

La ardua comprensión de la definición de infarto del miocardio

ENRIQUE GURFINKEL*

Durante los últimos treinta años, la definición de infarto de miocardio se convirtió en una forma dogmática de diagnóstico frío. El hecho consumado. Una definición inapelable. En estos últimos treinta años se desarrollaron conceptos más que trascendentes. Entre ellos, el concepto de sospecha de infarto, que modificó la manera de asociar el diagnóstico con la oportunidad de tratar y evitar decenas de muertes. La nueva definición de infarto de miocardio combina la urgencia de su significado y la oportunidad médica. Esto significa: diagnóstico en caliente y ejecución terapéutica. Pero el mensaje más trascendente de este esfuerzo científico es el de buscar el diagnóstico de infarto de cualquier forma, siendo éste la causa número uno de muerte en humanos. No sólo la determinación química capaz de establecer al menos un gramo de necrosis miocárdica significa infarto. Aun en condiciones económicas adversas, la pericia médica está ante todo. Y aquí, en particular, lo maravilloso de esta definición. La tecnología y la investigación avanzaron sobremanera en las últimas décadas. Esto no es definitivo. Es sólo el comienzo de una nueva manera de definir el futuro.

Rev Fed Arg Cardiol 2008; 37: 21-26

Palabras clave: Infarto de miocardio. Definición. Diagnóstico.

En 1974, la definición de infarto del miocardio dictada por la Organización Mundial de la Salud se sustentó sobre un trípode: la confirmación clínica de un dolor de rasgos anginosos, la demostración de nuevas ondas Q en el trazado electrocardiográfico, y una elevación significativa de ciertas enzimas solubles en el plasma y cuyo probable origen fuese el miocardio. Cualquier combinación entre dos de ellas significó, desde entonces, infarto del miocardio.

En el año 2000, la definición de infarto del miocardio fue reevaluada, y una comisión integrada por representantes de las sociedades científicas más prominentes del hemisferio norte generó un documento que sustentó sobre un único pie diagnóstico, y eventualmente en adición a la anterior sentencia: "cualquier determinación química capaz de probar la destrucción de un gramo de tejido miocárdico significa infarto".

A partir de entonces, nada ha sido igual. Una enorme controversia al respecto se estableció, en forma natural, en todos los ámbitos científicos y académicos.

En el año 2003, las organizaciones mencionadas previamente convinieron en recrear una nueva forma de arribar al diagnóstico del infarto.

Finalmente en 2007 fue publicada, a través de los órganos de difusión de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Asociación Estadounidense del Corazón, una definición universal que revisaremos en esta sección.^{1,2}

El diagnóstico de infarto del miocardio desde la anatomía patológica

La abrupta declinación del aporte de oxígeno al tejido cardíaco induce cambios histológicos que se suceden uno tras otro en el correr del tiempo.

Este es uno de los primeros desafíos de esta nueva *definición universal de infarto*: llegar clínicamente al diagnóstico concientes de saber utilizar herramientas complementarias adecuadas para dar con él según el tiempo transcurrido y los consecuentes cambios patológicos.

Ocluido un segmento vascular coronario como consecuencia, en el 95% de los casos, de las complicaciones ateroscleróticas, se produce el consecuente daño del tejido miocárdico. Ese vaso ocluido habrá cesado de distribuir sangre distalmente a la oclusión a través de sus ramas, la mayoría de las veces obstrucción de origen trombótico.

Sin embargo la necrosis miocárdica es focalizada, sugiriendo que hay otros procesos que acompañan a

* Representante por América Latina en la Comisión Internacional Conformada para la Definición Universal de Infarto del Miocardio.

Dirección postal: Enrique Gurfinkel. Fundación Favalaro. Av Belgrano 1746. 1093 Capital Federal. Argentina
e-mail: epgurfinkel@ffavaloro.org

La versión digitalizada de este trabajo está disponible en www.fac.org.ar

la oclusión brusca de la luz arterial, tales como el fenómeno dinámico que envuelve a la obstrucción, una red vascular colateral probablemente formada antes del accidente coronario, y la demanda de oxígeno exigida por ese músculo dañado momentos antes de la obstrucción luminal coronaria.

La macroscopia del corazón infartado muestra al menos dos tipos de infarto del miocardio una vez ocluido el vaso epicárdico. El denominado infarto *transmural*, a cuya definición concurre todo el grosor de la pared ventricular, y el denominado *no transmural*, en el cual la necrosis se suscita en el tejido subendocárdico (tejido intramural) sin extenderse al epicardio.

El primero, en general, es consecuencia de una trombosis coronaria epicárdica que ocluye en su totalidad la luz, mientras que no es absolutamente infrecuente observar que los no transmurales se vinculan con obstrucciones severas del vaso coronario, pero guardan aún cierta luz o permeabilidad. Esta circunstancia, que concluye en necrosis miocárdica, está muy frecuentemente asociada a las condiciones clínicas que demandan oxígeno de manera exagerada, tales como la hipertensión arterial, la anemia o alguna patología valvular concomitante.

Estas causas secundarias de angina clínicamente evidente, que derivan eventualmente en una necrosis miocárdica, provocan verdaderos parches de necrosis celulares en el segmento subendocárdico muscular.

La vasta mayoría de las necrosis miocárdicas implica al ventrículo izquierdo y al septum interventricular. Aproximadamente el 30% de los infartos eléctricamente inferiores puede dañar segmentos musculares del ventrículo derecho. Desde un punto de vista solamente patológico, menos del 5% de las autopsias demuestra necrosis del ventrículo derecho puro, sin compromiso del izquierdo, y habitualmente asociado con las patologías crónicas pulmonares o con la hipertrofia del ventrículo derecho.

La necrosis de las aurículas acompaña a la necrosis de los ventrículos (particularmente el izquierdo) en menos del 20% de las autopsias, y ocurre con más frecuencia en la aurícula derecha y su apéndice que en la aurícula izquierda. Una manera clínica indirecta de inferir tal fenómeno es la aparición de arritmias supraventriculares que se asocian al compromiso vascular del nodo sinusal.

A los 20 minutos de ocurrida la oclusión coronaria, la desaparición de los depósitos de gránulos de glucosa y el desarrollo de edema celular son las primeras secuelas de la falta de oxígeno, junto con la alteración estructural de las mitocondrias, como la distorsión de la arquitectura de las estrías musculares.

Esto es una injuria miocárdica eventualmente reversible.

A los 60 minutos de ocurrida la obstrucción, la "hinchazón" de las células que alteran por completo las

miofibrillas es el paso crítico siguiente del fenómeno necrotizante.

A partir de allí, el fenómeno isquémico deriva en una necrosis irreversible, con la alteración del retículo sarcoplásmico y el daño de la membrana celular, la cual se desprende de la célula y permitirá luego la aparición en el plasma de niveles elevados de proteínas estructurales del miocito, como son las troponinas. La célula se deforma por completo e intenta evitar la alteración de las estructuras de las mitocondrias como un último esfuerzo biológico antes de declararse muerta.

En el universo microscópico, la oclusión coronaria se manifiesta en el músculo con la aparición de bandas de contracción (denominación de la coagulación del miocito o miocitólisis coagulante, la que se produce con un intenso incremento del calcio celular) y con separaciones apreciables, observables al microscopio, de las células musculares durante las primeras 8 horas que siguen a la obstrucción vascular.

A partir de la hora 8 de ocurrida la obstrucción coronaria, aparecen imágenes de edema intersticial como el depósito de grasas en las mismas fibras musculares. Concomitantemente se aprecia la infiltración de células proinflamatorias, como los neutrófilos, e incluso de glóbulos rojos.

A las 24 horas de ocurrida la necrosis desaparecen las estriaciones del músculo asociada a una grosera infiltración de células polimorfo nucleares.

A la semana de producido el infarto del miocardio desaparecen las fibras necrosadas y se atenúa la presencia de células inflamatorias, las cuales son reemplazadas por tejido granulomatoso sobre la periferia de aquel otro necrosado.

Este proceso continúa en el curso de las semanas siguientes, hasta que el tejido inflamatorio es reemplazado por una organizada estructura de colágeno, conformando un tejido conectivo firme que declara la escara necrótica remanente. Este proceso se inicia en la periferia del tejido destruido, extendiéndose hacia el centro del área dañada, la cual, patológicamente, adquiere una coloración gris.

Cuando el oxígeno vuelve al miocardio

En el marco de la reperusión del músculo, el tejido que vuelve a recibir oxígeno, ya sea de manera espontánea o inducida farmacológica o mecánicamente y en forma temprana a la inicial oclusión epicárdica, muestra áreas de hemorragia entre miocitos definitivamente dañados y bandas de contracción.

Las mitocondrias, ya no recuperables, se convertirán en depósitos de fosfato de calcio.

La injuria miocárdica por reperusión induce la muerte celular, contrariamente a lo esperado. Esta paradoja de presunta restauración del flujo hacia células parcialmente íntegras culmina en un daño definitivo

y contribuye a explicar, en parte, la tasa de muerte cardíaca luego del infarto, convirtiéndose en una suerte de espada de doble filo.

La llegada del oxígeno de manera abrupta induce un estrés oxidativo y acelera aún más la destrucción de la célula.

El calcio ingresa de manera desordenada al citoplasma, proveniente del retículo sarcoplásmico, y genera una hipercontractura de la célula con su consecuente parálisis y muerte, fenómenos denominados la *paradoja del calcio*.

El proceso continúa, luego de la paradoja cálcica, con la pseudonormalización del pH, el cual, al llegar el oxígeno, rápidamente elimina el ácido láctico, y este curioso fenómeno contribuye a la anormalidad del funcionamiento celular³.

Cuando el infarto del miocardio no se asocia con la obstrucción coronaria

Hemos dedicado este capítulo a la principal complicación de la aterosclerosis coronaria. Sin embargo existe una serie de situaciones en las cuales la necrosis miocárdica no está vinculada con la obstrucción luminal.

Excluyendo alteraciones congénitas del árbol vascular, como lesiones parietales consecuencia de arteritis, disecciones espontáneas de las arterias coronarias, embolización dentro de estos vasos e incluso situaciones como contusiones y abuso de estupefacientes, los casos de infarto con coronarias angiográficamente normales representan el 7,5% de los infartos totales ocurridos.

Las hipótesis para justificar este fenómeno son varias, pero probablemente la incapacidad de la angiografía invasiva para detectar lesiones no significativas sea una razonable explicación.

Estas situaciones médicas de dolor torácico asociado con alteraciones químicas sugerentes de necrosis miocárdica no son infrecuentes cuando otras causas concurren elevando los niveles plasmáticos de ciertos marcadores bioquímicos tales como las troponinas.

Incrementos bruscos de la presión en la arteria pulmonar o de la presión veno capilar pulmonar inducen estos movimientos químicos que siguen a todos los pasos patológicos descriptos previamente.

Buscando la definición desde el síndrome ST

Entre 1974 y 2000 las definiciones de infarto mudaron alrededor de una urgente necesidad diagnóstica.

La Organización Mundial de la Salud estableció un diagnóstico final y clínicamente certero. Es un diagnóstico en frío. Cuando el cuadro clínico ya constituido es inapelable.

La segunda definición acelera los tiempos del diagnóstico. No repara en la presencia o ausencia de nuevas ondas Q en el trazado electrocardiográfico, como

tampoco en el umbral de dolor que el paciente experimente.

Esta posición de las sociedades europeas y estadounidenses está reafirmada en un contexto clínico extendido popularmente: los denominados síndromes coronarios con o sin elevación del segmento ST en el trazado electrocardiográfico.

Estos últimos surgen a fines de la década del 90, de la mano de los grandes ensayos conducidos en poblaciones con cuadros clínicos isquémicos agudos, sobre las cuales fueron exploradas diferentes combinaciones terapéuticas antitrombóticas, asociadas o no con intervenciones percutáneas.

La veloz adopción de estos términos por la comunidad médica pudo obedecer a la simplificación de la elección terapéutica a aplicar: una elección antitrombótica para el síndrome sin elevación del segmento ST y una elección lítica para el síndrome con elevación del mismo.

Estos son diagnósticos obtenidos en caliente.

La prueba posterior de una determinación bioquímica suficiente para señalar la necrosis tisular concluye en un diagnóstico en frío o innegable: angina inestable o infarto de miocardio con o sin desarrollo de nuevas ondas Q.

Así aparecieron en la literatura numerosos informes indicando un cambio en las tendencias de los diagnósticos hospitalarios. La determinación de las troponinas en los laboratorios de más centros asistenciales provocó la declinación del porcentaje de pacientes con un diagnóstico final de *angina inestable* y un crecimiento cercano al 22% de enfermos con el, ahora y nuevo, diagnóstico final de *infarto de miocardio*.

Este giro de proporciones abrió una nueva avenida de discusiones en relación con el *pronóstico* de esta vasta población y la manera de modificar el mismo.

Más allá de esto, el curso del debate sobre el diagnóstico del infarto del miocardio continuó poniendo en escena el papel de las determinaciones plasmáticas de proteínas como las troponinas.

El hallazgo de una determinación química capaz de indicar al menos un gramo de necrosis es suficiente para el diagnóstico, y esto hace absolutamente innecesaria la generación de una curva enzimática para este fin, salvo la curiosidad de vigilar una reperfusión farmacológica o, en su defecto, repetir la determinación de ésta cuando el síntoma anginoso recurre y el diagnóstico de un reinfarcto vuelve a presumirse.

La incorporación de las troponinas a la rutina del trabajo ha permitido combinar el diagnóstico con el pronóstico. Sin embargo, inicialmente la asociación de ambos ha sido ardua.

Reflejo de esta situación fue el intento de modificar la clasificación tradicional, publicada originariamente por Braunwald, en 1989, sobre angina inestable, añadiendo estos valores bioquímicos a la misma, indican-

do un grupo de alto riesgo dentro de ella, y evitando incurrir o incluir al universo del diagnóstico de infarto a dichos enfermos. La modificación, conocida como de Braunwald y Hamm, no pasó de ser un intento.

Buscando la definición desde la onda Q

El electrocardiograma es una herramienta crítica para el diagnóstico clínico. En 1974, el diagnóstico de infarto del miocardio incluyó la documentación fehaciente de una nueva onda Q como parte del mismo.

En adición a esto, la morfología de dicha deflexión ofrece variaciones algunas veces confusas. Más aún cuando se intenta establecer una nueva área de necrosis eléctrica en individuos que ya han padecido un infarto de miocardio previo.

El Código de Minnesota ha intentado esclarecer la misma con una enorme dificultad. De hecho, existen 33 formas descriptas en él, lo cual lo convierte en un problema más que en una solución práctica.

Sin embargo, esperar el desarrollo de esta onda Q no es prudente en términos terapéuticos, por lo cual el diagnóstico de infarto intenta avanzar promaturamente en el trazado eléctrico.

Para ello se ha desplazado el foco de atención hacia el punto J y el segmento ST. La nueva propuesta tuvo en consideración las variaciones que sufre el punto J, según el sexo y la edad, dada su trascendencia, pues marca la magnitud del desplazamiento del segmento ST. Mientras el mismo no varía a lo largo de la vida en la mujer, los hombres jóvenes poseen un punto J ligeramente elevado (0,045 microvolts) que tiende a atenuarse con el correr de los años.

Como consecuencia de esto, se ha aceptado como manifestación de isquemia miocárdica aguda, para los hombres, una elevación del segmento ST a partir del punto J de igual o mayor magnitud que 0,2 microvolts (mV) en las derivaciones precordiales V2-V3, y para las mujeres una elevación de igual o mayor magnitud que 0,15 mV, cuando para ambos sexos una depresión del segmento ST de igual o mayor magnitud que 0,05 mV, como la inversión de la onda T de al menos 0,1 mV, señalan la existencia de isquemia aguda subendocárdica.

Este repaso de las tempranas expresiones de daño cardíaco ha coincidido con la sugerencia de evitar la palabra *posterior* al referirse a la porción del ventrículo izquierdo amenazado (isquémico o finalmente infartado) que se apoya en el diafragma. El mismo es asumido ahora como segmento inferobasal.

Buscando la definición desde la imagen

La hipoperfusión del tejido cardíaco, e incluso la necrosis del mismo, que afecta regiones de variadas extensiones, provoca movimientos "anormales" del músculo que pueden ser indagados por técnicas de imágenes.

La resonancia magnética nuclear, con su apropiada resolución espacial, es capaz de identificar un territorio muscular necrótico de manera acabada, con una excelente correlación con los niveles plasmáticos de troponinas. La calidad de estas imágenes puede probar, a su vez, que no todo infarto transmural se acompaña de una nueva onda Q electrocardiográfica, y que no todo infarto no transmural se acompaña de ausencia de ondas Q nuevas definitivamente, confirmando así la opinión de Prinzmetal⁴, quien en 1959 se desdijo de su original aseveración sobre la relación entre la ausencia de vectores eléctricos y la transmuralidad patológica. Sin embargo esta modalidad diagnóstica no tiene aplicación clínica útil al momento de tomar decisiones terapéuticas de manera temprana dada su difícil implementación en la práctica cotidiana.

En ausencia de alteraciones electrocardiográficas, la ecografía realizada en la urgencia ha sido propuesta como una alternativa interesante para detectar movimientos anormales regionales en la pared muscular, gracias a su simple realización en tiempo real.

Por el momento, el uso de contrastes en ecografía durante una crisis coronaria no ha sido validado seriamente. De todos modos, el ecógrafo sigue siendo una herramienta muy versátil, cuya difusión se ha extendido ampliamente en los últimos años.

Las imágenes brindadas por la medicina nuclear contribuyen particularmente en la búsqueda de tejido viable y remanente. Son las áreas de necrosis pequeñas las que todavía pueden dar informes conflictivos, máxime cuando el 55% de los infartos se producen alejados del territorio anterior del miocardio.

La tomografía multicorte (*multislice*), al momento actual, permite visualizar regiones ventriculares con realce incrementado tanto como la resonancia magnética, aunque su aplicación práctica en la crisis coronaria está también limitada. De todos modos, tal como la resonancia, informa seriamente sobre el daño muscular y vuelve a convertirse en un instrumento diagnóstico, aun cuando la indicación de este estudio hubiese sido una coronariografía no invasiva, como, por ejemplo, la tomografía.

Tipos de infarto

Este tema lleva a una discusión semántica y, por cierto, atractiva: "necrosis miocárdica o infarto del miocardio".

Ante estas circunstancias se ha convenido abrir un abanico de accidentes clasificados en "tipos de", en lugar de dividir las aguas entre necrosis e infarto, particularmente cuando coexisten otras situaciones no necesariamente vinculadas con una lesión de la placa aterosclerótica pero con impacto en la viabilidad de las células.

Así se estableció una serie de cinco diferentes "tipos de infarto", considerando prudentemente aque-

llos surgidos de manera espontánea por un daño ocurrido en la formación aterosclerótica, y los inducidos por fenómenos claramente identificables como, por ejemplo, las razones secundarias que alteran el consumo y transporte natural del oxígeno, o incluso mecánicos, como la cirugía o la angioplastia coronarias.

Esta sencilla clasificación, en caso de ser aplicada, puede tener un claro impacto en los resultados de futuros ensayos clínicos. Teniendo en cuenta que, en la actualidad, la mayoría de estos ensayos intenta establecer el número de pacientes a incluir a partir de la tasa de eventos isquémicos esperables en las poblaciones estudiadas, podrá discernirse, a partir de esta clasificación, si los mismos, particularmente el número de infartos, surgen de una forma espontánea o de otra forma, distinta de ésta. Este aporte no resulta menor al momento de definir el éxito o el fracaso de una estrategia médica estudiada.

Tanto en estos estudios como en las intervenciones, sean cirugías de *bypass* o angioplastias coronarias, la definición se ha realizado a partir de las magnitudes alcanzadas por los niveles séricos de enzimas. A tal fin, la Comisión ha propuesto segmentar en cortes múltiples los hallazgos en suero de estas enzimas, de manera tal que el valor plasmático alcance la suficiente solidez como para reconocer la necrosis y distinguir entre infarto del miocardio espontáneo o inducido de manera indubitable; de tal modo que la muerte súbita de una persona no debiera ser atribuida a infarto en caso de no contar con una muestra sanguínea previa al desenlace fatal que demuestre daño celular, o que haya habido signos o síntomas coronarios previos.

Llamado a implementar un lenguaje universal

El hecho de que varias sociedades científicas, que agrupan a decenas de fuerzas de tareas distribuidas en el mundo, intenten unificar la definición del infarto del miocardio no debería pasar desapercibido.

Somos absolutamente conscientes de que existen variaciones importantes en los estilos de formación médica en todo el mundo, la mayoría de las veces con criterios arbitrarios, a lo cual se superponen ecos culturales ajenos unos de otros.

La muerte y su causa, especialmente cuando se produce en forma súbita, es atribuida a razones diversas. Mientras en nuestro país el denominado *paro cardiorespiratorio no traumático* es más que frecuente, en Oriente se lo presume como de origen cerebrovascular. La clasificación universal que se presenta intenta promover en la sociedad la necesidad de probar si el episodio mortal fue o no de origen cardiovascular lo cual, sin duda alguna, contribuirá a redireccionar las políticas sanitarias en busca de una expansión agresiva de campañas de prevención sobre la población general.

El grupo de tareas ha entendido que puede arribarse al diagnóstico del infarto desde varios ángulos. Esto no significa que la definición tradicional de infarto de miocardio, apoyada en la clínica construida con los síntomas y signos del enfermo, quede relegada. Simplemente señala que, en 2008, integrar los mismos en función del tiempo en que ocurre el accidente, para acertar la estrategia médica y preservar la función cardíaca como determinante de la sobrevivencia, es, prácticamente, un mandato académico.

El mayor detenimiento en la interpretación del trazado electrocardiográfico, la cuidadosa inserción del laboratorio dentro del contexto clínico que presenta el enfermo, así como el avasallante paso que significan las técnicas de imágenes no invasivas, amplían las oportunidades de arribar a un diagnóstico certero.

El llamado a la implementación de esta definición y clasificación universal del infarto del miocardio es más que urgente en las regiones económicamente postergadas. Una simple determinación química, como la troponina, sin importar si la misma ha sido pesquisada en el acme de su concentración luego de un accidente vascular o días después del mismo, basta para establecer el diagnóstico, en asociación con una clínica sospechosa. Aun cuando esa determinación no esté disponible, la lectura del trazado eléctrico, realizada de manera más detenida, y la combinación con técnicas de imágenes que señalen las alteraciones de la motilidad, contribuirán sustancialmente en la identificación de sujetos en riesgo de accidente vascular subsiguiente y mayor, y permitirán tomar las medidas necesarias para atenuar el mismo.

Por último, todos los integrantes de esta Comisión somos conscientes de que la nueva propuesta no es una verdad absoluta, así como también de que la misma no viene a reemplazar, por el momento, a la antigua definición generada por la Organización Mundial de la Salud. El ánimo es ampliar las oportunidades de obtener un mejor diagnóstico aprovechando el espectacular avance tecnológico de la medicina, reduciendo así, como reza el texto original, la distancia entre la sospecha del evento cardiovascular y las oportunidades terapéuticas actuales, con el único propósito de salvar la vida.

SUMMARY

FOR THE BEST UNDERSTANDING OF WHAT MYOCARDIAL INFARCTION MEANS

During the last 30 years, myocardial infarction definition was extremely tough, strong enough to give a chance of a doubt. Nowadays, we are able to call that as a could pursuit diagnosis. A late diagnosis for taking any therapeutic strategy in order to save a human life. Suspected diagnosis of myocardial infarction means the opportunity to convince much more individuals to reduce mortality.

This is a key point. A new definition includes the novel concept of "hot pursuit diagnosis" in order to keep in mind

ARTICULOS DE REVISION

the chance to offer reperfusion to those with a chest pain irrespectively of ST segment alteration. However, the major message of this novel definition is to look for the diagnosis as soon as we can do it.

In the light of several tools we have today, a rapid presumption of myocardial infarction means much more than we can imaging. We do not need to wait for a simple blood determination of myocardial necrosis. The clinical skills or even imaging diagnosis may serve to support the idea of suspected up coming diagnosis of myocardial infarction.

Three decades are looking us. Technology and knowledge are changing and challenge our mind. This is not the end. This is just the beginning.

Key words: Myocardial infarction. Definition. Diagnosis.

Bibliografía

1. Thygesen K, Alpert JS, White HD, on behalf of The Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction: Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007; 116: 2634-2653.
2. Thygesen K, Alpert JS, White HD, on behalf of The Joint ESC-ACCF-AHA-WHF Expert Consensus: Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 20: 2525-2538.
3. Gurfinkel E: El infarto del miocardio. *En: Gurfinkel E: La enfermedad coronaria. Buenos Aires, Ediciones Journal* 2008 (en prensa).
4. Prinzmetal M, Shaw CM, Maxwell M: Studies on the mechanism of ventricular activity. The despoliarization complex in pure subendocardial infarction: role of the subendocardial region in the normal electrocardiogram. *Am J Med* 1954; 16: 469-488.

Hay que leer los mejores libros antes que los peores. En caso contrario puede ocurrir que se pierda para siempre el deseo de leer los mejores.

THOREAU