

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina



**TESIS DOCTORAL**

Análisis del electrocardiograma en pacientes con infarto agudo de miocardio anterior: correlación con desarrollo de disfunción ventricular izquierda, eventos cardiovasculares a largo plazo y biomarcadores.

PRESENTADA POR

**Marta López Castillo**

*Licenciada en Medicina*

*Especialista en Cardiología*

DIRECTORES

José Tuñón Fernández

Álvaro Aceña Navarro

Madrid 2022

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina



**TESIS DOCTORAL**

Análisis del electrocardiograma en pacientes con infarto agudo de miocardio anterior: correlación con desarrollo de disfunción ventricular izquierda, eventos cardiovasculares a largo plazo y biomarcadores.

PRESENTADA POR

**Marta López Castillo**

*Licenciada en Medicina*

*Especialista en Cardiología*

DIRECTORES

José Tuñón Fernández

Álvaro Aceña Navarro

## **TÍTULO:**

**Análisis del electrocardiograma en pacientes con infarto agudo de miocardio anterior: correlación con desarrollo de disfunción ventricular izquierda, eventos cardiovasculares a largo plazo y biomarcadores.**

## **DOCTORANDO:**

**Marta López Castillo**

## **LUGAR DE PRESENTACIÓN:**

**Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid**

## **DIRECTORES:**

**Dr. Jose Tuñón Fernández\***

**Dr. Álvaro Aceña Navarro\*\***

\*Jefe del Servicio de Cardiología del hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

\*Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

\*\*Profesor Asociado del departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, agradecer al Dr Tuñón la confianza depositada en mí desde que siendo residente me propuso este trabajo para realizar mi tesis. Gracias Jose por haberme brindado la oportunidad de investigar a tu lado y formar parte del excelente servicio de cardiología que lideras.

Al Dr Aceña por ser mi guía durante estos meses de trabajo y ayudarme a hacer más fácil lo que al inicio me parecía imposible. Gracias de corazón Álvaro por toda tu ayuda y tus ánimos. Sabes que te admiro mucho y espero algún día llegar a ser al menos la mitad de buena profesional que tú.

Al Dr Cortés, que fue mi tutor de residente y el primero que me inició en el camino de la investigación.

A mis padres que me han apoyado siempre. A ellos les debo haber llegado hasta aquí, porque me han enseñado que el trabajo y la constancia siempre dan sus frutos. Gracias a ambos y a mis hermanos por regalarme tiempo estos últimos meses ejerciendo de abuelos y tíos para que yo pudiese terminar este trabajo.

A mis abuelos, a los que están y a los que ya se marcharon por vivir siempre con orgullo cada uno de mis logros. En especial a mi abuelo Marcelo al que sé que esta tesis habría hecho especial ilusión.

A mis hijos, Lucía y Alonso, que aun siendo muy pequeños para comprenderlo, han formado parte de esta tesis, han nacido y crecido con ella.

Y para finalizar a mi marido Sem sin el que esta tesis no habría sido posible. Gracias por haber sido el estadístico de este trabajo, por darme tu opinión profesional, por todos tus consejos en la forma y el contenido, pero sobre todo por tu apoyo incondicional y por creer en mí. Gracias por ser mi mejor compañero y por la maravillosa familia que hemos creado juntos.

# ÍNDICE

1	ABREVIATURAS .....	11
2	RESUMEN .....	13
3	SUMMARY.....	16
4	INTRODUCCIÓN.....	19
4.1	Cardiopatía isquémica .....	19
4.2	El Electrocardiograma en el IAM.....	28
4.3	Cuantificación de FEVI por ecocardiograma TT .....	36
4.4	Marcadores pronósticos en cardiopatía isquémica .....	43
4.5	Recapitulación .....	52
5	HIPÓTESIS .....	53
6	OBJETIVOS .....	54
7	MATERIAL Y MÉTODOS .....	55
7.1	Diseño del estudio .....	56
7.2	Tratamiento del SCA .....	57
7.3	Electrocardiograma.....	58
7.4	Ecocardiograma TT .....	59
7.5	Biomarcadores .....	60
7.6	Variables recogidas.....	61
7.7	Declaración Ética.....	64
7.8	Análisis estadístico .....	64
7.9	Bases de datos.....	66
8	RESULTADOS .....	68
8.1	Análisis electrocardiográfico y DSVI a los 6 meses del evento.....	74
8.2	Análisis electrocardiográfico y biomarcadores .....	81
8.3	Análisis electrocardiográfico y endpoint clínico: Muerte u hospitalización por IC durante el seguimiento.....	83
9	DISCUSION .....	91
9.1	Parámetros electrocardiográficos y disfunción ventricular a 6 meses.....	92
9.2	Parámetros electrocardiográficos y biomarcadores en sangre a los 6 meses .	94
9.3	Parámetros electrocardiográficos y objetivo clínico durante el seguimiento: hospitalización por IC o muerte.....	98
9.4	Limitaciones .....	101
10	CONCLUSIONES.....	102
11	BIBLIOGRAFÍA .....	103
12	ANEXO I: Consentimiento informado.....	127
13	ANEXO II: Aprobación del comité ético .....	129

14	ANEXO III: Publicaciones a las que ha dado lugar esta tesis doctoral.....	131
----	---	-----

# 1 ABREVIATURAS

- AAS: Ácido acetilsalicílico
- ARAII: Antagonista receptor angiotensina II
- BRD: Bloqueo de rama izquierda
- BRI: Bloqueo de rama derecha
- CK-MB: Creatín quinasa subunidad M
- CPK: Creatín fosfoquinasa
- DAI: Desfibrilador automático implantable
- DSVI: Disfunción ventricular izquierda
- ECG: Electrocardiograma
- FA: Fibrilación auricular
- FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
- HDL: High density lipoprotein
- HTA: Hipertensión arterial
- IAM: Infarto agudo de miocardio
- IAMCEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del ST
- IAMSEST: Infarto agudo de miocardio sin elevación del ST
- IBP: Inhibidor bomba de protones
- IC: Insuficiencia cardíaca
- ICP: Intervencionismo coronario percutáneo
- IECAS: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- IMC: Índice de masa corporal
- LDL: Low density lipoprotein
- PA: presión arterial
- PCR: Proteína C reactiva
- NT-proBNP: N-terminal pro- brain natriuretic peptide
- RMN: Resonancia magnética cardíaca
- PTH: Paratohormona
- SCA: Síndrome coronario agudo
- SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del ST
- TT: Transtorácico

- UVI: Unidad de vigilancia intensiva
- VI: ventrículo izquierdo



## **2 RESUMEN**

### **Introducción**

La enfermedad cardiovascular constituye la primera causa de muerte en el mundo y agrupa una serie de patologías que afectan al corazón y vasos sanguíneos entre las que la cardiopatía isquémica es la más frecuente.

El electrocardiograma (ECG) es la herramienta principal para el manejo de pacientes con sospecha de infarto agudo de miocardio (IAM) en el ámbito de urgencias, ya que se trata de un método diagnóstico sencillo, coste-efectivo y de rápida realización. Durante años, los esfuerzos se han centrado en la búsqueda de aquellos parámetros del ECG que permitan predecir el pronóstico de pacientes con IAM. Tradicionalmente la presencia de ondas Q patológicas en el primer ECG realizado a la llegada del paciente con IAM con elevación del ST (IAMCEST) se ha asociado con un peor pronóstico, ya que este hallazgo está relacionado con la presencia de necrosis en el miocardio. Las citadas ondas Q también se han relacionado con peor evolución clínica manifestada como episodios de insuficiencia cardíaca (IC) o la necesidad de nueva revascularización, también se han relacionado de manera persistente en los estudios realizados, con la presencia de ondas Q patológicas en el ECG de ingreso. Otros parámetros como la anchura y la profundidad de las ondas R o las características del complejo QRS han sido estudiados con anterioridad. Sin embargo, hasta la fecha no se han descrito las capacidades pronósticas de las características morfológicas de las ondas Q patológicas como su profundidad o su anchura.

Además, la presencia de disfunción ventricular izquierda (DSVI) en el seguimiento tras un IAM representa otro marcador de riesgo y se ha descrito su

asociación con nuevos eventos cardiovasculares. La posible relación de parámetros electrocardiográficos con el desarrollo de DSVI no ha sido estudiada hasta la fecha.

Por último, varios biomarcadores como el NT-proBNP ( N-terminal pro-brain natriuretic peptide), la troponina I de alta sensibilidad y algunos componentes del metabolismo mineral se han mostrado predictores de eventos adversos cardiovasculares tras un IAM, pero la relación que guardan dichos biomarcadores con los parámetros del ECG no ha sido hasta la fecha analizada.

El objetivo de esta tesis es analizar el papel pronóstico del ECG a la llegada a urgencias y antes del alta en pacientes con IAMCEST anterior sometidos a angioplastia primaria.

### **Material y métodos**

Se trata de un trabajo prospectivo que incluyó un total de 144 pacientes que ingresaban por IAMCEST anterior en 2 hospitales madrileños. Se analizaron en todos los pacientes los ECG realizados a la llegada a Urgencias y antes del alta, en especial las características específicas del complejo QRS y las ondas Q patológicas. Los pacientes recibieron el tratamiento de IAMCEST definido por protocolo en cada centro y se les realizó intervencionismo percutáneo emergente. Se correlacionaron los parámetros electrocardiográficos descritos, con la aparición de DSVI ( $FEVI \leq 40\%$ ) a los 6 meses, el desarrollo de insuficiencia cardíaca (IC) o muerte en el seguimiento y los niveles de varios biomarcadores obtenidos a los 6 meses del evento agudo.

### **Resultados**

En el análisis de regresión logística multivariada, la anchura de QRS en el ECG de ingreso [OR 1,092 (1,023-1,165)  $p=0,008$ ] y la suma de la profundidad de las ondas Q en el ECG de alta [OR 1,065 (1,012-1,121)  $p=0,016$ ] se mostraron como predictores

independientes del desarrollo de DSVI a los 6 meses del evento. En cuanto a los biomarcadores, la anchura del QRS en el ECG de ingreso demostró una relación significativa con los niveles de NT-proBNP obtenidos a los 6 meses [ 9,25 (2,95-15,54)  $p=0,004$ ]; la suma de la profundidad de las ondas Q [  $35,5 \times 10^{-5}$  ( $8-63 \times 10^{-5}$ ),  $p=0,012$ ] y la suma de la anchura de las ondas Q [  $3,6 \times 10^{-5}$  ( $0,6-6,7 \times 10^{-5}$ ),  $p=0,021$ ] en el ECG de ingreso se asoció con niveles más elevados de troponina I de alta sensibilidad; y la suma de voltajes en las derivaciones precordiales en el ECG de ingreso [-0,25(-0,44-0,06),  $p=0,011$ ] y de alta [-0,25(-0,48-(-0,01)),  $p=0,040$ ] se relacionaron inversamente con los niveles de Paratohormona (PTH). Por último, la anchura del QRS en el ECG de ingreso se relacionó con mayor riesgo de IC o muerte [OR 1,029 (1,009-1,049)  $p=0,004$ ] durante el seguimiento.

### **Conclusión**

En pacientes con IAMCEST anterior, diversos parámetros electrocardiográficos pueden ser de ayuda para predecir el pronóstico a largo plazo.

En nuestra población de estudio la anchura del QRS en el ECG de ingreso se ha relacionado con el desarrollo de DSVI a 6 meses, los niveles de diferentes biomarcadores con importancia pronóstica conocida y la aparición de IC o muerte en el seguimiento. Así mismo, características específicas de las ondas Q patológicas como su profundidad y anchura, también se han relacionado con la aparición de DSVI o la elevación de biomarcadores.

### **3 SUMMARY**

#### **Background**

Cardiovascular disease represents the main cause of death in the world nowadays.

It includes a number of disorders affecting the heart and the vessels, among which ischemic heart disease causes the highest number of deaths.

The electrocardiogram (ECG) remains a key tool for the assessment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). As it is simple, cost-effective, and fast to use, great effort has been made to study its components for possible use in assessing the prognosis of these patients. The presence of pathologic Q waves on the first ECG usually predicts a poor prognosis, as this finding is related to myocardial necrosis and cardiac mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). Clinical outcomes such as heart failure and repeated revascularization have also been consistently related to the presence of Q waves on presentation. Previous publications have focused on the presence of Q waves. However, the characteristics of these pathologic Q waves have not been subjected to analysis, so far.

Moreover, the presence of left ventricular systolic dysfunction (LVSD) after STEMI has been consistently related to the development of adverse cardiac outcomes during the follow-up. The possible relation between LVSD and specific ECG parameters has not been studied yet.

Serum biomarkers such as N-terminal pro-b-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and high sensitivity cardiac troponin I (hs-cTnI) have also been found to be predictors of cardiac outcomes after STEMI. Nevertheless, the relationship between

serum biomarkers associated with LVSD or heart failure (HF) on the one hand and ECG parameters on the other hand is currently unexplored.

In the present work, we analyze the prognostic value of specific characteristics of QRS complex and pathologic Q waves observed on the ECG of patients with anterior STEMI undergoing PCI.

## **Methods**

This is a prospective work, that included a total of 144 patients that were hospitalized because of anterior STEMI in 5 hospitals in the city of Madrid. The first ECG performed at the arrival in the emergency room and before discharge were analyzed. The main subject of analysis were the Q waves and the QRS complex. Patients received the protocolized treatment for STEMI and underwent PCI. We correlated ECG findings with the development of LVSD, appearance of HF or death during follow-up, and levels of several biomarkers obtained 6 months after the index event.

## **Results**

Multivariate logistic regression analysis showed that QRS width [OR 1.092 (1.023-1.165) p=0.008] on admission ECG and the sum of Q-wave depth [OR 1.065 (1.012-1.121) p=0.016] on discharge ECG were independent predictors of LVSD development. Regarding biomarkers at six months of follow-up, QRS width on admission ECG revealed a statistically significant relationship with the levels of NT-proBNP [9.25 (2.95-15.54) p=0.004]; the sum of Q-wave depth [ $35.5 \times 10^{-5}$  ( $8-63 \times 10^{-5}$ ), p= 0.012] and width [ $3.6 \times 10^{-5}$  ( $0,6-6,7 \times 10^{-5}$ ), p=0.021] on admission ECG was related to the higher levels of hs-cTnI; the sum of the voltages in precordial leads both on admission [-0.25(-0.44-0.06), p=0.011] and discharge [-0.25 (-0.48-(-0.01)), p=0.040]

ECG was inversely related to parathormone levels. In the end, QRS width on admission ECG was related to an increased risk of HF or death [OR 1.029 (1.009-1.049) p=0.004] during follow-up.

### **Conclusion**

Assessment of specific parameters on admission and discharge ECG after anterior STEMI aids in predicting long-term prognosis in these patients.

Our study suggests that in patients with anterior STEMI, QRS width on admission ECG may predict the development of LVSD, the rise of serial biomarkers with known prognostic power and the appearance of HF or death during the follow-up. Similarly, specific characteristics of pathologic Q-waves such as width or depth may play a role in the prediction of LVSD development and predictive biomarkers levels.

## 4 INTRODUCCIÓN

### 4.1 Cardiopatía isquémica

#### 4.1.1 Definición y clasificación

La enfermedad cardiovascular representa un grupo de patologías secundarias a trastornos del corazón y los vasos sanguíneos. Se trata de un grupo heterogéneo de enfermedades que suelen compartir una causa común, la aterosclerosis. La enfermedad cardiovascular es una patología crónica que puede ser asintomática durante mucho tiempo antes de ser diagnosticada, y que continúa evolucionando de manera gradual durante toda la vida (1)(2).

Dentro de la enfermedad cardiovascular se engloba la cardiopatía isquémica que representa la primera causa de muerte por enfermedad cardiovascular a nivel global. El término cardiopatía isquémica se refiere a aquella enfermedad cardíaca secundaria a una función contráctil o de bomba insuficiente, debida a daño miocárdico provocado por la isquemia o insuficiente aporte de sangre al tejido miocárdico. La enfermedad coronaria es la principal causa de cardiopatía isquémica (3).

La enfermedad coronaria es un proceso patológico caracterizado por la acumulación de placas de aterosclerosis en las arterias epicárdicas, ya sea de manera obstructiva o no (4). El desarrollo de la aterosclerosis en el sistema cardiovascular comienza desde la infancia, evolucionando de manera subclínica durante muchos años y suele manifestarse habitualmente en hombres entre la quinta y sexta década de su vida y en mujeres aproximadamente una década después (5). La dinámica natural de la enfermedad coronaria puede dar como resultado diferentes presentaciones clínicas que pueden categorizarse en síndrome coronario agudo (SCA) con o sin elevación del segmento ST o cardiopatía isquémica crónica. El término SCA define al conjunto de

## INTRODUCCIÓN

situaciones clínicas compatibles con isquemia miocárdica aguda debido a una reducción brusca del flujo arterial coronario. Como se detallará más adelante, es vital realizar un electrocardiograma (ECG) para valorar las posibles alteraciones del segmento ST, ya que si el mismo se encontrase elevado o se identificase un patrón compatible con bloqueo de rama izquierda, sentaría la indicación para realizar una coronariografía urgente para intentar abrir una probable oclusión coronaria (6). La necesidad de realizar este procedimiento de manera emergente nos lleva a clasificar los SCA en aquellos con o sin elevación de ST. Además del ECG, contamos con la detección de biomarcadores cardíacos como importante arma diagnóstica. La elevación de los niveles de troponina cardíaca por encima del percentil 99 del límite superior de referencia de este valor, determina la presencia de daño miocárdico que será considerado agudo cuando exista un incremento o decremento de dichos valores de troponina durante el tiempo de valoración (7).

Cuando además de tener daño miocárdico agudo (incremento o decremento en valores de troponina cardíaca basales) (**Figura 1**) (8) contamos con la presencia de datos clínicos que sugieren la evidencia de isquemia miocárdica, nos encontramos ante un infarto agudo de miocardio que podrá clasificarse en IAMCEST o IAMSEST en función de la elevación o no del segmento ST en el ECG. Únicamente es necesaria la presencia de uno de los siguientes escenarios junto con la evidencia de daño miocárdico agudo para definir al IAM:

- Síntomas de isquemia miocárdica
- Cambios en el ECG sugestivos de isquemia
- Aparición de ondas Q patológicas en el ECG

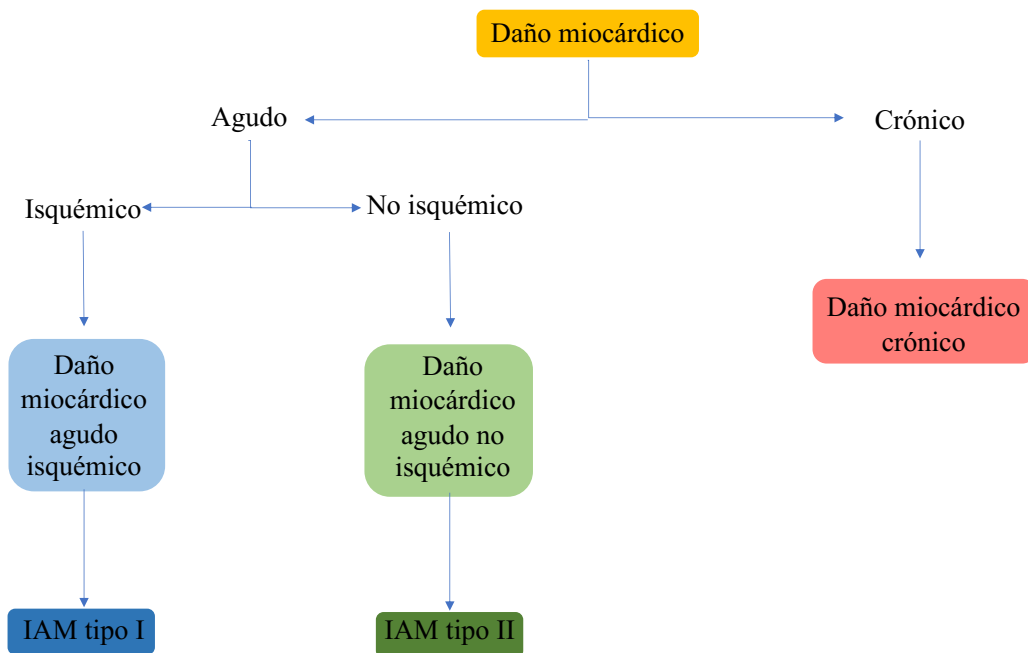


## INTRODUCCIÓN

- Evidencia en pruebas de imagen cardíaca de una pérdida aguda de miocardio viable o una alteración aguda de la motilidad regional de la pared cardíaca consistente con etiología isquémica.
- Identificación de un trombo coronario agudo ya sea mediante coronariografía o autopsia.

El IAM puede clasificarse en diferentes tipos en función de características clínicas, patológicas y de pronóstico, así como diferencias en la estrategia de tratamiento a seguir como muestra la **Figura 2**.

**Figura 1. Clasificación de daño miocárdico. Imagen modificada de *Circulation.2019;140:1661-1678***



**Figura 1:** IAM, infarto agudo de miocardio

**Figura 2. Tipos de IAM según la cuarta definición universal de infarto de miocárdico (2018)**

Tipo I	Secundario a evento coronario agudo: erosión o ruptura de placa, fisura o disección
Tipo II	Secundario a aumento de demandas de oxígeno o reducción de aporte
Tipo III	Muerte súbita inesperada de origen cardíaco con datos de isquemia miocárdica
Tipo IV	Secundario a ICP (IVa) o trombosis de stent (IVb)
Tipo V	Secundario a cirugía cardíaca de revascularización

*Figura 2: ICP, intervención coronaria percutánea*

#### 4.1.2 Epidemiología

La enfermedad cardiovascular constituye la primera causa de muerte en el mundo como se muestra en los registros de los últimos 20 años. Cada año mueren más personas por este motivo que por cualquier otra causa. El número de muertes por enfermedades cardíacas se incrementa cada año, con un aumento en más de 2 millones desde el año 2000, a casi 9 millones en 2019 (9). Se estima que en 2030 morirán cerca de 23,3 millones de personas por enfermedad cardiovascular y se prevé que esta patología siga siendo la principal causa de muerte (10).

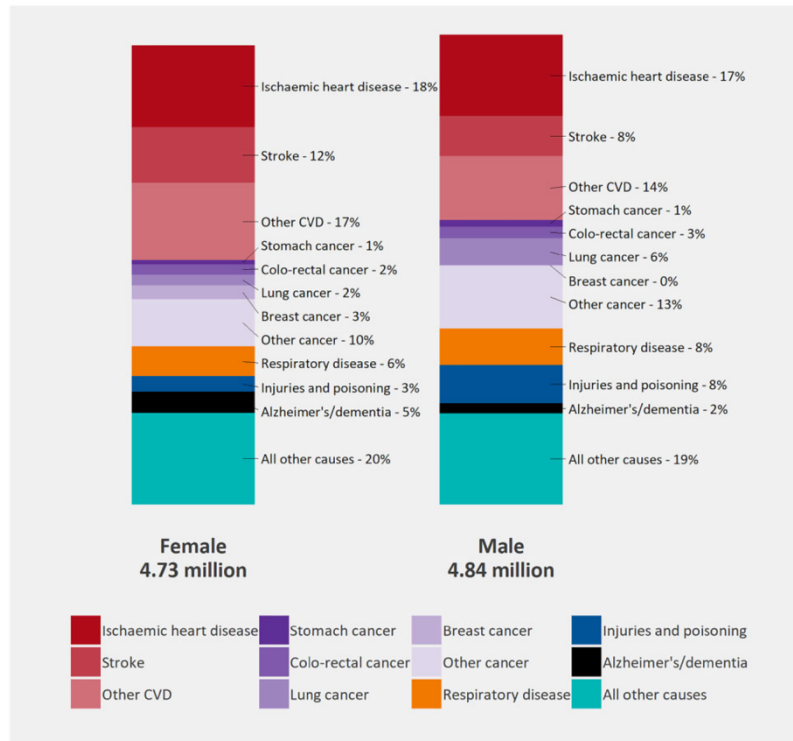
Desde principios del siglo XX, la mortalidad por enfermedades infecciosas ha ido en descenso progresivo mientras crecía la incidencia de enfermedad coronaria (11). España goza de un lugar privilegiado dentro del continente Europeo, siendo uno de los países con cifras más bajas de incidencia y mortalidad por cardiopatía isquémica, aunque presenta una tendencia al alza en los últimos años (12). Este aumento en los últimos años se debe a varias causas. En primer lugar, existe un claro envejecimiento de la población de los países desarrollados (13), en segundo lugar debido a la mayor

## INTRODUCCIÓN

disponibilidad de medios técnicos que permiten el diagnóstico de un mayor número de casos, y en tercer lugar porque los hábitos de vida (alimentación, contaminación, sedentarismo, etc.) favorecen sin lugar a dudas la enfermedad cardiovascular a todos los niveles.

En las cuatro últimas décadas, la tasa de mortalidad atribuible a enfermedad cardiovascular ha descendido notablemente, aunque sigue siendo la causa de un tercio de las muertes en países como Estados Unidos donde más de 2.200 ciudadanos americanos fallecen diariamente como consecuencia de enfermedad cardiovascular (14). Como se ha comentado previamente esta patología presenta una gran variabilidad geográfica en la incidencia y en la mortalidad, que difiere en gran medida, incluso en países cercanos. En nuestro entorno, se estima que cada año la enfermedad cardiovascular causa, en total, unos 4 millones de fallecimientos en Europa, la mayor parte por enfermedad coronaria y como segunda causa encontramos la enfermedad cerebrovascular. En la **Figura 3** se desglosan las causas más frecuentes de fallecimiento en el continente Europeo hasta el año 2019 en hombres y mujeres.

**Figura 3: Causas de muerte a cualquier edad en países miembros de la Sociedad Europea de Cardiología (Eur Heart J. 2020 Jan;41(1):12–85)**



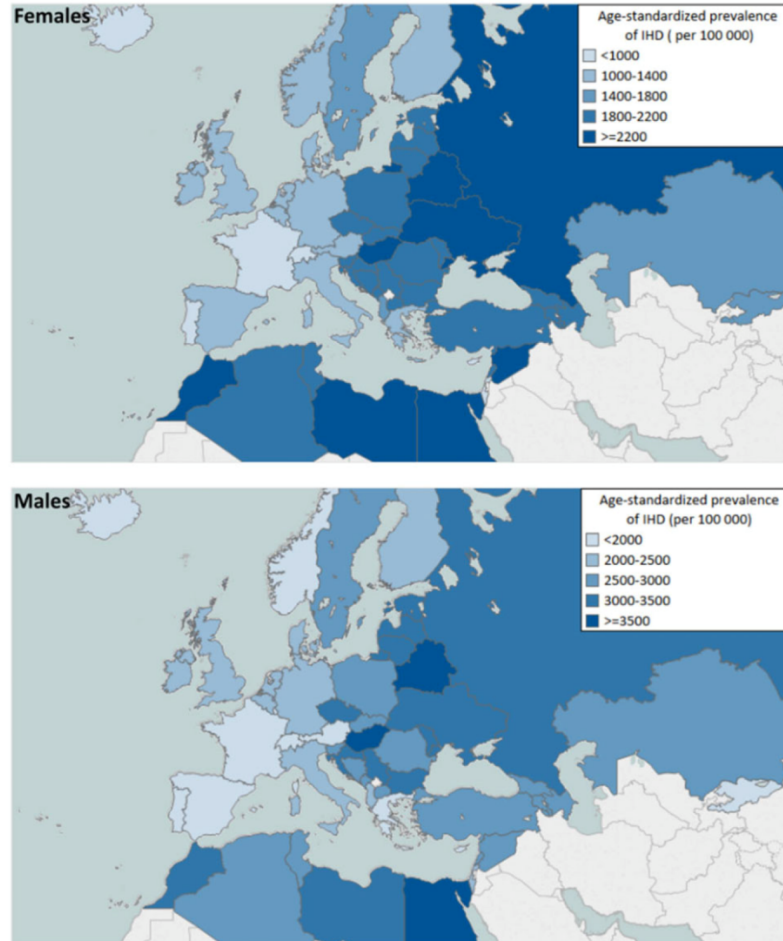
En cuanto a la prevalencia, número de individuos que presentan una enfermedad en una población determinada, se calcula que en 2017 unos 35 millones de personas padecían enfermedad coronaria entre los países miembros de la sociedad Europea de Cardiología. Independientemente del sexo, la prevalencia fue mayor en Europa del Este y países del norte de África comparado con el Oeste Europeo como se muestra en la **Figura 4** (15). El escaso control de los factores de riesgo cardiovascular así como con el dinero que los países invierten en prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular, es probablemente la causa de que los territorios citados muestren la salud cardiovascular más deficiente del viejo continente (16).

## INTRODUCCIÓN

A principios del siglo XX, la cardiopatía isquémica suponía una causa rara de muerte a nivel global, pero desde mitad de siglo se convirtió en la causa más frecuente. En los años posteriores las muertes por enfermedad cardiovascular muestran una tendencia a la baja que mantienen hasta el día de hoy. Este descenso en la mortalidad se explica por las mejoras a nivel de prevención primaria y secundaria (17) que han supuesto principalmente un descenso de la mortalidad del IAM y una reducción de la muerte súbita de origen cardíaco (18). Las mejoras en el tratamiento del IAM, tanto en la fase aguda de los SCA (introducción de unidades coronarias, terapias de revascularización, así como generalización del uso de aspirina, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECAS] y estatinas) como en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca suponen casi el 50% de la reducción de muertes por enfermedad coronaria experimentada durante las últimas décadas a nivel global. La otra parte de esta notable reducción se debe al mejor control de factores de riesgo en la población general: reducción del colesterol, la presión arterial (PA) sistólica, el tabaquismo y el sedentarismo (19).

## INTRODUCCIÓN

**Figura 4: Prevalencia de Cardiopatía isquémica ajustada por edad en países miembros de la Sociedad Europea de Cardiología en 2017. *Eur Heart J.* 2020 *Jan*;41(1):12–85.**



**Figura 4:** IHD, ischemic heart disease, cardiopatía isquémica

Sin embargo, recientemente el proyecto EUROASPIRE V valoró como es el control de factores de riesgo cardiovascular entre los pacientes con enfermedad coronaria conocida y confirmó que la mayoría de ellos no alcanzan sus objetivos de PA, niveles de colesterol LDL (low density lipoprotein) o glucosa. Los autores de este trabajo sugieren que son necesarios programas específicos de prevención para reducir el riesgo de recurrencia de eventos cardiovasculares (20).

## INTRODUCCIÓN

En lo que respecta al infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), estudios recientes demuestran que la mortalidad en la fase aguda y a largo plazo ha descendido gracias al uso de la terapia de reperfusión, el intervencionismo percutáneo coronario (ICP), la terapia antitrombótica y las medidas de prevención secundaria (21)(22)(23). Según varios registros nacionales llevados a cabo en países Europeos la mortalidad intrahospitalaria del IAMCEST se sitúa entre el 4 y el 12% (24) y la mortalidad un año tras el evento en el 10% (25)(26). En España la mortalidad intrahospitalaria por IAM se sitúa en torno al 7% con cierta variabilidad dependiendo del tipo de hospital, si es el servicio de cardiología el que atiende al IAM y si se practica ICP, como se muestra en el estudio RECALCAR (27).

En cuanto al pronóstico a largo plazo, se ha detectado una clara mejoría durante los últimos 20 años en la probabilidad de desarrollar un nuevo evento cardiovascular tras haber sufrido un SCA (28). Sin embargo, el pronóstico es aun claramente peor que el de la población general (29).

### **4.2 El Electrocardiograma en el IAM**

#### **4.2.1 Conceptos generales**

El electrocardiograma es la principal herramienta diagnóstica con la que contamos para el diagnóstico del IAM. Debido a su bajo coste y gran disponibilidad en prácticamente todos los servicios de urgencias, así como centros de atención primaria y unidades móviles, el ECG se ha convertido en la primera prueba a realizar cuando se sospecha un IAM. La recomendación actual en las guías europeas de práctica clínica es obtener un ECG de 12 derivaciones y que éste sea correctamente interpretado en el plazo de 10 minutos tras el primer contacto médico (30). Esto permite que si el paciente es atendido en un medio extra-hospitalario, la identificación de un probable IAM en el ECG realizado, ponga en marcha la activación de protocolos específicos de cada región para derivar al paciente a un hospital en el menor tiempo posible, así como iniciar el tratamiento necesario (31)(32).

Las células del miocardio se caracterizan por tener la capacidad de generar un potencial de acción que genera corrientes iónicas celulares que dan lugar al registro electrocardiográfico. Hay 2 fenómenos que en cada latido conectan miles de millones de potenciales de acción de las células cardíacas, con el ECG de superficie: la despolarización o activación y la repolarización o vuelta al reposo. Estas secuencias de despolarización y repolarización producen corrientes que se propagan a través del cuerpo y generan las ondas del registro electrocardiográfico (33)

Durante años el proceso de repolarización cardíaca ha suscitado gran interés en la cardiología por su implicación clínica. Existe una relación confirmada entre la repolarización anómala y la patología cardíaca en general así como los mecanismos que generan determinadas arritmias en particular (34). En el caso de la cardiopatía isquémica esta conexión se basa en que la isquemia celular, secundaria a un aporte



## INTRODUCCIÓN

sanguíneo insuficiente al tejido miocárdico, provoca una caída en los niveles de Adenosín-trifosfato (ATP) y esto altera la apertura o cierre de determinados canales iónicos implicados en la repolarización (35). En el caso de infartos transmurales, es decir, en los que la isquemia afecta a toda la pared ventricular desde el endocardio al epicardio, se produce una despolarización anómala en dicho territorio que genera en el ECG de superficie una elevación del segmento ST que en condiciones normales es isoeléctrico (36).

Como se ha expuesto previamente, la valoración del segmento ST es vital para poder identificar aquellos infartos que se benefician de una terapia de revascularización emergente (37).

La primera evidencia en un ECG del patrón de infarto agudo de miocárdico con elevación del segmento ST la obtuvieron Eppinger y Rothberger tras la inyección intramiocárdica de nitrato de plata en el año 1909 (38). Pocos años más tarde, en 1918, Smith reprodujo este hallazgo mediante la ligadura de la rama circunfleja de la arteria coronaria izquierda en perros (39). En 1920, Pardee publicó un registro electrocardiográfico obtenido de un paciente con sintomatología típica de IAM y elevación del segmento ST en dicho registro (40).

En la actualidad, el ECG es considerado la herramienta más útil y accesible para la evaluación inicial de IAM, así como el triaje de dolor torácico, la evaluación inicial de riesgo y sirve de guía para decidir la terapia más adecuada en pacientes con sospecha de isquemia miocárdica (38). Especialmente en aquellos pacientes con elevación del segmento ST, el ECG nos aporta información sobre la localización y el tamaño del área en riesgo isquémico, lo que ayuda a la selección de la terapia apropiada en cada paciente (41)(42).

## INTRODUCCIÓN

La secuencia típica en un ECG tras la oclusión de una arteria epicárdica es bien conocida hoy en día: primero aparecen ondas T picudas y altas, seguidas de elevación del segmento ST y a continuación aparecen cambios en la porción inicial del segmento QRS (la onda Q) y de la porción terminal del mismo.

En el contexto clínico adecuado, se considera elevación de ST sugestiva de oclusión coronaria aguda a aquella presente en al menos 2 derivaciones contiguas y que sea de al menos 2,5mm en varones menores de 40 años,  $\geq 2$ mm en varones mayores de 40 años o  $\geq 1,5$ mm en mujer en las derivaciones v2-v3 y/o  $\geq 1$ mm en cualquier otra derivación (en ausencia de hipertrofia ventricular izquierda o bloqueo de rama izquierda). Si se sospecha IAM inferior se recomienda realizar derivaciones precordiales derechas para identificar infarto de ventrículo derecho concomitante. Además el descenso del segmento ST en las derivaciones v1-v3 y la elevación de  $\geq 0,5$ mm en derivaciones posteriores v7-v9 permiten identificar un IAM de localización posterior (7).

### **4.2.2 La onda Q**

La onda Q aparece en el ECG unas 6 horas después del inicio del cuadro y se considera un dato de necrosis isquémica. Pero no todas las ondas Q presentes en el ECG se consideran patológicas. Las ondas Q patológicas se definen según los siguientes criterios de la cuarta definición universal de IAM (7): en ausencia de bloqueo de rama izquierda o hipertrofia ventricular izquierda se considera onda Q patológica a cualquier onda Q en las derivaciones v2-v3  $> 0,02$ s o la presencia de complejo QS; aquellas ondas Q  $\geq 0,03$ s y  $\geq 1$ mm profundidad o complejo QS en las derivaciones I, II, aVL, aVF, v4-v6 en dos derivaciones pertenecientes al mismo grupo de derivaciones contiguas ( I-

## INTRODUCCIÓN

aVL, V1-V6, II-III-aVF); la presencia de onda R  $> 0,04s$  en v1-v2 y la presencia de RS  $>1$  con T concordante en ausencia de defecto de conducción.

Durante la era de la fibrinólisis, la presencia de ondas Q patológicas en el ECG al ingreso de pacientes con IAM reflejaba una reperfusión miocárdica subóptima y secundariamente un peor pronóstico de dichos pacientes a pesar del tratamiento instaurado. En los pacientes con IAMCEST incluidos en los estudios HERO (Hirulog Early Reperfusion Occlusion) la presencia de ondas Q en el ECG inicial se relacionó con una tasa menor de recanalización de arteria epicárdica (43), menor porcentaje de miocardio rescatado (44)(45), menor tasa de resolución del segmento ST en monitorización continua (46) y una mayor mortalidad (47). En 481 pacientes incluidos en el estudio realizado por Andrews et al que eran atendidos en el servicio de urgencias con un IMCEST y posteriormente sometidos a fibrinólisis con estreptoquinasa, la presencia de ondas Q en el ECG a su llegada, se relacionó con un mayor tamaño de infarto miocárdico con mayor porcentaje de DSVI, así como un aumento de la mortalidad cardiovascular y la mortalidad total (48).

Con la llegada de los procedimientos de revascularización coronaria percutánea, la presencia de ondas Q patológicas siguió mostrándose como marcador de mal pronóstico en diversos estudios randomizados (49)(50)(51). Además de predictor independiente, la onda Q patológica ha resultado predictor de mortalidad a 30 días y un año en combinación con otros parámetros del ECG como la inversión de ondas T (52) o la onda R en precordiales (53)(54). También ha sido relacionada con menores porcentajes de normalización del segmento ST tras la terapia de revascularización mediante ICP (55). En un subestudio del ensayo clínico PLATO (PLATelet inhibition and patients outcomes trial) la presencia de ondas Q patológicas en el ECG realizado a la llegada a urgencias, se asoció con un aumento de mortalidad por encima incluso de

## INTRODUCCIÓN

otros parámetros clásicos como el tiempo desde el inicio de síntomas a la atención hospitalaria (56).

El tiempo hasta el primer ECG o el tiempo puerta-balón (desde la llegada a urgencias hasta que se consigue recanalizar la arteria) se utilizan para medir el retraso del sistema hasta conseguir la angioplastia primaria. Por este motivo, la realización de un ECG que sea correctamente interpretado en el menor tiempo posible es vital para mejorar el pronóstico de los pacientes (30). Los criterios clásicos de onda Q patológica que han sido previamente descritos, han demostrado proporcionar importante información pronóstica si se identifican en el primer ECG realizado a la llegada del paciente a urgencias con un IAMCEST (57). La regresión de dicha onda Q en estos pacientes durante el seguimiento se ha relacionado con mayor porcentaje de recuperación de fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) tras el evento agudo (58).

Además de la onda Q patológica, otros parámetros del ECG inicial han sido identificados como marcadores de mal pronóstico. Un ejemplo es el voltaje de onda R, es decir aquella porción positiva del electrocardiograma en las derivaciones precordiales, ha demostrado ser predictor independiente de eventos cardiovasculares adversos a 30 días en pacientes con IAM anterior (59).

### **4.2.3 El complejo QRS**

El complejo QRS en su conjunto ha sido descrito como biomarcador de todo lo que ocurre en el corazón (60). En el año 1972, Selvester et al, describieron criterios electrocardiográficos obtenidos a partir de simulaciones por ordenador para localizar y cuantificar el tamaño de un IAM (61). Dicho score se desarrolló simulando diferentes

## INTRODUCCIÓN

localizaciones de IAM en el ventrículo izquierdo (VI) y ha ido modernizándose en publicaciones posteriores y pasando de ser un sistema de medición manual a uno automatizado considerándose de ayuda junto a otros scores para la estimación de la región de miocardio en riesgo (62). Su aplicación se ha extendido a otras patologías más allá de la isquemia, como son las alteraciones de la conducción o la hipertrofia de VI (60). En estudios recientes el Selvester QRS score en el ECG de ingreso y el cambio en dicho score a las 24h, se mostraron predictores independientes de mal pronóstico en pacientes con IAMCEST sometidos a ICP (63).

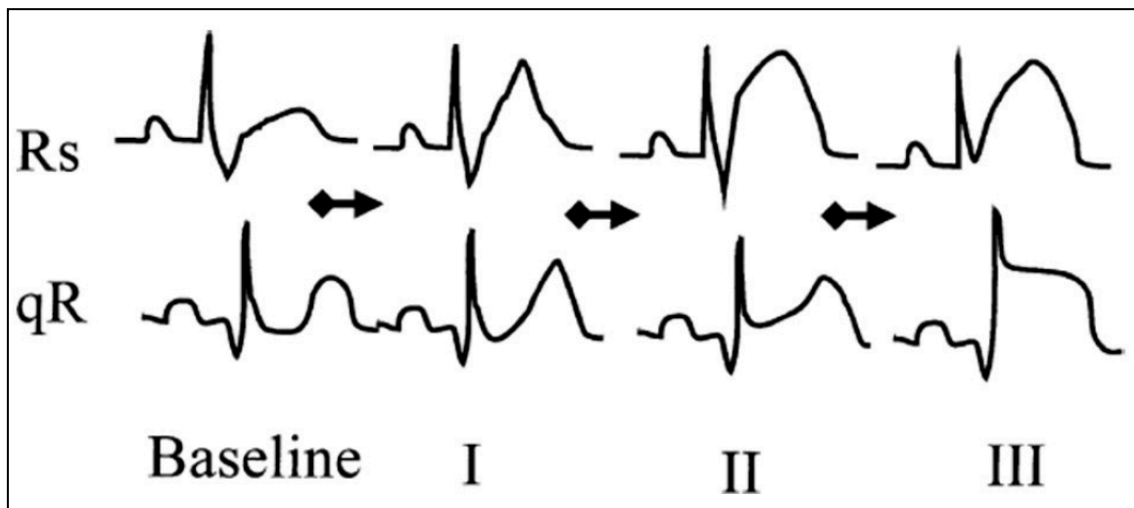
La anchura del complejo QRS es otro de los parámetros considerados de importancia a la hora de estimar el pronóstico de un IAMCEST a partir del ECG de ingreso. Una duración de QRS mayor se ha relacionado con fenómenos de *no-reflow* durante la angioplastia primaria (64). Este ensanchamiento, debido en gran parte a cambios en la porción terminal del complejo QRS, se considera consecuencia de un enlentecimiento de la conducción eléctrica en el área de isquemia, reflejando un grado de isquemia grave por falta de protección mediante pre-condicionamiento o circulación colateral (65).

Hace 30 años Sclarovsky et al introdujeron un método para evaluar los grados de isquemia tras una oclusión coronaria aguda: 1) ondas T altas, simétricas y picudas sin elevación del segmento ST, 2) elevación del segmento ST con ondas T positivas sin distorsión de la porción terminal del QRS y 3) elevación del segmento ST con ondas T positivas y distorsión de la porción terminal del QRS (desaparición de ondas S por debajo de la línea isoeletrica en derivaciones con configuración Rs o movilización del punto J por encima del 50% de la onda R en derivaciones con configuración qR (**Figura 5**). Cuando la distorsión del QRS se observa en al menos 2 derivaciones contiguas se considera que el ECG tiene muestras de isquemia de grado 3. Estos cambios propios de

## INTRODUCCIÓN

la isquemia de grado 3, se asocian con una necrosis más rápidamente progresiva y mayores áreas de infarto (66). Desgraciadamente, el método propuesto por Sclarovsky no ha sido ampliamente utilizado debido a la dificultad de su medición de manera manual. Otros métodos se han propuesto con el tiempo para cuantificar el grado de isquemia basándose en la prolongación del QRS aunque ninguno ha tenido aceptación universal (67).

**Figura 5. Los grados de isquemia**



Estudios previos a la etapa de la angioplastia primaria han demostrado que un QRS prolongado en el ECG, definido como duración superior a 120 ms, así como la presencia de bloqueo de rama izquierda (BRI) o bloqueo de rama derecha (BRD) se asocian con un aumento de la tasa de mortalidad en el IAMCEST (68)(69)(70). Esta asociación se mantiene en otras patologías como el IAMSEST en el que  $QRS \geq 90ms$  se han relacionado con mayor mortalidad cardiovascular (71), o la estenosis aórtica en la que un QRS de entre 110 y 120 ms se ha mostrado predictor independiente de muerte súbita (72).

## INTRODUCCIÓN

En un estudio reciente realizado en pacientes con IAMCEST sometidos a angioplastia primaria, la duración de QRS superior a 111ms en el ECG de ingreso multiplicó por 3 el riesgo de muerte por cualquier causa a 30 días del evento agudo, tanto en paciente con o sin morfología típica de BRI o BRD (73). La valoración de este parámetro permitió identificar a aquellos pacientes de alto riesgo antes de su llegada al laboratorio de hemodinámica.

Por último, otro parámetro electrocardiográfico como el ángulo formado entre el eje del complejo QRS y el eje de la onda T en el plano frontal (ángulo QRS-T) se ha sugerido en diversos estudios como herramienta para identificar a aquellos pacientes de alto riesgo (74). En un estudio retrospectivo realizado en una población española con IAMCEST y FEVI  $\leq$  40% durante el seguimiento, el ángulo QRS-T medido de manera automática en el ECG de 12 derivaciones a la llegada del paciente a urgencias mostró su utilidad como marcador pronóstico de mortalidad especialmente cuando era  $>90^\circ$  (75).

### **4.3 Cuantificación de FEVI por ecocardiograma TT**

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo es uno de los predictores más potentes de supervivencia en pacientes que han sufrido un IAMCEST (37). Por esta razón, se recomienda que la FEVI sea valorada en todos los pacientes tras un IAMCEST antes del alta hospitalaria. Existen diferentes pruebas que nos permiten medir la FEVI hoy en día entre las que se encuentran el ecocardiograma, la resonancia magnética cardíaca o la ventriculografía con contraste, pero la más utilizada y actualmente recomendada en las guías internacionales de práctica clínica es el ecocardiograma transtorácico (TT).

#### **4.3.1 El ecocardiograma TT en la cardiopatía isquémica**

El ecocardiograma es la técnica de imagen más extendida hoy en día en el campo de la cardiología clínica ya que permite una evaluación exhaustiva de diferentes estructuras cardíacas y vasculares, así como su función. Además, esta técnica permite obtener datos de manera inmediata y aplicarlos al manejo del paciente, tomar decisiones terapéuticas, determinar la respuesta a determinadas terapias e incluso predecir la evolución del paciente. Su naturaleza inmediata, su portabilidad y el bajo coste de sus aparatos, junto con la cantidad y calidad de información que se obtiene de ella, hacen de la ecocardiografía la técnica de elección para el diagnóstico y seguimiento de la mayoría de enfermedades cardíacas (76)(77).

Los estudios en 2 y 3 dimensiones permiten evaluar de manera precisa el tamaño de las cámaras cardíacas, la función ventricular, la anatomía valvular y el tamaño de los grandes vasos. Además, gracias a la técnica de doppler pulsado y continuo, así como el doppler color, el ecocardiograma permite tomar medidas de



## INTRODUCCIÓN

las velocidades de flujo de la sangre a través de las cámaras cardíacas y valorar las presiones intracardiacas pudiendo detectar y cuantificar grados de estenosis, insuficiencia y otras alteraciones del flujo. La ecocardiografía ha sustituido a otras técnicas más antiguas como “gold standard” para la cuantificación de la severidad de determinadas patologías y la indicación de terapias como la intervención quirúrgica (78).

Si nos centramos en el campo de la cardiopatía isquémica, el ecocardiograma está ampliamente reconocido como la técnica más versátil y coste-efectiva existente para evaluar a los pacientes con enfermedad cardiovascular aguda. La facilidad de transporte de unas estancias del hospital a otras y el relativo bajo precio de estos aparatos de ecocardiografía, incluyendo dispositivos portátiles tamaño bolsillo, permiten su utilización en cualquier lugar (79)(76). En manos de un experto, el ecocardiograma puede proporcionar información sobre la estructura y función cardíaca, así como sus condiciones hemodinámicas con mínimas molestias y riesgo para el paciente, sin usar contraste radiológico o radiación ionizante. Además, dado que en muchas ocasiones el profesional que realiza el Ecocardiograma TT es el mismo encargado del paciente, los datos obtenidos pueden ser interpretados en el momento para acelerar la toma de decisiones sobre el manejo del paciente (80).

Según las recomendaciones actuales de la Sociedad Europea de Cardiología, hay 3 situaciones en las que un paciente que ha sufrido un IAMCEST puede beneficiarse de la realización de un ecocardiograma TT (30).

La primera de ellas sería a la llegada del paciente a urgencias. En aquellos pacientes que hayan presentado parada cardíaca, shock cardiogénico, inestabilidad hemodinámica o en los que haya una sospecha de complicación mecánica o el diagnóstico de IAMCEST sea dudoso, está indicado realizar un ecocardiograma

## INTRODUCCIÓN

emergente en cuanto sea posible. Sin embargo este ecocardiograma TT no debe llevarse a cabo si su realización retrasa la coronariografía de urgencia (80).

La segunda situación recomendada es durante la hospitalización por IAMCEST (una vez terminada la angioplastia primaria). Este ecocardiograma rutinario pretende estimar la FEVI, así como valorar la función del ventrículo derecho, las válvulas y descartar posibles complicaciones tempranas de un IAM o la presencia de un trombo intraventricular. En caso de que las imágenes del ecocardiograma TT sean subóptimas y se considere el estudio no concluyente, se recomienda plantear una técnica alternativa, preferiblemente la resonancia magnética.

Por último, se recomienda repetir el ecocardiograma TT en aquellos pacientes que presentan una FEVI antes del alta  $\leq 40\%$ , entre 6 y 12 semanas tras el evento agudo, una vez que se ha conseguido la revascularización completa y se ha optimizado el tratamiento médico. La intención de este nuevo ecocardiograma es valorar la necesidad de implantar un desfibrilador automático implantable (DAI) en prevención primaria. En vista de que en estudios observacionales realizados, la mayoría de pacientes con DSVI severa tras un IAMCEST mejoran la función sistólica a los 3 meses del evento, se recomienda esperar dicho periodo de tiempo para revalorar la FEVI en aquellos pacientes que tienen DSVI moderada o severa (81)(82)(83).

No es necesaria la valoración mediante ecocardiograma en las tres situaciones comentadas en todos los pacientes con IAMCEST, pero es recomendable realizarlo al menos en una ocasión y el mejor momento es durante el ingreso por el evento agudo. La realización de un ecocardiograma TT antes del alta tras un IAMCEST permite valorar el área isquémica y la función restante de VI, de

## INTRODUCCIÓN

cara a identificar a aquellos pacientes con riesgo de eventos adversos en el futuro. Conocidos mecanismos participantes en la isquemia miocárdica como son la necrosis de miocitos, la diferencia entre aporte y consumo de oxígeno, la inflamación, el estrés oxidativo, la fibrosis y la activación neurohormonal, están implicados en lo que hoy conocemos como remodelado ventricular (84). El remodelado ventricular se refiere a la alteración de la estructura ventricular, debido a cambios progresivos en su geometría (modificaciones en el grosor de su pared, diámetros de las cavidades y progresión de forma elíptica a esférica). Todos estos cambios llevan a un deterioro de la función ventricular (sistólica y diastólica) y progresivamente al desarrollo de IC (85).

Para atenuar dicho remodelado en el VI, es importante la estratificación de riesgo temprana para poder monitorizar a aquellos pacientes de alto riesgo y someterles a tratamientos más agresivos. Es en esta estratificación donde la valoración mediante imagen del VI, habitualmente mediante ecocardiograma TT, juega un papel primordial. El parámetro de imagen más ampliamente investigado para predecir eventos adversos tras un IAMCEST en la FEVI (86)(87).

### **4.3.2 Medición de la FEVI**

Las guías de imagen cardíaca más recientes recomiendan calcular la FEVI midiendo la diferencia entre las dimensiones del VI en tele-diástole (VTD) y tele-sístole (VTS) en un plano 2D o 3D dividido por su dimensión en tele-diástole (88). Para realizar este cálculo las imágenes deben adquirirse según el estándar actual tras una formación específica del profesional que las obtiene en el laboratorio de imagen.

## INTRODUCCIÓN

$$FE = \frac{VTD - VTS}{VTD}$$

El modo M es el método clásico en la valoración de la FEVI por ecocardiograma TT, pero en el caso de ventrículos dilatados o asimétricos, en los que la relación de sus ejes se encuentra alterada, puede no ser fiable. Además, las alteraciones del movimiento del tabique interventricular suponen otra limitación a este método de medición, por ejemplo en el caso de BRI, ritmo de marcapasos o sobrecarga de volumen del ventrículo derecho (89). Por este motivo el modo M no es el método actual más utilizado.

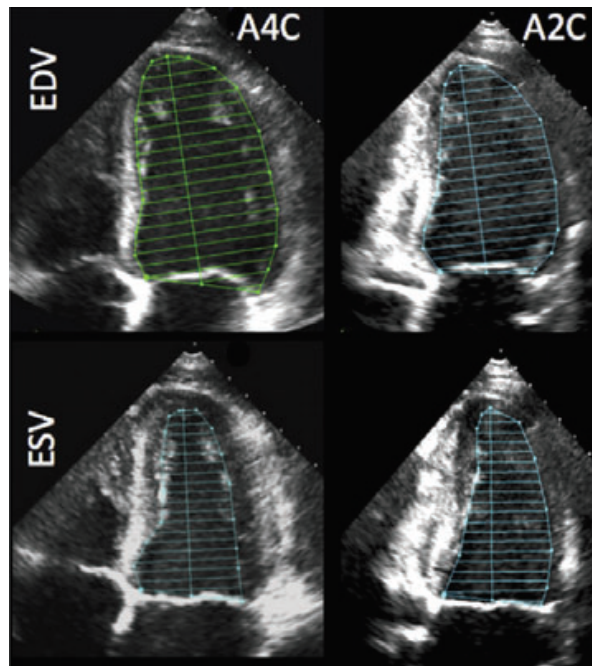
Con ecocardiografía bidimensional el método más utilizado para calcular la FEVI es el método de Simpson. La dilatación ventricular, la asimetría o alteraciones en la contractilidad segmentaria no afectan a la exactitud de dicho método por lo que es óptimo para la valoración de la cardiopatía isquémica, especialmente en su fase aguda. El método de Simpson se basa en que el volumen del VI es igual a la suma de los volúmenes de diferentes discos contiguos perpendiculares al eje mayor del VI, que ocupan la cavidad por completo. Para determinarlo, los bordes endocárdicos del VI en tele-sístole y tele-diástole así como su eje mayor deben trazarse manualmente y a continuación el programa del ecocardiógrafo calcula los volúmenes y la FEVI (88) (**Figura 6**).

Su principal inconveniente es que depende mucho del observador y la correcta definición del endocardio. Para su cálculo se utiliza la proyección apical de cuatro cámaras y la proyección apical de dos cámaras. En aquellas ocasiones en que no pueda definirse correctamente el borde endocárdico por la mala calidad de las imágenes obtenidas, puede utilizarse contraste ecocardiográfico que rellena la cavidad ventricular y mejora la visualización del endocardio (**Figura 7**).

## INTRODUCCIÓN

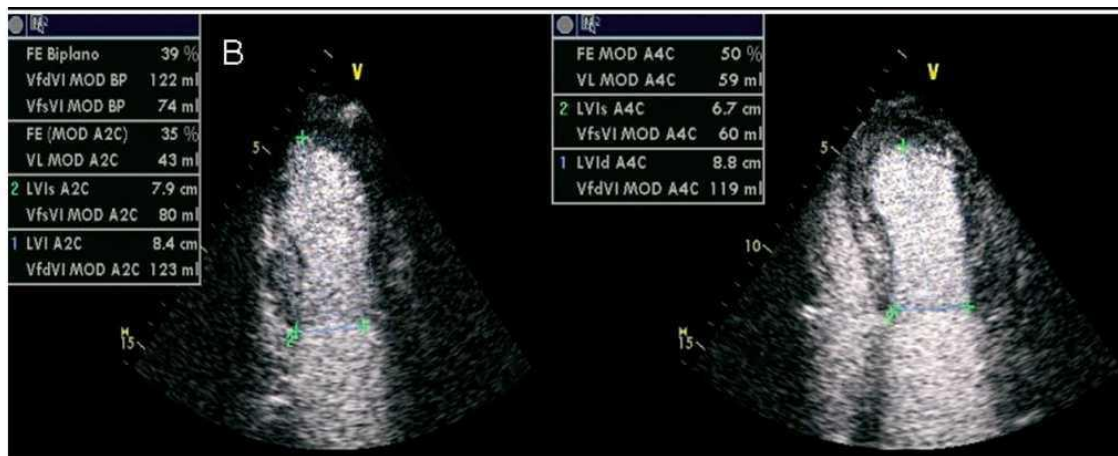
Sin embargo, a pesar de algunas de sus limitaciones el método de Simpson es el más utilizado a día de hoy para la valoración de FEVI tras un IAMCEST, especialmente en el campo de la investigación (89). Un estudio reciente confirma que especialmente en los casos de infarto anterior, la ecocardiografía 2D permite obtener valores de FEVI mediante técnica de Simpson que son aceptablemente reproducibles mediante resonancia magnética (90).

**Figura 6: Proyecciones ecocardiográficas para cuantificación de FEVI por Simpson en modo biplano. *European Heart Journal- Cardiovascular Imaging* (2015) 16, 233-271**



*Figura 6: A4C, proyección 4 cámaras; A2C, proyección 2 cámaras; EDV, volumen tele-diastólico (end-diastolic volumen); ESV, volumen tele-sistólico (end-systolic volumen)*

**Figura 7: Cuantificación de FEVI por Simpson en modo biplano con uso de contraste ecocardiográfico. *Rev Esp Cardiol. 2009;62(5):535-51***



*Figura 7: A la izquierda plano de 2 cámaras, a la derecha plano de 4 cámaras.*

El problema de la ecocardiografía bidimensional es que presume una geometría que a veces no se corresponde con la realidad lo que puede llevar a errores de cálculo. Para evitarlos, contamos con la ecocardiografía tridimensional, método que se ha mostrado superior al método Simpson en diversos estudios para estimar volúmenes ventriculares y fracción de eyección (91). Sin embargo, esta técnica precisa que la calidad de las imágenes adquiridas sea buena. Cuando las imágenes son adecuadas el ecocardiograma 3D permite eliminar el problema del acortamiento del ápex en las mediciones del VI que ocurre con los estudios bidimensionales y determina de forma más precisa los volúmenes (92) (93).

### **4.4 Marcadores pronósticos en cardiopatía isquémica**

Uno de los mayores retos de la medicina cardiovascular hoy en día es intentar prevenir el riesgo que tiene un individuo de sufrir un evento aterotrombótico. En las últimas décadas ha surgido un interés creciente en la búsqueda de marcadores pronósticos que puedan ser detectados en sangre (94). Un biomarcador se define como aquellas características biológicas, bioquímicas, antropométricas o fisiológicas objetivamente mensurables, capaces de identificar procesos fisiológicos o patológicos o bien una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica (95). El biomarcador ideal debe ser específico, sensible, predictivo, rápido y económico, estable *in vivo* e *in vitro*, no invasivo y con suficiente relevancia preclínica y clínica como para modificar decisiones relativas al proceso patológico en que se aplica (94).

El campo de los biomarcadores en relación con la enfermedad cardiovascular ha sido ampliamente estudiado (96), especialmente en el contexto de la cardiopatía isquémica para identificar a aquellos pacientes con enfermedad silente o riesgo de recurrencia.

#### **4.4.1 Metabolismo mineral**

En los últimos tiempos, se han realizado diversos estudios en torno a la vitamina D y su relación con la enfermedad cardiovascular. De la misma manera, otros componentes del metabolismo mineral como son el factor de crecimiento de fibroblastos o *fibroblast growth factor* (FGF-23), la PTH y el fósforo, parecen estar también implicados en la incidencia de eventos cardiovasculares adversos (97).

## INTRODUCCIÓN

Las alteraciones del metabolismo mineral se han asociado tradicionalmente con la enfermedad renal crónica y juegan un papel primordial en la aparición y progresión de la enfermedad cardiovascular en pacientes con problemas renales. Históricamente se ha pensado que las calcificaciones cardiovasculares ectópicas propias de los pacientes con enfermedad renal crónica suponían el principal factor de riesgo para el desarrollo de eventos cardíacos. Sin embargo, con el tiempo se demostró que había otros factores específicos implicados en la aparición de enfermedad cardiovascular en el enfermo renal como por ejemplo el FGF-23 (98). Curiosamente, se ha descrito una elevada prevalencia de niveles aumentados de FGF-23 y de PTH en pacientes con enfermedad arterial coronaria y disfunción renal leve con aclaramientos entre 60-89 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (99).

En la enfermedad renal incipiente, aparece un descenso en el filtrado glomerular del fosfato y para mantener sus niveles existe una respuesta compensatoria que eleva la cantidad de FGF-23 y PTH en sangre. Por lo tanto, unos niveles elevados de FGF-23 en sangre indican una reacción fisiológica a un estado de hiperfosfatemia ya sea por consumo elevado de fosfatos o por reducción en su eliminación renal. A su vez, los niveles elevados de FGF-23 inhiben la activación del calcidiol a 1,25-dihidroxitamina D en las células renales, resultando en una tendencia a la hipocalcemia y niveles elevados de PTH (100). Los niveles en sangre de calcidiol, PTH, fosfato y FGF-23 se han asociado con la aparición y desarrollo de enfermedad cardiovascular, lo que sugiere que el metabolismo mineral está implicado de alguna manera en la salud cardiovascular.

La función de la hormona FGF-23 es ayudar el riñón enfermo a eliminar fósforo y reducir los excesivos niveles de vitamina D. En estudios previos, niveles elevados de FGF-23 en plasma se han asociado con un aumento de la mortalidad, IC



## INTRODUCCIÓN

y presencia de hipertrofia ventricular (101). Por otro lado, los niveles elevados de PTH se han relacionado con hipertensión arterial (HTA), hipertrofia ventricular y mayor incidencia de eventos cardiovasculares adversos (102)(103)(104). Por otro lado, la deficiencia de vitamina D se ha asociado con mayores tasas de HTA, enfermedad coronaria e ICTUS (105) mientras que su presencia se ha relacionado con una reducción de la hipertrofia ventricular izquierda (106).

Si hablamos de pacientes con cardiopatía isquémica, niveles bajos de calcidiol en presencia de niveles elevados de FGF-23 en plasma se han mostrado predictores de eventos adversos (eventos isquémicos agudos, IC o muerte) en pacientes con enfermedad coronaria estable (107). Estudios posteriores sugieren que esta relación es más marcada durante los meses que el individuo está sometido a menos exposición solar (de Octubre a Marzo) y por lo tanto este factor debería tenerse en cuenta en la valoración del riesgo (108).

En cuanto a la PTH y la enfermedad coronaria, niveles más elevados en sangre se asociaron de manera independiente con la presencia de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes con cardiopatía isquémica estable (103).

En el campo de la cardiopatía isquémica aguda, no existen hasta el momento trabajos que estudien la relación de los citados parámetros pertenecientes al metabolismo mineral con el pronóstico del paciente con un IAM.

### **4.4.2 Marcadores inflamatorios**

La inflamación es una respuesta habitual después de un IAM. La rápida y masiva pérdida de miocitos a través de necrosis celular, apoptosis y autofagia, activa una respuesta inflamatoria intensa consecuencia del reclutamiento de células inflamatorias y la producción y expresión de citoquinas pro-inflamatorias (109). Por este motivo los biomarcadores inflamatorios circulantes asociados al IAM han sido objeto de interés en los últimos años. La proteína C reactiva (PCR) es el más común y su pico en sangre suele observarse alrededor del día 3 (110).

La presencia de inflamación provoca un efecto deletéreo al inicio de la reperfusión y contribuye tanto al tamaño del infarto como al proceso de remodelado cardiaco favoreciendo la aparición de IC. Esta es la razón de que el estado pro-inflamatorio sea considerado predictor de eventos adversos tras el IAM y potencial diana terapéutica en dichos pacientes (111).

La PCR es una proteína clásica de fase aguda, es decir, un marcador altamente sensible de inflamación y daño tisular. En el año 1997, Ridker et al demostraron una potente asociación entre niveles elevados de PCR de alta sensibilidad y eventos cardiovasculares (112). Con el paso de los años múltiples investigaciones han corroborado el poder predictivo de la PCR para futuros eventos cardiovasculares, comparándola con otros marcadores como el proBNP, aunque de momento las guías Europeas de práctica clínica no recomiendan su evaluación de manera universal en la población ante la falta de estudios que certifiquen su validez (113)(114). Múltiples análisis post-hoc de estudios randomizados a gran escala que se centran en el estudio de diferentes estatinas, han indicado que además de los niveles de colesterol LDL, la

## INTRODUCCIÓN

determinación de PCR de alta sensibilidad pueden servir para guiar dicho tratamiento de estatinas (115).

Además de la PCR existen un amplio número de biomarcadores inflamatorios analizados hasta la actualidad, entre los que se encuentran citoquinas como TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 e IL-8, quimosinas como MCP-1 y moléculas de adhesión celular como sICAM y sVCAM. La búsqueda actual se centra en buscar cuáles de estos biomarcadores pueden convertirse en dianas terapéuticas para desarrollar tratamientos dirigidos (116). Un ejemplo reciente es el estudio CANTOS, que ha demostrado que en pacientes con aterosclerosis, el tratamiento con Canakinumab, inmunomodulador de la IL-6, se asocia con una reducción de las tasas de eventos cardiovasculares adversos independientemente de la reducción de colesterol conseguida con el tratamiento convencional (117).

### 4.4.3 Marcadores cardíacos

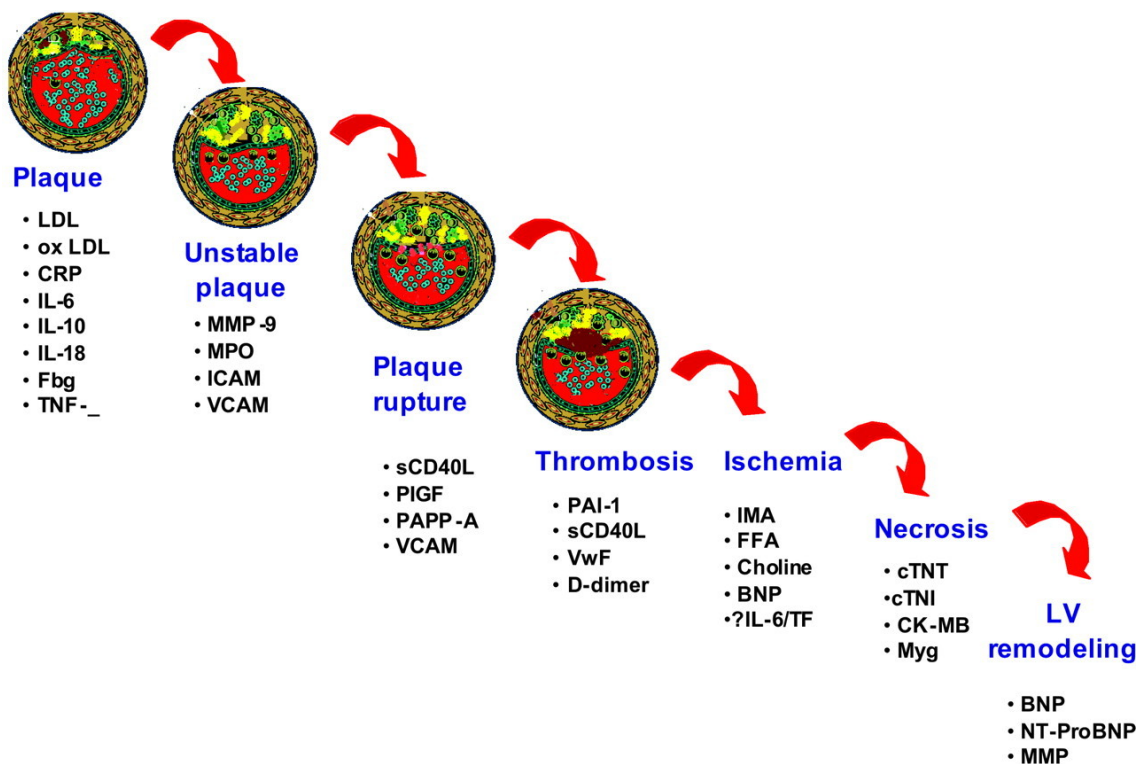
El NT-proBNP y las troponinas son de los biomarcadores más utilizados en cardiología en el campo de la enfermedad cardiovascular. Valores elevados de ambos biomarcadores se han mostrado predictores de eventos adversos ya que están directamente relacionados con el daño miocárdico y se incluyen en la escala habitual de marcadores en un SCA, especialmente en el proceso de necrosis y posterior remodelado ventricular (118) (**Figura 8**).

El NT-proBNP pertenece al subgrupo de péptidos natriuréticos, incluido dentro de las neurohormonas y se sintetiza en el miocardio ventricular como respuesta al aumento de presión y la dilatación ventricular, sucesos típicos de la IC. No obstante, la isquemia y la hipoxia celular también pueden estimular a producción de dicho péptido en ausencia de cambios hemodinámicos. La acción del NT-proBNP incluye natriuresis,

## INTRODUCCIÓN

vasodilatación, inhibición del eje renina-angiotensina-aldosterona e inhibición de la actividad nerviosa simpática (119). Los niveles en plasma de NT-proBNP se encuentran elevados tradicionalmente en pacientes con IC y suelen aumentar proporcionalmente al grado de DSVI y la severidad de los síntomas (120)(121). También tras un IAM los niveles de NT-proBNP se elevan rápidamente durante las primeras 24 horas y tienden a estabilizarse después. La medición del nivel de NT-proBNP entre 1 y 4 días tras un IAM transmural proporciona información pronóstica que es independiente de la FEVI y otros predictores ampliamente conocidos como la edad o la diabetes mellitus (122).

**Figura 8. Cascada isquémica con los marcadores que se elevan específicamente en cada etapa. *Circulation. 2003; 108: 1664–1672***

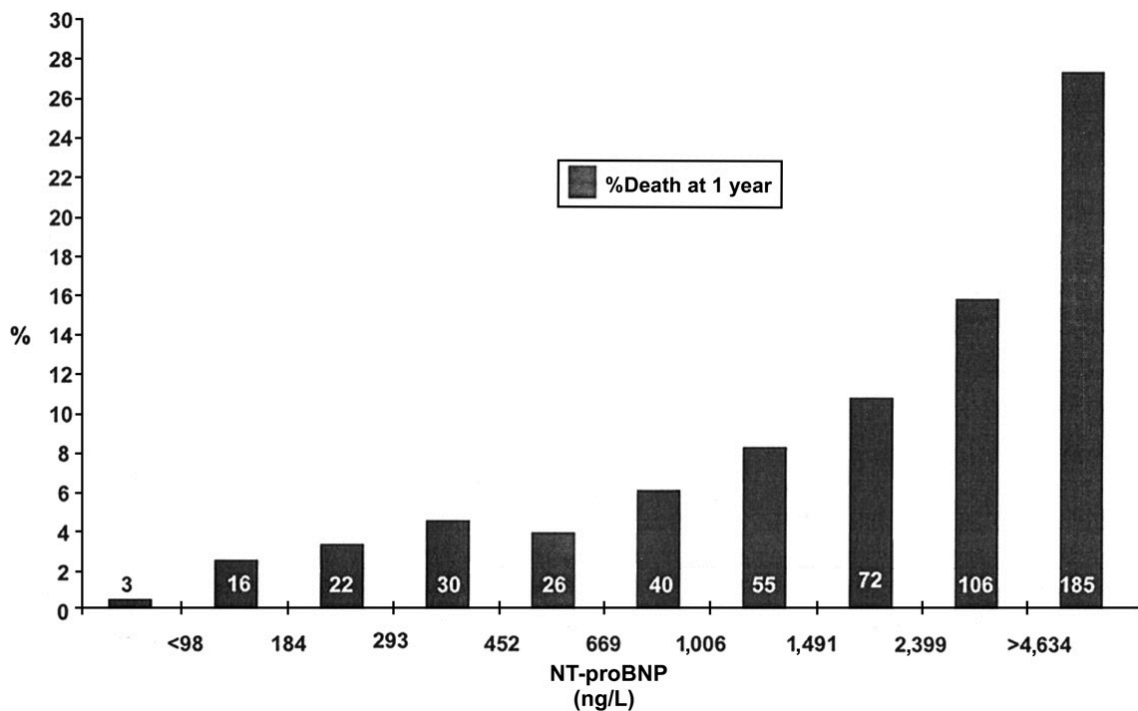


**Figura 8:** sCD40L, soluble CD40 ligand; Fbg, fibrinogen; FFA, free fatty acid; ICAM, intercellular adhesion molecule; IL, interleukin; IMA, ischemia modified albumin; MMP, matrix metalloproteinases; MPO, myeloperoxidase; Myg, myoglobin; NT-proBNP, N-terminal proBNP; Ox-LDL, oxidized low-density lipoprotein; PAI-1, plasminogen activator inhibitor; PAPP-A, pregnancy-associated plasma protein-A; PIGF, placental growth factor; TF, tissue factor; TNF, tumor necrosis factor; TNI, troponin I; TNT, troponin T; VCAM, vascular cell adhesion molecule; and VWF, von Willebrand factor.

## INTRODUCCIÓN

Desde el año 2002, multitud de estudios observacionales a gran escala (>12.000 pacientes) han demostrado que los niveles de NT-proBNP obtenidos en la fase aguda o subaguda de pacientes con IAMSEST guardan una fuerte relación con la mortalidad cardiovascular a corto y largo plazo, así como la mortalidad total independientemente de otros factores de riesgo convencionales como la troponina, la DSVI o la presencia de IC (123)(124). Se trata de una relación directamente proporcional en la que con valores de NT-proBNP más elevados se observa un riesgo de muerte más alto.

**Figura 9. Valor de NT-proBNP como predictor pronóstico en síndromes coronarios agudos. *Circulation* 2003;108:275-281**



Actualmente no se recomienda el tratamiento guiado de la cardiopatía isquémica en función de los niveles de NT-proBNP ante la ausencia de estudios prospectivos que demuestren su eficacia. Sin embargo se sugiere que debe considerarse medir dichos niveles en el momento del ingreso por un SCA, ya que una concentración inicial

## INTRODUCCIÓN

elevada de NT-proBNP puede detectar a aquellos pacientes que se beneficiarían de una estrategia más invasiva, especialmente en presencia de otros marcadores pronósticos (125). Debe considerarse repetir la medición de dicho marcador a las 24-72 horas y a los 3-6 meses del evento agudo para obtener información pronóstica a más largo plazo (123). En cardiopatía isquémica, niveles de NT-proBNP superiores a 250ng/L se han asociado con un peor pronóstico (126). En una fase más estable, niveles elevados de NT-proBNP medidos seis meses tras un IAM han demostrado ser un buen marcador del tamaño del infarto y se han asociado con la presencia de DSVI, IC, y recurrencia de eventos isquémicos a los 6 meses del evento agudo (127)(128).

La troponina es otro de los biomarcadores más utilizados dentro de las enfermedades cardiovasculares, especialmente en la cardiopatía isquémica aguda. Como se ha comentado anteriormente su determinación es esencial para el diagnóstico de IAM gracias a su elevada sensibilidad y especificidad para daño miocárdico (7). La troponina es una proteína reguladora de las células musculares, envuelta en la interacción entre la actina y la miosina, proteínas de la contracción muscular (129). Esta proteína está formada por 3 subunidades diferentes, cada una con una función específica nombradas troponina C, I y T. La troponina C es la encargada de ligar el calcio durante la corriente de calcio lo que conforma un cambio conformacional en la troponina I que permite la interacción de la actina con la miosina generando contracción muscular. La subunidad T une el complejo de troponinas a la estructura de la tropomiosina. El músculo liso no contiene troponina, únicamente el músculo esquelético y el miocardio. Las troponinas T e I se expresan en 3 isoformas diferentes: 2 en el músculo esquelético y una en el miocardio. Lo que detectamos en sangre para realizar el diagnóstico de IAM es la isoforma cardíaca de ambas subunidades que es específica de daño y muerte en los cardiomiocitos (130).

## INTRODUCCIÓN

Históricamente, la detección analítica de troponina en sangre era de baja sensibilidad y arrojaba resultados que se interpretaban como positivos o negativos. Sin embargo, la evolución de estas pruebas de detección ha llevado a que en la actualidad la Sociedad Europea de Cardiología recomiende el uso de determinaciones de troponina de alta sensibilidad de nueva generación (125), lo que ha aumentado considerablemente la velocidad en descartar la presencia de un IAM en el entorno de urgencias. Ambas determinaciones de troponina T y troponina I se han mostrado similares en el ámbito clínico haciendo que ambas sean utilizadas en la actualidad indistintamente (131).

El escenario clínico agudo no es la única aplicación de estos biomarcadores, ya que diversos estudios han demostrado que la determinación de ambas troponinas permite predecir eventos cardiovasculares futuros ya sea varios meses después de haber presentado un IAM (132) o en pacientes con enfermedad coronaria estable que nunca han sufrido un evento agudo (133)(134).

Por definición, la determinación de alta sensibilidad debe ser capaz de detectar troponina circulante en al menos el 50% de la población general. Esto lleva a un interesante uso de las determinaciones de troponina, no solo en el ámbito agudo sino para la estimación de riesgo cardiovascular. Un meta-análisis reciente, analiza diversos estudios realizados en prevención primaria en pacientes sin enfermedad cardiovascular manifiesta y concluye que la concentración de troponina de alta sensibilidad por encima de los límites de la normalidad, se asocia con un riesgo cardiovascular más elevado que aquellos con concentraciones en el rango de la normalidad (135). A pesar de estos resultados prometedores, las últimas recomendaciones Europeas en materia de prevención cardiovascular en sujetos sanos, no incluyen la determinación de biomarcadores como la troponina de manera rutinaria y sugieren que son necesarias más evidencias en la literatura que apoyen el poder predictor de dichos biomarcadores (113).

### **4.5 Recapitulación**

En la actualidad, la primera causa de mortalidad a nivel mundial es la cardiopatía isquémica. Cuando nos enfrentamos a un IAM, el diagnóstico precoz y la detección de aquellos pacientes de alto riesgo son esenciales para iniciar los tratamientos de manera rápida y evitar la aparición de nuevos eventos cardiovasculares en el futuro.

El ECG es la principal herramienta con la que contamos para el diagnóstico del IAM y su estudio minucioso, especialmente del complejo QRS, nos permite encontrar predictores de mortalidad y eventos adversos a corto, medio y largo plazo.

El desarrollo de DSVI después de haber sufrido un IAM se considera un marcador de riesgo, por lo que se recomienda la realización de un ecocardiograma TT a todo paciente antes del alta hospitalaria y si presenta DSVI en ese momento, repetirlo pasados unas 6 -12 semanas para detectar a aquellos con FEVI persistentemente deprimida que serán candidatos a determinados tratamientos e implante de dispositivos, destinados a frenar el remodelado ventricular y prevenir la muerte súbita.

Por último, la determinación de biomarcadores en sangre también es otra de las armas de las que disponemos para estimar el riesgo futuro tras un IAM. Los biomarcadores cardíacos como las troponinas de alta sensibilidad o el NT-proBNP son de los más conocidos y estudiados, pero existen otros entre los que se encuentran diversos marcadores inflamatorios, así como marcadores implicados en el metabolismo mineral que también han demostrado su capacidad como predictores en pacientes con cardiopatía isquémica.



## **5 HIPÓTESIS**

1. El análisis de diversos parámetros del complejo QRS en el ECG al ingreso y al alta que permiten predecir el desarrollo de DSVI determinada por ecocardiograma TT a los 6 meses de un IAMCEST de localización anterior.

2. Determinados parámetros del complejo QRS en el ECG al ingreso y al alta realizado a pacientes con IAMCEST anterior guardan relación con determinados biomarcadores específicos del corazón, inflamación y metabolismo mineral a los 6 meses del evento.

3. Los pacientes con IAMCEST anterior presentan diversos parámetros del complejo QRS en el ECG al ingreso y al alta que predicen el desarrollo de eventos clínicos adversos a medio y largo plazo.

## 6 OBJETIVOS

1. Estudiar si hay parámetros del ECG obtenido al ingreso y antes del alta de un paciente con IAMCEST anterior predictores del desarrollo de DSVI a los 6 meses del evento agudo.
2. Determinar qué parámetros presentan relación entre el electrocardiograma al ingreso y al alta en pacientes con IAM anterior y varios biomarcadores específicos cardíacos, inflamatorios y de metabolismo mineral obtenidos a los 6 meses del evento.
3. Evaluar si determinados parámetros del ECG obtenido al ingreso y antes del alta de un paciente con IAM anterior son predictores específicos de eventos clínicos adversos.

## 7 MATERIAL Y MÉTODOS

El presente proyecto se realizó en el marco del estudio BACS-BAMI (Biomarkers in acute coronary syndrome and biomarkers in acute myocardial infarction) que incluía pacientes ingresados en cinco hospitales de Madrid (Fundación Jiménez Díaz, Puerta de Hierro, Hospital de Fuenlabrada, Hospital de Móstoles y Hospital de Alcorcón) ya sea con Síndrome Coronario Agudo sin elevación del ST (SCASEST) o IAMCEST. El SCASEST se definió como dolor torácico compatible con angina sin elevación persistente del ST (>20min), que puede asociar necrosis de cardiomiocitos (IAMSEST) o carecer de ella (angina inestable). El IAMCEST se definió como síntomas compatibles con angina durante más de 20 minutos junto a elevación del segmento ST en dos derivaciones contiguas en el ECG sin respuesta a la nitroglicerina y con elevación de troponina asociada.

Los criterios de exclusión fueron: edad mayor de 85 años, coexistencia de otros trastornos cardiacos significativos excepto hipertrofia ventricular izquierda secundaria a hipertensión, la coexistencia de cualquier enfermedad o hábitos tóxicos que pudiera limitar la supervivencia del paciente, la imposibilidad de efectuar la revascularización en caso de indicación, y aquellos sujetos en los que el seguimiento no era posible.

A fin de evitar la variabilidad de los resultados debido a una excesiva heterogeneidad en el intervalo entre el evento agudo y la extracción de sangre, los investigadores acordaron excluir a los pacientes que no presentaban estabilidad clínica el sexto día después del evento índice.

Para el trabajo actual, se incluyeron los pacientes que habían ingresado en dos de los cinco centros participantes en el BACS-BAMI (Fundación Jiménez Díaz

## MATERIAL Y MÉTODOS

y Puerta de Hierro), utilizando como criterio de inclusión la presencia de un IAMCEST de localización anterior caracterizado por la elevación de ST en dos derivaciones contiguas del ECG entre V2 y V5.

### **7.1 Diseño del estudio**

Los pacientes fueron incluidos tras su ingreso por IAMCEST de localización anterior en uno de los dos centros elegidos. Posteriormente fueron sometidos a las pruebas según protocolo (ver procedimientos).

En los seis primeros días tras el IAM se extrajeron en tubos de EDTA las muestras de sangre venosa con 12 horas de ayuno. Las muestras de sangre se centrifugaron a 2500 rpm durante 10 minutos y el plasma se almacenó a  $-80^{\circ}\text{C}$ . Además de la extracción de plasma al alta, en una segunda visita ambulatoria entre seis y doce meses más tarde se obtenía una segunda muestra de plasma junto con variables clínicas, momento en el que los pacientes se encontraban en situación clínica estable. El seguimiento de los pacientes se realizó en sus respectivos hospitales. Al final del seguimiento (máximo 7,3 años) se revisó la historia clínica electrónica de cada centro, así como la aplicación Horus (plataforma informática que permite a los profesionales del Servicio Madrileño de Salud compartir información clínica de los pacientes que hayan sido atendidos en alguno de los centros de la red, independientemente de dónde se haya generado, quién lo haya hecho y en qué lugar esté almacenada) y se confirmó el estado del paciente mediante contacto telefónico.

Se definió el desarrollo de DSVI durante el seguimiento como FEVI  $\leq 40\%$  determinada por ecocardiograma a los 6 meses del evento agudo. Se consideró

## MATERIAL Y MÉTODOS

aparición de evento clínico adverso durante el seguimiento al cuadro de IC con necesidad de hospitalización (estancia intrahospitalaria superior a 24h con necesidad de diurético intravenoso), o a la muerte por cualquier causa.

### **7.2 Tratamiento del SCA**

Tras el diagnóstico de IAMCEST los pacientes fueron sometidos a coronariografía urgente. De manera general y siguiendo el protocolo de cada centro, a los pacientes se les administró tratamiento con doble antiagregación (en su mayoría aspirina y clopidogrel y en algunos casos aspirina con ticagrelor/prasugrel), estatinas, inhibidor de la bomba de protones (omeprazol/pantoprazol) o ranitidina y una vez estabilizados se inició el tratamiento antiremodelado correspondiente en ausencia de contraindicaciones.

Los pacientes ingresaron en la unidad coronaria (salvo aquellos con necesidad de ventilación mecánica invasiva que ingresaron en la UVI) y permanecieron allí una media de 48 horas para monitorización de constantes vitales y ritmo cardíaco. Una vez se encontraban estables desde el punto de vista hemodinámico y sin arritmias potencialmente malignas fueron dados de alta a la planta donde permanecían hasta completar su recuperación para su posterior alta a domicilio.

### 7.3 Electrocardiograma

Se realizó análisis del primer ECG obtenido a la llegada a Urgencias del paciente (ECG ingreso) y el último antes del alta (ECG alta). Todos los ECGs se realizaron en el servicio de Urgencias, la Unidad Coronaria o la Planta de cardiología. Se utilizaron filtros habituales de 0,05-150Hz, con amplitud de 10mm/mV y 25mm/s de velocidad del papel. El análisis electrocardiográfico fue realizado por 2 observadores independientes usando el software Tracemastervue (Philips Electronics) con la ayuda de calipers digitales y lupa de aumento. Un tercer observador externo revisó un subgrupo de ECGs para verificar la variabilidad interobservador y mejorar la precisión del estudio. Las medidas se realizaron utilizando milímetros (mm) para el voltaje y milisegundos (ms) para la duración.

Se analizaron la frecuencia cardíaca, el eje, la onda P, el intervalo PR, el complejo QRS, las ondas Q patológicas, el segmento ST y las ondas T. Las ondas Q patológicas se definieron siguiendo el criterio del último consenso de IAM con la definición universal de Infarto de miocardio (7): cualquier onda Q en las derivaciones V2-V3  $> 0,02$  segundos (s) o complejo QS en las derivaciones V2-V3, y cualquier onda Q  $\geq 0,03$  s de duración y  $\geq 1$ mm de profundidad o complejo QS en las derivaciones I, II, aVL, aVF o V4-V6 siempre que sea en 2 derivaciones contiguas agrupadas (I-aVL; V1-V6; II, III, aVF). La presencia de onda R  $> 0,04$ s en derivaciones V1-V2 con una relación R/S  $>1$  con T positiva concordante en ausencia de defectos de conducción interventricular, fue considerado como signo de IAM posterior, y por lo tanto no fue considerado como Q patológica para este estudio ya que solo se incluyeron pacientes con IAMCEST anterior. Todas las ondas

## MATERIAL Y MÉTODOS

Q presentes en los ECGs que no cumplían los criterios mencionados no fueron consideradas para esta tesis. Cualquier onda Q patológica que cumplía dichos criterios fue considerada para el análisis independientemente de su localización.

Para el propósito de este estudio, con idea de mejorar su comprensión y aplicabilidad en la vida real, se crearon las siguientes variables que fueron analizadas en cada ECG:

- anchura del QRS
- suma de voltaje en derivaciones precordiales
- mínimo voltaje medido en derivaciones precordiales
- suma de la profundidad de las ondas Q patológicas
- suma de la anchura de las ondas Q patológicas
- media de profundidad de las ondas Q patológicas
- media de anchura de las ondas Q patológicas
- número de derivaciones con Onda Q patológica

### **7.4 Ecocardiograma TT**

Se realizó un ecocardiograma TT en todos los pacientes al ingreso en la Unidad Coronaria/ UVI. La evaluación se realizó de acuerdo a un protocolo ecocardiográfico estandarizado, utilizando una sonda de ultrasonidos iE33 o un Sonos 5500 (Philips Medical Systems) por ecocardiografistas experimentados. Durante la prueba se estudiaron los planos ecocardiográficos habituales: paraesternal eje largo y corto, apical cuatro y dos cámaras, y subcostal. Mediante dicho estudio se obtuvieron las medidas de las cámaras cardíacas, la estimación de la función ventricular al ingreso, las posibles alteraciones de la contractilidad

## MATERIAL Y MÉTODOS

segmentaria, así como la evaluación de la función valvular. Como parte del seguimiento se realizó un segundo ecocardiograma TT aproximadamente a los 6 meses del evento agudo con la obtención de los mismos parámetros que en el estudio al ingreso. La FEVI se calculó a partir de los planos apicales de 4 y 2 cámaras utilizando el método de Simpson. En los pacientes con mala ventana acústica se hizo una evaluación cualitativa de la FEVI. Como punto de corte para considerar aparición de DSVI se consideró la  $FEVI \leq 40\%$ .

### **7.5 Biomarcadores**

El análisis de las muestras de plasma se realizó en el laboratorio de bioquímica clínica del IIS-Fundación Jiménez Díaz y en el laboratorio de Metabolismo mineral en el Hospital Gómez –Ulla por investigadores externos a los datos clínicos. El cálculo de los niveles de NT-proBNP se realizó por inmunofijación (VITROS; Ortho Clinical Diagnostics Raritan) y la cuantificación de Troponina I de alta sensibilidad mediante quimioluminiscencia directa (ADVIA Centaur; Siemens). La medición de FGF-23 se realizó mediante la técnica inmunoenzimática de ELISA (enzymelinked immunosorbent assay) y la PTH se determinó utilizando un método de quimioluminiscencia automática de segunda generación (Elecsys 2010 Platform; Roche Diagnostics). Por último, las concentraciones de lípidos, glucosa y creatinina en plasma se determinaron por los métodos estándar (ADVIA 2400 Chemistry System; Siemens).



## 7.6 Variables recogidas

- Número de paciente
- Edad
- Sexo
- Talla
- Peso
- Tabaquismo
- Hipertensión arterial: definida según las actuales guías europeas (ESC Guidelines) para el manejo de la hipertensión arterial (136)
- Diabetes: definida según los criterios diagnósticos actuales recogidos en las guías europeas (ESC Guidelines) de diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares (137)
- Dislipemia: definida como LDL >160 basal o TG > 200 o uso de estatinas previo sin evento isquémico entre sus antecedentes
- Antecedente de fibrilación auricular
- Enfermedad cerebrovascular previa
- Enfermedad vascular previa
- Antecedente de IAMCEST
- Antecedente de IAMSEST
- Portador de marcapasos/DAI
- Fecha de ingreso
- Fecha de evento agudo (IAMCEST anterior)

## MATERIAL Y MÉTODOS

- Clasificación de Killip-Kimbal: Clasificación del grado de IC aguda en contexto de un IAM. El grado I sin signos ni síntomas de IC, el grado II con datos de IC leve, el grado III con edema agudo de pulmón y el grado IV con shock cardiogénico.

-Tiempo hasta primer ECG: definido como minutos desde el inicio de dolor hasta el primer ECG

- Analítica de ingreso:

- Troponina I

- CK (Creatinín kinasa)

- CKMB

- Leucocitos

- Glucemia urgencias

- Glucemia en planta

- Hemoglobina

- Plaquetas

- Creatinina

- Colesterol LDL

- Triglicéridos

- Colesterol HDL

- IC durante el ingreso: definido como síntomas o signos en la exploración física o pruebas complementarias compatibles con IC que requiriesen implementar o aumentar tratamiento diurético

## MATERIAL Y MÉTODOS

- Tipo de tratamiento del IAM entre los que se incluían angioplastia primaria, Fibrinólisis, fibrinólisis y angioplastia primaria de rescate o no reperfusión
- Retraso del sistema: Minutos transcurridos desde el primer ECG hasta la revascularización.
- FEVI por ecocardiograma TT al ingreso
- Enfermedad coronaria significativa: definida como lesión con obstrucción mayor o igual al 70%.
- Tipo de revascularización realizada: angioplastia simple, angioplastia con stent convencional y angioplastia con stent farmacoactivo.
- Revascularización completa: definida como el tratamiento de todas las lesiones consideradas significativas ( $\geq 70\%$ ).
- Tratamiento al alta
- Parámetros electrocardiográficos: recogidos tanto en el ECG de ingreso como de alta:
  - Ritmo
  - Frecuencia cardíaca
  - Onda P: Anchura y altura
  - Anchura complejo QRS
  - Voltaje de cada derivación
  - Onda Q patológicas: número, anchura y profundidad
  - Segmento ST: presencia de ascenso o descenso y cuantos milímetros de cada uno

## MATERIAL Y MÉTODOS

- Presencia de ondas T negativas
- Segmento QT
- Analítica a los 6 meses:
- Troponina I de alta sensibilidad
- NT-proBNP
- Galectina-3
- FGF 23
- PTH

### **7.7 Declaración Ética**

El protocolo de investigación se realizó según las directrices éticas de la Declaración de Helsinki de 1975 y fue aprobado previamente por los comités éticos de investigación en humanos en los centros participantes en este estudio. Todos los pacientes firmaron el documento de consentimiento informado previamente a iniciar el estudio.

### **7.8 Análisis estadístico**

Las variables cuantitativas continuas se han representado utilizando los valores media  $\pm$  desviación estándar ( $X \pm DE$ ) cuando éstas seguían una distribución normal, y utilizando mediana y rango intercuartílico cuando no lo cumplían. Las variables categóricas se han expresado mediante sus cifras correspondientes o porcentajes. La comparación de variables continuas se ha realizado mediante el test

## MATERIAL Y MÉTODOS

de la “t” de Student cuando seguían una distribución normal, y el test de la U de Mann-Whitney cuando no lo hacían. La comparación de variables categóricas se ha realizado utilizando el test de  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher cuando no cumplían las condiciones requeridas para el primero de ellos. Para la comparación de muestras pareadas, se utilizó la “t” de Student para variables Gaussianas, las pruebas no paramétricas de Wilcoxon en las que no seguían distribución Gaussiana, y el test de McNemar-Brooker para las variables categóricas.

Se realizó regresión logística con intención de determinar los parámetros electrocardiográficos predictores del desarrollo de DSVI por debajo del 40% a los 6 meses. Se utilizó la regresión lineal para identificar la relación entre los parámetros electrocardiográficos y los diferentes niveles de biomarcadores. Por último, se llevó a cabo una regresión de Cox para buscar los parámetros electrocardiográficos y la predicción de una evolución adversa (hospitalización por IC o muerte) durante el seguimiento.

Una vez realizado el análisis de regresión univariado que incluyó variables clínicas, analíticas y electrocardiográficas (lineal/logística/Cox) para cada objetivo del estudio, se realizó un análisis de regresión multivariado para encontrar las variables predictoras de cada uno de los objetivos propuestos. Todas las variables que demostraron un valor de  $p < 0,10$  tras la regresión univariada se incluyeron en el multivariado. Los datos se expresan en Odds ratios (OR) o Hazard ratios (HR) según sea preciso y se adjuntan los intervalos de confianza al 95% (ICs).

Se realizó un análisis de sensibilidad y especificidad mediante curva de ROC para determinar el valor con mayor capacidad de predicción de evento clínico durante el seguimiento.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el programa “Statistical Package for Social Sciences” o SPSS (version 20.0, SPSS, Inc.). Se consideraron significativos los valores de  $P < 0,05$ .

### **7.9 Bases de datos**

Para la recogida de datos se han utilizado dos bases de datos diferentes:

- Base de datos 1: con los datos potencialmente identificativos (nombre, número de historia clínica, edad) y asignación de un número de estudio (sin relación alguna con su número de historia clínica).
- Base de datos 2: número de estudio de paciente y resto de datos. Esta base de datos aislada no permite realizar ninguna identificación del paciente.

El trabajo se ha realizado con datos anónimos y codificados. El fichero con datos personales no se ha incluido en los dispositivos móviles externos (pen drive, Smartphone, ordenadores portátiles, etc.). Solo se ha trabajado con bases de datos codificadas y no es posible inferir la identidad del participante. Todos los investigadores se han comprometido a conocer y cumplir la normativa reguladora en materia de protección de datos de carácter personal y principios éticos básicos de la investigación con muestras biológicas.

Toda la información recogida ha sido tratada de manera estrictamente confidencial, de acuerdo con la normativa vigente: Ley Orgánica 3/2018 del 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales, Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016 (GDPR), Ley 14/1986 General de Sanidad y Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, Ley 41/2002 de Autonomía del Paciente. Únicamente el código

## MATERIAL Y MÉTODOS

permitirá a los investigadores responsables hacer corresponder las muestras biológicas y los datos con las personas participantes. Estos datos formarán parte de un fichero automatizado y/o manual cuya finalidad es la de gestionar su historia clínica y que estará ubicado en la Fundación Jiménez Díaz. El responsable del fichero es la Dirección Médica de la Fundación Jiménez Díaz con domicilio en la Avda/ Reyes Católicos nº 2 Madrid (28040), donde el participante podrá ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición que en aplicación de la Ley Orgánica 3/2018 del 5 de diciembre de Protección de Datos Personales legalmente le asisten. Ninguno de los datos personales será transferido, únicamente algunos de los datos clínicos, codificados y sin ninguna identificación personal del participante serán introducidos en bases de datos restringidas a la que sólo los investigadores pueden acceder. Los resultados del estudio podrán ser comunicados en reuniones científicas, congresos médicos, publicaciones científicas o con fines docentes, manteniendo una estricta confidencialidad sobre la identidad de los pacientes.

Los investigadores se obligan a mantener absoluta confidencialidad sobre cualquier dato que pudiera conocer con ocasión de la realización del trabajo, especialmente los de carácter personal, que no podrán copiar o utilizar con fin distinto al que este determinado, ni tampoco ceder a otros ni siquiera a efectos de conservación.

## 8 RESULTADOS

Entre Julio de 2006 y Junio de 2014, 2.740 pacientes fueron dados de alta de los cinco hospitales incluidos en el estudio BACS-BAMI con el diagnóstico de SCASEST o IAMCEST. Mil cuatrocientos ochenta y tres pacientes fueron excluidos debido a una de las siguientes razones: edad mayor de 85 años (16,4%), la presencia de comorbilidad o hábito tóxico que limitara la supervivencia (29,8%), imposibilidad de realizar revascularización cardiaca (9,6%), la coexistencia de otra cardiopatía significativa (5,7%), la imposibilidad de realizar el seguimiento (11,9%), enfermedades mentales concomitantes (4,4%), presencia de inestabilidad clínica más allá del sexto día después del evento inicial (10,9%), la negativa a participar en el estudio (1,5%), y la imposibilidad de los investigadores en incluirlos (9,8%). De los 1.257 pacientes incluidos en la fase aguda, 289 no se sacaron la segunda muestra de plasma y 4 se excluyeron por desarrollar un cáncer antes de la segunda analítica. En total, a 964 pacientes se les sacó muestra de plasma adecuada para su análisis de 6 a 12 meses tras el alta. La obtención de plasma y la visita de inicio tuvieron lugar entre Enero de 2007 y Diciembre de 2014. Las últimas visitas de seguimiento se realizaron en Junio del 2016.

En el estudio actual se incluyeron un total de 144 paciente con IAM de localización anterior. El tiempo medio de seguimiento fue de  $3,03 \pm 1,53$  años. La edad media era de  $61,3 \pm 12,5$  años y el 80,6% de los pacientes incluidos eran varones. Cerca de la mitad de los pacientes eran hipertensos y fumadores y una cuarta parte de ellos eran diabéticos. Un 5% de los pacientes tenían antecedentes de IAMCEST y un 2% de IAMSEST.



## RESULTADOS

Al ingreso la mayoría se encontraban en estadio I o II dentro de la clasificación de Killip. La FEVI media al ingreso fue de  $43,8 \pm 9,9\%$  y hubo un 17% de casos que desarrollaron IC durante la hospitalización.

El resto de parámetros epidemiológicos y analíticos se encuentran en **Tabla 1**.

## RESULTADOS

**Tabla 1. Características basales de los pacientes**

Parámetro	Valor n=144
Género varón, n (%)	116 (80,6)
Edad (años) X±DE	61,34 ± 12,56
Raza caucásica, n (%)	136 (94,4)
Hipertensión, n (%)	70 (48,6)
Fumador, n (%)	64 (44,4)
Diabetes mellitus 2, n (%)	28 (19,4)
Dislipemia, n (%) *	86 (59,7)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) X±DE	27,85 ± 4,05
Circunferencia abdominal (cm)X±DE	100,67 ± 11,61
Fibrilación auricular, n (%)	1 (0,7)
Enfermedad cerebrovascular, n (%)	2 (1,4)
Enfermedad arterial periférica, n (%)	5 (3,5)
IAMCEST previo, n (%)	8 (5,6)
IAMSEST previo, n (%)	3 (2,1)
IC previa, n (%)	0 (0)
<b>Evento agudo</b>	
Clasificación de Killip, n (%)	
I	118 (81,9)
II	21 (14,6)
III	3 (2,1)
IV	2 (1,4)
IC durante la hospitalización, n (%)	25 (17,4)
FEVI (%)X±DE	43,83 ±9,92
FEVI ≤ 40%, n (%)	56 (38,9)
Parámetros analíticos [rango normal]	
Troponina I, M(RI)[ ng/mL]	57,6 (22,42-134,5)[<0,12]
CK-MB,M(RI)[ ng/mL]	89,3 (38,72-155,5)[<3,6]
CPK,M(RI)[UI/L]	1426 (670,5-3095)[<190]
Hemoglobina,M(RI)[g/dL]	15,04±1,44 [12-16]
Plaquetas, M(RI)[x 10 <sup>3</sup> μL]	228,5 (194,25-261,75)[150-450]
Creatinina,M(RI)	0,8 (0,7-1)[0,51-0,95]
Glucosa,M(RI)[mg/dL]	105,50 (92,25-132)[74-109]
Colesterol LDL, M(RI)[mg/dL]	123,51±41,13[<160]
Tiempos de isquemia	
De inicio de síntomas hasta ECG, M(RI) (h)	2,5 (1,67-4,99)
Retraso sistema, M(RI) (h)**	1,26 (0,8-1,98)
Tiempo total de isquemia, M(RI) (h)	4 (2,5-6,5)
ICP sobre DA o subramos, n (%)	119 (82,6)
DA proximal	51 (35,4)
DA media	68 (47,2)
DA distal	16 (11,1)
Primera Diagonal	20 (13,9)
Segunda Diagonal	4 (2,8)
ICP sobre TCI (%)	2 (1,4)
Enfermedad multivaso	28 (19,4)
Revascularización, n (%)	
No reperfusión	6 (4,2)
ICP primaria	130 (91,5)
Fibrinólisis	3 (2,1)
Fibrinólisis e ICP de rescate	3 (2,1)
Al menos un DES implantado, n (%)	102 (70,8)
Revascularización completa, n (%)	113 (79)

## RESULTADOS

Tratamiento al alta	
AAS, n (%)	140 (97,2)
Clopidogrel, n (%)	102 (70,8)
Prasugrel, n (%)	40 (27,8)
Ticagrelor, n (%)	2 (1,4)
Anticoagulación (acenocumarol), n (%)	10 (6,9)
Estatina de alta potencia, n (%) ***	141 (97,9)
IECAS/ARAII, n (%)	139 (96,5)
Betabloqueantes, n (%)	136 (94,4)
Antialdosterónicos, n (%)	34 (23,6)
Diurético, n (%)	28 (19,4)
Ivabradina, n (%)	2 (1,4)
IBP/ranitidina, n (%)	132 (91,7)

**Tabla 1:** AAS, ácido, acetil salicílico; ARAII, antagonista receptor Angiotensina II; CPK, Creatine phosphokinase I; DA, descendente anterior; DE, desviación estándar; DES, Drug Eluting Stent (stent farmacoactivo); FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAMCEST, infarto agudo de miocardio con elevación del ST; IAMSEST, infarto agudo de miocardio sin elevación del ST; IBP, inhibidor bomba de protones; IC, insuficiencia cardíaca; ICP, intervencionismo coronario percutáneo; IECA, inhibidor enzima convertidora angiotensina; IMC, índice de masa corporal; LDL, low density lipoprotein; M, mediana; RI, rango intercuartílico; X, media; TCI, tronco coronario izquierdo. \* LDL >160 basal o TG > 200 o uso de estatinas previo sin evento isquémico entre sus antecedentes. \*\*Tiempo desde primer ECG hasta coronariografía \*\*\*Atorvastatina 40-80 o rosuvastatina 20.

Las variables cuantitativas que siguen la distribución normal se han expresado como media y desviación estándar. Las variables cuantitativas que no cumplían los criterios de normalidad se han expresado como Mediana y rango intercuartílico. Las variables categóricas se expresan como su valor absoluto y su % entre paréntesis.

En la **Tabla 2** se muestran los parámetros electrocardiográficos en la población general analizados en el ECG de ingreso y de alta. Se realizó una medición de la variabilidad interobservador obteniéndose un coeficiente de correlación intraclase > 0,75, lo que revela una elevada exactitud entre los observadores con valores muy similares de los parámetros electrocardiográficos más relevantes utilizados en los análisis. Los resultados de dicho análisis de correlación se muestran en la **Tabla 3**.

## RESULTADOS

**Tabla 2. Parámetros electrocardiográficos en la población general**

	<b>ECG ingreso</b>	<b>ECG alta</b>
Anchura QRS (ms) X±DE	97,71±19,42	96,84±18,75
Suma de voltaje en precordiales (mm) X±DE	63,24± 22,12	66,81 ±23,51
Suma de la profundidad de las ondas Q patológicas (mm) M(RI)	7 (3-15)	7 (2-17)
Profundidad media de onda Q patológica (mm) M (RI)	2 (1-5)	3 (1-6)
Anchura media de onda Q patológica (ms) M (RI)	40 (30-55)	50 (31-65)
Suma de la anchura de la onda Q patológica (ms)M (RI)	108 (54-180)	113 (61-205)
Número de ondas Q patológicas M (RI)	2 (1-4)	2 (1-3)
Mínimo voltaje en precordiales (mm) X±DE	5,64 ± 2,69	5,89 ±2,56
Número de derivaciones con elevación del ST X±DE	4,97±1,83	3,72±2,00

**Tabla 2:**DE, desviación estándar; M, mediana; Mm, milímetros; ms, milisegundos; RI, rango

intercuartílico; X, media. 1mm = 0.1mv;

Las variables cuantitativas que siguen la distribución normal se han expresado como media y desviación estándar. Las variables cuantitativas que no cumplían los criterios de normalidad se han expresado como Mediana y rango intercuartílico.

## RESULTADOS

**Tabla 3. Variabilidad interobservador evaluada mediante coeficiente de correlación intraclase (CCI)**

	CCI	p
<b>ECG ingreso</b>		
Suma de voltaje en precordiales	0,99	0,001
Suma de la profundidad de onda Q patológica	0,97	0,001
Profundad media de la onda Q patológica	0,87	0,004
Anchura media de la onda Q patológica	0,98	0,001
Suma de la anchura de la onda Q patológica	0,97	0,001
Número de ondas Q patológicas	0,83	0,007
Mínimo voltaje derivaciones precordiales	0,99	0,001
<b>ECG alta</b>		
Suma de voltaje en precordiales	0,85	0,005
Suma de la profundidad de la onda Q patológica	0,67	0,069
Profundidad media de la onda Q patológica	0,68	0,061
Anchura media de la onda Q patológica	0,93	0,001
Suma de la anchura de la onda Q patológica	0,98	0,001
Número de ondas Q patológicas	0,97	0,001
Mínimo voltaje en precordiales	0,98	0,001

*Tabla 3: CCI, coeficiente de correlación intraclase; ECG, electrocardiograma.*

### **8.1 Análisis electrocardiográfico y DSVI a los 6 meses del evento**

En el ecocardiograma TT realizado a los 6 meses del evento agudo, 20 pacientes (14,7%) presentaban DSVI definida como  $FEVI \leq 40\%$ . Un total de 8 pacientes no realizaron el ecocardiograma TT programado en la visita de 6 meses: 3 de ellos por fallecimiento antes de dicha fecha, uno por pérdida de seguimiento y el resto por motivos desconocidos para el estudio. En la **Tabla 4** se divide a los pacientes en dos grupos en función del desarrollo de DSVI en el ecocardiograma TT de control a los 6 meses. No encontramos diferencias en las características basales de ambos grupos salvo en las siguientes: antecedente de IAMCEST, la FEVI medida en las primeras horas de ingreso, la presencia de IC durante el ingreso, el pico de los niveles de marcadores de daño miocárdico al ingreso y el uso de antialdosterónicos e ivabradina al alta.

## RESULTADOS

**Tabla 4. Características basales en función de la presencia de FEVI  $\leq$  40% a 6 meses**

	<b>FEVI <math>\leq</math> 40%</b> <b>n = 20</b>	<b>FEVI &gt; 40%</b> <b>n = 116</b>	<b>p</b>
Sexo varón, (%)	85	79,3	0,764
Edad (años) X $\pm$ DE	62,1 $\pm$ 2,4	60,8 $\pm$ 1,2	0,574
HTA (%)	47,4	60	0,298
Fumador (%)	40	44	0,609
Diabetes Mellitus (%)	20	17,2	0,755
Dislipemia (%)	65	58,6	0,591
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) X $\pm$ DE	28,6 $\pm$ 0,8	27,6 $\pm$ 0,4	0,137
FA previa (%)	5	0	0,147
Enfermedad CV previa (%)	5	0,9	0,273
Enfermedad arterial periférica previa (%)	0	2,6	0,618
IAMCEST previo (%)	20	3,4	<b>0,017</b>
IAMSEST previo (%)	5	2,6	0,475
FEVI al ingreso (%) X $\pm$ DE	33,2 $\pm$ 1,5	46,6 $\pm$ 0,8	<b>&lt;0,001</b>
FEVI $\leq$ 40% al ingreso (%)	94,7	29,2	<b>&lt;0,001</b>
IC en el ingreso (%)	50	8,6	<b>&lt;0,001</b>
Killip (%)			0,727
I-II	100	98,3	
III-IV	0	1,7	
Analítica			
Troponina I (ng/mL) *	170,2 $\pm$ 26,1	76,4 $\pm$ 7,1	<b>&lt;0,001</b>
CK-MB (ng/mL) *	236,6 $\pm$ 35,5	92,2 $\pm$ 8,4	<b>&lt;0,001</b>
CPK (UI/L) *	3740,2 $\pm$ 500,6	1792,7 $\pm$ 152,1	<b>&lt;0,001</b>
Hemoglobina (g/dL)	15,5 $\pm$ 0,3	14,9 $\pm$ 0,1	0,186
Plaquetas (x 10 <sup>3</sup> $\mu$ L)	234,8 $\pm$ 9,7	233,1 $\pm$ 5,5	0,570
Creatinina (mg/dL)	0,8 $\pm$ 0,05	0,9 $\pm$ 0,07	0,821
Glucosa (mg/dL)	127,1 $\pm$ 9,8	113,8 $\pm$ 3,3	0,193
Colesterol LDL (mg/dL)	131,7 $\pm$ 9,2	124,7 $\pm$ 3,9	0,306
Tiempos de isquemia			
De inicio de síntomas hasta ECG (h)	271,5 $\pm$ 60,7	267,7 $\pm$ 63,3	0,288
Retraso sistema (h)**	77,6 $\pm$ 11	96,9 $\pm$ 9,3	0,678
Tiempo total de isquemia (h)	351,5 $\pm$ 63,8	381,2 $\pm$ 82,4	0,217
ICP sobre DA o subramos (%)			
DA proximal	50	32,5	0,141
DA media	40	48,4	0,778
DA distal	10	9,5	0,882
Primera Diagonal	10	15,5	0,284
Segunda Diagonal	0	2,6	0,768
ICP sobre TCI (%)	5	0,9	0,273
Enfermedad multivaso (%)	20	18,1	0,763
Revascularización (%)			0,551
No reperfusión	0	4,4	
ICP primaria	100	90,4	
Fibrinólisis	0	2,6	
Fibrinólisis e ICP de rescate	0	2,6	
Revascularización completa (%)	89,5	77,6	0,362

## RESULTADOS

Tratamiento (%)			
AAS	100	97,4	0,618
Clopidogrel	80	69	0,473
Prasugrel	29	20	0,473
Ticagrelor	1,7	0	0,473
Anticoagulación (acenocumarol)	5	7,8	0,551
Estatina de alta potencia ***	100	97,4	0,618
IECAS/ARAI	100	95,7	0,446
Betabloqueantes	95	94,8	0,726
Antialdosterónicos	60	17,2	<b>0,001</b>
Diurético	25	17,2	0,531
Ivabradina	10	0	<b>0,021</b>
IBP/ranitidina	80	93,1	0,622

**Tabla 1:** AAS, ácido, acetil salicílico; ARAII, antagonista receptor Angiotensina II; CPK, Creatine phosphokinase I; DA, descendente anterior; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAMCEST, infarto agudo de miocardio con elevación del ST; IAMSEST, infarto agudo de miocardio sin elevación del ST; IBP, inhibidor bomba de protones; IC, insuficiencia cardíaca; ICP, intervencionismo coronario percutáneo; IECA, inhibidor enzima convertidora angiotensina; IMC, índice de masa corporal; LDL, low density lipoprotein; TCI, tronco coronario izquierdo. \*Valores pico del ingreso \*\*Tiempo desde el primer ECG diagnóstico hasta la reperfusión \*\*\*Atorvastatina 40-80 o rosuvastatina 20.

Todas las variables cuantitativas están expresadas como media  $\pm$  desviación estándar. Las variables categóricas se expresan como %.

Con respecto a los parámetros electrocardiográficos en función de la FEVI en el ecocardiograma TT, observamos que los pacientes que desarrollaron DSVI tenían un QRS más ancho y un voltaje mínimo más bajo en el ECG de ingreso, que aquellos que mantuvieron una FEVI > 40% a 6 meses. El ECG de alta de estos pacientes se caracterizaba por ondas Q más anchas y profundas, así como un mayor número de ellas entre todas las derivaciones del ECG. Los valores descritos se muestran en la **Tabla 5**.



## RESULTADOS

**Tabla 5. Parámetros Electrocardiográficos en la población dividida en función de FEVI a los 6 meses**

	FEVI ≤ 40% n = 20	FEVI > 40% n= 116	p
<b>ECG ingreso</b>			
Suma de voltaje en precordiales (mm)	58,26±17,45	64,87±23,06	0,233
Suma de la profundidad de onda Q patológica (mm)	14,37±14,05	10,22±11,92	0,239
Suma de la anchura de onda Q patológica (ms)	185,21±159,87	124,82±88,31	0,125
Número de ondas Q patológicas	3,26±1,69	2,58±1,8	0,079
Profundidad media de onda Q patológica (mm)	4,27±3,62	3,49±3,09	0,397
Anchura media de onda Q patológica (ms)	51,41±25,47	42,86±16,7	0,185
Mínimo voltaje en precordiales (mm)	4,73±2,76	5,87±2,67	<b>0,040</b>
Anchura de QRS (ms)	105,79±25,05	94,54±15,58	<b>0,010</b>
<b>ECG alta</b>			
Suma de voltaje en precordiales (mm)	62,44±17,24	68,94±23,97	0,273
Suma de la profundidad de onda Q patológica(mm)	21,12±17,23	10,87±12,08	<b>0,004</b>
Suma de la anchura de onda Q patológica(ms)	216,35±148,89	127,27±97,59	<b>0,002</b>
Número de ondas Q patológicas	3,5±2,33	2,42±1,67	0,052
Profundidad media de onda Q patológica (mm)	5,31±3,24	3,96±3,65	<b>0,032</b>
Anchura media de onda Q patológica (ms)	54,22±12,79	47,51±20,66	0,191
Mínimo voltaje en precordiales (mm)	4,94±2,01	6,18±2,62	0,061
Anchura de QRS (ms)	102,72±21,63	94,04±16,12	0,227

**Tabla 5:** ECG, electrocardiograma, FEVI, fracción de eyección de ventrículo izquierdo; mm, milímetros; ms, milisegundos.

Todas las variables cuantitativas están expresadas como media ± desviación estándar

Con intención de identificar los predictores electrocardiográficos de desarrollo de DSVI se realizó una regresión logística con análisis univariado en el que se incluyeron tanto parámetros clínicos (antecedentes, factores de riesgo, clasificación Killip, IC y FEVI al ingreso, revascularización completa y tratamiento prescrito al alta) como electrocardiográficos. Algunas variables clínicas (FEVI al ingreso, la clasificación de killip, el antecedente de IAMCEST y el uso de antialdosterónicos en el tratamiento al alta) junto con variables electrocardiográficas (la anchura del QRS al ingreso y al alta,

## RESULTADOS

la suma de la anchura de las ondas Q patológicas al ingreso y al alta, la suma de la profundidad de las ondas Q al alta, la anchura media de las ondas Q patológicas al ingreso, y el número de ondas Q patológicas al alta) presentaron una  $p < 0,10$ .

En el análisis multivariado de regresión logística ajustado por las variables clínicas mencionadas, la anchura de QRS al ingreso [OR 1,092 (1,023-1,165)  $p=0,008$ ], la suma de la profundidad de la onda Q en el ECG de alta [OR 1,065 (1,012-1,121)  $p=0,016$ ] y la FEVI al ingreso [OR 0,764 (0,657-0,887)  $p < 0,001$ ] resultaron predictores independientes de  $FEVI \leq 40\%$  a los 6 meses del evento índice

En la **Tabla 6** se muestran los parámetros electrocardiográficos que obtuvieron resultado estadísticamente significativo en el análisis univariado y posteriormente en el multivariado.

## RESULTADOS

**Tabla 6. Regresión logística. Comparación de parámetros electrocardiográficos en función del desarrollo de DSVI a 6 meses.**

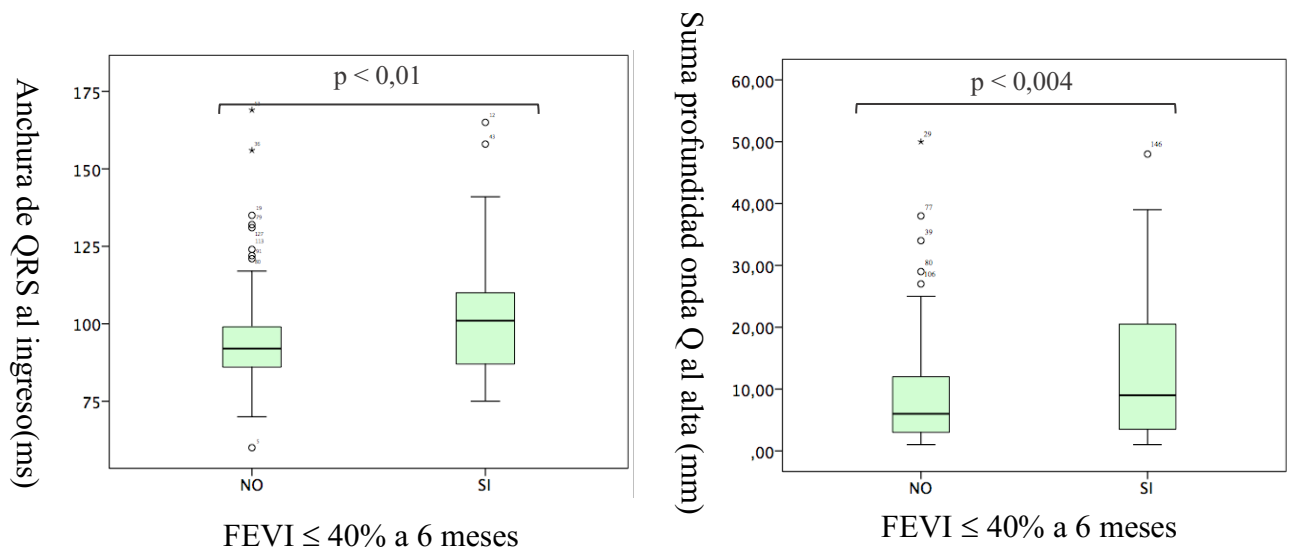
	Univariado		Multivariado	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
<b>ECG ingreso</b>				
Anchura QRS	1,029 (1,005-1,054)	0,017	1,092 (1,023-1,165)	<b>0,008</b>
Anchura media Q patológica	1,037 (1,003-1,073)	0,033		
Suma de anchura Q patológica	1,005 (1,000-1,009)	0,033		
<b>ECG alta</b>				
Anchura QRS	1,030 (1,000-1,061)	0,047		
Número de ondas Q	1,334 (1,037-1,718)	0,025		
Suma de la anchura de Q patológica	1,006 (1,002-1,010)	0,005		
Suma de la profundidad de Q patológica	1,048 (1,013-1,084)	0,007	1,065 (1,012-1,121)	<b>0,016</b>

*Tabla 6: ECG, electrocardiograma. Solo se muestran aquellos parámetros electrocardiográficos con relación estadísticamente significativa tanto en el análisis univariado como en el multivariado.*

En la **Figura 10** se muestra la distribución en formato box-plot, de aquellos parámetros electrocardiográficos con relación estadísticamente significativa tras el análisis multivariado (anchura media de Q patológica en ECG de ingreso y suma de la profundidad de la Q patológica en ECG de alta).

## RESULTADOS

**Figura 10. Gráfico de Box-plot con parámetros electrocardiográficos que tienen relación estadísticamente significativa con FEVI  $\leq$  40% a 6 meses**



**Figura 10:** FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo

## 8.2 Análisis electrocardiográfico y biomarcadores

En la extracción de plasma realizada 6 a 12 meses después del alta se encontraron se encontraron las medianas y rango intercuartílico de los siguientes biomarcadores analizados:

- PTH: 56,93 (44,32-71,49) pg/mL
- FGF-23: 80,65 (62,20-102,12) RU/mL
- Galectina-3: 7,70 (6,08-10,29) ng/mL
- NT-proBNP: 270,50 (135,50-511,50) pg/mL
- Troponina I de alta sensibilidad:  $6 \times 10^{-3}$ ( $1-13 \times 10^{-3}$ ) ng/mL

En la **Tabla 7** se muestra el análisis de regresión lineal entre los parámetros electrocardiográficos y los niveles de biomarcadores. La anchura de QRS al ingreso fue el único parámetro electrocardiográfico que mostró una correlación estadísticamente significativa con niveles más elevados de NT-proBNP a los 6 meses. Además, la suma de la profundidad y la suma de la anchura de las de las ondas Q patológicas en el ECG de ingreso se correlacionaron de manera estadísticamente significativa con niveles más elevados de Troponina I de alta sensibilidad. La suma de los voltajes en derivaciones precordiales tanto en el ECG de ingreso como en el de alta se correlacionaron de manera estadísticamente significativa con niveles más bajos de PTH a los 6 meses. No encontramos ninguna correlación significativa entre los niveles de Galectina-3, FGF-23 y los parámetros electrocardiográficos estudiados.

RESULTADOS

**Tabla 7. Regresión lineal. Relación entre biomarcadores y parámetros electrocardiográficos al ingreso y alta.**

Variable	NT-proBNP			Troponina I as			PTH		
	cR	IC	p	cR	IC	p	cR	IC	p
<b>ECG ingreso</b>									
Suma voltaje precordiales	-4,16	-9,63-1,32	0,135	$0,1 \times 10^{-5}$	$(-15,3-15) \times 10^{-5}$	0,985	-0,25	-0,44-0,06	<b>0,011</b>
Suma profundidad Q patológica	-3,94	-14,99-7,12	0,481	$35,5 \times 10^{-5}$	$(8-63) \times 10^{-5}$	<b>0,012</b>	0,04	-0,34-0,42	0,822
Suma Anchura Q patológica	0,21	-1,03-1,44	0,740	3,6	$(0,6-6,7) \times 10^{-5}$	<b>0,021</b>	0,01	-0,04-0,05	0,803
Profundidad media Q patológica	-13,59	-57,87-30,68	0,543	$27,7 \times 10^{-5}$	$(-86,4-141,9) \times 10^{-5}$	0,630	-0,19	-1,71-1,33	0,804
Anchura media Q patológica	4,37	-2,60-11,36	0,216	$8,5 \times 10^{-5}$	$(9,5-26,5) \times 10^{-5}$	0,349	0,02	-0,22-0,26	0,851
Número Q patológicas	-6,18	-74,09-61,74	0,857	$148,7 \times 10^{-5}$	$(-34,1-331,5) \times 10^{-5}$	0,110	-0,06	-2,46-2,34	0,960
Anchura QRS	9,25	2,95-15,54	<b>0,004</b>	$7,1 \times 10^{-5}$	$(-10,7-24,9) \times 10^{-5}$	0,431	0,09	-0,14-0,32	0,433
<b>ECG alta</b>									
Suma voltaje precordiales	-3,74	-10,70-3,22	0,287	$6,1 \times 10^{-5}$	$(-26,1-13,9) \times 10^{-5}$	0,545	-0,25	$(-0,48) - (-0,01)$	<b>0,040</b>
Suma profundidad Q patológica	1,42	-9,56-10,37	0,796	$8,6 \times 10^{-5}$	$(-40,6-23,4) \times 10^{-5}$	0,596	-0,31	-0,71-0,08	0,119
Suma Anchura Q patológica	0,61	-0,61-1,83	0,326	$0,2 \times 10^{-5}$	$(-3,5-3,8) \times 10^{-5}$	0,929	-0,01	-0,06-0,35	0,651
Profundidad media Q patológica	-1,10	-37,39-35,19	0,952	$-38,3 \times 10^{-5}$	$(-150,4-73,8) \times 10^{-5}$	0,498	-0,76	-2,08-0,57	0,260
Anchura media Q patológica	0,79	-5,48-7,06	0,802	$11,5 \times 10^{-5}$	$(-6,9-29,9) \times 10^{-5}$	0,218	-0,06	-0,29-0,17	0,615
Número Q patológicas	10,78	-62,94-84,50	0,772	$1,1 \times 10^{-5}$	$(-204,6-206,8) \times 10^{-5}$	0,992	-0,06	-2,71-2,59	0,966
Anchura QRS	5,04	-2,19-12,28	0,170	$6,8 \times 10^{-5}$	$(-13,6-27,1) \times 10^{-5}$	0,509	-0,03	-0,29-0,23	0,811

*Tabla 7: as, alta sensibilidad; cR, coeficiente de regresión no estandarizado; ECG, electrocardiograma; IC, Intervalo de confianza; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PTH, Paratohormona*

### **8.3 Análisis electrocardiográfico y endpoint clínico: Muerte u hospitalización por IC durante el seguimiento.**

Tras un seguimiento medio de  $3,03 \pm 1,53$  años, doce pacientes (8,4%) presentaron un evento cardiovascular definido como IC o muerte. Un paciente se perdió durante el seguimiento. En la **Tabla 8** se muestran las características basales de los pacientes divididos en 2 grupos en función de si presentaron o no eventos cardiovasculares en el seguimiento (muerte u hospitalización por IC). Los pacientes que tenían peor evolución clínica presentaban un mayor porcentaje de diabetes mellitus, eran mayores, tenían mayor porcentaje de DSVI ( $FEVI \leq 40\%$ ) al ingreso, mayor presencia de IC durante la hospitalización, una clasificación de Killip superior a II, niveles de glucemia en sangre más elevados a su llegada y mayor porcentaje de antialdosterónicos y diuréticos al alta.

## RESULTADOS

**Tabla 8. Características basales relacionadas con el objetivo principal (IC o muerte) a fin de seguimiento.**

	Objetivo principal: IC o muerte		p
	Sí n=12	No n=131	
Sexo, varón (%)	75	80,9	0,703
Edad, años (X± DE)	69,08 ± 4,32	60,64 ± 1,06	<b>0,028</b>
HTA (%)	75	46,6	0,074
Fumador (%)	25	45,8	0,226
Diabetes Mellitus (%)	58,3	16	<b>0,002</b>
Dislipemia (%)	75	58,8	0,363
IMC (X±DE)	28,42 ± 0,91	27,77 ± 0,36	0,471
FA previa (%)	0	0,8	0,916
Enfermedad CV previa (%)	8,3	0,8	0,161
IAMCEST previo (%)	16,7	4,6	0,136
IAMSEST previo (%)	0	3,8	0,641
FEVI al ingreso (X±DE)	34,09 ± 3,77	44,79 ± 0,84	<b>0,003</b>
FEVI≤40% al ingreso (%)	72,7	38,8	<b>0,032</b>
IC en el ingreso	50	13,7	<b>0,006</b>
Killip (%)			<b>0,004</b>
I-II	75	98,5	
III-IV	25	1,5	
Analítica (X±DE)			
Troponina I(ng/mL) *	116,51 ± 29,76	88,21 ± 7,70	0,335
CK-MB (ng/mL) *	119,59 ± 45,33	113,00 ± 10,44	0,888
CPK (UI/L) *	1709,00 ± 394,45	2091,68 ± 164,38	0,529
Hemoglobina (g/dL)	15,06 ± 1,44	14,77 ± 1,50	0,840
Plaquetas (x 10 <sup>3</sup> µL)	255,08 ± 23,49	232,08 ± 4,78	0,621
Creatinina (mg/dL)	1,017 ± 0,081	0,922 ± 0,06	0,062
Glucosa (mg/dL)	164,25 ± 19,73	114,50 ± 3,27	<b>0,003</b>
Colesterol LDL (mg/dL)	109,82 ± 13,08	124,91 ± 3,62	0,191
Tiempos de isquemia (X±DE)			
De inicio de síntomas hasta ECG (h)	322,70 ± 78,86	305,57 ± 64,96	0,208
Retraso sistema (h)**	98,78 ± 15,78	99,32 ± 10,45	0,330
Tiempo total de isquemia (h)	393,33 ± 82,64	394,74 ± 73,77	0,159
Revascularización (%)			
No reperfusión	16,7	3,1	0,145
ICP primaria	83,3	92,2	
Fibrinólisis	0	2,3	
Fibrinólisis e ICP de rescate	0	2,3	
Revascularización completa (%)	66,7	80,0	0,229
Tratamiento			
AAS (%)	100	96,9	0,702
Clopidogrel (%)	75	70,2	0,807
Prasugrel (%)	25	28,2	0,807
Ticagrelor (%)	0	1,5	0,807
Anticoagulación (acenocumarol) (%)	0	7,6	0,404
Estatina de alta potencia (%) ***	100	97,7	0,767
IECAS/ARAI (%)	100	96,2	0,641
Betabloqueantes (%)	100	93,9	0,487
Antialdosterónicos (%)	58,3	19,8	<b>0,006</b>
Diurético (%)	58,3	15,3	<b>0,002</b>
Ivabradina (%)	0	1,5	0,809
IBP/ranitidina (%)	100	90,8	0,415

**Tabla 8:** AAS, ácido, acetil salicílico; ARAII, antagonista receptor Angiotensina II; CPK, Creatine phosphokinase I; FA: fibrilación auricular; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA, hipertensión arterial; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del ST; IAMSEST, infarto agudo de miocardio sin elevación del ST; IBP, inhibidor bomba de protones; IC,



## RESULTADOS

*insuficiencia cardíaca; ICP, intervencionismo coronario percutáneo; IECA, inhibidor enzima convertidora angiotensina; IMC, índice de masa corporal LDL, low density lipoprotein.*

*\*Valores pico del ingreso \*\* Tiempo desde el primer ECG diagnóstico hasta la reperfusión \*\*\*Atorvastatina 40-80 o rosuvastatina 20.*

Con intención de identificar los predictores del desarrollo de una evolución clínica desfavorable (IC o muerte) se realizó una regresión logística binaria. En el análisis univariado la anchura del QRS y la anchura media de la onda Q patológica en el ECG de ingreso eran predictores de mal pronóstico en la evolución. De la misma manera, la anchura del QRS y la suma de la anchura de las ondas Q patológicas en el ECG de alta alcanzaron significación estadística. En el análisis multivariado, solo la anchura del QRS al ingreso se mostró como predictor independiente de la aparición de muerte o IC en el seguimiento (ver **Tabla 9**).

## RESULTADOS

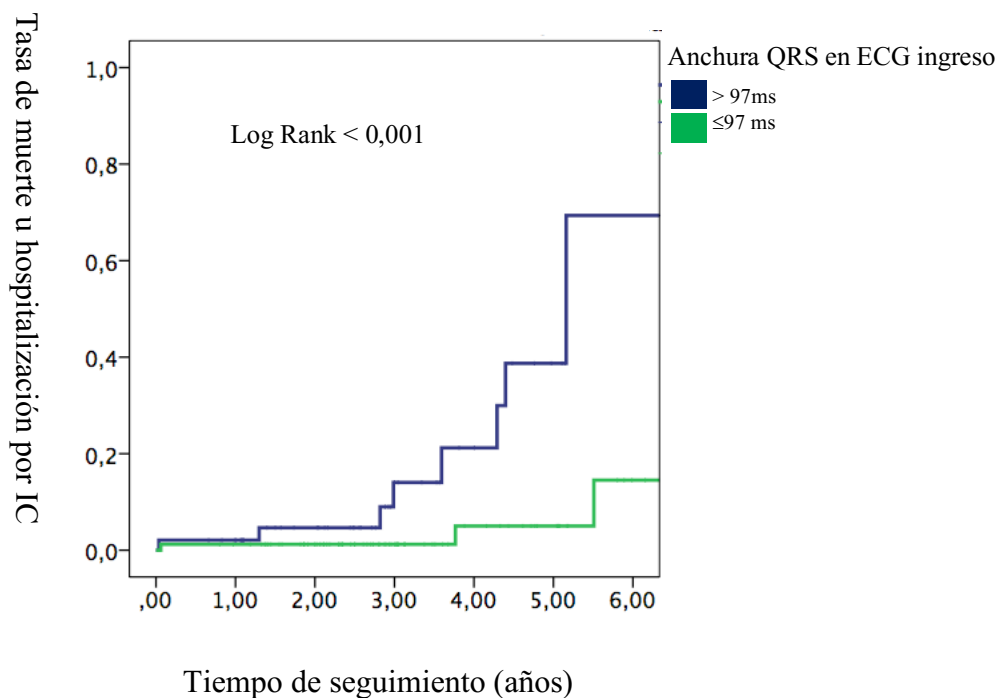
**Tabla 9. Regresión de Cox para evento cardiovascular: muerte o IC en el seguimiento.**

	Análisis univariado		Análisis multivariado	
	Riesgo relativo (IC 95%)	p	Riesgo relativo (IC 95%)	p
<b>ECG ingreso</b>				
Anchura QRS	1,029 (1,009-1,049)	0,004	1,029 (1,009-1,049)	<b>0,004</b>
Anchura media de onda Q patológica	1,037 (1,003-1,073)	0,033		
Suma de la anchura de onda Q patológica	1,004 (1,000-1,008)	0,071		
<b>ECG alta</b>				
Suma de la anchura de onda Q patológica	1,006 (1,001-1,010)	0,010		
Anchura QRS	1,031 (1,004-1,059)	0,026		

*Tabla 9: ECG, electrocardiograma. Solo se muestran las variables con resultado estadísticamente significativo tanto en el análisis univariado como en el multivariado.*

Posteriormente realizamos un análisis de supervivencia de Kaplan Meier de la relación entre la anchura del QRS en el ECG de ingreso y el desarrollo de muerte o IC durante el seguimiento en nuestra población poniendo como punto de corte la mediana de dicha variable que se sitúa en 97 ms. En aquellos pacientes con anchura de QRS al ingreso superior a 97 ms hubo una tasa de evento clínico del 16,7% mientras que dicha tasa fue del 3,7% en el grupo de pacientes con anchura de QRS al ingreso inferior a 97 ms ( $p < 0,001$ , Log Rank). En la **Figura 11** se muestra el análisis de supervivencia de ambos grupos en base a la anchura del QRS en el ECG de ingreso.

**Figura 11. Curvas de supervivencia de Kaplan Meier según anchura de QRS en ECG de ingreso**

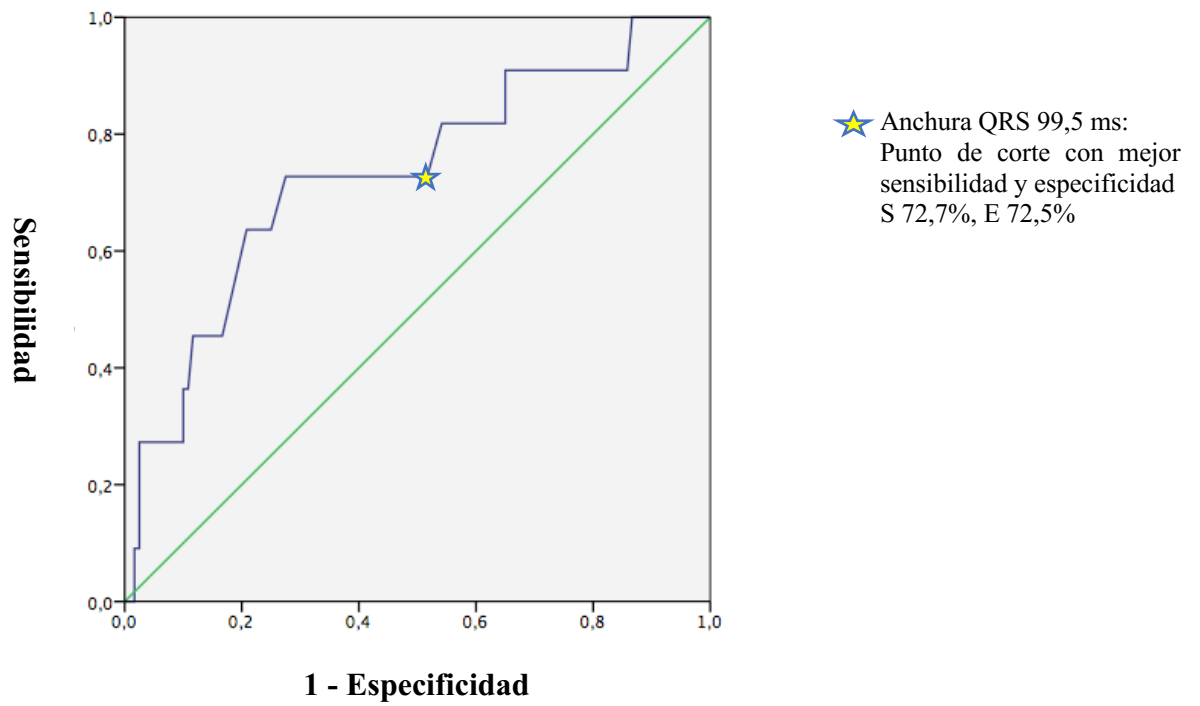


Se realizó un análisis de sensibilidad y especificidad mediante la curva ROC para determinar el valor con mayor capacidad de predicción de eventos clínicos que se muestra en la **Figura 12**. Se determinó el punto de corte en el valor de anchura de QRS en el ECG al ingreso de 99,5 ms con una sensibilidad del 72,7% y una especificidad del 72,5% como predictor de aparición de muerte u hospitalización por IC durante el seguimiento tras un IAM anterior.

Además, se obtuvo que la anchura del QRS inferior a 121,5 ms tenía una especificidad del 90,8%, es decir, que con una anchura de QRS en el ECG de ingreso inferior a 121 ms es improbable que el paciente desarrolle el endpoint clínico de muerte u hospitalización por IC según nuestros resultados.

## RESULTADOS

**Figura 12. Curva ROC con datos de sensibilidad y especificidad para los distintos valores de Anchura de QRS**



#### **8.4 Análisis de subgrupos: antecedente de IAMCEST**

A pesar de que en el análisis multivariado de regresión logística el antecedente de IAMCEST no se mostró predictor de DSVI a 6 meses o de eventos clínicos, debido a su posible implicación en los resultados de nuestro trabajo realizamos un análisis adicional dividiendo a los pacientes según la historia previa de IAMCEST. Un total de ocho pacientes habían sufrido un IAMCEST con anterioridad a la inclusión en el estudio. Los resultados del análisis se presentan en la **Tabla 10**. Ambas poblaciones no presentaron diferencias significativas en ninguna de las características basales, excepto en el hábito tabáquico y el antecedente de hipercolesterolemia. Además, no encontramos diferencias significativas en ninguno de los parámetros electrocardiográficos predictores de DSVI entre aquellos que previamente habían sufrido un IAMCEST y aquellos que no.

## RESULTADOS

**Tabla 10. Análisis de subgrupos en función de antecedente de IAMCEST**

	IAMCEST SÍ n = 8	IAMCEST NO n = 136	p
<b>Características basales</b>			
Sexo varón, (%)	100	79,4	0,169
Edad, años (X± DE)	56,5± 8,6	61,3±12,7	0,149
HTA (%)	50	48,5	0,609
Fumador (%)	100	73,5	<b>0,016</b>
Diabetes Mellitus (%)	37,5	18,4	0,186
Dislipemia (%)	100	57,4	<b>0,014</b>
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) (X± DE)	29,9±2,9	27,7±4,0	0,073
FA previa (%)	0	0,7	0,944
Enfermedad CV previa (%)	0	1,5	0,892
Enfermedad arterial periférica previa (%)	0	3,7	0,748
IAMSEST previo (%)	12,5	2,9	0,252
FEVI al ingreso (%) (X± DE)	39,0±12,1	44,1±9,7	0,316
FEVI≤40% al ingreso (%)	57,1	41,3	0,328
IC en el ingreso (%)	25	16,9	0,419
Killip ( %)			0,890
I-II	100	96,3	
III-IV	0	3,7	
<b>Analítica</b>			
Troponina I (ng/mL) *	57,7±45,2	92,0±90,9	0,293
CK-MB (ng/mL) *	69,5±31,4	113,8±100,7	0,110
CPK (UI/L) *	1629,2±1112,4	2071,89±1854,8	0,323
Hemoglobina (g/dL)	15,3±1,2	15,1±1,4	0,758
Plaquetas (x 10 <sup>3</sup> µL)	229,7±17,1	223,75±59,0	0,617
Creatinina (mg/dL)	1,1±0,6	0,9±0,6	0,353
Glucosa (mg/dL)	141,1±55,8	119,1±44,4	0,344
Colesterol LDL (mg/dL)	103,1±56,4	124,7±39,3	0,319
<b>Parámetros electrocardiográficos</b>			
<b>ECG ingreso</b>			
Suma de voltaje en precordiales (mm)	70,66±29,68	62,88±21,70	0,551
Suma de la profundidad de onda Q patológica (mm)	17,50±16,70	10,77±12,08	0,373
Suma de la anchura de onda Q patológica (ms)	208,50±203,56	136,52±103,53	0,120
Número de ondas Q patológicas	3,50±1,97	2,68±1,87	0,363
Profundidad media de onda Q patológica (mm)	4,94±3,86	3,54±3,07	0,420
Anchura media de onda Q patológica (ms)	53,14±20,04	44,37±18,52	0,338
Mínimo voltaje en precordiales (mm)	6,00±3,64	5,62±2,65	0,818
Anchura de QRS (ms)	99,17±33,36	97,64±17,62	0,916
<b>ECG alta</b>			
Suma de voltaje en precordiales (mm)	69,66±21,66	66,66±23,68	0,754
Suma de la profundidad de onda Q patológica(mm)	18,50±20,16	12,02±12,68	0,373
Suma de la anchura de onda Q patológica(ms)	217,66±173,17	142,84±115,51	0,341
Número de ondas Q patológicas	3,66±2,06	2,61±1,83	0,273
Profundidad media de onda Q patológica (mm)	5,23±4,33	4,01±3,50	0,528
Anchura media de onda Q patológica (ms)	56,50±19,19	48,32±19,66	0,352
Mínimo voltaje en precordiales (mm)	5,83±2,78	5,89±2,56	0,957
Anchura de QRS (ms)	99,00±33,36	96,73±18,77	0,861

**Tabla 10:** CPK, Creatine phosphokinase I; DE, desviación estándar; ECG, electrocardiograma; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAMCEST, infarto agudo de miocardio con elevación del ST; IAMSEST, infarto agudo de miocardio sin elevación del ST; IC, insuficiencia cardíaca; IMC, índice de masa corporal; LDL, low density lipoprotein; X, media; Todas las variables cuantitativas están expresadas como media ± desviación estándar. Las variables categóricas se expresan como %.

## 9 DISCUSION

El principal hallazgo de nuestro estudio es que el ECG a la llegada del paciente y antes del alta en pacientes hospitalizados por IAM anterior, es un instrumento para predecir la evolución y el pronóstico de estos pacientes. En nuestro trabajo encontramos que el análisis minucioso de los complejos QRS y las ondas Q patológicas en el ECG de ingreso y en el del alta, puede predecir el desarrollo de DSVI ( $FEVI \leq 40\%$ ) a los 6 meses del IAM, la elevación de biomarcadores en suero a los 6 meses y la aparición de eventos clínicos como IC o muerte durante el seguimiento.

Durante muchos años, el ECG ha sido objeto de estudio por tratarse de una herramienta sencilla, rápida y coste-efectiva que se encuentra disponible en prácticamente todos los servicios de Urgencias, ambulancias y Centros de Salud. El análisis del ECG en el momento de la llegada del paciente al hospital es de vital importancia para el diagnóstico de posibles patologías cardiológicas agudas (37). Su papel en el diagnóstico y pronóstico de pacientes con isquemia miocárdica aguda o crónica ha sido estudiado extensamente (38). Una vez confirmada la sospecha de infarto agudo con elevación del ST, la búsqueda debe centrarse en encontrar parámetros electrocardiográficos que sean predictores de la evolución del evento agudo. Dicho análisis electrocardiográfico, se ha centrado principalmente en las características del complejo QRS incluyendo parámetros específicos de la onda Q y la onda R (57). Estos parámetros pueden predecir un mayor área de necrosis, una pobre rectificación del segmento ST y fenómenos de no-reflow, que en definitiva están relacionados con un peor pronóstico y la aparición de eventos cardiovasculares adversos tras el episodio agudo de IAM (53)(46)(138). Nuestro estudio añade el análisis del ECG realizado antes

## DISCUSIÓN

del alta como ayuda en la evaluación del paciente ingresado por IAMCEST. Al ser realizado unos días después del evento agudo, los hallazgos presentes en el ECG al alta sugieren cambios que pueden permanecer una vez el infarto transmural está establecido y la fase de tratamiento intrahospitalaria ha finalizado. En este sentido, nuestro trabajo demostró la asociación de varios parámetros electrocardiográficos al alta y el desarrollo de DSVI a 6 meses o los niveles de determinados biomarcadores como la PTH.

### **9.1 Parámetros electrocardiográficos y disfunción ventricular a 6 meses**

La evolución de un paciente a los 6 meses de haber presentado un IAM anterior nos puede dar una idea de su pronóstico largo plazo (139). Es por este motivo que decidimos elegir el corte en 6 meses para analizar la evolución de la DSVI hasta ese momento. En particular, el grado de recuperación de FEVI después de un IAM aporta importante información pronóstica y aquellos con nula recuperación son los que se encuentran en mayor riesgo de muerte súbita y eventos cardiovasculares adversos (140).

Diversos parámetros electrocardiográficos han sido estudiados previamente buscando su implicación pronóstica en el paciente con IAM. Un estudio metodológicamente similar al nuestro pero incluyendo 536 pacientes con IAMSEST, demostró que una anchura de QRS superior o igual a 90 ms en el ECG de ingreso se mostraba predictor de la presencia de enfermedad coronaria multivaso y la aparición de DSVI tanto al ingreso como durante el seguimiento (141). En un estudio de Almar et al realizado en un modelo experimental de infarto agudo de miocardio en perros, el ensanchamiento del intervalo QRS se relacionó con una reducción de flujo de colaterales, sugiriendo que dicho ensanchamiento provocado por la oclusión arterial



## DISCUSIÓN

coronaria en estos animales, se asocia a la severidad de la isquemia coronaria provocada(142). El mismo grupo unos años más tarde intentó confirmar sus resultados en humanos, estudiando 77 pacientes con IAMCEST pertenecientes al estudio SOCCER (143) en los que se realizó una RMN cardíaca con medición de diferentes parámetros como el área infartada o de miocardio en riesgo, sin encontrar relación estadísticamente significativa entre dichos parámetros de isquemia miocárdica y la prolongación del QRS en el ECG al ingreso por IAMCEST (144). Dicho estudio contó con un tamaño muestral pequeño lo que probablemente le restó potencia. Nuestros resultados confirman que el hallazgo de un QRS más ancho en el ECG de ingreso por IAMCEST anterior se relaciona con mayor tasa de DSVI ( $FEVI \leq 40\%$ ) a los 6 meses. Un estudio retrospectivo realizado en 131 pacientes con IAMCEST encontró una fuerte correlación negativa entre la duración del QRS en el ECG durante la hospitalización por el evento agudo y la FEVI por ecocardiograma TT realizado unos 6 meses de media tras el IAM. La anchura del QRS en dicho estudio, se mostró como predictor específico de DSVI tras el análisis multivariado, de manera similar a nuestros hallazgos (145). La principal diferencia con nuestro estudio es que en el realizado por Obiora Maludum et al, se excluyó a todos los pacientes que tenían en su ECG estimulación por marcapasos o bloqueo de rama, sin importar si este era consecuencia de la isquemia o se encontraba en los ECG previos.

Nuestro estudio añade la suma de la profundidad de las ondas Q patológicas presentes en el ECG de alta como predictor independiente de DSVI a 6 meses ( $FEVI \leq 40\%$ ). En 2018 Hayiroğlu et al demostraron la presencia de una correlación entre la amplitud total de la onda Q en precordiales (equivalente a la profundidad) en el ECG de ingreso de 354 pacientes con IAMCEST anterior, y la FEVI por ecocardiograma TT durante ese mismo ingreso (54). Nuestros resultados confirman dicha correlación en el

## DISCUSIÓN

ECG de alta tras la hospitalización por evento agudo y añaden la evidencia de que la DSVI sigue siendo patente en el ecocardiograma TT realizado a los 6 meses.

### **9.2 Parámetros electrocardiográficos y biomarcadores en sangre a los 6 meses**

Los biomarcadores cardíacos también han sido objeto de estudio en pacientes con IAM, no solo durante el diagnóstico inicial sino durante los primeros meses del seguimiento, ya que algunos de ellos han demostrado ser útiles en la predicción de eventos cardíacos a más largo plazo. Por ejemplo, los niveles de NT-proBNP medidos durante una fase clínica estable han demostrado ser mejores predictores de mortalidad que durante una fase más aguda e inestable (146).

El NT-proBNP es un péptido natriurético sintetizado y secretado desde los miocitos cardíacos, cuyos niveles en sangre han demostrado ser útiles en como biomarcadores pronósticos ya que forman parte de la respuesta neurohormonal presente en la IC (147). Inicialmente, tanto el péptido completo (BNP) como su región amino terminal (NT-proBNP) han sido evaluados y utilizados como marcador diagnóstico y pronóstico de IC en pacientes con disnea, especialmente en los servicios de urgencias gracias a el desarrollo de tests rápidos que permiten su detección en pocos minutos (148). Posteriormente, se ha validado su uso como biomarcador pronóstico en enfermedad coronaria tanto en fase estable como inestable (123)(149). Durante la fase aguda, el NT-proBNP ha demostrado añadir un valor pronóstico a las escalas de riesgo en pacientes con IMCEST sometidos a ICP (150). En una fase más estable, datos de nuestro grupo de investigación así como de otros autores, demuestran que niveles elevados de NT-proBNP medidos seis meses tras un IAM son un buen marcador del

## DISCUSIÓN

tamaño del infarto y se han asociado con la presencia de DSVI, IC, y recurrencia de eventos isquémicos a los 6 meses del evento agudo (127)(128)(151).

Los resultados de nuestro estudio muestran que la anchura del QRS en el ECG de ingreso se relaciona significativamente con niveles más elevados de NT-proBNP obtenidos a los 6 meses del IAMCEST. Esta misma variable presente en el ECG de ingreso se mostró en nuestro trabajo como predictor de DSVI, así como de mortalidad u hospitalización por IC durante el seguimiento de nuestros pacientes, al igual que el NT-proBNP había demostrado en estudios previos (127)(128)(152). Este hallazgo refuerza la importancia de la medición de la anchura del QRS al ingreso para predecir eventos cardíacos adversos, basándonos para esta afirmación, en la correlación manifestada entre un QRS más ancho y niveles más elevados de NT-proBNP 6 meses tras el IAM. Este es el primer estudio hasta la fecha en la literatura, que relaciona los niveles de este biomarcador con características electrocardiográficas que han sido tradicionalmente relacionadas con mal pronóstico tras sufrir un IAM.

Otro de los biomarcadores estudiados fue la troponina I de alta sensibilidad. Desde hace más de 15 años, las troponinas cardíacas forman parte de la piedra angular para el diagnóstico de SCA y el desarrollo de los análisis de alta sensibilidad ha permitido una detección mucho más exacta de sus niveles siendo recomendado su uso en el departamento de Urgencias para el diagnóstico diferencial del dolor torácico (7). Sin embargo su aplicación no se limita a los laboratorios de urgencias ya que las troponinas de alta sensibilidad han demostrado asociarse con una mayor recurrencia de eventos en paciente con cardiopatía isquémica estable (134) siendo más evidente en aquellos pacientes sin IAM previo (132). Realmente, hay pocos estudios en la literatura en los que podamos encontrar el papel de la troponina I de alta sensibilidad como marcador pronóstico en el seguimiento de pacientes que han sufrido un IAMCEST o

## DISCUSIÓN

IAMSEST. En el año 2012, Koenig et al estudiaron 1050 pacientes durante una media de 8 años tras un evento coronario agudo o cirugía de revascularización coronaria y encontraron relación entre niveles más elevados de troponina T de alta sensibilidad obtenidos 43 días tras el evento agudo y nuevos eventos cardíacos durante el seguimiento (133). En el caso de la troponina I de alta sensibilidad, un estudio publicado en el 2014 confirmó su papel pronóstico tras un episodio coronario agudo en 7836 pacientes tras una media de 6 años de seguimiento. Los pacientes con mayores niveles de dicho biomarcador presentaron un riesgo más elevado de muerte por enfermedad coronaria y de IAM (153).

En nuestro trabajo, el valor mediana de troponina I de alta sensibilidad a 6 meses fue 0,006 ng/mL con un rango intercuartílico de 0,001-0,013 ng/mL. Estos datos concuerdan con los valores de troponina I de alta sensibilidad obtenidos en otros estudios como en el de Teixeira de Castro et al en el que se midieron los niveles de troponina I de alta sensibilidad entre 1 y 3 meses tras un evento coronario agudo obteniendo valores inferiores a 0,04 ng/ml en más del 80% de pacientes (154). La relación establecida entre ondas Q patológicas más anchas y profundas en el ECG de ingreso por IAMCEST de localización anterior y niveles más elevados de troponina I de alta sensibilidad a los 6 meses, es un nuevo hallazgo de nuestro estudio, que no había sido descrito previamente en la literatura. Consideramos que se trata de un hecho relevante ya que como hemos revisado en párrafos anteriores, esos mismos niveles elevados de troponina I de alta sensibilidad pueden predecir un riesgo mayor de eventos cardiovasculares y mortalidad.

Por último, nuestros resultados muestran una relación estadísticamente significativa entre determinados parámetros del ECG y los niveles en plasma de PTH a los 6 meses de un IAMCEST anterior. Previamente, se han llevado a cabo estudios

## DISCUSIÓN

acerca de la capacidad de los componentes del metabolismo mineral y los niveles de fosfato para actuar como predictores de riesgo cardiovascular. En un meta-análisis reciente de estudios prospectivos, las concentraciones elevadas de PTH en sangre se asociaron con un riesgo más elevado de eventos cardiovasculares en la población general (155). En la literatura previa, la combinación de los niveles de calcidiol y FGF-23 en plasma se postula como un predictor potente de eventos cardiovasculares adversos en pacientes con enfermedad coronaria estable. Además, se han encontrado niveles más elevados de PTH en plasma de pacientes que desarrollaban eventos isquémicos agudos (SCA, ictus o accidente isquémico transitorio) (107), así como una relación significativa con la presencia de HTA, e hipertrofia ventricular (102)(103)(104). Un estudio reciente publicado por nuestro grupo de trabajo, describe el poder de la PTH para predecir eventos cardiovasculares adversos en pacientes coronarios de manera complementaria a otros marcadores como el NT-proBNP, pero únicamente en aquellos pacientes con niveles elevados de FGF-23 (97).

Los resultados de nuestro estudio demuestran una asociación entre el voltaje de los complejos QRS en derivaciones precordiales en el ECG de ingreso y de alta, y los niveles de PTH en suero obtenidos a los 6 meses de un IAMCEST anterior, de manera que en aquellos con voltaje más bajo podemos observar niveles más elevados de PTH en el seguimiento. La presencia de bajos voltajes en el contexto de un IAM se ha considerado representativa de la pérdida de miocardio viable ya que el miocardio infartado es eléctricamente inerte y no contribuye al potencial total durante la activación eléctrica (156). Ha sido previamente descrito que los voltajes más bajos en un ECG al ingreso por un IAMCEST pueden predecir mortalidad a corto y largo plazo en dichos pacientes durante la era pretrombolítica (157). Además, la presencia de bajos voltajes en el ECG ha demostrado su valor predictivo sobre la mortalidad

## DISCUSIÓN

cardiovascular en un estudio reciente publicado por Tan et al, en el que se describe menor rango de FEVI y mayor tasa de mortalidad intrahospitalaria a los 6 meses en pacientes que han sufrido un SCA (158). En un estudio reciente realizado en pacientes con IAMCEST anterior que fueron sometidos a angioplastia primaria se midieron los voltajes de los complejos QRS en el ECG de ingreso, y aquellos con voltajes más bajos presentaron con mayor frecuencia enfermedad multivaso y necesidad de cirugía de derivación coronaria (159). Consideramos que el hallazgo en nuestro estudio de una relación significativa entre voltajes electrocardiográficos bajos tras un IAM y niveles más elevados de PTH, sugiere que son marcadores de un peor pronóstico cardiovascular.

Queremos destacar lo novedoso de la asociación de los parámetros electrocardiográficos mencionados y los biomarcadores obtenidos a los 6 meses del IAMCEST (NT-proBNP, troponina de alta sensibilidad y PTH), hasta ahora no descrita en la literatura, y que supone un valor añadido al estudio pronóstico de los pacientes con IAMCEST anterior.

### **9.3 Parámetros electrocardiográficos y objetivo clínico durante el seguimiento: hospitalización por IC o muerte**

Publicaciones previas han demostrado que la presencia de ondas Q patológicas en el primer ECG realizado a la llegada del paciente con un IAMCEST se relacionaba con la presencia de eventos cardiovasculares adversos definidos como muerte, nuevo IAM o episodios de IC, cuando se comparaban con aquellos pacientes que no tenían dichas ondas Q en el ECG (55)(51).

En pacientes con IAM anterior Tzu-Hsien et al demostraron que el voltaje de la

## DISCUSIÓN

onda R en derivaciones precordiales es predictor independiente de eventos cardiovasculares adversos a 30 días en pacientes que habían sido sometidos a ICP (59). En los ECG de nuestros pacientes se valoró el voltaje completo del QRS (ondas positivas y negativas) pero no se observó relación estadísticamente significativa con parámetros clínicos durante el seguimiento.

Recientemente, un sub estudio del ensayo clínico CIRCUS demostró que la presencia de ondas Q persistentes tras la reperfusión en pacientes con IAM anterior aumentaba el riesgo de muerte o IC (160). En nuestro estudio se llevó a cabo un análisis más exhaustivo incluyendo las características de las ondas Q patológicas (anchura, profundidad), voltaje de las derivaciones precordiales y medidas de la anchura del QRS para intentar hallar un valor añadido al previamente descrito en la literatura. De entre todos los parámetros descritos, la anchura del intervalo QRS en el ECG de ingreso fue el que finalmente se mostró predictor independiente del objetivo clínico de muerte u hospitalización por IC.

La asociación entre evolución clínica y anchura del QRS fue descrita hace 20 años por primera vez, en un subestudio del ensayo clínico randomizado GUSTO-I, en el que sus autores investigaron el significado pronóstico del ECG inicial en 34.166 pacientes con IAMCEST sometidos a 4 estrategias diferentes de fibrinólisis y mostró una asociación significativa entre la presencia de un complejo QRS más ancho y la mortalidad (68). El tratamiento percutáneo del IAMCEST ha mejorado significativamente las cifras de mortalidad y complicaciones durante el seguimiento respecto a la era de la fibrinólisis, pero la relevancia de las características del intervalo QRS al ingreso sigue estando patente en estudios posteriores (64). El Selvester score incluye un total de 31 puntos basándose en características electrocardiográficas del intervalo QRS y fue inicialmente diseñado para cuantificar el tamaño de la cicatriz

## DISCUSIÓN

miocárdica (60) pero estudios recientes demuestran su utilidad como predictor de riesgo de eventos adversos y mortalidad en pacientes que han sufrido IAMCEST y han recibido tratamiento intervencionista percutáneo (63).

En nuestro estudio la anchura del QRS al ingreso en pacientes con IAMCEST anterior, se mostró como predictor independiente de la aparición de muerte o IC en el seguimiento. La mediana de la anchura del intervalo QRS entre nuestros pacientes se situó en 97ms, siendo similar a la descrita en publicaciones previas como la de Hansen R et al que la sitúa en 98ms entre su población de pacientes con IAMCEST de cualquier localización sometidos a ICP, y concluye que la duración del QRS superior a 111ms en el primer ECG realizado aumenta hasta tres veces el riesgo de muerte a 30 días (73). En nuestro trabajo, los pacientes con intervalo QRS al ingreso superior o igual a 97ms presentaron una tasa de evento clínico (muerte u hospitalización por IC) hasta cuatro veces superior a aquellos que tenían un QRS inferior a 97ms de ancho.

La medición de la anchura del intervalo QRS en este estudio de Hansen, así como en otros previamente descritos (141)(144) se realizaba utilizando los parámetros obtenidos directamente del programa de interpretación automática de ECGs a diferencia de la medición manual mediante calipers digitales que se realiza en nuestro trabajo y que creemos que reduce el riesgo de errores de medición por la interpretación automática. Además, nuestro estudio amplía el periodo de seguimiento hasta una media de 3 años y añade el evento de hospitalización por IC como marcador de mal pronóstico de la evolución de pacientes con IAMCEST.

Otro punto destacable de nuestros resultados es el hallazgo del valor de anchura de QRS al ingreso en 99,5ms como punto de corte para la predicción de aparición de los eventos clínicos mencionados en pacientes con IMCEST anterior, con una sensibilidad y especificidad superiores al 70%.



### 9.4 Limitaciones

Nuestro estudio presenta varias limitaciones.

1. Se trata de un estudio observacional que incluye únicamente dos centros hospitalarios, lo que supone un tamaño de muestra limitado a pesar de que se trata en ambos casos de hospitales terciarios con alto volumen de intervencionismo percutáneo y en los que se consideraron válidos para el estudio a todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión de manera consecutiva, para tratar de reducir el sesgo de inclusión.

2. Un pequeño grupo de nuestra población de estudio tenía antecedentes de IAMCEST. En el análisis de regresión logística el antecedente de IAMCEST presentó una  $p < 0,10$  en el análisis univariado pero no demostró ser predictor independiente de ningún endpoint de nuestro trabajo. A pesar de esto, quisimos descartar con mayor seguridad que esta circunstancia pudiera haber influido en los resultados del estudio por lo que comparamos directamente las mediciones del ECG en este subgrupo con las del resto de la muestra no encontrando diferencias significativas.

3. No se pudo ampliar el número de pacientes utilizando aquellos de otros centros incluidos en el estudio BACS-BAMI, debido a la falta de digitalización de sus ECG realizados en el periodo del estudio. Esto habría probablemente empeorado la variabilidad interobservador dado la mayor dificultad de medición sobre papel sin contar con la ayuda de los calipers digitales, motivo por el que se decidió no incluir dichos centros en el trabajo.

4. El tamaño muestral de nuestro trabajo es limitado por lo que los resultados descritos deben ser tenido en cuenta con precaución y pudiendo ser utilizados para generar hipótesis a analizar en futuros trabajos sobre el tema.

## 10 CONCLUSIONES

En pacientes diagnosticados de IAMCEST anterior

1. La anchura del QRS en el ECG al ingreso, y la suma de la profundidad de las ondas Q patológicas en el ECG de alta, predicen el desarrollo de DSVI definida como FEVI  $\leq$ 40 % a los 6 meses del evento agudo.

2. Existen parámetros electrocardiográficos específicos como la anchura y voltaje del complejo QRS o las características de las ondas Q patológicas, que se relacionan con biomarcadores de probado valor pronóstico durante el seguimiento.

3. La anchura del QRS en el ECG al ingreso es un predictor independiente de la aparición de muerte o episodios de hospitalización por IC durante el seguimiento

## 11 BIBLIOGRAFÍA

1. Francula-Zaninovic S, Nola IA. Management of Measurable Variable Cardiovascular Disease' Risk Factors. *Curr Cardiol Rev.* 2018;14(3):153–63.
2. Gaziano JM. Global Burden of Cardiovascular Disease. In: Braunwald E., Zipes D.P., Libby P., editor. *Heart Disease: A Textbook of cardiovascular medicine.* 6th ed. 2001. p. 1–17.
3. Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jan;39(2):210–8.
4. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020 Jan;41(3):407–77.
5. Strydom HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis.* 1989;9(1 Suppl):I19-32.
6. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DEJ, Ganiats TG, Holmes DRJ, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Dec;64(24):e139–228.
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019 Jan;40(3):237–69.

## BIBLIOGRAFÍA

8. DeFilippis AP, Chapman AR, Mills NL, de Lemos JA, Arbab-Zadeh A, Newby LK, et al. Assessment and Treatment of Patients With Type 2 Myocardial Infarction and Acute Nonischemic Myocardial Injury. *Circulation*. 2019 Nov;140(20):1661–78.
9. Mathers C, Stevens G, Hogan D, Mahanani WR, Ho J. Global and Regional Causes of Death: Patterns and Trends, 2000–15. In: Jamison DT, Gelband H, Horton S, Jha P, Laxminarayan R, Mock CN, et al., editors. Washington (DC); 2017.
10. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006 Nov;3(11):e442.
11. Cabadés O’Callaghan A. [The REGICOR registry and the epidemiology of myocardial infarction in Spain: forging a path]. Vol. 60, *Revista española de cardiología*. Spain; 2007. p. 342–5.
12. Marrugat J, Elosua R, Martí H. [Epidemiology of ischaemic heart disease in Spain: estimation of the number of cases and trends from 1997 to 2005]. *Rev Esp Cardiol*. 2002 Apr;55(4):337–46.
13. Kontis V, Bennett JE, Mathers CD, Li G, Foreman K, Ezzati M. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble. *Lancet (London, England)*. 2017 Apr;389(10076):1323–35.
14. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Jan;133(4):447–54.
15. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur*

## BIBLIOGRAFÍA

- Heart J. 2020 Jan;41(1):12–85.
16. O'Donnell CJ, Elosua R. [Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study]. *Rev Esp Cardiol*. 2008 Mar;61(3):299–310.
  17. Dalen JE, Alpert JS, Goldberg RJ, Weinstein RS. The epidemic of the 20(th) century: coronary heart disease. *Am J Med*. 2014 Sep;127(9):807–12.
  18. Goldberg RJ, Gorak EJ, Yarzebski J, Hosmer DWJ, Dalen P, Gore JM, et al. A communitywide perspective of sex differences and temporal trends in the incidence and survival rates after acute myocardial infarction and out-of-hospital deaths caused by coronary heart disease. *Circulation*. 1993 Jun;87(6):1947–53.
  19. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med*. 2007 Jun;356(23):2388–98.
  20. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2019 May;26(8):824–35.
  21. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016 Nov;37(42):3232–45.
  22. Puymirat E, Simon T, Steg PG, Schiele F, Guéret P, Blanchard D, et al. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2012 Sep;308(10):998–1006.
  23. Gale CP, Allan V, Cattle BA, Hall AS, West RM, Timmis A, et al. Trends in

## BIBLIOGRAFÍA

- hospital treatments, including revascularisation, following acute myocardial infarction, 2003-2010: a multilevel and relative survival analysis for the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research (NICOR). *Heart*. 2014 Apr;100(7):582–9.
24. Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J, Kaifoszova Z, Kala P, Di Mario C, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur Heart J*. 2014 Aug;35(29):1957–70.
25. Pedersen F, Butrymovich V, Kelbæk H, Wachtell K, Helqvist S, Kastrup J, et al. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Nov;64(20):2101–8.
26. Fokkema ML, James SK, Albertsson P, Akerblom A, Calais F, Eriksson P, et al. Population trends in percutaneous coronary intervention: 20-year results from the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2013 Mar;61(12):1222–30.
27. Bertomeu V, Cequier Á, Bernal JL, Alfonso F, Anguita MP, Muñoz J, et al. In-hospital mortality due to acute myocardial infarction. relevance of type of hospital and care provided. RECALCAR study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013 Dec;66(12):935–42.
28. Brown TM, Deng L, Becker DJ, Bittner V, Levitan EB, Rosenson RS, et al. Trends in mortality and recurrent coronary heart disease events after an acute myocardial infarction among Medicare beneficiaries, 2001-2009. *Am Heart J*. 2015 Aug;170(2):249–55.
29. Piironen M, Ukkola O, Huikuri H, Havulinna AS, Koukkunen H, Mustonen J, et al. Trends in long-term prognosis after acute coronary syndrome. *Eur J Prev*

## BIBLIOGRAFÍA

- Cardiol. 2017 Feb;24(3):274–80.
30. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Socie. *Eur Heart J*. 2018 Jan;39(2):119–77.
  31. Rokos IC, French WJ, Koenig WJ, Stratton SJ, Nighswonger B, Strunk B, et al. Integration of pre-hospital electrocardiograms and ST-elevation myocardial infarction receiving center (SRC) networks: impact on Door-to-Balloon times across 10 independent regions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009 Apr;2(4):339–46.
  32. Tubaro M, Danchin N, Goldstein P, Filippatos G, Hasin Y, Heras M, et al. Pre-hospital treatment of STEMI patients. A scientific statement of the Working Group Acute Cardiac Care of the European Society of Cardiology. *Acute Card Care*. 2011 Jun;13(2):56–67.
  33. Lux RL. Basis and ECG measurement of global ventricular repolarization. *J Electrocardiol*. 2017;50(6):792–7.
  34. Klabunde RE. Cardiac electrophysiology: normal and ischemic ionic currents and the ECG. *Adv Physiol Educ*. 2017 Mar;41(1):29–37.
  35. Shaw RM, Rudy Y. Electrophysiologic effects of acute myocardial ischemia: a theoretical study of altered cell excitability and action potential duration. *Cardiovasc Res*. 1997 Aug;35(2):256–72.
  36. Fischer D. The Electrocardiogram. Lilly L, editor. *Pathophysiology of Heart Disease*. Philadelphia; 2016. 74–111 p.
  37. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DEJ, Chung MK, de Lemos JA, et

## BIBLIOGRAFÍA

- al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013 Jan;127(4):e362-425.
38. Nikus KC, Birnbaum Y. Symposium on electrocardiogram in myocardial ischemia and infarction. Vol. 42, *Journal of electrocardiology*. United States; 2009. p. 1–5.
39. Smith F. The ligation of coronary arteries with electrocardiographic study. *Arch Intern Med*. 1918;22(8).
40. Pardee H. An electrocardiographic sign of coronary artery obstruction. *Arch Intern Med*. 1920;(244).
41. Birnbaum Y, Drew BJ. The electrocardiogram in ST elevation acute myocardial infarction: correlation with coronary anatomy and prognosis. *Postgrad Med J*. 2003 Sep;79(935):490–504.
42. Sclarovsky S. Upgrading the electrocardiogram in the 21st century. *J Electrocardiol*. 2009;42(1):35–8.
43. Wong CK, French JK, Aylward PE, Frey MJ, Adgey AA, White HD. Usefulness of the presenting electrocardiogram in predicting successful reperfusion with streptokinase in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1999 Jan;83(2):164–8.
44. Wong C, French JK, Zambanini A, Andrews J, Aylward PE, Adgey AA, et al. Relation of pathologic Q waves at presentation and time to streptokinase therapy with early changes in infarct-related artery flow and ventricular wall motion. *Am J Cardiol*. 2001 Sep;88(5):558–61.



## BIBLIOGRAFÍA

45. Wong C-K, French JK, Andrews J, Frey MJ, Adgey AAJ, Aylward PE, et al. Usefulness of the presenting electrocardiogram in predicting myocardial salvage with thrombolytic therapy in patients with a first acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2002 Mar;23(5):399–404.
46. Wong C-K, French JK, Krucoff MW, Gao W, Aylward PE, White HD. Slowed ST segment recovery despite early infarct artery patency in patients with Q waves at presentation with a first acute myocardial infarction. Implications of initial Q waves on myocyte reperfusion. *Eur Heart J.* 2002 Sep;23(18):1449–55.
47. Wong C-K, Gao W, Raffel OC, French JK, Stewart RA, White HD. Initial Q waves accompanying ST-segment elevation at presentation of acute myocardial infarction and 30-day mortality in patients given streptokinase therapy: an analysis from HERO-2. *Lancet (London, England).* 2006 Jun;367(9528):2061–7.
48. Andrews J, French JK, Manda SO, White HD. New Q waves on the presenting electrocardiogram independently predict increased cardiac mortality following a first ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2000 Apr;21(8):647–53.
49. Wong C-K, Herbison P. Initial Q waves and outcome after reperfusion therapy in patients with ST elevation acute myocardial infarction: a systematic review. *Int J Cardiol.* 2011 May;148(3):305–8.
50. McDonald MA, Fu Y, Zeymer U, Wagner G, Goodman SG, Ross A, et al. Adverse outcomes in fibrinolytic-based facilitated percutaneous coronary intervention: insights from the ASSENT-4 PCI electrocardiographic substudy. *Eur Heart J.* 2008 Apr;29(7):871–9.
51. Armstrong PW, Fu Y, Westerhout CM, Hudson MP, Mahaffey KW, White HD, et al. Baseline Q-wave surpasses time from symptom onset as a prognostic

## BIBLIOGRAFÍA

- marker in ST-segment elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Apr;53(17):1503–9.
52. Koivula K, Nikus K, Viikila J, Lilleberg J, Huhtala H, Birnbaum Y, et al. Comparison of the prognostic role of Q waves and inverted T waves in the presenting ECG of STEMI patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2019 Jan;24(1):e12585.
53. Hayiroglu MI, Uzun AO, Keskin M, Borklu EB, Turkkan C, Tekkesin AI, et al. Which admission electrocardiographic parameter is more powerful predictor of no-reflow in patients with acute anterior myocardial infarction who underwent primary percutaneous intervention? *J Electrocardiol.* 2018 Mar;51(2):203–9.
54. Hayiroglu MI, Uzun AO, Keskin M, Borklu EB, Tekkesin AI, Turkkan C, et al. A simple independent prognostic electrocardiography parameter in first acute anterior myocardial infarction; Precordial total Q wave/precordial total R wave. *J Electrocardiol.* 2018 Jan;51(1):38–45.
55. Kumar S, Hsieh C, Sivagangabalan G, Chan H, Ryding ADS, Narayan A, et al. Prognostic impact of Q waves on presentation and ST resolution in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2009 Sep;104(6):780–5.
56. Siha H, Das D, Fu Y, Zheng Y, Westerhout CM, Storey RF, et al. Baseline Q waves as a prognostic modulator in patients with ST-segment elevation: insights from the PLATO trial. *C Can Med Assoc J = J l'Association medicale Can.* 2012 Jul;184(10):1135–42.
57. Meloni L, Marchetti MF, Cacace C, Congia M, Scotto R, Caddeo P, et al.

## BIBLIOGRAFÍA

- Prognosis and first diagnostic ECG in STEMI patients referred to the emergency medical system for primary PCI. *J Electrocardiol.* 2018;51(6):1131–4.
58. Delewi R, Ijff G, van de Hoef TP, Hirsch A, Robbers LF, Nijveldt R, et al. Pathological Q waves in myocardial infarction in patients treated by primary PCI. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013 Mar;6(3):324–31.
59. Tsai T-H, Sun C-K, Chung W-J, Lin Y-C, Leu S, Hussein H, et al. Prognostic value of R-wave voltage in patients with anterior wall ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Int Heart J.* 2010;51(5):325–30.
60. Strauss DG, Selvester RH. The QRS complex--a biomarker that “images” the heart: QRS scores to quantify myocardial scar in the presence of normal and abnormal ventricular conduction. *J Electrocardiol.* 2009;42(1):85–96.
61. Selvester RH, Wagner GS, Hindman NB. The Selvester QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. The development and application of the system. *Arch Intern Med.* 1985 Oct;145(10):1877–81.
62. Vervaat FE, Bouwmeester S, van Hellemond IEG, Wagner GS, Gorgels APM. Consideration of QRS complex in addition to ST-segment abnormalities in the estimation of the “risk region” during acute anterior or inferior myocardial infarction. *J Electrocardiol.* 2014;47(4):535–9.
63. Liu Q, Zhang Y, Zhang P, Zhang J, Cao X, He S, et al. Both baseline Selvester QRS score and change in QRS score predict prognosis in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis.* 2020 Mar;
64. Maden O, Kaçmaz F, Selçuk MT, Selçuk H, Alyan O, Aksu T, et al. Relation of

## BIBLIOGRAFÍA

- admission QRS duration with development of angiographic no-reflow in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous interventions. *J Electrocardiol.* 2008;41(1):72–7.
65. Birnbaum GD, Birnbaum I, Birnbaum Y. Twenty years of ECG grading of the severity of ischemia. *J Electrocardiol.* 2014;47(4):546–55.
66. Birnbaum Y, Sclarovsky S. The grades of ischemia on the presenting electrocardiogram of patients with ST elevation acute myocardial infarction. *J Electrocardiol.* 2001;34 Suppl:17–26.
67. Elmberg V, Almer J, Pahlm O, Wagner GS, Engblom H, Ringborn M. A 12-lead ECG-method for quantifying ischemia-induced QRS prolongation to estimate the severity of the acute myocardial event. *J Electrocardiol.* 2016;49(3):272–7.
68. Hathaway WR, Peterson ED, Wagner GS, Granger CB, Zabel KM, Pieper KS, et al. Prognostic significance of the initial electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries. *JAMA.* 1998 Feb;279(5):387–91.
69. Pudil R, Feinberg MS, Hod H, Boyko V, Mandelzweig L, Behar S. The prognostic significance of intermediate QRS prolongation in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2001 May;78(3):233–9.
70. Newby KH, Pisanó E, Krucoff MW, Green C, Natale A. Incidence and clinical relevance of the occurrence of bundle-branch block in patients treated with thrombolytic therapy. *Circulation.* 1996 Nov;94(10):2424–8.
71. Jiménez-Candil J, Cruz González I, Martín F, Pabón P, León V, Hernández J, et al. Relationship between QRS duration and prognosis in non-ST-segment

## BIBLIOGRAFÍA

- elevation acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2008 May;126(2):196–203.
72. Greve AM, Gerdtts E, Boman K, Gohlke-Baerwolf C, Rossebø AB, Devereux RB, et al. Impact of QRS duration and morphology on the risk of sudden cardiac death in asymptomatic patients with aortic stenosis: the SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Mar;59(13):1142–9.
73. Hansen R, Frydland M, Møller-Helgestad OK, Lindholm MG, Jensen LO, Holmvang L, et al. Association between QRS duration on prehospital ECG and mortality in patients with suspected STEMI. *Int J Cardiol.* 2017 Dec;249:55–60.
74. Lown MT, Munyombwe T, Harrison W, West RM, Hall CA, Morrell C, et al. Association of frontal QRS-T angle--age risk score on admission electrocardiogram with mortality in patients admitted with an acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2012 Feb;109(3):307–13.
75. Raposeiras-Roubín S, Virgós-Lamela A, Bouzas-Cruz N, López-López A, Castiñeira-Busto M, Fernández-Garda R, et al. Usefulness of the QRS-T angle to improve long-term risk stratification of patients with acute myocardial infarction and depressed left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2014 Apr;113(8):1312–9.
76. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Gui. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* 2003 Oct;16(10):1091–110.

## BIBLIOGRAFÍA

77. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2004 Oct;17(10):1086–119.
78. Evangelista A, Flachskampf F, Lancellotti P, Badano L, Aguilar R, Monaghan M, et al. European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies. *Eur J Echocardiogr J Work Gr Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. 2008 Jul;9(4):438–48.
79. Popescu BA, Andrade MJ, Badano LP, Fox KF, Flachskampf FA, Lancellotti P, et al. European Association of Echocardiography recommendations for training, competence, and quality improvement in echocardiography. *Eur J Echocardiogr J Work Gr Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. 2009 Dec;10(8):893–905.
80. Neskovic AN, Hagendorff A, Lancellotti P, Guarracino F, Varga A, Cosyns B, et al. Emergency echocardiography: the European Association of Cardiovascular Imaging recommendations. *Eur Hear journal Cardiovasc Imaging*. 2013 Jan;14(1):1–11.
81. Søholm H, Lønborg J, Andersen MJ, Vejstrup N, Engstrøm T, Møller JE, et al. Repeated echocardiography after first ever ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention--is it necessary? *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care*. 2015 Dec;4(6):528–36.
82. Korup E, Køber L, Torp-Pedersen C, Toft E. Prognostic usefulness of repeated echocardiographic evaluation after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. TRAndolapril Cardiac Evaluation. *Am J Cardiol*. 1999 Jun;83(11):1559–

## BIBLIOGRAFÍA

- 62, A7.
83. St John Sutton M, Pfeffer MA, Plappert T, Rouleau JL, Moyé LA, Dagenais GR, et al. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. *Circulation*. 1994 Jan;89(1):68–75.
  84. Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, Paiva SAR, Zornoff LAM. Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. *Arq Bras Cardiol*. 2016 Jan;106(1):62–9.
  85. Tomoaia R, Beyer RS, Simu G, Serban AM, Pop D. Understanding the role of echocardiography in remodeling after acute myocardial infarction and development of heart failure with preserved ejection fraction. *Med Ultrason*. 2019 Feb;21(1):69–76.
  86. El Aidi H, Adams A, Moons KGM, Den Ruijter HM, Mali WPTM, Doevendans PA, et al. Cardiac magnetic resonance imaging findings and the risk of cardiovascular events in patients with recent myocardial infarction or suspected or known coronary artery disease: a systematic review of prognostic studies. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Mar;63(11):1031–45.
  87. Reindl M, Reinstadler SJ, Tiller C, Kofler M, Theurl M, Klier N, et al. ACEF score adapted to ST-elevation myocardial infarction patients: The ACEF-STEMI score. *Int J Cardiol*. 2018 Aug;264:18–24.
  88. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Hear journal Cardiovasc*

## BIBLIOGRAFÍA

- Imaging. 2015 Mar;16(3):233–70.
89. San Román JA, Candell-Riera J, Arnold R, Sánchez PL, Agudé-Bruix S, Bermejo J, et al. Quantitative analysis of left ventricular function as a tool in clinical research. Theoretical basis and methodology. *Rev Esp Cardiol*. 2009 May;62(5):535–51.
  90. Schwaiger JP, Reinstadler SJ, Tiller C, Holzknacht M, Reindl M, Mayr A, et al. Baseline LV ejection fraction by cardiac magnetic resonance and 2D echocardiography after ST-elevation myocardial infarction - influence of infarct location and prognostic impact. *Eur Radiol*. 2020 Jan;30(1):663–71.
  91. Ruddox V, Mathisen M, Bækkevar M, Aune E, Edvardsen T, Otterstad JE. Is 3D echocardiography superior to 2D echocardiography in general practice? A systematic review of studies published between 2007 and 2012. *Int J Cardiol*. 2013 Sep;168(2):1306–15.
  92. Jacobs LD, Salgo IS, Goonewardena S, Weinert L, Coon P, Bardo D, et al. Rapid online quantification of left ventricular volume from real-time three-dimensional echocardiographic data. *Eur Heart J*. 2006 Feb;27(4):460–8.
  93. Caselli S, Canali E, Foschi ML, Santini D, Di Angelantonio E, Pandian NG, et al. Long-term prognostic significance of three-dimensional echocardiographic parameters of the left ventricle and left atrium. *Eur J Echocardiogr J Work Gr Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. 2010 Apr;11(3):250–6.
  94. Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Tuñón J, Muñoz-García B, Madrigal-Matute J, Moreno JA, et al. Biomarkers in cardiovascular medicine. *Rev Esp Cardiol*. 2009 Jun;62(6):677–88.
  95. Richards AM. New biomarkers in heart failure: applications in diagnosis,



## BIBLIOGRAFÍA

- prognosis and guidance of therapy. Vol. 63, Revista española de cardiología. Spain; 2010. p. 635–9.
96. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation*. 2006 May;113(19):2335–62.
  97. Gutiérrez-Landaluce C, Aceña Á, Pello A, Martínez-Milla J, González-Lorenzo Ó, Tarín N, et al. Parathormone levels add prognostic ability to N-terminal pro-brain natriuretic peptide in stable coronary patients. *ESC Hear Fail*. 2021 Aug;8(4):2713–22.
  98. Fujii H, Joki N. Mineral metabolism and cardiovascular disease in CKD. *Clin Exp Nephrol*. 2017 Mar;21(Suppl 1):53–63.
  99. González-Parra E, Aceña Á, Lorenzo Ó, Tarín N, González-Casaus ML, Cristóbal C, et al. Important abnormalities of bone mineral metabolism are present in patients with coronary artery disease with a mild decrease of the estimated glomerular filtration rate. *J Bone Miner Metab*. 2016 Sep;34(5):587–98.
  100. Rodríguez M, López I, Muñoz J, Aguilera-Tejero E, Almaden Y. FGF23 and mineral metabolism, implications in CKD-MBD. Vol. 32, *Nefrología: publicación oficial de la Sociedad Española Nefrología*. Spain; 2012. p. 275–8.
  101. Parker BD, Schurgers LJ, Brandenburg VM, Christenson RH, Vermeer C, Ketteler M, et al. The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix Gla protein with mortality in coronary artery disease: the Heart and Soul Study. *Ann Intern Med*. 2010 May;152(10):640–8.
  102. Kestenbaum B, Katz R, de Boer I, Hoofnagle A, Sarnak MJ, Shlipak MG, et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults.

## BIBLIOGRAFÍA

- J Am Coll Cardiol. 2011 Sep;58(14):1433–41.
103. Aceña Á, Pello AM, Carda R, Lorenzo Ó, Gonzalez-Casaus ML, Blanco-Colio LM, et al. Parathormone Levels Are Independently Associated with the Presence of Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Coronary Artery Disease. *J Nutr Health Aging*. 2016;20(6):659–64.
  104. Taylor EN, Curhan GC, Forman JP. Parathyroid hormone and the risk of incident hypertension. *J Hypertens*. 2008 Jul;26(7):1390–4.
  105. Lavie CJ, Lee JH, Milani R V. Vitamin D and cardiovascular disease will it live up to its hype? *J Am Coll Cardiol*. 2011 Oct;58(15):1547–56.
  106. Bodyak N, Ayus JC, Achinger S, Shivalingappa V, Ke Q, Chen Y-S, et al. Activated vitamin D attenuates left ventricular abnormalities induced by dietary sodium in Dahl salt-sensitive animals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Oct;104(43):16810–5.
  107. Tunon J, Cristobal C, Tarin N, Acena A, Gonzalez-Casaus ML, Huelmos A, et al. Coexistence of low vitamin D and high fibroblast growth factor-23 plasma levels predicts an adverse outcome in patients with coronary artery disease. *PLoS One*. 2014;9(4):e95402.
  108. Aceña A, Franco-Peláez JA, Gutierrez-Landaluce C, Pello AM, Cristóbal C, Tarín N, et al. Sun exposure influences the prognostic power of components of mineral metabolism in patients with coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017 Sep;27(9):762–7.
  109. Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 2002 Jan;53(1):31–47.
  110. Roubille F, Cayla G, Picot M-C, Pradet V, Massin F, Gervasoni R, et al. [C-

## BIBLIOGRAFÍA

- reactive protein (CRP) after revascularized STEMI: is CRP a prognostic factor?].  
La Rev Med interne. 2008 Nov;29(11):868–74.
111. Akodad M, Sicard P, Fauconnier J, Roubille F. Colchicine and myocardial infarction: A review. Arch Cardiovasc Dis. 2020 Oct;113(10):652–9.
  112. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med. 1997 Apr;336(14):973–9.
  113. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021 Sep;42(34):3227–337.
  114. Lin JS, Evans C V, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional Risk Factors in Cardiovascular Disease Risk Assessment: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2018 Jul;320(3):281–97.
  115. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AMJ, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. 2008 Nov;359(21):2195–207.
  116. Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy. Int J Cardiol. 2013 Oct;168(6):5126–34.
  117. Ridker PM, Libby P, MacFadyen JG, Thuren T, Ballantyne C, Fonseca F, et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). Eur Heart J. 2018

## BIBLIOGRAFÍA

- Oct;39(38):3499–507.
118. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003 Oct;108(14):1664–72.
  119. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001 Oct;345(14):1014–21.
  120. Talwar S, Squire IB, Downie PF, McCullough AM, Campton MC, Davies JE, et al. Profile of plasma N-terminal proBNP following acute myocardial infarction; correlation with left ventricular systolic dysfunction. *Eur Heart J*. 2000 Sep;21(18):1514–21.
  121. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1993 Jul;88(1):82–91.
  122. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 1998 May;97(19):1921–9.
  123. Omland T, de Lemos JA. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptides in stable and unstable ischemic heart disease. *Am J Cardiol*. 2008 Feb;101(3A):61–6.
  124. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with

## BIBLIOGRAFÍA

- unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries . *Circulation*. 2003 Jul;108(3):275–81.
125. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021 Apr;42(14):1289–367.
126. Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V, Lantelme N-H, White HD. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004 Nov;110(20):3206–12.
127. Radosavljevic-Radovanovic M, Radovanovic N, Vasiljevic Z, Marinkovic J, Mitrovic P, Mrdovic I, et al. Usefulness of NT-proBNP in the Follow-Up of Patients after Myocardial Infarction. *J Med Biochem*. 2016 Apr;35(2):158–65.
128. Kleczynski P, Legutko J, Rakowski T, Dziewierz A, Siudak Z, Zdzienicka J, et al. Predictive utility of NT-pro BNP for infarct size and left ventricle function after acute myocardial infarction in long-term follow-up. *Dis Markers*. 2013;34(3):199–204.
129. Basit H, Huecker MR. Myocardial Infarction Serum Markers. In *Treasure Island (FL)*; 2021.
130. Welsh P, Preiss D, Hayward C, Shah AS V, McAllister D, Briggs A, et al. Cardiac Troponin T and Troponin I in the General Population. *Circulation*. 2019 Jun;139(24):2754–64.
131. Welsh P, Preiss D, Shah AS V, McAllister D, Briggs A, Boachie C, et al. Comparison between High-Sensitivity Cardiac Troponin T and Cardiac Troponin I in a Large General Population Cohort. *Clin Chem*. 2018 Nov;64(11):1607–16.

## BIBLIOGRAFÍA

132. Jansen H, Jaensch A, Schottker B, Dallmeier D, Schmucker R, Brenner H, et al. Repeat Measurements of High Sensitivity Troponins for the Prediction of Recurrent Cardiovascular Events in Patients With Established Coronary Heart Disease: An Analysis From the KAROLA Study. *J Am Heart Assoc.* 2019 Jun;8(12):e011882.
133. Koenig W, Breitling LP, Hahmann H, Wüsten B, Brenner H, Rothenbacher D. Cardiac troponin T measured by a high-sensitivity assay predicts recurrent cardiovascular events in stable coronary heart disease patients with 8-year follow-up. *Clin Chem.* 2012 Aug;58(8):1215–24.
134. Omland T, Pfeffer MA, Solomon SD, de Lemos JA, Røsjø H, Šaltytė Benth J, et al. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Mar;61(12):1240–9.
135. Willeit P, Welsh P, Evans JDW, Tschiderer L, Boachie C, Jukema JW, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin Concentration and Risk of First-Ever Cardiovascular Outcomes in 154,052 Participants. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Aug;70(5):558–68.
136. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* [Internet]. 2018 Sep 1;39(33):3021–104. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
137. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019

## BIBLIOGRAFÍA

- ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Associ. *Eur Heart J* [Internet]. 2020 Jan 7;41(2):255–323. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
138. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, et al. Clinical implications of the “no reflow” phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation*. 1996 Jan;93(2):223–8.
139. Ndrepepa G, Mehilli J, Martinoff S, Schwaiger M, Schömig A, Kastrati A. Evolution of left ventricular ejection fraction and its relationship to infarct size after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jul;50(2):149–56.
140. Chew DS, Heikki H, Schmidt G, Kavanagh KM, Dommasch M, Bloch Thomsen PE, et al. Change in Left Ventricular Ejection Fraction Following First Myocardial Infarction and Outcome. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018 May;4(5):672–82.
141. Shah M, Maludum O, Bhalla V, De Venecia TA, Patil S, Curet K, et al. QRS duration and left ventricular ejection fraction (LVEF) in non-ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI). *Int J Cardiol*. 2016 Oct;221:524–8.
142. Almer J, Jennings RB, Maan AC, Ringborn M, Maynard C, Pahlm O, et al. Ischemic QRS prolongation as a biomarker of severe myocardial ischemia. *J Electrocardiol*. 2016;49(2):139–47.
143. Khoshnood A, Carlsson M, Akbarzadeh M, Bhiladvala P, Roijer A, Nordlund D, et al. Effect of oxygen therapy on myocardial salvage in ST elevation myocardial

## BIBLIOGRAFÍA

- infarction: the randomized SOCCER trial. *Eur J Emerg Med Off J Eur Soc Emerg Med.* 2018 Apr;25(2):78–84.
144. Almer J, Elmberg V, Bränsvik J, Nordlund D, Khoshnood A, Ringborn M, et al. Ischemic QRS prolongation as a biomarker of myocardial injury in STEMI patients. *Ann noninvasive Electrocardiol Off J Int Soc Holter Noninvasive Electrocardiology, Inc.* 2019 Jan;24(1):e12601.
145. Maludum O, Nwakile C, Mezue K, Shah M, Purushottam B, Morris DL, et al. QRS duration predicts left ventricular systolic function following ST elevation myocardial infarction. Vol. 207, *International journal of cardiology.* Netherlands; 2016. p. 300–2.
146. Lindahl B, Lindbäck J, Jernberg T, Johnston N, Stridsberg M, Venge P, et al. Serial analyses of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a Fragmin and fast Revascularisation during In Stability in Coronary artery disease (FRISC)-II substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Feb;45(4):533–41.
147. Roig Minguell E. [Clinical use of markers of neurohormonal activation in heart failure]. *Rev Esp Cardiol.* 2004 Apr;57(4):347–56.
148. Bayés-Genís A. [The circulating NTproBNP level, a new biomarker for the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath]. Vol. 58, *Revista española de cardiología.* Spain; 2005. p. 1142–4.
149. Ferreira JP, Bauters C, Eschalier R, Lamiral Z, Fay R, Huttin O, et al. Echocardiographic diastolic function evolution in patients with an anterior Q-wave myocardial infarction: insights from the REVE-2 study. *ESC Hear Fail.* 2019 Feb;6(1):70–9.



## BIBLIOGRAFÍA

150. He P-C, Duan C-Y, Liu Y-H, Wei X-B, Lin S-G. N-terminal pro-brain natriuretic peptide improves the C-ACS risk score prediction of clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016 Dec;16(1):255.
151. Tunon J, Blanco-Colio L, Cristobal C, Tarin N, Higuera J, Huelmos A, et al. Usefulness of a combination of monocyte chemoattractant protein-1, galectin-3, and N-terminal probrain natriuretic peptide to predict cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2014 Feb;113(3):434–40.
152. Tuñón J, Blanco-Colio L, Cristóbal C, Tarín N, Higuera J, Huelmos A, et al. Usefulness of a combination of monocyte chemoattractant protein-1, galectin-3, and N-terminal probrain natriuretic peptide to predict cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2014 Feb;113(3):434–40.
153. White HD, Tonkin A, Simes J, Stewart R, Mann K, Thompson P, et al. Association of contemporary sensitive troponin I levels at baseline and change at 1 year with long-term coronary events following myocardial infarction or unstable angina: results from the LIPID Study (Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischaemic. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Feb;63(4):345–54.
154. Castro LT de, Santos I de S, Goulart AC, Pereira A da C, Staniak HL, Bittencourt MS, et al. Elevated High-Sensitivity Troponin I in the Stabilized Phase after an Acute Coronary Syndrome Predicts All-Cause and Cardiovascular Mortality in a Highly Admixed Population: A 7-Year Cohort. *Arq Bras Cardiol.* 2019 Mar;112(3):230–7.
155. van Ballegooijen AJ, Reinders I, Visser M, Brouwer IA. Parathyroid hormone and cardiovascular disease events: A systematic review and meta-analysis of

## BIBLIOGRAFÍA

- prospective studies. *Am Heart J.* 2013 May;165(5):655–64, 664.e1-5.
156. Rotmensch HH, Meytes I, Terdiman R, Laniado S. Incidence and significance of the low-voltage electrocardiogram in acute myocardial infarction. *Chest.* 1977 Jun;71(6):708–11.
157. Fox KM, Tomlinson IW, Meek DR, Portal RW, Aber CP. Low voltage electrocardiogram after acute myocardial infarction. *Br Heart J.* 1975 Jul;37(7):748–51.
158. Tan NS, Goodman SG, Yan RT, Tan MK, Fox KAA, Gore JM, et al. Prognostic significance of low QRS voltage on the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol.* 2015;190:34–9.
159. Kobayashi A, Misumida N, Aoi S, Kanei Y. Low QRS Voltage on Presenting Electrocardiogram Predicts Multi-vessel Disease in Anterior ST-segment Elevation Myocardial Infarction. *J Electrocardiol.* 2017;50(6):870–5.
160. de Framond Y, Schaaf M, Pichot-Lamoureux S, Range G, Dubreuil O, Angoulvant D, et al. Regression of Q waves and clinical outcomes following primary PCI in anterior STEMI. *J Electrocardiol.* 2019 Oct;

## 12 ANEXO I: Consentimiento informado



### CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

#### Estudio BACS & BAMI

Yo, (nombre y apellidos) \_\_\_\_\_

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio y la he comprendido
- He hablado con: (nombre del investigador) \_\_\_\_\_

- ❖ Comprendo que mi participación es voluntaria
- ❖ Comprendo que puedo retirarme del estudio
  - 1) Cuando quiera
  - 2) Sin tener que dar explicaciones
  - 3) Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

En Madrid, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Fdo: \_\_\_\_\_

El paciente

Fdo: \_\_\_\_\_

El investigador



## INFORMACIÓN AL PACIENTE

El tratamiento de las enfermedades del corazón ha mejorado mucho en los últimos años. Sin embargo, las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la primera causa de muerte en nuestra sociedad. Esto quiere decir que es muy importante poder detectar qué pacientes tienen riesgo de desarrollar un infarto antes de que éste se presente. Aunque se están haciendo grandes esfuerzos en esta área, la Medicina actual no es capaz de predecir qué personas lo van a padecer.

Para tratar de resolver este problema, investigadores de la Fundación Jiménez Díaz-Capio, la Fundación Hospital de Alcorcón, el Hospital de Fuenlabrada, el Hospital de Móstoles y la Clínica Puerta de Hierro hemos organizado el Estudio titulado: **“BACS & BAMI”** (*Biomarkers in Acute Coronary syndrome & Biomarkers in Acute Myocardial Infarction*). Va a consistir en analizar los niveles de determinadas moléculas en la sangre de pacientes que, como usted, han sufrido un episodio de infarto agudo de miocardio o de angina inestable. Además, vamos a seguir la evolución de los pacientes posteriormente mediante una última visita. El objetivo del estudio es determinar si los que vuelven a tener problemas cardiovasculares presentan alguna anomalía en los niveles de las moléculas estudiadas que los diferencie de los que permanecen estables. Si esto fuera así, en el futuro podríamos distinguir los pacientes que tienen mayor riesgo de sufrir nuevos eventos cardiovasculares para hacerles un seguimiento más estrecho y emplear en ellos tratamientos más intensivos para disminuir este riesgo.

Este estudio está financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias, la Fundación Española del Corazón, y la Comunidad Autónoma de Madrid. La explotación de los resultados obtenidos no producirá beneficio económico a los investigadores.

La participación de los pacientes en este estudio es voluntaria, y tienen el derecho a negarse a hacerlo si así lo estiman oportuno, sabiendo que esta negativa no afectará a su derecho a recibir el tratamiento más adecuado para su enfermedad. La participación de un paciente consistirá en: 1) consentir que se le extraigan unos 30 cc de sangre durante su ingreso; 2) ser visto en consulta a los 6 meses del alta, momento en el que se extraerán otros 30 cc de sangre para el estudio y 3) ser visto una última vez en revisión; en esta ocasión ya no habrá extracción de sangre para el estudio. Por tanto, la participación en este estudio no conlleva riesgo alguno para el paciente.

Debe quedar claro que queda garantizada la confidencialidad de los datos de cada paciente. El nombre y apellidos solo figurarán en un cuestionario que será conservado por el médico investigador del hospital que le ha atendido. A la compañía que haga el tratamiento estadístico de los datos solo se le facilitarán las iniciales del paciente, que será identificado por un código numérico. De igual modo, los tubos conteniendo el plasma sanguíneo que se almacene se identificarán mediante las iniciales del paciente, un código y la fecha de extracción. Estas muestras serán manejadas por enfermeras, técnicos de laboratorio e investigadores, y se mantendrán almacenadas a  $-80^{\circ}\text{C}$  en un congelador destinado a este efecto.


## 14 ANEXO III: Publicaciones a las que ha dado lugar esta tesis doctoral

Received: 23 May 2020 | Revised: 19 June 2020 | Accepted: 27 June 2020  
DOI: 10.1111/anec.12791

ORIGINAL ARTICLE

WILEY

### Prognostic value of initial QRS analysis in anterior STEMI: Correlation with left ventricular systolic dysfunction, serum biomarkers, and cardiac outcomes

Marta López-Castillo MD<sup>1</sup>  | Álvaro Aceña PhD<sup>1</sup> | Ana M. Pello-Lázaro PhD<sup>1</sup> | Vanessa Viegas MD<sup>2</sup> | Beatriz Merchán Muñoz MD<sup>3</sup> | Rocío Carda PhD<sup>1</sup> | Juan Franco-Peláez PhD<sup>1</sup> | María Luisa Martín-Mariscal MD<sup>4</sup> | Sem Briongos-Figuero MD<sup>5</sup> | Jose Tuñón PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiology, IIS-Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain

<sup>2</sup>Department of Urology, Hospital La Princesa, Madrid, Spain

<sup>3</sup>Department of Hematology, Hospital de Guadalajara, Guadalajara, Spain

<sup>4</sup>Department of Cardiology, Hospital Rüber Juan Bravo, Madrid, Spain

<sup>5</sup>Department of Cardiology, Hospital Infanta Leonor, Madrid, Spain

#### Correspondence

Marta López Castillo, MD, Department of Cardiology, Fundación Jiménez Díaz, Avenida Reyes Católicos 2, 28040 Madrid, Spain.  
Email: marta.lcastillo@fjd.es

#### Abstract

**Background:** The presence of pathologic Q waves on admission electrocardiogram (ECG) in patients with anterior ST-elevated myocardial infarction (STEMI) has been related to adverse cardiac outcomes. Our study evaluates the prognostic value of QRS complex and Q waves in patients with STEMI undergoing percutaneous coronary intervention.

**Methods:** We prospectively analyzed the specific characteristics of QRS complex and pathologic Q waves on admission and on discharge ECG in 144 patients hospitalized for anterior STEMI. We correlated these findings with the development of left ventricular systolic dysfunction (LVSD), appearance of heart failure (HF) or death during follow-up, and levels of several biomarkers obtained 6 months after the index event.

**Results:** Multivariate logistic regression analysis showed that QRS width (odds ratios [OR] 1.05,  $p = .001$ ) on admission ECG and the sum of Q-wave depth (OR 1.06,  $p = .002$ ) on discharge ECG were independent predictors of LVSD development. Moreover, QRS width on admission ECG was related to an increased risk of HF or death (OR 1.03,  $p = .026$ ). Regarding biomarkers, QRS width on admission ECG revealed a statistically significant relationship with the levels of NT-pro-BNP at 6 months (0.29,  $p = .004$ ); the sum of Q-wave depth (0.27,  $p = .012$ ) and width (0.25,  $p = .021$ ) on admission ECG was related to the higher levels of hs-cTnI; the sum of the voltages in precordial leads both on admission ECG ( $-0.26$ ,  $p = .011$ ) and discharge ECG (0.24,  $p = .046$ ) was related to the lower levels of parathormone.

**Conclusions:** Assessment of QRS complex width and pathologic Q waves on admission and discharge ECGs aids in predicting long-term prognosis in patients with STEMI.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.  
© 2020 The Authors. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* published by Wiley Periodicals LLC

*Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2020;00:e12791.  
<https://doi.org/10.1111/anec.12791>

[wileyonlinelibrary.com/journal/anec](http://wileyonlinelibrary.com/journal/anec) | 1 of 8

## KEYWORDS

electrocardiogram, myocardial infarction, Q waves, QRS complex, systolic dysfunction

## 1 | INTRODUCTION

The electrocardiogram (ECG) is an important tool for managing patients with suspected myocardial infarction (MI). As it is simple, cost-effective, and fast to use, great effort has been made to study its components for possible use in assessing the prognosis of patients with MI. The presence of pathologic Q waves on the first ECG usually predicts a poor prognosis, as this finding is related to myocardial necrosis (Thygesen et al., 2019) and cardiac mortality in patients undergoing fibrinolysis (Andrews, French, Manda, & White, 2000; Bar et al., 1987; Wong et al., 2006) or percutaneous coronary intervention (PCI) (Armstrong et al., 2009) (de Framond et al., 2019) (Koivula et al., 2019). Clinical outcomes such as heart failure (HF) and repeat revascularization have also been consistently related to the presence of Q waves on presentation, regardless of infarct location, adequacy of ST resolution, or early presentation (Kumar et al., 2009). Recent publications have focused on the presence of Q waves or Q/R wave relation on admission ECG (Hayiroglu, Uzun, Keskin, Borklu, Tekkesin, et al., 2018); to date, however, the characteristics of these pathologic Q waves have not been subjected to analysis. Serum biomarkers such as N-terminal pro-b-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) and high-sensitivity cardiac troponin I (hs-cTnI) have also been found to be predictors of cardiac outcomes after MI (Radosavljevic-Radovanovic et al., 2016) (Jansen et al., 2019). However, the relationship between serum biomarkers associated with left ventricular systolic dysfunction (LVSD) or HF on the one hand and ECG parameters on the other hand is currently unexplored. In the present study, we analyze the prognostic value of specific characteristics of QRS complex and pathologic Q waves observed on the ECG of patients with anterior ST-elevated myocardial infarction (STEMI) undergoing PCI.

## 2 | METHODS

### 2.1 | Background and study design

This study was performed within the framework of the BACS & BAMl Project (Biomarkers in Acute Coronary Syndrome & Biomarkers in Acute Myocardial Infarction), and all data have been obtained from the project database.

The BACS and BAMl studies included patients admitted to five hospitals in Madrid with either non-ST-elevation acute coronary syndrome or STEMI. Inclusion criteria have been defined previously (Tuñón, Blanco-Colio, et al., 2014). Exclusion criteria were as follows: age over 85 years, coexistence of other significant cardiac disorders except left ventricular hypertrophy secondary to hypertension, coexistence of any illness or toxic habits that could limit patient

survival, impossibility to perform revascularization when indicated, and subjects to whom follow-up was not possible. In order to avoid variability of findings due to an excessive heterogeneity in the intervals between the acute event and blood extraction, the investigators agreed to exclude patients that were not clinically stable the sixth day after the index event. Once patients were stable, a second plasma sample was obtained between 6 and 12 months after hospital admission.

Between July 2006 and June 2014, 2,740 patients were discharged from the study hospitals with a diagnosis of non-ST-elevation acute coronary syndrome or STEMI. For this analysis, we selected only those patients suffering from anterior wall STEMI hospitalized in either the Fundación Jiménez Díaz Hospital or Puerta de Hierro Hospital. STEMI was defined as chest discomfort or other symptoms suggestive of ischemia lasting at least 20 min and ST-segment elevation in at least two contiguous leads associated with a rise in myocardial injury biomarkers. Anterior STEMI was defined as ST-segment elevation in two contiguous leads between V<sub>2</sub> and V<sub>5</sub>. Patients with left bundle branch block were excluded from the study to avoid possible confounders in Q-wave assessment.

### 2.2 | Study protocol

Patients were included during the index admission due to an anterior STEMI event. During this hospitalization, several tests were performed following hospital's protocol, including an echocardiogram within first 12 hr after admission. Six to 12 months after the index event, a plasma sample was obtained including pro-BNP, galectin-3, hs-cTnI, fibroblast growth factor 23 (FGF-23), and parathormone (PTH). Laboratory analyses were carried out at the Clinical Biochemistry Laboratory at the IIS-Fundación Jiménez Díaz by investigators who were unaware of the clinical data. NT-pro-BNP was assessed by immunoassay (VITROS; Ortho Clinical Diagnostics Raritan), and Hs-cTnI was assessed by direct chemiluminescence (ADVIA Centaur; Siemens). FGF-23 was measured by an enzyme-linked immunosorbent assay that recognizes epitopes within the carboxyl-terminal portion of FGF-23 (Human FGF-23, C-Term; Immotopics Inc.), and intact PTH was analyzed by a second-generation automated chemiluminescent method (Elecsys 2010 Platform; Roche Diagnostics). Lipid, glucose, and creatinine levels were determined by standard methods (ADVIA 2400 Chemistry System; Siemens).

An echocardiogram was also performed 6 months after the ischemic event, and ejection fraction was assessed by an expert. At the end of the follow-up period, medical records were reviewed for cardiovascular (CV) events, and clinical status was confirmed through telephone contact.

### 2.3 | Electrocardiographic analysis

We analyzed the first ECG obtained upon presentation to the hospital (admission ECG) and the last ECG before discharge (discharge ECG). All ECGs were performed in the emergency department, the coronary care unit, or the cardiology ward and were filtered at 0.05–150 Hz, 10 mm/mV, and 25 mm/s paper speed. The analysis was performed by two observers using TraceMasterVue software (Philips Electronics) with the help of digital calipers and magnification. A third observer reviewed a subgroup of ECGs to calculate interobserver variability and improve the accuracy of the study. Measures were obtained using millimeters (mm) for voltage and milliseconds (ms) for duration.

The values analyzed included heart rate, rhythm, axis, P wave, PR interval, QRS complex, pathologic Q waves, ST segment, and T waves.

Pathologic Q waves were defined following the criteria found in the latest MI consensus document, the 4th Universal Definition of Myocardial Infarction, published in 2018 (Thygesen et al., 2019), that is, any Q wave in leads  $V_2$ – $V_3$   $> 0.02$  s or QS complex in leads  $V_2$ – $V_3$  and Q wave  $\geq 0.03$  s and  $\geq 1$  mm deep or QS complex in leads I, II, aVL, aVF, or  $V_4$ – $V_6$  in any two leads of a contiguous lead grouping (I, aVL;  $V_1$ – $V_6$ ; II, III, aVF). The presence of R wave  $> 0.04$  s in  $V_1$ – $V_2$  and  $R/S > 1$  with a concordant positive T wave in the absence of a conduction defect was considered to be a sign of basal MI; as a result, such findings were not recorded as pathological as we analyzed only patients with anterior MI. Q waves not meeting these criteria were not considered for the measurements.

Any pathologic Q wave was considered for the study analysis despite its location. The characteristics of QRS complex and pathologic Q waves assessed in our study were as follows: QRS width, the sum of precordial lead voltage, precordial lead minimum voltage, the sum of Q-wave depth, the sum of Q-wave width, mean Q-wave depth, mean Q-wave width, and the number of leads with Q waves.

### 2.4 | Study endpoints

The primary endpoint was the development of LVSD, defined as left ventricular ejection fraction (LVEF)  $\leq 40\%$ , 6 months after the index MI. The secondary endpoint was the composite of HF hospitalization or death, at the end of follow-up.

As exploratory, we evaluate the correlation with levels of various biomarkers obtained 6 months after the event, including NT-pro-BNP, FGF23, galectin-3, hs-cTnI, and PTH.

### 2.5 | Statistical analysis

Continuous variables were reported as mean  $\pm$  SD and categorical data as numbers or percentages. Continuous variables were compared using the Student *t* test when normally distributed, and the Mann-Whitney *U* test when not normally distributed. Categorical

variables were compared using the chi-square or the Fisher exact test when the conditions required for the former were not met. For paired comparisons, Student's *t* test was used for Gaussian variables, Wilcoxon nonparametric test for variables not in Gaussian distribution, and McNemar-Brooker test for categorical variables.

Logistic regression was used to determine the relationship between electrocardiographic parameters and the development of LVSD below 40% at 6 months. A linear regression analysis was performed to identify the relationship between electrocardiographic parameters and levels of different biomarkers. Finally, a Cox regression analysis was carried out in order to study the association between electrocardiographic parameters and the appearance of HF or death during follow-up.

After performing the appropriate univariate regression analysis (linear/logistic/Cox) for each study endpoint, a stepwise multivariable regression analysis was performed to search for variables predicting the study endpoints. All variables that returned a *p*-value  $< .10$  after univariate regression analysis were included. Data are expressed as odds ratios (ORs) or hazard ratios when appropriate, and 95% confidence intervals (CIs) are provided. Statistical analysis was performed from the binomial distribution using the Statistical Package for Social Sciences (version 20.0, SPSS, Inc.). *P* values  $< .05$  were considered significant for all tests.

## 3 | RESULTS

We included a total of 144 patients with anterior STEMI. Baseline characteristics are listed in Table 1. Mean age was  $61.3 \pm 12.5$  years, and 80% of patients studied were men. Thirteen patients had a previous history of acute MI (9%). At the index hospitalization, most patients were in Killip class I or class II (I 81.9%, II 14.6%, III 2.1%, and IV 1.4%). Mean LVEF performed within 12 hr from hospital admission was  $43.83 \pm 9.92\%$ , and an ejection fraction of 40% or less was observed in 38.9% of patients. Ninety-five percent of patients received primary PCI of the infarct-related artery, and 2.1% underwent fibrinolysis. Revascularization was considered complete in 79% of the patients.

Table 2 shows electrocardiographic parameters analyzed in the overall population, including admission and discharge ECG. Interobserver variability analysis revealed high accuracy with an intraclass correlation coefficient  $> 0.75$  for the most relevant electrocardiographic parameters used in subsequent analysis, indicating high similarity between values within the same group despite analysis by different observers (Table S1).

### 3.1 | Electrocardiographic analysis and left ventricular systolic dysfunction

An ejection fraction of 40% or less was found in 20 patients (14.7%) 6 months after the index event. Patients with LVEF equal or below 40% at 6 months had a wider QRS complex and lower precordial



TABLE 1 Baseline characteristics

Sex, male (%)	116 (80.6)
Age, X ± SD	61.34 ± 12.56
Caucasian (%)	136 (94.4)
Hypertension (%)	70 (48.6)
Smoker (%)	64 (44.4)
Diabetes mellitus type 2 (%)	28 (19.4)
BMI, X ± SD	27.85 ± 4.05
Waist circumference, X ± SD	100.67 ± 11.61
Atrial fibrillation (%)	1 (0.7)
Cerebrovascular disease (%)	2 (1.4)
Peripheral artery disease (%)	5 (3.5)
Previous STEMI (%)	8 (5.6)
Previous non-STEMI (%)	3 (2.1)
Index event	
KILLIP classification (%)	
I	118 (81.9)
II	21 (14.6)
III	3 (2.1)
IV	2 (1.4)
Heart failure during hospitalization (%)	25 (17.4)
LVEF, X ± SD	43.83 ± 9.92
LVEF ≤ 40% (%)	56 (38.9)
Analytic parameters: X ± SD (normal values)	
Tnl (ng/ml)	90.1 ± 89.31 (<0.12)
CK-MB (ng/ml)	112.47 ± 99.59 (<3.6)
CPK (UI/L)	2,046.77 ± 1,821.12 (<190)
Hemoglobin (g/dl)	15.04 ± 1.44 (12–16)
Platelets (×10 <sup>3</sup> μl)	233.53 ± 57.48 (150–450)
Creatinine (mg/dl)	0.93 ± 0.66 (0.51–0.95)
Glucose (mg/dl)	120.32 ± 45.12 (74–109)
LDL cholesterol (mg/dl)	123.51 ± 41.13 (<160)
Ischemic times	
Time from symptom onset to first ECG (hr)	5.53 ± 12.66
System delay (hr) <sup>a</sup>	1.65 ± 1.85
Total ischemic time (hr)	7.04 ± 13.56
PCI LAD or branches (%)	119 (82.6)
Proximal LAD	51 (35.4)
Mid-LAD	68 (47.2)
Distal LAD	16 (11.1)
First diagonal	20 (13.9)
Second diagonal	4 (2.8)
PCI LM (%)	2 (1.4)
Multivessel artery disease	28 (19.4)
Revascularization (%)	
No reperfusion	6 (4.2)

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

Primary PCI	130 (91.5)
Fibrinolysis	3 (2.1)
Fibrinolysis and rescue PCI	3 (2.1)
At least one DES implanted (%)	102 (70.8)
Complete revascularization (%)	113 (79)

Abbreviations: BMI, body mass index; CPK, creatine phosphokinase I; DES, drug-eluting stent; LAD, left anterior descending; LDL, low-density lipoprotein; LM, left main; LVEF, left ventricular ejection fraction; PCI, percutaneous coronary intervention; STEMI, ST-elevated myocardial infarction; Tnl, troponin.

<sup>a</sup>Time from STEMI diagnosis to artery reperfusion.

TABLE 2 Electrocardiographic parameters in whole study population

	Admission ECG (X ± SD)	Discharge ECG (X ± SD)
QRS width (ms)	97.71 ± 19.42	96.84 ± 18.75
Sum of the precordial lead voltage (mm)	63.24 ± 22.12	66.81 ± 23.51
Sum of Q-wave depth (mm)	11.12 ± 12.36	12.36 ± 13.13
Mean Q-wave depth (mm)	3.61 ± 3.12	4.08 ± 3.54
Mean Q-wave width (ms)	44.81 ± 18.61	48.74 ± 19.64
Sum of Q-wave width (ms)	140.15 ± 110.36	146.71 ± 119.28
Number of Q waves	2.72 ± 1.87	2.67 ± 1.84
Precordial lead minimum voltage (mm)	5.64 ± 2.69	5.89 ± 2.56
Number of leads with ST elevation	4.97 ± 1.83	3.72 ± 2

Note: 1 mm = 0.1 mv.

Abbreviations: mm, millimeters; ms, milliseconds.

lead minimum voltage on admission ECG. On discharge ECG, Q waves were significantly wider and deeper among those patients with LVEF ≤ 40% at 6 months. Moreover, the number of Q waves and Q-wave depth was higher on discharge ECG of patients with LVEF ≤ 40% (Table 3).

Variables related to the development of LVEF ≤ 40% at 6 months after univariate analysis are shown in Table S2. Multivariate logistic regression analysis revealed that on admission ECG, QRS width (OR 1.056 [1.022–1.052] *p* = .001) was an independent predictor of LVSD development. On discharge ECG, the sum of Q-wave depth (OR 1.062 [1.022–1.102] *p* = .002) also resulted as independent predictor of LVEF < 40%.

### 3.2 | Electrocardiographic parameters and cardiovascular events

After a median follow-up of 2.9 ± 1.5 years, 12 patients (8.4%) developed CV events, defined as HF or death. There were eight episodes



**TABLE 3** Electrocardiographic parameters divided into 2 groups according to LVEF at 6 months

	LVEF ≤ 40%	LVEF > 40%	p
<b>Admission ECG</b>			
Sum of the precordial lead voltage (mm)	58.26 ± 17.45	64.87 ± 23.06	.24
Sum of Q-wave depth (mm)	14.37 ± 14.05	10.22 ± 11.92	.26
Sum of Q-wave width (ms)	185.21 ± 159.87	124.82 ± 88.31	.13
Number of Q waves	3.26 ± 1.69	2.58 ± 1.8	.09
Mean Q-wave depth (mm)	4.27 ± 3.62	3.49 ± 3.09	.39
Mean Q-wave width (ms)	51.41 ± 25.47	42.86 ± 16.7	.11
Precordial lead minimum voltage	4.73 ± 2.76	5.87 ± 2.67	.04
QRS width (ms)	105.79 ± 25.05	94.54 ± 15.58	.04
<b>Discharge ECG</b>			
Sum of the precordial lead voltage (mm)	62.44 ± 17.24	68.94 ± 23.97	.27
Sum of Q-wave depth (mm)	21.12 ± 17.23	10.87 ± 12.08	.01
Sum of Q-wave width (ms)	216.35 ± 148.89	127.27 ± 97.59	.01
Number of Q waves	3.5 ± 2.33	2.42 ± 1.67	.05
Mean Q-wave depth (mm)	5.31 ± 3.24	3.96 ± 3.65	.03
Mean Q-wave width (ms)	54.22 ± 12.79	47.51 ± 20.66	.19
Precordial lead minimum voltage	4.94 ± 2.01	6.18 ± 2.62	.06
QRS width (ms)	102.72 ± 21.63	94.04 ± 16.12	.23

Note: 1 mm = 0.1mv.

Abbreviations: mm, millimeters; ms, milliseconds.

Statistically significant values are shown in bold.

**TABLE 4** Cox regression analysis of cardiac events: death or heart failure

	Univariate analysis		Multivariate analysis <sup>a</sup>	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
<b>Admission ECG</b>				
QRS width	1.029 (1.009–1.049)	.004	1.029 (1.009–1.049)	.004
Mean Q-wave width	1.037 (1.003–1.073)	.033		
Sum of Q-wave width	1.004 (1.000–1.008)	.071		
<b>Discharge ECG</b>				
Sum of Q-wave width	1.006 (1.001–1.010)	.010		
QRS width	1.031 (1.004–1.059)	.026		

Abbreviations: CIs, confidence intervals; HRs, hazard ratios.

<sup>a</sup>Only those parameters with statistically significant values are reported on the multivariate analysis.

of HF requiring hospitalization and eight deaths. On univariate analysis, QRS width and mean Q-wave width on admission ECG reached statistical significance. Similarly, the QRS width and sum of Q-wave width on discharge ECG were significantly related to the presence of CV events (Table 4).

On multivariate Cox regression analysis, QRS width on admission ECG was related to a 1.029-fold increased risk of HF or death during follow-up (Table 4).

### 3.3 | Electrocardiographic parameters and biomarker analysis at 6 months

Several biomarkers were measured 6 months after index event. Mean levels of PTH were 59.69 ± 23.65 pg/ml. FGF23 levels were 100.08 (33.40–950.00)RU/ml, and galectin-3 levels were 8.91 ± 3.95 ng/ml. NT-pro-BNP levels were 453.73 ± 587.51 pg/ml. Mean levels of hs-cTnI were 9.85 ± 16.12 × 10<sup>-3</sup> ng/ml.

QRS width on admission ECG was the only ECG parameter shown to be related to the higher levels of NT-pro-BNP at 6 months (9.24, 95% CI [2.95–15.54]  $p = .004$ ).

Moreover, the sum of Q-wave depth ( $0.35 \times 10^{-3}$ , 95% CI [ $0.08 \times 10^{-3}$ – $0.62 \times 10^{-3}$ ]  $p = .012$ ) and the sum of Q-wave width ( $0.03 \times 10^{-3}$ , 95% CI [ $0.01 \times 10^{-3}$ – $0.07 \times 10^{-3}$ ]  $p = .021$ ) on admission ECG were related to the increased levels of hs-cTnI at 6 months.

The sum of the voltages in precordial leads both on admission ECG ( $-0.246$ , 95% CI [ $-0.436$ – $-0.057$ ]  $p = .011$ ) and discharge ECG ( $-0.245$ , 95% CI [ $-0.485$ – $-0.004$ ]  $p = .046$ ) was related to the lower levels of PTH at 6 months.

No significant relationship was found between any ECG parameter and galectin-3 and FGF-23.

## 4 | DISCUSSION

Our study underscores the importance of electrocardiography at admission and discharge in patients hospitalized for anterior STEMI as a tool for predicting clinical outcomes. We found that exhaustive analysis of QRS complexes and pathological Q waves on admission and discharge ECG could predict the presence of LVSD, the increased levels of several biomarkers at 6 months, and the development of cardiac events such as HF or death during follow-up. The significant association between cardiac biomarkers and ECG parameters is a novel finding, as this relationship has never been explored before.

For many years, ECG has been an object of study because it is a simple, fast, and cost-effective technique that is available in most every emergency departments. Analysis of ECG at the time of hospital admission for MI has mainly focused on the QRS complex, including the parameters of Q and R waves (Liu et al., 2020). These parameters can predict larger infarct size, poor ST-segment recovery, and the no-reflow phenomenon, all of which are related to worse prognosis and more negative cardiac outcomes after the MI event (Hayiroglu, Uzun, Keskin, Borklu, Turkkan, et al., 2018; Ito et al., 1996; Wong et al., 2002). Our study adds discharge ECG to the set of readings to aid in STEMI evaluation. Performed a few days after the event, ECG findings on discharge may indicate changes that will remain after the MI is established and treated. Indeed, we found the sum of the Q-wave depth on discharge ECG showed significant value for predicting the development of LVEF  $\leq 40\%$ . Moreover, a recent substudy from the CIRCUS trial revealed that persistent Q waves after reperfusion in patients with anterior MI increased the risk of developing HF or death (de Framond et al., 2019). In our study, QRS width on admission ECG predicted the development of HF or death during follow-up. Previous studies demonstrated that the presence of Q waves on admission during STEMI was related to worse outcomes as measured in terms of death, repeat MI, or HF compared with those patients without Q waves on their ECGs (Armstrong et al., 2009; Kumar et al., 2009). We performed a more exhaustive analysis, including the characteristics of these pathologic Q waves (width, depth), precordial lead voltages, and QRS measurement to add prognostic power to the evidence in the literature.

Cardiac biomarkers have also been the subject of study in patients with MI, not only during the acute diagnosis, but also through the subsequent months, as these biomarkers can partially predict cardiac outcomes. The higher levels of NT-pro-BNP values 6 months after MI were found to be a good marker of infarct size and were associated with LVSD, HF, and recurrent ischemic events during follow-up (Kleczyński et al., 2013; Radosavljevic-Radovanovic et al., 2016). Our results show that QRS width on the admission ECG was not only significantly correlated with higher NT-pro-BNP values at 6 months but also served as an independent predictor of HF and mortality during follow-up. This finding reinforces the importance of a wider QRS to predict adverse cardiac outcomes in light of the correlation between wider QRS and increased levels of NT-pro-BNP 6 months after MI. Furthermore, hs-cTnI has been shown to be related to recurrent CV events in patients with stable coronary heart disease (Jansen et al., 2019). The relationship between a wider and deeper Q wave on admission ECG and increased levels of hs-cTnI is a novel finding of our study.

The components of mineral metabolism and phosphate levels have also been studied as predictors of CV risk. In a recent meta-analysis of prospective trials, high PTH concentrations were associated with increased risk of CV events in general population (Kestenbaum et al., 2011; van Ballegooijen, Reinders, Visser, & Brouwer, 2013). The combination of calcidiol and FGF-23 plasma levels has been found to be a strong predictor of adverse events in patients with CAD in a recent study. This same study also showed higher PTH levels in those patients that developed acute ischemic events (acute coronary syndromes, strokes, or transient ischemic attacks) (Tuñón, Cristóbal, et al., 2014). Our current results show an association between precordial QRS voltages on both admission and discharge ECG and PTH levels, thus revealing that as the precordial QRS voltage decreases, PTH levels determined at 6-month increase. It is known that low QRS voltage on the presenting ECG can predict short- and long-term mortality in patients with acute MI in the prethrombolytic era (Fox, Tomlinson, Meek, Portal, & Aber, 1975). In addition, it has also shown its predictive value in CV mortality in a more recent study that has reported worse LVEF and higher rates of in-hospital and 6-month mortality in patients with acute coronary syndrome (Tan et al., 2015). The relationship found in our study between lower QRS voltage on ECG after acute MI and higher PTH levels may mean that both parameters are markers of a worse CV prognosis.

We believe that our findings concerning ECG parameters and biomarkers (NT-pro-BNP, hs-cTnI, and PTH) are novel and contribute to previous data in the literature, suggesting an added value afforded by these measures.

Our study has some limitations. First, it was an observational, two-center study with a limited sample size, though one that was performed in high-volume interventional hospitals where every consecutive patient who met inclusion was included, thus reducing the selection bias. Secondly, patients with a previous history of MI were not excluded from the study as has been done in previous studies to avoid bias in case the reference ECG was affected by the previous

event. The number of patients in our cohort with previous STEMI was low and their respective reference ECGs were reviewed by the investigators, ruling out any modification affecting the anterior territory in the ECG. Finally, as our sample size was limited, the study findings should be taken cautiously and some of them should be considered as hypothesis generators.

The present study suggests that in patients suffering from anterior STEMI, specific electrocardiographic parameters at baseline and discharge, such as QRS width and pathological Q-wave depth and width, may predict the development of LVSD at 6 months and the rise in several biomarkers associated with increased CV risk. QRS width on admission ECG seems to be an early predictor of HF or death after anterior wall STEMI. In summary, our findings highlight the importance of the initial ECG analysis to predict long-term prognosis. Further investigations in larger cohorts are needed to validate these results.

#### ACKNOWLEDGMENTS

The authors acknowledge the support and collaboration of the translation service, Research Support Unit, IIS-Fundación Jiménez Díaz, led by Oliver Shaw.

#### CONFLICT OF INTEREST

None.

#### AUTHOR CONTRIBUTION

Marta López-Castillo: Conception, design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript, final approval of the manuscript submitted. Álvaro Aceña: Conception, design, analysis and interpretation of data; revising the manuscript critically for important intellectual content; final approval of the manuscript. Ana M. Pello-Lázaro: Conception, design, analysis and interpretation of data; revising the manuscript critically for important intellectual content; final approval of the manuscript. Vanessa Viegas: Acquisition of data, drafting of the manuscript, revising the manuscript critically for important intellectual content, final approval of the manuscript. Beatriz Merchán Muñoz: Acquisition of data, drafting of the manuscript, revising the manuscript critically for important intellectual content, final approval of the manuscript. Rocio Carda: Conception, design, analysis and interpretation of data; revising the manuscript critically for important intellectual content; final approval of the manuscript. Juan Franco-Peláez: analysis and interpretation of data; revising the manuscript critically for important intellectual content; final approval of the manuscript submitted. Maria Luisa Martín-Mariscal: design, acquisition of data; revising the manuscript critically for important intellectual content; final approval of the manuscript. Sem Briongos-Figuero: Conception, design, analysis and interpretation of data; revising the manuscript critically for important intellectual content; final approval of the manuscript. Jose Tuñón: concept, design, analysis and interpretation of data; revising the manuscript critically for important intellectual content; final approval of the manuscript submitted.

#### ETHICAL APPROVAL

The study was presented and approved by the ethics committee of our institution (FJD, Madrid, Spain). All patients provided signed informed consent at the moment of study inclusion.

#### ORCID

Marta López-Castillo  <https://orcid.org/0000-0001-7056-3501>

#### REFERENCES

- Andrews, J., French, J. K., Manda, S. O., & White, H. D. (2000). New Q waves on the presenting electrocardiogram independently predict increased cardiac mortality following a first ST-elevation myocardial infarction. *European Heart Journal*, 21(8), 647–653. <https://doi.org/10.1053/euhj.1999.1908>
- Armstrong, P. W., Fu, Y., Westerhout, C. M., Hudson, M. P., Mahaffey, K. W., White, H. D., ... Granger, C. B. (2009). Baseline Q-wave surpasses time from symptom onset as a prognostic marker in ST-segment elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(17), 1503–1509. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.01.046>
- Bar, F. W., Vermeer, F., de Zwaan, C., Ramentol, M., Bratt, S., Simoons, M. L., ... Wellens, H. J. J. (1987). Value of admission electrocardiogram in predicting outcome of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. A randomized trial conducted by the Netherlands interuniversity cardiology institute. *The American Journal of Cardiology*, 59(1), 6–13. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(87\)80060-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(87)80060-7)
- de Framond, Y., Schaaf, M., Pichot-Lamoureux, S., Range, G., Dubreuil, O., Angoulvant, D., ... Mewton, N. (2019). Regression of Q waves and clinical outcomes following primary PCI in anterior STEMI. *Journal of Electrocardiology*, <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2019.09.022>. In press.
- Fox, K. M., Tomlinson, I. W., Meek, D. R., Portal, R. W., & Aber, C. P. (1975). Low voltage electrocardiogram after acute myocardial infarction. *British Heart Journal*, 37(7), 748–751. <https://doi.org/10.1136/hrt.37.7.748>
- Hayiroglu, M. I., Uzun, A. O., Keskin, M., Borklu, E. B., Tekkesin, A. I., Turkkan, C., & Kozan, O. (2018). A simple independent prognostic electrocardiography parameter in first acute anterior myocardial infarction; Precordial total Q wave/precordial total R wave. *Journal of Electrocardiology*, 51(1), 38–45. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2017.09.008>
- Hayiroglu, M. I., Uzun, A. O., Keskin, M., Borklu, E. B., Turkkan, C., Tekkesin, A. I., & Kozan, O. (2018). Which admission electrocardiographic parameter is more powerful predictor of no-reflow in patients with acute anterior myocardial infarction who underwent primary percutaneous intervention? *Journal of Electrocardiology*, 51(2), 203–209. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2017.10.008>
- Ito, H., Maruyama, A., Iwakura, K., Takiuchi, S., Masuyama, T., Hori, M., ... Minamino, T. (1996). Clinical implications of the "no reflow" phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation*, 93(2), 223–228. <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.2.223>
- Jansen, H., Jaensch, A., Schöttker, B., Dallmeier, D., Schmucker, R., Brenner, H., ... Rothenbacher, D. (2019). Repeat measurements of high sensitivity troponins for the prediction of recurrent cardiovascular events in patients with established coronary heart disease: An analysis from the KAROLA study. *Journal of the American Heart Association*, 8(12), e011882. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011882>
- Kestenbaum, B., Katz, R., de Boer, I., Hoofnagle, A., Sarnak, M. J., Shlipak, M. G., ... Siscovick, D. S. (2011). Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(14), 1433–1441. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.03.069>

- Kleczyński, P., Legutko, J., Rakowski, T., Dzierżewski, A., Siudak, Z., Zdziennicka, J., ... Dudek, D. (2013). Predictive utility of NT-pro BNP for infarct size and left ventricle function after acute myocardial infarction in long-term follow-up. *Disease Markers*, 34(3), 199–204. <https://doi.org/10.3233/DMA-120955>
- Koivula, K., Nikus, K., Viikila, J., Lilleberg, J., Huhtala, H., Birnbaum, Y., & Eskola, M. (2019). Comparison of the prognostic role of Q waves and inverted T waves in the presenting ECG of STEMI patients. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 24(1), e12585. <https://doi.org/10.1111/anec.12585>
- Kumar, S., Hsieh, C., Sivagangabalan, G., Chan, H., Ryding, A. D. S., Narayan, A., ... Kooror, P. (2009). Prognostic impact of Q waves on presentation and ST resolution in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *The American Journal of Cardiology*, 104(6), 780–785. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.05.007>
- Liu, Q., Zhang, Y., Zhang, P., Zhang, J., Cao, X., He, S., & Yang, D. (2020). Both baseline Selvester QRS score and change in QRS score predict prognosis in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Coronary Artery Disease*, 31(5), 403–410. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000869>
- Radosavljevic-Radovanovic, M., Radovanovic, N., Vasiljevic, Z., Marinkovic, J., Mitrovic, P., Mrdovic, I., ... Kostic, J. (2016). Usefulness of NT-proBNP in the follow-up of patients after myocardial infarction. *Journal of Medical Biochemistry*, 35(2), 158–165. <https://doi.org/10.1515/jomb-2016-0003>
- Tan, N. S., Goodman, S. G., Yan, R. T., Tan, M. K., Fox, K. A. A., Gore, J. M., ... Yan, A. T. (2015). Prognostic significance of low QRS voltage on the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *International Journal of Cardiology*, 190, 34–39. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.04.085>
- Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Chaitman, B. R., Bax, J. J., Morrow, D. A., ... Corbett, S. (2019). Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*, 40(3), 237–269. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>
- Tuñón, J., Blanco-Colio, L., Cristóbal, C., Tarín, N., Higuera, J., Huelmos, A., ... López-Bescós, L. (2014). Usefulness of a combination of monocyte chemoattractant protein-1, galectin-3, and N-terminal probrain natriuretic peptide to predict cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology*, 113(3), 434–440. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.10.012>
- Tuñón, J., Cristóbal, C., Tarín, N., Aceña, Á., González-Casas, M. L., Huelmos, A., ... Egido, J. (2014). Coexistence of low vitamin D and high fibroblast growth factor-23 plasma levels predicts an adverse outcome in patients with coronary artery disease. *PLoS One*, 9(4), e95402. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095402>
- van Ballegooijen, A. J., Reinders, I., Visser, M., & Brouwer, I. A. (2013). Parathyroid hormone and cardiovascular disease events: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *American Heart Journal*, 165(5), 655–664. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.02.014>
- Wong, C.-K., French, J. K., Krucoff, M. W., Gao, W., Aylward, P. E., & White, H. D. (2002). Slowed ST segment recovery despite early infarct artery patency in patients with Q waves at presentation with a first acute myocardial infarction. Implications of initial Q waves on myocyte reperfusion. *European Heart Journal*, 23(18), 1449–1455. <https://doi.org/10.1053/euhj.2002.3263>
- Wong, C.-K., Gao, W., Raffel, O. C., French, J. K., Stewart, R. A., & White, H. D. (2006). Initial Q waves accompanying ST-segment elevation at presentation of acute myocardial infarction and 30-day mortality in patients given streptokinase therapy: An analysis from HERO-2. *Lancet*, 367(9528), 2061–2067. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68929-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68929-0)

#### SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section.

**How to cite this article:** López-Castillo M, Aceña Á, Pello-Lázaro AM, et al. Prognostic value of initial QRS analysis in anterior STEMI: Correlation with left ventricular systolic dysfunction, serum biomarkers, and cardiac outcomes. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2020;00:e12791. <https://doi.org/10.1111/anec.12791>