo una duración  $\geq 120$  minutos.

La distribución de los episodios de alteración del segmento ST a lo largo de las 24 horas del día queda reflejada en la fig. 22. En el conjunto del grupo, los episodios fueron significativamente más frecuentes en las primeras cuatro horas que en el resto del periodo de registro (Fig. 23).

Las características basales de los dos grupos (1 y 2) son presentadas en las tablas 9, 10 y 11. Hubo un mayor porcentaje de infartos con onda Q en el grupo 1 que en el 2 (87'8% vs 40%,  $p < 0'001$ ).

El número de ondas Q fue significativamente superior en los pacientes del grupo 1 ( $3'31 \pm 1'85$  vs  $1'1 \pm 1'5$ ,  $p < 0'002$ ).

Los pacientes del grupo 1 alcanzaron una CPK máxima superior a los pacientes del grupo 2 ( $850 \pm 702'4$  vs  $431'2 \pm 300$ ,  $p < 0'032$ ).

No hubo diferencias significativas entre grupos en cuanto a la edad, sexo, factores de riesgo y antecedentes cardiovasculares, killip de ingreso y killip máximo, localización del infarto, sumatorio de ST y de onda R o frecuencia de incremento del dolor torácico.

El tiempo transcurrido hasta el inicio de la fibrinólisis y la demora en la colocación del Holter no mostró diferencias entre los grupos.

Sin embargo, el ST basal en el canal 2 fue significativamente mayor en el grupo 1 que en el grupo 2 ( $1'1 \pm 0'87$  vs  $0'25 \pm 0'19$ ,  $p < 0'002$ ).

Los tratamientos recibidos durante el registro y en la fase de seguimiento fueron superponibles sin que se registraran diferencias significativas entre ambos grupos (tabla 12). Los datos analíticos fueron equiparables en los pacientes con y sin alteraciones del segmento ST (tabla 13).

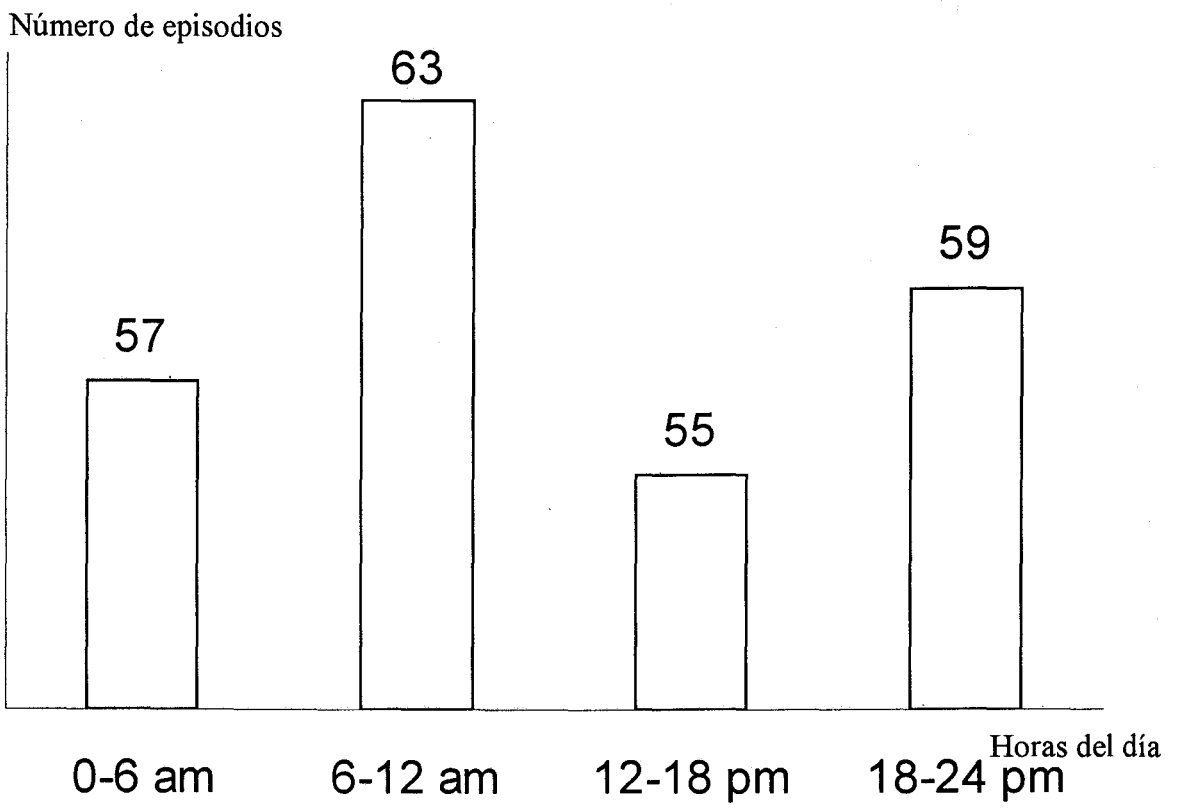


Fig. 22: Distribución del número total de episodios según las horas del día



Número de episodios

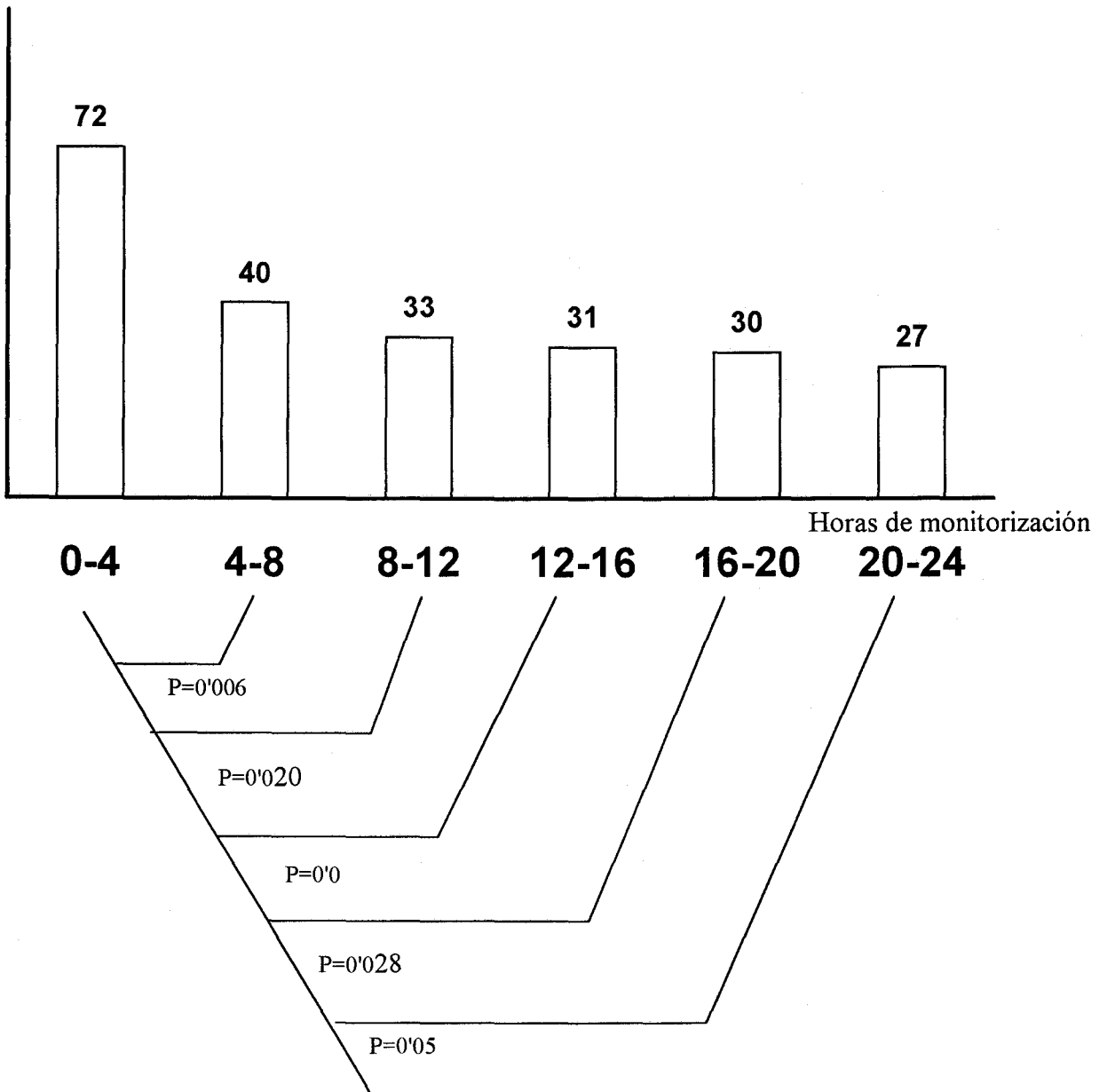


Fig. 23: Distribución del número total de episodios según las horas de monitorización en el grupo general de estudio.

Tabla 9: Características clínicas de los pacientes con (grupo 1) y sin (grupo 2) cambios del segmento ST.

<i>Características</i>	<i>Grupo 1 (n=41)</i>	<i>Grupo 2 (n=10)</i>	P
• Edad (media ± DE)	55'1±10'1	57'8±7'7	NS
• Sexo (varones/mujeres)	36/5	9/1	NS
• Factores de riesgo CV(nº y %)			
Tabaquismo	24(58'5)	8(80)	NS
Número de cigarrillos	19'8±8	22'4±14'8	NS
Obesidad	17(41'5)	3(30)	NS
Hipercolesterolemia	27(65'9)	8(80)	NS
Diabetes	16(39)	3(30)	NS
Hipertensión arterial	17(41'5)	5(50)	NS
• Antecedentes cardiovasculares (nº y %)			
Infarto previo	0(0)	0(0)	
Ángor previo	23(57'5)	6(60)	NS
Ángor de reposo último mes	14(34'1)	4(40)	NS
Revascularización	0(0)	0(0)	
AVC previo	2(4'9)	0(0)	NS
Arteriopatía periférica	7(17'1)	2(20)	NS
Insuficiencia cardíaca	3(7'3)	0(0)	NS

Los datos estan expresados como valores medios ± DE o número (%) de pacientes en el grupo. DE: Deviación estándar. CV:Cardiovasculares. NS: No significativo.

Tabla 10: Características del IAM en los pacientes con (grupo 1) y sin (grupo 2) cambios del segmento ST.

<i>Características</i>	<i>Grupo 1 (n=41)</i>	<i>Grupo 2 (n=10)</i>	P
• Dolor IAM en reposo	30(73'2)	6(60)	NS
• Killip al ingreso			
I	30(73'2)	9(90)	} NS
II	10(24'4)	1(10)	
III	1(2'4)	0(0)	
IV	0(0)	0(0)	
• Tercer ruido	8(19'5)	1(10)	NS
• Congestión en RX	9(22)	1(10)	NS
• Tipo IAM			
Q	36(87'8)	4(40)	} 0'001
Sin Q	5(12'2)	6(60)	
• Localización			
Inferior	23(56'1)	3(30)	} NS
Lateral	1(2'4)	0(0)	
Anterior	11(26'8)	2(20)	
Anteroinferior	1(2'4)	0(0)	
• Frecuencia cardíaca al ingreso	78'3±17'4	84'7±19'2	NS
• Tensión arterial			
Sistólica	145'2± 31'6	137±21'6	NS
Diastólica	88'2±15'6	86±9'37	NS
• CPK máxima	850±702'4	431'2±300	0'032
• Killip máximo			
I	20(48'7)	7(70)	} NS
≥II	21(51'3)	3(30)	

Los datos estan expresados como valores medios ± DE o número (%) de pacientes en el grupo. DE: Deviación estándar. NS: No significativo.

Tabla 11: Características del IAM y del registro Holter en los pacientes con (grupo 1) y sin (grupo 2) cambios del segmento ST.

<b>Características</b>	<b>Grupo 1 (n=41)</b>	<b>Grupo 2 (n=10)</b>	<b>P</b>
• Sumatorio de ST	16'9±11'3	11'4±8'2	NS
• Sumatorio de R	72'6±27'3	69'6±19'1	NS
• Número de ondas Q	3'31±1'85	1'1±1'5	0'002
• ST basal canal 1	1'44±1'6	0'56±1'34	NS
• ST basal canal 2	1'1±0'87	0'25±0'19	0'002
• Minutos hasta el inicio De fibrinólisis	175'8±121'1	190'6±146'8	NS
• Minutos hasta el inicio Del registro Holter	366'2±211'4	416±226'14	NS
• Minutos fibrinólisis-Holter	171'16±147'8	160±164'9	NS
• Horas de registro	21'4±4'39	21'3±4'22	NS
• Aumento del dolor del Paciente durante el registro.	10(24'4)	1(10)	NS

Los datos se presentan en forma de valores medios±DE o número (%) de pacientes en el grupo. DE: Desviación estándar. NS: No significativo.

Tabla 12: Tratamiento médico administrado en los pacientes del grupo 1 (con cambios) y grupo 2 (sin cambios del segmento ST).

<i>Características</i>	<i>Grupo 1 (n=41)</i>	<i>Grupo 2 (n=10)</i>	<i>P</i>
• Tratamiento en la fase aguda durante el registro Holter.			
Trombolisis	38(92'7)	8(80)	NS
Heparina	39(95'1)	9(90)	NS
Aspirina	39(97'5)	10(100)	NS
Diuréticos	3(7'3)	2(20)	NS
Betabloqueantes	18(43'9)	4(40)	NS
Antagonistas del calcio	3(7'3)	2(20)	NS
Nitratos	39(95'1)	10(100)	NS
Inotropos	1(2'4)	0(0)	NS
Mórfico o sedantes	16(39)	4(40)	NS
• Tratamiento durante el seguimiento			
Antianginosos ( $\geq 1$ droga antiisquémica)	39(95'1)	9(90)	NS
Inhibidores de la ECA	19(46'3)	4(40)	NS
Diuréticos	3(7'3)	1(10)	NS

Los datos se presentan en forma de número y (%) de pacientes en el grupo. NS: No significativo.

Tabla 13: Analítica general básica de los pacientes con (grupo 1) y sin (grupo 2) cambios significativos del segmento ST.

<i>Parámetros</i>	<i>Grupo 1 (n=41)</i>	<i>Grupo 2 (n=10)</i>	P
Hematocrito	43'3±3'4	43'4±4'7	NS
Leucocitos	11.112'9±3.319	11461±2581'5	NS
Plaquetas	238.682'9±52.324'6	212.400±62.475'2	NS
Glucosa	186'27±81'9	150±56'7	NS
Urea	0'39±0'1	0'45±0'16	NS

Los datos están expresados en forma de valor medio ± Desviación estándar (DE).  
NS: No significativo.

## **RELACION HOLTER POSITIVO Y EVENTOS CLINICOS**

La incidencia de eventos clínicos durante el período de seguimiento en los grupos 1 (Holter positivo) y 2 (Holter negativo) se muestra en las tablas 14 y 15. Durante el seguimiento completo, treinta (73'2%) de los 41 pacientes con cambios isquémicos del segmento ST presentaron complicaciones isquémicas frente a solo uno (10%) de los diez pacientes sin cambios ( $p < 0'0004$ ).

Analizando de forma separada las fases intra y extrahospitalaria, los pacientes del grupo 1 seguían presentando más complicaciones isquémicas que los del grupo 2 ( $p < 0'049$  en ambos casos).

Hubo 5 (12'2%) reinfartos y 2 (4'9%) fallecimientos entre los pacientes con cambios isquémicos. Ninguna de estas dos complicaciones se presentó entre los pacientes sin cambios del segmento ST; sin embargo, la diferencia no fue significativa ( $p = 0'24$  y  $p = 0'47$  respectivamente). La angina postinfarto ocurrió en el 63'3% de los pacientes con Holter positivo, comparado con el 10% de incidencia en aquéllos con registro Holter negativo ( $p < 0'001$ ).

La angioplastia transluminal percutánea o la Cirugía de bypass aortocoronario se realizó en el 24'4% de los pacientes con registro Holter positivo. Ninguno de los pacientes del grupo 2 se sometió a revascularización ( $p = 0'18$ ). En todos los pacientes, 16(39%) en los que se indicó la realización de coronariografía ante la evolución clínica desfavorable, el registro ECG de Holter fue positivo ( $p = 0'018$ ).

Tabla 14: Frecuencia de complicaciones postinfarto en los pacientes con registro Holter positivo (grupo 1) o negativo (grupo 2).

<i>Variables</i>	<i>Grupo 1 (n=41) IC</i>	<i>Grupo 2 (n=10) IC</i>	<i>P</i>
• Ángor postIAM	28(63'3) [51'9-81'9]	1(10) [0'3-44'5]	0'001
• Reinfarto	5(12'2) [4'1-26'2]	0(0) [0-30'8]	NS
• Exitus	2(4'9) [0'6-16'5]	0(0) [0-30'8]	NS
• Reinfarto o exitus Intrahospitalario	5(12'2) [4'1-26'2]	0(0) [0-30'8]	NS
• Reinfarto o exitus Extrahospitalario	1(2'4) [0'1-12'9]	0(0) [0-30'8]	NS
• Reinfarto o exitus totales	6(14'6) [5'6-29'2]	0(0) [0-30'8]	NS
• Isquemia recurrente (Ángor, reinfarto o exitus) total	30(73'2) [57-85'8]	1(10) [0'3-44'5]	0'0004
• Isquemia recurrente Intrahospitalaria	18(43'9) [28'5-60'2]	1(10) [0'3-44'5]	0'049
• Isquemia recurrente Extrahospitalaria	18 (43'9) [28'5-60'2]	1(10) [0'3-44'5]	0'049

Los datos se presentan en forma de número y (%) de pacientes en el grupo, con sus correspondientes intervalos de confianza (IC). NS: No significativo.



Tabla 15: Frecuencia de complicaciones postinfarto en los pacientes con registro Holter positivo (grupo 1) o negativo (grupo 2).

<i>Variables</i>	<i>Grupo 1 (n=41) IC</i>	<i>Grupo 2 (n=10) IC</i>	<i>P</i>
• Coronariografía	16(39) [24'5-55'5]	0(0) [0-30'8]	0'018
• Revascularización (8 cirugía, 2 Angioplastia)	10(24'4) [12'4-40'3]	0(0) [0-30'8]	NS
• Nueva Q	1(2'4) [0'1-12'9]	0(0) [0-30'8]	NS
• Edema de pulmón o shock	3(7'3) [1'5-19'9]	0(0) [0-30'8]	NS
• Bloqueo AV3 <sup>er</sup> º	8(19'5) [8'8-34'9]	0(0) [0-30'8]	NS
• Fibrilación Auricular	6(14'6) [5'6-29'2]	3(30) [6'7-65'2]	NS
• Taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular.	2(4'9) [0'6-16'5]	0(0) [0-30'8]	NS
• Complicaciones mecánicas.	2(4'9) [0'6-16'5]	0(0) [0-30'8]	NS

Los datos se presentan en forma de número y (%) de pacientes en el grupo, con sus correspondientes intervalos de confianza (IC). NS: No significativo.

---

**CARACTERÍSTICAS DE LOS EPISODIOS EN LOS PACIENTES CON REGISTRO HOLTER POSITIVO.**

Las características de los episodios fueron analizadas de forma comparativa en los pacientes del grupo 1 (Holter positivo) según tuvieran (subgrupo 1A) o no (subgrupo 1B) complicaciones isquémicas en el seguimiento (tablas 16, 17 y 18).

Hubo una tendencia a que los pacientes del subgrupo 1A presentaran episodios de mayor duración que los pacientes del subgrupo 1B ( $12'3 \pm 15'9$  frente a  $5'99 \pm 7'01$ ,  $p=0'087$ ).

No había diferencias entre ambos subgrupos en cuanto al: número de episodios en el canal 1, número de episodios de ascenso en el canal 1, número total de episodios, número total de episodios de ascenso, número total de episodios/horas de registro y número total de episodios silentes.

El número medio de episodios en el canal 2 fue más elevado en los pacientes del subgrupo 1A que en los del 1B, aunque sin llegar a la significación estadística. ( $3'5 \pm 3'65$  versus  $1'36 \pm 1'36$ ,  $p=0'083$ ).

Los pacientes del subgrupo 1A tuvieron significativamente un mayor número de episodios de ascenso en el canal 2 que los del subgrupo 1B ( $2'63 \pm 3'64$  frente a  $0'7 \pm 1'27$ ,  $p=0'05$ ).

Asimismo, evaluamos el tiempo total de isquemia en el canal 1, no registrándose diferencias entre los pacientes de los dos subgrupos. Sin embargo, los pacientes con Holter positivo y complicaciones isquémicas en el seguimiento (subgrupo 1A) tuvieron una carga isquémica en el canal 2 significativamente mayor que los pacientes del subgrupo 1B ( $56'17\pm 100'23$  frente a  $5'41\pm 7'3$ ,  $p<0'032$ ).

Todos los pacientes con episodios de duración superior a los 60 minutos y con una carga isquémica total mayor de 120 minutos presentaron complicaciones isquémicas (tabla 18).

Un mayor número de pacientes del subgrupo 1A presentaron más de 7 episodios con respecto a los pacientes del subgrupo 1B. [13(43%) frente a 1 (9'1%),  $p<0'043$ ].

El tipo de episodio isquémico [silente frente a (silente+sintomático o sintomático)] no tuvo influencia en la aparición de complicaciones isquémicas (tabla 18).

Tampoco el tipo de positividad estuvo relacionado en nuestro estudio con la presencia de isquemia recurrente en el seguimiento (tabla 18).

Tabla 16: Características diferenciales del registro Holter en los pacientes del grupo 1 (Holter positivo) según tengan (subgrupo 1A) o no (subgrupo 1B) complicaciones isquémicas en el seguimiento.

<i>Variables</i>	<i>Subgrupo 1A</i>	<i>Subgrupo 1B</i>	<i>P</i>
• Número de episodios en el canal 1	3'24±3'14	3'09±1'58	NS
• Número de episodios en el canal 2	3'5±3'65	1'36±1'36	0'083
• Número total de episodios	6'23±3'95	4'27±2'1	NS
• Número total de episodios silentes.	5'63±3'73	4'18±2'04	NS
• Número total de episodios/horas de registro.	0'33±0'36	0'23±0'18	NS
• Minutos de isquemia en el canal 1	26'91±33'12	14'9±24'34	NS
• Minutos de isquemia en el canal 2	56'17±100'23	5'41±7'73	0'032
• Minutos totales de isquemia	80'64±116'36	23'42±26'27	0'094
• Minutos totales de isquemia/horas de registro	4'08±55'55	1'28±1'65	NS

Los datos estan expresados como valores medios ± Desviación estándar. NS: No significativo.

Tabla 17: Características diferenciales del registro Holter en los pacientes del grupo 1 (Holter positivo) según tengan (subgrupo 1A) o no (subgrupo 1B) complicaciones isquémicas en el seguimiento.

<i>Variables</i>	<i>Subgrupo 1A</i>	<i>Subgrupo 1B</i>	P
• Número de episodios de ascenso en el canal 1	2'31±3'01	3'09±1'58	NS
• Número de episodios de ascenso en el canal 2	2'63±3'64	0'73±1'27	0'05
• Número total de episodios de ascenso	4'77±3'87	3'73±1'68	NS
• Pacientes con algún episodio de ascenso	29(96'7)	11(100)	NS
• Máximo desplazamiento del ST en el canal 1	0'69±1'64	1'78±1'12	NS
• Máximo desplazamiento del ST en el canal 2	0'88±1'62	0'43±1'29	NS
• Duración media de los episodios	12'3±15'9	5'99±7'01	0'087
• ST basal en el canal 1	0'54±2'13	1'68±1'29	NS
• ST basal en el canal 2	0'35±1'32	0'62±1'49	NS

Los datos estan expresados como valores medios  $\pm$  Desviación estándar o número (%) de pacientes en el grupo.

Tabla 18: Características diferenciales del registro Holter en los pacientes del grupo 1 (Holter positivo) según tengan (subgrupo 1A) o no (subgrupo 1B) complicaciones isquémicas en el seguimiento.

<i>Variables</i>	<i>Subgrupo 1A</i>	<i>Subgrupo 1B</i>	P
• Presencia de episodios $\geq$ 60 minutos	5(16'7)	0(0)	NS
• Carga isquémica $\geq$ 120 minutos	6(20)	0(0)	NS
• $\geq$ 5 episodios	18(60)	3(27'3)	0'06
• $\geq$ 7 episodios	13(43'3)	1(9'1)	0'043
• Tipo de episodio isquémico			
- Silente	20(66'7)	10(90'9)	} NS
- Silente+Sintomático	10(33'3)	1(9'1)	
- Sintomático			
• Tipo de positividad			
- Solo ascensos	19(63'3)	8(72'7)	} NS
- Ascensos+descensos	11(36'6)	3(27'3)	
- Descensos sólo			

Los datos se presentan en forma de número y (%) de pacientes en el grupo. NS: No significativo.

El máximo desplazamiento del segmento ST en los canales 1 y 2 se correlacionó de forma significativa con el ST basal en los canales respectivos (Figs. 24 y 25).

Hubo relación significativa entre la carga isquémica total y el máximo desplazamiento del segmento ST en el canal 2 ( $p=0'009$ , Fig. 26).

El estudio del ST basal y del máximo desplazamiento del segmento ST en los dos canales no mostró diferencias significativas entre los subgrupos 1A y 1B.

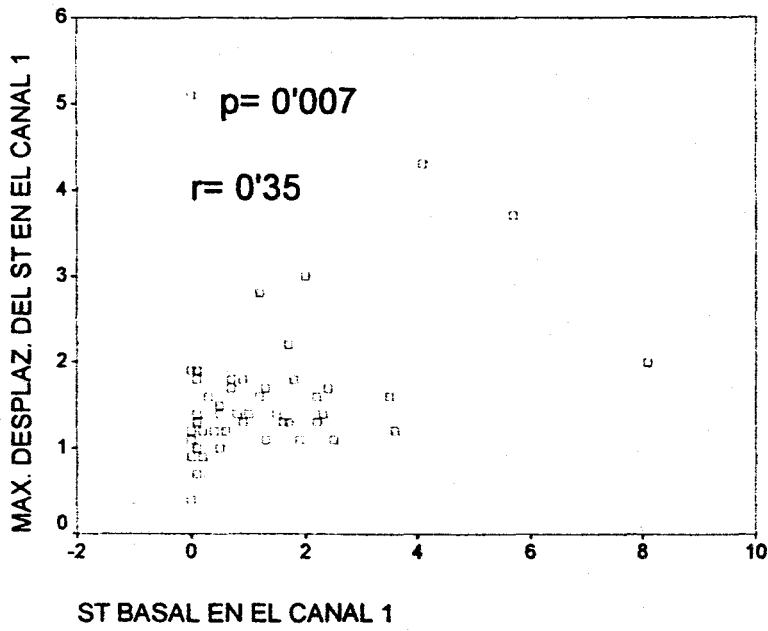


Fig. 24: Relación entre ST basal y máximo desplazamiento del segmento ST en el canal 1.

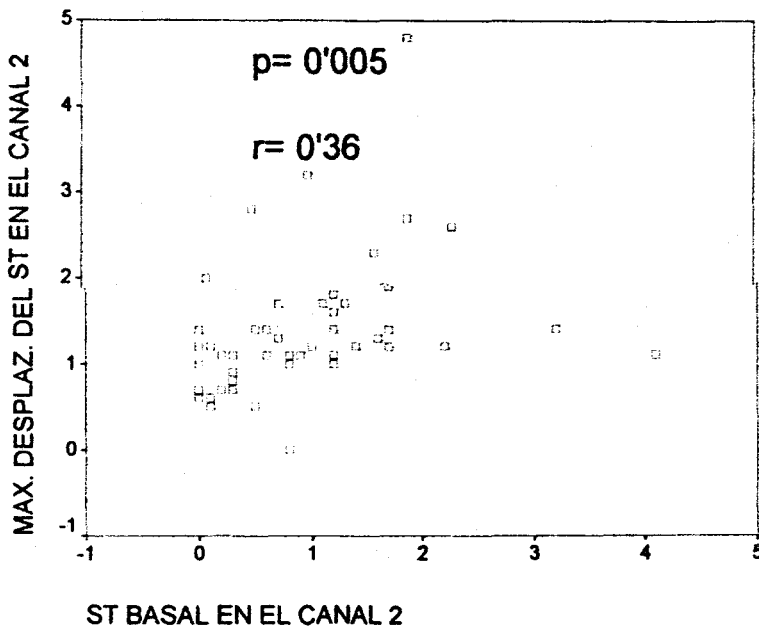


Fig. 25: Relación entre ST basal y máximo desplazamiento del segmento ST en el canal 2.



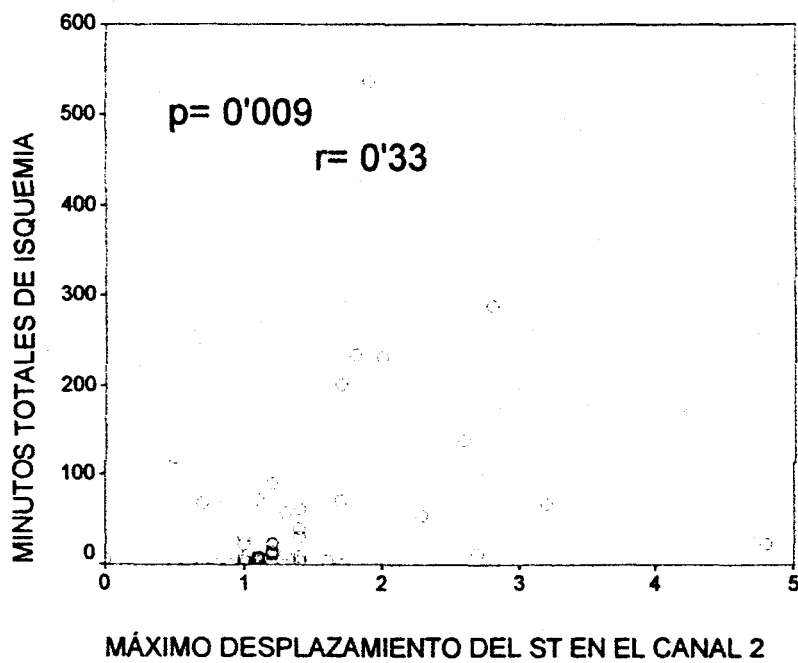


Fig. 26: Relación entre la carga isquémica total y el máximo desplazamiento del segmento ST en el canal 2.

## **PRUEBA DE ESFUERZO (PE)**

De los 51 pacientes admitidos en nuestro estudio, 44 (86'2%) pudieron realizar un test de ejercicio mediante protocolo de Bruce limitado por síntomas,  $14'02 \pm 3'96$  días después de su ingreso hospitalario (tabla 19).

Los resultados de la PE se estudiaron en primer lugar según la presencia o no de alteraciones significativas del segmento ST en el registro Holter; realizaron una PE 36 de los 41 pacientes con alteraciones del segmento ST en comparación con 8 de 10 pacientes sin alteraciones del segmento ST en el registro Holter (tabla 20). La duración del ejercicio fue similar en los pacientes con y sin alteraciones del segmento ST en el Holter ( $6'2 \pm 2'14$  minutos frente a  $7'02 \pm 2'23$  minutos,  $p=0'3$ ).

En nuestro estudio, el máximo descenso del segmento ST durante la PE fue parecido en los pacientes con y sin alteraciones del segmento ST en el registro Holter ( $-1'1 \pm 0'66$ mm frente a  $-0'8 \pm 0'51$ mm,  $p=0'2$ ).

El test de ejercicio fue positivo en 23 pacientes (52'3%).

El porcentaje de pruebas de esfuerzo positivas no varió significativamente entre los pacientes de ambos grupos.

En los pacientes con Holter positivo que presentaron complicaciones isquémicas en el seguimiento (subgrupo 1A), la duración del ejercicio y la carga de trabajo realizada

(METS) fueron significativamente inferiores que en los pacientes con Holter positivo sin complicaciones isquémicas (subgrupo 1B), tabla 21.

Con el fin de evaluar si los resultados de la monitorización Holter contribuían a establecer el pronóstico independientemente de los resultados del test de ejercicio, estudiamos el valor pronóstico de la variable Holter positivo para predecir complicaciones isquémicas en los subgrupos de pacientes con ergometría positiva y negativa.

De los 20 pacientes con ambas pruebas positivas, 14 presentaron complicaciones isquémicas en el seguimiento; los tres pacientes con ergometría positiva y registro Holter negativo no desarrollan complicaciones isquémicas ( $p=0'02$ ), Fig.27.

Los pacientes con ambas pruebas negativas no tuvieron complicaciones isquémicas. Sin embargo en 16 de los 21 pacientes con ergometría negativa el registro Holter fue positivo: en 11 casos hubo complicaciones isquémicas ( $p=0'007$ ), Fig. 28. Por tanto, el registro ECG Holter tuvo valor pronóstico añadido a la ergometría, puesto que en el subgrupo de pacientes con ergometría negativa identificó un alto porcentaje de pacientes que sufrieron complicaciones isquémicas.

Cuando estudiamos el subgrupo de 44 pacientes con ambas pruebas realizadas, los resultados del ECG Holter siguieron estando fuertemente relacionados con la aparición de complicaciones isquémicas en el seguimiento (Fig.29).

Tabla 19: Descripción de los datos basales de la Prueba de Esfuerzo en la población estudiada.

<u>ERGOMETRIA (44 pacientes)</u>	<u>VALOR</u>
• Días de evolución del IAM	14'02±3'96
• METS	7'41±2'19
• Tiempo de ejercicio	6'36±2'18
• Máximo descenso del Segmento ST	-1'1±0'64
• POSITIVA	23 (52'3)
• Muy positiva	4 (9'1)
• Ángor durante la PE	11 (25)
• Cambios silentes	12 (27'2)
• Disnea durante la PE	13 (29'5)
• Tratamientos recibidos antes de la Ergometría	
Betabloqueantes	25 (56'7)
Nitratos	15 (34)
Antagonistas Ca	6(13'6)

Los datos están expresados en forma de valor medio± Desviación estándar o número (%) de pacientes en el grupo.

Tabla 20: Descripción de los parámetros ergométricos obtenidos en los pacientes con (grupo 1) y sin (grupo 2) cambios del segmento ST en el registro Holter.

<b>ERGOMETRIA</b>	<b>GRUPO 1 n=41</b>	<b>GRUPO 2 n=10</b>	<b>P</b>
• Realizada	36 (87'8)	8 (80%)	NS
• Días de evolución del IAM	14'2±4'2	13'2±1'8	NS
• METS	7'19±2'13	8'37±2'33	NS
• Tiempo de ejercicio	6'2±2'14	7'02±2'33	NS
• Máximo descenso del Segmento ST	-1'1±0'66	-0'8±0'51	NS
• Positiva	20 (55'6)	3 (37'5)	NS
• Muy positiva	4 (11'1)	0 (0)	NS
• Ángor en la PE	10 (27'8)	1 (12'5)	NS
• Cambios Silentes	10 (27'8)	2 (25)	NS

Los datos se presentan en forma de valor medio± Desviación estándar o número (%) de pacientes en el grupo. NS: No significativo.  
PE: Prueba de esfuerzo.

Tabla 21: Resultados de la Ergometría en los pacientes con Holter positivo (grupo 1) según tengan (subgrupo 1A) o no (subgrupo 1B) complicaciones isquémicas en el seguimiento.

<b>ERGOMETRIA</b>	<b>Subgrupo 1A</b>	<b>Subgrupo 1B</b>	<b>P</b>
• METS	6'52±1'85	8'73	0'005
• Tiempo de ejercicio	5'55±1'84	7'64±2'14	0'008
• Máximo descenso del Segmento ST	-1'23±0'68	-0'98±0'62	NS
• Positiva	14 (56)	6 (54'5)	NS

Los datos se presentan en forma de valor medio± Desviación estándar o número (%) de pacientes en el grupo. NS: No Significativo.

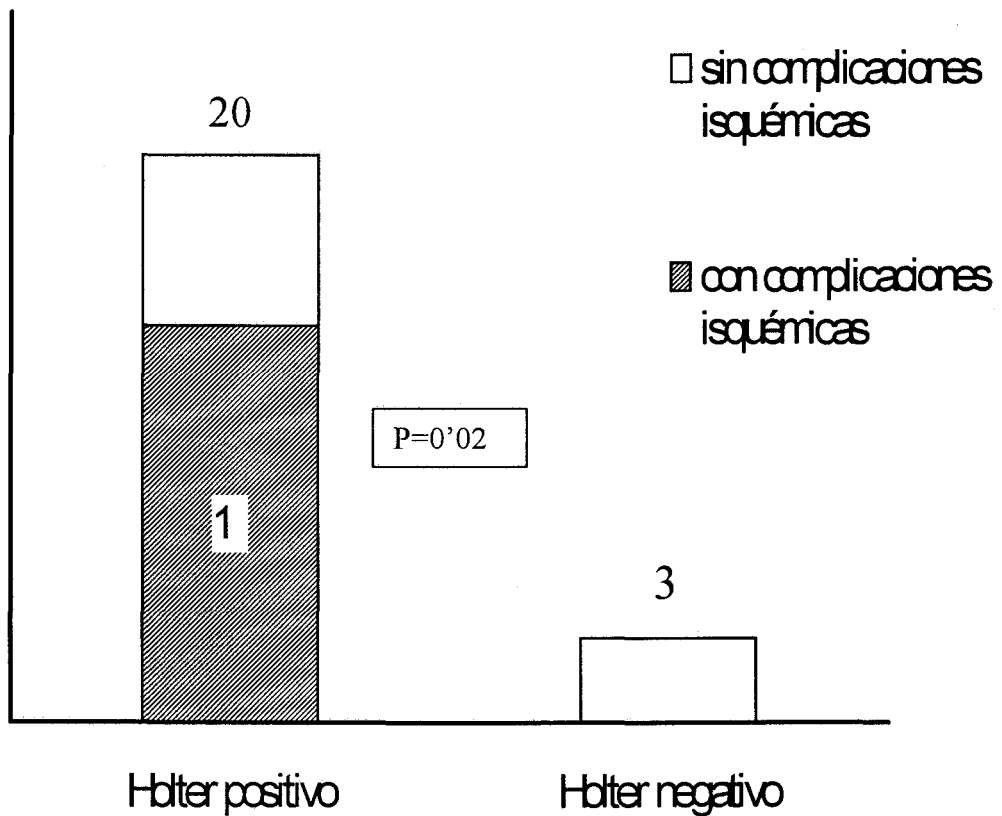


Fig. 27: Valor pronóstico de la variable Holter positivo para predecir complicaciones isquémicas en el subgrupo de pacientes con ergometría positiva (n=23).

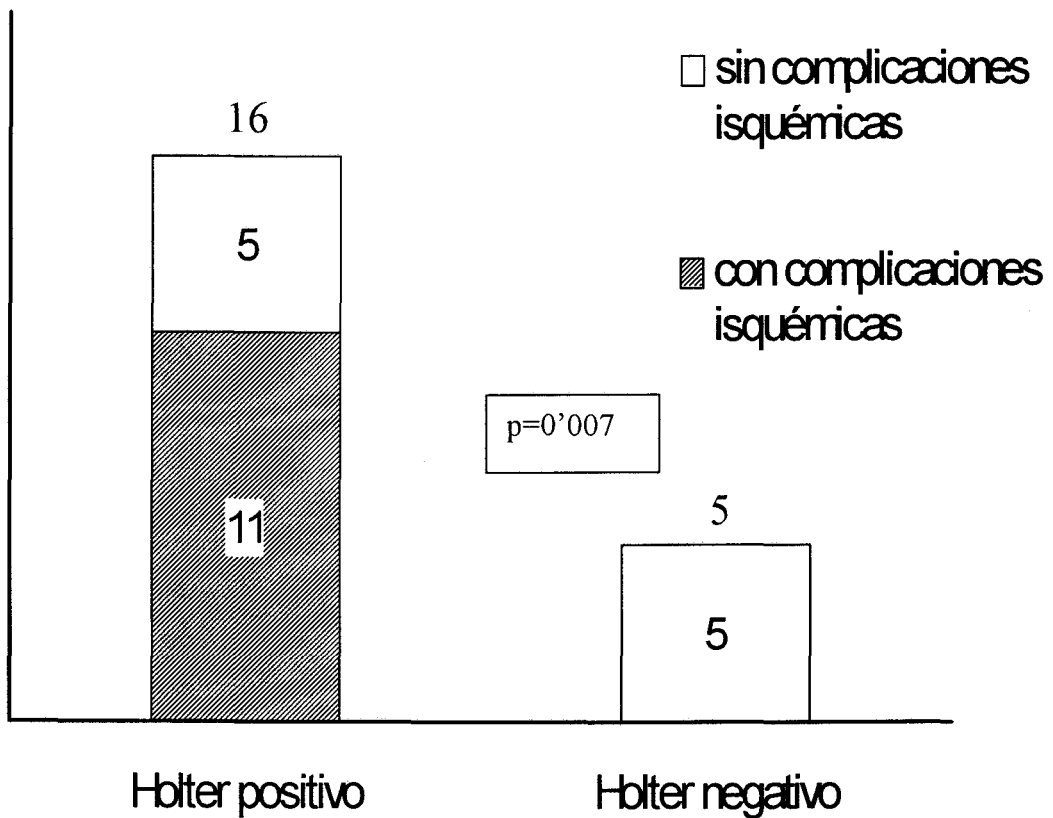


Fig. 28: Valor pronóstico de la variable Holter negativo para predecir complicaciones isquémicas en el subgrupo de pacientes con ergometría negativa (n=21).



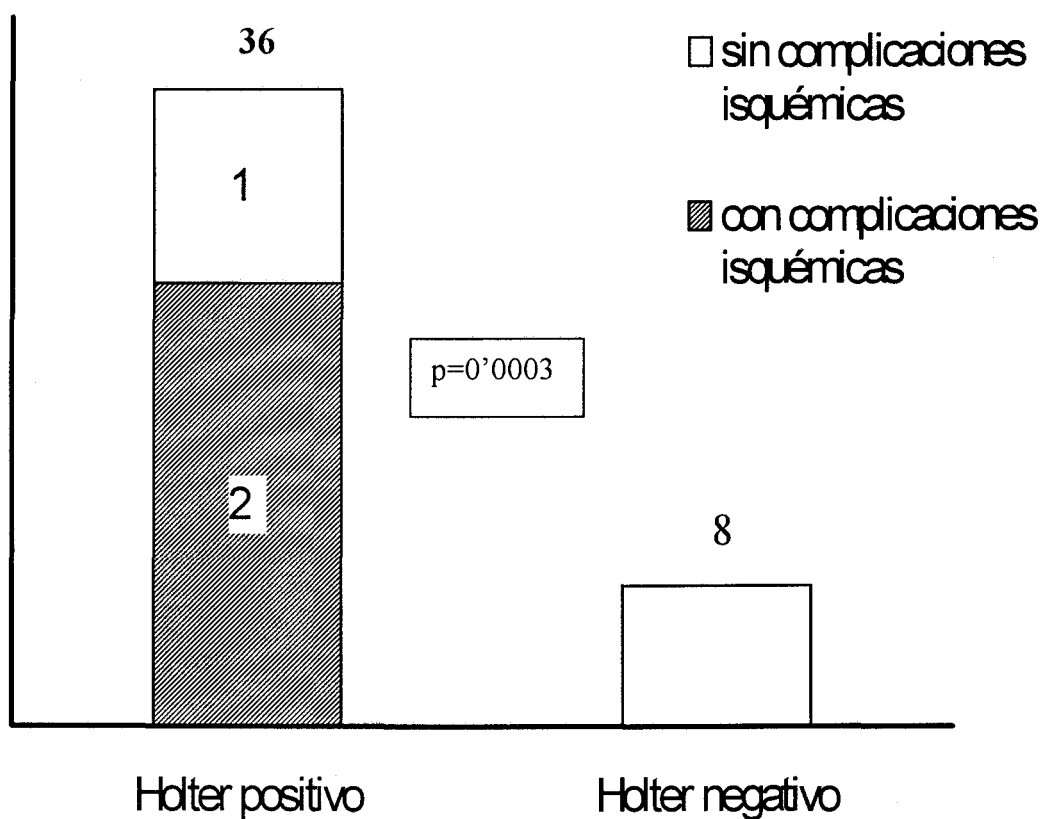


Fig. 29: Valor pronóstico de la variable Holter positivo excluyendo los pacientes que no pudieron realizar la ergometría (n=44).

**FUNCION VENTRICULAR MEDIANTE ECOCARDIOGRAFIA**

En todos los pacientes incluidos se realizó una Ecocardiografía bidimensional 12'5±3'15 días tras el IAM (tabla 22).

En los pacientes del grupo 1 el volumen telesistólico fue superior que en los pacientes del grupo 2 (60'62±27'07ml frente a 38'7±14'58, p=0'007). Hubo una tendencia a que los pacientes con alteraciones del segmento ST en el Holter tuvieran mayor volumen telediastólico y una menor fracción de eyección que los pacientes con registro Holter negativo (tabla 23).

Los pacientes con Holter positivo (grupo 1) no presentaron diferencias significativas en los parámetros ecocardiográficos según tuvieran o no complicaciones isquémicas en el seguimiento (tabla 24).

Tabla 22: Resultados de la Ecocardiografía en el grupo de estudio (n=51).

<i>Parámetros</i>	<i>Valor</i>
• Días de evolución del IAM	12'5±3'15
• Fracción de eyección (FE)	56'34±10'74
• Volumen telediastólico(VTD)	123'5±37'3
• Volumen telesistólico(VTS)	56'17±26'44

Tabla 23: Resultados de la Ecocardiografía en los pacientes con (grupo 1) y sin (grupo 2) cambios del segmento ST.

<i>Parámetros</i>	<i>Grupo 1 n=41</i>	<i>Grupo 2 n=10</i>	<i>P</i>
• FE	55'14±10'38	61'2±11'3	0'083
• VTD	128'6±38'3	103'6±25'6	0'066
• VTS	60'62±27'07	38'7±14'58	0'007

Tabla 24: Resultados de la Ecocardiografía en los pacientes del grupo 1, según tengan (subgrupos 1A) o no (subgrupo 1B) complicaciones isquémicas en el seguimiento.

<i>Parámetros</i>	<i>Subgrupo 1A</i>	<i>Subgrupo 1B</i>	<i>P</i>
• FE	53'79±10'45	58'82±9'71	NS
• VTD	128'71±41'73	128'34±29'77	NS
• VTS	63'36±29'05	53'66±20'75	NS

Los datos están presentados en forma de valor medio ± Desviación estándar. NS: No significativo.

## **PREDICTORES DE COMPLICACIONES ISQUEMICAS.**

En total, 31 de los 51 pacientes incluidos tuvieron alguna complicación isquémica durante el seguimiento (tabla 5): 29 presentaron algún episodio de ángor, en 5 el curso evolutivo se complicó con reinfarto y 2 pacientes fallecieron.

Las características clínicas, antecedentes cardiovasculares, curso clínico y evolutivo del IAM y tratamientos recibidos en los pacientes con y sin complicaciones isquémicas se reflejan en las tablas 25 y 26.

Los pacientes con complicaciones isquémicas tuvieron más frecuentemente ángor previo que los que no las presentaron (70% frente al 40%,  $p < 0.037$ ).

No había diferencias significativas entre los dos grupos referente a la edad, sexo, factores de riesgo, antecedentes cardiovasculares (a excepción de ángor previo), Killip de ingreso y Killip máximo, localización y curso evolutivo del IAM, sumatorio de ST y sumatorio de onda R.

Todos los pacientes con complicaciones isquémicas recibieron tratamiento antianginoso, frente al 85% de los pacientes sin complicaciones ( $p < 0.028$ ).

En la tabla 27 presentamos los resultados del estudio Holter en los pacientes con y sin complicaciones isquémicas en el seguimiento. Como ya analizamos anteriormente, los pacientes con Holter positivo presentaron más frecuentemente complicaciones isquémicas en el seguimiento.

El tiempo de ejercicio y los METS realizados durante la PE fueron significativamente inferiores en los pacientes con complicaciones isquémicas (tabla 28)

Los parámetros ecocardiográficos en los dos grupos de pacientes se exponen en la tabla 28. De forma significativa, los pacientes con complicaciones isquémicas tuvieron una fracción de eyección menor y un volumen telesistólico mayor que los pacientes sin complicaciones.

En la tabla 29 representamos la Sensibilidad, Especificidad y el Valor Predictivo (positivo y negativo) del estudio Holter y de la ergometría en relación a la presentación de complicaciones isquémicas en el seguimiento. En nuestro estudio, la sensibilidad así como el valor predictivo del registro Holter fueron superiores a los de la ergometría. En cambio, la especificidad fue ligeramente inferior.

Tabla 25: Características clínicas y curso evolutivo del IAM en los pacientes con y sin complicaciones isquémicas en el seguimiento: PREDICTORES DE ISQUEMIA.

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>Ptes con complicaciones Isquémicas (n=31).</b>	<b>Ptes sin complicaciones Isquémicas (n=20).</b>	<b>P</b>
• Edad	56'29±9'96	54'7±9'54	NS
• Sexo (varones/mujeres)	28/3	17/3	NS
• Factores de riesgo CV			
Obesidad	14(45'2)	6(30)	NS
Hipercolesterolemia	21((67'7)	14(70)	NS
Diabetes	13(41'9)	6(30)	NS
Hipertensión	12(38'7)	10(50)	NS
• Antecedentes CV <sub>s</sub>			
Ángor previo	21(70)	8(40)	0'037
Ángor reposo último mes	12(38'7)	6(30)	NS
Insuficiencia cardíaca	3(9'7)	0(0)	NS
Arteriopatía periférica	7(22'6)	2(10)	NS
• Killip ingreso ≥ II	10(32'2)	2(10)	NS
• Killip máximo ≥ II	18(58'1)	5(25)	NS
• Tercer ruido	7(22'6)	2(10)	NS
• Congestión en la RX	8(25'8)	2(10)	NS

Los datos están expresados como valores medios± DE o número (%) de pacientes en el grupo. DE: Desviación estándar. NS: No significativa. CV: Cardiovascular.

Tabla 26: Características clínicas y curso evolutivo del IAM en los pacientes con y sin complicaciones isquémicas en el seguimiento: PREDICTORES DE ISQUEMIA.

<b>Características</b>	<b>Ptes con complicaciones Isquémicas (n=31)</b>	<b>Ptes sin complicaciones isquémicas (n=20)</b>	<b>P</b>
• Onda Q (Infarto Q)	26(83'9)	14(70)	NS
• Sumatorio de ST	15'93±10'69	15'75±11'6	NS
• Sumatorio de R	69'33±26'3	76'15±24'95	NS
• Localización			
Sin Q	4(12'9)	6(30)	} NS
Inferior	17(54'8)	9(45)	
Lateral	0(0)	1(5)	
Anterior	9(29)	4(20)	
Anteroinferior	1(3'2)	0(0)	
• Edema de pulmón o shock	3(9'7)	0(0)	NS
• Bloqueo AV 3 <sup>ero</sup>	6(19'4)	2(10)	NS
• Fibrilación Auricular	4(12'9)	5(25)	NS
• Tratamientos			
Aspirina	30(100)	19(95)	NS
Fibrinólisis	29(93'5)	17(85)	NS
Antianginosos (≥1 droga antianginosa)	31(100)	17(85)	0'028

Los datos están expresados como valores medios±DE o número (%) de pacientes en el grupo. DE: Desviación estándar. NS: No significativo.

Tabla 27: Resultados del estudio Holter en los pacientes con y sin complicaciones isquémicas en el seguimiento.

<b>Parámetros</b>	<b>Ptes con complicaciones Isquémicas (n=31)</b>	<b>Ptes sin complicaciones isquémicas (n=20)</b>	<b>P</b>
• Holter positivo	30(73'2)	11(26'8)	0'0004
• Máximo desplazamiento del ST en el canal 1	1'62±0'64	1'53±1'17	NS
• Máximo desplazamiento del ST en el canal 2	1'58±0'84	1'02±0'54	0'001
• ST basal canal 1	1'30±1'71	1'24±1'41	NS
• ST basal canal 2	1'10±0'74	0'68±0'97	NS
• Ptes con episodios ≥60 minutos	5(16'4)	0(0)	0'061
• Ptes con carga isquémica Total ≥ 120 minutos	6(19'3)	0(0)	0'038
• Ptes con ≥ 5 episodios	18(58'06)	3(15)	0'003
• Ptes con ≥ 7 episodios	13(41'9)	1(5)	0'004

Los datos están expresados como valores medios! DE o número (%) de pacientes en el grupo. DE: Desviación estándar NS: No significativa.



Tabla 28: Resultados de la Ergometría y Ecocardiografía en los pacientes con y sin complicaciones isquémicas.

	<i>Ptes con complicaciones Isquémicas (n=31)</i>	<i>Ptes sin complicaciones isquémicas (n=20)</i>	<i>P</i>
<b><u>Ergometría</u></b>			
Positiva	14(60'9)	9(39'1)	NS
Muy Positiva	4(16)	0(0)	0'07
Ángor en PE	8(32)	3(15'8)	NS
Disnea en PE	10(40)	3(15'8)	0'081
METS	6'5±1'85	8'57±2'09	0'004
Tiempo de ejercicio	5'54±1'84	7'37±2'1	0'01
Máximo descenso ST	-1'22±0'68	-0'93±0'56	NS
<b><u>Ecocardiografía</u></b>			
Fracción de eyección	53'3±10'56	60'99±9'47	0'011
Volumen telediastólico	128'02±41'1	116'9±30'7	NS
Volumen telesistólico	62'7±28'7	46'65±19'7	0'036

Los datos están expresados en forma de valores medios± DE o número (%) de pacientes en el grupo. DE: Desviación estándar. NS: No significativo. PE: Prueba de esfuerzo.

Tabla 29: Estudio ECG Holter y Ergometría: Sensibilidad (S), Especificidad (E) y Valor Predictivo (positivo (VPP) y negativo (VPN) en relación con la presentación de complicaciones isquémicas en el seguimiento.

	S	E	VPP	VPN
<b>HOLTER</b>				
<b>POSITIVO</b>	96'7(83'3-99'4)	45(23'1-68'5)	73'2(57-85'8)	90(55'7-99'7)
EPIS 60	16'1(5'5-33'7)	100(83'2-100)	100(47'8-100)	43'9(28'9-58'9)
ISQ 120	19'3(7'5-37'5)	100(83'2-100)	100(54'1-100)	44'4(29'6-60)
≥ 5 episodios	58'6(39'1-75'5)	85(62'1-96'8)	85'7(63'7-97)	56'6(37'4-74'5)
≥ 7 episodios	41'9(24'5-60'9)	95(75'1-99'9)	92'8(66'1-99'8)	51'3(34'4-68'1)
<b>ERGOMETRIA</b>				
Positiva	56(34'9-75'6)	52'6(28'9-75'6)	60'8(38'5-80'3)	47'62(25'7-70'2)
Muy positiva	16(4'5-36'1)	100(82'4-100)	100(39'8-100)	47'5(31'5-63'9)
Ángor en PE	32(14'9-53-5)	84'2(60'4-96'6)	72'7(39-94)	48'5(30'8-66'5)
Disnea en PE	40(21'1-61'3)	84'2(60'4-96'6)	76'9(46'2-95)	51'6(33'1-69'8)

Los datos se presentan en forma de tanto por ciento figurando entre paréntesis los correspondientes intervalos de confianza.

EPIS 60: Episodios de duración superior a los 60 minutos.

ISQ 120: Carga isquémica superior a los 120 minutos.

## ANÁLISIS MULTIVARIADO

Realizamos un análisis multivariado mediante test de regresión logística usando ocho variables a fin de conocer la importancia relativa de éstas para predecir la aparición de complicaciones isquémicas.

Junto a la variable Holter positivo, utilizamos las siguientes: edad, diabetes, ángor previo, fracción de eyección, localización del IAM, sexo y sumatorio de ST en el ECG inicial; es decir, variables relacionadas con el pronóstico tras un IAM.

En el análisis efectuado, la presencia de alteraciones significativas del segmento ST en el estudio ECG Holter (Holter positivo) fue el predictor más potente relacionado con la aparición de complicaciones isquémicas en el seguimiento ( $p < 0'0028$ ). La siguiente variable más importante fue la presencia de ángor previo ( $p < 0'023$ ), tabla 30.

Tabla 30: Análisis multivariado mediante test de regresión logística.

<i>Variables</i>	<i>Coefficiente B</i>	<i>DE</i>	<i>Significación</i>	<i>Exponente de B</i>
• Edad	0'049	0'04	0'28	1'05
• Diabetes	-0'52	0'98	0'59	0'59
• Ángor previo	2'68	1'18	0'02	14'61
• FE 4 cámaras	-0'01	0'049	0'72	0'98
• Localización del IAM	0'78	0'61	0'19	2'19
• Sexo	-0'43	1'35	0'74	0'64
• Sumatorio ST	-0'10	0'06	0'09	0'90
• Holter Positivo	4'90	1'64	0'0028	134'70

En el análisis multivariado, sólo dos variables tuvieron significación pronóstica independiente: Ángor previo y Holter positivo.

FE: Fracción de eyección. DE: Desviación estándar.

## **DISCUSSION**

Después de un IAM la supervivencia a corto y largo plazo depende de varios factores, siendo el más importante la función ventricular. También es importante la severidad y extensión de las lesiones coronarias ateroscleróticas que perfunden el miocardio viable residual. En otras palabras, la supervivencia se relaciona con la cantidad de miocardio necrótico y con la cantidad de miocardio en riesgo que puede volverse necrótico<sup>133</sup>.

Además de las variables clínicas, tras un IAM los determinantes mayores del pronóstico son la función ventricular, la extensión y la severidad de las lesiones coronarias y la inestabilidad eléctrica del miocardio.

La evaluación o estratificación del riesgo de los pacientes que han sufrido un IAM se puede llevar a cabo a través de diferentes métodos diagnósticos y pruebas especializadas de laboratorio.

La estrategia diagnóstica que se elija debe ser capaz de proporcionar información acerca de la existencia de isquemia residual o disfunción ventricular, que no se puede obtener a través de la evaluación clínica.

Debe tenerse en cuenta también en el momento de la elección el riesgo de cada prueba, la calidad y el coste asociado de cada test, así como las posibilidades y experiencia de cada servicio hospitalario.

## PREDICTORES CLÍNICOS Y ECOCARDIOGRÁFICOS DE COMPLICACIONES ISQUÉMICAS

Al poco tiempo de que se crearan las Unidades Coronarias, se descubrió que la función ventricular izquierda es el principal factor determinante de la supervivencia precoz de los pacientes.

Todos los índices de pronóstico clínico que se utilizan todavía desde entonces (Killip, Forrester, Norris) han demostrado que la insuficiencia ventricular izquierda es un índice importante sobre el cual se basa un mal pronóstico<sup>24,25,134,135</sup>.

Otras variables demográficas y clínicas que se acompañan de un mal pronóstico después del IAM son: edad superior a 70 años<sup>136</sup>, historia de diabetes mellitus<sup>51</sup>, de hipertensión arterial, angina de pecho e infarto de miocardio antiguo<sup>137</sup>. Recientemente se ha demostrado que el sexo femenino no se comporta como una variable independiente de mal pronóstico<sup>49,138,139,140,141</sup>. La diabetes mellitus parece aumentar hasta 3-4 veces el riesgo sin que se sepa hasta ahora si esto se debe a arteriosclerosis acelerada o a alguna otra característica producida por la propia diabetes (como el tamaño mayor del infarto). El paciente diabético habitualmente tiene también una evolución más complicada, infartos más extensos y una mayor frecuencia de angina postinfarto y episodios de insuficiencia cardíaca<sup>142</sup>.

La elevación aislada de la tensión arterial sistólica y la hipertensión combinada sistólica y diastólica también son factores de mal pronóstico.

También se ha comprobado que la mortalidad es mayor en los infartos de la cara anterior que en los de la cara inferior, aun después de tener en cuenta el tamaño del IAM<sup>60</sup>. Igualmente el reinfarto es un signo de mal pronóstico, probablemente debido a la pérdida de miocardio viable, lo que conduce a un mayor compromiso de la función global del ventrículo izquierdo. La angina postinfarto suele indicar un pronóstico menos favorable ya que expresa la existencia de miocardio isquémico<sup>143</sup>.

Debido a que la función ventricular disminuida representa en general la cantidad global de daño sufrido por el miocardio, una variable de importancia pronóstica es el tamaño del infarto. El ECG puede dar una orientación sobre el tamaño del IAM. En general, cuanto mayor es la extensión de la necrosis, mayor es el número de derivaciones que muestran los cambios evolutivos del segmento ST y las onda Q de necrosis. Una estimación mejor del tamaño se puede obtener con las concentraciones séricas de CPK o CPK-MB. Salvo en los casos tratados con fibrinolíticos, los pacientes con cifras muy elevadas (CPK >10 veces su valor basal) a menudo presentan un infarto extenso. Sin embargo, algunos pacientes con cifras bajas de CPK pueden pertenecer a un grupo de mayor riesgo, con más complicaciones tardías, probablemente debido a la presencia de miocardio isquémico pero no infartado o a la presencia de infartos previos<sup>144</sup>.

El edema agudo de pulmón en presencia de IAM, aun cuando se deba a disfunción diastólica y se acompañe de fracción de eyección normal, identifica a un grupo de pacientes de riesgo elevado<sup>145</sup>.



Un dato tan simple de valorar como es la RX de tórax también aporta información pronóstica útil, ya que los pacientes con congestión pulmonar o cardiomegalia tras un IAM evolucionan peor que los pacientes sin cardiomegalia.

Los pacientes con infartos sin onda Q tienen una historia natural diferente a la de los pacientes con infarto con onda Q. Los primeros se consideran procesos patológicos relativamente inestables que se acompañan de una mortalidad inicial baja, un riesgo elevado de reinfarto tardío y una mortalidad tardía elevada, de modo que si se toma en consideración la mortalidad global a largo plazo, los pacientes con infarto no-Q y con onda Q tienen una mortalidad y morbilidad similar<sup>146,147,148,149</sup>.

Otras variables relacionadas con un curso evolutivo del IAM menos favorable ya han sido mencionadas anteriormente: bloqueo auriculoventricular, trastornos agudos de la conducción intraventricular, taquicardia ventricular monomórfica sostenida y arritmias auriculares, en especial la fibrilación auricular.

Entre los factores clínicos, electrocardiográficos y los relacionados con el tamaño del infarto que se asocian, según los estudios publicados hasta la actualidad, con una mayor frecuencia de complicaciones isquémicas en el seguimiento, en nuestro estudio sólo detectamos una relación estadística significativa entre la existencia de ángor previo y la presencia de complicaciones isquémicas en el seguimiento. Así, entre los pacientes que presentaron complicaciones isquémicas, el 70% habían presentado ángor previo frente a sólo el 40% de los pacientes que no sufrieron complicaciones isquémicas ( $P < 0,037$ ). La ausencia de relación estadísticamente significativa de otros factores clínicos como la edad, diabetes, hipertensión, clase funcional Killip, localización del infarto, presencia de onda Q,

relacionados en otros trabajos con un pronóstico menos favorable pensamos que se debe al tamaño relativamente pequeño de la muestra y a las características de la misma; así por ejemplo, la edad media del grupo (tabla 2) fue de  $55,7 \pm 9,7$  años (36/71), conformando por tanto un grupo de pacientes relativamente joven. En cuanto a la clase Killip al ingreso en la Unidad Coronaria el 98% presentaron clase  $\leq$  II y solo tres pacientes alcanzaron Killip máximo  $\geq$  III.

Existe una importante discrepancia acerca de la influencia de la historia de angina de pecho previa al infarto sobre el pronóstico de este. Algunos estudios muestran que entre los pacientes con IAM tienen un pronóstico peor aquellos con angina previa<sup>35,45,47</sup>; otros observan una menor mortalidad en los que habían tenido angina antes del infarto<sup>54</sup> y finalmente algunos no han observado ningún efecto en la mortalidad hospitalaria aunque sí un incremento de la mortalidad tardía<sup>55</sup>. Estas discrepancias se pueden explicar por los diferentes mecanismos por los que la angina de pecho puede influir en el pronóstico del IAM. Aunque por un lado, la presencia de angina puede ser un marcador de enfermedad coronaria más severa, lo que podría reducir la reserva funcional ventricular tras un infarto, por otro lado, la presencia de isquemia crónica estimula el desarrollo de circulación colateral, factor asociado con un tamaño de infarto menor y con un mejor pronóstico<sup>55</sup>. Por último, la aparición de angina en los días previos a la instauración del IAM podría producir un efecto de preconditionamiento sobre el miocardio del territorio infartado<sup>54</sup>, proceso metabólico y funcional que aumenta la tolerancia del miocardio a la isquemia<sup>56</sup> y que en última instancia, puede mejorar el pronóstico del IAM. Recientemente, un estudio realizado por el equipo dirigido por Maseri, demostró que la presencia de angina inestable durante la semana previa al infarto se asociaba con una reperfusión más precoz y un tamaño del infarto menor en los pacientes con IAM tratados con t-pa<sup>57</sup>.

Dittrich et al obtuvieron un interesante hallazgo respecto a este aspecto. El antecedente de angina previa era más frecuente entre los pacientes que murieron en el hospital a causa de IAM que entre los supervivientes de este, pero esta diferencia sólo se producía en varones<sup>47</sup>.

Todavía más llamativo es el hallazgo del registro epidemiológico de infartos de miocardio realizado en Rochester, Minnesota, que halló una mayor mortalidad entre los varones que presentaban un IAM y tenían angina previamente pero lo contrario en las mujeres, es decir que murieron una menor proporción de mujeres con IAM y angina previa que de mujeres sin historia de angina. Estas diferencias se podrían explicar por la distinta fisiopatología de la angina de pecho entre varones y mujeres ya que en estas, hasta un 50% presenta arterias coronarias angiográficamente normales en la coronariografía y es sabido que la angina con arterias coronarias angiográficamente normales tiene un buen pronóstico a largo plazo. Por tanto, el antecedente de angina se asociaría a una enfermedad coronaria más severa en los varones y menos severa en las mujeres.

En resumen, el impacto de la angina previa al IAM es variable y depende del equilibrio entre el mecanismo casual (arteriosclerosis, espasmo o enfermedad microvascular), la severidad de la enfermedad epicárdica coronaria, la presencia de circulación colateral y el acondicionamiento miocárdico.

Aunque la ecocardiografía no permite cuantificar adecuadamente el tamaño del IAM, la valoración de las alteraciones de la motilidad parietal sí pueden orientar sobre la extensión y servir como determinante pronóstico.

La fracción de eyección (FE) es sumamente útil para clasificar el riesgo de estos pacientes y se puede estimar por diferentes métodos diagnósticos: ecocardiografía, ventriculografía isotópica o angiográfica. En general, es preferible su estimación mediante métodos no invasivos.

Pilote et al<sup>150</sup> hallaron que los pacientes que cursan con FE baja después del IAM presentan un pronóstico más adverso. Estos datos son coincidentes con los obtenidos en nuestro estudio: así, los pacientes que presentaron complicaciones isquémicas en el seguimiento presentaron una FE más baja que los que no tuvieron complicaciones ( $53,3 \pm 10,56$  versus  $60,99 \pm 9,47$ ,  $p < 0,011$ ).

El volumen telesistólico del ventrículo izquierdo también puede ser una variable útil para predecir la supervivencia después de un IAM.

En nuestro grupo, la presencia de un mayor volumen telesistólico se asoció de forma significativa con la incidencia de complicaciones isquémicas en el seguimiento ( $62,7 \pm 28,7$  versus  $46,65 \pm 19,7$ ,  $p < 0,036$ ), tabla 28. Estos datos son similares a los recogidos por White et al<sup>151</sup>, que encontraron esta variable como uno de los determinantes mayores de supervivencia después de la recuperación de un IAM.

## **CONSIDERACIONES METODOLÓGICAS**

El porcentaje de registros electrocardiográficos Holter no valorables parece relativamente alto. Del conjunto de pacientes inicialmente incluidos, en el 14% no era posible el análisis del trayecto ST, en parte debido a defectos técnicos (11%) o en parte debido a la desconexión de los electrodos (3%).

En otro grupo de estudio<sup>152</sup> mencionan porcentajes de fallos de hasta un 35% de los registros electrocardiográficos Holter.

También en el estudio GUSTO<sup>153</sup> se mencionan porcentajes altos debidos a problemas técnicos en los tres sistemas de observación del trayecto ST empleados (Holter bipolar, vectocardiografía y ECG de 12 canales).

En la situación de un IAM en la Unidad de Cuidados Coronarios suelen surgir problemas relativamente frecuentes debido a la falta de práctica en la instalación rápida y correcta del registro electrocardiográfico aparte de los problemas típicamente relacionados con el método como atrapamiento de la cinta registradora, desconexión de los electrodos o artefactos. Estos problemas también figuran como causa fundamental para el inicio retardado de los registros. Así, en nuestro estudio la colocación del Holter desde el inicio de la trombolisis se demoró durante  $169,2 \pm 149$  minutos.

Se ha podido demostrar la seguridad del análisis agudo de trayectos del ST para el reconocimiento de reperfusiones tempranas dentro de las primeros 90 a 240 minutos, tras el inicio de la lisis a través de la comparación con la angiografía<sup>18,19,20,154,155,156</sup>.

Sin embargo la posibilidad de la identificación de una reperfusión tardía está limitada debido a la remisión espontánea de elevaciones del trayecto ST durante un transcurso prolongado e investigaciones relacionadas con este aspecto no están aún disponibles.

Además del análisis Holter, usando 2 o 3 derivaciones bipolares, se han desarrollado métodos computarizados on-line para el análisis continuo del segmento ST, usando bien la sumación automática de varias derivaciones seleccionadas del ECG de 12 canales<sup>18,155,157,158</sup>, o la determinación de elevaciones del trayecto ST mediante vectocardiografía usando las derivaciones de Frank<sup>156,159,160</sup>.

Un estudio comparativo entre la monitorización Holter y el ECG de 12 derivaciones mostró que ambos métodos eran equivalentes en la evaluación de la permeabilidad coronaria tras la terapia trombolítica<sup>161</sup>.

Sin embargo, en la práctica clínica estos nuevos sistemas tienen la ventaja de que los datos están inmediatamente disponibles de tal manera que es posible una valoración directa y la puesta en marcha de las medidas necesarias de forma inmediata.

Aplicando el ECG Holter es de importancia controlar antes del inicio del registro la derivación óptima de elevación del trayecto ST fijándose en el monitor del paciente y ajustar la posición de los electrodos en caso necesario.

## **FRECUENCIA DE EPISODIOS ISQUÉMICOS TEMPRANOS**

Hacket et al<sup>154</sup> pudieron demostrar mediante combinación del registro continuado del trayecto ST y controles angiográficos seriados de los vasos infartados que en una parte de los pacientes aparecieron reoclusiones tempranas de los vasos infartados intermitentes durante el tratamiento trombolítico. En trece episodios controlados angiográficamente realizados en siete pacientes se encontró una correlación extremadamente estrecha entre la evolución electrocardiográfica y el grado de perfusión angiográfica indicando en todos los casos una reelevación del trayecto ST un vaso infartado ocluido y una remisión completa un vaso infartado abierto; estos resultados han sido corroborados en otros estudios angiográficamente documentados. Además, existen indicios a través de experimentos en animales en los cuales se ha mostrado que una reoclusión de un vaso infartado lleva a una aparición de reelevaciones del trayecto ST. En resumen, todas estas informaciones sugieren que el reconocimiento de reoclusiones tempranas transitorias o permanentes es posible mediante observación continuada del electrocardiograma de elevaciones del trayecto ST relacionado con el IAM.

Los resultados del presente estudio muestran, en un colectivo que en su mayoría ha recibido tratamiento fibrinolítico (46 pacientes, el 90,2%) y ha sido observado a lo largo de las primeras 24 horas del IAM que aparecen episodios de alteración significativa del segmento ST (ascensos o descensos) en una gran proporción de pacientes (80,4%); en nuestro estudio, el 78,4% de los pacientes tuvieron algún episodio de reelevación del segmento ST. En concordancia con Dissmann et al la frecuencia disminuye de forma significativa cuanto más tiempo haya transcurrido del IAM.

Una gran parte de los episodios (91,8%) fueron silentes. Los trabajos previamente publicados<sup>130,157,159</sup> no recogen un registro exacto de episodios con y sin dolor anginoso, en la mayoría de los casos al tener en cuenta que el registro de síntomas de angina de pecho en la fase aguda es muy dependiente del tratamiento individual con opiáceos o sedativos. En nuestro grupo no hubo diferencias en el uso de cloruro mórfico o sedantes entre los pacientes con registro Holter positivo (39%) o negativo (40%) ni tampoco entre los pacientes con episodios isquémicos con o sin dolor.

En cuanto a la frecuencia de oscilaciones tempranas del trayecto ST disponemos de muy escasas informaciones previas. Habitualmente la aparición de estos episodios en la fase aguda del IAM se registra en el 50% de los pacientes. Kwon et al<sup>157</sup> encuentran reelevaciones del trayecto ST en el 58% de los 19 pacientes con tempranas remisiones del trayecto ST en el tiempo registrado. Sin embargo, la potencia de los resultados de sus estudios está limitada por la inclusión no continuada de tan solo 31 pacientes.

En un estudio de Dellborg et al<sup>156</sup> se encontró en el 30% de los pacientes una evolución oscilante del trayecto ST aunque en este estudio se echa en falta una definición nítida de los episodios.

Dissmann et al<sup>124</sup> encontraron reelevaciones del trayecto ST en el primer día del infarto en el 43% de los pacientes estudiados.

En el subestudio de monitorización del segmento ST del estudio GUSTO<sup>153</sup>, en el que se realizó una evaluación no invasiva de la velocidad y estabilidad de la reperfusión de la arteria relacionada con el infarto, en el 55% de los pacientes estudiados mediante el sistema Holter se encontró reelevación del segmento ST.



La frecuencia discretamente más elevada de episodios de reelevación del ST, en el 78,4% de los pacientes en el presente estudio, se explica por el tiempo de registro más largo, de 24 horas en comparación con los estudios de Kwon (9 horas) y Dellborg (tan sólo 4 horas) y por los diferentes criterios electrocardiográficos empleados: así, Dissmann et al definen la reperusión como la reducción abrupta al menos del 50% durante una hora de monitorización del máximo nivel del segmento ST recogido durante los primeros 30 minutos de registro, definiendo de forma arbitraria a los episodios (tras una fase de reperusión) como fases de reelevación del trayecto ST si esta importaba por lo menos el 50% de la elevación del trayecto ST inicial. Además en este estudio la medición se realizó a 20 mseg. del punto J. En nuestro estudio, al igual que en otras publicaciones<sup>162,163</sup>, la medición se realizó a 80 mseg del punto J. Por otro lado, Dissmann et al utilizaron dosis de nitroglicerina superiores lo que podría condicionar una disminución de la isquemia.

En el estudio GUSTO<sup>153</sup> se definen los episodios como fases de reelevación del trayecto ST  $\geq 0,1$  mV con respecto a la línea base después de que la resolución del 50% del trayecto ST (reperusión) hubiera transcurrido.

En nuestro estudio no se exigió la reperusión previa para poder considerar un episodio de reelevación, lo que creemos explica en parte las diferencias encontradas en cuanto a la frecuencia de episodios.

## **FRECUENCIA DE COMPLICACIONES ISQUÉMICAS**

En el transcurso de la observación hospitalaria, 19 pacientes (37,2%) tuvieron alguna complicación isquémica: 17 algún episodio de ángor; 4 reinfarto (tres de ellos habían tenido ángor) y 2 pacientes fallecieron por causa cardíaca (uno con ángor postinfarto y reinfarto previo al exitus). Durante el seguimiento extrahospitalario de 6 meses, también fueron 19 los pacientes que presentaron alguna complicación isquémica: 19 ángor y uno reinfarto (con ángor previo). Siete pacientes presentaron episodios de ángor en ambas fases. Por tanto, en el tiempo total de seguimiento fueron 31 (60,7%) los pacientes que sufrieron alguna complicación isquémica.

La frecuencia de complicaciones tan sólo es discretamente más elevada que en colectivos comparativos (así Dissman et al<sup>124</sup> encuentran un 22% de complicaciones debidas a reinfarto o ángor inestable durante la fase intrahospitalaria), aunque superior a la de otros grupos (como por ejemplo un 13% de complicaciones intrahospitalarias en el estudio TIMI II).

En el trabajo de Dissmann<sup>124</sup> y en el estudio TIMI II, así como en otras publicaciones disponibles, definen las complicaciones isquémicas como reinfarto, exitus o angina inestable refractaria al tratamiento. En nuestro estudio, incluimos como complicaciones el reinfarto, exitus y la angina, controlable o no con tratamiento médico. Esta diferencia conceptual creemos que explica la frecuencia de complicaciones isquémicas ligeramente superior observada en nuestro estudio. De este modo, de los 29 pacientes con complicaciones isquémicas que sobrevivieron, en 13 se logró un control efectivo de los

síntomas al añadir al tratamiento terapia antianginosa no siendo necesaria la realización de coronariografía ni la práctica de procedimientos de revascularización.

En el presente estudio hemos encontrado una frecuencia de complicaciones isquémicas intrahospitalarias, extrahospitalarias y totales, significativamente más elevada en los pacientes con episodios demostrados de alteraciones significativas del trayecto ST en el registro Holter. Estos resultados concuerdan con otros estudios previamente publicados<sup>124,162,163</sup>. Silva et al<sup>69</sup>, en un subgrupo de pacientes pertenecientes al estudio GISSI 2, de edad menor a 70 años y con un primer IAM tratado con estreptokinasa, comunicaron que la presencia de isquemia residual (cambios del segmento ST o de la onda T durante la monitorización electrocardiográfica continua en la fase aguda) era el único predictor seleccionado por un modelo escalonado de regresión logística de eventos cardíacos durante la hospitalización.

Comparando los datos del registro Holter con los datos electrocardiográficos, analíticos y ecocardiográficos de nuestro estudio se mostró que los pacientes con registro Holter positivo presentaron de forma significativa en los tres casos, mayor porcentaje de infartos con onda Q, niveles de CPK más elevados y mayor volumen telesistólico, factores todos ellos que identifican a los pacientes con mayor tamaño del infarto<sup>29,32,36,151</sup>, factor esencial en el pronóstico a corto plazo del IAM.

La demostración de estos episodios podría indicar en los pacientes del grupo 1 la persistencia de un mayor grado de estenosis residual de la arteria responsable del IAM, lo que condiciona mayor tasa de isquemia miocárdica recurrente y disfunción ventricular izquierda<sup>112</sup>.

## **HOLTER POSITIVO Y PRONÓSTICO. COMPARACIÓN CON ESTUDIOS PREVIOS**

La historia natural del IAM ha cambiado con la introducción del tratamiento trombolítico. Hay una mortalidad más baja pero sin embargo la incidencia de eventos trombóticos recurrentes (reinfarto, angina inestable) ha aumentado<sup>165,166</sup>.

La identificación temprana de aquellos pacientes con mayor riesgo mediante tests diagnósticos no invasivos supone una prioridad importante en el manejo de los pacientes postinfarto.

En este trabajo, hemos examinado el valor diagnóstico de la monitorización del segmento ST mediante Holter en un grupo de 51 pacientes con un primer IAM de menos de 12 horas de evolución que en su mayoría fueron fibrinolisados (46 de 51, el 90,2%).

Los resultados de este estudio indican que la presencia de alteraciones significativas del segmento ST (ascensos o descensos) está asociada con una mayor frecuencia de eventos isquémicos (ángor, reinfarto, exitus) recurrentes durante el seguimiento intrahospitalario, extrahospitalario y en su conjunto.

De los 51 pacientes estudiados, 41 tuvieron uno o más episodios de alteración del segmento ST (40 pacientes, el 78,4%, algún episodio de ascenso) durante la monitorización y el 73,2% de ellos tuvieron alguna complicación isquémica durante un período de seguimiento de seis meses, en comparación con solo el 10% de aquellos sin episodios isquémicos ( $P < 0,0004$ ).

La presencia de depresión o elevación del segmento ST identificó al 100% de los pacientes que sufrieron reinfarto o exitus, y a todos los que precisaron revascularización. Los 16 pacientes en los que se indicó la coronariografía tuvieron registro Holter positivo ( $P < 0,018$ ).

El electrocardiograma Holter presentó un alto nivel de sensibilidad diagnóstica (96,7%) en la detección de pacientes con complicaciones isquémicas, superior a otros métodos diagnósticos no invasivos, lo cual es deseable en un test con propósitos de screening. En cambio, la especificidad fue baja (45%).

Aunque el valor predictivo positivo (73,2%) fue relativamente bajo, indicando que una proporción de pacientes con el test positivo podrían ser sometidos a investigaciones invasivas innecesarias sobre la base de un resultado positivo, el valor predictivo negativo fue alto (90%), de manera que un registro Holter normal identifica claramente un grupo de pacientes con muy bajo riesgo.

Debido a la frecuencia alta de pacientes con episodios parece necesaria una diferenciación más detallada de evoluciones pronósticamente desfavorables en los pacientes del grupo I, ya que muchos de los pacientes con registro Holter positivo (26,8%) presentaron una evolución favorable aun con tratamiento conservador. En este sentido, hallamos que los pacientes con episodios isquémicos de larga duración (superior a 60 minutos) y aquellos con carga isquémica total mayor de 120 minutos presentaron en el 100% de los casos complicaciones isquémicas en el seguimiento (en ambos casos, el valor predictivo positivo y la especificidad fueron del 100%) identificando así un grupo de

pacientes con riesgo más elevado. Dissmann<sup>124,130</sup> y Kwon<sup>157</sup> encontraron que los pacientes con episodios isquémicos de duración mayor de 60 minutos presentaban un porcentaje especialmente elevado de vasos infartados y permanentemente ocluidos en las angiografías realizadas.

Asimismo, dentro del grupo 1 (pacientes con registro Holter positivo) la presencia de un número mayor o igual a 7 episodios se correlaciona de forma significativa con la aparición de complicaciones isquémicas en el seguimiento ( $P < 0,043$ ).

Las características clínicas de los pacientes de los grupos 1 y 2 fueron similares en cuanto a la edad, sexo, factores de riesgo, antecedentes cardiovasculares, Killip de ingreso y Killip máximo, localización del infarto, sumatorio del ST y de onda R y frecuencia de incremento del dolor torácico. Sin embargo, los pacientes del grupo 1 presentaron de forma significativa mayor porcentaje de infartos con onda Q, picos superiores de CPK y ST basal más elevado, factores todos ellos relacionados con la presencia de infartos más extensos<sup>125</sup>, factor que condiciona de forma notable el pronóstico.

Aunque la depresión del segmento ST ha sido asociada con un pronóstico adverso en los pacientes con angina inestable<sup>168,169,170,171</sup>, hay menos información acerca de su valor en los pacientes con IAM. En los años recientes ha habido mucho interés en el uso de la monitorización del segmento ST mediante Holter después de un IAM. El principal interés se ha centrado en los episodios de depresión del segmento ST, y estudios especialmente diseñados han demostrado de forma consistente que la mayoría de estos episodios reflejan isquemia miocárdica<sup>172,173,174</sup>. De los estudios postinfarto nosotros conocemos que la depresión del segmento ST está asociada con un pronóstico adverso<sup>112,175-182</sup>.

Sin embargo, el estudio de la elevación del segmento ST mediante Holter no ha sido validado en igual grado que la depresión del segmento ST y en al menos un estudio postinfarto, la elevación ambulatoria del segmento ST ha mostrado una correlación pobre con los distintos indicadores independientes de isquemia miocárdica<sup>183</sup>.

Los estudios en pacientes postinfarto en su mayoría anteceden la era trombolítica, limitando por tanto su valor de acuerdo con la práctica terapéutica actual. Aun así, ellos mostraron que los registros Holter anormales pueden ser predictivos de un pronóstico adverso en pacientes no seleccionados con IAM<sup>177,178,184</sup> y también en pacientes con fracciones de eyección bajas<sup>175</sup>. Otros estudios han tenido más dificultades de interpretación debido a un grupo pequeño de pacientes, uso de “end points” suaves<sup>176</sup> o a causa de un retraso hasta de 24 horas tras el IAM antes de que los registros Holter fueran obtenidos<sup>114</sup>.

Hasta ahora son muy escasos los trabajos que han evaluado el papel de la monitorización Holter para la estratificación del riesgo en pacientes con IAM tratados con trombolíticos. Langer et al<sup>112</sup> realizaron un registro Holter en los días 4 y 7 del postinfarto en 109 pacientes randomizados a alteplasa o placebo, pertenecientes al grupo de estudio de Toronto del activador tisular del plasminógeno (TPAT); además a los pacientes se les practicó una PE, una ventriculografía isotópica los días 1 y 9 y una angiografía coronaria cuantitativa el día 9. Los principales hallazgos fueron que los pacientes con depresión del segmento ST en el Holter (32%, con una asignación similar al tratamiento con rTPA o placebo), presentaron estenosis más severas de la arteria responsable del infarto, y en contraste con los pacientes sin depresión del segmento ST, la función ventricular izquierda global mediante ventriculografía no mejoró desde el día 1 al día 9. No hubo asociación

entre depresión del ST en el Holter y la incidencia de complicaciones intrahospitalarias aunque estas fueron pocas en número, reflejando posiblemente una selección en los pacientes y la incidencia relativamente alta de revascularización temprana. Los datos completos del seguimiento estuvieron disponibles sólo en 76 pacientes pero mostraron una mayor frecuencia de muerte y reinfarto en los pacientes con depresión del segmento ST comparados con aquellos sin depresión (27% frente al 6%,  $P < 0,03$ ). El número de pacientes era pequeño para permitir un análisis confinado al subgrupo que recibió tratamiento fibrinolítico. Langer concluye que el pronóstico desfavorable en los pacientes con depresión del segmento ST en el registro Holter puede atribuirse de forma lógica a isquemia recurrente y disfunción ventricular izquierda, ambas relacionadas a su vez con un mayor grado de estenosis residual de la arteria responsable del IAM.

Stevenson et al<sup>163</sup> estudiaron a 256 pacientes mediante registro Holter colocado una media de 83 horas después de completar el tratamiento fibrinolítico. El período de seguimiento fue de 8 meses (rango 3 a 12 meses). El análisis de los datos reveló una asociación significativa entre los hallazgos en el Holter y eventos isquémicos recurrentes (depresión del ST,  $p = 0,009$ ; depresión o elevación del ST,  $p = 0,002$ ). Mas recientemente, Stevenson et al<sup>185</sup> compararon el valor relativo de la monitorización del ST con Holter, de la PE y de las variables clínicas de estratificación del riesgo postinfarto en este grupo de 256 pacientes. Se detectó isquemia silente mediante monitorización Holter en el 42% de los pacientes. Mediante análisis de la multivarianza, tanto las clases  $\geq$ II de Killip como la desviación del ST en el Holter fueron factores predictivos independientes de eventos isquémicos recurrentes.



Zanchi et al<sup>162</sup> obtuvieron registros Holter en los días 2, 4, 6 y 12 de la estancia hospitalaria en un grupo de 87 pacientes postinfarto, 35 de los cuales fueron fibrinolisados. La isquemia miocárdica fue detectada en al menos 1 de los 4 registros en el 32% de los pacientes. La proporción de registros que mostraron isquemia miocárdica declinó de forma progresiva desde el 20% en el 2º día al 5% en el día 12 del postinfarto. El 63% de los episodios fueron de elevación del segmento ST y el 37% de depresión. Los pacientes con episodios isquémicos en el Holter presentaron más eventos cardíacos intrahospitalarios (reinfarto, edema de pulmón, taquicardia o fibrilación ventricular, muerte cardíaca) que aquellos sin episodios. Sin embargo, durante el seguimiento la incidencia de complicaciones isquémicas fue similar en los dos grupos de pacientes. El porcentaje de pacientes fibrinolisados fue similar en los pacientes con y sin episodios isquémicos en el Holter.

Mickley et al<sup>186</sup> analizaron el valor pronóstico de los episodios de elevación del segmento ST (excluyendo depresiones) en un grupo de 123 pacientes con un primer infarto de miocardio. Durante 36 horas de registro Holter efectuado  $11 \pm 5$  días tras el IAM, 11 pacientes (9%) tuvieron episodios de elevación del ST (grupo 1), mientras que 112 pacientes (91%) no tuvieron tales episodios (grupo 2). Al igual que en nuestro estudio, se demostró una asociación significativa entre presencia de episodios e infartos extensos según criterios clínicos (infartos con onda Q), enzimáticos (CPK más altos) y hallazgos ecocardiográficos (mayor volumen telesistólico). Durante un seguimiento de 5 años, se encontró una asociación entre episodios de elevación del segmento ST en el registro Holter y muerte cardíaca ( $P < 0,005$ ) y muerte cardíaca y reinfarto no fatal ( $P < 0,025$ ).

Hasta lo que conocemos, el nuestro es el primer estudio en el que se evalúan la prevalencia, características y el significado pronóstico de los episodios de alteración del segmento ST (ascensos y descensos de forma conjunta) detectados mediante monitorización Holter en una fase tan precoz (menos de 12 horas) del postinfarto.

El tipo de positividad eléctrica (pacientes con episodios exclusivamente de ascenso frente a pacientes con episodios de ascenso y descenso o sólo con descensos) no influyó en la aparición o no de complicaciones isquémicas, aunque el número de pacientes estudiado es pequeño y no nos permite establecer conclusiones a este respecto.

En los últimos años nuevos estudios están evaluando el papel de la monitorización electrocardiográfica continua durante las primeras horas tras el tratamiento trombolítico del IAM con el objeto de determinar de forma no invasiva la permeabilidad de la arteria relacionada con el IAM, de tal manera que los pacientes de alto riesgo sin reperusión aparente pudieran beneficiarse de terapias de reperusión adicional.

Kwon et al<sup>157</sup> estudiaron 31 pacientes que se presentaron dentro de las primeras 4 horas del inicio de los síntomas y encontraron una significativa asociación entre elevación del segmento ST recurrente y oclusión coronaria en la coronariografía realizada de 5 a 7 días más tarde.

Dellborg et al<sup>19</sup> encontraron que la monitorización vectocardiográfica continua del QRS y del segmento ST era predictor de permeabilidad coronaria en la arteriografía temprana. La limitación de estos dos estudios viene dada por el escaso número de

pacientes y por los períodos de monitorización que fueron muy cortos; además, no se correlacionaron los hallazgos electrocardiográficos con el curso clínico.

Dissmann et al<sup>187</sup> estudiaron la frecuencia y el impacto pronóstico de la reelevación del segmento ST recurrente temprana, después de una resolución del segmento ST inicial, en un grupo de 81 pacientes que fueron tratados con trombolíticos. Los pacientes presentaban una evolución del IAM inferior a las 6 horas. Se realizó una coronariografía en el 88% de los pacientes 9±4 días tras el IAM. El registro Holter se colocó antes de la lisis o a lo sumo 60 minutos después. El grupo de pacientes con reelevaciones del segmento ST tras una reperfusión inicial tuvo mayor riesgo de reinfarcto durante la hospitalización y mayor frecuencia de arterias responsables del IAM ocluidas.

Schroder<sup>188</sup> analizó mediante registros ECG de 12 derivaciones en un grupo de 1398 pacientes el grado de resolución de la elevación del segmento ST inicial. Estableció 3 grupos de pacientes: aquellos con resolución completa ( $\geq 70\%$ ), parcial (70% al 30%) y sin resolución ( $< 30\%$ ) a las tres horas del tratamiento. La mortalidad al mes para los pacientes con resolución completa, parcial y sin resolución fue de 2,5%, 4,3% y 17,5% respectivamente ( $p < 0,0001$ ). Los niveles pico de CPK fueron 9'8, 13'4 y 14 respectivamente ( $p < 0'0001$ ). Cuando las características basales fueron incluidas, la resolución del segmento ST fue el predictor independiente más potente de la mortalidad al mes de evolución.

Fernández<sup>116</sup> encontró que el criterio óptimo para predecir reperfusión a los 60 minutos de iniciada la trombolisis era un decremento  $> 50\%$  de los niveles pico del segmento ST, con mediciones del segmento ST continuas o al menos cada 10 minutos.

Langer et al<sup>153</sup> estudiaron en un subestudio del GUSTO, la evaluación no invasiva de la velocidad y estabilidad de la reperfusión de la arteria relacionada con el infarto usando tres sistemas electrocardiográficos diferentes, no observando diferencias en el tiempo de recuperación del ST hasta el 50% del basal entre los 4 regímenes trombolíticos usados.

La evaluación angiográfica de la permeabilidad coronaria debe ser documentada temprano durante la terapia trombolítica a causa de que angiogramas tardíos no reflejarán realmente las dinámicas del flujo coronario en el tiempo de análisis del segmento ST<sup>116</sup>. Por otro lado, hasta ahora no hay grandes estudios que correlacionen la monitorización de segmento ST con la permeabilidad arterial tardía.

En definitiva, en los años recientes, el interés por la utilidad de la técnica Holter en la estratificación del riesgo ha sido exponencial.

En nuestro estudio, la alta proporción de episodios isquémicos silentes (91,8%) durante la monitorización Holter después del IAM está de acuerdo con los resultados de investigaciones previas<sup>124,130,175-178</sup>. Sin embargo, hasta ahora no hemos encontrado ningún trabajo con un registro exacto de episodios con o sin dolor en la fase aguda, quizá teniendo en cuenta que el registro de síntomas de angina de pecho en la fase aguda es muy dependiente de tratamiento individual con opiáceos o sedativos<sup>116,124,130</sup>. Nosotros no encontramos diferencias en el uso de morfínicos o sedantes entre los pacientes con registro positivo o negativo ni tampoco entre los pacientes con episodios isquémicos con o sin dolor. Se ha sugerido que los episodios silentes reflejan enfermedad dinámica con períodos de reducción en el flujo coronario más que incremento de la demanda<sup>175</sup>, aunque otros

autores han hallado que los pacientes con isquemia asintomática presentan una mayor respuesta a las betaendorfinas que aquellos con angina<sup>189</sup>.

En concordancia con García-Barreto<sup>190</sup>, encontramos una correlación significativa entre el máximo desplazamiento del segmento ST en el canal 2 y la carga isquémica total, de manera que los pacientes con más desplazamiento del ST en este canal presentaron una carga isquémica mayor ( $p < 0,009$ ).

También obtuvimos una correlación estrecha entre el segmento ST basal en ambos canales y el máximo desplazamiento del segmento ST durante los episodios, en consonancia con los resultados de Kondo et al<sup>191</sup>.

El tratamiento trombolítico exitoso produce una lesión potencialmente inestable en la arteria relacionada con el infarto y expone al paciente a los riesgos de la reoclusión<sup>192-194</sup>.

Los mecanismos implicados en las reoclusiones tempranas, permanentes o transitorias, permanecen sin aclarar pero probablemente reflejen un proceso de la enfermedad dinámico, que incluye estenosis residual más severa<sup>112</sup>, vasoconstricción coronaria<sup>154</sup>, activación plaquetaria<sup>195</sup> y tendencia aumentada para la trombosis tanto sistémica como en el área del IAM<sup>124,196</sup>.

Como las desviaciones del segmento ST identificaron a los pacientes que más tarde tuvieron complicaciones isquémicas, podrían representar episodios transitorios, clínicos o subclínicos de oclusión coronaria total o subtotal causada por los mismos mecanismos que permitirían el cierre sostenido de la arteria<sup>163</sup>.

Una contribución novedosa de nuestro estudio ha sido identificar a la derivación V5 como la que mejor se correlacionó con la aparición de complicaciones isquémicas en el seguimiento. De este modo, dentro del grupo de pacientes con Holter positivo, la carga isquémica total en el canal 2 (V5) y el número medio de episodios de ascenso en dicho canal permitió predecir de forma significativa qué pacientes iban a sufrir complicaciones isquémicas en el seguimiento. En los estudios publicados hasta la fecha no se ha realizado un análisis en este sentido, de tal manera que el nuestro es el primer estudio en el que se ha establecido una asociación entre la derivación Holter con registro patológico y la evolución clínica del paciente. Este hallazgo creemos que guarda relación con los resultados de estudios previos que identifican a la derivación V5 como la única derivación general mejor para detectar cambios del segmento ST por isquemia<sup>107,108,109</sup>.

## IMPORTANCIA CLINICA

Hasta la fecha no se dispone en el IAM de ningún método ampliamente aceptado capaz de identificar a los pacientes de riesgo en una fase temprana los cuales se beneficiarían más allá del tratamiento trombolítico, de un abordaje invasivo en la fase aguda. Sin embargo, la evolución electrocardiográfica puede dar información decisiva en este proceso<sup>153,154,157,158,185,187,188</sup>. Los pacientes que presentan tan sólo una remisión discreta de la elevación del trayecto ST, inferior al 30% en un ECG repetido con 12 canales tres horas tras el inicio de la lisis en comparación con un ECG realizado inicialmente conforman un grupo de riesgo<sup>188</sup>. Estos pacientes no solo presentan en el mejor de los casos un vaso infartado permanentemente ocluido sino que también desarrollan por regla general infartos extensos con mortalidad elevada tanto en el ámbito hospitalario como a largo plazo de manera que habría que discutir la aplicación de una angiografía con posible angioplastia en fase aguda.

Mediante la monitorización continuada de la evaluación del trayecto ST se podrían generar además criterios de selección para la realización de una angiografía temprana en pacientes aislados.

En nuestro caso, el registro continuado del segmento ST permitió identificar al grupo de pacientes con complicaciones isquémicas en el seguimiento.

En caso de conseguir una mejor tipificación de los episodios especialmente desfavorables desde el punto de vista pronóstico, la monitorización continuada del trayecto ST podría no solamente dar información muy valiosa para el tratamiento individual de

pacientes tras trombolisis intravenosa sino también aportar información para la comprobación del efecto de pautas medicamentosas con el fin de evitar reoclusiones tempranas.



## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Algunas limitaciones importantes de nuestro estudio merecen énfasis. El grupo de pacientes estudiados es relativamente pequeño. Aun así hubo diferencias muy significativas en el curso evolutivo según los resultados del registro Holter.

El inconveniente primario de la monitorización del segmento ST como un marcador no invasivo de reperfusión es la necesidad de usar un sistema de monitorización que precisa un computador para su análisis. De este modo, nuestros datos fueron obtenidos de los registros Holter que fueron analizados un tiempo después de su obtención; los aspectos prácticos de este modo de monitorización pueden ser mejorados hoy día por la reciente disponibilidad de análisis en tiempo real, registros del segmento ST computarizados que permiten monitorizar el ST a la cabecera del enfermo<sup>155,158</sup>.

En el presente estudio, no hicimos comparaciones entre la monitorización del segmento ST usando las derivaciones avF y V5 o mediante 12 derivaciones. Una reciente publicación<sup>158</sup> reportó que la monitorización continua de doce derivaciones fue un marcador útil de reperfusión fallida. Sin embargo, la monitorización con doce derivaciones es menos práctica para el uso clínico<sup>116</sup>.

Por otro lado, los beneficios del tratamiento trombolítico están tan bien establecidos que no es posible actualmente obtener datos en pacientes no trombolizados, de manera que no está claro si el papel potencial de la monitorización Holter para evaluar el riesgo se aplica específicamente a los pacientes tratados con trombolisis.

Otras críticas potenciales de nuestro estudio son las relativas al retraso de la monitorización Holter y a los criterios diagnósticos de registro anormal. La incidencia de desviación del ST en nuestro estudio fue superior a la reportada en estudios previos, probablemente reflejando diferencias en la selección de pacientes, retraso, tiempo y duración de la monitorización, intervalo fibrinólisis-monitorización, número de canales electrocardiográficos usados y criterios adoptados para la definición de episodios isquémicos.

Está generalmente aceptado que la depresión del segmento ST en la monitorización Holter indica isquemia miocárdica, pero la importancia de la elevación del ST es menos clara<sup>186,198</sup> y ha sido a menudo ignorada en estudios de este tipo<sup>114,147</sup>. Nuestros datos muestran que el uso de depresión o elevación del segmento ST de forma conjunta (el 78,63% de los episodios fueron ascensos), proporciona un valor pronóstico considerable al registro Holter.

## **ERGOMETRÍA Y PRONÓSTICO. COMPARACIÓN CON HOLTER**

La prueba de esfuerzo (PE) es el método de valoración de isquemia residual más utilizado tras un infarto de miocardio. Es útil, pues permite detectar la isquemia miocárdica residual, aporta datos indirectos sobre el estado de la función ventricular y permite una valoración objetiva de la capacidad funcional.

El hecho de que un paciente pueda ser capaz de realizar una PE precoz después del IAM tiene por sí mismo un valor predictivo pronóstico discriminativo ya que estos pacientes tienen una mortalidad durante el primer año que es 3 a 6 veces menor que en aquellos en los que médicamente se ha contraindicado la PE por presentar angina de pecho o fallo cardíaco<sup>137,199,200</sup>.

Ciertos parámetros funcionales, hemodinámicos y electrocardiográficos durante y después de la PE se correlacionan con la severidad y pronóstico de la cardiopatía isquémica. La tolerancia al esfuerzo es uno de los determinantes más importantes de la supervivencia, independientemente de los cambios del segmento ST y de la extensión de la cardiopatía isquémica<sup>201</sup>. Otras variables asociadas con mal pronóstico incluyen descenso del segmento ST, angina o limitación del ejercicio por disnea antes de los 6 minutos del protocolo de Bruce, así como la disminución de la tensión arterial o el descenso del segmento ST > 2mm en cualquier estadio de la prueba<sup>202</sup>. En los pacientes con fallo cardíaco el mejor predictor de evolución posterior es el comportamiento hemodinámico durante la prueba y la duración de esta<sup>203</sup>. La respuesta hemodinámica a la PE es en estos momentos lo que se considera que posee más valor pronóstico.

La mayor parte de los trabajos que han estudiado el pronóstico tras el IAM se han realizado en la era pretrombolítica. Estos pacientes, como grupo, podrían presentar típicamente una mortalidad postinfarto al cabo de un año de hasta el 30%, si los algoritmos de estratificación del riesgo siguen siendo útiles en pacientes que no reciben tratamiento trombolítico. No obstante, el uso cada vez más agresivo de las estrategias de reperfusión y el proceso de selección para el tratamiento trombolítico ha resultado en la actualidad en una tasa de mortalidad postinfarto del rango del 1% al 5% en algunos estudios. Esto sugiere que los criterios previamente establecidos en la estratificación del riesgo en la era pretrombolítica pueden no ser aplicables a la mayoría de los enfermos tratados con fármacos trombolíticos o reperfusión mecánica.

En nuestro estudio realizaron la ergometría 36 de los 41 pacientes con registro Holter positivo (grupo 1) frente a 8 de los 10 pacientes con registro Holter negativo (grupo 2) ( $p = 0,5$ ).

El test de ejercicio mostró isquemia miocárdica en 23 pacientes (52,3%) mientras que en los restantes 21 pacientes (47,7%) no hubo incidencia de isquemia inducida por el esfuerzo. El porcentaje de tests de ejercicio positivos no varió significativamente entre los pacientes del grupo 1 y 2 (55,6% frente a 37,5%,  $p = 0,19$ ). El tiempo de ejercicio, la carga de trabajo y el máximo descenso de ST también fueron similares en ambos grupos.

Los pacientes con ergometría positiva en comparación con aquellos con ergometría negativa tuvieron una incidencia de complicaciones isquémicas ligeramente superior durante el período de seguimiento aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística (60,9% frente a 39,1%,  $p = 0,57$ ).

Sin embargo, y de acuerdo con los trabajos previamente mencionados<sup>201-203</sup>, el tiempo de ejercicio y la carga de trabajo realizada sí fue significativamente inferior en el grupo de pacientes con complicaciones isquémicas en el seguimiento (tabla 28). Además, dentro del grupo de pacientes con registro Holter positivo, en aquellos que presentaron eventos isquémicos, la carga de trabajo y el tiempo de ejercicio fueron significativamente inferiores (tabla 21), de forma que estos dos parámetros ergométricos ayudaron a discernir cuales de los pacientes con Holter positivo iban a sufrir complicaciones isquémicas en el seguimiento.

Cuando excluimos del análisis a los pacientes con contraindicaciones para realizar la PE (factor fuertemente relacionado con el pronóstico) la variable Holter positivo siguió estando fuertemente relacionada con la aparición de complicaciones isquémicas en el seguimiento (Fig. 29).

Con el fin de evaluar si los resultados de la monitorización Holter contribuían a establecer el pronóstico independientemente de los resultados del test de ejercicio, estudiamos el valor de la variable Holter positivo en los grupos de pacientes con ergometría positiva o negativa. De esta manera, de los 20 pacientes con ambas pruebas positivas, 14 presentaron complicaciones isquémicas en el seguimiento; sin embargo, los tres pacientes con ergometría positiva y Holter negativo no desarrollaron complicaciones isquémicas ( $p = 0,02$ ), sugiriendo que el registro Holter positivo sigue teniendo valor pronóstico aunque la ergometría sea positiva (Fig. 27).

Los cinco pacientes con ambas pruebas negativas no tuvieron complicaciones isquémicas. Por contra, en 16 de los 21 pacientes con ergometría negativa el registro Holter

fue positivo; de estos, 11 pacientes tuvieron eventos isquémicos en el seguimiento (Fig. 28,  $p < 0,007$ ), lo que podría indicar que la ergometría es de poco valor pronóstico si el Holter es positivo, sugiriendo además que el Holter tiene valor añadido a la ergometría, puesto que en el subgrupo de pacientes con ergometría negativa, identifica un alto porcentaje de pacientes que van a sufrir complicaciones isquémicas en el seguimiento.

Por lo tanto, a la luz de nuestros datos podemos afirmar que la presencia de episodios isquémicos durante el registro Holter en el período postinfarto precoz, proporciona una información pronóstica superior a la del test de ejercicio.

Los estudios comparativos entre la información pronóstica del registro Holter y el test de ejercicio datan de época reciente<sup>115,178,179,204</sup>. La mayoría de estos trabajos subrayan que el registro Holter ofrece una información pronóstica adicional a la de la PE, particularmente en el grupo de pacientes que no pueden realizar un test de ejercicio.

Después de estudiar un grupo de 170 pacientes con angina inestable o IAM no-Q, Larson et al<sup>204</sup> concluyeron que el test de ejercicio ofreció más información pronóstica proponiendo realizar una PE en aquellos pacientes sin alteraciones del segmento ST en el registro Holter.

Por contra, Langer et al<sup>112</sup> observaron que la depresión del segmento ST en el registro Holter se relacionó más estrechamente con la incidencia de complicaciones isquémicas durante el seguimiento que la presencia de depresión del segmento ST durante la PE. Sin embargo, en los estudios mencionados el registro Holter se obtuvo a partir del cuarto día del postinfarto, teniendo únicamente en cuenta las depresiones del ST.

Recientemente Stevenson et al<sup>185</sup> analizaron el valor relativo de las variables clínicas, PE y registro Holter en la estratificación del riesgo postinfarto en un grupo de 256 pacientes en los que se inició la monitorización Holter del segmento ST 83 horas (valor medio) después del IAM. En el análisis multivariado de supervivientes libres de eventos, la clase Killip  $\geq$  II y la desviación del segmento ST en el registro Holter (ascensos o descensos) fueron predictores independientes. La variable “inhabilidad para realizar un test de esfuerzo” no fue predictor independiente y no influyó en el análisis multivariado. Cuando las variables clínicas, del registro Holter y de la PE se tuvieron en cuenta en el grupo de pacientes que hicieron la PE, solo la clase Killip fue predictor. Cuando la revascularización fue incluida como “end point” el Holter positivo fue el único predictor independiente del pronóstico. Estos datos indican que una significativa proporción de eventos coronarios tras la trombolisis ocurren muy temprano, antes de que la PE pueda ser efectuada.

En nuestro trabajo, (realizado en la fase precoz del postinfarto) de acuerdo con lo observado por Langer<sup>112</sup>, Zanchi<sup>163</sup> y Stevenson<sup>185</sup>, el registro Holter se correlacionó de forma más estrecha que la ergometría con la presencia complicaciones isquémicas en el seguimiento.

La inhabilidad del test de ejercicio para predecir eventos cardíacos tardíos está en concordancia con los datos recientes de la literatura<sup>205</sup>. La revascularización miocárdica fue el único evento clínico relacionado con la positividad del test de ejercicio. Sin embargo, esta correlación era esperada, puesto que la detección de isquemia con el esfuerzo fue una indicación aceptada para revascularización miocárdica.

En realidad la PE y el registro Holter pueden no identificar necesariamente a los mismos pacientes isquémicos. Esto puede estar relacionado con el hecho de que el test de ejercicio evalúa el grado de isquemia relacionado con el incremento de la demanda, asociado con enfermedad aterosclerótica fija, mientras que la monitorización Holter puede identificar episodios más comúnmente relacionados con reoclusión y vasoconstricción coronaria y/o agregación plaquetaria.



## **CONCLUSIONES**

A la pregunta inicial sobre la significación de las alteraciones dinámicas del segmento ST detectadas mediante el estudio Holter durante las primeras horas del IAM podemos afirmar:

- 1) La presencia de un registro Holter positivo durante las primeras horas de evolución del infarto agudo de miocardio predice de forma significativa la aparición de complicaciones isquémicas en los seis meses que siguen al infarto.
- 2) Los parámetros derivados del estudio Holter que predijeron con mayor precisión la aparición de eventos isquémicos fueron la carga isquémica total y el número medio de episodios de ascenso en la derivación bipolar modificada V5.

Además, a la vista de los resultados de nuestra investigación podemos concluir adicionalmente:

- 3) Las alteraciones significativas del segmento ST detectadas mediante monitorización Holter son muy frecuentes en las primeras horas de un infarto agudo de miocardio.
- 4) La mayoría de los episodios isquémicos detectados por Holter son silentes.
- 5) La presencia de episodios isquémicos en el Holter precoz predice la aparición de complicaciones isquémicas en los seis primeros meses postinfarto independientemente del resultado de la ergometría.

- 6) La presencia de alteraciones del segmento ST en el registro Holter precoz se relacionó más estrechamente con la incidencia de complicaciones isquémicas durante el seguimiento que la presencia de alteraciones del segmento ST durante la prueba de esfuerzo.
- 7) La utilización de la monitorización Holter precoz para estratificar el riesgo postinfarto permite evaluar también a aquellos pacientes con contraindicaciones para realizar la prueba de esfuerzo, en quienes el riesgo de presentar eventos isquémicos recurrentes se considera usualmente más alto.
- 8) El reconocimiento de las alteraciones significativas del segmento ST en la fase aguda del infarto de miocardio permite identificar a un subgrupo de pacientes con un riesgo más alto de sufrir complicaciones isquémicas tempranas, que podrían beneficiarse de estrategias diagnósticas y terapéuticas más agresivas.
- 9) Los pacientes que presentaron cambios significativos del segmento ST (ascensos y/o descensos) durante la monitorización Holter tuvieron infartos más extensos, como lo demuestra la presencia de un mayor porcentaje de infartos con onda Q, niveles de CPK más elevados y un mayor volumen telesistólico en este grupo de pacientes.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1) The principal investigators of the MONICA Project. Who MONICA Project: geographic variations in mortality from cardiovascular diseases. *Wld Hlth Statis Quartz* 1987; 40:171-184
- 2) Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. Estadísticas del movimiento natural de población. Años 1968-1990. Madrid: INE, 1971-1993
- 3) Vemura K, Pisa Z. Trends in cardiovascular disease mortality in industrialized countries since 1950. *Wld Hlth Statis Quartz* 1988; 41:155-178
- 4) Banegas JR, Villar Álvarez F, Martín Moreno JM, Rodríguez Artalejo F, González Enríquez J. Relevancia de la mortalidad por enfermedades del aparato circulatorio en España. *Rev Clín Esp* 1992; 190:321-327
- 5) Paluzie G, Sans S, Puigdefábregas A, Balaguer-Vintró I. Incidència i tendències de l'infart agut de miocardi a Catalunya: dades del MONICA Catalunya (1985-1988). *Rev Lat Cardiol* 1992; 13:31
- 6) Pérez G, Marrugat J, Sala J and the REGICOR Study Group. Myocardial Infarction in Girona: attack rate, mortality rate and 28-day case fatality in 1988. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1173-1179
- 7) Balance Epidemiológico Nacional Español Contra El Infarto De Miocardio. Programas de consulta. Madrid 1991.
- 8) Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de morbilidad hospitalaria 1990. Madrid: INE, 1993

- 9) De Wood MA, Spores J, Notske R et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303: 897-902
- 10) Willich SN, Linderer T, Wegscheider et al. Increased morning incidence of myocardial infarction in the ISAM Study: absence with prior beta-adrenergic blockade. *Circulation* 1989; 80: 853-858
- 11) Kono T, Morita H, Nishina T et al. Circadian variations of onset of acute myocardial infarction and efficacy thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 774-778
- 12) Richardson PD, Davies MJ, Born GUR. Influence of plaque configuration and estrés distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989;2: 941-944
- 13) Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: implication for plaque rupture. *Circulation* 1994; 90: 775-778
- 14) Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 56-62
- 15) Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Harver Kate F, Van de Loo JCW, for the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectory Study Group. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patiens with angina pectoris. *N Engl J Med* 1995; 332: 635-641
- 16) Hamsten A. Hemostatic function and coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995;332: 677-678

- 17) Gibson RS. Non-Q-Wave myocardial infarction: diagnosis prognosis and management. *Curr Probl Cardiol* 1988; 13: 1-72
- 18) Krucoff MW, Cross MA, Poe JE et al. Continuously updated 12-lead ST-segment recovery analysis for myocardial infarction artery patency assessment and its correlation with multiple simultaneous early angiographic observations. *Am J Cardiol* 1993; 71: 145-151
- 19) Dellborg M, Topol EJ, Swedberg K. Dynamic QRS complex and ST-segment vectorcardiographic monitoring can identify vessel patency in patients with acute myocardial infarction treated with reperfusion therapy. *Am Heart J* 1991; 122: 943-948
- 20) Clemmensen P, Ohman M, Sevilla DC et al. Changes in standard electrocardiographic ST-segment elevation predictive of successful reperfusion in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1407-1411
- 21) Hands ME, Cook EF, Stone PH et al. Electrocardiographic diagnosis of myocardial infarction in the presence of complete left bundle branch block. *Am Heart J* 1988; 116: 23-30
- 22) Kannel WB, Sorlie P, McNamara PM. Prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1979; 44: 53-59
- 23) Gottlieb SH, Ouyang P, Gottlieb SO. Death after acute myocardial infarction: interrelation between left ventricular dysfunction, arrhythmias and ischemia. *Am J Cardiol* 1988; 61: 7B-12B

- 24) Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967; 20: 457-464
- 25) Norris RM, Brandt PWT, Cughey DOE, Lee AJ, Scott PJ. A new coronary prognostic index. *Lancet* 1969; 1: 274-278
- 26) Thanavaro S, Krone RJ, Kleiger RE, Province MA, Miller JP, De Mello VR et al. In-hospital prognosis of patients with first nontransmural and transmural infarctions. *Circulation* 1980; 61: 29-33
- 27) Battler A, Karliner JS, Higgins CB, Slutsky R, Gilpin EA, Froelicher VF et al. The initial chest X-ray in acute myocardial infarction. Prediction of early and late mortality and survival. *Circulation* 1980; 61: 1004-1009
- 28) Forrester JS, Diamond G, Chatterjee K, Swan HJ. Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets. *N Eng J Med* 1976; 295: 1356-1362
- 29) Grande P, Hansen BF, Christiansen C, Naestoft J. Estimation of acute myocardial infarction size in man by serum CK-MB measurements. *Circulation* 1982; 65: 756-764
- 30) Blanke H, Von Hardenberg D, Cohen M, Kaiser H, Karsch KR, Holt J et al. Patterns of creatine kinase release during acute myocardial infarction after nonsurgical reperfusion: comparison with conventional treatment and correlation with infarct size. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 675-680



- 31) Van der Laarse A, Van Leeuwen FT, Krul R, Tuinstra CL, Lie KI. The size of infarction as findged enzymatically in 1974 patients with acute myocardial infarction. Relation with symptomatology, infarct localization and type of infarction. *Int J Cardiol* 1988; 19: 191-207
- 32) Yusuf S, López R, Maddison A, Maw P, Ray N, McMillan S et al. Value of electrocardiogram in predicting and estimating infarct size in man. *Br Heart J* 1979; 42: 286-293
- 33) Aldrich HR, Wagner NB, Boswick J, Corse AT, Jones MG, Grande P et al. Use of initial ST-segment deviation for prediction of final electrocardiographic size of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61: 749-753
- 34) Schröder R, Dissman R, Brüggemann T, Wegscheider K, Linderer T, Tebbe U et al. Extent of early ST-segment elevation resolution: a simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 384-391
- 35) Murphy JF, Kahn MG, Krone RJ. Prethrombolytic versus thrombolytic era risk stratification of patients with acute myocardial infarction *Am J Cardiol* 1995; 76: 827-829
- 36) Juergens CP, Fernandes C, Hasche ET, Meikle S, Bantovich G, Currier CA et al. Electrocardiographic measurement of infarct size after thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 617-624
- 37) Silverman KJ, Becker LC, Bulkley BH, Burow RD, Mellits ED, Kallman CH et al. Value of early thallium-201 scintigraphy for predicting mortality in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1980; 61: 996-1003

- 38) Dubois C, Pierard LA, Smeets JP, Foidart G, Legrand V, Kulbertus HE. Short-and long-term prognostic importance of complete bundle-branch block complicating acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1988; 11: 292-296
- 39) Maggioni AP, Maseri A, Fresco C, Franzosi MG, Mauri F, Santero E et al. Age-related increase in mortality among patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *N Eng J Med* 1993; 329: 1442-1448
- 40) Bueno H. Aspectos clínicos específicos del infarto agudo de miocardio en el anciano. *Rev Esp Cardiol* 1995; 48 (suppl 3): 64-73
- 41) Devlin W, Cragg D, Jacks M, Friedman H, O'Neill W, Grines C. Comparison of outcome in patients with acute myocardial infarction aged > 75 years with that younger patients. *Am J Cardiol* 1995; 75: 537-576
- 42) Anguita M, Bueno G, López-Granados A, Guerrero R, Guerrero A, Suárez de Lezo J et al. Infarto agudo de miocardio en personas mayores de 70 años. Resultados y características diferenciales. *Rev Esp Cardiol* 1991; 44: 359-365
- 43) Jenkins JS, Flaker GC, Nolte B, Price LA, Morris D, Kurtz J et al. Causes of higher in-hospital mortality in women than in men after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994; 73: 319-322
- 44) Bueno H. Predicción clínica del pronóstico precoz en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 612-627

- 45) Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Wearer WD, Betriu A, Col J, Simoons M et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41.021 patients. *Circulation* 1995; 91: 1659-1668
- 46) Ferriz JA, Vera A, Suárez G, Torrado E, Rodríguez JJ, Álvarez JM et al. Sexo femenino y mortalidad tras infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 1993; 46: 796-801
- 47) Dittrich H, Gilpin E, Nicod P, Coli G, Henning H, Ross J Jr. Acute myocardial infarction in women: Influence of gender on mortality and prognostic variables. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1-7
- 48) Maynard C, Litwin PE, Martin JS, Wearer WD. Gender differences in the treatment and outcome of acute myocardial infarction. Results from the Myocardial Infarction Triage and Intervention Registry. *Arch Intern Med* 1992; 152: 972-976
- 49) Greenland P, Reicher-Reiss H, Goldbourt U, Behar S, and the Israeli SPRINT investigators. In-hospital and 1-year mortality in 1.524 women after myocardial infarction: comparison with 4.315 men. *Circulation* 1991; 83: 484-491
- 50) Funk M, Grieffey KA. Relation of gender to the use of cardiac procedures in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994; 74: 1170-1173
- 51) Stone PH, Muller JE, Hartwell T, York BJ, Rutherford JD, Parker CB et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 49-57

- 52) Grines CL, Topol EJ, O'Neil WW, George BS, Kereiakes D, Philips HR et al. Effect of cigarette smoking on outcome after thrombolytic therapy for myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 298-303
- 53) Kelly TL, Gilpin E, Ahnve S, Henning H, Ross J Jr. Smoking status at the time of acute myocardial infarction and subsequent prognosis. *Am Heart J* 1985; 110: 535-541
- 54) Kloner RA, Shook T, Przyklenk K, Davis VG, Junio L, Matthews RV et al. Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4. A clinical correlate to preconditioning? *Circulation* 1995; 91: 37-47
- 55) Anzoi T, Yoshikawa T, Asakura Y, Abe S, Meguro T, Akaishi M et al. Effect on short-term prognosis and left ventricular function of angina pectoris prior to first Q-wave anterior wall myocardial infarction *Am J Cardiol* 1994; 74: 755-759
- 56) Murray CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124-1136
- 57) Andreotti F, Pasceri V, Hackett DR, Davies GJ, Haider AW, Maseri A. Preinfarction angina as a predictor of more rapid coronary thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1996; 334: 7-12
- 58) Ogawa H, Hiramori K, Haze K, Saito M, Sumiyoshi T, Fukami K et al. Comparison of clinical features of non Q-wave and Q-wave myocardial infarction. *Am Heart J* 1986; 111: 513-518

- 59) Aguirre FV, Younis LT, Chaitman BR, Ross AM, McMahan RP, Kern MJ et al. Early and 1-year clinical outcome of patients evolving non Q-wave versus Q-wave myocardial infarction after thrombolysis. Results from the TIMI II trial. *Circulation* 1995; 91: 2541-2548
- 60) Hands ME, Lloyd BL, Robinson JS, De Klerk N, Thompson PL. Prognostic significance of electrocardiographic site of infarction after correlation for enzymatic size of infarction. *Circulation* 1986; 73: 885-891
- 61) Zehender M, Kasper W, Kander E, Schonhaler M, Geibel A, Olschewski W et al. Right ventricular infarction as an independent predictor of prognosis after acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1993; 328: 981-988
- 62) Tofler GH, Stone PH, Muller JE, Rutherford JD, Willich SN, Gustafson NF et al. Prognosis after cardiac arrest due to ventricular tachycardia or ventricular fibrillation associated with acute myocardial infarction (the MILIS Study). *Am J Cardiol* 1987; 60: 755-761
- 63) Henning H, Gilpin EA, Cowell JW, Swan EA, O'Rourke RA, Ross J Jr. Prognosis after acute myocardial infarction: a multivariate analysis of mortality and survival. *Circulation* 1979; 59: 1124-1136
- 64) Volpi A, Maggioni A, Franzosi MG, Pampallona S, Mauri F, Tognoni G. In-hospital prognosis of patients with acute myocardial infarction complicated by primary ventricular fibrillation. *N Eng J Med* 1987; 317: 257-261
- 65) Mont L, Cinca J, Blanch P, Blanco J, Figueras J, Broton C et al. Predisposing factors and prognostic value of sustained monomorphic ventricular tachycardia in the early phase of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1670-1676

- 66) Bigger JT Jr, Fleiss JL, Rolnitzky LM et al. Prevalence, characteristics and significance of ventricular tachycardia detected by 24-hour continuous electrocardiographic recordings in the late hospital phase of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1986; 58: 1151-1160
- 67) Odemuyiwa O, Forrell TG, Malik M et al. Influence of age on the relation between heart rate variability, left ventricular ejection fraction, frequency of ventricular extrasystoles, and sudden death after myocardial infarction. *Br Heart J* 1992; 67: 387-391
- 68) Fioretti P, Brower RW, Balakumaran K. Early post-infarction angina. Incidence and prognostic relevance. *Eur Heart J* 1986; 7 (suppl C): 73-77
- 69) Silva P, Galli M, Campolo L, for the IRES (Ischemia Residual Study Group). Prognostic significance of early ischemia after acute myocardial infarction in low-risk patients. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1142-1147
- 70) Mahmarian JJ, Pratt CM, Nishimura S, Abreu A, Verani MS. Quantitative adenosine <sup>201</sup>Tl single-photon emission computed tomography for the early assessment of patients surviving acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; 87: 1197-1210
- 71) Johnson LL, Radionuclide assessment of ventricular function. *Curr Probl Cardiol* 1994; 19: 589-636
- 72) Coma-Canella I, López-Sendon J, Muñón J, López de Sá E, Martín Jadraque L. Infarto agudo de miocardio debido a oclusión trombótica de una arteria coronaria normal. *Rev Esp Cardiol* 1986; 39: 320-323

- 73) Sanz G, Castañer A, Betriu A et al: Determinants of prognosis in survivors of myocardial infarction. A prospective clinical angiographic study. *N Eng J Med* 1982; 306: 1065-1070
- 74) Gibson RS, Watson DD, Craddock GB et al. Prediction of cardiac events after uncomplicated myocardial infarction: a prospective study comparing pre-discharge exercise thallium-201 scintigraphy and coronary angiography. *Circulation* 1983; 68: 321-326
- 75) Topol EJ, June JE, O'Neil WW et al. Exercise testing three days after onset of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 60: 958-962
- 76) Senaratne MPJ, Hsu L, Rossall RE, Kappagada CT. Exercise testing after myocardial infarction: relative value of the low level pre-discharge and the post-discharge exercise test. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 1416-1422
- 77) Goldshlager N, Sox HC. The diagnostic and prognostic value of the treadmill exercise test in the evaluation of chest pain in patients with recent myocardial infarction and in asymptomatic individuals. *Am Heart J* 1988; 116: 523-535
- 78) Jain A, Murray DR. Detection of myocardial ischemia. *Curr Probl Cardiol* 1995; 11: 773-825
- 79) Margonato A, Ballarotto C, Bonetti F et al. Assessment of residual tissue viability by exercise testing in recent myocardial infarction: comparison of the electrocardiogram and myocardial perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 948-952

- 80) Roger VL, Pellikka PA, Oh JK et al. Identification of multivessel coronary artery disease by exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 109-114
- 81) Picano E, Severi S, Michelassi C et al. Prognostic importance of dipyridamole echocardiography test in coronary artery disease. *Circulation* 1989; 80: 450-457
- 82) Marwick T, Willemart B, D'Hondt Am et al. Selection of the optimal nonexercise estrés for the evaluation of ischemic regional myocardial dysfunction and malperfusion: comparison of dobutamine and adenosine using echocardiography and <sup>99m</sup>Tc-MIBI single photon emission computed tomography. *Circulation* 1993; 87: 345-354
- 83) Marangelli V, Iliceto S, Piccinni G et al. Detection of coronary artery disease by digital estrés echocardiography: comparison of exercise, transesophageal atrial pacing and dipyridamole echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 117-124
- 84) Martin TW, Seaworth JF, Johns JP et al. Comparison of adenosine, dipyridamole, and dobutamine in estrés echocardiography. *Ann Intern Med* 1992; 116: 190-196
- 85) Kayden DS, Sigal S, Sourer R, Mattera J, Zoret BL, Wackers FJTH. Thallium 201 for assessment of myocardial viability: quantitative comparison of 24-hour redistribution imaging with imaging after reinfarction at rest. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1480-1486
- 86) Hayes JT, Mahmarian JJ, Cocharon AJ et al. Dobutamine thallium-201 single photon emission tomography in the evaluation of patients with suspected coronary artery disease unable to undergo exercise or vasodilator pharmacologic estrés testing. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1583-1590



- 87) Kahn J, McGhie I, Akers M et al. Quantitative rotational tomography with thallium-201 and Tc-99m 2 -methoxy- isobutyl-isonitrile: a direct comparison in normal individuals and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1989; 79: 1282-1293.
- 88) Jones RH, McEwan P, Newman GE et al. Accuracy of diagnosis of coronary artery disease by radionuclide measurement of left ventricular function during rest and exercise. *Circulation* 1981; 64: 586-601
- 89) Jengo JA, Freeman R, Brizendine M et al. Detection of coronary artery disease: comparison of exercise estrés radionuclide angiocardiology and thallium estrés perfusion scanning. *Am J Cardiol* 1980; 45: 535-541.
- 90) Schelbert HR Positron emission tomography for the assessment of myocardial viability. *Circulation* 1991; 84 (Suppl 1): 122-131.
- 91) American Heart Association / American College of Cardiology. AHA / ACC Guidelines on clinical competence in ambulatory electrocardiology. *Circulation* 1993; 88: 337-341.
- 92) Holter NJ. New method for heart studies: continuous electrocardiology of active subjets over long periods is now practical. *Science* 1961; 134: 1214-1220.
- 93) Kennedy HL, Wiens RD. Ambulatory (Holter) electrocardiology using real-time analysis. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1190.
- 94) Brown AP, Dawkins KD, Davies JG, Detection of arrhythmias: use of a patient-activated ambulatory electrocardiogram device with a solid-state memory loop. *Br Heart J.* 1987; 58: 251.

- 95) Linzer M, Pritchett ELC, Pontinen M. et al. Incremental diagnostic yield of loop electrocardiographic recorders in unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1990; 66: 214-219.
- 96) Prystowsky EN, Knilans TK, Evans JJ. Diagnostic evaluation and treatment strategies for patients at risk for serious cardiac arrhythmias. Part 1: Syncope of unknown origin. *Mod Conc Cardiovasc Dis* 1991; 60: 49-53.
- 97) Cayten CG, Oler J, Walker K et al. The effect of telemetry on urban prehospital cardiac case. *Ann Emerg Med* 1985; 14: 976.
- 98) Grim P, Feldman T, Martin M et al. Cellular telephone transmission of 12-lead electrocardiograms from ambulance to hospital. *Am J Cardiol* 1987; 60: 715.
- 99) Hassin Y, Frieman I, Gotsman MS. Two-channel ECG monitoring in the coronary care unit. *Clin Cardiol* 1984; 7: 102.
- 100) Squires RW, Miller TD, Harn T et al. Transtelephonic electrocardiographic monitoring of cardiac rehabilitation exercise sessions in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 67: 962-964.
- 101) Brembilla-Perrot B. Study of P wave morphology in lead V1, during supraventricular tachycardia for localizing the reentrant circuit. *Am Heart J* 1991; 121: 1714-1720.
- 102) Kennedy HL, Sprague MK, Shriver KK et al. Realtime analysis ambulatory electrocardiography: clinical evaluation of cardiac arrhythmias by the Aegis system. *J Electrocardiol* 1987; 20: 247-254.
- 103) Kleiger RF, Miller JP, Bigger JT Jr et al. Heart rate variability: a variable predicting mortality following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 547.

- 104) Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC et al. Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 69: 891-898.
- 105) Laguna P, Caminal P, Jane R et al. Automatic QT interval analysis in post-myocardial infarction patients. *J Ambul Mon* 1991; 4: 93-111.
- 106) Josephson ME, Horowitz LN, Farshidi A. Continuous local electrical activity. A mechanism of recurrent ventricular tachycardia. *Circulation* 1978; 57: 659-665.
- 107) Kennedy HL, Wiens RD. Ambulatory (Holter) electrocardiography and myocardial ischemia. *Am Heart J* 1989; 117: 164-176.
- 108) Weyne AE, De Buyzere ML, Bauwens FR et al. Assessment of myocardial ischemia by 12-lead electrocardiography and Frank vector system during coronary angioplasty. Value of a new orthogonal lead system for quantitative ST-segment monitoring. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1704-1710.
- 109) Shandling AH, Bernstein SB, Kennedy HL et al. Efficacy of three-channel ambulatory electrocardiographic monitoring for the detection of myocardial ischemia. *Am Heart J* 1992; 123: 310-316.
- 110) Cohn P, Kannel W. Recognition, pathogenesis and management options in silent coronary artery disease. Summary. *Circulation* 1987; 75 (II): II-54.
- 111) Jereczek M, Andersen D, Schröder J, Voller H et al. Prognosis value of ischemia during Holter monitoring and exercise testing after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 72 (1): 8-13.

- 112) Langer A, Minkowitz J, Dorian P et al. Pathophysiology and prognosis significance of Holter detected ST-segment depression after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1313-1317.
- 113) Sharaf BL, Williams DO, Miele MJ et al. A detailed angiographic analysis of patients with ambulatory electrocardiographic ischemia: results from the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study angiographic care laboratory. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29 (1): 78-84.
- 114) Tzivoni D, Gavish A, Zin D et al. Prognostic significance of ischemic episodes in patients with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 62: 661-664.
- 115) Kurpesa M, Krzeminska-Pakula M, Bednarkiewicz Z et al. Ischaemic episodes detected by early test and Holter monitoring after myocardial infarction: which are of most prognostic value? *Coron Artery Dis* 1996; 7 (II): 789-796.
- 116) Fernández AR, Sequeira RF, Chakko S et al. ST-segment tracking for rapid determination of patency of the infarct-related artery in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 675-683.
- 117) Klootwijk P, Langer A, Meij S et al. Non-invasive prediction of reperfusion and coronary artery patency by continuous ST-segment monitoring in the GUSTO-I trial. *Eur Heart J* 1996; 17(5): 689-698.
- 118) Pasternak CR, Braunwald E, Sabel BE. Infarto agudo de miocardio. En: Braunwald E. *Tratado de Cardiología*. Cuarta ed. (ed.español). Interamericana-McGraw Hill. Nueva York, 1993: 1343-1443.

- 119) The Multicenter Post-Infarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 309: 331-336.
- 120) ACC/AHA Task Force on Early Management of Acute Myocardial Infarction: Guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 249.
- 121) Langer A, Freeman MR, Armstrong PW. ST-segment shift in unstable angina: pathophysiology and association with coronary anatomy and hospital outcome. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1495-1502.
- 122) Davies GJ, Chierchia S, Maseri A. Prevention of myocardial infarction by very early treatment with intracoronary streptokinase. *N Engl J Med* 1984; 311: 1488-1492.
- 123) Haider AW, Andreotti F, Hackett DR, Tousolis et al. Early spontaneous intermittent myocardial reperfusion during acute myocardial infarction is associated with augmented thrombogenic activity and less myocardial damage. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 662-667.
- 124) Dissman R, Jereczek M, Schröder R et al. Recurrent ST-segment elevations in continuous ECG analysis in the acute phase of myocardial infarct treated with thrombolytic therapy. *Zeitschr Kardiol* 1994; 83: 414-422.
- 125) Willems JL, Willems RL, Willems GM, Arnold AER, Van der Werf F, Verstraete M, for the European Cooperative Study Group for Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator: significance of initial ST-segment elevation and depression for the management of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 1990; 82: 1147-1158.

- 126) Pipberger HV, Arzbaeher RC, Bearson AS et al. AHA committee report: recommendations for standardization of leads and of specifications for instruments in electrocardiography and vectorcardiography. *Circulation* 1975; 52 (suppl 2): 11-31.
- 127) Sheffield LT, Berson A, Bragg-Renschel D et al. Recommendations for standards of instrumentation and practice in the use of ambulatory electrocardiography. *Circulation* 1985; 71: 626A-636A
- 128) Shook TL, Balke CW, Kotilainen PW et al. Accuracy of detection of myocardial ischemia by amplitude-modulated and frequency-modulated Holter techniques, abstracted. *J Am Coll Cardiol* 1986; 72 (suppl A): 104.
- 129) Dissmann R, Linderer T, Goerke M et al. Sudden increase of the ST-segment elevation at the time of reperfusion predicts extensive infarcts in patients with intravenous thrombolysis. *An Heart J* 1993; 126: 832-839.
- 130) Dissmann R, Goerke M, Von Ameln H et al. Prediction of early reperfusion and left ventricular damage by ST-segment analysis during thrombolysis in acute myocardial infarction. *Zeitschr Kardiol* 1993; 82: 271-278.
- 131) Palma Gámiz JL, Bayés de Luna A. Electrocardiografía dinámica por la técnica de Holter: Metodología. II Simposium Internacional sobre ECG de Holter. Madrid 1981.
- 132) Guidelines for Exercise Testing. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association. Task Force on Assessment of Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 725-738.

- 133) De Busk RF and the Health and Public Policy Committee of the Clinical Efficacy Assessment Subcommittee. American College of Physicians: Evaluation of patients after recent myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1989; 110: 485-488.
- 134) Norris RM, Barnaby PF, Brandt PWT, Geary GG, Whitlock RML, Wild CJ et al. Prognosis after recovery from first acute myocardial infarction: determinants of reinfarction and sudden death. *Am J Cardiol* 1984; 53: 408-413.
- 135) Pell AAF, Semple T, Wang I, Lancaster WM, Dall JLG. A coronary prognosis index for gauging the severity of infarction. *Br Heart J* 1962; 24: 745-750.
- 136) Marcus FI, Friday K, McCans J, Moon T, Hahn E, Lobb L et al. Age-related prognosis after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 65: 559-566.
- 137) De Busk RF, Kraemer HC, Nash E. Stepwise risk stratification soon after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1983; 52: 1161-1166.
- 138) Tofler GH, Stone PH, Muller JE, Willich SN, Davis VG, Poole WK. Effects of gender and race on prognosis after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1983; 52: 1161-1166.
- 139) Fiebach N, Viscoli C, Horwitz R. Differences between women and men in survival after myocardial infarction. *JAMA* 1990; 263: 1092-1096.
- 140) Roberts W, Kragel A, Pottkin B. Ages at death and sex distribution in age decade in fatal coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1379-1381.
- 141) Orenca A, Bailey K, Yawn BP, Kottke TE. Effect of gender on long term outcome of angina pectoris and myocardial infarction sudden unexpected death. *JAMA* 1993; 269: 2392-2397.

- 142) Rennert G, Saltz-Rennerts H, Wanderman K, Weitzman S. Size of acute myocardial infarcts in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1629-1630.
- 143) Bosch X, Theroux P, Watters DD, Pelletier GB, Roy D. Early postinfarction ischemia: clinical, angiographic and prognostic significance. *Circulation* 1987; 75: 988-995.
- 144) Piérard LA, Dubois C, Albert A, Chapelle JP, Carlier J, Kulbertus HE et al. Prognostic significance of a low peak serum creatinekinase level in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 63: 792-796.
- 145) Warnowicz MA, Perker H, Cheitlin MD. Prognosis of patients with acute pulmonary edema and normal ejection fraction after acute myocardial infarction. *Circulation* 1983; 7: 729-742.
- 146) Nicod P, Gilpin E, Dittrich H, Polikar R, Hjalmarson A, Blacky R et al. Short and long-term clinical outcome after Q wave and non Q wave myocardial infarction in a large patient population. *Circulation* 1989; 79: 528-536.
- 147) Gibson RS. Clinical, functional and angiographic distinctions between Q wave and non-Q wave myocardial infarction: evidence of spontaneous reperfusion and implications for intervention trials. *Circulation* 1987; 75 (suppl V): 128-138.
- 148) Benhorin J, Moss AJ, Oakes D, Marcus F, Greenberg H, Dwyer EM et al and the Multicenter Diltiazem Post-Infarction Research Group. The prognostic significance of first myocardial infarction type (Q wave versus non Q wave) and Q wave location. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1201-1207.



- 149) Fox JP, Beattie JM, Salih MS, Davies MK, Littler WA, Murray RG. Non Q wave infarction: exercise test characteristics, coronary anatomy and prognosis. *Br Heart J* 1990; 63: 151-153.
- 150) Pilote L, Silberberg J, Lisbona R, Sniderman A. Prognosis in patients with low left ventricular ejection fraction after myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80: 1636-1641.
- 151) White H, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the mayor determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987; 76: 44-51.
- 152) Hohnloser SH, Zabel M, Kasper W, Meinertz T, Just M. Assessment of coronary artery patency after thrombolytic therapy: accurate prediction utilizing the combined analysis of three non-invasive markers. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 44-49.
- 153) Langer A, Krucoff MW, Klootwijk P et al. Non invasive Assessment of Speed and Stability of Infarct-Related Artery Reperfusion: results of the GUSTO ST-Segment Monitoring Study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1552-1557.
- 154) Hackett D, Davies G, Chierchia S, Maseri A. Intermittent coronary occlusion in acute myocardial infarction: value of combined thrombolytic and vasodilator therapy. *N Eng J Med* 1987; 317: 1055-1059.
- 155) Krucoff MW, Wagner NB, Pope JE et al. The portable programme microprocessor-driven real-time 12-lead electrocardiographic monitor: a preliminary report of a new device for the noninvasive detection of successful reperfusion or silent reocclusion. *Am J Cardiol* 1990; 65: 143-148.

- 156) Dellborg M, Riha M, Swedberg K. Dynamic QRS complex and ST-segment monitoring in acute myocardial infarction during recombinant tissue-type plasminogen activator therapy. *Am J Cardiol* 1991; 67: 343-349.
- 157) Kwon K, Freedman B, Wilcox I, Allman K, Madden A, Carter GS et al. The unstable ST-segment early after thrombolysis for acute infarction and its usefulness as a marker of recurrent coronary occlusion. *Am J Cardiol* 1991; 67: 109-115.
- 158) Krucoff MW, Croll MA, Pope JE et al, for the TAMI 7 Study Group. Continuous 12-lead ST-segment recovery analysis in the TAMI 7 Study: performance of a non-invasive method for real-time detection of failed myocardial reperfusion. *Circulation* 1993; 88: 437-446.
- 159) Dellborg M, Svensson AM, Johansson M et al. Early electrocardiographic changes in acute myocardial infarction treated by streptokinase or alteplase: a randomized study with dynamic, multilead, electrocardiographic monitoring. *Cardiology* 1993; 82: 368-376.
- 160) Lundin M, Erikson SV, Strandberg LE et al. Continuous vectorcardiography in patients with chest pain indicative of acute ischemic heart disease. *Cardiology* 1992; 81: 145-146.
- 161) Zabel M, Hohnloser SH, Pawssel A et al. ST-segment analysis for assessment of coronary artery patency: comparison of surface ECG and Holter recordings. *Eur Heart J* 1992; 13(12): 1619-1625.
- 162) Zanchi E, Piazza V, Prati F et al. Transient myocardial ischemia detected by Holter monitoring during the early post-infarction period. *Coron Artery Dis* 1995; 6: 389-396.

- 163) Stevenson R, Ranjadayalan K, Wilkinson P et al. Assessment of Holter ST monitoring for risk stratification in patients with acute myocardial infarction treated by thrombolysis. *Br Heart J* 1993; 70: 233-240.
- 164) Willians DO, Braunwald E, Knatterud G et al, and the TIMI investigators. One year results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction Investigation (TIMI) phase II trial. *Circulation* 1992; 85: 533-542.
- 165) Simoons ML, Serruys PW, Brand M. Improved survival after thrombolysis in acute myocardial infarction. *Lancet* 1985; 2: 578-582.
- 166) Willians DO, Braunwald E, Knatterud G et al, and the TIMI investigators. One year results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction Investigation (TIMI) phase II trial. *Circulation* 1992; 85: 533-542.
- 167) De Belder MA, Pumphrey CW, Skehan JD et al. Relative power of clinical, exercise test, and angiographic variables in predicting clinical outcome after myocardial infarction: the Newham and Tower Hamlets Study. *Br Heart J* 1988; 60: 377-389.
- 168) Gottlieb S, Weisfeldt M, Ouyang P et al. Silent ischemia as a marker for unfavorable outcomes in patients with unstable angina. *N Engl J Med* 1986; 314: 1214-1219.
- 169) Larsson H, Jonasson T, Ringquist C, Fellenius L, Wallentin L. Diagnostic and prognostic importance of ST recording after an episode of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction. *Eur Heart J* 1992; 13: 207-212.
- 170) Gottlieb S, Weisfeldt M, Ouyang P et al. Silent ischeamia predicts infarction and death during 2 year follow-up of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 756-760.

- 171) Langer A, Singh N, Freeman MR et al. Detection of silent ischemia adds to the prognostic value of coronary anatomy and left ventricular function in predicting outcome in unstable angina patients. *Can J Cardiol* 1995; 11(2): 117-122.
- 172) Chierchia S, Lazzari M, Freedman B, Brunelli C, Maseri A. Impairment of myocardial perfusion and function during painless myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1983; 3: 924-930.
- 173) Deanfield JE, Shea M, Ribiero P, De Landsheere CM, Wilson RA et al. Transient ST-segment depression as a marker of myocardial ischemia during daily life. *Am J Cardiol* 1984; 54: 1195-1200.
- 174) Levy RD, Shapiro LM, Wright C et al. The haemodynamic significance of asymptomatic ST-segment depression assessed by ambulatory pulmonary artery pressure monitoring. *Br Heart J* 1986; 56: 526-530.
- 175) Gottlieb SO, Gottlieb SH, Achuff S et al. Silent ischemia on Holter monitoring predicts mortality in high-risk postinfarction patients. *JAMA* 1988; 259: 1030-1035.
- 176) Ouyang P, Chandra N, Gottlieb S. Frequency and importance of silent myocardial ischemia identified with ambulatory electrocardiographic monitoring in the early in-hospital period after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 65: 2672.
- 177) Bonaduce D, Petretta M, Lanzillo T et al. Prevalence and prognostic significance of silent myocardial ischemia detected by exercise test and continuous ECG monitoring after acute myocardial infarction *Eur Heart J* 1991; 12: 186-193.

- 178) Petretta M, Bonaduce D, Bianchi V et al. Characterization and prognostic significance of silent myocardial ischemia on pre-discharge electrocardiographic monitoring in unselected patients with myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 69(6): 579-583.
- 179) Jereczek M, Andresen D, Schröder J et al. Prognosis value of ischemia during Holter monitoring and exercise testing after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 72(1): 8-13.
- 180) Mickley H, Pless P, Nielsen JR et al. Residual myocardial ischemia in first non-Q versus Q wave infarction: maximal exercise testing and ambulatory ST-segment monitoring. *Eur Heart J* 1993; 14: 18-25.
- 181) Currie P, Ashby D, Saltissi S. Prognostic significance of transient myocardial ischemia on ambulatory monitoring after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 71: 773-777.
- 182) Mickley H, Nielsen JR, Berning J et al. Prognostic significance of transient myocardial ischemia after first acute myocardial infarction: five year follow-up study. *Br Heart J* 1995; 73: 320-326.
- 183) Currie P, Saltissi S. Significance of ST-segment elevation during ambulatory monitoring after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1993; 125: 41-47.
- 184) Currie P, Ashby D, Saltissi S. Prognostic value of ambulatory ST-segment monitoring after acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1991; 66: 61.

- 185) Stevenson RN, Wilkinson P, Marchant BG et al. Relative value of clinical variables, treadmill estrés testing, and Holter ST-monitoring for postinfarction risk stratification. *Am J Cardiol* 1994; 74(3): 221-225.
- 186) Mickley MD, Nielsen JR, Berning J et al. Characteristics and Prognostic Importance of ST-Segment Elevation on Holter Monitoring Early after Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 1995; 76: 537-542.
- 187) Dissmann R, Schröder R, Brüggemann T et al. Early recurrence of ST-segment elevation in patients with initial reperfusion during thrombolytic therapy: impact on in-hospital reinfarction and long-term vessel patency. *Coron Artery Dis* 1994; 5: 745-753.
- 188) Schröder R, Wegscheider K, Schröder K, Dissman R et al. Extent of early ST-segment elevation resolution: A strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction and a sensitive measure to compare thrombolytic regimens. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1657-1664.
- 189) Miller PF, Light KC, Bragdon EE et al. Betaendorphin response to exercise and mental estrés in patients with ischemic heart disease. *J Psychosom Res* 1993; 37(5): 455-465.
- 190) Garcia-Barreto D, Valdesuso-Aguilar R, Rivas-Estany E et al. Post-infarction recurrent myocardial ischemia. Characterization with Holter ECG and exercise test. *Arch-Inst-Cardiol Mex* 1991; 61(3): 211-216.

- 191) Kondo M, Tamura K, Tanio H et al. ¿Es la reelevación del segmento ST durante la reperfusión un indicador de daño miocárdico grave después de la trombolisis? *J Am Coll Cardiol (ed. esp)* 1993; 2: 208-212.
- 192) Ellis SG, Topol EJ, George BS et al. Recurrent ischemia without warning: analysis of risk factors for in-hospital ischaemic events following successful thrombolysis with intravenous tissue plasminogen activator. *Circulation* 1989; 80: 1159-1165.
- 193) Willians DO, Borer J, Braunwald E et al. Intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator in patients with acute myocardial infarction: a report from the NHLBI thrombolysis in myocardial infarction trial. *Circulation* 1986; 73: 338-346.
- 194) Schröder R, Neuhaus K, Linderer T et al, for the ISAM Study Group. Risk of death from recurrent ischaemic events after intravenous streptokinase in acute myocardial infarction: results from the Intravenous Streptokinase in Myocardial Infarction (ISAM) Study. *Circulation* 1987; 76: (suppl II): 363-366.
- 195) Fitzgerald DJ, Catalla F, Roy L et al. Marked platelet activation in vivo after streptokinase in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1988; 77: 142-150.
- 196) Haider AW, Andreotti F, Hackett DR et al. Early spontaneous intermittent myocardial reperfusion during acute myocardial infarction is associated with augmented thrombogenic activity and less myocardial damage. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26(3): 662-667.
- 197) Tanabe T, Yoshioka K, Takahasi K et al. Correlation of coronary artery stenosis site with anterior or inferior projection of ST changes induced by treadmill exercise using a newly devised 9-lead Holter method. *Cardiology* 1992; 81(6): 351-364.

- 198) Arnim T, Hofling B, Schreiber M et al. Characteristics of episodes of ST elevation or ST depression during ambulatory monitoring in patients subsequently undergoing coronary arteriography. *Br Heart J* 1985; 54: 484-488.
- 199) Fioretti P, Brower RW, Simoons ML et al. Prediction of mortality during the first year after acute myocardial infarction from clinical variables and estrés test at hospital discharge. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1313-1318.
- 200) Madsen EB, Gilpin E, Ahnve S et al. Prediction of functional capacity and use of exercise testing for predicting risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1985; 56: 839-845.
- 201) Bogaty P, Dagenais GR, Cantin B et al. Prognosis in patients with strongly positive exercise electrocardiogram *Am J Cardiol* 1989; 64: 1284-1288.
- 202) Sebaratne MPJ, Hsu L, Rossall RE et al. Exercise testing after myocardial infarction. Relative values of the low level pre-discharge and post-discharge exercise trial. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 1416-1422.
- 203) Williams WL, Nair RC, Higginson LAS et al. Comparison of clinical and treadmill variables for prediction of outcome after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 477.
- 204) Larsson H, Areskog M, Areskog NH et al. The diagnostic and prognostic importance of ambulatory ST recording compared to a pre-discharge exercise test after an episode of unstable angina or non Q wave myocardial infarction. *Eur Heart J* 1995; 16(7): 88-93.



- 205) Volpi A, De Vita C, Franzosi MG et al, the Ad Hoc Working Group of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell Infarto Miocárdico (GISSI)-2. Data Base: determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis. *Circulation* 1993; 88: 416-429.

Infante Juan, Hijo de don Juan  
Cabrera de las Alcazarías de  
segunda St Juan de los rios  
24 años de edad, de familia noble  
con lance de caballero

15  
