



Universitat Autònoma de Barcelona

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

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

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



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Programa de Doctorado en Medicina.

Departamento de Medicina.

Facultad de Medicina.

**Caracterización clínica, electrocardiográfica y del pronóstico del infarto agudo
de miocardio secundario a la oclusión de la arteria coronaria circunfleja.**

TESIS DOCTORAL presentada por **Miguel Vives Borrás**

para optar al grado de Doctor.

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

Barcelona 2019



Universitat Autònoma
de Barcelona

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR Y TUTOR DE TESIS

El doctor Juan Cinca Cuscollola, Catedrático emérito de Medicina de la Universidad Autònoma de Barcelona y exdirector del servicio de Cardiología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral que lleva por título **“Caracterización clínica, electrocardiográfica y del pronóstico del infarto agudo de miocardio secundario a la oclusión de la arteria coronaria circunfleja”**, presentada por Miguel Vives Borrás para optar al grado de Doctor, ha sido realizada bajo su dirección. Una vez finalizada, alcanza los requisitos formales y científicos para proceder a su presentación en público y a su evaluación por el tribunal correspondiente.

Y para que quede constancia a los efectos oportunos, firma la presente:

Doctorando

Director y tutor:

Miguel Vives Borrás

Juan Cinca Cuscollola

Barcelona 2019

AGRADECIMIENTOS

A Joan Cinca, tutor i director d'aquesta tesi. Per la seva paciència i dedicació en aquest treball i en tots i cada un dels projectes en els que he tingut el plaer de participar amb ell. Per ser un mestre proper i un investigador virtuós, tenaç, honest i exemplar. Serà un honor trobar la teva influència al llarg de la meva carrera professional.

A Jesús Álvarez, por servirme de referente durante la residencia y en los primeros años como adjunto. No me cabe duda de que muchos residentes, médicos y doctorandos se beneficiarán en el futuro de tu calidad humana, tu privilegiada visión clínica y tu tesón como investigador.

A Andreu Ferrero, per les seves contribucions metodològiques i estadístiques que marquen realment la diferència, sempre amb disposició absoluta i un somriure.

A Esther, Gerard, Xavi Millán i Dabit, por permitir con su trabajo el desarrollo del estudio experimental y por los buenos momentos vividos en el laboratorio y en la 4ª.

A Abdel, Alba, Fran Noriega, Víctor, y David Jorgensen por su trabajo y tiempo, sin los cuales esta tesis no sería una realidad.

A Mercedes, Santi, Eduard, Zoraida y Manel y todos los compañeros del Servicio de Cardiología y de Cirugía cardíaca, por hacer que éste sea un lugar de trabajo amable y ameno y por ayudarme a crecer como persona y como cardiólogo dentro de él.

A ma Mare, mon Pare, es meu germà Rafel i en Miquel Guarinos, per donar-me un suport inesgotable durant tots aquests anys. Gràcies per educar-me dins de l'amor incondicional i de sa confiança mútua.

A Ana, mi compañera de vida, por ser amor, generosidad, paciencia y empatía. Por guiarme hasta la luz y darme seguridad cuando yo no la encuentro.

PRESENTACIÓN

La presente tesis doctoral se basa en 3 estudios, dos son de tipo clínico y el tercero es de tipo experimental en un modelo porcino de infarto agudo de miocardio. Están orientados a analizar los patrones electrocardiográficos presentes en los pacientes con infarto agudo de miocardio por oclusión de la arteria coronaria circunfleja, sus implicaciones clínicas y diferenciarlos de los producidos por la oclusión de la coronaria derecha. Los resultados de estos estudios permiten una mejor caracterización de esta entidad clínica, aportando información relevante tanto en el proceso diagnóstico como en la estratificación del pronóstico de estos pacientes.

Este proyecto de tesis se ha llevado a cabo bajo la supervisión del Prof. Juan Cinca Cuscullola, director de tesis en el Servicio de Cardiología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y la Unidad de Investigación Traslacional en Cardiología del Instituto de Investigación Biomédica de Sant Pau (iib Sant Pau), en el marco del programa de Doctorado de la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB).

LISTADO DE ABREVIATURAS

ATP: Adenosin trifosfato

CD: Arteria coronaria derecha

CK: “Creatine kinase”

CX: Arteria coronaria circunfleja

DA: Arteria coronaria descendente anterior

ECG: Electrocardiograma

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

IAM: Infarto agudo de miocardio.

IAMCEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

ICPP: Intervención coronaria percutánea primaria

IC: Intervalo de confianza

K. Constante de conductividad del tejido miocárdico

MACE: “Major Adverse Cardiovascular Events”

ms: Milisegundos

mV: Milivoltio

OR: “Odds ratio”

ROC: “Receiver operating characteristic”

SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

V_{mn} : Potencial de acción transmembrana área no isquémica

V_{mi} : Potencial de acción transmembrana área isquémica

V_{m1} : Potencial de acción transmembrana zona miocárdica 1

V_{m2} : Potencial de acción transmembrana zona miocárdica 2

Φ : Electrodo remoto

Ω : Ángulo sólido

\uparrow ST: Elevación del segmento ST

\downarrow ST: Descenso del segmento ST

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	5
PRESENTACIÓN	7
LISTADO DE ABREVIATURAS	9
ÍNDICE.....	11
RESUMEN	13
INTRODUCCIÓN.....	17
1. Cardiopatía isquémica e infarto agudo de miocárdico.....	18
1.1 Epidemiología y pronóstico	18
1.2 Fisiopatología	19
2. Anatomía coronaria y perfusión miocárdica.....	21
3. El electrocardiograma en el infarto agudo de miocardio.....	24
3.1 Conceptos básicos	24
3.2 Correlación entre la afectación coronaria y los patrones electrocardiográficos en el infarto agudo de miocardio.....	28
3.3 Infarto por oclusión de la arteria coronaria circunfleja.....	31
3.4 Modelos experimentales para la verificación de los patrones ECG de la oclusión de la arteria circunfleja.....	35
HIPÓTESIS	37
OBJETIVOS.....	39
2.1 Objetivo principal.....	39
2.2 Objetivos específicos:	39

PUBLICACIONES ORIGINALES.....	41
ARTÍCULO 1	41
ARTÍCULO 2	51
ARTÍCULO 3	61
RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS.....	75
DISCUSIÓN GLOBAL DE LOS RESULTADOS.....	83
1. Principales hallazgos de esta tesis	83
2. El problema del diagnóstico electrocardiográfico de la oclusión de la arteria circunfleja	84
3. El problema del diagnóstico diferencial entre la oclusión de la arteria coronaria circunfleja y la coronaria derecha en pacientes con IAMCEST inferior.....	87
4. Utilidad de los modelos experimentales para mejorar el rendimiento diagnóstico del ECG.....	89
5. Repercusión de los resultados de los estudios sobre la práctica clínica	92
6. Limitaciones de los estudios	94
CONCLUSIONES.....	97
FUTURAS LÍNEAS DE TRABAJO	99
BIBLIOGRAFÍA	101

RESUMEN

El diagnóstico del infarto agudo de miocardio por oclusión de la arteria coronaria circunfleja es a menudo difícil ya que las alteraciones del segmento ST en el ECG de ingreso pueden presentar distintos patrones y, a su vez, pueden confundirse con la oclusión de la arteria coronaria derecha. Existe poca información acerca de la relación de estos patrones ECG con la anatomía coronaria, las características clínicas o el pronóstico de estos pacientes. Además, los trabajos que han estudiado las diferencias electrocardiográficas entre la oclusión de la arteria coronaria circunfleja y la arteria coronaria derecha tienen limitaciones importantes que condicionan la aplicabilidad en la práctica clínica.

Esta tesis se compone de tres trabajos en los que se ha realizado un análisis sistemático y traslacional de la electrocardiografía clínica en el infarto agudo de miocardio producido por la oclusión de la arteria coronaria circunfleja. La parte clínica consta de dos estudios, uno relaciona los patrones del segmento ST con la anatomía coronaria y el pronóstico a corto plazo en una cohorte retrospectiva de pacientes con infarto por oclusión de la arteria circunfleja sometidos a coronariografía. El otro estudio analiza las diferencias ECG en función de si la arteria responsable resultó ser la arteria circunfleja o la coronaria derecha en pacientes ingresados con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST inferior. El estudio experimental analizó las alteraciones ECG durante la oclusión aislada y simultánea, de manera combinada, de dos de las tres arterias coronarias en un modelo porcino.

Los resultados de estos estudios aportan una mejor caracterización de esta entidad clínica. Por un lado, se observa que los patrones del segmento ST durante la oclusión aguda de la arteria circunfleja proporcionan una rápida estratificación del riesgo de los

pacientes pues se relacionan con el lugar y entidad del vaso ocluido así como en el tamaño del infarto y el pronóstico. Por otro lado, se propone un nuevo algoritmo ECG que permite determinar de manera sencilla y eficaz la arteria responsable en el infarto agudo de miocardio con elevación del ST de localización inferior. Por último, el estudio experimental ha hecho posible examinar las alteraciones ECG durante la oclusión de las diferentes arterias coronarias en este modelo experimental y aporta información novedosa acerca de los fenómenos de cancelación y de sumación del segmento ST durante la oclusión simultánea de dos arterias coronarias.

SUMMARY

Acute myocardial infarction due to occlusion of the circumflex coronary artery may be accompanied by different ST-segment patterns in the admission ECG that difficult its identification as well as the differential diagnosis of the right coronary artery occlusion. Moreover, there is little information about the relationship between the ECG patterns and the coronary anatomy, the clinical characteristics or the prognosis of these patients. In addition, the studies that have analyzed the electrocardiographic differences between left circumflex or right coronary artery occlusion have important limitations that curtail the applicability in clinical practice.

This thesis is composed of three studies dealing with a systematic and translational analysis of the clinical electrocardiography in acute myocardial infarction caused by occlusion of the circumflex coronary artery. The clinical part consists of two studies; one is a retrospective cohort of patients with acute myocardial infarction due to circumflex coronary artery occlusion undergoing coronary angiography and relates ST-

segment patterns with coronary anatomy and short-term prognosis. The other clinical investigation is a case-control study in patients admitted with inferior ST-segment elevation acute myocardial infarction and analyzes the differential ECG findings depending on whether the culprit artery was found to be the circumflex or the right coronary artery. The experimental part was developed in a porcine experimental model of myocardial ischemia and analyzed the ECG alterations during combined isolated and simultaneous occlusion of two epicardial coronary arteries.

The results of these studies allow a better characterization of this clinical entity. On one hand, it is observed that the ST-segment patterns during acute occlusion of the circumflex coronary artery allow rapid risk stratification as they are related to differences in the site of the occlusion and the relevance of the occluded vessel as well as in the size of the infarction and the prognosis. On the other hand, we provide a new ECG algorithm that allows determining, in a simple and effective way, the culprit artery in inferior ST-segment acute myocardial infarction. Finally, the experimental study has permitted us to describe the ECG alterations during the occlusion of the three coronary arteries thus providing novel information about the cancellation and summation of the ST-segment during the simultaneous ischemia at different myocardial regions.

INTRODUCCIÓN

El infarto agudo de miocardio (IAM) por oclusión de la arteria coronaria circunfleja es una entidad poco conocida. Por un lado, se trata de un reto diagnóstico por su variable presentación electrocardiográfica en la que una considerable proporción de los pacientes presentará un electrocardiograma (ECG) no diagnóstico(1) y el resto una elevación del segmento ST en derivaciones inferiores, lo que dificultará el diagnóstico diferencial con la oclusión de la arteria coronaria derecha (2). Por otro lado, desconocemos los factores que determinan la variabilidad en el patrón ECG de presentación así como tampoco disponemos de información acerca de sus potenciales implicaciones en el pronóstico.

Los datos disponibles sobre el ECG en la oclusión de la arteria circunfleja se basan en estudios de reducido tamaño muestral, con pacientes seleccionados o en los que no se realizó una coronariografía inmediatamente posterior al ECG, lo que limita una óptima correlación entre los hallazgos electrocardiográficos y la anatomía coronaria(3–23). Además existe insuficiente información sobre el pronóstico del patrón ECG de presentación, pues faltan estudios que analicen de manera sistemática el ECG, los hallazgos angiográficos, las características clínicas y la evolución de estos pacientes.

Al objeto de valorar la especificidad de los patrones ECG de oclusión de la arteria circunfleja y de la coronaria derecha, se han desarrollado modelos experimentales cercanos a la anatomía y la electrofisiología humana en los que se puede analizar el comportamiento de la oclusión de las distintas arterias coronarias en el mismo individuo(24).

1. Cardiopatía isquémica e infarto agudo de miocárdico.

1.1 Epidemiología y pronóstico

La cardiopatía isquémica es la causa más común de muerte en el mundo. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, en 2016 más de 9.4 millones de personas fallecieron en el mundo debido a esta patología, suponiendo un 17% del total de muertes(25). En las últimas décadas se ha observado una reducción de la mortalidad del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) en paralelo al desarrollo y la aplicación sistematizada de las terapias de reperfusión coronaria, a los avances en el tratamiento antitrombótico y a la mejora progresiva de las terapias de prevención secundaria(26,27). A pesar de esto, los datos procedentes del registro “Codi infart” de Catalunya en 2016 mostraron una mortalidad global de los pacientes referidos a angioplastia primaria (ICPP) del 7% a 30 días y del 11% al año(28).

La mortalidad de los pacientes que sufren un IAMCEST está influenciada por muchos factores tales como la edad(29), la clase Killip(30), la extensión y severidad de la enfermedad coronaria(31) y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo(32). El tiempo transcurrido hasta la revascularización es una de las variables de mayor relación con la mortalidad, tanto en pacientes referidos a fibrinólisis(33) como a ICPP(34). Por este motivo se ha desarrollado el llamado “código infarto”, que consiste en la activación de un conjunto de dispositivos asistenciales encaminados a atender a los pacientes con un IAMCEST con la mejor alternativa terapéutica y en el menor tiempo posible(35). Estas medidas se inician en el momento en que un paciente con un posible IAMCEST entra en contacto con el sistema asistencial (atención primaria, hospitales, servicios de emergencias, etc.) el cual establece un diagnóstico de sospecha en base a la anamnesis de síntomas sugestivos y a la obtención de un ECG en un tiempo menor a

10 minutos(36). El ECG, es por lo tanto, pieza fundamental para el diagnóstico correcto del IAMCEST y, por consiguiente para indicar una rápida revascularización, que conllevaría una disminución de la mortalidad.

1.2 Fisiopatología

La aterosclerosis es la causa más común de cardiopatía isquémica y es una enfermedad crónica inmunoinflamatoria, fibroproliferativa y mediada por el acúmulo de lípidos en distintos segmentos de las arterias de mediano y gran calibre(37). El desarrollo y la progresión de la aterosclerosis se relacionan con una serie de factores de riesgo predisponentes, como la edad avanzada, el tabaquismo, la hipertensión, la diabetes, el colesterol elevado, la función renal alterada, la obesidad, el sedentarismo y los antecedentes familiares. La rotura o erosión de una placa aterosclerótica asociada a un proceso abrupto de trombosis de la luz coronaria es la causa subyacente principal que provoca el infarto agudo de miocardio (aterotrombosis). Se trata de un fenómeno que no siempre da lugar a un evento clínico por lo que en la actualidad, el paradigma fisiopatológico para que se produzca el IAM considera que debe darse, de manera simultánea, un fenómeno local arterial y un medio protrombótico en el lugar de la rotura o erosión de la placa(38).

La obliteración abrupta de la luz coronaria dará a lugar a una disminución acentuada y súbita del flujo coronario y producirá síntomas de isquemia miocárdica en reposo o una reducción pronunciada del umbral de angina. Si la reducción del flujo coronario es total o crítica se genera isquemia miocárdica transmural y esta se acompañará de elevación del segmento ST en el ECG, lo que clasifica la entidad clínica como síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST). En caso de que la obstrucción luminal no sea total y/o la isquemia miocárdica no afecte todo el grosor de la pared

ventricular sino únicamente a la parte subendocárdica, se producirán otro tipo de alteraciones en el ECG, como el descenso del segmento ST y se identificará a este grupo de pacientes como síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST(39).

La oclusión coronaria aguda va acompañada de una serie de cambios a nivel del metabolismo y las propiedades electrofisiológicas de la célula miocárdica. Una vez se agotan las reservas de oxígeno en el miocardio, el metabolismo celular pasará de aeróbico dependiente de la mitocondria a anaeróbico dependiente de la glicólisis(40). Las demandas energéticas de los miocitos superarán el aporte procedente de la glicólisis y de las reservas de fosfatos de alta energía dando lugar a una degradación progresiva del adenosin trifosfato (ATP) que conducirá a una acumulación de adenosin monofosfato en el tejido isquémico. A medida que persista la isquemia miocárdica se utilizará glucosa-1-fosfato procedente de la glucogenólisis para producir fosfatos de alta energía y se incrementará la producción de lactato y la acumulación de H⁺. Tras 10 minutos de isquemia, el pH intracelular descenderá a 5.8-6.0 y habrá un acúmulo notable de partículas osmóticamente activas en el interior de la célula que se asociará a una salida de potasio al espacio extracelular(41). La muerte del miocardiocito se iniciará a medida que las concentraciones de ATP sean insuficientes para mantener la función de membrana(42).

Paralelamente, la acidosis, la anoxia y el aumento del potasio extracelular producirán los cambios electrofisiológicos celulares que abocarán a una la pérdida progresiva del potencial de acción de reposo, la reducción de la excitabilidad de la membrana y el acortamiento de la duración del potencial de acción (43,44).

2. Anatomía coronaria y perfusión miocárdica

El corazón se irriga a través de las tres principales arterias coronarias epicárdicas llamadas arteria descendente anterior, arteria circunfleja y arteria coronaria derecha. Estas arterias se encargan de nutrir distintas regiones miocárdicas debido a su diferente localización y recorrido. Desde el año 2002 existe una división estandarizada de las regiones del miocardio ventricular en 17 segmentos(45) que permite un análisis sistemático de la correlación entre la distribución anatómica de las arterias coronarias y las regiones miocárdicas estudiadas por técnicas de imagen(46,47) y anatomía patológica(48) (figura 1).

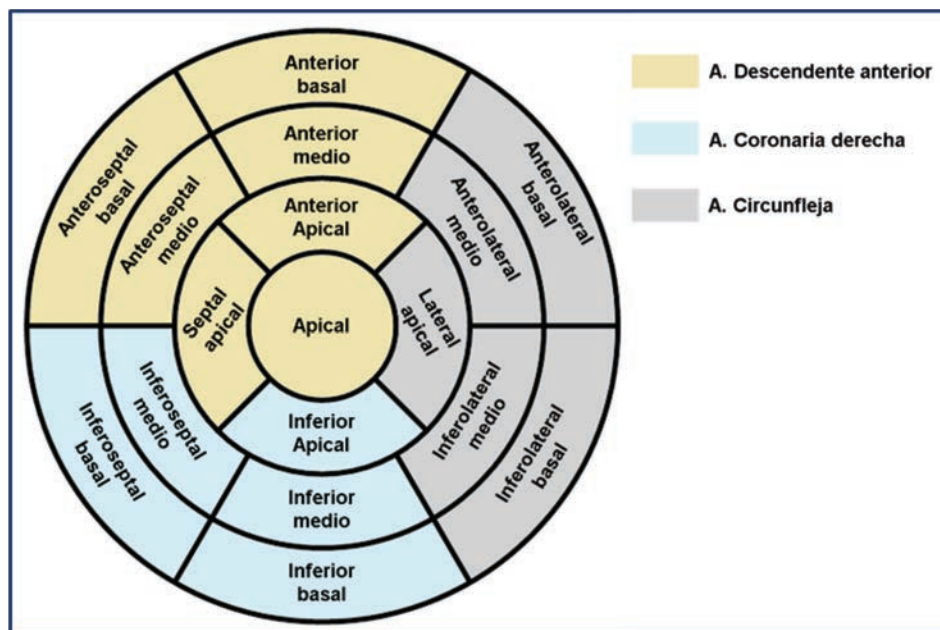


Figura 1. Representación de los 17 segmentos miocárdicos y la arteria que más frecuentemente da irrigación a cada territorio. Se observa como la descendente anterior irriga la mayor parte del ápex y los segmentos anteroseptales y anterior. En caso de dominancia derecha, la coronaria derecha irrigará el septo inferior así como los segmentos inferiores. La circunfleja habitualmente nutre únicamente una proporción variable de los segmentos inferolaterales y anterolaterales.

Estos estudios han observado de manera constante que la arteria descendente anterior, que discurre por el surco interventricular anterior y habitualmente llega hasta el *apex cordis*, irriga la cara anterior del ventrículo izquierdo a través de las arterias diagonales, el ápex y también los 2/3 anteriores del septum interventricular a través de sus ramas septales o perforantes. Sin embargo la perfusión del resto de territorios miocárdicos, es decir, el septo inferior y los segmentos inferiores, inferolaterales y anterolaterales es más variable y depende del recorrido de las arterias coronaria derecha y circunfleja, así como de la dominancia coronaria de cada paciente. Como muestra la figura 2, en caso de dominancia derecha, la coronaria derecha alcanza la porción diafragmática del ventrículo izquierdo y da lugar a la arteria descendente posterior, la cual transcurre a través del surco interventricular posterior y perfunde el tercio inferior del septo interventricular, el músculo papilar posterior y a menudo, también parte de la pared inferolateral del ventrículo izquierdo. Esto ocurre en aproximadamente el 70-85% de las personas. Si existe dominancia izquierda, en cambio, será la arteria circunfleja la que originará la descendente posterior y se encargará de la irrigación de los segmentos antes descritos, como ocurre en un 7-15% de los casos(49,50). En los casos restantes, la dominancia es balanceada(49) y el septum posterior está irrigado ya sea por ramas descendentes posteriores de ambas arterias o por una red de pequeñas ramas procedentes de las mismas que transcurren oblicuamente, de modo que no hay una rama interventricular posterior.

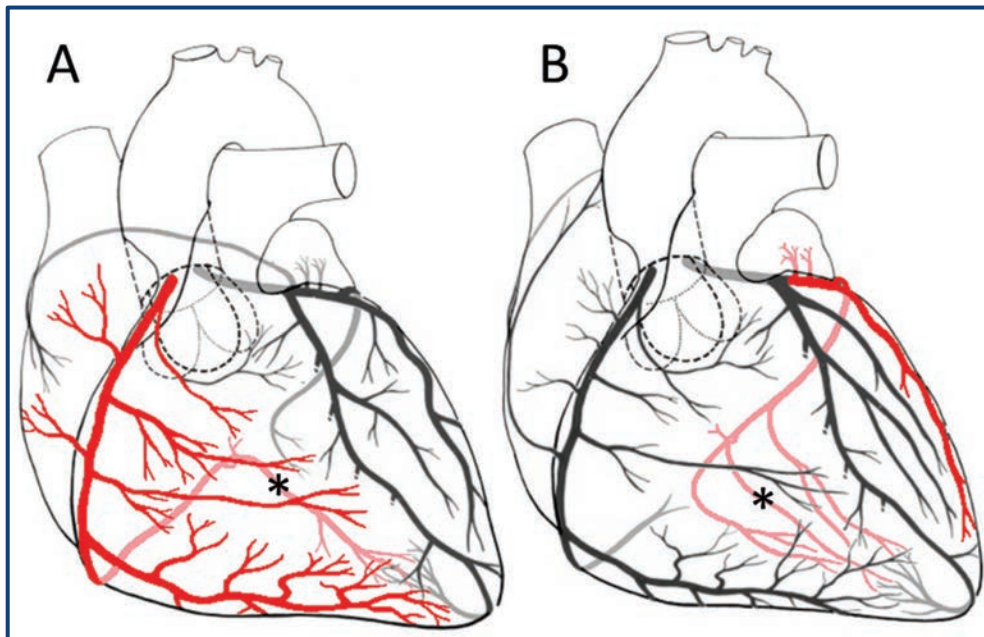


Figura 2. Distribución de las arterias coronarias y dominancia coronaria. A: Dominancia derecha. En este caso la arteria coronaria derecha (en rojo) llega hasta la *crux cordis* y da lugar a la arteria descendente posterior (*), que recorrerá el suco interventricular posterior. B: Dominancia izquierda. La arteria circunfleja (en rojo) recorrerá más allá del margen obtuso del corazón hasta llegar a la cara diafragmática y dará lugar a la descendente posterior (*).

Por tanto, en la mayoría de los pacientes la arteria coronaria derecha se encarga de aportar flujo sanguíneo a los segmentos inferoseptales, inferiores y una porción variable de los inferolaterales. En este caso, la arteria coronaria circunfleja habitualmente terminará a nivel del margen obtuso del ventrículo izquierdo y a través de ramos marginales obtusos irrigará la mayor parte de la pared lateral, es decir, los segmentos anterolateral basal y medio, lateroapical y en muchas ocasiones los segmentos inferolateral basal y medio.

3. El electrocardiograma en el infarto agudo de miocardio

3.1 Conceptos básicos

La isquemia miocárdica da lugar a diferentes alteraciones del complejo QRS, segmento ST y de la onda T. Durante la fase aguda, la alteración ECG clínicamente más representativa es el desnivel del segmento ST.

En 1960, Samson y Scher demostraron que, durante la isquemia miocárdica, existía una depresión del segmento TQ en el electrograma causada por la pérdida del potencial de membrana en reposo en las células isquémicas. Esta despolarización daba lugar a una corriente diastólica de lesión entre las células sanas y las células isquémicas parcialmente despolarizadas, que se traducía en que el espacio extracelular del área isquémica era negativo con respecto al área no isquémica(51). Más adelante, diferentes estudios experimentales como los de *Kléber et al.* y *Cinca et al.* nos ilustraron en que, las corrientes de lesión entre el área isquémica y la sana se producen tanto en diástole como en sístole, siendo en esta fase debidas a una disminución de la velocidad de ascenso y amplitud de la fase 0, a un acortamiento del potencial de acción y a la modificación de la forma de la fase 2 en la zona isquémica, tal y como se muestra en la figura 3. Por lo tanto, se genera durante todo el ciclo cardíaco un gradiente de potencial entre el área isquémica y la sana, lo que da lugar a corrientes de lesión que se traducen en desviaciones del segmento ST respecto a la línea isoeletrica(24,52).

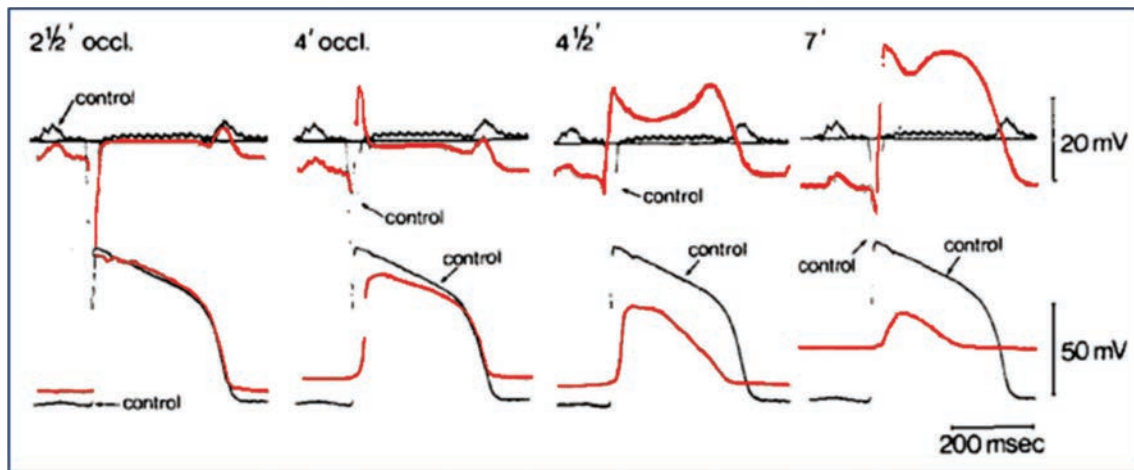


Figura 3. Correlación entre las alteraciones del potencial de acción y el electrograma durante la isquemia miocárdica. En cada imagen vemos superpuestas las señales registradas basalmente (negro) y durante la isquemia (rojo) a los 2 ½min , 4min, 4 ½min y 7min. La línea continua en el electrograma extracelular indica el nivel cero. Nótese la aparición precoz de pérdida de potencial de acción en reposo y la disminución del segmento TQ en los electrogramas. A partir de 4min, se observa una disminución de la velocidad de ascenso y amplitud de la fase 0, un acortamiento del potencial de acción (a partir de 4½ min) y a la modificación de la forma de la fase 2. Imagen modificada de Kléber et al. (52).

Como muestra la figura 4, además de las alteraciones en el segmento ST, la isquemia miocárdica produce ya en fases muy precoces un progresivo aumento de la amplitud de la onda R y de la duración del QRS, que traducen un retraso de la activación celular en el área isquémica(24). A medida que persista la isquemia, la onda R se irá reduciendo hasta el desarrollo de ondas Q, que pueden verse a partir de las los 60-240 minutos. Horas o días más tarde observaremos una inversión de la onda T(39).

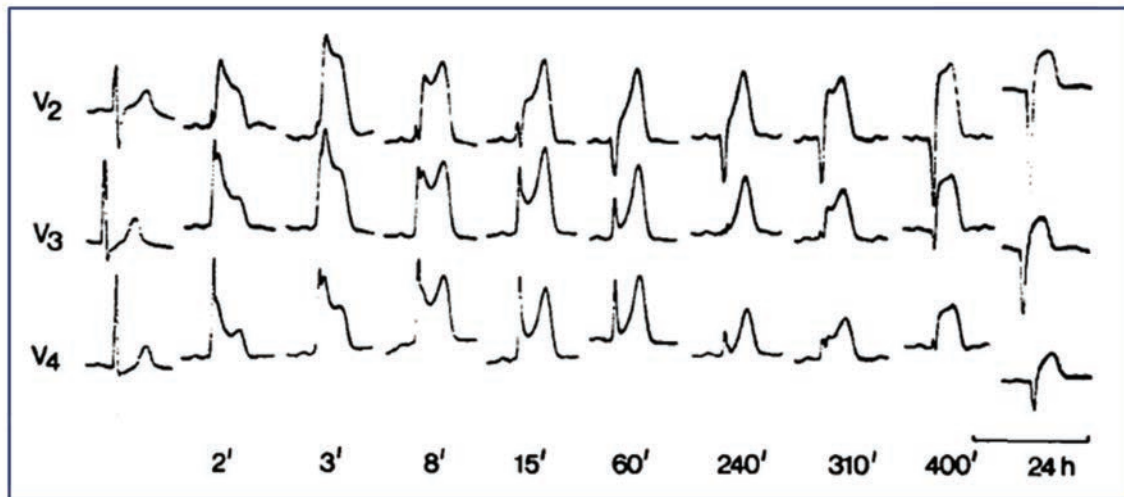


Figura 4. Alteraciones ECG en las primeras 24 horas de un IAMCEST de localización anterior. Se observa aumento de la onda T (picuda), aumento de la onda R y elevación del segmento ST desde los primeros minutos. Posteriormente disminución progresiva de la onda R, aparición de onda Q y negativización de la onda T. Imagen modificada de Cinca et al.(24).

3.1.1 Factores que determinan la magnitud de las alteraciones isquémicas del ECG

La teoría del ángulo sólido es el principio biofísico que permite calcular la magnitud de los potenciales eléctricos que se proyectan sobre un punto alejado, en el que estaría el electrodo remoto (Φ) mediante la ecuación: $\Phi = \Omega/4\pi (V_{m2} - V_{m1}) K$. El ángulo sólido (Ω) de un punto con respecto al cuerpo que explora es aquella parte de la superficie de una esfera imaginaria (con radio igual a la unidad y en cuyo centro coincide el punto explorador) que se delimita por todas las líneas rectas que cortan la esfera, uniendo el punto explorador con los contornos del cuerpo explorado (Figura 5A). En esta fórmula, $(V_{m2} - V_{m1})$ es la diferencia de potencial en ambos lados de la región explorada y K es una constante de la conductividad del tejido.

Esta teoría es aplicable al registro ECG(53,54). El potencial que se registrará en un electrodo vendrá determinado por esta fórmula en la que principalmente hay dos factores: 1) El ángulo sólido, determinado por factores espaciales como las dimensiones

de la zona que se explora (miocardio) y la posición del electrodo respecto a la misma y, 2) la diferencia de potencial a través de la superficie explorada, que puede modificarse por ejemplo, durante la isquemia miocárdica. Como muestra la figura 5, durante la isquemia miocárdica, la magnitud y la dirección del segmento ST que registra un electrodo en una posición concreta, está principalmente determinada por: 1) El ángulo sólido (Ω) formado por la proyección del área isquémica sobre el sitio de registro del electrodo (factor espacial); 2) por la conductividad del tejido (K) y; 3) los gradientes del potencial de acción transmembrana generados entre el área normal (V_{mn} , equivalente a V_{m2}) y el área isquémica (V_{mi} , equivalente a V_{m1}). De esta forma el electrodo registrará una elevación o un descenso del segmento ST de mayor o menor magnitud.

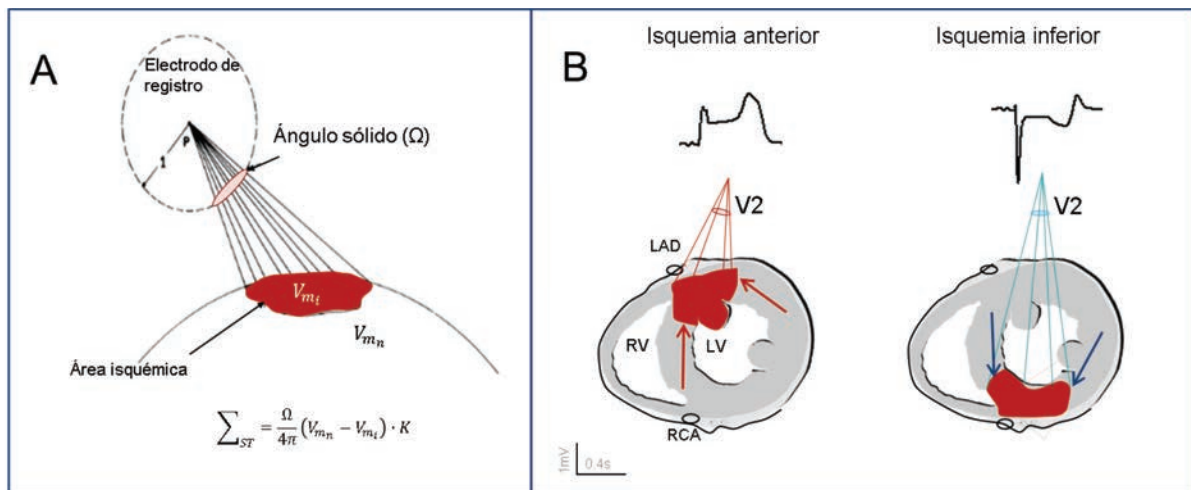


Figura 5. Teoría del ángulo sólido y su relación con las alteraciones del segmento ST en la isquemia miocárdica. Panel A: Representación de la teoría del ángulo sólido. La magnitud y la dirección del desplazamiento del segmento ST registrado en un electrodo depende del ángulo sólido (Ω) formado por la proyección de los límites del área isquémica al sitio de registro y por la conductividad del tejido (K) y los gradientes de potencial transmembrana generados entre las áreas normal (V_{mn}) e isquémica (V_{mi}). Adaptado de (Holland y Brooks 1977). Panel B: Representa la relación entre en ángulo sólido y el ascenso del segmento ST registrado en V2 durante la isquemia transmural de localización anterior (izquierda) y descenso del segmento ST registrado en V2 en la isquemia transmural de localización inferior (derecha). Las flechas indican el sentido de las corrientes de lesión desde el área normal a la isquémica durante la fase de inscripción del segmento ST.

3.2 Correlación entre la afectación coronaria y los patrones electrocardiográficos en el infarto agudo de miocardio.

El ECG es una herramienta de gran valor en la isquemia miocárdica aguda, tanto para el diagnóstico como para la estratificación del riesgo y el pronóstico. En el IAMCEST además, nos proporciona información muy útil sobre la localización de la isquemia miocárdica y por consiguiente el segmento coronario responsable(55). Gracias a estudios de correlación con los resultados de coronariografías realizadas en proximidad temporal con el ECG, se han podido identificar de manera más precisa la relación entre la localización de los cambios del segmento ST y la arteria coronaria y el segmento ocluidos.

Así pues, la isquemia transmural antero-septal se debe a la oclusión de la arteria descendente anterior y, como muestra la figura 6, se manifestará como elevación del segmento ST en un número variable de derivaciones precordiales (V1 a V6). En función de las características del segmento ST en las precordiales y el plano frontal se puede predecir el segmento ocluido. De tal forma que la oclusión proximal provocará ascenso en V1, I y aVL y descenso especular en derivaciones inferiores mientras la oclusión media o distal no producirá estos cambios en el plano frontal(56).

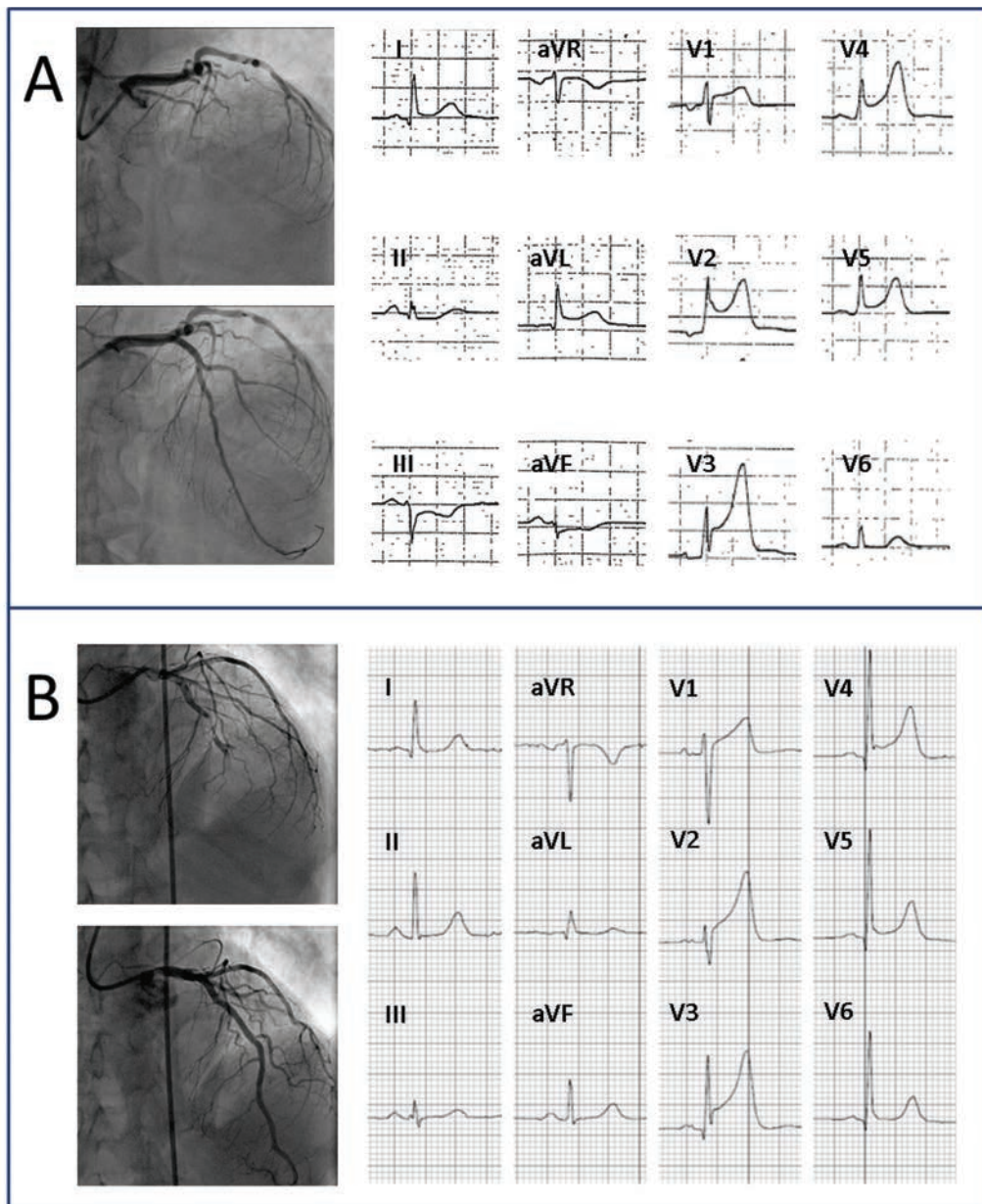


Figura 6. Patrón ECG de infarto agudo de miocardio de localización anterior. A: Infarto por oclusión de la arteria descendente anterior proximal. Además de la elevación del segmento ST en las precordiales, destaca también la elevación del segmento ST en I/aVL y descenso en II, III y aVF. B: Oclusión de la descendente anterior a nivel medio. No se observa elevación del segmento ST en I y aVL ni los cambios recíprocos en derivaciones inferiores.

La isquemia ínfero-lateral, en cambio, puede deberse tanto a la oclusión de la coronaria derecha como de la arteria circunfleja y en ambos casos puede observarse una elevación del segmento ST en derivaciones inferiores tal y como se reproduce en la figura 7. Así mismo, en función de la arteria ocluida, la localización, la distribución arterial y la

dominancia se puede registrar elevación del segmento ST en V5-V6 así como descenso del segmento ST recíproco en otras derivaciones del plano frontal (I y/o aVL) y en precordiales derechas(2).

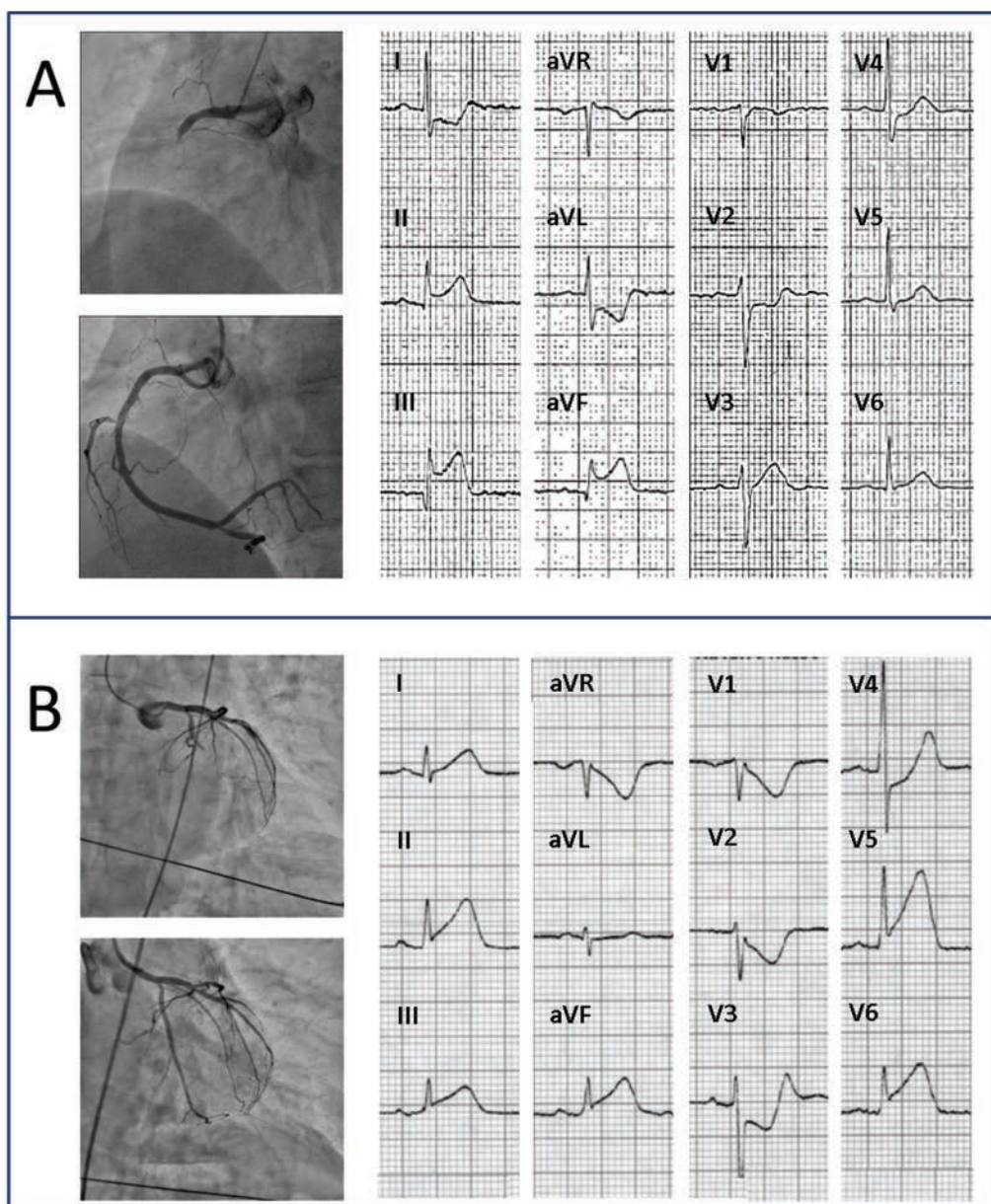


Figura 7. Patrón ECG de infarto agudo de miocardio de localización inferior. A: Infarto por oclusión de la arteria coronaria derecha. Produce elevación del segmento ST inferior y cambios recíprocos en I, aVL y discretamente en V2. B: Oclusión de la arteria circunfleja. Se observa elevación del segmento ST inferior y en V5-V6. En este caso no se objetivan cambios recíprocos del segmento ST en I/aVL y en cambio sí pueden apreciarse en precordiales derechas V1-V3.

3.3 Infarto por oclusión de la arteria coronaria circunfleja.

3.3.1 Patrones ECG de la oclusión de la arteria circunfleja y su relación con el pronóstico.

La detección de la elevación del segmento ST en el electrocardiograma tiene una sensibilidad limitada para el diagnóstico de la oclusión arterial coronaria aguda, especialmente de la arteria coronaria circunfleja. Así, diversos estudios, como el realizado por *Schmitt C et al.* han observado que mientras en las oclusiones de la arteria descendente anterior o la coronaria derecha la sensibilidad del ECG variaba entre 80-95%, la detección de la oclusión de la arteria circunfleja se reducía al 45-60%(1,6,57). Como posibles explicaciones podríamos considerar tanto la poca sensibilidad del ECG en la detección de la isquemia de la región lateral del ventrículo izquierdo(58) como el infrecuente registro de las derivaciones adicionales posteriores V7-V9(1).

La oclusión aguda de la arteria circunfleja puede presentar 3 patrones electrocardiográficos diferentes: 1) Elevación del segmento ST en derivaciones ínfero-laterales, 2) descenso “exclusivo” del segmento ST en derivaciones precordiales o 3) ausencia de claras alteraciones del segmento ST(2). La variedad en los patrones del ECG puede reflejar diferencias en la extensión del infarto y por tanto indicar un pronóstico distinto. Sin embargo, los datos publicados se basan en estudios de tamaño muestral pequeño en los que no se aporta un análisis integral de las variables clínicas, los patrones del ECG de ingreso y los hallazgos angiográficos.

Las consecuencias clínicas de la falta de diagnóstico o de un reconocimiento tardío de la oclusión de arteria circunfleja no se han evaluado de forma sistemática y existe información controvertida a partir del sub-análisis de ensayos clínicos y registros. Por un lado, la ausencia de elevación del segmento ST podría retrasar el diagnóstico y el tratamiento de la arteria ocluida por lo que estos pacientes obtendrían un menor

beneficio de la reperfusión y podrían presentar infartos más extensos y un peor pronóstico(59–61). Por otro lado, la ausencia de elevación del segmento ST podría ser el resultado de una extensión menor del área isquémica, limitada al área lateral o bajo el efecto protector de circulación colateral, por lo que identificaría a los pacientes con menor riesgo de disfunción ventricular izquierda y eventos clínicos (62,63).

3.3.2 Importancia de las derivaciones torácicas posteriores (V7-V9) en el diagnóstico de la oclusión de la arteria circunfleja

Las derivaciones posteriores son derivaciones del plano horizontal que se añaden a las precordiales habituales. Su colocación sigue el quinto espacio intercostal a nivel de la línea axilar posterior (V7), a la altura del ángulo inferior de la escápula (V8) y a nivel de la línea paravertebral izquierda (V9). Estas derivaciones son las únicas que quedarían enfrentadas a las porciones más basales de la pared ínfero-lateral del ventrículo izquierdo, comúnmente llamada cara posterior. Su registro se recomienda en las guías de práctica clínica actuales para completar el diagnóstico diferencial de IAM en pacientes con dolor torácico y ECG de 12 derivaciones poco concluyente(64). Sin embargo, los estudios previos que han evaluado la utilidad de estas derivaciones en el diagnóstico del IAM han demostrado únicamente una mejoría modesta en su precisión diagnóstica(1,65). Estos estudios incluyen un número reducido de pacientes y/o no están orientados a evaluar las derivaciones posteriores en pacientes con oclusión de la arteria circunfleja y que no presentan elevación del segmento ST en el ECG de 12 derivaciones.

3.3.3 Diagnóstico diferencial entre la oclusión de la arteria coronaria circunfleja y la coronaria derecha

La distinción electrocardiográfica entre la oclusión aguda de la arteria circunfleja y la coronaria derecha es dificultosa y sigue siendo un desafío en la actualidad. Existe un gran número de estudios que han evaluado diversos criterios electrocardiográficos para identificar la arteria coronaria ocluida, pero tienen diferentes limitaciones: 1) No incluyen pacientes con infarto previo o enfermedad multivaso(3,7,9,10,12–17,19–23); 2) a menudo no disponen de una documentación angiográfica de la oclusión coronaria cercana al momento de registro del ECG; 3) el número de pacientes con oclusión de la arteria circunfleja es pequeño, siendo inferior a 20 casos en 17 de los 21 estudios publicados; y 4) la utilización e interpretación de algunos criterios de ECG es demasiado compleja(17,21).

Los criterios ECG publicados se resumen en los siguientes apartados y en la tabla 1:

- 1) Derivaciones I y aVL: El descenso marcado del segmento ST en estas derivaciones es frecuente en la oclusión de la coronaria derecha mientras que un segmento ST isoelectrico o un ascenso del mismo es más indicativo de oclusión de la arteria circunfleja(5,6,8–17,19,22,23).
- 2) Derivaciones precordiales V1-V3: Un descenso pronunciado del segmento ST en estas es predictivo de oclusión de la arteria circunfleja. Además, en términos relativos, la oclusión de la circunfleja va habitualmente acompañado de un descenso del segmento ST más marcado en precordiales derechas en comparación con la elevación del segmento ST en el plano frontal(3,9,11,14,15,17–19,21).
- 3) Derivaciones V5 y V6: El ascenso del segmento ST en estas derivaciones está asociado a oclusión de la arteria circunfleja(5,6,9,16,20).

- 4) Derivaciones II y III: Una mayor elevación del segmento ST en III respecto a II es más frecuente en la oclusión de la coronaria derecha(4,10,13–19,21–23).
- 5) Derivación aVR: Un mayor descenso del segmento ST es más probable en la oclusión de la arteria circunfleja(7,14,16,18,19).

Tabla 1. Criterios ECG diferenciales de la oclusión de la arteria circunfleja y coronaria derecha.

Arteria circunfleja	Coronaria derecha
Criterios guiados por ascenso del segmento ST	
↑ST ≥0.1mV en I(14) ↑ST ≥0.05mV en I(22) ↑ST o isoelectrico en I(5,11,16,23) ↑ST ≥0.1mV en I, aVL, V4, V5 o V6(6) ↑ST ≥0.1mV en I, aVL, V5 o V6(9) ↑ST III ≤ V6(20) ↑ST ≥0.1mV en V5(16) ↑ST ≥0.1mV en V6(16) ↑ST ≥0.05mV en V5 o V6(5) ↑ST ≥0.1mV V5 y V6 + ↑ST en III ≤ V6(20)	↑ST en III > II(4,9,10,13–17,22)
Criterios guiados por descenso del segmento ST	
↓ST ≥0.05mV en aVR(7,16) ↓ST ≥0.1mV en aVR(14,19) ↓ST en aVR ≥ aVL(18) ↓ST ≥0.1mV en V1(9,11) ↓ST ≥0.1mV en V1 o V2(11) ↓ST ≥0.1mV en V1 y V2(14,15)	↓ST ≥0.1mV en I(8,13,16,19) ↓ST ≥0.05mV en I(11,17,23) ↓ST ≥0.1mV en aVL(8,10) ↓ST ≥0.1mV en I y aVL(6,8,15) ↓ST en aVL > I (10,22,23) ↓ST en V1 > V2(16)
Criterios de naturaleza polinómica	
↓ST / ↑ST ratio: V3 / III > 1.2(3,15,19,21) Σ ST en V1-V3 / Σ ST II, III, aVF > 1(17) ST II-V3/III+V1+I > 1.5(21)	

3.4 Modelos experimentales para la verificación de los patrones ECG de la oclusión de la arteria circunfleja.

El modelo experimental porcino tiene la ventaja de su similitud anatómica y electrofisiológica con el humano(66,67). En efecto, la distribución de las arterias coronarias y las alteraciones electrofisiológicas de la isquemia miocárdica, así como los patrones ECG son similares en ambas especies(68).

Tomando ventaja de este modelo diseñamos un estudio experimental para confirmar las alteraciones ECG observadas en la oclusión aguda de la arteria circunfleja en el humano y valorar los signos diferenciales con respecto a la oclusión de la arteria derecha. Así mismo, el modelo permite estudiar los cambios ECG durante la oclusión simultánea de ambas arterias, y valorar los posibles efectos de cancelación y sumación de las alteraciones del complejo QRS y del segmento ST que pueden producirse. En un estudio experimental en modelo porcino de nuestro grupo(69), se describió que la oclusión simultánea de la arteria descendente anterior y la coronaria derecha (isquemia en regiones contrapuestas) disminuía la elevación del segmento ST y atenuaba los cambios recíprocos que se veían en el ECG de cada oclusión por separado. Sin embargo, no se realizaron experimentos explorando la oclusión simultánea de la arteria circunfleja y la coronaria derecha o la descendente anterior. Por lo tanto, desconocemos si se observarían los fenómenos de cancelación de las alteraciones del segmento ST descritas o si incluso podríamos observar fenómenos de sumación/magnificación del segmento ST en algunas derivaciones, lo que aportaría información novedosa acerca las alteraciones ECG que acontecen durante la isquemia simultánea en regiones adyacentes.

HIPÓTESIS

1) La oclusión de la arteria coronaria circunfleja origina diferentes patrones ECG que conllevan distinto significado pronóstico, dependen de la localización del segmento ocluido y pueden confundirse con las alteraciones ECG inducidas por la oclusión de la arteria coronaria derecha.

2) Los patrones ECG originados por la oclusión de la arteria circunfleja y coronaria derecha tienen características diferenciales que se identificarán en estudios clínicos y se confirmarán en un modelo experimental de oclusión de ambas arterias en el mismo individuo.

OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

Descubrir el significado clínico y pronóstico de los patrones ECG inducidos por la oclusión de la arteria circunfleja y diferenciarlos de la oclusión de la coronaria derecha.

2.2 Objetivos específicos:

- 1) Definir los patrones electrocardiográficos que se producen tras la oclusión aguda de la arteria circunfleja y correlacionarlos con la anatomía coronaria, el tamaño del infarto, la presentación clínica y el pronóstico a corto plazo.
- 2) Analizar las diferencias electrocardiográficas observadas en el infarto con elevación del segmento ST por oclusión de la arteria circunfleja y de la arteria coronaria derecha y construir un algoritmo ECG sencillo de diagnóstico diferencial.
- 3) Reconocer los patrones ECG diferenciales de oclusión de la arteria circunfleja y la arteria coronaria derecha en un modelo experimental porcino.

PUBLICACIONES ORIGINALES

ARTÍCULO 1

Clinical and Prognostic Value of the Electrocardiogram in Patients With Acute Occlusion of the Left Circumflex Coronary Artery. Miquel Vives-Borrás, Abdel-Hakim Moustafa, Jesús Álvarez-García, Andreu Ferrero-Gregori, Jordi Balcells, Joan García-Picart, Antoni Serra-Peñaranda, Alessandro Sionis, Juan Cinca. *Am J Cardiol.* 2017; 120:1487-1494.

Clinical and Prognostic Value of the Electrocardiogram in Patients With Acute Occlusion of the Left Circumflex Coronary Artery



Miquel Vives-Borrás, MD^a, Abdel-Hakim Moustafa, MD^a, Jesús Álvarez-García, MD, PhD^a,
Andreu Ferrero-Gregori, MSc^a, Jordi Balcells, MD^b, Joan García-Picart, MD^a,
Antoni Serra-Peñaranda, MD, PhD^a, Alessandro Sionis, MD^a, and Juan Cinca, MD, PhD^{a,*}

The utility of the electrocardiogram (ECG) in patients with acute left circumflex (LC) coronary occlusion is not established. This study aimed at determining the clinical, angiographic, and prognostic characteristics associated with the different patterns of ST-segment changes in patients with LC occlusion. A cohort of 314 patients with LC occlusion was categorized according to the admission ECG: (1) ST-segment elevation (ST-E, n=208), (2) isolated ST-segment depression in precordial leads (ST-D, n=62), and (3) negligible ST-segment changes (No-ST, n=44). Clinical variables, coronary angiography, and 30-day major adverse cardiac event (MACE) (in-hospital ventricular fibrillation, 1-month mortality, or heart failure) were compared among the three groups. As compared with No-ST, patients with ST-E or ST-D presented more advanced Killip class, higher troponin peak, lower LV ejection fraction, and were independently associated with MACE (odds ratio 5.43, 95% confidence interval 1.09 to 27.20 and odds ratio 3.39, 95% confidence interval 0.66 to 17.50, respectively). Patients with ST-D were tardily reperfused, had more often mitral regurgitation (23.1% vs 9.3% in ST-E and 3.3% in No-ST, $p=0.03$), and presented ST-segment elevation in leads V7 to V9 in 12 of 16 cases with available recordings. Culprit proximal LC predominated in ST-D (41.9%), distal LC in ST-E (42.8%), and obtuse marginal in No-ST (59.1%) (all $p<0.01$). The No-ST had smaller coronary vessels and more collaterals. In conclusion, the three ST-segment patterns of LC occlusion identify patients with different clinical, angiographic, and prognostic characteristics. Patients with ST-depression pattern require a prompt reperfusion therapy and could be better recognized by recording leads V7 to V9. © 2017 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). (Am J Cardiol 2017;120:1487–1494)

Clinical management of patients with acute occlusion of the left circumflex (LC) coronary artery is often challenged by the variable patterns of the ST-segment changes recorded in the admission electrocardiogram (ECG).^{1–3} Patients with isolated ST-segment depression in precordial leads or those with negligible ST-segment changes are often not submitted to emergent coronary reperfusion^{4,5} and this delay will likely impair the prognosis.⁶ The variety of the ECG patterns may reflect differences in infarct extension and this would entail a distinct prognostic expectancy. However, currently

available data are based on small-sized studies, and these do not provide an integrative analysis of the clinical variables, admission ECG patterns, coronary angiographic findings, and outcomes.^{1,7–10} The aim of this study was to determine the clinical, angiographic, and prognostic implications associated with the ECG patterns of acute LC occlusion in a large cohort of patients.

Methods

We conducted a retrospective cohort study in patients with acute myocardial infarction (AMI) admitted consecutively in our institution from June 2006 to June 2015. Patients were identified through our institutional cath-lab registry. The inclusion criteria were (1) AMI secondary to acute LC occlusion, (2) index ECG recorded within the 12 hours of symptoms, and (3) coronary angiography performed during hospital admission. The exclusion criteria were (1) previous coronary bypass graft surgery, (2) left bundle branch block or ventricular paced rhythm, and (3) lack of available admission ECG or coronary angiography. Patients had to fulfill all inclusion and none of the exclusion criteria. Myocardial infarction was defined according to the current universal definition.¹¹ The study protocol complied with the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki and was approved by the ethics committee of our institution.

^aCardiology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB-Sant Pau, CIBERCV, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain; and ^bCardiology Department, Althaia Xarxa Assistencial Universitària, Manresa, Spain. Manuscript received May 15, 2017; revised manuscript received and accepted July 21, 2017.

This work was supported by the CIBERCV (CB16/11/00276) and the Red de Investigación Cardiovascular (RD12/0042/0002) of the Spanish Instituto de Salud Carlos III (Spain) and by the Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) (de European Union, EU).

The funding sources had no involvement in study design, the collection, analysis, and interpretation of data, in writing the report, or in the decision to submit the article for publication.

See page 1493 for disclosure information.

*Corresponding author: Tel: +34935565940; fax: +34935565603.

E-mail address: jcinca@santpau.cat (J. Cinca).

Data on clinical history, physical examination, echocardiogram, and blood tests were retrieved from the hospital records and were entered in a dedicated database.

ECGs were digitized, coded for anonymity, and reviewed by 2 independent investigators blinded to clinical and coronary angiographic data. The ECG recordings were analyzed with electronic calipers (Cardio-calipers, Iconico Inc., New York) under appropriate magnification. In each ECG we analyzed the heart rhythm, heart rate, and deviation of the ST segment at the J point with respect to the PR segment level. Accordingly, patients were allocated into 3 different categories: (1) ST segment elevation of >0.1 mV in at least 2 consecutive leads (ST-E group), (2) isolated ST-segment depression of >0.1 mV in at least 2 consecutive leads from V1 to V4, or >0.05 mV in leads V2 or V3 (ST-D group), and (3) absence or ST-segment shift <0.1 mV in 2 consecutive ECG leads (No-ST group). The cut-off values for the ST-D group were taken according to international recommendations.¹²

Coronary angiographies were analyzed by 2 independent observers blinded to the clinical and electrocardiographic data. The infarct-related artery was identified by the absence of antegrade coronary blood flow and/or by the presence of local intraluminal thrombus. Flow in the culprit coronary segment was graded using the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial criteria.¹³ We included patients with 0/1 TIMI flow in the LC and also those with TIMI >1 who presented ST-segment elevation and evidence of LC intraluminal thrombus in the angiography. The location of the occlusion and the coronary branch distribution were determined according to the criteria of the American Heart Association¹⁴ later modified in the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) I and II trials.¹⁵ The proximal LC segment was considered as the main stem of the vessel extending from its origin to the exit of the first obtuse marginal branch. The coronary segment below this branch was considered as the distal LC. The luminal diameter of the affected artery just below the level of the occlusion was measured using the Quantitative Coronary Assessment software (CAAS, version 5.9; Pie Medical BV, Maastrich, The Netherlands). In patients with unsuccessful reperfusion, the diameter of the culprit vessel was entered as missing value. We also analyzed the presence of associated stenosis ($\geq 70\%$) in the left anterior descending and right coronary arteries, the existence of coronary collaterals, and the pattern of coronary artery dominance.

Data on the outcomes at 30 days of hospital discharge were obtained either from our institutional records or from the database of the health-care system in our country. We analyzed the occurrence of malignant ventricular arrhythmias, heart failure, and mortality.

Categorical variables were described by frequencies and percentages and statistical differences were analyzed using the chi-square test or Fisher exact test when any expected cell frequency was <5 . The continuous variables were described either by the mean and standard deviation, or by the median and interquartile range. The statistical differences among the continuous variables were analyzed using the one-way ANOVA test for independent samples in case of a normal distribution, or the Kruskal-Wallis test in case of a non-normal distribution. A binary logistic regression analysis was performed to assess the association between the admission ECG pattern and the prognosis by adjusting for several main clinically mean-

ingful variables. The No-ST group was considered the reference category. The end point for this analysis was a combined major adverse cardiac event (MACE) including in-hospital ventricular fibrillation, 1-month mortality, and 1-month heart failure. A backward stepwise method was used to identify independent risk predictors with a $p < 0.05$ for the inclusion or deletion criterion. Multiple multivariate imputation using Chained equations method was applied when necessary ($n = 15$). A p value < 0.05 was considered significant. All analyses were performed using SPSS (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp) and STATA (StataCorp. 2013. *Stata Statistical Software: Release 13*. College Station, TX: StataCorp LP.) software.

Results

As shown in Figure 1, 5,560 patients with AMI underwent coronary angiography between June 2006 and June 2015 in our institution. Among them, 314 fulfilled the inclusion criteria and entered in the study. In 208 cases (66.2%) the ECG showed the ST-segment elevation pattern, in 62 (19.7%) isolated precordial ST-segment depression, and in 44 (14.0%) negligible or absent ST-segment changes.

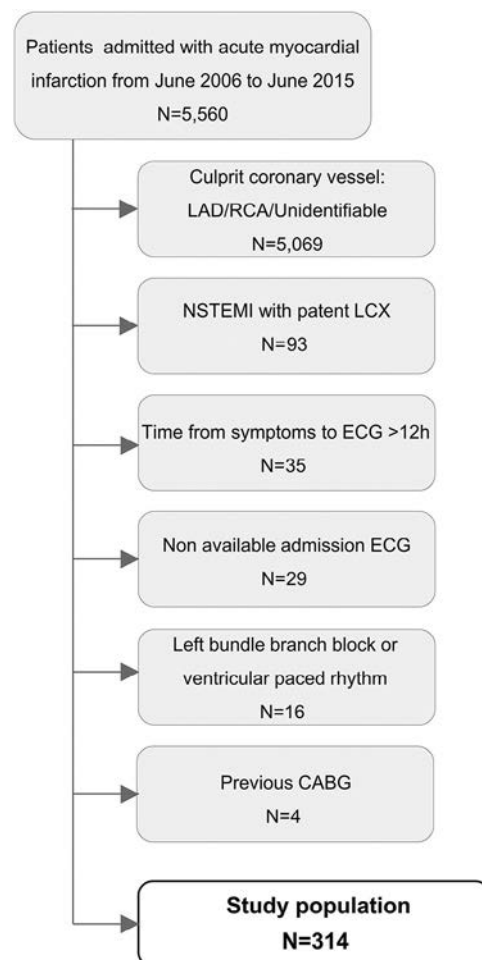


Figure 1. Flowchart of the study. CABG = coronary artery bypass graft surgery; LAD = left anterior descending coronary artery; NSTEMI = non-ST-segment elevation myocardial infarction; RCA = right coronary artery.

Table 1

Study variables of 314 patients with acute left circumflex coronary artery occlusion categorized according to three ST-segment patterns in the admission electrocardiogram

	ST-segment elevation (n = 208)	ST-segment depression (n = 62)	No ST-segment changes (n = 44)	p value
Male	170 (81.7%)	49 (79.0%)	34 (77.3%)	0.749
Age (years), mean (SD)	62.2 (13.1)	64.5 (11.9)	62.4 (13.3)	0.439
Smoker	98 (47.1%)	24 (38.7%)	13 (29.5%)	0.081
Hypertension	111 (53.4%)	32 (51.6%)	28 (63.6%)	0.407
Dyslipemia	104 (50.0%)	35 (56.5%)	28 (63.6%)	0.218
Diabetes mellitus	42 (20.2%)	14 (22.6%)	10 (22.7%)	0.881
Estimated filtration glomerular rate <60 mL/min/1.73 m ²	13 (6.3%)	6 (9.7%)	5 (11.4%)	0.407
Previous stroke	6 (2.9%)	1 (1.6%)	2 (4.5%)	0.672
Peripheral artery disease	10 (4.8%)	4 (6.5%)	1 (2.3%)	0.610
Previous myocardial infarction	21 (10.1%)	12 (19.4%)	5 (11.4%)	0.144
Heart rate (bpm), mean (SD)	78.1 (20.8)	78.5 (20.7)	70.3 (14.0)	0.051
Systolic Blood Pressure(mmHg), mean (SD)	142.0 (32.3)	140.2 (33.5)	145.7 (26.9)	0.683
Killip class > I	43 (20.7%)	10 (16.1%)	1 (2.3%)	0.013
GRACE score, mean (SD)	118 (35)	122 (35)	99 (27)	0.001
Hemoglobin (g/L), mean (SD)	140.9 (18.8)	138.3 (25.6)	141.1 (15.6)	0.974
Estimated filtration glomerular rate (mL/min/1.73 m ²), mean (SD)	84.5 (26.2)	83.8 (23.8)	79.7 (24.2)	0.711
Creatine kinase peak (U/L), mean (SD)	2,979 (2,995)	2,643 (1,895)	1,290 (920)	0.002
High sensitive troponine T peak (ng/L), mean (SD)	5,565 (3,265)	5,749 (2,975)	2,551 (1,703)	0.001
Sinus rhythm	192 (92.3%)	57 (91.9%)	44 (100%)	0.128
Atrial fibrillation	15 (7.2%)	4 (6.5%)	0 (0%)	0.177
Echocardiogram				
Left ventricular ejection fraction, mean (SD)	52.6 (9.0)	53.1 (10.2)	58.6 (7.6)	0.006
Ischemic mitral regurgitation (grade II-IV)	14 (9.3%)	9 (23.1%)	1 (3.3%)	0.030
Hypokinetic left ventricle segments, mean (SD)	3.9 (2.6)	3.6 (2.6)	2.5 (2.0)	0.04
Timings				
Symptoms-to-ECG (min), median (Q1-Q3)	90 (48–180)	150 (70–300)	165 (97–296)	0.002
ECG-to-balloon (min), median (Q1-Q3)	93 (68–140)	205 (77–660)	685 (450–1,800)	<0.01

Abbreviations: ECG = electrocardiogram; SD = standard deviation.

Patients allocated into the 3 different ECG categories presented similar clinical and demographic profile (Table 1). However, as compared with the No-ST-group, patients presenting either ST-segment elevation or ST-segment depression showed (1) more advanced Killip class and the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) score on admission, (2) greater creatine kinase and troponin peaks, and (3) lower left ventricular ejection fraction. Of note, moderate to severe mitral valve regurgitation was most often observed in patients with the ST-segment depression pattern.

Table 1 also shows that the time intervals between symptoms-to-ECG and ECG-to-balloon were shorter in patients with ST-segment elevation. Likewise, emergent primary coronary angioplasty protocol was activated in 95.2% of patients with ST-elevation, but only 55% in the ST-segment depression group, and 18.8% in patients with no ST-segment changes ($p < 0.01$). Double antiplatelet therapy with aspirin and adenosine diphosphate receptor blockers was instituted earlier in patients with ST-segment elevation (Supplementary Table 1).

Figure 2 illustrates typical examples of the 3 different ECG patterns of LC occlusion and the corresponding mean magnitude of the ST-segment deviation measured in all ECG lead in all patients of each group:

ST-segment elevation pattern: This was characterized by (1) upright ST-segment deviation in leads II, III, aVF, and less frequently, in leads V5 (46.6%), V6 (58.2%), and I/aVL (6%), (2) reciprocal ST-segment depression in leads V1 to V4 (44.7%, 83.6%, 67.1%, and 25.1%, respectively) with

maximal expression in leads V2 (-0.17 ± 0.16 mV) and V3 (-0.13 ± 0.18 mV), and (3) ST-segment depression of less than 0.1 mV in leads aVR and aVL (55.1% and 60.6%, respectively). Of note, in 12 of 15 patients with available recordings of posterior thoracic leads V7 to V9, these depicted ST-segment elevation greater than 0.05 mV in at least one of them.

ST-segment depression pattern: Patients in this group presented (1) ST-segment depression extending throughout leads V2 to V5 with maximal deviation in lead V3 (-0.16 ± 0.13 mV) and V4 (-1.4 ± 1.2 mV) and (2) negligible ST-segment deviation in leads aVR and aVL. Of relevance, ST-segment elevation greater than 0.05 mV was observed in at least one of leads V7 to V9 in 12 of 16 patients with available recordings.

Negligible ST-segment changes: As shown in Figure 2, the mean magnitude and 95% confidence interval of the ST-segment deviation was lower than 0.05 mV in all leads.

The location of the occluded coronary segment varied significantly among the 3 groups of patients (Table 2 and Figure 3). Proximal LC occlusion was the culprit artery in 41.9% of patients with ST-depression whereas distal LC was most frequently observed in the ST-segment elevation group (42.8%). Occlusion of the obtuse marginal occurred in 59.1% of patients with no ST-segment changes and they presented smaller diameter of the culprit artery and exhibited more coronary collaterals than patients with ST-elevation or ST-depression. The coronary dominance pattern and the presence of associated coronary stenosis were similar among the 3 groups. Likewise, the success rate of the coronary intervention,

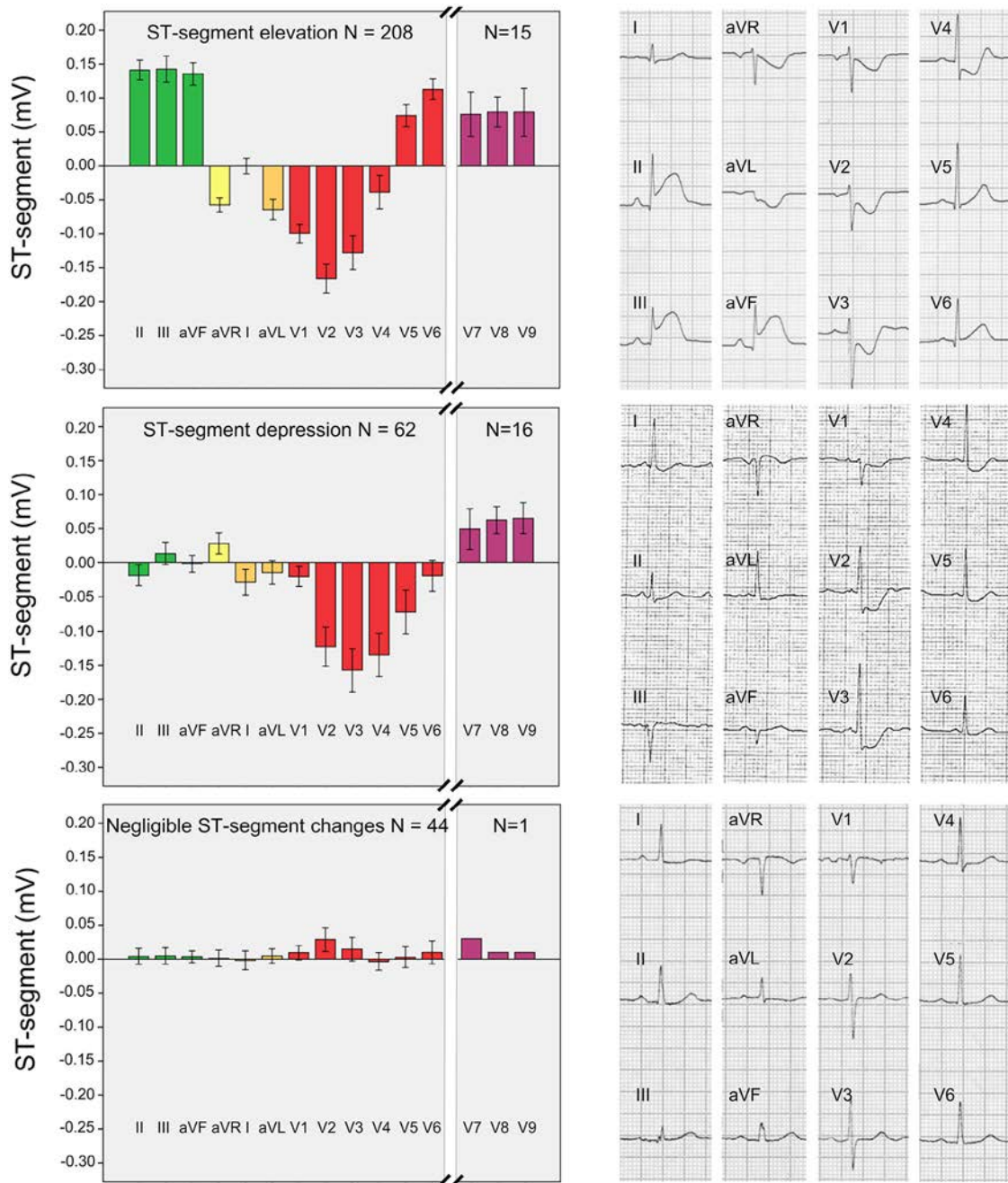


Figure 2. Electrocardiographic findings in 314 patients with acute left circumflex coronary artery occlusion categorized according to the admission ST-segment changes. The 3 panels on the left show graphically (bars) the mean (SE) values of the ST-segment potential in the 12 conventional leads (and in leads V7 to V9 when available) corresponding to patients with acute circumflex coronary artery occlusion. From top to bottom these panels correspond to the 3 groups of patients classified according to the admission ST-segment pattern. The three 12-lead ECG on the right correspond to representative cases in each group.

the need for intracoronary thrombectomy, and the type of the implanted stent were also comparable (Table 2).

Patients with ST-elevation and ST-segment depression had similar incidence of in-hospital heart failure, 1-month mortality, and MACE (Table 3 and Figure 4). In contrast, the episodes of ventricular fibrillation were more frequently observed in the ST-segment elevation group. Patients with no ST-segment changes presented better outcomes and none of them died during the follow-up. After a logistic binary regression analysis adjusting for the troponin peak, the lower

left ventricular ejection fraction, and reperfusion time delay, ST-elevation and ST-depression patterns were independently associated with the incidence of 1-month MACE (odds ratio 5.43, 95% confidence interval 1.09–27.20 and odds ratio 3.39, 95% confidence interval 0.66–17.50, respectively).

Discussion

This is the most systematic analysis of the clinical and prognostic value of the ECG in a large cohort of patients with

Table 2

Coronary angiographic and procedural characteristics of 314 patients with acute left circumflex coronary artery occlusion categorized according to three ST-segment patterns in the admission electrocardiogram

	ST-segment elevation (n = 208)	ST-segment depression (n = 62)	No ST-segment changes (n = 44)	p value
Coronary angiographic findings				
Left coronary dominance	34 (16.3%)	6 (9.7%)	6 (13.6%)	0.411
Three-vessel coronary disease (>70%)	19 (9.1%)	8 (12.9%)	5 (11.4%)	0.664
One-vessel coronary disease,	129 (62.0%)	33 (53.2%)	28 (63.6%)	0.412
Concomitant RCA stenosis (>70%)	47 (22.6%)	22 (35.5%)	11 (25.0%)	0.123
Concomitant LAD stenosis (>70%)	51 (24.5%)	15 (24.2%)	10 (22.7%)	0.969
Infarct related artery				
Proximal LC	52 (25.0%)	26 (41.9%)	4 (9.1%)	0.001
Distal LC	89 (42.8%)	17 (27.4%)	12 (27.3%)	<0.001
Obtuse Marginal/Intermediate artery	49 (23.6%)	17 (27.4%)	26 (59.1%)	<0.001
Other arteries*	18 (8.7%)	2 (3.2%)	2 (4.5%)	0.284
Culprit artery diameter (QCA, mm), mean (SD)	2.7 (0.5)	2.7 (0.4)	2.4 (0.5)	<0.001
Coronary collaterals	19 (9.4%)	12 (19.4%)	17 (38.6%)	<0.001
Successful percutaneous coronary intervention	190 (91.3%)	53 (85.5%)	37 (84.1%)	0.187
Intracoronary thrombus	167 (80.7%)	52 (83.9%)	34 (77.3%)	0.693
Intracoronary thrombus aspiration	126 (60.9%)	37 (59.7%)	22 (50.0%)	0.410
Stent diameter	2.9 (0.5%)	2.8 (0.4%)	2.6 (0.3%)	<0.001
Bare metal stent	123 (66.1%)	35 (64.8%)	20 (55.6%)	0.675
Drug eluting stent	61 (32.8%)	19 (35.2%)	16 (44.4%)	

Abbreviations: LAD = left anterior descending coronary artery; LC = left circumflex coronary artery; QCA = quantitative coronary analysis; RCA = right coronary artery.

* Other arteries: left posterolateral or left posterior descending artery.

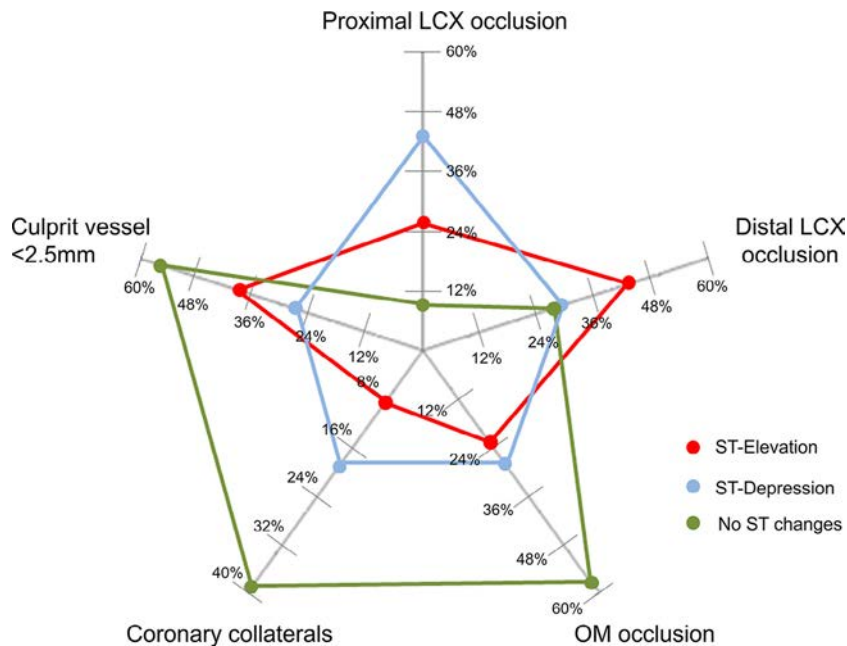


Figure 3. Graphic illustration of relevant coronary angiographic findings in 314 patients with acute left circumflex coronary artery occlusion. Radial graph depicting the differential profile of the angiographic characteristics among the 3 groups of patients categorized according to the ST-segment pattern on admission. OM = obtuse marginal coronary artery.

acute occlusion of the LC coronary artery. The 3 different ST-segment patterns observed in the admission ECG (ST-segment elevation, isolated depression, and no change) distinguished patients at high and low risk of extensive infarction, heart failure, malignant ventricular arrhythmias, and MACE.

The diagnosis of acute LC occlusion is often hampered by the absence of ST-segment elevation in the admission ECG.¹⁶ Like in other studies,^{1,2} about 20% of our patients presented the ST depression pattern and 14% did not show appreciable ST-segment changes. The clinical consequences of a delayed recognition of LC occlusion have not been

Table 3

Clinical events in 314 patients with acute left circumflex coronary artery occlusion categorized according to three ST-segment patterns in the admission electrocardiogram

	ST-segment elevation (n = 208)	ST-segment depression (n = 62)	No-ST-segment changes, (n = 44)	p value
Bradycardia	20 (9.6%)	3 (4.8%)	2 (4.5%)	0.400
Atrial fibrillation	29 (14.2%)	7 (11.5%)	4 (9.3%)	0.634
Sustained ventricular tachycardia/fibrillation	33 (16.1%)	5 (8.2%)	0 (0.0%)	0.008
Post-infarction angina	12 (5.9%)	2 (3.3%)	3 (6.8%)	0.678
In-hospital stay (days), median (Q1-Q3)	5 (4–8)	5 (4–7)	5 (3–7)	0.117
1-month heart failure	36 (18.1%)	10 (16.4%)	2 (4.8%)	0.083
1-month mortality	12 (5.9%)	3 (5.0%)	0 (0%)	0.268
MACE	57 (27.4%)	13 (21.0%)	2 (4.5%)	0.004

Abbreviations: MACE = combined endpoint including pre-admission/in-hospital ventricular fibrillation, in-hospital/30day heart failure and in-hospital/30day mortality.

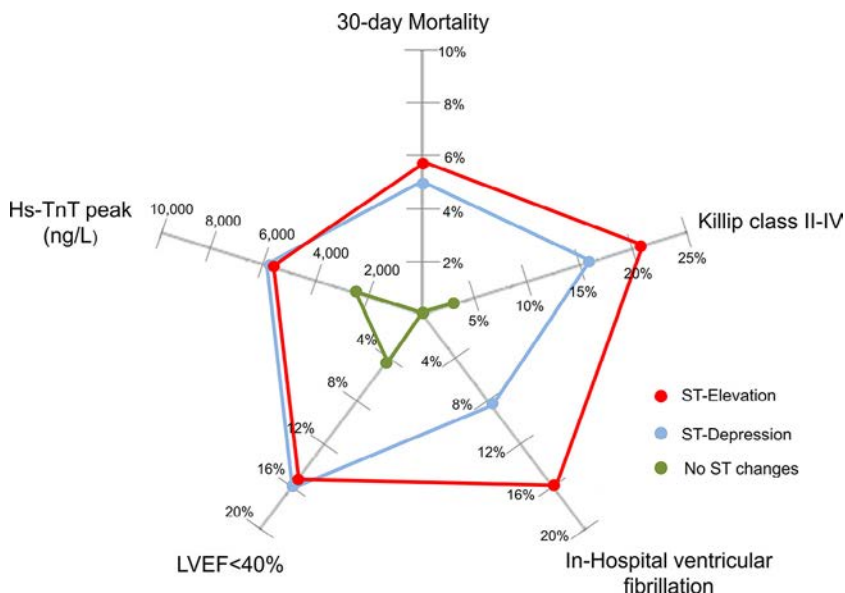


Figure 4. Graphic illustration of relevant clinical variables and events in 314 patients with acute left circumflex coronary artery occlusion. Radial graph depicting the differential clinical and prognostic profile among the 3 groups of patients categorized according to the ST-segment pattern on admission. Hs-TnT = high-sensitive troponin T; LVEF = left ventricular ejection fraction.

systematically evaluated. We found that ST-segment elevation pattern was an independent predictor of MACE and identified those patients with larger infarcts and worse outcomes. Moreover, patients with ST-segment depression were also at high-risk of in-hospital heart failure, mitral valve regurgitation, and 30-day mortality. These patients were tardily reperfused, thus prolonged ongoing ischemia likely accounted for their unfavorable prognosis. Large infarcts and high 30-day mortality were also observed in a series of patients with LC occlusion who presented isolated ST segment depression in leads V1 to V4 and were not emergently revascularized.¹⁷ Patients with negligible ST-segment changes had better prognosis despite being tardily reperfused. As a plausible compensatory mechanism, they possess more coronary collaterals, and the culprit vessel is often an obtuse marginal branch supplying less extensive myocardial areas.

The circumstances leading to the different ST-segment patterns of LC occlusion have not yet been characterized. The lack of ST-segment elevation could reflect a low sensitivity

of the ECG detecting infero-lateral left ventricular (LV) myocardial ischemia, but it may also deal with the site of the LC occlusion and/or the spatial location of the myocardial ischemic region.¹⁸ In favor of a potential low sensitivity of the ECG, a simultaneous recording of an intracoronary ECG lead and the surface ECG during catheter balloon occlusion of the LC in 19 patients showed ST-segment elevation in the intracoronary recordings in all cases but only 32% of cases in the surface ECG.¹⁹ In relation to the site of vessel occlusion, we found that proximal LC occlusion was more frequently observed in patients with ST-segment depression, whereas distal LC occlusion more often occurred in patients with ST-segment elevation. Obtuse marginal occlusion predominate in patients with no ST-segment changes and, of notice, they had smaller culprit arteries and more abundant coronary collaterals. Therefore, our data indicate that the location and size of the culprit artery and the presence of collaterals likely play a major role on the genesis of the different ST-segment patterns in patients with acute LC occlusion.

Our data strengthen the clinical usefulness of the admission ECG in patients with acute occlusion of the LC coronary artery. Indeed, the categorization of patients with LC occlusion based on the admission ST-segment patterns would permit a rapid risk stratification. Specifically, patients with ST-segment depression developed large infarcts, ventricular arrhythmias, and heart failure; thus, they should be reperfused as urgently as patients with ST-segment elevation. ST-segment depression in precordial leads is not exclusive of LC occlusion as it may be observed in the setting of LV subendocardial ischemia. It has been reported that in the case of LC occlusion, the ST depression is more marked in leads V2 to V4, whereas in LV subendocardial ischemia the ST-segment depression is more apparent in leads V4 to V6.²⁰ Previous studies analyzing the utility of leads V7 to V9 in patients with AMI have reported only a modest improvement in the diagnostic accuracy.^{2,21} However, our data indicate that routine recording of leads V7 to V9 would allow recognition of LC occlusion when the admission 12-lead ECG only depicts an ST-segment depression pattern. Moreover, because a quarter of our patients with the ST-segment depression pattern presented associated mitral valve regurgitation, it is predictable that a prompt reperfusion might mitigate the mitral valve dysfunction and this in turn, prevent or delay subsequent LV remodeling.

Because this is a retrospective single-center study, there might be missing values in study variables and lost or low quality of the admission ECG and coronary angiography. To avoid these limitations, our patients were recruited consecutively and we excluded all of those with no available index ECG or coronary angiography. Moreover, to increase the accuracy of our data, we measured the ECG parameters using electronic calipers on magnified digitized ECGs. All coronary angiographic studies were purposely reanalyzed by experienced cardiologists.

Disclosures

The authors have no conflicts of interest to disclose.

Supplementary Data

Supplementary data related with this article can be found, in the online version, at <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.07.038>.

- Huey BL, Beller GA, Kaiser DL, Gibson RS. A comprehensive analysis of myocardial infarction due to left circumflex artery occlusion: comparison with infarction due to right coronary artery and left anterior descending artery occlusion. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:1156–1166.
- Schmitt C, Lehmann G, Schmieder S, Karch M, Neumann FJ, Schömig A. Diagnosis of acute myocardial infarction in angiographically documented occluded infarct vessel: limitations of ST-segment elevation in standard and extended ECG leads. *Chest* 2001;120:1540–1546.
- Wellens HJJ, Conover MB. The ECG in Emergency Decision Making. St. Louis: Saunders Elsevier; 2006:304.
- Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmström-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569–2619.
- American College of Emergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, Lemos JA, de Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX, Anderson JL, Jacobs AK, Halperin JL, Albert NM, Brindis RG, Creager MA, DeMets D, Guyton RA, Hochman JS, Kovacs RJ, Kushner FG, Ohman EM, Stevenson WG, Yancy CW. 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. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e78–e140.
- The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. *N Engl J Med* 1993;329:1615–1622.
- Hasdai D, Birnbaum Y, Herz I, Sclarovsky S, Mazur A, Solodky A. ST segment depression in lateral limb leads in inferior wall acute myocardial infarction. Implications regarding the culprit artery and the site of obstruction. *Eur Heart J* 1995;16:1549–1553.
- Nair R, Glancy DL. ECG discrimination between right and left circumflex coronary arterial occlusion in patients with acute inferior myocardial infarction: value of old criteria and use of lead aVR. *Chest* 2002;122:134–139.
- Fiol M, Cygankiewicz I, Carrillo A, Bayés-Genis A, Santoyo O, Gómez A, Bethencourt A, Bayés De Luna A. Value of electrocardiographic algorithm based on “ups and downs” of ST in assessment of a culprit artery in evolving inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;94:709–714.
- Noriega FJ, Vives-Borrás M, Solé-González E, García-Picart J, Arzamendi D, Cinca J. Influence of the extent of coronary atherosclerotic disease on ST-segment changes induced by ST elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2014;113:757–764.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for Universal Definition of Myocardial Infarction, Authors/Task Force Members Chairpersons, Thygesen K, Alpert JS, White HD, Biomarker Subcommittee, Jaffe AS, Katus HA, Apple FS, Lindahl B, Morrow DA, ECG Subcommittee, Chaitman BR, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Imaging Subcommittee, Underwood R, Bax JJ, Bonow JJ, Pinto F, Gibbons RJ, Classification Subcommittee, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Intervention Subcommittee, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand J-P, Menasche P, Ravkilde J, Trials & Registries Subcommittee, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Trials & Registries Subcommittee, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghiade M, Filippatos G, Trials & Registries Subcommittee, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Trials & Registries Subcommittee, Smith SC, Hu D., Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S., ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirtes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Document Reviewers, Morais J, Aguiar C, Almahmeed W, Arnar DO, Barili F, Bloch KD, Bolger AF, Botker HE, Bozkurt B, Bugiardini R, Cannon C, de Lemos J, Eberli FR, Escobar E, Hlatky M, James S, Kern KB, Moliterno DJ, Mueller C, Neskovic AN, Pieske BM, Schulman SP, Storey RF, Taubert KA, Vranckx P, Wagner DR. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1581–1598.
- Wagner GS, Macfarlane P, Wellens H, Josephson M, Gorgels A, Mirvis DM, Pahlm O, Surawicz B, Kligfield P, Childers R, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. Part VI: acute ischemia/infarction a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1003–1011.
- Anon. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. *N Engl J Med* 1985;312:932–936.
- Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB. A reporting system on patients

- evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 1975;51:5–40.
15. Serruys PW, Unger F, Hout BA, van Brand MJ, van den Herwerden LA, van Es GA, van Bonnier JJ, Simon R, Cremer J, Colombo A, Santoli C, Vandormael M, Marshall PR, Madonna O, Firth BG, Breeman A, Morel MA, Hugenholtz PG. The ARTS study (Arterial Revascularization Therapies Study). *Semin Interv Cardiol* 1999;4:209–219.
 16. Krishnaswamy A, Lincoff AM, Menon V. Magnitude and consequences of missing the acute infarct-related circumflex artery. *Am Heart J* 2009;158:706–712.
 17. Pride YB, Tung P, Mohanavelu S, Zorkun C, Wiviott SD, Antman EM, Giugliano R, Braunwald E, Gibson CM. Angiographic and clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes presenting with isolated anterior ST-segment depression: a TRITON-TIMI 38 (Trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:806–811.
 18. Abdelwahed A, Eskola M, Kosonen P, Mäkynen H, Laurikka J, Huhtala H, Inkovaara J, Birnbaum Y, Nikus K. Electrocardiographic findings during balloon angioplasty of the left circumflex coronary artery— influence of location of the ischemic segments with respect to the obtuse margin of the left ventricle. *J Electrocardiol* 2017;50:102–110.
 19. Berry C, Zalewski A, Kovach R, Savage M, Goldberg S. Surface electrocardiogram in the detection of transmural myocardial ischemia during coronary artery occlusion. *Am J Cardiol* 1989;63:21–26.
 20. Shah A, Wagner GS, Green CL, Crater SW, Sawchak ST, Wildermann NM, Mark DB, Waugh RA, Krucoff MW. Electrocardiographic differentiation of the ST-segment depression of acute myocardial injury due to the left circumflex artery occlusion from that of myocardial ischemia of nonocclusive etiologies. *Am J Cardiol* 1997;80:512–513.
 21. Zalenski RJ, Rydman RJ, Sloan EP, Hahn KH, Cooke D, Fagan J, Fligner DJ, Hessons W, Justis D, Kampe LM, Shah S, Tucker J, Zwicke D. Value of posterior and right ventricular leads in comparison to the standard 12-lead electrocardiogram in evaluation of ST-segment elevation in suspected acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997;79:1579–1585.

ARTÍCULO 2

Electrocardiographic Distinction of Left Circumflex and Right Coronary Artery Occlusion in Patients with Inferior Acute Myocardial Infarction. Vives-Borrás M, Maestro A, García-Hernando V, Jorgensen D, Ferrero-Gregori A, Moustafa AH, Solé-González E, Noriega FJ, Álvarez-García J, Cinca J. *Am J Cardiol.* 2019;123:1019-1025.

Electrocardiographic Distinction of Left Circumflex and Right Coronary Artery Occlusion in Patients With Inferior Acute Myocardial Infarction



Miquel Vives-Borrás, MD^{a,*}, Alba Maestro, MD^a, Víctor García-Hernando, MD^a, David Jorgensen, BS^b, Andreu Ferrero-Gregori, MSc^a, Abdel-Hakim Moustafa, MD^a, Eduard Solé-González, MD^c, Francisco J. Noriega, MD, PhD^d, Jesús Álvarez-García, MD, PhD^a, and Juan Cinca, MD, PhD^a

Previously reported electrocardiographic (ECG) criteria to distinguish left circumflex (LCCA) and right coronary artery (RCA) occlusion in patients with acute inferior ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) afford a modest diagnostic accuracy. We aimed to develop a new algorithm overcoming limitations of previous studies. Clinical, ECG, and coronary angiographic data were analyzed in 230 nonselected patients with acute inferior STEMI who underwent primary percutaneous coronary intervention. A decision-tree analysis was used to develop a new ECG algorithm. The diagnostic accuracy of reported ECG criteria was reviewed. LCCA occlusion occurred in 111 cases and RCA in 119. We developed a 3-step algorithm that identified LCCA and RCA occlusion with a sensitivity of 77%, specificity of 86%, accuracy of 82%, and Youden index of 0.63. The area under the ROC curve was 0.85 and resulted 0.82 after a 10-fold cross validation. The key leads for LCCA occlusion were V3 (ST depression in V3/ST elevation in III >1.2) and V6 (ST elevation ≥ 0.1 mV or greater than III). The key leads for RCA occlusion were I and aVL (ST depression ≥ 0.1 mV). Fifteen of 21 reviewed studies had less than 20 cases of LCCA occlusion, only 48% performed primary percutaneous coronary intervention, and previous infarction or multivessel disease were often excluded. The diagnostic accuracy of reported ECG criteria decreased when applied to our study population. In conclusion, we report a simple and highly discriminative 3-step ECG algorithm to differentiate LCCA and RCA occlusion in an “all comers” population of patients with acute inferior STEMI. The diagnostic key ECG leads were V3 and V6 for LCCA and I and aVL for RCA occlusion. © 2019 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) (Am J Cardiol 2019;123:1019–1025)

Inferior ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) can result from occlusion of either the left circumflex (LCCA) or the right (RCA) coronary arteries and this may determine the clinical and hemodynamic course. Patients with LCCA occlusion are prone to develop mitral valve regurgitation whereas patients with RCA occlusion may present with right ventricular infarction, bradyarrhythmia, and conduction disturbances.^{1,2} The electrocardiographic (ECG)

distinction between acute LCCA and RCA occlusion remains nowadays a challenge. A large number of studies have reported various ECG criteria to identify the occluded coronary artery.^{3–12} However many of these criteria were extracted from series of selected patients and often an early angiographic documentation of the site of occlusion was lacking.^{13–23} Moreover, the number of patients with LCCA occlusion in these series was small, and furthermore, the measurement of some reported ECG criteria was complex due to their polynomial nature.^{6,10} The aim of this study was to develop a new ECG algorithm to differentiate LCCA and RCA occlusion in a non-selected series of consecutive patients with acute inferior STEMI submitted to primary percutaneous coronary intervention (PPCI). In addition, we extensively reviewed the reported studies and we assessed the diagnostic accuracy of their ECG criteria in our “all comers” population.

Methods

We conducted a single-center, retrospective, case-control study in patients with acute inferior STEMI. All consecutive patients admitted with LCCA occlusion

^aCardiology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, CIBERCV, Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ^bUniversity of Kansas Medical Center, Kansas City, Missouri; ^cCardiology Department, Hospital del Mar, Barcelona, Spain; and ^dCardiology Department, Cardiovascular Institute, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, Spain. Manuscript received November 6, 2018; revised manuscript received and accepted December 27, 2018.

Declarations of Interest: None.

Funding Source: This work was supported by the CIBERCV and the Red de Investigación Cardiovascular (RD12/0042/0002) of the Spanish Instituto de Salud Carlos III and by the Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). The funding sources had no involvement in study design, the collection, analysis, and interpretation of data, in writing the report or in the decision to submit the article for publication.

*Corresponding author: Tel: +3 493 556 5940; fax: +3 493 556 5603.

E-mail address: Mvives@santpau.cat (M. Vives-Borrás).

from June 2009 to June 2015 were compared with those admitted with RCA occlusion from October 2009 to December 2010. Both groups were identified through our institutional cath-lab registry. The inclusion criteria were: (1) acute myocardial infarction associated with ST-segment elevation of ≥ 0.1 mV in 2 inferior leads (II, III, and/or aVF), (2) referral to PPCI, and (3) index ECG recorded within the 12 hours from the onset of symptoms preceding the PPCI. To allow a better applicability of our algorithm to current clinical practice, we did not exclude patients with previous ischemic heart disease, myocardial infarction, left ventricular hypertrophy, right bundle branch block, or those with multivessel coronary disease. However, we excluded patients with previous coronary bypass graft surgery, left bundle branch block, and ventricular paced rhythm. The study complied with the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of our institution.

The search of previous publications on ECG criteria for LCCA and RCA occlusion was performed through the Pubmed database using the following terminology (up to June 01, 2018): ("electrocardiogram"[tiab] OR "ECG"[tiab]) AND ("inferior myocardial infarction"[tiab] OR ("right coronary artery"[tiab] AND "left circumflex"[tiab])). In addition, the reference lists of all selected papers were reviewed to identify missed studies.

We retrieved the following clinical variables from the hospital records: (1) demographic and previous clinical history including co-morbidities; (2) case-history on admission and in-hospital clinical course; and (3) laboratory blood test and echocardiography at admission.

The ECG recordings were coded for anonymity, digitized, and analyzed with electronic calipers (Cardio-Calipers software, Iconico) under appropriate magnification. All ECGs were interpreted by independent investigators blinded to the angiographic data. We evaluated the heart rhythm, heart rate, and the ST-segment deviation at 80 milliseconds after the J point in all leads. We chose this time point to allow a better comparison of our data with those of the previous studies. The TP segment was used as the isoelectric reference line.

Coronary angiographies were analyzed by independent observers who were blinded to the ECG data. The culprit coronary segments were identified by the presence of local intraluminal thrombus and/or by the absence of anterograde coronary blood flow. The location of the occlusion and the coronary branch distribution were determined according to the criteria of the American Heart Association.²⁴ We also analyzed the coronary dominance, the presence of coronary stenosis ($\geq 70\%$) in nonculprit vessels, and the existence of coronary collaterals.

Categorical variables were described by frequencies and percentages and statistical differences were analyzed using the χ^2 test or Fisher exact test when appropriate. The continuous variables were described either by the mean and standard deviation or by the median and interquartile range. The statistical differences in the continuous variables were analyzed using the Student's *t* test for independent samples in case of a normal distribution, or the Mann-Whitney test in case of a non-normal distribution. Sensitivity (Se), specificity (Sp), accuracy (Acc), and Youden index (YI) were

evaluated for each ECG criteria. We performed a decision-tree analysis to construct the new ECG diagnostic algorithm. The best algorithm (the one that maximizes the accuracy in fewer steps) was internally validated with the "cross-validation" method and a logistic regression with resampling validation bootstrapping (500 resamples). Commands "rpart" and "rms" of the R software version 3.3.2 (R Foundation for Statistical Computing) were used for the decision-tree analysis and the validation of the selected algorithm respectively. Thereafter, we conducted a logistic regression analysis to identify the clinical and angiographic variables associated with the algorithm's misclassification of the culprit occluded artery. A backward stepwise method was used to identify independent risk predictors with a $p < 0.05$ for the inclusion or deletion criteria. A p value < 0.05 was considered significant. All analyses were performed using SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, version 20.0) and R software (R Foundation for Statistical Computing, version 3.3.2).

Results

The study population included 230 patients. Occlusion of LCCA was present in 111 cases and that of RCA in 119. The location of the occluded segment in patients in the LCCA group was proximal in 30 cases (27%); distal in 50 (45%); and obtuse marginal in 31 (28%). The distribution of the occluded segment in patients in the RCA groups was proximal in 44 (37%); mid-distal in 69 (58%); posterior descending in 3 (2.5%); and posterolateral branch in 3 (2.5%).

As summarized in Table 1, patients allocated in both groups presented similar clinical and demographic profiles. Patients with LCCA occlusion were more likely to present grade II to IV mitral regurgitation at hospital discharge. Patients with RCA occlusion had lower systolic blood pressure at admission.

Figure 1 illustrates the mean values of the ST-segment deviation measured in all ECG leads in all patients and also shows typical ECG recordings of LCCA and RCA occlusion. As compared with RCA occlusion, patients with LCCA occlusion presented with: (1) Lesser ST-segment elevation in leads III and aVF, (2) a noticeable ST-segment elevation in leads V5 to V6, and (3) less marked reciprocal ST-segment depression in leads I and aVL, but more pronounced reciprocal changes in leads aVR, V1, and V3.

Table 2 summarizes the sensitivity, specificity, diagnostic accuracy, and Youden index of the previously reported 26 criteria and 3 algorithms³⁻²³ differentiating LCCA and RCA occlusion applied to our study population. Based on these data, the most accurate single criteria for LCCA occlusion were ST-segment elevation or isoelectric in lead I and ST-segment elevation in lead V6 \geq lead III. The best single criteria for RCA were ST-segment depression of ≥ 0.1 mV in leads I and aVL, and ST-segment depression of ≥ 0.05 mV in lead I. In addition, Table 2 also lists that in the 3 reported ECG algorithms,^{6,7,11} the most accurate performance was that of Firol et al. The application of the published ECG criteria and algorithms to our series of patients was followed by a generalized loss of the diagnostic

Table 1
Clinical characteristics of the study population

Variable	Left circumflex coronary artery (n = 111)	Right coronary artery (n = 119)	p value
Men	91 (82%)	98 (82%)	0.94
Age (years), mean (SD)	61.3 (13.5)	62.8 (12.6)	0.41
BMI (kg/m ²), mean (SD)	28.2 (4.9)	27.1 (3.9)	0.07
Smoker	53 (48%)	70 (59%)	0.09
Hypertension*	55 (50%)	62 (52%)	0.70
Dyslipemia [†]	60 (54%)	58 (49%)	0.42
Diabetes mellitus	28 (25%)	28 (23%)	0.77
Previous stroke	3 (3%)	3 (3%)	1.00
Peripheral artery disease	6 (5%)	13 (11%)	0.13
Previous myocardial infarction	14 (13%)	16 (13%)	0.85
Heart rate (bpm), mean (SD)	76.3 (18.8)	73.3 (22.7)	0.29
Systolic Blood Pressure(mm Hg), mean (SD)	140 (35)	128 (31)	0.01
Killip class >I	26 (23%)	20 (17%)	0.21
Hemoglobin (g/L), mean (SD)	139 (25.5)	137 (22.0)	0.26
Estimated filtration glomerular rate <60mL/min/1.73m ²	8 (7%)	6 (5%)	0.49
Left ventricular ejection fraction, median (IQR)	52 (14)	55 (11)	0.87
Mitral regurgitation (grade II-IV)	17 (17%)	9 (8%)	0.05
Onset of symptoms-to-PCI (min), median (IQR)	200 (185)	195 (136)	0.61
One-vessel coronary disease	66 (60%)	61 (51%)	0.21
Three-vessel coronary disease	12 (11%)	20 (17%)	0.19
Proximal occlusion	30 (27%)	44 (37%)	0.11
Stent diameter (mm), median (IQR)	3.0 (1.0)	3.0 (0.75)	0.07
In-hospital mortality	4 (4%)	10 (8%)	0.14

BMI = body mass index; bpm = beats per minute; IQR = interquartile range; LCCA = left circumflex coronary artery; n = number; PCI = percutaneous coronary intervention; RCA = right coronary artery; SD = standard deviation.

* Hypertension was defined as a history of diagnosed hypertension or taking antihypertensive medication.

[†] Dyslipidemia was defined as a history of diagnosed dyslipidemia or taking lipid-lowering medication.

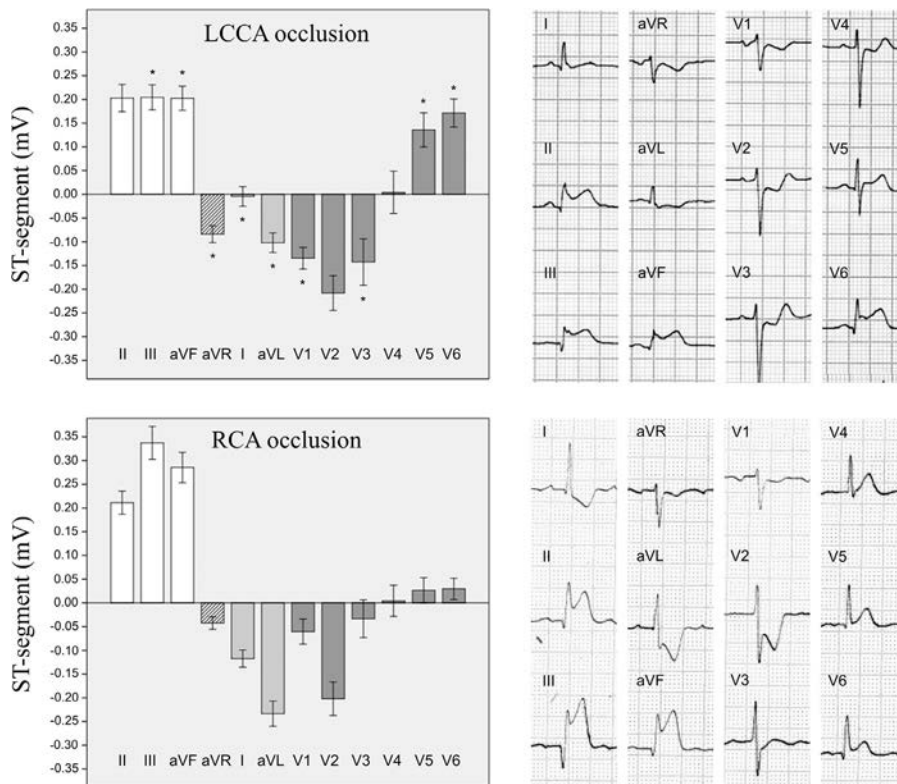


Figure 1. Electrocardiographic findings in 230 patients with acute inferior ST-segment elevation according to the culprit coronary artery. The 2 panels on the left show graphically (bars) the mean (SE) values of the ST-segment potential in the 12 conventional leads of the patients with inferior ST-segment acute myocardial infarction due to left circumflex occlusion (above) or right coronary occlusion (below). The 2 12-lead ECG on the right correspond to representative cases of both groups. Asterisks indicate a p < 0.05 for the t-student test comparison of the mean value of each ECG lead between the 2 groups. Abbreviations: (a) LCCA = left circumflex coronary artery; (b) RCA = right coronary artery.

Table 2

Diagnostic yielding of the previously reported ECG criteria for predicting the occluded artery in patients with acute inferior myocardial infarction applied to our study population

ECG criteria	Sensitivity	Specificity	Accuracy	Youden Index
For LCCA occlusion				
STE ≥ 0.1 mV in lead I ²²	8%	98%	55%	0.06
STE ≥ 0.05 mV in lead I ¹¹	23%	97%	61%	0.19
STE or isoelectric ST-segment in lead I ^{12,13,19,23}	90%	55%	72%	0.45
STE ≥ 0.1 mV in leads I, aVL, V4, V5 or V6 ¹⁴	73%	53%	63%	0.26
STE ≥ 0.1 mV in leads I, aVL, V5 or V6 ¹⁷	73%	59%	66%	0.32
STE III \leq V6 ⁹	45%	98%	72%	0.43
STE ≥ 0.1 mV in V5 ²³	59%	69%	64%	0.28
STE ≥ 0.1 mV in V6 ²³	70%	70%	70%	0.40
STE ≥ 0.05 mV in lead V5 or V6 ¹³	87%	42%	63%	0.28
STE ≥ 0.1 mV in leads V5 and V6 + STE in III \leq V6 ⁹	37%	98%	69%	0.36
STD ≥ 0.05 mV in aVR ^{15,23}	66%	60%	63%	0.25
STD ≥ 0.1 mV in aVR ^{8,22}	41%	79%	61%	0.20
STD in aVR \geq aVL ⁷	46%	92%	69%	0.37
STD ≥ 0.1 mV in V1 ^{17,19}	53%	75%	64%	0.28
STD ≥ 0.1 mV in leads V1 or V2 ¹⁹	81%	27%	53%	0.08
STD ≥ 0.1 mV in leads V1 and V2 ^{5,22}	55%	71%	63%	0.26
STD / STE ratio: V3 / III > 1.2 ^{3,5,8,10}	35%	95%	66%	0.30
\sum ST-segment in V1-V3 / \sum ST-segment II, III, aVF > 1 ⁶	41%	92%	67%	0.33
ST-segment II-V3/III+V1+I > 1.5 ¹⁰	68%	84%	76%	0.52
For RCA occlusion				
STE in III $> II$ ^{4-6,11,17,18,21-23}	92%	46%	70%	0.38
STD ≥ 0.1 mV in lead I ^{8,16,21,23}	55%	90%	72%	0.45
STD ≥ 0.05 mV in lead I ^{6,12,19}	81%	65%	73%	0.46
STD ≥ 0.1 mV in lead aVL ^{16,18}	89%	51%	70%	0.40
STD ≥ 0.1 mV in leads I and aVL ^{5,14,16}	55%	91%	72%	0.46
STD in aVL $> I$ ^{11,12,18}	92%	11%	53%	0.03
STD in V1 $> V2$ ²³	85%	22%	54%	0.06
Sequential ECG algorithms for LCCA occlusion				
Fiol ⁶	53%	93%	74%	0.47
Tierala ⁷	53%	87%	70%	0.39
Huang ¹¹	44%	92%	69%	0.37

LCCA = left circumflex coronary artery; RCA = right coronary artery; STD = ST-segment depression; STE = ST-segment elevation.

accuracy as compared with that originally reported (Table 3 and Supplementary Table).

Figure 2 shows the new ECG algorithm to differentiate LCCA and RCA occlusion in our series of patients with inferior STEMI using the tree-decision analysis. The algorithm has 3 steps: (1) ST-segment depression ≥ 0.1 mV in leads I and aVL; (2) ST-segment elevation ≥ 0.1 mV in V6 or greater than III; and (3) ratio ST-segment depression in V3/ST elevation in III > 1.2 . This new algorithm afforded a Se of 77%, Sp of 86%, Acc of 82%, and a YI of 0.63 with an area under the curve of 0.85. Of notice, after the 10-fold cross-validation, the area under the curve remained in 0.82. The independent predictors of misclassification of the culprit artery of our algorithm were age (odds ratio [OR] 1.04, 95% confidence interval [CI] 1.01 to 1.07), previous myocardial infarction (OR 2.82, 95% CI 1.7 to 7.09), and left coronary dominance (OR 9.72, 95% CI 3.78 to 26.13).

Discussion

We report a new ECG algorithm to differentiate LCCA and RCA occlusion in patients with acute inferior STEMI. The strength of our algorithm is based on: (1) the inclusion of the largest series of patients with LCCA, (2) the

proximity of our population to the real-life clinical practice since we included patients with previous myocardial infarction, left ventricular hypertrophy, right bundle branch block, or multivessel coronary disease, and (3) the availability in all cases of a coronary angiographic study performed within a median of 200 minutes from the onset of symptoms. Additionally, we extensively reviewed the diagnostic ECG criteria published in the literature and evaluated their diagnostic accuracy when applied to an "all comers" population like that of our study.

Acute occlusion of either the LCCA or RCA can induce ST-segment elevation in leads II, III, and/or aVF, but the distinct anatomic distribution of these 2 coronary arteries and the different spatial location of the perfused myocardial regions will predictively entail specific ECG changes.²⁵ It has been reported that the cardiac ST-segment injury vector is more directed to the left and posteriorly in LCCA occlusion and to the right and downward in RCA occlusion.²⁵ Consistent with this description we found that patients with LCCA occlusion presented lesser ST-segment elevation in leads III and aVF and smaller reciprocal ST-segment depression in leads I and aVL than patients with RCA occlusion. In the precordial plane, the LCCA occlusion induced greater ST-segment elevation in leads V5 to V6

Table 3
Previous studies differentiating acute left circumflex and right coronary artery occlusion in patients with acute inferior ST-segment elevation myocardial infarction submitted to primary percutaneous coronary intervention

Publication	No. patients			Multivessel disease	ECG analysis	Proposed differential diagnostic ECG criteria	Reported diagnostic yielding of the ECG criteria		Diagnostic yielding of the reported ECG criteria applied to our study population		
	LCCA	RCA	Previous infarction				Se	Sp	Se	Sp	Accuracy
Kosuge, 1998 ³	19	133	Excluded	Included	Blinded	STD / STE ratio: V3 / III >1.2	58%	86%	35%	95%	66%
Zimetbaum 1998 ⁴	17	52	Included	Included	Unblinded	STE in lead III > lead II [†]	73%	100%	92%	46%	70%
Baptista 2004 ⁵	15	38	Excluded	Excluded	Unblinded	STD≥0.1mV in I and aVL [†]	76%	67%	55%	91%	72%
				LCCA+RCA		STE in lead III > lead II [†]	89%	40%	92%	46%	70%
						STD / STE ratio: V3 / III >1.2	40%	97%	35%	95%	66%
						STD ≥0.1mV in leads V1 and V2	60%	87%	55%	71%	63%
Fiol 2004 ⁶	13	50	Excluded	Excluded	Blinded	3-step algorithm including \sum estimates	77%*	100%*	53%	93%	74%
Tierala 2009 ⁷	19	79	Included	Included	Blinded	3-step algorithm	64%	96%	53%	87%	70%
Kanei 2010 ⁸	19	86	Excluded	Included	Blinded	STD / STE ratio: V3 / III >1.2	21%	98%	35%	95%	66%
			inferior MI			STD ≥0.1mV in lead aVR	53%	86%	41%	79%	61%
						STE in lead III > lead II [†]	94%	58%	92%	46%	70%
						STD ≥0.1 mV in lead I [†]	86%	63%	55%	90%	72%
Kosuge 2012 ⁹	51	306	Excluded	Included	Blinded	STE ≥ 0.1mV in V5 and V6 + STE in III ≤ V6	Not reported		37%	98%	69%
Jim 2012 ¹⁰	14	64	Excluded	Excluded	Blinded	ST-segment II-V3/III+V1+I >1.5	79%	94%	68%	84%	76%
						STE in lead II ≥ lead III [†]	57%	100%	47%	90%	70%
						STD / STE ratio: V3 / III >1.2	43%	95%	35%	95%	66%
Huang 2016 ¹¹	28	166	Excluded	Included	Blinded	3-step algorithm	89%	100%	44%	92%	69%
Li 2017 ¹²	63	177	Excluded	Excluded	Blinded	STE or isoelectric ST-segment in lead I	97%	73%	90	55%	72%
						STE in lead II ≥ lead III [†]	94%	66%	47%	90%	70%
						STD in lead I > aVL [†]	89%	94%	11%	92%	53%

LCCA = left circumflex coronary artery; MI = myocardial infarction; RCA = right coronary artery; Se = sensitivity; Sp = specificity; STD = ST-segment depression; STE = ST-segment elevation.

* Not reported, calculated through the available data in the manuscript.

[†] Criteria for RCA occlusion.

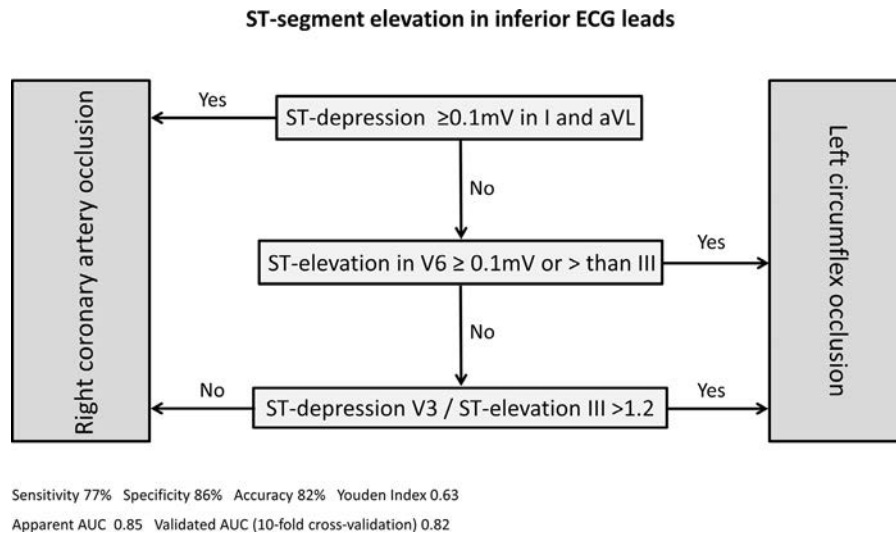


Figure 2. New ECG algorithm for the differential diagnosis of the culprit artery in patients with acute inferior myocardial infarction. Representation of the 3 steps (central panels) and diagnostic decisions (arrows) derived from the result of each ECG criteria.

and deeper ST-segment depression in leads V1 to V3. The decision-tree analysis of our data afforded a 3-step algorithm that identified LCCA and RCA occlusion with a sensitivity of 77%, specificity of 86%, accuracy of 82%, a Youden index of 0.63, and an area under the ROC curve of 0.85. Interestingly, this algorithm highlights the contribution of precordial leads V3 and V6 to identify LCCA occlusion and leads I and aVL to recognize RCA occlusion.

During the last 30 years, a large number of studies have reported ECG criteria to differentiate LCCA and RCA occlusion in patients with inferior STEMI,^{3–23} but the results of these investigations are often heterogeneous and sometimes inconsistent from study to study. Circumstances accounting for this discrepancy may be: (1) the scarce number of patients in the LCCA occlusion group since 15 of 21 (71%) reported studies included less than 20 cases, (2) a reliable angiographic identification of the occluded artery in the context of PPCI was only available in 10 (48%) of the reviewed studies, and (3) conditions that are prevalent in patients with STEMI (i.e., previous myocardial infarction, extended coronary disease, or left ventricular hypertrophy) are often considered as exclusion criteria. Our study contained the largest LCCA series and included 13% of patients with previous infarction and 45% with multivessel disease. Thus, the clinical profile of our patients is close to the daily practice and, interestingly, the diagnostic accuracy of the previously published ECG criteria decreased when was applied to our study population (data summarized in Table 3 and Supplementary Table). In agreement with this observation, an analysis of 266 patients from the DANAMI-2 trial revealed that left coronary dominance, distal occlusions, and multivessel disease were independent predictors of electrocardiographic misidentification of the occluded artery.²⁶ In our study aging was also a misclassification factor, perhaps related to a more frequent extensive coronary disease, left ventricular hypertrophy, and intraventricular conduction disturbances.

The ischemic time elapsed until recording the index ECG will influence the potential accuracy of the ECG

criteria to identify the occluded coronary vessel. Indeed, all criteria are based on the behavior of ST-segment changes (both elevation and depression) and it is well established that the magnitude of the ST-segment deviation induced by a permanent coronary occlusion decreases over time²⁷ due to an increase of the electrical resistance inside the ischemic myocardial region.²⁸ Therefore, the diagnostic yield of our algorithm will likely decrease when applied to patients submitted to PPCI beyond a mean of 200 minutes from the onset of symptoms.

The methodology to measure the ST-segment deviation varies among the studies in the field of electrocardiography. Clinical guidelines recommend measuring the ST-segment at the J point,²⁹ but the studies reviewed in this manuscript measured the ST-segment 60 to 80 milliseconds after the J point. Thus, to allow a better comparison of our data with the previous reports, we measured the ST-segment at 80 milliseconds from the J point. In addition, we performed a duplicate ST-segment sampling at 0 milliseconds and at 80 milliseconds from the J point in the group of patients with LCCA to evaluate to which extent a measure taken at 0 or at 80 milliseconds will affect the results. As illustrated in the Supplementary Figure, both measurements showed a similar trend of ST-segment changes, although their magnitude was higher at 80 milliseconds of the J point. Thus, the ST-segment cut-off values of a given ECG criteria would require a correction for the timing to the J point.

Although the internal validation indicates that our algorithm is robust, a prospective external validation in a cohort of patients with inferior myocardial infarction might be warranted.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found in the online version at <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.12.026>.

1. Berger PB, Ryan TJ. Inferior myocardial infarction. High-risk subgroups. *Circulation* 1990;81:401–411.
2. Bates ER. Reperfusion therapy in inferior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:A44–A51.
3. Kosuge M, Kimura K, Ishikawa T, Hongo Y, Mochida Y, Sugiyama M, Tochikubo O. New electrocardiographic criteria for predicting the site of coronary artery occlusion in inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998;82:1318–1322.
4. Zimetbaum PJ, Krishnan S, Gold A, Carrozza JP, Josephson ME. Usefulness of ST-segment elevation in Lead III exceeding that of lead II for identifying the location of the totally occluded coronary artery in inferior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998;81:918–919.
5. Baptista SB, Farto e Abreu P, Loureiro JR, Thomas B, Nédio M, Gago S, Leal P, Morujo N, Ferreira R. Electrocardiographic identification of the infarct-related artery in acute inferior myocardial infarction. *Rev Port Cardiol* 2004;23:963–971.
6. Fiol M, Cygankiewicz I, Carrillo A, Bayés-Genis A, Santoyo O, Gómez A, Bethencourt A, Bayés De Luna A. Value of electrocardiographic algorithm based on “ups and downs” of ST in assessment of a culprit artery in evolving inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;94:709–714.
7. Tieraia I, Nikus KC, Sclarovsky S, Syväne M, Eskola M. HAAMU Study Group. Predicting the culprit artery in acute ST-elevation myocardial infarction and introducing a new algorithm to predict infarct-related artery in inferior ST-elevation myocardial infarction: correlation with coronary anatomy in the HAAMU Trial. *J Electrocardiol* 2009;42:120–127.
8. Kanei Y, Sharma J, Diwan R, Sklash R, Vales LL, Fox JT, Schweitzer P. ST-segment depression in aVR as a predictor of culprit artery and infarct size in acute inferior wall ST-segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2010;43:132–135.
9. Kosuge M, Ebina T, Hibi K, Iwahashi N, Morita S, Endo M, Maejima N, Gouhara M, Nagashima Z, Umemura S, Kimura K. Implications of ST-segment elevation in leads V 5 and V 6 in patients with reperfused inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2012;109:314–319.
10. Jim MH, Tsui KL, Yiu KH, Cheung GS, Siu CW, Ho HH, Chow WH, Li SK. Jeopardised inferior myocardium (JIM) score: an arithmetic electrocardiographic score to predict the infarct-related artery in inferior myocardial infarction. *Ann Acad Med Singapore* 2012;41:300–304.
11. Huang X, Ramdhany SK, Zhang Y, Yuan Z, Mintz GS, Guo N. New ST-segment algorithms to determine culprit artery location in acute inferior myocardial infarction. *Am J Emerg Med* 2016;34:1772–1778.
12. Li Q, Wang D-Z, Chen B-X. Electrocardiogram in patients with acute inferior myocardial infarction due to occlusion of circumflex artery. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6095.
13. Bairey CN, Shah PK, Lew AS, Hulse S. Electrocardiographic differentiation of occlusion of the left circumflex versus the right coronary artery as a cause of inferior acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;60:456–459.
14. Huey BL, Beller GA, Kaiser DL, Gibson RS. A comprehensive analysis of myocardial infarction due to left circumflex artery occlusion: comparison with infarction due to right coronary artery and left anterior descending artery occlusion. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:1156–1166.
15. Pourafkari L, Tajlil A, Mahmoudi SS, Ghaffari S. The value of lead aVR ST segment changes in localizing culprit lesion in acute inferior myocardial infarction and its prognostic impact. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2016;21:389–396.
16. Hasdai D, Birnbaum Y, Herz I, Sclarovsky S, Mazur A, Solodky A. ST segment depression in lateral limb leads in inferior wall acute myocardial infarction. Implications regarding the culprit artery and the site of obstruction. *Eur Heart J* 1995;16:1549–1553.
17. Wong CK, Freedman SB. Electrocardiographic identification of the infarct-related artery in acute inferior myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1996;54:5–11.
18. Herz I, Assali AR, Adler Y, Solodky A, Sclarovsky S. New electrocardiographic criteria for predicting either the right or left circumflex artery as the culprit coronary artery in inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997;80:1343–1345.
19. Kontos MC, Desai P V, Jesse RL, Ornato JP. Usefulness of the admission electrocardiogram for identifying the infarct-related artery in inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997;79:182–184.
20. Assali AR, Herz I, Vaturi M, Adler Y, Solodky A, Birnbaum Y, Sclarovsky S. Electrocardiographic criteria for predicting the culprit artery in inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999;84:87–89. A8.
21. Chia BL, Yip JWL, Tan HC, Lim YT. Usefulness of ST elevation II/III ratio and ST deviation in lead I for identifying the culprit artery in inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000;86:341–343.
22. Nair R, Glancy DL. ECG discrimination between right and left circumflex coronary arterial occlusion in patients with acute inferior myocardial infarction: value of old criteria and use of lead aVR. *Chest* 2002;122:134–139.
23. Wong TW, Huang XH, Liu W, Ng K, Ng KS. New electrocardiographic criteria for identifying the culprit artery in inferior wall acute myocardial infarction-usefulness of T-wave amplitude ratio in leads II/III and T-wave polarity in the right V5 lead. *Am J Cardiol* 2004;94:1168–1171.
24. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 1975;51:5–40.
25. Wellens HJJ, Conover MB. *The ECG in Emergency Decision Making*. St. Louis: Saunders Elsevier; 2006. p. 304.
26. Tahvanainen M, Nikus KC, Holmvang L, Clemmensen P, Sclarovsky S, Birnbaum Y, Kelbaek H, Huhtala H, Tilsted HH, Eskola MJ. Factors associated with failure to identify the culprit artery by the electrocardiogram in inferior ST-elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2011;44:495–501.
27. Kléber AG, Riegger CB, Janse MJ. Electrical uncoupling and increase of extracellular resistance after induction of ischemia in isolated, arterially perfused rabbit papillary muscle. *Circ Res* 1987;61:271–279.
28. Cinca J, Warren M, Carreño A, Tresánchez M, Armadans L, Gómez P, Soler-Soler J. Changes in myocardial electrical impedance induced by coronary artery occlusion in pigs with and without preconditioning: correlation with local ST-segment potential and ventricular arrhythmias. *Circulation* 1997;96:3079–3086.
29. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2018. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>. [Epub ahead of print].

ARTÍCULO 3

Summation and Cancellation Effects on QRS and ST-Segment Changes Induced by Simultaneous Regional Myocardial Ischemia. Vives-Borrás M, Jorge E, Amorós-Figueras G, Millán X, Arzamendi D, Cinca J. *Frontiers Physiol.* 2018; 9:275.



Summation and Cancellation Effects on QRS and ST-Segment Changes Induced by Simultaneous Regional Myocardial Ischemia

Miquel Vives-Borrás[†], Esther Jorge[†], Gerard Amorós-Figueras, Xavier Millán, Dabit Arzamendi and Juan Cinca*

Department of Cardiology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Institut d'Investigació Biomèdica - Sant Pau, CIBERCV, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

OPEN ACCESS

Edited by:

Gaetano Santulli,
Columbia University, United States

Reviewed by:

Bijan Ghaleh,
Université Paris-Est Créteil Val de
Marne, France
Amalia Peix,
Instituto de Cardiología y Cirugía
Cardiovascular, Cuba

*Correspondence:

Juan Cinca
jcinca@santpau.cat

[†]These authors have contributed
equally to this work.

Specialty section:

This article was submitted to
Clinical and Translational Physiology,
a section of the journal
Frontiers in Physiology

Received: 16 January 2018

Accepted: 08 March 2018

Published: 03 April 2018

Citation:

Vives-Borrás M, Jorge E,
Amorós-Figueras G, Millán X,
Arzamendi D and Cinca J (2018)
Summation and Cancellation Effects
on QRS and ST-Segment Changes
Induced by Simultaneous Regional
Myocardial Ischemia.
Front. Physiol. 9:275.
doi: 10.3389/fphys.2018.00275

Simultaneous ischemia in two myocardial regions is a potentially lethal clinical condition often unrecognized whose corresponding electrocardiographic (ECG) patterns have not yet been characterized. Thus, this study aimed to determine the QRS complex and ST-segment changes induced by concurrent ischemia in different myocardial regions elicited by combined double occlusion of the three main coronary arteries. For this purpose, 12 swine were randomized to combination of 5-min single and double coronary artery occlusion: Group 1: left Circumflex (LCX) and right (RCA) coronary arteries ($n = 4$); Group 2: left anterior descending artery (LAD) and LCX ($n = 4$) and; Group 3: LAD and RCA ($n = 4$). QRS duration and ST-segment displacement were measured in 15-lead ECG. As compared with single occlusion, double LCX+RCA blockade induced significant QRS widening of about 40 ms in nearly all ECG leads and magnification of the ST-segment depression in leads V1–V3 (maximal 228% in lead V3, $p < 0.05$). In contrast, LAD+LCX or LAD+RCA did not induce significant QRS widening and markedly attenuated the ST-segment elevation in precordial leads (maximal attenuation of 60% in lead V3 in LAD+LCX and 86% in lead V5 in LAD+RCA, $p < 0.05$). ST-segment elevation in leads V7–V9 was a specific sign of single LCX occlusion. In conclusion, concurrent infero-lateral ischemia was associated with a marked summation effect of the ECG changes previously elicited by each single ischemic region. By contrast, a cancellation effect on ST-segment changes with no QRS widening was observed when the left anterior descending artery was involved.

Keywords: myocardial ischemia, QRS complex, ST-segment, coronary artery occlusion, *in situ* heart, pigs

INTRODUCTION

Simultaneous interruption of blood flow in two coronary arteries is a potentially lethal clinical condition (Mahmoud et al., 2015) that may occur in about 2.5% of patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) (Pollak et al., 2009). However, angiographic and anatomical studies suggest that involvement of two or more coronary segments has a higher

Abbreviations: STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction; AMI, Acute myocardial infarction; ECG, Electrocardiogram; LAD, Left anterior descending coronary artery; RCA, Right coronary artery; LV, Left ventricular; LCX, Left circumflex coronary artery.

prevalence. This assumption is based on the finding of multiple complex coronary plaques in 39.5% of patients with STEMI (Goldstein et al., 2000) and on the observation of ruptured plaques in non-culprit vessels in 10.5 to 37.5% of patients with acute coronary syndromes (Rioufol et al., 2002; Kotani et al., 2003; Tanaka et al., 2005). Moreover, autopsy series show that about 50% of patients who suddenly died in the course of an acute myocardial infarction (AMI) presented intraluminal thrombus in different coronary segments (Davies and Thomas, 1984).

The 12-lead electrocardiogram (ECG) stands as one of the most useful clinical tools to recognize and manage patients with acute myocardial ischemia. However, the diagnostic ECG patterns of simultaneous ischemia in different myocardial regions have not yet been delineated, as the available clinical ECG data are based on a limited number of case reports which are summarized in **Table 1**. Most of reported cases are males from a wide range of age and the right coronary artery (RCA) was the most commonly affected. The trigger event of the double coronary occlusion may have different etiologies, being the coronary plaque rupture and the coronary vasospasm the most frequently alluded. These clinical reports do not allow to ascertain whether the magnitude of the ECG changes induced by a double coronary occlusion results from a summation or a cancellation of those changes elicited separately by each single vessel occlusion. In a previous experimental study in pigs, we found that simultaneous occlusion of the left anterior descending (LAD) and right coronary arteries attenuated the ST-segment elevation and blunted the reciprocal ST-segment depression in the 12-lead ECG (Cinca et al., 2014), but combination of double occlusions involving the three main coronary systems were not explored. On the other hand, the location of the two concurrent ischemic regions could influence the changes in the QRS complex duration.

Therefore, the aim of this study was to determine the QRS complex and ST-segment patterns of concurrent ischemia in different myocardial regions elicited by combined double occlusion of the three main coronary arteries. We used closed chest anesthetized pigs and expanded the ECG recording to posterior thoracic leads to explore more accurately the various left ventricular (LV) regions.

MATERIALS AND METHODS

Ethical Approval

The study protocol was approved by the Animal Care and Use Committee of our institution (No. 8988) and conformed to the regulation for the treatment of animals established by the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 8th ed. (National Research Council. Washington, DC: the National Academies Press, 2010). Swine were housed in an enriched environment maintained on a 12:12 h light-dark cycle at ~21–23°C with fresh tap water and standard chow available *ad libitum*. At the end of the experiment the animals were killed accomplishing the standards required by the European Union legislation, set out in Annex IV in the European Directive 2010/63/EU.

Study Population

Fourteen female domestic swine (Landrace-Large White cross) weighing about 45 kg were premedicated with azaperone (8 mg/kg intramuscular, Stressnil, Esteve Farma SA, Barcelona, Spain) and anesthetized with propofol (2–4 mg/kg intravenously). After endotracheal intubation, general anesthesia was maintained with a mixture of oxygen and sevoflurane (2.5–3.5%) and pulmonary ventilation was supported mechanically. Fentanyl (0.005 mg/kg intravenous, Fentanest, Kern Pharma SL, Barcelona, Spain) was administered during the procedure for analgesia.

TABLE 1 | Case reports of patients with a double coronary artery occlusion.

Case report	Sex	Age	Affected coronaries	Alluded Trigger event
Hamada et al., 1989	Female	59	RCA+LAD	Thrombocytosis
Yoshitomi et al., 1998	Male	34	LAD+LCX	Coronary spasm and thrombus formation
Hosokawa et al., 2001	Male	33	RCA+LAD	Plaque rupture and coronary spasm
Meltser et al., 2004	Male	50	RCA+LAD	Cocaine binge
Sia et al., 2008	Male	46	RCA+LAD	Ruptured plaques
Tu et al., 2009	Male	22	RCA+LAD	Low antithrombin III level
Araszkievicz et al., 2009	Male	51	RCA+LAD	Ruptured plaques
Lee et al., 2010	Male	75	RCA+LAD	Ruptured plaques
Benjelloun Bennani et al., 2010	Male	53	RCA+LCX	Ruptured plaques
Song et al., 2011	Male	52	LAD+LCX	Thrombus, no coronary stenosis
Yagmur et al., 2012	Female	49	LAD+ LCX	Idiopathic thrombocytopenic purpura
Gan et al., 2012	Male	88	RCA+LAD	Ruptured plaques
Ahmed and Abdul, 2013	Male	47	RCA+LAD	Ruptured plaques
Edem et al., 2015	Male	57	RCA+LAD	Ruptured plaques
Karabay et al., 2015	Male	38	RCA+LAD	Ruptured plaques
Atmaca et al., 2018	Female	33	LAD+LCX	Oral contraceptive

RCA: Right coronary artery; LAD: Left anterior descending artery; LCX: Left circumflex coronary artery.

Experimental Preparation

Coronary Artery Occlusion

Acute transmural myocardial ischemia was induced by percutaneous coronary catheter balloon occlusion. Both femoral arteries were catheterized, and two 7F introducers (Cordis; Miami;FL) were used to insert 6F guiding catheters (Cordis). The catheters were advanced to the ostium of the left and/or right coronary arteries under fluoroscopic guidance, and a 3 mm diameter catheter balloon (Cordis) was placed and inflated to its nominal diameter at the mid segment of the corresponding coronary arteries. We also verified by coronary angiography, the position of the catheter, the complete occlusion of the mid segment and the presence of appropriate flow to the proximal segment of the artery. Sodium heparin was administered intravenously as a 150 IU/Kg bolus at the beginning of catheter manipulation followed by 100 IU/Kg every 1 h until the end of the study.

ECG Monitoring

A 15 lead-ECG was continuously recorded and stored on a CardioSoft ECG system (Version 6.7.3, GE Healthcare, Freiburg, Germany). Due to species anatomy, the conventional

precordial leads V1–V6 were positioned one intercostal space above that used in current clinical electrocardiography (Cinca et al., 2014). The three additional chest leads V7–V9 were placed equidistantly following the level of lead V6. In each ECG recording we measured the QRS duration and the ST-segment deviation at the J point taking the PR segment as reference. The measurements were taken at baseline and 5 min after occlusion. The parameters were measured with electronic calipers (Cardio-Calipers software, Iconico[®]) under appropriate image magnification.

Experimental Series

The pigs were submitted to single and double coronary occlusions according to the following randomization: Group 1: Left circumflex (LCX) and RCA arteries. Group 2: LAD and LCX, and Group 3: LAD and RCA.

Study Protocol

All animals underwent 5 min occlusion–10 min reperfusion for each of the two selected arteries. Thereafter, both arteries were occluded simultaneously for 5 min. To minimize the preconditioning effect elicited by repeated occlusions the

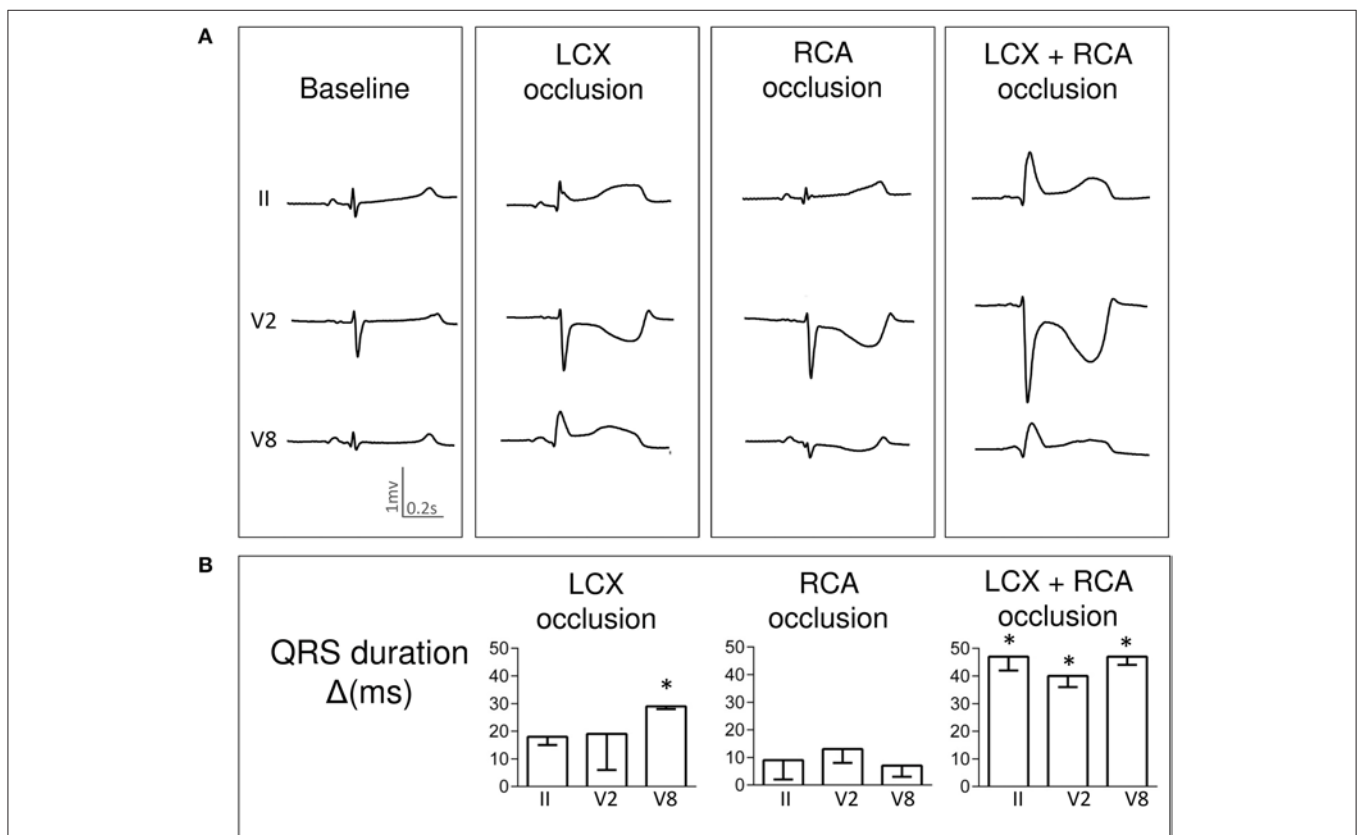


FIGURE 1 | Changes in QRS complex duration induced by single and simultaneous occlusion of the left circumflex and right coronary arteries in anesthetized pigs. **(A)** illustrates the QRS complex widening in ECG leads II, V2 and V8 in a representative case at baseline and after 5-min of occlusion of the left circumflex, right, and double coronary arteries. **(B)** shows the mean (bars) and standard error (whiskers) of the QRS duration changes from baseline (Δ) in ECG leads II, V2 and V8 recorded in the 4 pigs of the left circumflex and right coronary artery group. Asterisks indicate a $p < 0.05$ for the QRS duration changes from baseline. LCX, left circumflex coronary artery; RCA, right coronary artery; ms, milliseconds.

sequence of the single coronary artery occlusion was changed in each animal. Pigs developing ventricular fibrillation were excluded in order to avoid ST-segment distortion related to electrical defibrillation. All animals were free of significant atherosclerotic coronary artery disease as denoted by the coronary angiography performed at the beginning of the study.

Statistics

The magnitude of the QRS complex duration and ST-segment displacement was expressed as the mean and standard error of the mean (SEM). The changes in the QRS complex duration were evaluated by comparing the baseline values with those reached after single or double coronary occlusion. The ST-segment changes induced by double occlusion were compared with those observed after each single coronary occlusion. The statistical method used to test these differences was the general linear model for repeated measures. The Bonferroni method was used for adjusting the multiple comparisons. A p -value < 0.05 was considered significant. All analyses were performed using SPSS v.22.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

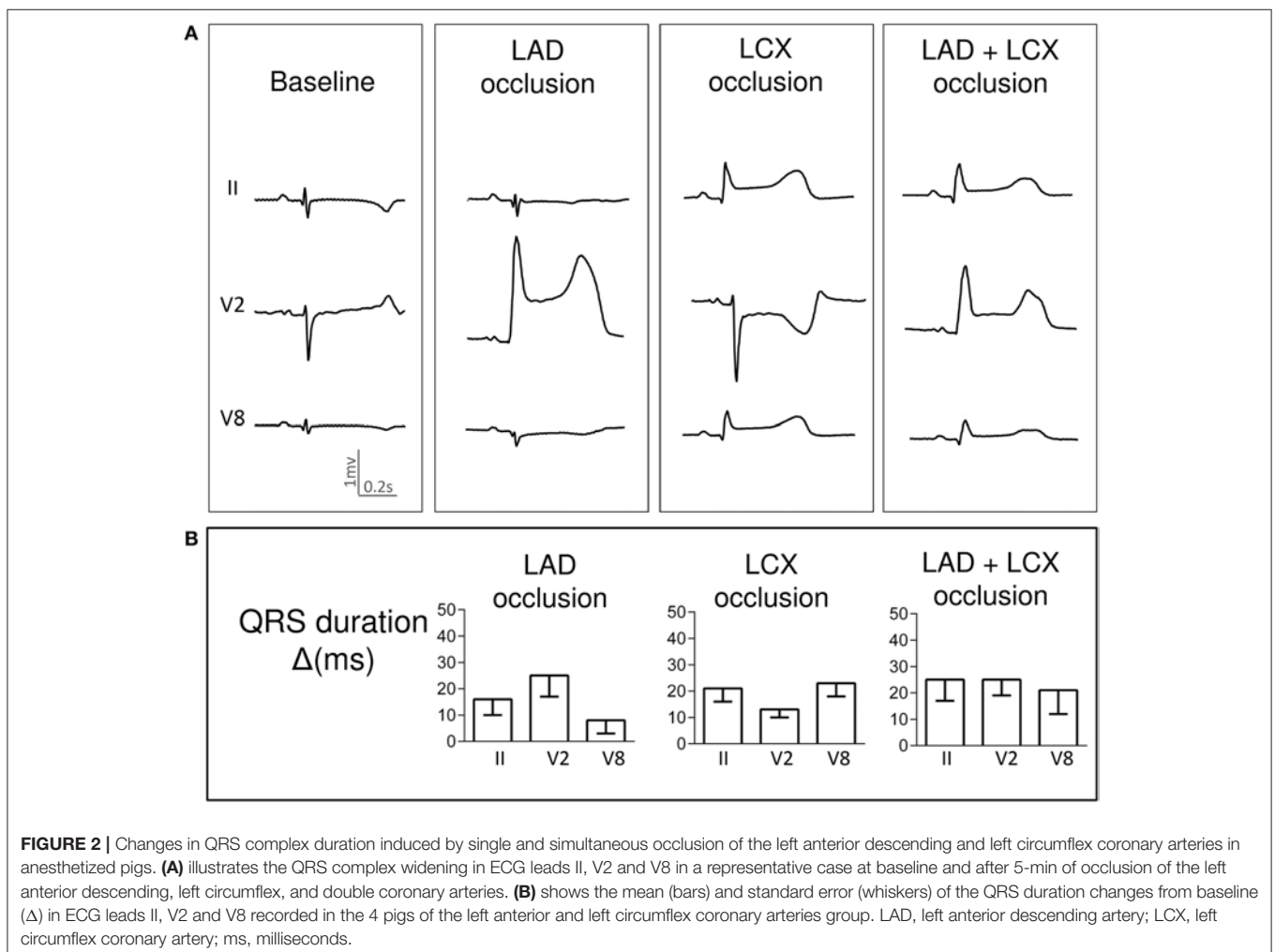
RESULTS

Two pigs developed ventricular fibrillation and were excluded from the study. The 12 remaining pigs entered in the study and were distributed equally among the three groups. The baseline heart rate was similar among all the experimental animals (77 ± 4 bpm). All pigs had a similar coronary dominance and angiographic distribution pattern.

Changes in QRS Complex Duration

Detailed data on the changes in QRS complex duration recorded in the 15-lead ECG in all experimental groups are listed in the Supplementary Material.

Single LCX occlusion induced a QRS widening of about 20 ms affecting all ECG leads (maximal in leads V6–V9) but this lengthening was negligible after RCA occlusion. Interestingly, a greater QRS lengthening of about 40 ms was observed after simultaneous LCX+RCA occlusion. **Figure 1A** illustrates a representative case and **Figure 1B** depicts the QRS changes in three selected ECG leads.



Pigs with LAD occlusion showed a QRS lengthening of about 10–20 ms particularly in precordial ECG leads. Neither simultaneous LAD+LCX nor LAD+RCA ischemia increased significantly the QRS widening attained during the single occlusions. Representative cases are illustrated respectively in **Figures 2A, 3A**. Likewise, the QRS duration changes in three selected leads are graphically presented in **Figures 2B, 3B**.

ST-Segment Changes

Detailed data on the ST-segment changes recorded in the 15-lead ECG in all experimental groups are listed in the Supplementary Material.

LCX and RCA Group

As shown in **Figure 4**, single LCX occlusion induced ST-segment elevation in leads I, II, III, aVF, and V5–V9 (maximal value in lead II: 0.21 ± 0.06 mV) and reciprocal ST-segment depression in leads aVR, aVL, and V1–V3 (maximal depression in lead V2: -0.21 ± 0.03 mV). Occlusion of the RCA induced a diffuse ST-segment depression in leads V1–V9 (more evident in lead V3: -0.22 ± 0.04 mV). Of interest, simultaneous LCX+RCA occlusion was followed

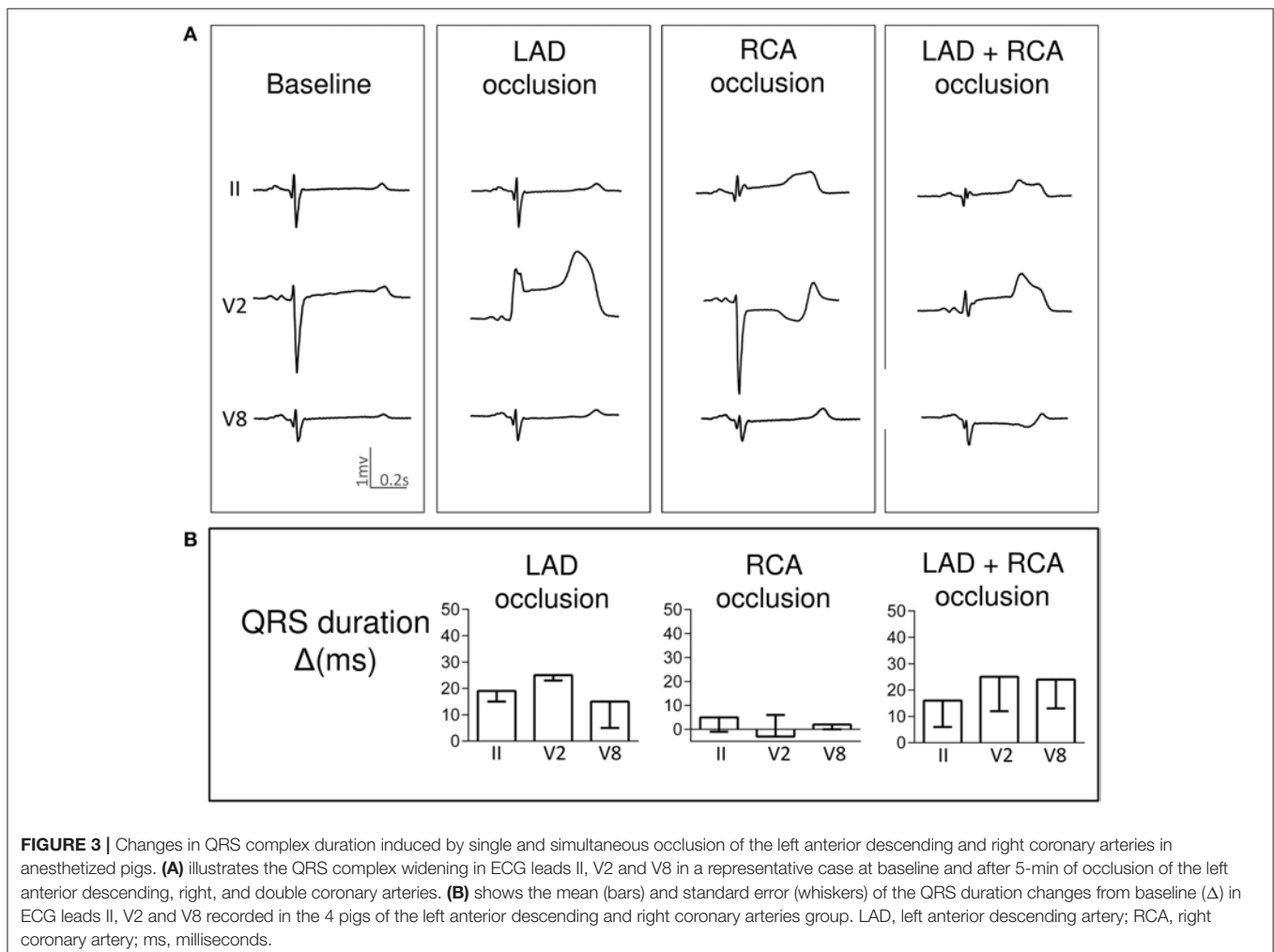
by: (i) significant magnification of the reciprocal ST-segment depression in leads V1–V3 (maximal change of 228% in lead V3) and (ii) attenuation of the ST-segment displacement in leads V5–V9 (maximal decrease of 120% in lead V5).

LAD and LCX Group

As illustrated in **Figure 5**, single LAD occlusion induced ST segment elevation in leads V1–V5 (maximal in lead V1: 0.82 ± 0.09 mV) and reciprocal ST-segment depression in leads V7–V9 (maximal in lead V9: -0.08 ± 0.02 mV). Simultaneous LAD+LCX occlusion damped the ST-segment elevation induced by single LAD occlusion in leads V1–V4 (maximal decrease of 60% in lead V3) and diminished the ST-segment elevation induced by the corresponding LCX occlusion in leads V7–V9 (maximal attenuation of 64% in lead V8).

LAD and RCA Group

Concomitant LAD+RCA occlusion (**Figure 6**) attenuated the ST-segment changes in precordial leads (maximal attenuation of 86% in lead V5).



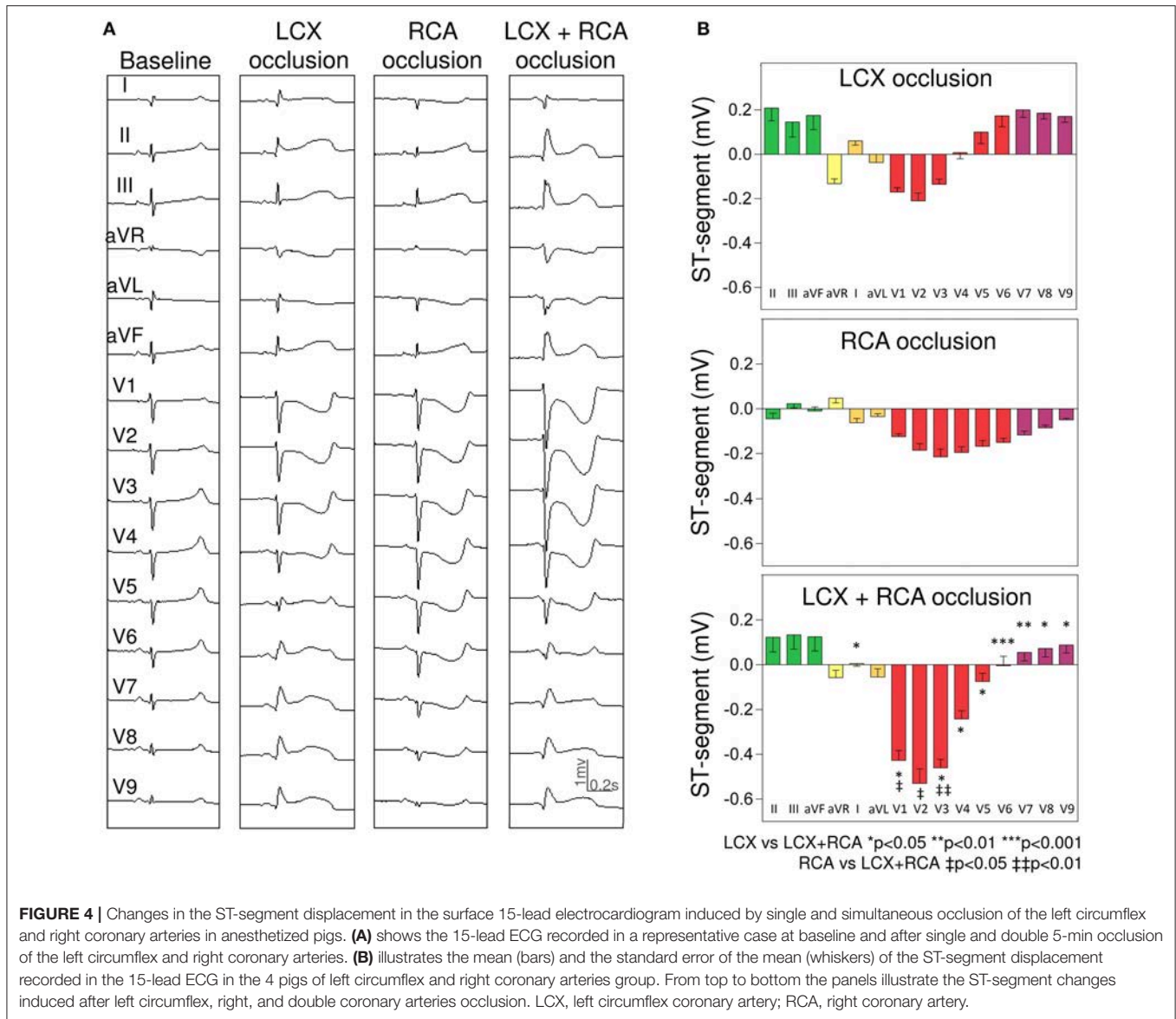


FIGURE 4 | Changes in the ST-segment displacement in the surface 15-lead electrocardiogram induced by single and simultaneous occlusion of the left circumflex and right coronary arteries in anesthetized pigs. **(A)** shows the 15-lead ECG recorded in a representative case at baseline and after single and double 5-min occlusion of the left circumflex and right coronary arteries. **(B)** illustrates the mean (bars) and the standard error of the mean (whiskers) of the ST-segment displacement recorded in the 15-lead ECG in the 4 pigs of left circumflex and right coronary arteries group. From top to bottom the panels illustrate the ST-segment changes induced after left circumflex, right, and double coronary arteries occlusion. LCX, left circumflex coronary artery; RCA, right coronary artery.

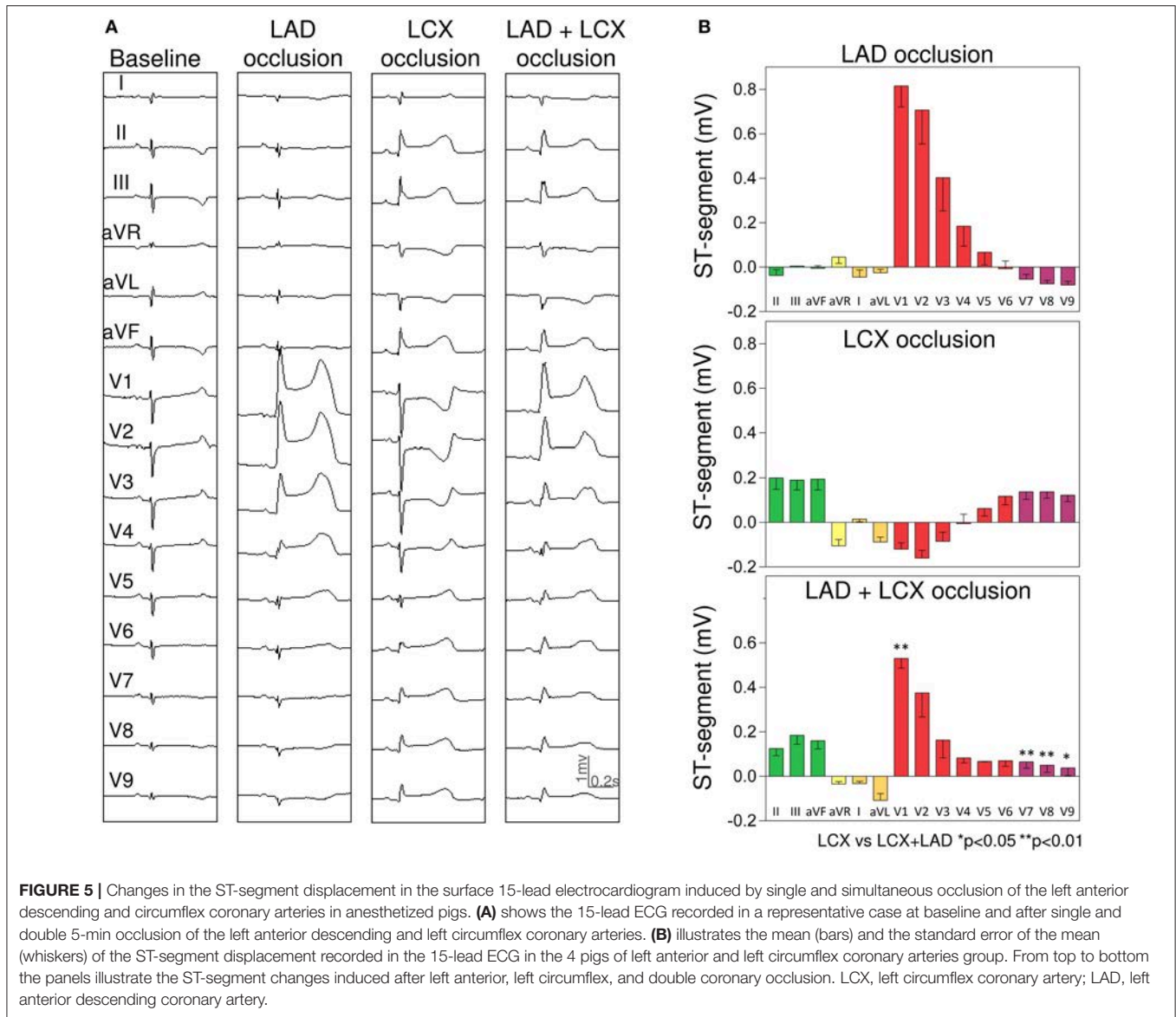
DISCUSSION

Main Findings

This is the first systematic description of the acute ECG changes elicited by combined double coronary occlusions involving the three main coronary arteries. Our data revealed that simultaneous occlusion of the LCX and RCA enlarged both the QRS widening and the reciprocal ST-segment changes previously elicited by the single vessel occlusion (summation effect). In contrast, double occlusion of the LAD and either the LCX or the RCA did not enlarge the QRS duration and attenuated the ST-segment changes (cancellation effect). We also found that ST-segment elevation in posterior thoracic ECG leads V7–V9 was a specific sign of LCX occlusion. Thus, our data reveal that the ECG changes induced by double coronary occlusion will be more apparent when simultaneous ischemia involves the infero-lateral rather than the anterior LV regions.

Changes in QRS Complex Duration

A major electrophysiological consequence of acute myocardial ischemia is the slowing of the local activation wave front and this is reflected in the surface ECG by a lengthening of the QRS complex duration (Holland and Brooks, 1976). The QRS duration is proportional to the duration of the activation process of both ventricles and therefore ischemia affecting the normally late activated cardiac regions might enlarge the QRS widening. Similar to humans, the latest activated cardiac regions in swine are the posterior and basal segments of the LV wall (Durrer et al., 1970; Gepstein et al., 1997) and indeed we found that pigs with ischemia in these regions (LCX+RCA group) presented the most marked QRS widening. In contrast, when the anterior LV wall was affected (groups LAD+RCA and LAD+LCX), then the QRS widening was not significantly magnified. The largest QRS widening observed during simultaneous infero-lateral



ischemia suggests that this clinical condition carries a greater intraventricular dyssynchrony.

ST-Segment Changes

In current clinical practice, the ST-segment patterns are reliable tools to predict the location of the ischemic region in patients with acute coronary occlusion (Noriega et al., 2014). However, the ECG changes induced by simultaneous occlusion of two coronary arteries have not been systematically analyzed. In a previous study in pigs (Cinca et al., 2014) we found that LAD+RCA occlusion attenuated the precordial ST-segment changes induced by each single vessel occlusion (cancellation effect). The present investigation demonstrates that both ST-segment cancellation and summation can occur when the double occlusion protocol is expanded to the three main coronary vessels. ST-segment cancellation was evident in the anterior

precordial leads in pigs with LAD+RCA or LAD+LCX occlusion and also in the posterior leads in the LCX+RCA group. In contrast, summation was exclusively observed in pigs with occluded LCX+RCA as in this condition the ST-segment in leads V1–V3 moved in the same direction (downwards) during the single vessel occlusion. The solid angle model (Wilson et al., 1933; Holland and Brooks, 1977) is one among the ECG principles that could explain the summation and cancellation effects during double coronary occlusion. As graphically illustrated in **Figure 7A**, the magnitude and direction of the ST-segment shift recorded in an electrode location is mainly determined by: (i) the solid angle (Ω) formed by the projection of the ischemic boundary to the recording site (spatial factor), and (ii) the tissue conductivity (K) and the transmembrane potential gradients generated between the normal (V_{m_n}) and the ischemic (V_{m_i}) areas (non-spatial factors). It is predictable

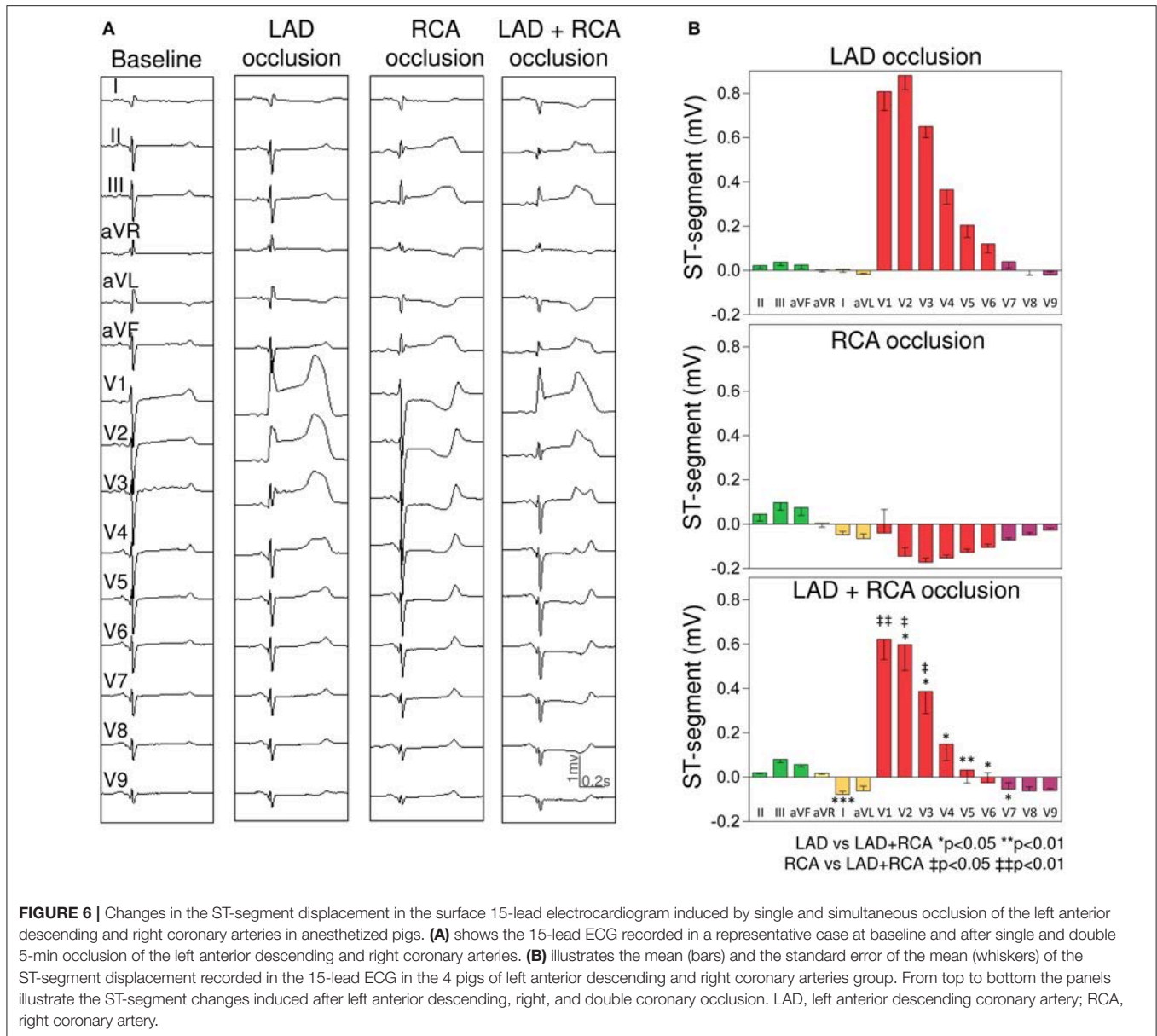


FIGURE 6 | Changes in the ST-segment displacement in the surface 15-lead electrocardiogram induced by single and simultaneous occlusion of the left anterior descending and right coronary arteries in anesthetized pigs. **(A)** shows the 15-lead ECG recorded in a representative case at baseline and after single and double 5-min occlusion of the left anterior descending and right coronary arteries. **(B)** illustrates the mean (bars) and the standard error of the mean (whiskers) of the ST-segment displacement recorded in the 15-lead ECG in the 4 pigs of left anterior descending and right coronary arteries group. From top to bottom the panels illustrate the ST-segment changes induced after left anterior descending, right, and double coronary occlusion. LAD, left anterior descending coronary artery; RCA, right coronary artery.

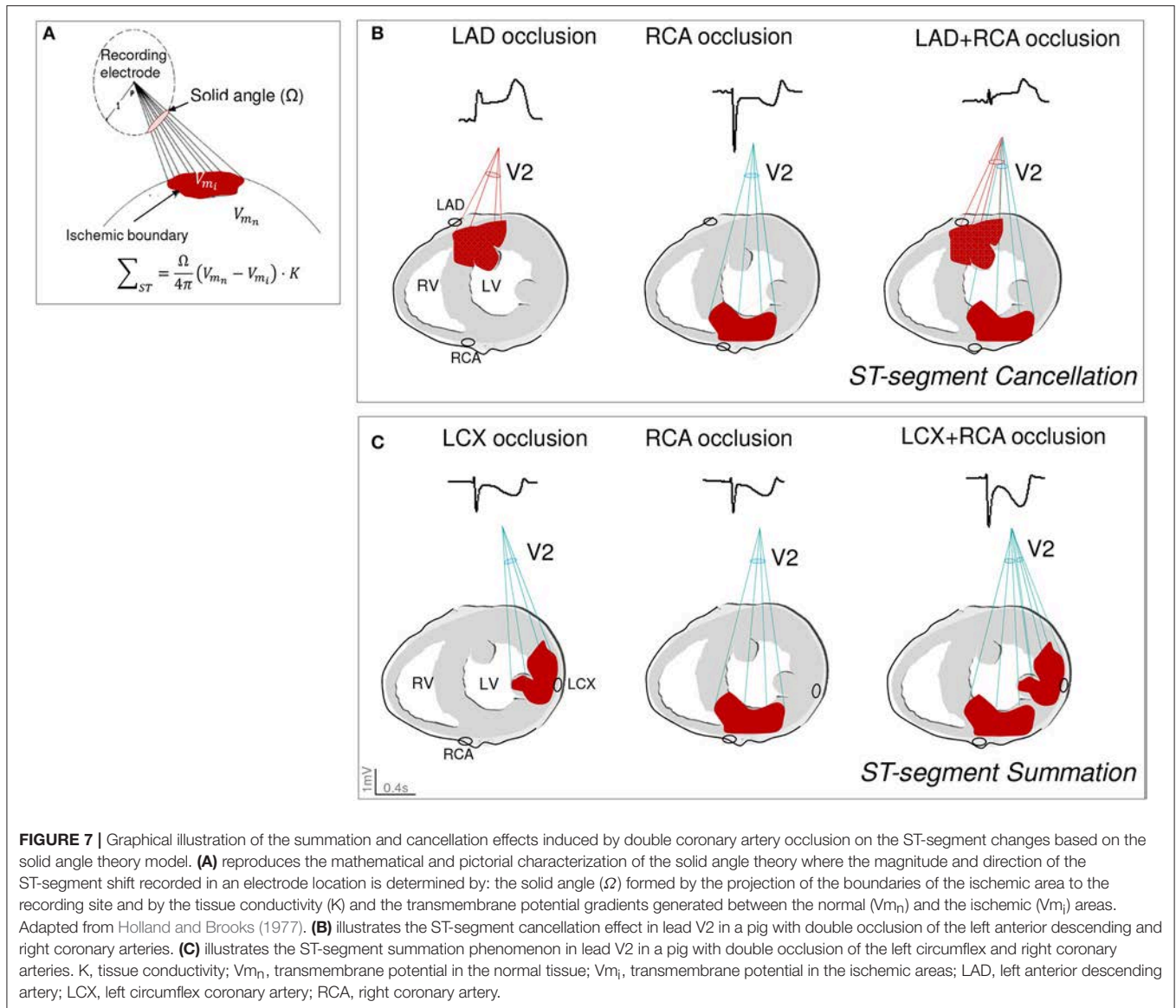
that in the case of simultaneous coronary occlusion, the ST-segment behavior will be more dependent on the spatial relationship of the two ischemic areas with respect to the recording site, rather than on the non-spatial factors. The latter may not influence because ischemia began simultaneously in the two myocardial regions and both would attain similar cell membrane depolarization gradients. Therefore, when the epicardial and endocardial surfaces of the two ischemic areas are counterpoised with respect to the recording electrode the resultant effect is a cancellation of the ST-segment changes. Conversely, a ST-segment summation would be expected when the epicardial and endocardial layers of the two ischemic areas are aligned with the recording electrode. **Figure 7B** illustrates the ST-segment cancellation effect in lead V2 in a pig with LAD+RCA occlusion and **Figure 7C** shows the summation

phenomenon in the same lead in a pig of the LCX+RCA group.

Clinical Implications

The ECG patterns of double coronary occlusion observed in this experimental model are likely transferable to clinical practice because the electrophysiological derangements induced in the ischemic myocardium in man and pigs are comparable (Cinca et al., 1980) and, moreover, the culprit vessel-related ECG patterns are also similar (Noriega et al., 2013).

Accordingly, our data suggest that the diagnosis of double coronary occlusion can be more reliably established in the presence of simultaneous ischemia in inferior and lateral LV regions because in these circumstances a summation effect is exerted on the QRS duration and ST segment deviation.



Consistent with this observation, Pollack et al. reported in their case series of 18 patients that reciprocal changes were more frequently seen in simultaneous LCX+RCA occlusion than in LAD+LCX or LAD+RCA occlusion (Pollack et al., 2009). These findings could be of relevance in patients with concurrent ischemia in the anterior LV region because despite they may present extensive myocardial ischemia, the ECG changes can be attenuated. Also of clinical interest is the observation of increased QRS widening in infero-lateral ischemia since this may contribute to identify patients with greater intraventricular dyssynchrony and hence with less efficient cardiac mechanical work. However, further specific echocardiographic studies should be needed to verify this hypothesis. Combined assessment of the evolving changes in both the QRS duration and the ST segment pattern would be recommended in patients with acute coronary syndromes since this combined approach permitted a better estimation of the

myocardial area at risk in patients with STEMI (Vervaat et al., 2014).

ST-segment elevation in the posterior thoracic leads V7–V9 was only observed in pigs with LCX occlusion thus the specificity of these leads to detect lateral LV ischemia further supports the recommendation of recording leads V7–V9 in patients with acute coronary syndromes.

Study Limitations and Strengths

The coronary arteries were occluded at their mid third in order to diminish the likelihood of ventricular fibrillation and then avoid excessive exclusion of pigs due to this arrhythmia. A more proximal coronary occlusion could have influenced the ST-segment summation and cancellation patterns described in this study. However, in patients with STEMI we found that proximal and mid occlusion of the RCA or LCX induced similar trend of ST-segment changes and the only differential feature was

the occurrence of reciprocal ST-segment depression in inferior leads in patients with proximal LAD occlusion (Noriega et al., 2014). Thus, attenuation (cancellation effect) of the ST segment elevation in inferior leads would be expected when the double coronary occlusion involves the proximal LAD.

In our study, the changes in ST-segment displacement were measured at the first 5 min of ischemia, time at which these changes are fully apparent. Since in clinical practice the STEMI patients are admitted with more evolved myocardial ischemia, the magnitude of the ST-segment changes would be expected to decrease over time and therefore, the ST-segment cancellation effect in patients with anterior ischemia might be more apparent.

The coronary arteries were occluded twice (single and double occlusion) and this may have caused some degree of ischemic preconditioning (Cinca et al., 1992). Although preconditioning may attenuate the ischemic ST segment changes, its influence on the trend of the summation or cancellation patterns reported in this study is unlikely. A major argument is that we previously observed that during double coronary occlusion the selective release of one of the two occluded arteries immediately reverted the ST segment cancellation (Cinca et al., 2014). Moreover, a similar cancellation pattern was observed when the double LAD+RCA occlusion was directly performed without any previous single occlusion in two test pigs. A certain degree of cardioprotection induced by the use of propofol, sevofurane, and opioids cannot be ruled out in our model. However, any background effect of anesthetics on the magnitude of the ischemic ST-segment changes might presumably be present along the entire course of the experiment and would therefore affect all coronary occlusions in the same direction, although not necessarily with the same magnitude. In our study, all coronary occlusions induced noticeable ST-segment changes, thus any potential protective effect of anesthetics was not strong enough to counteract completely the effects of ischemia on the ECG.

During RCA occlusion, the magnitude of reciprocal ST depression in the precordial leads was greater than that of ST elevation in the inferior leads. This finding could likely be explained by the fact that the pig heart apex is directly inferior

compared to leftwards in humans thus allowing a preferential projection of the cardiac electrical potentials generated by the RCA occlusion on the precordial rather than the inferior ECG leads.

CONCLUSIONS

Summation and cancellation effects on the ECG patterns are observed during simultaneous ischemia in two LV regions. Concurrent infero-lateral ischemia induced a diffuse QRS widening and ST-segment summation in leads V1–V3. Conversely, when one of the two ischemic areas is the anterior wall, no additional QRS widening is observed and ST-segment elevation is markedly damped. Additionally, leads V7–V9 are reliable tools to detect LCX-related ischemia.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

MV-B and EJ collected, analyzed, and interpreted the data, designed the experiments, and drafted the manuscript. JC along with the co-authors conceived the experiments and revised the manuscript critically for relevant intellectual content. All the authors participated in the experiments. All authors approved the final version of the manuscript and qualify for authorship.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by the Red de Investigación Cardiovascular (RD12/0042/0002) of the Spanish Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV) and by the Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2018.00275/full#supplementary-material>

REFERENCES

- Ahmed, M., and Abdul, A. (2013). Simultaneous double coronary thrombosis in a 47-year-old male patient with acute myocardial infarction. *Am. J. Case Rep.* 14, 430–434. doi: 10.12659/AJCR.889556
- Araszkievicz, A., Olasinska-Wisniewska, A., Skorupski, W., Lesiak, M., Mularek-Kubzdela, T., and Grajek, S. (2009). Simultaneous occlusion of 2 coronary arteries—a rare cause of cardiogenic shock. *Am. J. Emerg. Med.* 27, 1175.e5–1175.e7. doi: 10.1016/j.ajem.2009.01.032
- Atmaca, H., Köprülü, D., Kiriş, T., Zeren, G., and Sahin, I. (2018). Simultaneous total occlusion of two coronary arteries associated with use of drospirenone-ethinyl estradiol (oral contraceptive). *Turk Kardiyol. Dern. Ars.* 46, 69–72. doi: 10.5543/tkda.2017.57606
- Benjelloun Bennani, H., Boukili Makhoukhi, Y., Champagne, S., and Dubois-Randé, J. L. (2010). A case report of an acute myocardial infarction with simultaneous occlusion of circumflex and right coronary artery. *Ann. Cardiol. Angeiol.* 59, 238–242. doi: 10.1016/j.ancard.2010.05.001
- Cinca, J., Janse, M. J., Moréna, H., Candell, J., Valle, V., and Durrer, D. (1980). Mechanism and time course of the early electrical changes during acute coronary artery occlusion. An attempt to correlate the early ECG changes in man to the cellular electrophysiology in the pig. *Chest* 77, 499–505. doi: 10.1378/chest.77.4.499
- Cinca, J., Noriega, F. J., Jorge, E., Alvarez-Garcia, J., Amoros, G., and Arzamendi, D. (2014). ST-segment deviation behavior during acute myocardial ischemia in opposite ventricular regions: observations in the intact and perfused heart. *Hear. Rhythm* 11, 2084–2091. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.07.019
- Cinca, J., Worner, F., Carreño, A., Coronel, R., Soldevilla, A., Pérez-Villa, F., et al. (1992). T-Q, S-T segment mapping and hyperemia in reperfused pig heart with ischemic preconditioning. *Am. J. Physiol.* 263, H1732–H1738. doi: 10.1152/ajpheart.1992.263.6.H1732
- Davies, M. J., and Thomas, A. (1984). Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N. Engl. J. Med.* 310, 1137–1140. doi: 10.1056/NEJM198405033101801
- Durrer, D., van Dam, R. T., Freud, G. E., Janse, M. J., Meijler, F. L., and Arzbacher, R. C. (1970). Total excitation of the isolated human heart. *Circulation* 41, 899–912. doi: 10.1161/01.CIR.41.6.899

- Edem, E., Varm, P., Pabuccu, M. T., and Vatan, M. B. (2015). Acute myocardial infarction due to simultaneous occlusions of the left anterior descending artery and right coronary artery. *BMJ Case Rep.* 2015:bcr2015209941. doi: 10.1136/bcr-2015-209941
- Gan, F., Hu, D., and Dai, T. (2012). Acute multivessel coronary artery occlusion: a case report. *BMC Res. Notes* 5:523. doi: 10.1186/1756-0500-5-523
- Gepstein, L., Hayam, G., and Ben-Haim, S. A. (1997). Activation-repolarization coupling in the normal swine endocardium. *Circulation* 96, 4036–4043. doi: 10.1161/01.CIR.96.11.4036
- Goldstein, J. A., Demetriou, D., Grines, C. L., Pica, M., Shoukfeh, M., and O'Neill, W. W. (2000). Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 343, 915–922. doi: 10.1056/NEJM200009283431303
- Hamada, Y., Matsuda, Y., Fujii, B., Ohno, H., Takashiba, K., Ebihara, H., et al. (1989). Multiple coronary thrombosis in a patient with thrombocytosis. *Clin. Cardiol.* 12, 723–724. doi: 10.1002/clc.4960121210
- Holland, R. P., and Brooks, H. (1976). The QRS complex during myocardial ischemia. An experimental analysis in the porcine heart. *J. Clin. Invest.* 57, 541–550. doi: 10.1172/JCI108309
- Holland, R. P., and Brooks, H. (1977). TQ-ST segment mapping: critical review and analysis of current concepts. *Am. J. Cardiol.* 40, 110–129. doi: 10.1016/0002-9149(77)90109-6
- Hosokawa, S., Hiasa, Y., Miyamoto, H., Suzuki, N., Takahashi, T., Kishi, K., et al. (2001). Acute myocardial infarction showing total occlusion of right coronary artery and thrombus formation of left anterior descending artery. *Jpn. Heart J.* 42, 365–369. doi: 10.1536/jhj.42.365
- Karabay, K., Yildiz, A., Behramoglu, F., and Aytekin, V. (2015). Concomitant anterior and inferior myocardial infarctions. *Int. J. Angiol.* 24, 59–62. doi: 10.1055/s-0033-1353242
- Kotani, J., Mintz, G. S., Castagna, M. T., Pinnow, E., Berzinger, C. O., Bui, A. B., et al. (2003). Intravascular ultrasound analysis of infarct-related and non-infarct-related arteries in patients who presented with an acute myocardial infarction. *Circulation* 107, 2889–2893. doi: 10.1161/01.CIR.0000072768.80031.74
- Lee, W. H., Hsu, P. C., Lin, T. H., Su, H. M., Lai, W. T., and Sheu, S. H. (2010). Acute myocardial infarction with simultaneous involvement of right coronary artery and left anterior descending artery: a case report. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 26, 384–388. doi: 10.1016/S1607-551X(10)70063-2
- Mahmoud, A., Saad, M., and Elgendy, I. Y. (2015). Simultaneous multivessel coronary thrombosis in patients with ST-elevation myocardial infarction: a systematic review. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 16, 163–166. doi: 10.1016/j.carrev.2015.02.009
- Meltzer, H., Bhakta, D., and Kalaria, V. (2004). Multivessel coronary thrombosis secondary to cocaine use successfully treated with multivessel primary angioplasty. *Int. J. Cardiovasc. Intervent.* 6, 39–42. doi: 10.1080/14628840310016871
- Noriega, F. J., Jorge, E., Arzamendi, D., and Cinca, J. (2013). Mechanism and diagnostic potential of reciprocal ECG changes induced by acute coronary artery occlusion in pigs. *Heart Rhythm* 10, 883–890. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.02.022
- Noriega, F. J., Vives-Borrás, M., Solé-González, E., García-Picart, J., Arzamendi, D., and Cinca, J. (2014). Influence of the extent of coronary atherosclerotic disease on ST-segment changes induced by ST elevation myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 113, 757–764. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.11.034
- Pollak, P. M., Parikh, S. V., Kizilgul, M., and Keeley, E. C. (2009). Multiple culprit arteries in patients with ST segment elevation myocardial infarction referred for primary percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol.* 104, 619–623. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.04.053
- Rioufol, G., Finet, G., André-Fouët, X., Rossi, R., Vialle, E., Desjoyaux, E., et al. (2002). Multiple ruptures of atherosclerotic plaques in acute coronary syndrome. Endocoronary ultrasonography study of three arteries. *Arch. Mal. Coeur Vaiss.* 95, 157–165.
- Sia, S. K., Huang, C. N., Ueng, K. C., Wu, Y. L., and Chan, K. C. (2008). Double vessel acute myocardial infarction showing simultaneous total occlusion of left anterior descending artery and right coronary artery. *Circ. J.* 72, 1034–1036. doi: 10.1253/circj.72.1034
- Song, W. J., Koo, J. K., Park, K. H., Kim, M. K., and Choi, Y. J. (2011). Simultaneous total occlusion of multiple distal coronary arteries in acute myocardial infarction. *Korean Circ. J.* 41:622. doi: 10.4070/kcj.2011.41.10.622
- Tanaka, A., Shimada, K., Sano, T., Namba, M., Sakamoto, T., Nishida, Y., et al. (2005). Multiple plaque rupture and C-reactive protein in acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 45, 1594–1599. doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.053
- Tu, C. M., Hsueg, C. H., Chu, K. M., Cheng, S. M., and Tsao, T. P. (2009). Simultaneous thromboses of double coronary arteries in a young male with antithrombin III deficiency. *Am. J. Emerg. Med.* 27, 1169.e3–e6. doi: 10.1016/j.ajem.2008.12.006
- Vervaat, F. E., Bouwmeester, S., van Hellemond, I. E. G., Wagner, G. S., and Gorgels, A. P. M. (2014). 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.* 47, 535–539. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2013.02.004
- Wilson, F. N., Macleod, A. G., and Barker, P. S. (1933). The distribution of the action currents produced by heart muscle and other excitable tissues immersed in extensive conducting media. *J. Gen. Physiol.* 16, 423–456. doi: 10.1085/jgp.16.3.423
- Yagmur, J., Cansel, M., Acikgoz, N., Yagmur, M., Eyupkoca, F., Ermis, N., et al. (2012). Multivessel coronary thrombosis in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Texas Hear. Inst. J.* 39, 881–883.
- Yoshitomi, Y., Kojima, S., and Kuramochi, M. (1998). Acute myocardial infarction with simultaneous occlusions of two major coronary arteries in a young man. *Clin. Cardiol.* 21, 140–142. doi: 10.1002/clc.4960210219

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2018 Vives-Borrás, Jorge, Amorós-Figueras, Millán, Arzamendi and Cinca. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

Esta tesis doctoral engloba dos estudios clínicos y un estudio experimental.

El primero fue un estudio de cohortes retrospectivo en pacientes que ingresaron en nuestro centro por oclusión aguda documentada de la arteria coronaria circunfleja. Se examinaron los patrones electrocardiográficos de presentación y su relación con la anatomía coronaria, el tamaño del infarto de miocardio, la presentación clínica y el pronóstico.

El segundo fue un estudio de casos y controles en pacientes que consultaban con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST inferior. En este trabajo se analizan los signos electrocardiográficos diferenciales en función de si la arteria culpable del infarto resultó ser la arteria circunfleja o la coronaria derecha y finalmente se realizó un algoritmo de 3 pasos que permite la diferenciación electrocardiográfica de la arteria culpable con una elevada exactitud.

Por último, el tercero fue un estudio experimental en un modelo porcino de infarto agudo de miocardio en corazón in situ. En estos experimentos se analizaron los patrones electrocardiográficos inducidos por la oclusión por catéter a nivel medio de dos de las tres arterias coronarias epicárdicas principales por separado y de manera simultánea en el mismo individuo.

Objetivo: Definir los patrones ECG producidos tras la oclusión aguda de la arteria circunfleja y correlacionarlos con la anatomía coronaria, el tamaño del infarto, la presentación clínica y el pronóstico a corto plazo.

Incluyó un total de 314 pacientes que se clasificaron en tres grupos en función de su presentación electrocardiográfica:

1) Grupo “elevación del segmento ST” (n=208, 66,2%), caracterizado por una elevación del segmento ST en II, III y aVF, en un 46.6% de los casos en V5 y en un 58.2% en V6. Este grupo mostró frecuentemente cambios recíprocos con descenso del segmento ST en las precordiales V1-V4 (44.7%, 83,6%, 67,1%, y 25,1%, respectivamente). Por último, 15 de los pacientes de este grupo tenían disponibles derivaciones posteriores (V7-V9) y en 12 (80%) revelaron elevación del segmento ST $>0,05\text{mV}$.

2) El segundo grupo se denominó “descenso del segmento ST” (n=62, 19,7%): presentaron un ECG sin elevación significativa del segmento ST y su característica principal era el infradesnivel del segmento ST de V2 a V5, siendo máximo en V3 y V4. Dispusimos de derivaciones posteriores en 16 pacientes, en 12 (75%) se observó elevación del segmento ST ($>0,05\text{mV}$) en al menos una de ellas.

3) El tercer grupo es el de los pacientes “sin alteraciones del segmento ST” (n=44, 14,0%): Estos no mostraron cambios del segmento ST o eran despreciables.

Los pacientes presentaron diferencias en el acceso y la inmediatez de la terapia de reperfusión en función del grupo de ECG. Así, los pacientes del grupo con elevación del segmento ST fueron remitidos en un 95.2% de los casos a ICPP, que además se realizó de manera más temprana que en el resto de pacientes. Sólo a un 55% del grupo con

descenso aislado del segmento ST en precordiales y a un 18.8% de los pacientes sin alteraciones relevantes del segmento ST se les realizó una coronariografía emergente ($p < 0.01$).

La anatomía coronaria encontrada en la coronariografía varió significativamente en los tres grupos. La porción distal de la circunfleja fue el segmento ocluido con mayor frecuencia en los pacientes con elevación del segmento ST (42.8%), mientras que en los pacientes con patrón de descenso del segmento ST resultó ser la porción proximal (41.9%). La oclusión de ramos marginales fue el segmento culpable en más del 59% de los pacientes que no mostraban alteraciones relevantes del segmento ST ($p < 0.01$). Además, en comparación a los pacientes con elevación del segmento ST o depresión del segmento ST en precordiales, los pacientes sin alteraciones del segmento ST presentaban oclusión de arterias de menor tamaño (2.7mm vs 2.7mm vs 2.4mm, $p < 0.001$) y una mayor presencia de circulación colateral (9.4% vs 19.4% vs 38.6%, $p < 0.001$).

Los pacientes de los grupos elevación del segmento ST y descenso del segmento ST exhibieron una peor clase Killip y una puntuación GRACE más elevada que los pacientes sin alteraciones del segmento ST. Además se detectó un mayor pico de CK y troponina T y una peor fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) al alta (52,6 vs 53,1 vs 58,6, $p = 0.006$).

Por último, también observamos diferencias en su evolución clínica a corto plazo. Respecto a los pacientes sin cambios del segmento ST, los pacientes con elevación del segmento ST o descenso del segmento ST presentaban una clara tendencia a una mayor mortalidad (5,9% vs 5,0% vs 0%, $p = 0,27$) y una mayor frecuencia de eventos MACE (fibrilación ventricular, mortalidad a 30 días o insuficiencia cardíaca a 30 días) (27,4% vs 21,0% vs 4.5%, $p = 0.004$). Tras realizar una regresión logística ajustando por el pico

de troponina T, la FEVI y el retraso en la reperfusión, tanto el patrón de elevación del segmento ST como el de descenso del segmento ST se asociaron de manera independiente a padecer MACE a 30 días (odds ratio (OR) 5,43, intervalo de confianza (IC) al 95%: 1,09–27,20 y OR 3,39, IC al 95%: 0,66–17,50, respectivamente).

Estudio 2 (Vives-Borrás M, et al. Am J Cardiol. 2019;123:1019-1025)

Objetivo: Analizar las diferencias electrocardiográficas observadas en el IAMCEST inferior por oclusión de la arteria circunfleja y de la arteria coronaria derecha y construir un algoritmo ECG sencillo de diagnóstico diferencial.

Incluyó a 230 pacientes, de los cuales 111 presentaban oclusión de la arteria coronaria circunfleja y 119 de la coronaria derecha.

En comparación con los pacientes con oclusión de la coronaria derecha, los pacientes con oclusión de la arteria circunfleja presentaban 1) una menor elevación del segmento ST en III y aVF, 2) una elevación del segmento ST más marcada en V5-V6 y 3) un descenso del segmento ST de menor magnitud en I y aVL, pero más marcado en aVR, V1 y V3.

Se aplicaron los criterios de diferenciación de la arteria responsable descritos en la literatura, observándose en general una pérdida importante de su exactitud diagnóstica. Los criterios individuales que mejor predijeron la arteria ocluida resultaron ser “segmento ST elevado o isoeléctrico en I” y “elevación del segmento ST en V6 mayor que en III” en el caso de oclusión de la arteria circunfleja (ambas con una exactitud del 72%). En caso de oclusión de la coronaria derecha los mejores predictores resultaron ser “descenso del segmento ST $\geq 0.1\text{mV}$ en I y aVL” y “descenso del segmento ST

$\geq 0.05\text{mV}$ en I' (exactitud del 72% y 73%, respectivamente). En cuanto a los algoritmos publicados, el que mejor capacidad de discriminación mostró fue el sugerido por Fiol et al(17). con una sensibilidad del 53%, especificidad del 93%, una exactitud del 74% y un índice Youden de 0.47.

Utilizando un análisis de árbol de decisión, se obtuvo un nuevo algoritmo de diferenciación ECG entre la oclusión de la arteria circunfleja y la coronaria derecha que incluyó tres criterios: 1) Descenso del segmento ST $\geq 0.1\text{mV}$ en I y aVL (coronaria derecha). 2) Elevación del segmento ST en V6 $\geq 0.1\text{mV}$ o mayor que en III (arteria circunfleja). 3) Proporción entre el descenso del segmento ST en V3 y el ascenso en III > 1.2 (arteria circunfleja).

El algoritmo propuesto alcanzó una sensibilidad del 77%, especificidad del 86%, una exactitud del 82% y un índice Youden de 0,63 con un área bajo la curva de 0,85. Además, tras realizar validación interna con el método "10-fold cross-validation", el área bajo la curva se mantuvo en 0,82. Los predictores independientes de deficiente clasificación por parte del algoritmo propuesto fueron la edad (OR ratio 1,04, IC 95% 1,01 a 1,07), IAM previo (OR 2,82, IC 95% 1,7 a 7,09) y dominancia izquierda (OR 9,72, IC 95% 3,78 a 26,13).

Estudio 3 (Vives-Borrás M, et al. Frontiers Physiol. 2018; 9:275)

Objetivo: Reconocer los patrones ECG diferenciales de oclusión de la arteria circunfleja y la arteria coronaria derecha en un modelo experimental porcino y estudiar los cambios ECG inducidos por la oclusión simultánea de dos arterias coronarias.

Se incluyeron un total de 12 cerdos válidos para el análisis completo. En 4 de ellos se realizaron oclusiones por separado y posteriormente de manera simultánea de la arteria coronaria circunfleja y la coronaria derecha, en 4 de la arteria circunfleja y la descendente anterior y finalmente, los últimos 4 fueron sometidos a oclusión de la descendente anterior y la coronaria derecha.

La oclusión de la arteria circunfleja produjo un ensanchamiento del complejo QRS de unos 20ms en la mayoría de las derivaciones del ECG, siendo incluso mayor en V6 a V9. Esta alteración no se observó tras la oclusión de la arteria coronaria derecha. Sin embargo, la oclusión simultánea de estas dos arterias indujo un aumento marcado y significativo en la duración del QRS, de unos 40ms. La oclusión de la arteria descendente anterior incrementó de manera ligera (10-20ms) y no significativa la duración del QRS. Tampoco la oclusión simultánea de la arteria circunfleja y la descendente anterior ni la de la descendente anterior y la coronaria derecha indujeron un ensanchamiento significativo del QRS.

En cuanto a las alteraciones producidas por la isquemia miocárdica en el segmento ST en este modelo experimental, la oclusión de la arteria circunfleja provocó elevación del segmento ST en I, II, III, aVF y V5-V9 (máximo en II: $0,21 \pm 0.06$ mV). La oclusión de la coronaria derecha, en cambio, se acompañó de un descenso difuso del segmento ST en las derivaciones precordiales y posteriores (V1-V9), más evidente en V3 ($-0,22 \pm 0.04$ mV). Respecto a los cambios del segmento ST observados en las oclusiones por separado, la oclusión simultánea de estas dos arterias indujo: 1) Una magnificación de los cambios recíprocos en V1 a V3, aumento que llega hasta un 228% en V3 y 2) una atenuación del desplazamiento del segmento ST en V5-V9, con una disminución de un 120% en V5.

La oclusión de la descendente anterior produjo una elevación del segmento ST en las precordiales V1-V5 (máximo $0,82 \pm 0.09$ mV en V1) además de descenso recíproco del segmento ST en V7-V9. La oclusión simultánea de la descendente anterior y la arteria circunfleja mitigó la elevación del segmento ST en V1-V4 (reducción de un 60% en V3) así como también amortiguó la elevación en V7-V9 observada con la oclusión aislada de la arteria circunfleja (en un 64% en V8).

Por último, la oclusión simultánea de la arteria descendente anterior y la coronaria derecha también se acompañó de una atenuación de los cambios del segmento ST en las precordiales (máxima atenuación del 85% en V5).

DISCUSIÓN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

1. Principales hallazgos de esta tesis

1) Primer estudio que describe las características clínicas y del pronóstico de los tres patrones de presentación ECG de la oclusión aguda de la arteria circunfleja de una manera sistemática, basados en la cohorte más amplia de pacientes publicada hasta la fecha. Dado que todos los casos incluidos habían sido sometidos a coronariografía, se ha podido además detallar la concordancia entre los patrones ECG y el lugar y la magnitud del segmento ocluido de la arteria circunfleja.

2) Contribución relevante al diagnóstico diferencial entre la oclusión de la arteria coronaria circunfleja y la coronaria derecha fundamentada en el estudio sistemático de largas series de pacientes en los que en todos se disponía de documentación angiográfica del lugar de oclusión coronaria. Este análisis ha permitido elaborar un nuevo algoritmo ECG diagnóstico sencillo con elevado poder discriminativo.

3) Desarrollo de un modelo experimental porcino de oclusión secuencial aislada y doble de las arterias coronarias mediante catéter balón intracoronario. El estudio aporta información original sobre el rendimiento de las derivaciones torácicas posteriores para el diagnóstico de la oclusión de la arteria circunfleja. Así mismo, ilustra los fenómenos de cancelación y de sumación de las alteraciones ECG que se producen tras la isquemia simultánea de dos regiones distintas.

2. El problema del diagnóstico electrocardiográfico de la oclusión de la arteria circunfleja

El diagnóstico de la oclusión de la arteria coronaria circunfleja a menudo se ve dificultado por su variable presentación ECG en la que en muchas ocasiones no se observa elevación del segmento ST(70). Los motivos por los que existen estos diferentes patrones del ECG aún no se han aclarado. La ausencia de elevación del segmento ST podría ser atribuida a la escasa sensibilidad del ECG en detectar la isquemia en la pared lateral del ventrículo izquierdo, a la distribución de la arteria ocluida y a la extensión de la isquemia miocárdica. A favor de atribuirlo a una baja sensibilidad del ECG cabe considerar el estudio publicado por *Berry et al.* (58) en el que el registro simultáneo de electrogramas intracoronarios y ECG de superficie durante la oclusión con balón de la arteria circunfleja, mostró que existía elevación del segmento ST en los registros intracoronarios en todos los casos, mientras que sólo en el 32% se observó elevación del segmento ST en el ECG de superficie. Por otro lado, cabe destacar la escasa utilización de las derivaciones posteriores V7-V9 en nuestro medio a pesar de que están recomendadas en las guías de práctica clínica, especialmente cuando existe una sospecha de oclusión coronaria en ausencia de ECG claramente diagnóstico(64). Estas derivaciones quedan enfrentadas a las porciones laterales del ventrículo izquierdo y por lo tanto tienen una potencial utilidad en este escenario clínico.

Las consecuencias de un reconocimiento tardío de la oclusión de la arteria circunfleja no habían sido analizadas de manera detallada y existía información controvertida sobre el significado pronóstico del patrón ECG de presentación procedente de sub-análisis de ensayos clínicos y registros. Por un lado, la ausencia de elevación del segmento ST

podría retrasar el diagnóstico y el tratamiento de la arteria ocluida, por lo tanto estos pacientes se beneficiarían en menor medida de la reperfusión y podrían presentar infartos más extensos y un peor pronóstico(59–61). Por otro lado, la ausencia de elevación del segmento ST podría ser el resultado de una pobre expresividad del ECG en el contexto de una menor área miocárdica en riesgo, limitada a segmentos laterales y/o a territorios con una mayor circulación colateral. En consecuencia, nos identificaría a pacientes con menor riesgo de presentar eventos clínicos o disfunción ventricular(62,63).

Por todo lo expuesto anteriormente era necesario realizar un análisis sistematizado de los patrones ECG de presentación de la oclusión de la arteria circunfleja en una cohorte suficientemente amplia de pacientes para permitir un estudio en profundidad de su impacto en el pronóstico y de su correlación con los hallazgos angiográficos. En nuestro estudio, al igual que se ha descrito en otras publicaciones(1,6), únicamente en un 66% de los pacientes se observó elevación del segmento ST en el ECG de presentación, mientras que prácticamente en un 20% se evidenció únicamente una depresión del segmento ST en precordiales y en un 14% no se observaban cambios significativos. Cabe destacar que únicamente 16 de los 62 pacientes (25,8%) del grupo con descenso de del segmento ST y 1 de los 44 (2,2%) pacientes sin alteraciones del segmento ST tenían disponibles las derivaciones V7-V9. Nuestros datos avalan la utilidad de estas derivaciones en este contexto clínico pues hasta un 75% (12 de 16 casos disponibles) de los pacientes con descenso aislado del segmento ST en el ECG de 12 derivaciones tenían elevación del segmento ST ($>0,05\text{mV}$) en al menos una derivación posterior.

En cuanto al pronóstico de los patrones ECG, identificamos que los pacientes con elevación del segmento ST en el ECG de presentación presentaban, de manera independiente, una mayor proporción de eventos MACE y además padecían infartos de

mayor magnitud y, en general, peores resultados clínicos. Asimismo, los pacientes que presentaban el patrón ECG de depresión aislada del segmento ST en precordiales también presentaron una mortalidad y MACE comparable a la del anterior grupo, destacando además tener mayor riesgo de presentar insuficiencia mitral en el ecocardiograma al alta. Los pacientes de este grupo fueron tratados mediante terapias de reperfusión de manera más tardía a pesar de presentar oclusión de un segmento coronario de similar entidad a los del grupo con elevación del segmento ST, por lo que la isquemia prolongada explicaría su pronóstico desfavorable. Por último, los pacientes sin alteraciones del segmento ST presentaron un mejor pronóstico a pesar de también ser sometidos a reperfusión con demora. En este caso, cabe destacar que estos pacientes presentaban con mayor frecuencia colaterales y que habitualmente se trataba de una oclusión de un ramo marginal de menor entidad y, por lo tanto, con un área isquémica de menor extensión.

Finalmente, nuestros datos objetivaron que el patrón de elevación del segmento ST se asociaba frecuentemente con oclusión de la arteria circunfleja distal, el patrón de descenso del segmento ST en precordiales con oclusión en la porción proximal y, sobre todo, que aquellos ECG sin alteraciones del segmento ST tenían en mayor medida oclusión de una de las ramas obtusas marginales. Además, como hemos comentado anteriormente, este grupo tenía oclusión de vasos de menor calibre y una mayor proporción de existencia de circulación colateral. Con todos estos datos, podemos concluir que la localización y el tamaño del vaso ocluido, así como la existencia de colaterales tienen un papel importante en la génesis de los distintos patrones ECG de presentación en el infarto por oclusión de la arteria circunfleja.

3. El problema del diagnóstico diferencial entre la oclusión de la arteria coronaria circunfleja y la coronaria derecha en pacientes con IAMCEST inferior

Tanto la oclusión de la arteria coronaria circunfleja como la oclusión de la coronaria derecha pueden ir acompañadas de elevación del segmento ST en II, III y/o aVF. Sin embargo se trata de arterias con diferente distribución anatómica y que perfunden distintos territorios miocárdicos por lo que cabría esperar signos ECG específicos de cada oclusión(2). Además, la arteria afectada puede determinar el comportamiento hemodinámico y la evolución clínica de los pacientes. Aquellos con oclusión de la arteria coronaria circunfleja son propensos a desarrollar insuficiencia mitral mientras que los que presenten oclusión de la coronaria derecha podrían presentar infarto de ventrículo derecho, bradiarritmias y trastornos de la conducción(71,72).

En las últimas décadas, un gran número de estudios han sugerido criterios ECG potencialmente útiles para diferenciar las oclusiones de la arteria circunfleja y la coronaria derecha en el IAMCEST inferior(3–23). Se trata de estudios con resultados muy heterogéneos y en ocasiones inconsistentes probablemente debido a las siguientes limitaciones: 1) tienen un reducido número de pacientes con oclusión de la arteria circunfleja pues en 15 de 21 (71%) estudios publicados se incluyeron menos de 20 casos, 2) sólo en 10 estudios (48%) existía una identificación de certeza de la arteria culpable mediante una coronariografía emergente, y 3) se excluyeron con frecuencia a los pacientes con IAM previo o con estenosis significativas en otras arterias coronarias, lo que limita la extrapolación de los resultados.

En el artículo 2 (Vives-Borrás M, et al. Am J Cardiol. 2019;123:1019-1025) estudiamos de manera sistemática las características diferenciales en el ECG con un amplio tamaño muestral de pacientes no seleccionados con IAMCEST inferior que fueron remitidos a

ICPP. En este estudio observamos que los pacientes con oclusión de la arteria circunfleja presentaban una menor elevación del segmento ST en III y aVF y cambios recíprocos menos marcados en I y aVL que los pacientes con oclusión de la arteria coronaria derecha. Además, en el plano transversal, la oclusión de la arteria circunfleja se acompañó de una mayor elevación del segmento ST en V5 y V6. Estos hallazgos van en consonancia con el hecho de que el vector de lesión producido por la oclusión de la arteria circunfleja se dirige más hacia la izquierda y posteriormente mientras que el producido por la oclusión de la coronaria derecha se dirige más hacia la derecha y abajo (2,17).

Proponemos un nuevo algoritmo ECG de tres pasos que identifica la oclusión de la arteria circunfleja o la coronaria derecha de una manera sencilla, con una sensibilidad del 77%, una especificidad del 86%, una exactitud del 82%, un índice Youden de 0,63 y un área bajo la curva ROC de 0,85. Este algoritmo incluye parámetros que destacan la contribución de las derivaciones del plano precordial V3 y V6 para identificar la oclusión de la arteria circunfleja y de las derivaciones del plano frontal I y aVL para reconocer la oclusión de la coronaria derecha. Cabe destacar que los resultados se basan en un estudio con amplio tamaño muestral, que dispone del mayor número de pacientes con oclusión de la arteria circunfleja hasta la fecha y además, en todos existe confirmación angiográfica del vaso culpable en una mediana de 200 minutos desde el inicio de los síntomas. Por último, debemos señalar que se incluyeron un 13% de pacientes con IAM previo y un 45% con enfermedad coronaria multivaso. Estas características aumentan la validez externa de nuestros resultados y explican que la precisión diagnóstica de los criterios de ECG publicados anteriormente disminuyó cuando se aplicó a nuestra población de estudio.

4. Utilidad de los modelos experimentales para mejorar el rendimiento diagnóstico del ECG

El modelo experimental porcino, que hemos utilizado en los experimentos recogidos en el tercer trabajo (Vives-Borrás et al. *Frontiers Physiol.* 2018; 9:275), tiene importantes aspectos favorables para la investigación cardiovascular pues existen similitudes con el ser humano en la distribución de la anatomía coronaria(66,67) así como en la alteraciones electrofisiológicas y los signos ECG durante las isquemia miocárdica(68). Igualmente, este modelo experimental nos ofrece la ventaja de poder realizar oclusiones de la arteria circunfleja y la coronaria derecha en el mismo individuo y así estudiar los signos ECG específicos en un ECG de 15 derivaciones, que incluye las derivaciones posteriores V7-V9. Por último, nos permite analizar los hallazgos ECG durante la isquemia simultánea de dos regiones miocárdicas con la oclusión de dos arterias coronarias al mismo tiempo en el mismo individuo, lo que nos posibilita aumentar el conocimiento sobre los efectos de cancelación y sumación de las alteraciones del complejo QRS y del segmento ST que pueden producirse.

En nuestro trabajo, la oclusión de la arteria coronaria circunfleja indujo una elevación del segmento ST en I, II, III, aVF y V5-V9. La oclusión de la coronaria derecha, en cambio, se acompañó de un descenso difuso del segmento ST en las derivaciones precordiales y posteriores (V1-V9), más evidente en V3. Además la arteria coronaria circunfleja se acompañó de un aumento de la duración del QRS que no se produjo en la oclusión de la coronaria derecha. La elevación del segmento ST en V7-V9 se observó únicamente en la oclusión de la arteria circunfleja.

En un estudio previo describimos el fenómeno de cancelación de los cambios del segmento ST que se dan en situación de isquemia simultánea en dos regiones

contrapuestas resultante de la oclusión de las arterias descendente anterior y coronaria derecha(73). El presente trabajo es la primera descripción sistemática de los cambios en el ECG provocados por las oclusiones coronarias dobles combinadas implicando las tres arterias coronarias principales, gracias a la extensión del protocolo a la oclusión combinada de la arteria circunfleja y la coronaria derecha o la descendente anterior. Como principales resultados, los experimentos mostraron que la oclusión simultánea de la arteria circunfleja y la coronaria derecha producían un aumento de la duración del QRS y de los cambios recíprocos del segmento ST obtenidos por la oclusión de un solo vaso (efecto de sumación). Por contra, la oclusión doble de la arteria descendente anterior y la circunfleja o la coronaria derecha no desencadenaron aumento de la duración del QRS y atenuaron las alteraciones del segmento ST (efecto de cancelación).

La isquemia miocárdica aguda produce un enlentecimiento del frente de activación local, produciendo en el ECG de superficie un ensanchamiento del QRS(74). Fueron los experimentos en los que se realizó oclusión de las arterias circunfleja y coronaria derecha los que mostraron un ensanchamiento del QRS más marcado. Al contrario, en los experimentos en los que se producía isquemia afectando la pared anterior mediante oclusión de la descendente anterior y la arteria circunfleja o la coronaria derecha, no se detectó ensanchamiento del QRS significativo. Esto podría justificarse por el hecho de que en los cerdos, al igual que en humanos, las zonas basales e inferolaterales del ventrículo izquierdo son las que se activan más tardíamente(75,76). Dado que la duración del QRS es proporcional a la duración del proceso de activación eléctrica de ambos ventrículos, la isquemia en regiones cardíacas que se activan habitualmente de manera más retrasada aumentarían más significativamente la duración del QRS.

En la práctica clínica, la localización y los patrones de los cambios del segmento ST son herramientas útiles para predecir el lugar de la oclusión coronaria(56) y el pronóstico

del IAMCEST(77,78). Sin embargo, las alteraciones del ECG producidas durante la oclusión simultánea de dos arterias coronarias no han sido previamente estudiadas de manera sistemática. El trabajo que presentamos muestra que en este contexto pueden observarse fenómenos de cancelación y de sumación de las alteraciones del segmento ST observadas en las oclusiones por separado. La cancelación de los cambios del segmento ST resultó evidente en las derivaciones precordiales en los experimentos en los que se realizó oclusión de la arteria descendente anterior y la arteria circunfleja o la coronaria derecha y también se observó en las derivaciones posteriores en los experimentos en los que se realizó oclusión de la arteria circunfleja y coronaria derecha. En cambio, el efecto de sumación sólo pudo ser descrito en los experimentos sometidos a oclusión de la circunfleja y coronaria derecha, debido a que únicamente en este contexto, los cambios del segmento ST en las derivaciones V1-V3 tenían la misma dirección (descenso) durante las oclusiones por separado. Según la teoría del ángulo sólido sólido(53), en la oclusión simultánea de dos arterias coronarias es predecible que el comportamiento del segmento ST dependa más de la relación espacial de las dos regiones isquémicas con respecto al electrodo registrador (ángulo sólido) que en la conductividad del tejido o los gradientes de potencial transmembrana generados entre las zonas normales y las isquémicas, ya que la isquemia se presentó de manera simultánea en las dos regiones miocárdicas y ambas deberían presentar similares gradientes de despolarización de la membrana celular. Por consiguiente, cuando las superficies epicárdicas y endocárdicas de las dos áreas isquémicas se contraponen con respecto al electrodo de registro, el efecto resultante es una cancelación de los cambios del segmento ST. A la inversa, se esperaría una suma del segmento ST cuando las superficies epicárdica y endocárdica de las dos áreas isquémicas estén alineadas con el electrodo de registro. El artículo 3 en su figura 7 ejemplifica de manera sencilla este concepto.

5. Repercusión de los resultados de los estudios sobre la práctica clínica

Los resultados de este trabajo refuerzan la utilidad clínica del ECG en los pacientes con oclusión aguda de la arteria circunfleja en base a diversos hallazgos:

1) Permite una rápida estratificación del riesgo de estos pacientes en función de los cambios en el segmento ST. En concreto, los pacientes que mostraban un patrón de descenso del segmento ST en precordiales desarrollaron infartos extensos y deberían ser tratados con terapias de reperfusión coronaria de manera tan urgente como aquellos con patrón de elevación del segmento ST. El descenso aislado del segmento ST en las precordiales no es un patrón ECG único de la oclusión de la arteria circunfleja pues puede observarse también en el contexto de la isquemia subendocárdica. Sin embargo, se ha observado que en caso de oclusión de la circunfleja, tal y como se observa también en nuestro estudio, afecta más llamativamente a V2-V4 mientras que en la isquemia subendocárdica lo hace de manera más marcada en V4-V6(79).

2) Destaca la utilidad de las derivaciones posteriores V7-V9 en el reconocimiento de la oclusión aguda de la arteria circunfleja, especialmente en aquellos casos en los que existe descenso del ST, pero no ascenso en el ECG de 12 derivaciones. El registro rutinario de las derivaciones posteriores V7-V9 podría contribuir al mejor reconocimiento de esta entidad clínica que pasa muy frecuentemente desapercibida y, que según hemos observado, se asocia a aparición de insuficiencia mitral y a un pronóstico desfavorable. Un reconocimiento y reperfusión temprana podría impedir la disfunción valvular mitral y es posible que pudiese prevenir en el futuro el desarrollo de remodelo adverso del ventrículo izquierdo.

3) Proporciona información de gran utilidad para el diagnóstico diferencial con la oclusión de la arteria coronaria derecha. Dado que ambas entidades clínicas pueden tener un comportamiento hemodinámico y clínico muy distintos, la identificación de la arteria responsable con el ECG de presentación contribuirá a estratificar el pronóstico y será de utilidad para el manejo clínico durante la ICPP.

Por último, los estudios experimentales en modelo porcino de infarto agudo de miocardio nos han permitido estudiar los cambios ECG diferenciales en la oclusión de la arteria coronaria circunfleja y coronaria derecha. Además, nos han dado la posibilidad de estudiar las alteraciones a nivel del complejo QRS y del segmento ST que acontecen durante la isquemia simultánea en dos territorios distintos. La isquemia simultánea debida a oclusión de 2 arterias coronarias ocurre en aproximadamente un 2.5% de los pacientes con IAMCEST(80). Los hallazgos ECG en este contexto clínico no habían sido estudiados con profundidad previamente. Según nuestras observaciones, pacientes con isquemia muy extensa y potencialmente grave por oclusión simultánea de las arterias descendente anterior y circunfleja o coronaria derecha, podrían presentar un ECG con cambios del segmento ST y del QRS menos expresivos de lo esperado. Por el contrario, cuando la oclusión afecta de las arterias circunfleja y coronaria derecha tanto las alteraciones del segmento ST como de la duración del QRS serían más evidentes.

6. Limitaciones de los estudios

Los dos estudios clínicos son de tipo unicéntrico y retrospectivo, por lo que, a pesar del uso de herramientas estadísticas apropiadas y de la utilización de análisis multivariantes, los hallazgos pueden estar influenciados por confusión residual. Dado que podían existir valores perdidos en las variables del estudio como por ejemplo ECG o coronariografías extraviadas o de baja calidad que impidieran un correcto análisis, decidimos realizar una inclusión de forma consecutiva de los pacientes y se excluyeron a todos los que no tenían el ECG de presentación o la angiografía coronaria disponible. Todas las coronariografías fueron reanalizadas por cardiólogos con experiencia y para aumentar la precisión de nuestros datos, medimos los parámetros de ECG utilizando calibradores electrónicos en ECG digitalizados y ampliados de manera apropiada.

La metodología para medir la desviación del segmento ST varía mucho entre los estudios en el campo de la electrocardiografía clínica. Las guías de práctica clínica recomiendan realizar la medición del segmento ST a nivel del punto J(81) y así es como se realizó en el estudio 1. En el estudio 2, en cambio, tuvimos que realizarla a 80 milisegundos (ms) del punto J para permitir una mejor comparación de nuestros datos con los estudios previos, en los que se había seguido esta metodología de manera mayoritaria. En una muestra de pacientes con oclusión de la arteria circunfleja, comparamos las medidas de la desviación del segmento ST a 0 y 80ms del punto J, observándose una tendencia similar en ambas mediciones, aunque la magnitud de la desviación resultó ser mayor a 80ms del punto J. Por lo tanto, los valores de los puntos de corte de los criterios ECG propuestos en el algoritmo, podrían requerir una corrección en si se aplicaran a nivel del punto J. Además, todos los criterios que hemos utilizado para la obtención del algoritmo se basan en desviaciones del segmento ST y

estas disminuyen de manera progresiva a lo largo del tiempo de isquemia(82) debido a un incremento de la resistencia eléctrica en el tejido miocárdico isquémico(83). Por lo tanto, el rendimiento diagnóstico del algoritmo propuesto probablemente se vea negativamente afectado cuando se aplique a pacientes que consultan con isquemia prolongada.

En cuanto al estudio experimental, debe señalarse que la oclusión de la arteria coronaria derecha indujo una depresión del segmento ST en precordiales de mayor magnitud que la elevación del segmento ST inferior. Esto ocurre de manera diferente al encontrado en los estudios clínicos y limitó la extrapolación del análisis diferencial de los cambios del segmento ST en las oclusiones por separado de la arteria circunfleja y la coronaria derecha. Este hecho podría deberse a que empleamos cerdos de menor edad y peso que en estudios previos con este modelo animal, magnificándose el hecho de en estos animales en ápex está dirigido directamente hacia abajo y no hacia la izquierda como el humano, lo que proyectaría los potenciales eléctricos cardíacos producidos por la oclusión de la arteria coronaria derecha directamente sobre el plano precordial más que en el plano frontal.

En nuestro estudio realizamos las mediciones de los cambios del segmento ST a los 5 minutos de oclusión arterial, por lo que los cambios eran totalmente aparentes. Esto no suele ocurrir en la práctica clínica, ya que los pacientes afectados de IAMCEST consultan habitualmente con isquemia más evolucionada. Los cambios del segmento ST van decreciendo con el tiempo y el efecto de la cancelación del segmento ST en pacientes con isquemia anterior podría ser incluso mayor.

Finalmente, se realizaron oclusiones coronarias en 2 ocasiones (aisladas y simultánea) por lo que podría existir pre-condicionamiento isquémico(84) que atenuaría los cambios del segmento ST. Consideramos que en nuestro estudio este efecto es poco probable

pues observamos una cancelación del segmento ST similar en 2 cerdos en los que realizamos inicialmente la doble oclusión de coronaria derecha y descendente anterior sin haber realizado oclusiones aisladas previamente. Además, en el estudio previo de nuestro grupo, observamos que durante la oclusión doble, la liberación selectiva de una de las arterias revertió rápidamente la cancelación del segmento ST(73).

CONCLUSIONES

La oclusión de la arteria coronaria circunfleja induce diferentes patrones del segmento ST en el ECG que dependen de la distribución anatómica de las arterias coronarias e identifican diferencias en la evolución clínica y el pronóstico.

Las derivaciones posteriores V7-V9 aumentan la sensibilidad del ECG en detectar la oclusión de la arteria circunfleja a pesar de que se usan con poca frecuencia en la práctica clínica.

La oclusión de la arteria circunfleja y la coronaria derecha inducen alteraciones diferenciables del segmento ST que permiten su discriminación eficaz mediante un nuevo algoritmo sencillo de tres pasos.

El modelo experimental porcino permite el estudio de los patrones electrocardiográficos de la isquemia miocárdica derivada de la oclusión arterial coronaria aislada y combinada. La isquemia simultánea de dos regiones miocárdicas puede producir fenómenos de cancelación y/o de sumación de las alteraciones del segmento ST en función de su relación espacial.

FUTURAS LÍNEAS DE TRABAJO

A raíz del desarrollo de la presente tesis, nuestro grupo se ha propuesto el estudio del electrocardiograma en otras situaciones clínicas en las que existen dificultades para un correcto diagnóstico de oclusión coronaria aguda.

En primer lugar, para estudiar el comportamiento de las alteraciones isquémicas electrocardiográficas en pacientes con bloqueo de rama izquierda se está desarrollando un proyecto traslacional. Este abarca un estudio experimental con un modelo animal porcino en el que se realiza ablación de la rama izquierda con radiofrecuencia y oclusiones coronarias mediante catéter-balón. Además se está realizando un estudio clínico, retrospectivo y multicéntrico en pacientes referidos a angioplastia primaria que presentaban un bloqueo de rama izquierda en el ECG.

En segundo lugar, para mejorar el diagnóstico diferencial electrocardiográfico entre infarto agudo de miocardio y pericarditis, se ha desarrollado un estudio de inclusión prospectiva, multicéntrico en pacientes que consultan con dolor torácico y presentan elevación del segmento ST en el ECG. Este estudio ya completó la fase de reclutamiento con 223 pacientes con infarto de miocardio, 87 con pericarditis y 35 con diagnóstico de miopericarditis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schmitt C, Lehmann G, Schmieder S, Karch M, Neumann FJ, Schömig A. Diagnosis of acute myocardial infarction in angiographically documented occluded infarct vessel: Limitations of ST-segment elevation in standard and extended ECG leads. *Chest*. 2001;120(5):1540–6.
2. Wellens HJJ, Conover MB. *The ECG in emergency decision making*. Saunders Elsevier; 2006. 281 p.
3. Kosuge M, Kimura K, Ishikawa T, Hongo Y, Mochida Y, Sugiyama M, et al. New electrocardiographic criteria for predicting the site of coronary artery occlusion in inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1998;82(11):1318–22.
4. Zimetbaum PJ, Krishnan S, Gold A, Carrozza JP, Josephson ME. Usefulness of ST-segment elevation in Lead III exceeding that of lead II for identifying the location of the totally occluded coronary artery in inferior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1998;81(7):918–9.
5. Bairey CN, Shah PK, Lew AS, Hulse S. Electrocardiographic differentiation of occlusion of the left circumflex versus the right coronary artery as a cause of inferior acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987;60(7):456–9.
6. Huey BL, Beller GA, Kaiser DL, Gibson RS. A comprehensive analysis of myocardial infarction due to left circumflex artery occlusion: Comparison with infarction due to right coronary artery and left anterior descending artery occlusion. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12(5):1156–66.
7. Pourafkari L, Tajlil A, Mahmoudi SS, Ghaffari S. The Value of Lead aVR ST Segment Changes in Localizing Culprit Lesion in Acute Inferior Myocardial

- Infarction and Its Prognostic Impact. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2016;21(4):389-96.
8. Hasdai D, Birnbaum Y, Herz I, Sclarovsky S, Mazur A, Solodky A. ST segment depression in lateral limb leads in inferior wall acute myocardial infarction. Implications regarding the culprit artery and the site of obstruction. *Eur Heart J.* 1995;16(11):1549–53.
 9. Wong CK, Freedman SB. Electrocardiographic identification of the infarct-related artery in acute inferior myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 1996;54(1):5–11.
 10. Herz I, Assali AR, Adler Y, Solodky A, Sclarovsky S. New electrocardiographic criteria for predicting either the right or left circumflex artery as the culprit coronary artery in inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1997;80(10):1343–5.
 11. Kontos MC, Desai P V, Jesse RL, Ornato JP. Usefulness of the admission electrocardiogram for identifying the infarct-related artery in inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1997;79(2):182–4.
 12. Assali AR, Herz I, Vaturi M, Adler Y, Solodky A, Birnbaum Y, et al. Electrocardiographic criteria for predicting the culprit artery in inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1999;84(1):87-9, A8.
 13. Chia BL, Yip JWL, Tan HC, Lim YT. Usefulness of ST elevation II/III ratio and ST deviation in lead I for identifying the culprit artery in inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2000;86(3):341–3.
 14. Nair R, Glancy DL. ECG discrimination between right and left circumflex

- coronary arterial occlusion in patients with acute inferior myocardial infarction: Value of old criteria and use of lead aVR. *Chest*. 2002;122(1):134–9.
15. Baptista SB, Farto e Abreu P, Loureiro JR, Thomas B, Nédio M, Gago S, et al. Electrocardiographic identification of the infarct-related artery in acute inferior myocardial infarction. *Rev Port Cardiol*. 2004;23(7–8):963–71.
 16. Wong TW, Huang XH, Liu W, Ng K, Ng KS. New electrocardiographic criteria for identifying the culprit artery in inferior wall acute myocardial infarction- usefulness of T-wave amplitude ratio in leads II/III and T-wave polarity in the right V5 lead. *Am J Cardiol*. 2004;94(9):1168–71.
 17. Fiol M, Cygankiewicz I, Carrillo A, Bayés-Genis A, Santoyo O, Gómez A, et al. Value of electrocardiographic algorithm based on “ups and downs” of ST in assessment of a culprit artery in evolving inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2004;94(6):709–14.
 18. Tierala I, Nikus KC, Sclarovsky S, Syväne M, Eskola M, HAAMU Study Group. Predicting the culprit artery in acute ST-elevation myocardial infarction and introducing a new algorithm to predict infarct-related artery in inferior ST-elevation myocardial infarction: correlation with coronary anatomy in the HAAMU Trial. *J Electrocardiol*. 2009;42(2):120–7.
 19. Kanei Y, Sharma J, Diwan R, Sklash R, Vales LL, Fox JT, et al. ST-segment depression in aVR as a predictor of culprit artery and infarct size in acute inferior wall ST-segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol*. 2010;43(2):132–5.
 20. Kosuge M, Ebina T, Hibi K, Iwahashi N, Morita S, Endo M, et al. Implications of ST-segment elevation in leads V 5 and V 6 in patients with reperfused inferior

- wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2012;109(3):314–9.
21. Jim MH, Tsui KL, Yiu KH, Cheung GS, Siu CW, Ho HH, et al. Jeopardised inferior myocardium (JIM) score: An arithmetic electrocardiographic score to predict the infarct-related artery in inferior myocardial infarction. *Ann Acad Med Singapore.* 2012;41(7):300–4.
 22. Huang X, Ramdhany SK, Zhang Y, Yuan Z, Mintz GS, Guo N. New ST-segment algorithms to determine culprit artery location in acute inferior myocardial infarction. *Am J Emerg Med.* 2016;34(9):1772–8.
 23. Li Q, Wang D-Z, Chen B-X. Electrocardiogram in patients with acute inferior myocardial infarction due to occlusion of circumflex artery. *Medicine.* 2017;96(42):e6095.
 24. Cinca J, Janse MJ, Moréna H, Candell J, Valle V, Durrer D. Mechanism and time course of the early electrical changes during acute coronary artery occlusion. An attempt to correlate the early ECG changes in man to the cellular electrophysiology in the pig. *Chest.* 1980;77(4):499–505.
 25. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. WHO. Geneva: World Health Organization; 2018.
 26. 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;308(10):998–1006.
 27. Cequier Á, Ariza-Solé A, Elola FJ, Fernández-Pérez C, Bernal JL, Segura J V., et al. Impact on Mortality of Different Network Systems in the Treatment of ST-

- segment Elevation Acute Myocardial Infarction. The Spanish Experience. *Rev Española Cardiol.* 2017;70(3):155–61.
28. Carrillo Suárez X. CODI IAM A CATALUNYA: Presentació dels Resultats. 2018. Available from: <https://www.academia.cat/files/425-14389-DOCUMENT/Carrillo75.10.2018.pdf>
 29. Maggioni AA, Maseri A, Fresco C, Franzosi MG, Mauri F, Santoro E, et al. Age-Related Increase in Mortality among Patients with First Myocardial Infarctions Treated with Thrombolysis. *N Engl J Med.* 1993;329(20):1442–8.
 30. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol.* 1967;20(4):457–64.
 31. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, et al. Impact of multivessel disease on reperfusion success and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007;28(14):1709–16.
 32. Kelly MJ, Thompson PL, Quinlan MF. Prognostic significance of left ventricular ejection fraction after acute myocardial infarction. A bedside radionuclide study. *Br Heart J.* 1985;53(1):16–24.
 33. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet.* 1994;343(8893):311–22.
 34. Nallamothu BK, Normand S-LT, Wang Y, Hofer TP, Brush JE, Messenger JC, et al. Relation between door-to-balloon times and mortality after primary

- percutaneous coronary intervention over time: a retrospective study. *Lancet*. 2015;385(9973):1114–22.
35. Curós Abadal A. Codi IAM en Catalunya. Available from: <https://secardiologia.es/images/e-learning/presentaciones/codigo-infarto-cataluna-dr-curos.pdf>
 36. 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;2(4):339–46.
 37. Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, Farkouh ME, Hsue PY, Fuster V, et al. Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(17):2071–81.
 38. Montecucco F, Carbone F, Schindler TH. Pathophysiology of ST-segment elevation myocardial infarction: novel mechanisms and treatments. *Eur Heart J*. 2016;37(16):1268–83.
 39. Bayés de Luna A. *Electrocardiografía clínica*. Barcelona: Permanyer; 2012.
 40. Jennings RB, Murry CE, Steenbergen C, Reimer KA. Development of cell injury in sustained acute ischemia. *Circulation*. 1990;82(3 Suppl):II2-12.
 41. Jennings RB, Reimer KA, Steenbergen C. Myocardial ischemia revisited. The osmolar load, membrane damage, and reperfusion. *J Mol Cell Cardiol*. 1986;18(8):769–80.
 42. Kloner RA, Jennings RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 1. *Circulation*.

- 2001;104(24):2981–9.
43. Cascio WE, Johnson TA, Gettes LS. Electrophysiologic changes in ischemic ventricular myocardium: I. Influence of ionic, metabolic, and energetic changes. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1995;6(11):1039–62.
 44. Shaw RM, Rudy Y. Electrophysiologic effects of acute myocardial ischemia: a theoretical study of altered cell excitability and action potential duration. *Cardiovasc Res.* 1997;35(2):256–72.
 45. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation.* 2002;105(4):539–42.
 46. Pereztol-Valdés O, Candell-Riera J, Santana-Boado C, Angel J, Agudé-Bruix S, Castell-Conesa J, et al. Correspondence between left ventricular 17 myocardial segments and coronary arteries. *Eur Heart J.* 2005;26(24):2637–43.
 47. Ortiz-Pérez JT, Rodríguez J, Meyers SN, Lee DC, Davidson C, Wu E. Correspondence Between the 17-Segment Model and Coronary Arterial Anatomy Using Contrast-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008;1(3):282–93.
 48. Donato P, Coelho P, Santos C, Bernardes A, Caseiro-Alves F. Correspondence between left ventricular 17 myocardial segments and coronary anatomy obtained by multi-detector computed tomography: an ex vivo contribution. *Surg Radiol Anat.* 2012;34(9):805–10.

49. Allwork SP. The applied anatomy of the arterial blood supply to the heart in man. *J Anat.* 1987;153:1–16.
50. Angelini P, Velasco JA, Flamm S. Coronary Anomalies. *Circulation.* 2002;105(20):2449–54.
51. Samson W, Scher A. Mechanism of S-T segment alteration during acute myocardial injury. *Circ Res.* 1960;8:780–7.
52. Kléber AG, Janse MJ, van Capelle FJ, Durrer D. Mechanism and time course of S-T and T-Q segment changes during acute regional myocardial ischemia in the pig heart determined by extracellular and intracellular recordings. *Circ Res.* 1978;42(5):603–13.
53. Holland RP, Brooks H. TQ-ST segment mapping: critical review and analysis of current concepts. *Am J Cardiol.* 1977;40(1):110–29.
54. Wilson FN, Macleod AG, Barker PS. The distribution of the action currents produced by heart muscle and other excitable tissues immersed in extensive conducting media. *J Gen Physiol.* 1933;16(3):423–56.
55. Wagner GS, Macfarlane P, Wellens H, Josephson M, Gorgels A, Mirvis DM, et al. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. Part VI: Acute Ischemia/Infarction A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(11):1003–11.
56. Noriega FJ, Vives-Borrás M, Solé-González E, García-Picart J, Arzamendi D, Cinca J. Influence of the extent of coronary atherosclerotic disease on ST-

- segment changes induced by ST elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2014;113(5):757–64.
57. From a M, Best PJ, Lennon RJ, Rihal CS, Prasad a. Acute myocardial infarction due to left circumflex artery occlusion and significance of ST-segment elevation. *Am J Cardiol.* 2010;106(8):1081–5.
58. Berry C, Zalewski A, Kovach R, Savage M, Goldberg S. Surface electrocardiogram in the detection of transmural myocardial ischemia during coronary artery occlusion. *Am J Cardiol.* 1989;63(1):21–6.
59. Menon V, Ruzyllo W, Carvalho AC, Almeida De Sousa JM, Forman SA, Jaworska K, et al. Infarct artery distribution and clinical outcomes in occluded artery trial subjects presenting with non-ST-segment elevation myocardial infarction (from the long-term follow-up of occluded artery trial [OAT]). *Am J Cardiol.* 2013;111(7):930–5.
60. Kim MC, Ahn Y, Rhew SH, Jeong MH, Kim JH, Hong YJ, et al. Impact of Total Occlusion of an Infarct-Related Artery on Long-Term Mortality in Acute Non-ST-Elevation Myocardial Infarction Patients Who Underwent Early Percutaneous Coronary Intervention. *Int Heart J.* 2012;53:160–4.
61. O’Keefe JH, Sayed-Taha K, Gibson W, Christian TF, Bateman TM, Gibbons RJ. Do patients with left circumflex coronary artery-related acute myocardial infarction without ST-segment elevation benefit from reperfusion therapy? *Am J Cardiol.* 1995;75(10):718–20.
62. Stribling WK, Kontos MC, Abbate A, Cooke R, Vetrovec GW, Dai D, et al. Left circumflex occlusion in acute myocardial infarction (from the National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol.* 2011;108(7):959–63.

63. Bauer T, Gitt AK, Hochadel M, Möllmann H, Nef H, Weidinger F, et al. Left circumflex artery-related myocardial infarction: Does ST elevation matter? Results from the Euro Heart Survey PCI registry. *Int J Cardiol.* 2013;168(6):5239–42.
64. 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. *Eur Heart J.* 2018;39(2):119–77.
65. Zalenski RJ, Rydman RJ, Sloan EP, Hahn KH, Cooke D, Fagan J, et al. Value of posterior and right ventricular leads in comparison to the standard 12-lead electrocardiogram in evaluation of ST-segment elevation in suspected acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1997;79(12):1579–85.
66. Crick SJ, Sheppard MN, Ho SY, Gebstein L, Anderson RH. Anatomy of the pig heart: comparisons with normal human cardiac structure. *J Anat.* 1998;193(1):105–19.
67. Weaver ME, Pantely GA, Bristow JD, Ladley HD. A quantitative study of the anatomy and distribution of coronary arteries in swine in comparison with other animals and man. *Cardiovasc Res.* 1986;20(12):907–17.
68. Cinca J, Janse MJ, Moréna H, Candell J, Valle V, Durrer D. Mechanism and time course of the early electrical changes during acute coronary artery occlusion. An attempt to correlate the early ECG changes in man to the cellular electrophysiology in the pig. *Chest.* 1980;77(4):499–505.
69. Noriega FJ, Jorge E, Arzamendi D, Cinca J. Mechanism and diagnostic potential of reciprocal ECG changes induced by acute coronary artery occlusion in pigs. *Heart Rhythm.* 2013;10(6):883–90.

70. Krishnaswamy A, Lincoff AM, Menon V. Magnitude and consequences of missing the acute infarct-related circumflex artery. *Am Heart J.* 2009;158(5):706–12.
71. Berger PB, Ryan TJ. Inferior myocardial infarction. High-risk subgroups. *Circulation.* 1990;81(2):401–11.
72. Bates ER. Reperfusion therapy in inferior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12(6):A44–51.
73. Cinca J, Noriega FJ, Jorge E, Alvarez-Garcia J, Amoros G, Arzamendi D. ST-segment deviation behavior during acute myocardial ischemia in opposite ventricular regions: Observations in the intact and perfused heart. *Heart Rhythm.* 2014;11(11):2084–91.
74. Holland RP, Brooks H. The QRS complex during myocardial ischemia. An experimental analysis in the porcine heart. *J Clin Invest.* 1976;57(3):541–50.
75. Durrer D, van Dam RT, Freud GE, Janse MJ, Meijler FL, Arzbaecher RC. Total excitation of the isolated human heart. *Circulation.* 1970;41(6):899–912.
76. Gepstein L, Hayam G, Ben-Haim SA. Activation-repolarization coupling in the normal swine endocardium. *Circulation.* 1997;96(11):4036–43.
77. Mauri F, Franzosi MG, Maggioni A Pietro, Santoro E, Santoro L. Clinical value of 12-lead electrocardiography to predict the long-term prognosis of GISSI-1 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(10):1594–600.
78. 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. *JAMA.* 1998;279(5):387.

79. Shah A, Wagner GS, Green CL, Crater SW, Sawchak ST, Wildermann NM, et al. Electrocardiographic differentiation of the st-segment depression of acute myocardial injury due to the left circumflex artery occlusion from that of myocardial ischemia of nonocclusive etiologies. *Am J Cardiol.* 1997;80(4):512–3.
80. Pollak PM, Parikh S V, Kizilgul M, Keeley EC. Multiple culprit arteries in patients with ST segment elevation myocardial infarction referred for primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2009;104(5):619–23.
81. 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;40(3):237-269.
82. Kléber AG, Riegger CB, Janse MJ. Electrical uncoupling and increase of extracellular resistance after induction of ischemia in isolated, arterially perfused rabbit papillary muscle. *Circ Res.* 1987;61(2):271–9.
83. Cinca J, Warren M, Carreño A, Tresànceh M, Armadans L, Gómez P, et al. Changes in myocardial electrical impedance induced by coronary artery occlusion in pigs with and without preconditioning: correlation with local ST-segment potential and ventricular arrhythmias. *Circulation.* 1997;96(9):3079–86.
84. Cinca J, Worner F, Carreño A, Coronel R, Soldevilla A, Pérez-Villa F, et al. T-Q, S-T segment mapping and hyperemia in reperfused pig heart with ischemic preconditioning. *Am J Physiol.* 1992;263(6 Pt 2):H1732-8.