

~~11236~~

BID.T 4833

UNIVERSITAT DE VALENCIA
DEPARTAMENT DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

	UNIVERSITAT DE VALENCIA REGISTRE GENERAL ENTRADA
10 SET. 1998	
N.º	94908
HORA	8:50
OFICINA AUXILIAR NÚM. 9	

DETERMINANTES DEL REMODELADO Y DE
LA FUNCION VENTRICULAR POSTINFARTO.
PAPEL DE LA ESTENOSIS CORONARIA
RESIDUAL

Memoria presentada por
D. Vicente Bodí Peris
para aspirar al grado de Doctor en Medicina

Valencia 1998

UMI Number: U607493

All rights reserved

INFORMATION TO ALL USERS

The quality of this reproduction is dependent upon the quality of the copy submitted.

In the unlikely event that the author did not send a complete manuscript and there are missing pages, these will be noted. Also, if material had to be removed, a note will indicate the deletion.



UMI U607493

Published by ProQuest LLC 2014. Copyright in the Dissertation held by the Author.
Microform Edition © ProQuest LLC.

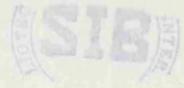
All rights reserved. This work is protected against
unauthorized copying under Title 17, United States Code.



ProQuest LLC
789 East Eisenhower Parkway
P.O. Box 1346
Ann Arbor, MI 48106-1346

BID T 4833

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA DE VALÈNCIA



En el día de hoy se ha procedido a la lectura de la tesis titulada:

DETERMINANTES DEL REMODELADO Y DE LA FUNCIÓN VENTRICULAR

POSTINFARTO. PAPEL DE LA ESTENSIÓN CORONARIA RESIDUAL

de D. VICENTE BODÍ PERIS

que ha obtenido la calificación de SOBRESALIENTE CON LAUDE POR UNANIMIDAD

Firmado El Presidente del Tribunal, Dr. D. ANTONIO BAYÉS DE LUNA

El Secretario, Dr. D. FRANCISCO JAVIER CHORRO GASLÓ

El Vocal Dr. D. ANGEL LLACER ESCRIBUELA

El Vocal Dr. D. LUIS SUCH BELENGUER

El Vocal Dr. D. JOSE MARIA CRUZ FERNANDEZ

Valencia 16 de diciembre de 1998

El Secretario del Tribunal

El Presidente

El Vocal

El Vocal

El Vocal

Firma del Alumno

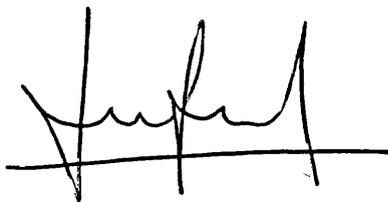
2.61020

El Dr. D. Juan Sanchis Forés, Doctor en Medicina y Médico Adjunto del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valencia

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral titulada: "DETERMINANTES DEL REMODELADO Y DE LA FUNCION VENTRICULAR POSTINFARTO. PAPEL DE LA ESTENOSIS CORONARIA RESIDUAL", presentada por Don Vicente Bodí Peris para optar al Grado de Doctor, ha sido realizada bajo mi dirección y reúne los requisitos necesarios para su presentación y defensa.

Y para que conste, expido el presente en Valencia a 7 de Julio de mil novecientos noventa y ocho.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Juan Sanchis Forés', written over a horizontal line.

Fdo. Dr. D. Juan Sanchis Forés

A mis padres
A los pacientes participantes en esta tesis

AGRADECIMIENTOS.-

Al Doctor D. Juan Sanchis Forés sin cuya dirección y ayuda constante esta tesis doctoral no hubiese sido posible. Sus enseñanzas, consejos y metódica en el trabajo han sido decisivos en mi formación personal y como cardiólogo. Compartir su amistad y confianza es un privilegio.

Al Profesor D. Vicente López Merino cuya enorme calidad científica ha inspirado éste y otros muchos trabajos. Su tolerancia, inteligencia y amabilidad son cualidades inolvidables para todos aquellos que en alguna ocasión formamos parte de su equipo.

Al Profesor D. Francisco Javier Chorro Gascó por su inestimable ayuda durante toda mi formación como cardiólogo. Su incuestionable prestigio como investigador y como cardiólogo junto a su permanente disposición hacia los demás suponen un valioso ejemplo para los que tuvimos el placer de trabajar a su lado.

Al Profesor D. Angel Llácer Escorihuela por el seguimiento y manejo de los pacientes integrantes en la serie. Sus amplios conocimientos de la Cardiología Clínica así como su prudencia y maestría en el control clínico de los pacientes han sido un ejemplo constante. Su talante abierto y tolerante merecen mi admiración y respeto.

Al Doctor D. José Vicente Monmeneu Menadas por su inestimable ayuda en la recogida de datos de esta tesis doctoral. Nuestra formación conjunta en los campos de la Cardiología y de la Investigación Clínica y los años de trabajo compartidos estuvieron siempre presididos por una estrecha y desinteresada amistad que debe continuar.

Al Doctor D. Luis Daniel Insa Pérez por la inestimable ayuda en la realización de los estudios hemodinámicos. La enseñanza de los diferentes aspectos de la Hemodinámica, que el tanto domina, fue imprescindible para la realización de este trabajo.

A todos mis compañeros residentes: D. Santiago Egea, Dña. María Luz Martínez, D. Juan Cortina, Dña. María Ibáñez, D. José Vicente Monmeneu, D. Joaquín Cánoves, D. Luis Mainar, Dña. Amparo Valls, D. Ricardo Gómez-Aldaraví, Dña. María Pilar López, D. Alberto Berenguer, D. Pedro Rollán y D. Juan Carlos Porres por los inolvidables momentos que hemos pasado juntos. Lo más rutinario se convertía en una ilusión si se compartía con ellos.

A todos mis compañeros cardiólogos del Hospital Clínico Universitario de Valencia: D. Jaime Muñoz, D. Antonio Losada, D. Ricardo Llopis, D. Javier Merino, D. Roberto García-Civera, D. Ricardo Ruiz, D. Segismundo Botella, D. José Antonio Ferrero, D. Rafael Sanjuan y D. Salvador Morell por la transmisión de sus conocimientos y por la comprensión, generosidad y paciencia con que lo hicieron.

A todos los enfermeros y enfermeras del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valencia por su desinteresada y crucial ayuda en la realización de este trabajo.

A todos mis compañeros de la Unidad de Cardiología y del Servicio de Medicina Interna del Hospital Marina Baixa de La Vila-Joiosa por la amabilidad y calidez con las que me han acogido en mi nueva etapa profesional.

INDICE.-

1.- INTRODUCCION.....	1
1.1.- PATOLOGIA DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO.....	4
1.1.A.- Papel del cambio agudo de la placa arterioesclerosa.....	4
1.1.B.- Frente de onda de necrosis. Principales cambios bioquímicos y anatomo-patológicos.....	5
1.1.C.- Evolución temporal de la oclusión coronaria. Influencia sobre la zona infartada.....	7
1.2.- FUNCION REGIONAL. VIABILIDAD MIOCARDICA POSTINFARTO.....	10
1.2.A.- Miocardio aturdido. Definición y fisiopatología.....	10
1.2.B.- Miocardio hibernado. Definición y fisiopatología.....	13
1.2.C.- Situaciones clínicas de aturdimiento e hibernación miocárdica.....	17
1.2.D.- Implicaciones e importancia clínica de la viabilidad miocárdica.....	21
1.2.E.- Técnicas utilizadas en el estudio de la viabilidad miocárdica.....	23
1.2.F.- Respuesta a la dobutamina de la zona disfuncionante como índice de viabilidad miocárdica.....	26

1.3.- VOLUMENES VENTRICULARES. REMODELACION VENTRICULAR POSTINFARTO.....	42
1.3.A.- Bases anatomico-patológicas de la remodelación ventricular postinfarto.....	43
1.3.B.- Expansión del infarto.....	45
1.3.C.- Cambios en la zona no infartada.....	47
1.3.D.- Curso evolutivo del proceso de remodelación.....	49
1.3.E.- Implicaciones clínicas de la dilatación ventricular postinfarto.....	53
1.3.F.- Posibilidades terapéuticas en el remodelado ventricular postinfarto.....	54
2.- OBJETIVOS.....	67
2.1.- FUNCION REGIONAL. VIABILIDAD MIOCARDICA POSTINFARTO.....	68
2.2.- VOLUMENES VENTRICULARES. REMODELACION VENTRICULAR POSTINFARTO.....	69
3.- MATERIAL Y METODOS.....	70
3.1.- GRUPO DE ESTUDIO.....	71
3.1.1.- Diagnóstico y características del infarto.....	71

3.1.2.- Criterios de inclusión.....	72
3.1.3.- Factores de riesgo cardiovascular.....	72
3.1.4.- Tratamiento administrado.....	73
3.1.5.- Evolución clínica.....	74
3.1.6.- Pérdidas de protocolo.....	74
3.2.- EXPLORACIONES EFECTUADAS.....	75
3.2.1.- Ventriculografía basal.....	75
3.2.2.- Estimación de la disfunción contráctil regional.....	76
3.2.3.- Estudio de la respuesta a la dobutamina.....	79
3.2.4.- Coronariografía.....	80
3.2.5.- Revascularización coronaria.....	81
3.2.6.- Cateterismo cardíaco tras 6 meses de evolución.....	82
3.2.7.- Estudio de los volúmenes ventriculares y de su evolución.....	83
3.2.8.- Evolución de la disfunción contráctil regional..	83
3.2.9.- Estudio de la circulación coronaria en el sexto mes.....	84
3.3.- ANALISIS ESTADISTICO.....	85
3.3.1.- Variables cuantitativas no paramétricas.....	85
3.3.2.- Variables cuantitativas paramétricas.....	85
3.3.3.- Variables cualitativas.....	86
3.3.4.- Tamaño de la muestra.....	87

4.- RESULTADOS.....	95
4.1.- FUNCION REGIONAL. VIABILIDAD MIOCARDICA POSTINFARTO.....	96
4.1.1.- Respuesta a la dobutamina de la disfunción regional en la primera semana postinfarto.....	97
4.1.1.1.- Mejoría de la severidad de la disfunción con dobutamina. Análisis univariante y multivariante.....	98
4.1.1.2.- Mejoría de la disfunción con dobutamina. Influencia conjunta de la severidad de la disfunción y de la estenosis coronaria residual.....	99
4.1.2.- Mejoría espontánea de la disfunción regional desde la primera semana al sexto mes postinfarto.....	110
4.1.2.1.- Mejoría espontánea de la contractilidad desde la primera semana al sexto mes. Análisis univariante.....	111
4.1.2.2.- Mejoría espontánea de la disfunción regional desde la primera semana al sexto mes. Análisis multivariante.....	112
4.1.2.3.- Fiabilidad de la respuesta a la dobutamina y de la severidad de la disfunción en la primera semana como predictores de mejoría espontánea en el sexto mes.....	113

4.1.2.4.- Análisis de la mejoría espontánea de la disfunción en los pacientes sin estenosis coronaria residual ("miocardio aturdido").....	114
4.1.3.- Mejoría de la disfunción regional desde la primera semana al sexto mes en los pacientes revascularizados.....	120
4.1.3.1.- Predictores de mejoría en la función regional tras la revascularización. Análisis univariante y multivariante.....	121
4.1.4.- Contractilidad en la zona no infartada. Influencia en el proceso de remodelación.....	127
4.1.4.1.- Contractilidad en la zona no infartada. Relación con la contractilidad de la zona infartada.....	128
4.1.4.2.- Evolución de la contractilidad en la zona no infartada desde la primera semana al sexto mes.....	129
4.1.4.3.- Influencia de la contractilidad en la zona no infartada sobre los volúmenes ventriculares.....	130
4.2.- VOLUMENES VENTRICULARES. REMODELACION VENTRICULAR POSTINFARTO.....	138
4.2.1.- Dilatación ventricular en la primera semana postinfarto.....	139
4.2.1.1.- Dilatación precoz del volumen telediastólico.....	139
4.2.1.1.A.- Dilatación del volumen telediastólico en la primera semana. Análisis univariante.....	140

4.2.1.1.B.- Dilatación del volumen telediastólico en la primera semana. Análisis multivariante.....	140
4.2.1.2.- Dilatación del volumen telesistólico en la primera semana.....	143
4.2.1.2.A.- Dilatación del volumen telesistólico en la primera semana. Análisis univariante.....	143
4.2.1.2.B.- Dilatación del volumen telesistólico en la primera semana. Análisis multivariante.....	144
4.2.2.- Dilatación progresiva de los volúmenes ventriculares desde la primera semana hasta el sexto mes postinfarto.....	148
4.2.2.1.- Dilatación progresiva del volumen telediastólico desde la primera semana al sexto mes postinfarto.....	148
4.2.2.1.A.- Dilatación del volumen telediastólico desde la primera semana al sexto mes. Análisis univariante.....	150
4.2.2.1.B.- Dilatación progresiva del volumen telediastólico desde la primera semana al sexto mes. Análisis multivariante.....	151
4.2.2.2.- Dilatación progresiva del volumen telesistólico desde la primera semana hasta el sexto mes postinfarto.....	157
4.2.2.2.A.- Dilatación del volumen telesistólico desde la primera semana al sexto mes. Análisis univariante.....	159
4.2.2.2.B.- Dilatación del volumen telesistólico desde la primera semana al sexto mes. Análisis multivariante.....	159

5.- DISCUSION.....	166
5.1.- VOLUMENES VENTRICULARES. REMODELACION VENTRICULAR POSTINFARTO.....	167
5.1.1.- Volúmenes ventriculares en la primera semana postinfarto.....	168
5.1.1.1.- Papel del tamaño del infarto.....	169
5.1.1.2.- Papel de la afectación coronaria.....	172
5.1.1.3.- Papel de los IECA.....	173
5.1.2.- Dilatación tardía (desde la primera semana al sexto mes) de los volúmenes ventriculares.....	174
5.1.2.1.- Papel de los volúmenes ventriculares y de la severidad de la disfunción en fase precoz (primera semana) en el proceso de dilatación progresiva.....	176
5.1.2.2.- Papel de los IECA.....	178
5.1.2.3.- Relación con la viabilidad miocárdica.....	180
5.1.2.4.- Influencia de la afectación coronaria.....	182
5.1.3.- Contractilidad en la zona no infartada.....	191
5.1.3.1.- Relación con la contractilidad en la zona infartada.....	191
5.1.3.2.- Contractilidad en la zona adyacente y en la zona remota al infarto.....	193
5.1.3.3.- Evolución de la contractilidad en la zona no infartada desde la primera semana al sexto mes.....	194

5.1.3.4.- Influencia de la contractilidad en la zona no infartada sobre los volúmenes ventriculares.....196

5.2.- FUNCION REGIONAL. VIABILIDAD MIOCARDICA POSTINFARTO.....198

5.2.1.- Determinantes de la respuesta a dosis bajas de dobutamina.....198

5.2.1.1.- Ventajas e inconvenientes de la ventriculografía de contraste con dobutamina para el estudio de la viabilidad miocárdica.....199

5.2.1.2.- Papel de la severidad de la disfunción regional y de la estenosis residual en la respuesta a dosis bajas de dobutamina.....200

5.2.2.- Mejoría espontánea de la contractilidad desde la primera semana al sexto mes postinfarto.....206

5.2.2.1.- Importancia de la mejoría espontánea de la contractilidad postinfarto.....206

5.2.2.2.- Influencia de la severidad de la disfunción regional y de la estenosis coronaria residual sobre la mejoría espontánea de la contractilidad.....209

5.2.2.3.- Respuesta a dosis bajas de dobutamina en la disfunción regional como predictor de recuperación espontánea.....212

5.2.3.- Mejoría de la contractilidad en los pacientes revascularizados desde la primera semana al sexto mes postinfarto.....217

5.2.3.1.- Papel de la estenosis residual en el sexto mes postinfarto sobre la mejoría contráctil en los pacientes revascularizados.....	219
5.2.3.2.- Papel de la respuesta a dosis bajas de dobutamina como predictor de mejoría de la función regional en los pacientes revascularizados.....	220
6.-CONCLUSIONES.....	225
7.- BIBLIOGRAFIA.....	233

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS.-

NOTA: Las Tablas y Figuras se encuentran al final del apartado al que hacen referencia. Se indica a continuación las páginas en las que se encuentran las Tablas y Figuras de cada uno de dichos apartados.

METODOS.....	88-94
4.1.1.- Respuesta a la dobutamina de la disfunción regional en la primera semana postinfarto.....	102-109
4.1.2.- Mejoría espontánea de la disfunción regional desde la primera semana al sexto mes postinfarto.....	115-119
4.1.3.- Mejoría de la disfunción regional desde la primera semana al sexto mes en los pacientes revascularizados.....	123-126
4.1.4.- Contractilidad en la zona no infartada. Influencia en el proceso de remodelación.....	132-137
4.2.1.1.- Dilatación precoz del volumen telediastólico.....	141-142
4.2.1.2.- Dilatación del volumen telesistólico en la primera semana.....	145-147
4.2.2.1.- Dilatación progresiva del volumen telediastólico desde la primera semana al sexto mes postinfarto.....	152-156
4.2.2.2.- Dilatación progresiva del volumen telesistólico desde la primera semana hasta el sexto mes postinfarto.....	161-165

ABREVIATURAS.-

AAS: Acido acetilsalicílico

ADA: Arteria descendente anterior

AIRE: Acute infarction ramipril efficacy

ATP: Adenosín trifosfato

CASS: Coronary Artery Surgery Study

CATS: Captopril and thrombolysis study

DE/C: Desviaciones estándar/cuerda

Δ ExtD: Porcentaje de mejoría de la extensión de la disfunción con dobutamina

Δ Ext6m: Porcentaje de mejoría de la extensión de la disfunción desde la primera semana al sexto mes

Δ SevD: Porcentaje de mejoría de la severidad de la disfunción con dobutamina

Δ Sev6m: Porcentaje de mejoría de la severidad de la disfunción en la zona infartada desde la primera semana al sexto mes

Δ SevNoinf6m: Porcentaje de mejoría de la severidad de la disfunción en la zona no infartada desde la primera semana al sexto mes

Δ VTD: Porcentaje de aumento del volumen telediastólico desde la primera semana al sexto mes

Δ VTS: Porcentaje de aumento del volumen telesistólico desde la primera semana al sexto mes

Ext1s: Extensión de la disfunción en la primera semana

Ext6m: Extensión de la disfunción en el sexto mes

18 FDG: Fluor-18 desoxiglucosa

FE: Fracción de eyección

FE1s: Fracción de eyección en la primera semana

FE6m: Fracción de eyección en el sexto mes

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

mg/dl: miligramos/decilitro

μ gr/Kg/min: microgramos/kilogramo/minuto

ml: mililitros

ml/m²: mililitros por metro cuadrado

ml/s: mililitros/segundo

MM1s: Mínimo diámetro luminal (en milímetros) en la arteria responsable del infarto en la primera semana

MM6m: Mínimo diámetro luminal (en milímetros) en la arteria responsable del infarto en el sexto mes

mm Hg: Milímetros de mercurio

Mv1s: Existencia de enfermedad multivaso en la primera semana

Mv6m: Existencia de enfermedad multivaso en el sexto mes

¹³NH₃: Amoníaco marcado con Nitrógeno-13

ppm: pulsaciones por minuto

%1s: Estenosis residual (porcentaje respecto al máximo diámetro) en la primera semana en la arteria responsable del infarto

%6m: Estenosis residual (porcentaje respecto al máximo diámetro) en el sexto mes en la arteria responsable del infarto

Reest: Reestenosis (estenosis superior al 70%) en una arteria revascularizada con éxito en la primera semana

Reocl: Reoclusión (TIMI 0 ó 1) en una arteria revascularizada con éxito en la primera semana

Rev: revascularización (angioplastia ó cirugía en la primera semana)

ROC: Receiving operator curve

RR: Riesgo relativo

SAVE: Survival and ventricular enlargement

Sev1s: Severidad de la disfunción de la zona infartada en la primera semana

Sev6m: Severidad de la disfunción en la zona infartada en el sexto mes

SevNoinf1s: Severidad de la disfunción de la zona no infartada en la primera semana

SevNoinf6m: Severidad de la disfunción de la zona no infartada en el sexto mes

SMILE: Survival of myocardial infarction long-term evaluation

SOLVD: Studies of left ventricular dysfunction

^{99m}Tc : Tecnecio-99

TEP: Tomografía de emisión de positrones

TIMI: Thrombolysis in myocardial infarction

^{201}Tl : Talio-201

TRACE: Trandolapril in patients with reduced left ventricular function after myocardial infarction

vs: versus, frente a

VTD1s: Volumen telediastólico en la primera semana

VTD6m: Volumen telediastólico en el sexto mes

VTS1s: Volumen telesistólico en la primera semana

VTS6m: Volumen telesistólico en el sexto mes

1.- INTRODUCCION

A pesar de los grandes avances que se han logrado durante las últimas tres décadas en el diagnóstico y manejo del infarto agudo de miocardio (IAM) éste continúa siendo un problema de salud pública de primer orden. Aunque la mortalidad se ha reducido en un 30% durante la última década, todavía aproximadamente un tercio de los pacientes que sufren un infarto fallecen¹; de estas muertes un 50% tienen lugar en la primera hora del evento y son consecuencia en su gran mayoría de arritmias (sobre todo de fibrilación ventricular)¹. Debido a que un IAM puede afectar a pacientes en su fase más activa y productiva, la repercusión económica y psicosocial de esta entidad es enorme.

Desde 1960 se viene observando en el mundo industrializado un descenso en la mortalidad secundaria a IAM². Varios factores han contribuido a ello; de una parte el ingreso precoz de los pacientes en unidades coronarias ha permitido controlar las arritmias malignas que en otro contexto hubiesen sido fatales³. Por otra parte la revascularización precoz de la obstrucción coronaria causante del infarto mediante agentes trombolíticos ó mediante revascularización percutánea supone un gran beneficio a corto y largo plazo de los pacientes que posteriormente se comentará. Finalmente el uso de fármacos que en estudios multicéntricos han demostrado su efecto beneficioso en la supervivencia de los pacientes que han sufrido un infarto agudo, fundamentalmente el ácido acetilsalicílico (AAS), los fármacos betabloqueantes y los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) han ayudado a este descenso progresivo de la mortalidad⁴.

Dada la importancia económica y social de esta enfermedad, se han intentado buscar factores que nos informen a corto y largo plazo del pronóstico vital y funcional de los pacientes que han sufrido un infarto. De todos ellos, los que más influencia parecen ejercer sobre la mortalidad de los pacientes postinfarto son la existencia de una fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo deprimida^{5,6} (como consecuencia de una disfunción regional severa) y la dilatación ventricular^{7,8}; ambos parámetros van íntimamente ligados al tamaño del infarto (aquellos pacientes con infartos extensos presentan una fracción de

eyección menor y unos mayores volúmenes ventriculares lo cual influye negativamente en su supervivencia)^{7,9}.

Otro parámetro que se ha demostrado que puede aumentar la supervivencia de los pacientes tras un IAM es la permeabilidad de la arteria coronaria responsable del infarto¹⁰; el beneficio de una reperfusión precoz (en las primeras 6 horas del evento agudo) ha sido sobradamente probado y es el motivo de la amplia utilización de tratamientos precoces de revascularización; el efecto beneficioso de la reperfusión precoz es consecuencia de la disminución del tamaño del infarto salvando células que de no haber sido reperfundidas ó de haber permanecido isquémicas durante un periodo más prolongado hubieran resultado muertas^{11,12}. Junto a este efecto beneficioso se ha apuntado en estudios recientes que la permeabilidad de la arteria responsable del infarto incluso en fases en las que ya no es posible salvar células miocárdicas, puede aumentar la supervivencia a largo plazo de los pacientes postinfarto (fundamentalmente reduciendo la dilatación ventricular progresiva y disminuyendo la incidencia de arritmias ventriculares)¹⁰. Si bien el intentar una reperfusión precoz como se ha comentado previamente es un objetivo globalmente admitido, la existencia de permeabilidad tardía en la arteria responsable del infarto todavía no es un escalón diagnóstico ó terapéutico que se aplique sistemáticamente en los pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio; serán necesarios estudios prospectivos amplios que demuestren que este objetivo se traduce en una disminución de la mortalidad en los pacientes postinfarto^{13,14}.

1.1.- PATOLOGIA DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

1.1.A.- Papel del cambio agudo de la placa arterioesclerosa

Si bien se han descrito formas no aterogénicas de enfermedad coronaria, casi todos los infartos agudos de miocardio son consecuencia de arterioesclerosis coronaria^{15,16}.

Las estenosis severas de las arterias coronarias pueden evolucionar hacia una oclusión total, sin embargo es poco frecuente que como resultado de esta evolución se produzca un infarto agudo en la zona dependiente de dicha arteria ya que la isquemia crónica favorece el desarrollo de una amplia circulación colateral hacia dicho territorio protegiéndolo de un evento agudo en caso de cesar el flujo anterógrado^{15,16}.

Sin embargo en la evolución de las placas arterioesclerosas, fundamentalmente aquellas ricas en lípidos, puede tener lugar un cambio abrupto y catastrófico consistente en su ruptura y en la subsecuente exposición al flujo sanguíneo de sustancias que favorecen la activación plaquetaria y la generación de trombina¹⁷. El trombo resultante de este cambio agudo en las características de la placa arterioesclerosa (que con mayor frecuencia suele ser una placa pequeña y que por lo tanto no ha promovido el desarrollo de circulación colateral) interrumpe el flujo sanguíneo y provoca un desequilibrio entre el aporte de oxígeno y la demanda; si este desequilibrio es severo y persistente tiene lugar el infarto agudo¹⁵⁻¹⁸.

Si cuando ocurre la ruptura de la placa una cantidad suficiente de material trombogénico queda expuesto puede tener lugar la obstrucción coronaria (por una combinación de plaquetas, agregados de fibrina y eritrocitos) y el infarto agudo de miocardio¹⁸. La ruptura de la placa arterioesclerosa se considera actualmente el sustrato fundamental del síndrome coronario agudo (angina inestable, infarto no Q e infarto con ondas Q)¹⁷. El desarrollo de los diferentes síndromes dependerá del grado de obstrucción al flujo, de la consistencia del trombo, del tono

vasomotor coronario y del tiempo transcurrido hasta la recuperación del flujo anterógrado^{15,16}. Así, la angina inestable suele acontecer si el trombo no es oclusivo, no es consistente (formado sobre todo por plaquetas) ó si se reduce rápidamente la vasoconstricción y se restablece el flujo anterógrado (en menos de 20 minutos); electrocardiográficamente en general se detecta un descenso del ST y ondas T negativas, no aparecen ondas Q y no se produce elevación sérica de los indicadores de necrosis. Sin embargo, si el trombo es oclusivo, consistente (con fibrina) y el flujo anterógrado no se restablece con rapidez, acontece un infarto transmural (con elevación del segmento ST, con ondas Q y con elevación sérica de los marcadores enzimáticos de necrosis). Finalmente, en casos intermedios acontece el infarto no Q (que en general suele indicar necrosis sólo del tercio interno del miocardio ó subendocardio)^{15,16}. Si bien la distinción entre infartos no Q y con Q no es del todo sensible ni específica es útil para distinguir entre pacientes con necrosis más extensas y propensión a la remodelación (con Q) de aquellos con necrosis más pequeñas y con poca tendencia a la dilatación ventricular (los no Q)^{19,20}.

1.1.B.- Frente de onda de necrosis. Principales cambios bioquímicos y anatomo-patológicos

En general se pueden dividir los infartos en no transmurales (afectan sólo al subendocardio ó a la zona más interna del miocardio) y en transmurales (afectan a gran parte del grosor miocárdico). Los infartos transmurales suelen ser consecuencia de la oclusión total de una arteria mientras que los no transmurales suelen corresponder a lesiones suboclusivas ó rápidamente reperfundidas (frenando así el frente de necrosis)^{19,20}. Paradójicamente los infartos no transmurales suelen presentar antes del infarto lesiones más severas que los transmurales (que posiblemente favorecen el desarrollo de circulación colateral la cual protege al territorio en riesgo ante el cese del flujo anterógrado); este hecho también apoya la teoría de que las placas pequeñas ricas en lípidos son las que al

romperse provocan con mayor frecuencia los infartos transmurales²¹⁻²⁹.

A los pocos segundos de la obstrucción coronaria aguda el flujo hacia la zona distal a la obstrucción llega a través de la red de circulación colateral. La zona más interna de la pared, el subendocardio, presenta una escasa circulación colateral y sin embargo es el territorio con una mayor demanda de oxígeno ya que es donde el engrosamiento y acortamiento de la pared es máximo; por esta razón la isquemia es más severa y la necrosis tiene lugar antes en este territorio (se inicia a los 15-20 minutos de la oclusión coronaria)³⁰⁻³¹. La necrosis avanza (durante aproximadamente 6 horas si no se logra antes la reperfusión) progresivamente desde la zona más interna hacia el subepicardio (donde la demanda de nutrientes es menor y la circulación colateral está más desarrollada)³². El avance desde dentro hacia fuera de este frente de necrosis es más rápido cuando la isquemia miocárdica es muy severa, si el flujo colateral es muy escaso, en el caso de una marcada hipotensión arterial (pacientes en shock cardiogénico) ó si la demanda de oxígeno está aumentada (por taquicardia ó fiebre por ejemplo)³². El conocimiento de esta progresión de la necrosis con el tiempo de isquemia es la base de intervenciones diseñadas para detener la progresión de este frente de onda lo más rápidamente posible mediante la reperfusión de la arteria ocluída con agentes trombolíticos ó con angioplastia^{11,12,23-25}.

Se han descrito varios tipos de necrosis miocárdica^{33,34}. (a) La "necrosis de coagulación" es el resultado de una isquemia muy severa y tiene lugar habitualmente en el centro de la zona infartada. Con el microscopio óptico se observa estiramiento de las miofibrillas, picnosis nuclear, congestión vascular y daño mitocondrial sin calcificación; finalmente se produce la cicatrización por fagocitosis del tejido necrótico. (b) Por otra parte se ha descrito la denominada necrosis en "bandas de contracción", que aparece en zonas isquémicas seguidas de reperfusión y que se debe a la entrada masiva de calcio en las células que quedan en un estado mantenido de contracción. Es más frecuente en las zonas periféricas y en los infartos no transmurales; la presencia de este tipo de necrosis es frecuente

tras la reperfusión espontánea ó tras la trombolisis y con el microscopio óptico se detectan miofibrillas en contracción, congestión vascular, daño mitocondrial con calcificación y cicatrización por lisis de las células musculares. (c) Finalmente, la isquemia sin necrosis provoca la denominada "miocitolisis" que si es severa puede observarse como vacuolización de los miocitos; puede acompañarse de degeneración hidrópica, vascular y grasa; se observa en zonas periféricas de los infartos ó bien de forma parcheada en casos de miocardiopatía isquémica. Se observa edema celular, lisis de las miofibrillas, ausencia de respuesta por los neutrófilos y cicatrización por lisis y fagocitosis de los miocitos necróticos^{33,34}.

La reperfusión coronaria precoz puede prevenir ó modificar el proceso de necrosis miocárdica. Si la reperfusión es muy precoz (primeros 15 a 20 minutos) la necrosis puede evitarse. A partir de esta fase inicial, la proporción de miocardio que se logre salvar con la reperfusión respecto al total del miocardio en riesgo va a depender del tiempo durante el cual la arteria ha estado ocluída, del consumo de oxígeno en esa zona y del grado de desarrollo de la circulación colateral^{11,12,23-25}. En las zonas reperfundidas se observan zonas de necrosis junto con zonas de hemorragia, bandas de contracción e importantes alteraciones en la arquitectura celular³⁴. En las zonas no viables los miocitos presentan depósitos cálcicos. La reperfusión acelera el lavado de las proteínas intracelulares (marcadores séricos de necrosis) provocando una elevación precoz y mayor de dichas sustancias en el plasma.

1.1.C.- Evolución temporal de la oclusión coronaria. Influencia sobre la zona infartada

Como hemos mencionado previamente, la gran mayoría de infartos agudos de miocardio son consecuencia de una oclusión coronaria trombótica que si perdura durante un periodo de tiempo suficiente puede provocar una necrosis transmural. Si durante el tiempo en el que el frente de onda de necrosis celular avanza desde el territorio subendocárdico al subepicárdico (aproximadamente las 6 primeras horas) somos capaces de

reperfundir el territorio isquémico, se reducirá el tamaño definitivo del infarto y mejoraremos significativamente el pronóstico de estos pacientes.

Tras un infarto agudo de miocardio, el estado funcional del ventrículo izquierdo es el mayor predictor de supervivencia a largo plazo; particularmente una fracción de eyección menor del 40% se ha asociado con un incremento progresivo de la mortalidad en el primer año⁹. En el rango de fracciones de eyección menores del 50%, un volumen telesistólico mayor de 100 ml medido en los dos primeros meses postinfarto es todavía un mejor predictor de mortalidad⁷. Así pues, el tratamiento en un infarto agudo de miocardio irá dirigido a una reducción del tamaño del infarto para de esta manera preservar los principales parámetros de función sistólica (volumen telesistólico y fracción de eyección) que como hemos comentado son los principales marcadores pronóstico.

La administración precoz de agentes trombolíticos (dentro de las 6 primeras horas desde el inicio del dolor) se ha demostrado eficaz en la reducción de la mortalidad y en preservar la función sistólica³⁵⁻³⁸. Si bien el principal beneficio derivado del tratamiento trombolítico deriva de una disminución del tamaño del infarto, otros efectos como la estabilidad eléctrica ó la disminución del proceso de remodelación ventricular podrían contribuir a la menor mortalidad que presentan los pacientes tratados precozmente con estos agentes^{35-38, 39-43}.

Mediante la administración precoz de fibrinolíticos se ha demostrado una tasa de reperfusión de la arteria responsable del infarto que oscila según las series del 60 al 90% de los casos³⁶. La trombolisis temprana se ha asociado a una reducción de la mortalidad del 20 al 25% (con una reducción aproximada de la mortalidad en fase hospitalaria desde el 12% en pacientes con tratamiento convencional al 9% en pacientes que reciben trombolisis) y esta reducción es tanto más significativa cuanto más precoz es la administración del tratamiento³⁶. Si bien la reducción de la mortalidad parece debida principalmente a un menor tamaño del infarto, la modesta mejoría en la función

sistólica que algunos estudios han puesto de evidencia al comparar la contractilidad (en fase intrahospitalaria) en pacientes con y sin trombolisis³⁵ y el hecho de que la permeabilidad de la arteria responsable del infarto se haya demostrado como un predictor independiente de supervivencia ha hecho que diferentes autores planteen otros mecanismos (estabilidad eléctrica, menor dilatación ventricular, recuperación tardía de la contractilidad) como coadyuvantes de la reducción de la necrosis en la mayor supervivencia demostrada en los pacientes tratados con estos agentes³⁵⁻⁴⁵.

Tan solo en aproximadamente un 20% de pacientes la trombolisis no logra su objetivo de reperfusión coronaria. Sin embargo se ha observado una tasa importante de pacientes (entre el 10 y el 20%) en los que tras una reperfusión precoz se produce reoclusión coronaria intrahospitalaria⁴⁵; este porcentaje puede ascender hasta un 30% si se repite el estudio coronariográfico a los 3 meses⁴⁶. Esta reoclusión ocurre de manera asintomática en más de la mitad de los casos. Diferentes estudios han valorado la repercusión tanto en función sistólica como en supervivencia del fenómeno de reoclusión⁴⁵⁻⁴⁹. Takens et al no encontraron diferencias entre los pacientes con ó sin reoclusión tras tratamiento trombolítico en un grupo reducido de 30 pacientes⁴⁹. En otros estudios, de los cuales destaca el de Ohman et al⁴⁸ por el número de pacientes (810, de los cuales el 12,4% se reocluyeron), se ha demostrado que los pacientes que tras una reperfusión inicial mediante trombolisis se reocluyen presentan una mayor mortalidad, una peor función sistólica (a pesar de tener basalmente una contractilidad similar a los no reocluidos) y una mayor dilatación ventricular.

1.2.- FUNCION REGIONAL. VIABILIDAD MIOCARDICA POSTINFARTO

La disfunción ventricular que ocurre tras un infarto agudo de miocardio puede mostrar un componente añadido reversible como consecuencia de otros estados de "alteración de la función miocárdica" diferentes a la necrosis⁵⁰⁻⁵⁸. Se han aceptado en la literatura médica dos estados tras un infarto que pueden provocar una depresión de la función sistólica sin que ello implique muerte celular; se trata del miocardio aturdido^{31,59} y del miocardio hibernado^{51,52}. Si bien frecuentemente ambas situaciones se dan en un mismo paciente (junto con el miocardio definitivamente necrótico) y los límites de ambos estados pueden entrecruzarse⁵³, definiremos y explicaremos por separado los conocimientos que se tienen en la actualidad sobre la fisiopatología tanto del miocardio aturdido como del miocardio hibernado.

1.2.A.- Miocardio aturdido. Definición y fisiopatología

El concepto de miocardio aturdido fue introducido en clínica por Braunwald y Kloner en 1982 a partir de múltiples observaciones experimentales previas³¹; lo definieron como una disfunción ventricular prolongada que puede durar varias semanas tras un insulto isquémico seguido de reperfusión en ausencia de necrosis miocárdica y cuya duración y severidad dependen de la intensidad del episodio isquémico precedente. En la definición de miocardio aturdido existen pues dos condiciones cuyo cumplimiento es imprescindible: a) el defecto contráctil ha de ser reversible; b) el miocardio disfuncionante ha recuperado un flujo normal ó casi normal tras el episodio isquémico⁵³.

Históricamente, las investigaciones más precoces sobre el efecto de la obstrucción coronaria en la acción del corazón datan de 1698 cuando Chirac ligó la arteria coronaria de un perro y poco después el corazón dejó de latir⁶⁰. A finales del siglo XIX Porter observó que la ligadura coronaria provocaba una

disminución de la presión sistólica ventricular y un aumento de la presión diastólica⁶¹. En 1912 Herrick⁶² demostró que la oclusión coronaria permanente conducía al infarto de miocardio. Por su parte, Tennant y Wiggers⁶³ en 1935 estudiaron los cambios secuenciales que acontecían en la contracción miocárdica con breves períodos de isquemia miocárdica en perros. El concepto de aturdimiento miocárdico surge de las observaciones experimentales en 1975 con Heyndrickx et al⁶⁴; sin embargo su traslado a la clínica no es hasta la década de los 80 con la difusión de las técnicas médicas e instrumentales de revascularización coronaria y la observación en clínica humana de situaciones de disfunción ventricular post-isquémica reversibles³¹.

Los mecanismos propuestos para explicar la fisiopatología del miocardio aturcido han sido múltiples. Tres de ellos son los que más aceptación han tenido^{31,32,53,54}:

1) Producción de radicales libres de oxígeno. La producción de radicales libres de oxígeno se ha demostrado como uno de los mecanismos principales de producción del miocardio aturcido en el contexto de los episodio isquémicos transitorios. Durante los primeros minutos tras la reperfusión tiene lugar una rápida formación de radicales libres de oxígeno. Estos provocan un daño miocárdico transitorio y reversible a través de alteraciones en el sarcolema, la peroxidación lipídica, el retículo sarcoplásmico y las membranas mitocondriales^{65,66,67}.

2) Sobrecarga de calcio intracelular. Diversas observaciones apoyan el hecho de que la sobrecarga de calcio tras la reperfusión juega un papel importante en el aturdimiento. Así, en experimentación se ha observado que si la reperfusión postisquémica se realiza con soluciones con poco calcio la disfunción posterior es menor; con inhibidores de la sobrecarga intracelular de calcio (ryanodina) el efecto es parecido; la acidosis inhibe la entrada de calcio a la célula y también disminuye el aturdimiento^{53,54}. Los mecanismos que llevan a esta sobrecarga de calcio parecen ligados a la disfunción del retículo sarcoplásmico (con una menor captación de calcio) y a la mayor entrada de sodio en la célula (que posteriormente se

intercambia por calcio)⁶⁸⁻⁷³. Si bien in vitro el papel de la sobrecarga de calcio es indudable en el aturdimiento miocárdico, su papel in vivo todavía no ha sido definitivamente aclarado^{53,54}.

3) Alteración del mecanismo excitación-contracción por disfunción del retículo sarcoplásmico. Debido a una menor captación de calcio por el retículo sarcoplásmico por disfunción de la actividad de la bomba de calcio se disminuye la actividad sistólica de las proteínas contráctiles. Si bien esta hipótesis es atractiva en la explicación del aturdimiento miocárdico no ha sido definitivamente comprobada^{53,54,73}.

A parte de los tres mecanismos descritos, se han apuntado otros (con menor aceptación y probablemente menor importancia) que podrían contribuir a la aparición del miocardio aturdido:

4) Insuficiente producción de energía en las mitocondrias. En el miocardio aturdido los niveles de ATP (adenosina trifosfato) están disminuídos y se recuperan lentamente (con un ritmo similar a la recuperación de la función sistólica)^{32,66,73,74}. Sin embargo se ha observado que no hay correlación entre los niveles de ATP y la recuperación de la contractilidad; además los niveles de fosfocreatina en el miocardio son normales; el aumento de la oferta de ATP al miocardio aturdido no aumenta su contractilidad. Por otra parte, en trabajos recientes se ha puesto en duda el déficit de ATP en el miocardio aturdido^{53,54}. Por lo tanto, si bien el defecto de producción de ATP en la mitocondria puede contribuir, no es el mecanismo principal del aturdimiento.

5) Alteración del uso de la energía en las miofibrillas. Esta hipótesis es muy discutida por la capacidad conservada de las miofibrillas isquémicas de responder a estímulos inotrópicos⁵⁴.

6) Alteración de la respuesta simpática. La principal crítica a este mecanismo es que el miocardio aturdido puede aparecer en corazones denervados⁵⁴.

7) Alteración de la perfusión miocárdica. Tras la reperfusión se observa en el miocardio aturdido una disminución (de aproximadamente un 20%) en el flujo subendocárdico. Si bien esta hipoperfusión podría contribuir a la pérdida de función

sistólica, dicha pérdida es exagerada en comparación con la discreta disminución de flujo subendocárdico⁵⁴.

8) Daño de la matriz de colágeno extracelular. Tras múltiples episodios isquémicos puede tener lugar un estrés parietal importante que dañe la matriz extracelular de colágeno^{68,69,71}, sin embargo un único episodio de isquemia-reperusión no provoca alteraciones significativas sobre el colágeno y por lo tanto no justificaría el fenómeno de aturdimiento⁵⁴.

9) Disminución de la sensibilidad de los miofilamentos al calcio. La falta de respuesta de los miofilamentos al calcio a pesar de una disponibilidad normal del mismo podría contribuir a explicar el fenómeno^{68,69}. Sin embargo, con el estímulo inotrópico la reserva contráctil es normal ó casi normal y además la respuesta del miocardio aturdido al calcio intracoronario es normal⁵⁴.

De los numerosos mecanismos descritos los tres primeros parecen los más aceptables^{31,54}. La producción de radicales libres de oxígeno en el contexto del aturdimiento miocárdico (sobre todo en los primeros momentos) así como la atenuación del daño de la reperusión con antioxidantes han sido demostrados por varios laboratorios⁶⁵. La sobrecarga de calcio contribuye a la disfunción postisquémica in vitro; sin embargo no ha sido definida la importancia de este mecanismo in vivo. La alteración de la excitación-contracción por insuficiente liberación de calcio por el retículo sarcoplásmico contribuye al aturdimiento tras múltiples episodios breves de isquemia. Estas tres hipótesis no son excluyentes⁵⁴; así, los radicales libres pueden provocar disfunción del retículo sarcoplásmico y ambos mecanismos pueden provocar sobrecarga de calcio que a su vez intensifica el daño iniciado por los radicales libres.

1.2.B.- Miocardio hibernado. Definición y fisiopatología

Cuando se produce una reducción severa del flujo coronario que persiste más de 20 minutos se produce una onda de necrosis

celular iniciada en la zona subendocárdica y la función contráctil se pierde definitivamente^{30,75}. En la década de los 70, muchos investigadores focalizaron sus estudios en la reversibilidad de la disfunción sistólica con la reperfusión. En la década de los 80 Rahimtoola, a partir de observaciones de pacientes con un miocardio severamente isquémico e hipocinético pero sin angor (isquemia silente) cuya contractilidad se recuperaba con la reperfusión, introdujo el concepto de hibernación miocárdica⁵². Así pues, se podría definir el miocardio hibernado como una disfunción contráctil que puede permanecer durante largos períodos de tiempo y que es consecuencia de una isquemia mantenida que provoca una disminución de la función sistólica pero no impide la viabilidad celular; con la reperfusión de este tejido isquémico se produce la recuperación de la función sistólica^{11,51,52,76,77}.

El término de hibernación procede de la zoología e implica que la reducción observada en la función contráctil es un proceso regulador y adaptativo con la finalidad de preservar la viabilidad celular^{50-53,55-58}. El concepto de hibernación (a diferencia del aturdimiento) se ha desarrollado casi enteramente en el territorio clínico con menos desarrollo en el campo experimental.

Durante los primeros segundos de aparición de la isquemia la demanda de energía por el territorio hipoperfundido claramente supera la oferta; como un intento para igualar oferta-demanda, la función sistólica disminuye rápidamente lo cual supone un desvío de la energía celular exclusivamente hacia el mantenimiento de la viabilidad. Se llega así a un punto de ajuste entre contracción-perfusión que constituye el principal mecanismo del miocardio hibernado a corto plazo^{78,79}. Durante los primeros 5 minutos de isquemia la concentración miocárdica de creatina fosfato se reduce y existe un exceso de producción de lactato. Sin embargo, si la isquemia se prolonga 60-90 minutos la concentración de creatina fosfato se recupera y la producción de lactato se atenúa coincidiendo con una depresión de la contractilidad regional⁷⁹. Aparentemente, la reducción de la contractilidad en el transcurso de una isquemia moderada mantenida permite la recuperación de las alteraciones metabólicas inducidas por la isquemia.

Aunque la función sistólica basal está reducida, el miocardio isquémico mantiene su capacidad de respuesta a un estímulo inotrópico como la dobutamina; así pues, existe una energía disponible en el miocardio isquémico que no se usa en el mantenimiento de la contracción en condiciones basales pero que permite su incremento con los estímulos inotrópicos⁸⁰.

Los mecanismos responsables para el desarrollo del miocardio hibernado no han sido definitivamente aclarados, debido en parte al poco desarrollo en el campo experimental de este aspecto de la viabilidad miocárdica^{55,81}. Los únicos datos disponibles al respecto hacen referencia a la hibernación a corto plazo (minutos)⁸¹⁻⁸⁶. Se han descrito varias hipótesis:

1) La disminución de la densidad ó de la afinidad por los receptores beta parecen desechadas^{76,77}.

2) Se ha propuesto que la activación de los canales de potasio ATP-dependientes por la isquemia provocarían una reducción del potasio y del calcio intracelular y consecuentemente una reducción de la contractilidad y del consumo de ATP; sin embargo, el bloqueo de estos canales de potasio no alteran la función contráctil por lo que este mecanismo parece poco importante en el desarrollo de la hibernación miocárdica^{76,77}.

3) El aumento de los niveles de adenosina por medio de la inhibición de la adenilato ciclasa, de la inhibición en la liberación endógena de norepinefrina, la disminución de los fosfatos ricos en energía y el aumento del calcio intracelular podrían preservar la viabilidad miocárdica durante la isquemia. Sin embargo se ha demostrado que el papel de la adenosina en la hibernación es dudoso, ya que con adenosina desaminasa (que aumenta el catabolismo de la adenosina) no se alteran los parámetros de metabolismo, viabilidad ó contractilidad⁷⁹.

4) La hibernación también se ha relacionado con una menor respuesta al calcio por el miocardio⁷⁹. Así en cerdos anestesiados, tras 90 minutos de isquemia (momento en el que la producción de lactato ya se ha atenuado y la concentración de creatina fosfato se ha recuperado) la respuesta miocárdica a la

infusión intracoronaria de calcio está disminuída, aunque el porcentaje de aumento de la contractilidad respecto a la situación basal no difiere respecto a los controles por lo que parece que existe una menor capacidad para el desarrollo de la actividad contráctil (más que una menor sensibilidad al calcio)^{76,77}.

Mientras que la hibernación a corto plazo se ha podido estudiar en el campo experimental, la hibernación a largo plazo (semanas ó meses) sólo ha podido valorarse en el contexto de la clínica⁸². En la hibernación a largo plazo tienen lugar cambios morfológicos; así, en biopsias de pacientes con disfunción contráctil crónica que se revirtió tras la revascularización se observa que las miofibrillas están reducidas en número y están desorganizadas, mientras que el contenido en glucógeno intra y extracelular está aumentado. Así pues, a pesar de que el miocardio permanece viable existen varias alteraciones morfológicas por lo que la recuperación contráctil tras la reperfusión puede retrasarse días ó semanas^{82,84}.

Está todavía en debate si la disfunción contráctil crónica en pacientes con cardiopatía isquémica es realmente debida a hibernación ó si es el resultado de episodios repetidos de aturdimiento (isquemia-reperfusión). Bolli ha descrito múltiples situaciones de viabilidad miocárdica en las que el aturdimiento y la hibernación serían los dos extremos pero que rara vez acontecerían individualmente sino que lo habitual sería que ambos coincidieran en un mismo paciente (junto con zonas de necrosis definitiva)^{53,54}. Así por ejemplo, un paciente con una estenosis coronaria severa podría presentar una disfunción contráctil crónica en el miocardio correspondiente (hibernación), pero esta disfunción se favorecería por repetidos aumentos de demanda (ejercicio, emociones...) en una zona con poca oferta de flujo y que provocarían situaciones de mayor isquemia-menor isquemia (aturdimiento) que también contribuirían a la disfunción. Asimismo, en tres estudios recientes en los que se estudió la viabilidad miocárdica mediante tomografía de emisión de positrones, Gerber et al⁸⁷, Conversano et al⁸⁸ y Elsner et al⁸⁹ han observado que algunos de los pacientes con disfunción contráctil que mejoran tras la reperfusión tienen basalmente un

flujo conservado en el miocardio disfuncionante; de estas observaciones concluyen que dicha disfunción es más consecuencia de episodios repetidos de isquemia (aturdimiento) que de una isquemia mantenida (hibernación).

1.2.C.- Situaciones clínicas de aturdimiento e hibernación miocárdica

El aturdimiento y la hibernación miocárdica se han relacionado con múltiples situaciones clínicas en el contexto de la cardiopatía isquémica; como se apuntó previamente no es infrecuente que en un mismo paciente acontezcan simultáneamente ambos fenómenos^{54,87-89}. Revisaremos a continuación las situaciones en las que más habitualmente nos vamos a encontrar aturdimiento e hibernación miocárdica.

Miocardio aturdido

Las situaciones clínicas más frecuentes en las que se ha descrito la presencia de miocardio aturdido son las que se enumeran a continuación; el común denominador de todas ellas es el hecho de que el corazón se expone a un episodio de isquemia transitoria seguida de reperfusión.

1) Aturdimiento miocardio inducido por la isquemia durante la angioplastia coronaria. La angioplastia coronaria es una situación que ofrece múltiples ventajas para el estudio del miocardio aturdido (se dispone del estado basal de la función contráctil, se logra una oclusión coronaria completa controlada, la reperfusión es total, se puede valorar la existencia de circulación colateral...) ⁸⁶. Sin embargo la disfunción sistólica que tiene lugar con el inflado del balón de angioplastia es habitualmente modesta debido a que la oclusión provocada es de poca duración.

2) Angina inestable. La angina inestable representa otra situación donde teóricamente el aturdimiento miocárdico puede tener lugar; se trata de episodios de isquemia reversibles (no llegan a provocar necrosis). Sin embargo la demostración de aturdimiento en este contexto presenta varias dificultades; de un

lado la angina inestable engloba un amplio abanico de situaciones (así por ejemplo, la disfunción sistólica es mínima en una angina de esfuerzo y puede ser severa tras un vasoespasmo prolongado); por otra parte la no valoración simultánea de flujo y función sistólica nos impide en ocasiones distinguir aturdimiento de hibernación (así la existencia de una placa coronaria puede causar episodios transitorios de isquemia más severa pero también una limitación crónica al flujo por lo que la distinción de si esa disfunción sistólica es por aturdimiento ó por hibernación sólo la daría una valoración simultánea del flujo); finalmente hay pocos estudios de monitorización continua de la función sistólica durante los episodios de angina inestable. Por todo ello la existencia de miocardio aturdido en la angina inestable es un fenómeno no definitivamente resuelto⁵³.

3) Angina variante. Si bien esta patología es una situación fisiopatológicamente apropiada para el aturdimiento, la disfunción que se detecta tras un episodio de vasoespasmo es ligera y rápidamente transitoria. Ello es debido como en el caso de la angioplastia a que los episodios suelen ser cortos e insuficientes para el desarrollo de una disfunción importante⁵³.

4) Infarto agudo de miocardio rápidamente reperfundido. Tras un infarto agudo de miocardio que logra ser reperfundido durante las primeras dos horas (mediante trombolisis ó angioplastia) tiene lugar una disfunción regional predominantemente subendocárdica con abundante tejido viable subepicárdico. En diferentes estudios se ha comprobado una recuperación en mayor ó menor medida de la contractilidad en la zona disfuncionante; si bien la velocidad de dicha recuperación varía en los diversos trabajos publicados, parece claro que al menos una parte de dicha recuperación es tardía (al menos tras las primeras semanas e incluso meses del infarto agudo)^{59,82,90}. Dado que en la mayoría de estudios no se dispone de análisis secuenciales de la circulación coronaria queda por confirmar si la lenta recuperación sistólica es consecuencia sólo del fenómeno de aturdimiento ó bien si la resolución espontánea de la estenosis residual puede favorecer dicha recuperación⁵³.

5) Aturdimiento miocárdico con la isquemia inducida por el esfuerzo. Si bien en pacientes con cardiopatía isquémica tanto durante el esfuerzo como durante la isquemia provocada (mediante la infusión de dobutamina por ejemplo) tiene lugar una disfunción contráctil regional, dicha disfunción suele ser ligera y rápidamente reversible por lo que el fenómeno de aturdimiento es en general poco importante en esta patología⁵³.

6) Aturdimiento miocárdico tras cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. Esta es una de las situaciones donde el aturdimiento miocárdico (como consecuencia del clampaje y reperfusión aórtica) es más evidente y ha sido más consistentemente demostrado. Tras este tipo de intervenciones se ha observado una disfunción contráctil que puede afectar al músculo cardíaco en su totalidad; dado que habitualmente no se produce necrosis, el fenómeno que puede explicar esta disfunción es el aturdimiento. Debido al riesgo de estos pacientes y a la extensión que puede llegar a alcanzar, ésta sería una de las situaciones en las que una nueva intervención terapéutica ó preventiva sobre el miocardio aturdido sería más eficaz⁵³.

7) Tras trasplante cardíaco. El mecanismo sería el mismo que el descrito en el punto anterior. Como ocurre con la cirugía cardíaca la magnitud del problema puede en ocasiones enmascararse por el uso masivo de fármacos inotrópicos⁵³.

Miocardio hibernado

Las situaciones en las que se ha descrito la presencia de miocardio hibernado son en parte las mismas en las que se ha descrito el miocardio aturdido; dado el diferente significado y manejo de estos fenómenos (en el caso de la hibernación se requiere la revascularización para obtener mejoría⁹¹⁻⁹⁷) es indispensable en lo posible diferenciarlos, para lo cual se hace necesario el estudio simultáneo de función sistólica y flujo miocárdico.

1) Angina inestable. Se han descrito casos de pacientes con angina inestable, sin antecedentes de infarto y con anomalías en la función sistólica basal. La presencia de hibernación miocárdica puede estar relacionada con dicho fenómeno.

2) Tras un infarto agudo de miocardio. El infarto agudo de miocardio se asocia con frecuencia a enfermedad multivaso; es frecuente la persistencia (a pesar de tratamiento trombolítico) de una estenosis residual en la arteria responsable del infarto; se detectan con frecuencia disfunciones sistólicas lejanas a la zona del infarto; la revascularización de las zonas infartadas ó lejanas al infarto con viabilidad demostrada se sigue de recuperación contráctil de las mismas. Estas y otras muchas evidencias confirman la existencia de miocardio hibernado en el postinfarto^{51,52,93,95}.

3) Angor estable. Muchos pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable presentan clínica de angor de esfuerzo y disfunción sistólica regional (incluso fuera de los episodios anginosos). La mejoría de dicha disfunción con la revascularización constituye una evidencia de miocardio hibernado^{51,52,94,97}.

4) Insuficiencia cardíaca secundaria a cardiopatía isquémica crónica; "miocardiopatía isquémica". En torno a dicha denominación se ha agrupado a pacientes tanto con cardiopatía isquémica conocida (antecedentes de infarto, ondas Q patológicas, angina...) como pacientes que debutan con insuficiencia cardíaca (sin antecedentes claros de infarto, con electrocardiogramas en ocasiones poco demostrativos de necrosis ó isquemia) que tienen en común la presencia de un síndrome de insuficiencia cardíaca y defectos de perfusión miocárdica. A diferencia de los pacientes con miocardiopatía dilatada estos pacientes pueden en ocasiones (si existe miocardio hibernado) mejorar tras la revascularización lo cual puede favorecer el pronóstico^{94,97}.

5) Pacientes que debutan con muerte súbita. Determinados pacientes en el contexto de isquemia clínica ó bien sin pródromos debutan con arritmias ventriculares malignas. En el caso de existir una zona miocárdica isquémica, su revascularización puede dar estabilidad eléctrica y mejorar la función sistólica global^{51,52}.

1.2.D.- Implicaciones e importancia clínica de la viabilidad miocárdica

Tras un infarto agudo de miocardio los principales marcadores pronóstico están en relación con la depresión de la función sistólica resultante del mismo. Así se ha demostrado en diversos estudios que aquellos pacientes con un mayor tamaño del infarto⁹⁹, una menor fracción de eyección^{96,97,100-102} y un mayor volumen telesistólico presentan una mayor mortalidad que aquellos con una menor afectación de su función sistólica regional ó global. Como hemos apuntado previamente, la existencia de miocardio viable tras un infarto agudo de miocardio implica una potencial recuperación de la función sistólica y por lo tanto una alteración del pronóstico de estos pacientes^{93,95}.

Los pacientes con un mayor número de eventos postinfarto son aquellos con una mayor depresión sistólica; es por lo tanto en este subgrupo de pacientes donde la recuperación de parte del miocardio disfuncionante puede aportar más beneficios. Así el estudio CASS ("Coronary Artery Surgery Study") no demostró diferencias significativas en cuanto a mortalidad global entre los pacientes con cardiopatía isquémica tratados con tratamiento médico ó quirúrgico^{96,103}; sin embargo Passamani et al¹⁰⁴ estudiando la evolución en los diferentes subgrupos en función de la severidad de las lesiones coronarias y de la depresión de la función sistólica demostraron que aquellos pacientes con enfermedad de tres vasos y fracción de eyección menor del 50% mostraban una mayor supervivencia con tratamiento de revascularización quirúrgica que con tratamiento médico. Alderman et al⁹⁶ obtuvieron unos resultados parecidos y observaron que el beneficio del tratamiento de revascularización coronaria era tanto mayor cuanto menor es la fracción de eyección; en este grupo el beneficio del tratamiento quirúrgico fue más importante en los pacientes con una fracción de eyección menor del 26%. Una limitación para el análisis de estos resultados es que en los mismos no se estudió la existencia ó no de viabilidad miocárdica por lo que no se puede derivar de estos trabajos que sólo en aquellos pacientes revascularizados y con miocardio viable la supervivencia sea mayor.

Cohn et al observaron una mayor supervivencia en los pacientes en los que la zona disfuncionante respondía a la dobutamina (mejoraban su fracción de eyección en más de un 10% respecto a la situación basal); con el seguimiento a largo plazo observaron mejoría de la fracción de eyección sólo en los pacientes revascularizados y con miocardio viable¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

En estudios en los que la viabilidad miocárdica se analizó mediante tomografía de emisión de positrones tanto Maddahi et al⁹⁸ como Di Carli et al^{6,93} observaron una menor mortalidad en los pacientes postinfarto en los que se detectaba miocardio viable y eran sometidos a revascularización quirúrgica. Así pues, parece cada vez más evidente que son aquellos pacientes postinfarto con depresión de la función sistólica y especialmente si se detecta viabilidad miocárdica los que más se van a beneficiar de la revascularización.

Un dato a considerar actualmente es el elevado número de pacientes con cardiopatía isquémica crónica muy avanzada e insuficiencia cardíaca terminal; una de las pocas posibilidades terapéuticas en estos casos lo constituye el trasplante cardíaco. El hallazgo de una cantidad suficiente de miocardio viable podría evitar el trasplante y desviar el tratamiento hacia la revascularización coronaria. Así, tanto Luu et al¹⁰⁸ como Louie et al¹⁰⁹ han observado que esta posibilidad terapéutica ha reducido de forma significativa la demanda de trasplante cardíaco.

Finalmente un grupo de pacientes a analizar lo constituyen aquellos con miocardio viable pero no revascularizados; tanto Di Carli et al⁹³ como Yoshida et al⁹⁹ han observado que el hallazgo de viabilidad miocárdica con tomografía de emisión de positrones y la no revascularización de estos pacientes implica una mayor tasa de eventos y de mortalidad postinfarto. Asimismo Sicari et al¹¹⁰ han observado que la presencia de viabilidad (identificada con la respuesta a dosis bajas de dobutamina) es un buen predictor de angina inestable. Este hecho puede relacionarse con un mayor número de muertes súbitas, reinfartos y arritmias malignas como consecuencia de la isquemia en este grupo de pacientes.

Si bien las implicaciones clínicas y pronósticas del miocardio hibernado (potencialmente salvable mediante revascularización) son múltiples, los datos que aporta la literatura en cuanto a la relación entre el pronóstico postinfarto y aturdimiento miocárdico son escasos. Ello posiblemente está en relación con el hecho de que la cantidad de miocardio recuperable con la revascularización es mayor que el que se recupera espontáneamente tras el aturdimiento. Es en todo caso fundamental la distinción (estudiando flujo coronario y función sistólica simultáneamente) entre miocardio aturdido e hibernado, ya que el manejo del primero no requiere ninguna intervención terapéutica (si bien están en experimentación diversos fármacos como los antioxidantes que podrían disminuir el daño por reperfusión) mientras que en el segundo caso se hace necesaria la revascularización^{53,54}.

1.2.E.- Técnicas utilizadas en el estudio de la viabilidad miocárdica

La distinción entre miocardio viable y no viable en pacientes con cardiopatía isquémica y disfunción ventricular izquierda es un tema de creciente relevancia clínica en la era actual de la revascularización miocárdica. Debido a que la mejoría de la función sistólica tras la revascularización se asocia a una mejoría en el pronóstico^{6,93,98}, los procedimientos diagnósticos capaces de identificar las disfunciones reversibles pueden aportar al clínico una información importante. Así pues, la distinción entre miocardio necrótico y recuperable tiene múltiples implicaciones, especialmente en aquellos pacientes en los que se consideran terapias intervencionistas.

Un primer problema que se plantea a la hora de valorar la fiabilidad de las diferentes técnicas diagnósticas es la de la definición de miocardio viable; mientras que en muchos de los trabajos publicados se acepta como valor más fiable de viabilidad la mejoría de la disfunción tras la revascularización⁵⁰⁻⁵⁵, otros autores consideran este objetivo demasiado exigente basándose en la observación de que la revascularización del miocardio viable puede mejorar

significativamente el pronóstico sin suponer un gran incremento en la función sistólica basal. Así aceptan como viable aquel miocardio "capaz de mantenerse vivo"⁵⁶⁻⁵⁸; la revascularización de ese miocardio, aunque en ocasiones demasiado afectado estructuralmente como para suponer una mejoría en la función sistólica basal, puede suponer un beneficio a los pacientes mediante una atenuación del proceso de remodelación, una mayor estabilidad eléctrica e incluso una mejoría de la contractilidad en respuesta al esfuerzo⁵⁶⁻⁵⁸. La discrepancia en cuanto al valor de referencia de miocardio viable es un punto a considerar en el análisis de los diferentes trabajos publicados valorando la fiabilidad de diferentes técnicas diagnósticas.

En el pasado se utilizó a la permeabilidad coronaria y la existencia de una contractilidad conservada como índice de viabilidad⁵⁰; sin embargo, la observación de pacientes con oclusión total pero con miocardio viable mantenido gracias a circulación colateral, pacientes con arteria abierta pero con un miocardio necrótico (por una reperfusión excesivamente tardía) y de casos con disfunción sistólica importante pero recuperable tras la revascularización hacen descartar a estos parámetros como índices fiables de viabilidad.

Por otra parte la valoración del electrocardiograma de superficie es también poco útil en el análisis de viabilidad; si bien los infartos no Q se relacionan con disfunciones menos severas y más fácilmente recuperables^{21,22} y se ha observado (Bodenheimer et al¹¹¹) menor viabilidad y mayor fibrosis en el miocardio de pacientes con infarto con Q, la existencia ó no de ondas Q en el electrocardiograma es un índice poco específico en la detección de miocardio viable.

El electrocardiograma con el esfuerzo se ha analizado por su posible relación con la viabilidad miocárdica. La existencia de isquemia (clínica ó electrocardiográfica) durante el esfuerzo es un índice de alta especificidad pero baja sensibilidad en la detección de miocardio viable¹¹²⁻¹¹⁴. Es por ello que últimamente los objetivos se han centrado en el comportamiento del segmento ST en derivaciones con onda Q durante el esfuerzo. Los resultados son variables; así, mientras unos autores han

detectado mayor viabilidad en los pacientes con elevación del ST con el esfuerzo¹¹⁵⁻¹¹⁸, otros grupos han obtenido resultados opuestos^{112,113}. La explicación a la disparidad de resultados puede deberse a los diferentes grupos de estudio (los primeros excluyeron a pacientes con elevación basal del ST, se estudiaron más tarde y se utilizó como índice de viabilidad la existencia de actividad metabólica mientras que los segundos incluyeron a pacientes con disfunción basal importante, con elevación basal del ST, se estudiaron precozmente postinfarto y se definió la viabilidad como la respuesta a un estímulo inotrópico)¹¹⁹.

Otro parámetro que se ha utilizado en el estudio de la viabilidad miocárdica es la magnitud de la disfunción¹²⁰; si bien los diferentes trabajos publicados han demostrado que la probabilidad de existencia de miocardio recuperable con la revascularización es mucho mayor en el caso de las disfunciones poco severas, son los pacientes con disfunción sistólica importante los más beneficiados en el caso de poder recuperar parte del miocardio acinético. Es por ello que este índice es de poca utilidad en la práctica clínica ya que es en los pacientes con disfunción sistólica importante en los que se deben realizar los máximos esfuerzos en la detección de miocardio viable^{50,111,121,122}.

Técnicas ampliamente utilizadas para la detección de viabilidad miocárdica son las referentes al análisis de la respuesta de la disfunción regional basal (con ecocardiografía ó ventriculografía) a estímulos del tipo de nitroglicerina^{21,123-125}, pausa postextrasistólica¹²⁶, ejercicio ó fármacos inotrópicos (fundamentalmente la infusión de dosis bajas de dobutamina)¹²⁷. La demostración de mejoría de la disfunción a estos estímulos se ha demostrado altamente predictora de mejoría de la misma tras la revascularización.

Finalmente, las técnicas que valoran el estado de la microcirculación coronaria, la integridad de la membrana y el metabolismo celular se han demostrado altamente predictivas de viabilidad. Dentro de estas técnicas se incluyen la ecocardiografía de contraste^{128,129} (la detección de contraste mediante ecocardiografía en la zona disfuncionante tras una

inyección intracoronaria es indicativo de una microcirculación conservada en dicha zona y de alta probabilidad de miocardio viable), la gammagrafía isotópica de perfusión miocárdica¹³⁰⁻¹³⁶ y la tomografía de emisión de positrones¹³⁷⁻¹⁴⁵.

De las técnicas mencionadas las más utilizadas en la actualidad y las que se han demostrado más valiosas en la predicción de viabilidad miocárdica son la respuesta a la dobutamina, la gammagrafía isotópica y la tomografía de emisión de positrones. Realizaremos por ello a continuación una revisión más detallada de estos tres procedimientos.

1.2.F.- Respuesta a la dobutamina de la zona disfuncionante como índice de viabilidad miocárdica

La dobutamina es una catecolamina sintética que se ha administrado habitualmente de forma intravenosa en pacientes con insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico y shock séptico. Actúa sobre los receptores alfa 1, beta 1 y beta 2. A dosis bajas el efecto predominante es aumentar la contractilidad miocárdica. Con dosis más elevadas se ponen en marcha las propiedades cronotrópicas del fármaco. Debido a la acción inotrópica a dosis bajas se utiliza este fármaco para el diagnóstico de miocardio viable mientras que las dosis altas (con acción cronotrópica e inotrópica) se utilizan para desencadenar y diagnosticar la isquemia miocárdica. La hemivida plasmática en pacientes es de 2 a 3 minutos por lo que el efecto máximo tiene lugar en 10 minutos⁵⁰.

Protocolos de estudio de viabilidad miocárdica con dobutamina

Se han diseñado diferentes protocolos con la ecocardiografía-dobutamina; nos centraremos en aquellos empleados para el análisis de viabilidad. En general se realiza una valoración de la contractilidad segmentaria en condiciones basales y se asigna una puntuación en función de que los segmentos analizados estén acinéticos (puntuación 3), hipocinéticos (puntuación 2), normales (puntuación 1) ó

discinéticos (puntuación 4); se calcula asimismo una media de la contractilidad de todos los segmentos visualizados. A continuación se inicia una perfusión de dobutamina en varios escalones (5 y 10 $\mu\text{gr}/\text{Kg}/\text{min}$ es lo más frecuente en períodos de 3 minutos cada uno si bien también se han utilizado escalones intermedios de 2,5 y 7,5 $\mu\text{gr}/\text{Kg}/\text{min}$). En cada escalón y al final de la perfusión se realiza una valoración de la contractilidad segmentaria y la mayoría de trabajos utilizan como índice de respuesta positiva la mejoría de la contractilidad (aumento de la motilidad parietal y del engrosamiento endocárdico) en dos ó más segmentos adyacentes (paso de acinético a hipocinético ó normal; paso de hipocinético a normal; paso de discinético a hipocinético ó normal). Las dosis a las que con mayor frecuencia se detecta respuesta positiva son entre 5 y 10 $\mu\text{gr}/\text{Kg}/\text{min}$ ^{50,146-148}.

Si bien la sistemática más frecuentemente empleada es la descrita, recientemente Afridi et al¹⁴⁹ han propuesto que al igual que en los estudios de isquemia, en el estudio de viabilidad se debe llegar a dosis máximas (40 $\mu\text{gr}/\text{Kg}/\text{min}$). Así en su estudio observaron que la existencia de una respuesta bifásica (mejoría inicial seguida de empeoramiento posterior) era el mejor predictor de recuperación tras la revascularización; se necesitan en ocasiones para provocar dicha respuesta dosis superiores a las empleadas en el análisis de viabilidad. Si bien la existencia de respuesta bifásica es altamente específica de miocardio viable (especificidad en torno al 90%) su sensibilidad es baja (alrededor del 60%); en trabajos recientes se detectó repuesta bifásica en menos del 20% de pacientes. Así pues, si bien la detección de mejoría-empeoramiento es altamente indicativa de viabilidad, la poca frecuencia con la que se detecta dicho fenómeno y la fiabilidad que han demostrado los criterios clásicos hacen que estos últimos mantengan su vigencia en el estudio de la existencia de miocardio viable^{145,148,150-156}.

Si bien la ecocardiografía-dobutamina permite una valoración continuada de la respuesta miocárdica al fármaco, nos informa tanto de la motilidad parietal como del engrosamiento endocárdico, es accesible, sencilla y fácilmente repetible¹²¹, presenta como principales problemas el análisis subjetivo de los casos y la dificultad de la mala ventana ecocardiográfica en

determinados pacientes^{145,154}. Ello está haciendo que se avance hacia técnicas que permitan una mejor calidad de imagen (ecocardiografía transesofágica, ventriculografía de contraste, resonancia magnética nuclear) y hacia métodos de análisis cuantitativo de la contractilidad regional.

Determinantes de la respuesta regional a dosis bajas de dobutamina tras un infarto agudo de miocardio

Al analizar la existencia de viabilidad miocárdica tras un infarto agudo de miocardio mediante el estudio de la respuesta a la dobutamina hemos de considerar cuales son los principales determinantes de dicha respuesta:

1) Severidad de la disfunción regional. La zona que de una manera más significativa contribuye al engrosamiento miocárdico en sístole es la subendocárdica. Así, en los casos en los que la necrosis afecte a más de un 20-30% del tercio interno del miocardio (correspondiente al subendocardio que a su vez es la zona más pobremente irrigada) se observará en reposo una importante depresión de la función sistólica. Si la disfunción no es muy severa (del 20% ó menos) debido a la capacidad de respuesta del miocardio restante se va a apreciar mejoría con la perfusión de dobutamina y probablemente una mejoría tras la revascularización^{56,58,80,157,158}. En casos de disfunciones más severas (20-60% de la pared) es posible demostrar mejoría con la dobutamina que seguramente no se traducirá en mejoría postrevascularización (por gran afectación de la zona subendocárdica)¹⁵⁸⁻¹⁶²; la revascularización de estos pacientes si bien puede que no se acompañe de una mejoría de la contractilidad en reposo, puede facilitar la respuesta de dicho miocardio al estrés (emociones, ejercicio...), puede aportar estabilidad eléctrica, frenar el proceso de remodelación, disminuir la incidencia de angina...^{56,58} En disfunciones muy severas la respuesta a la dobutamina es nula ó muy pequeña¹⁵⁸⁻¹⁶².

2) Estenosis coronaria residual. Junto a la severidad de la disfunción y en íntima relación con ella constituyen los principales determinantes de la respuesta a la dobutamina tras un infarto^{56,58}. Así, aquellas zonas con abundante miocardio

viable (afectación inferior al 20% de la pared miocárdica) y sin estenosis significativa en la arteria correspondiente van a presentar mejoría contráctil mantenida hasta dosis altas (ante un consumo de oxígeno aumentado la aportación de nutrientes no está limitada). Sin embargo, la existencia de una estenosis coronaria significativa en dicha arteria puede provocar una isquemia relativa¹⁶³⁻¹⁶⁶ (no hay un equilibrio entre la demanda miocárdica aumentada y el aporte de nutrientes limitado por la estenosis coronaria); podría encuadrarse en este contexto la "respuesta bifásica": con dosis muy bajas puede detectarse mejoría contráctil pero al aumentar los requerimientos (dosis más altas) se produce un empeoramiento por isquemia¹⁴⁹. Cuando la disfunción es muy severa y como habíamos dicho previamente, la probabilidad de respuesta a la dobutamina es muy baja debido a la gran alteración estructural miocárdica. Quedan finalmente una escala de casos intermedios en los que el balance entre la severidad basal de la disfunción, el aumento de demanda provocado por la dobutamina y la estenosis coronaria residual van a determinar el tipo de respuesta^{56,58}.

La utilización de dosis bajas de dobutamina para la detección del miocardio hibernado se basa en la hipótesis de que el aumento en el consumo de oxígeno provocado por el estímulo inotrópico no induce isquemia independientemente del estado de la arteria; sin embargo, no existen en la literatura datos concluyentes sobre el efecto de una estenosis residual severa en la respuesta a dosis bajas de dobutamina.

3) Otros factores que pueden alterar la respuesta a dosis bajas de dobutamina para el estudio de viabilidad son: el tratamiento betabloqueante¹⁵⁷ (debido a las características previamente descritas de la dobutamina, puede provocar la existencia de respuestas falsamente negativas), la circulación colateral^{21-27,167-168} (en caso de oclusión coronaria total puede permitir el mantenimiento de la viabilidad miocárdica y por tanto de la capacidad de respuesta a la dobutamina), el anclaje por zonas vecinas ó "tethering"^{56,58} (que puede provocar una retención por zonas severamente disfuncionantes ó un arrastre pasivo por zonas hipercinéticas).

Utilidad de la respuesta a la dobutamina en la detección del miocardio aturdido

Los datos experimentales demostraron que el miocardio aturdido mantenía una reserva contráctil a la estimulación inotrópica con catecolaminas³¹. La aplicación de la estimulación inotrópica en la detección del miocardio aturdido fue inicialmente descrita en clínica por Pierard et al¹⁴¹; estudiaron a 17 pacientes que habían sufrido un primer infarto anterior con dosis bajas de dobutamina (10 μ gr/Kg/min) y tomografía de emisión de positrones observando una concordancia entre ambas técnicas del 79% en la detección del miocardio viable.

Posteriormente han aparecido pocos estudios en la literatura que evalúen el papel de la ecocardiografía-dobutamina para predecir la recuperación sistólica. Smart et al¹⁶⁰ estudiaron a 63 pacientes en la primera semana tras un infarto tratado con trombolíticos; se emplearon tres escalones en las dosis de dobutamina (4-12-40 μ gr/Kg/min). La sensibilidad de la mejoría con la dobutamina en detectar recuperación espontánea fue del 86% con dosis bajas y del 36% con dosis máximas (posiblemente como consecuencia del desarrollo de isquemia con las dosis altas). En este trabajo los predictores independientes de recuperación fueron la respuesta a la dobutamina y la existencia de un infarto no Q.

Sanchis et al¹⁶² estudiaron a 47 pacientes con un primer infarto tratado con trombolíticos y no complicado. La recuperación espontánea de la disfunción regional fue mayor en los pacientes con infarto pequeño y con respuesta a la dobutamina. Mediante análisis multivariado el predictor independiente de recuperación contráctil espontánea (en la sexta semana) fue la existencia de respuesta a la dobutamina en la primera semana postinfarto. La presencia de una estenosis coronaria residual significativa no afectó negativamente a la recuperación espontánea del miocardio disfuncionante.

Existen pocos estudios que comparen la ecocardiografía-dobutamina con otras técnicas en la detección de aturdimiento. Como hemos comentado previamente Pierard et al¹⁴¹ encontraron

una buena concordancia con la tomografía de emisión de positrones.

Los resultados obtenidos en los trabajos comentados previamente y en otros sugieren que la recuperación espontánea de la disfunción regional se relaciona con infartos pequeños y que la ecocardiografía-dobutamina es una técnica de utilidad para la detección del miocardio aturdido^{158-162,169}. Una limitación de algunos de los trabajos realizados en el estudio de la ecocardiografía-dobutamina como predictor de aturdimiento miocárdico es la no valoración del flujo miocárdico; la definición estricta de miocardio aturdido requiere disfunción sistólica recuperable pero con flujo conservado^{53,54}. Es por ello posible que en determinados pacientes incluidos en las series presentadas se asocien aturdimiento e hibernación (con limitación del flujo regional); este factor, si bien no disminuye la sensibilidad (la mayoría de pacientes que recuperan espontáneamente su función responden inicialmente a la dobutamina), puede disminuir la especificidad de la ecocardiografía-dobutamina en la detección del miocardio aturdido (determinados pacientes que mejoran con dosis bajas de dobutamina puede que no mejoren espontáneamente ya que para ello requerirían una revascularización miocárdica)⁸⁷. Afridi et al proponen que una mejoría mantenida con dobutamina hasta dosis máximas indica la ausencia de isquemia inducible y por lo tanto obviaría la necesidad de valorar el flujo ó de revascularizar¹⁴⁹.

Utilidad de la respuesta a la dobutamina en la detección del miocardio hibernado

Hay pruebas crecientes de que el miocardio hibernado muestra reserva contráctil como respuesta a la estimulación inotrópica^{51,52,77}. Esto se documentó inicialmente en el laboratorio de hemodinámica^{126,127} y recientemente se ha acumulado evidencia adicional empleando la ecocardiografía-dobutamina¹⁷⁰⁻¹⁷⁶. Con esta última técnica la sensibilidad para la identificación de la recuperación de la función tras revascularizar oscila entre el 74% y el 88% y la especificidad entre el 73% y el 87%¹⁷⁷. La sensibilidad en los segmentos acinéticos parece ligeramente más baja que en los segmentos

hipocinéticos (69% frente a 88%)¹⁷⁷. Comentaremos brevemente los estudios más significativos publicados en la valoración del miocardio hibernado mediante la respuesta a la dobutamina de la disfunción regional.

Cohn et al al¹⁰⁵ y Nesto et al¹⁰⁶ observaron que aquellos pacientes con respuesta positiva a la epinefrina ó a la potenciación postextrasistólica en la ventriculografía de contraste (aumento de más del 10% de la fracción de eyección) presentaban un mejor pronóstico y una mayor fracción de eyección a los 5 años de seguimiento.

Cigarroa et al¹⁵² estudiaron a 49 pacientes con enfermedad multivaso y depresión de la función sistólica con ecocardiografía-dobutamina a dosis bajas (hasta 20 $\mu\text{gr/Kg/min}$). Observaron mejoría con la dobutamina en el 40% de los segmentos acinéticos pero sólo en el 5% de los discinéticos. La respuesta positiva a la dobutamina mostró un alto valor predictivo positivo (82%) y negativo (86%) en detectar al miocardio recuperable tras la revascularización.

Por su parte La Canna et al¹⁷⁸ estudiaron a 33 pacientes con ecocardiografía-dobutamina (hasta 10 $\mu\text{gr/Kg/min}$) previamente e inmediatamente tras la cirugía (con ecocardiografía epicárdica intraoperatoria). Destaca en su estudio una alta sensibilidad (87%) y especificidad (82%) de la exploración en identificar al miocardio con capacidad de recuperación tras la cirugía. LLama asimismo la atención la rapidez en la recuperación del miocardio hibernado (de los 314 segmentos acinéticos, 183 pasaron a normocinéticos y 15 a hipocinéticos inmediatamente tras la revascularización).

De una manera semejante Perrone-Filardi et al¹⁷⁹ estudiaron a 18 pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable mediante ecocardiografía-dobutamina. Analizando el comportamiento de los segmentos obtuvieron una sensibilidad del 88% y una especificidad del 87% en la detección de los segmentos con contractilidad recuperable tras la revascularización.

Kao et al¹⁸⁰ estudiaron el valor de la ecocardiografía-dobutamina en la detección del miocardio recuperable

precozmente (2 días) tras la realización de angioplastia. El alto valor predictivo positivo (80%) y negativo (89%) en la detección del miocardio recuperable confirma los resultados obtenidos por La Canna et al¹⁷⁸ en pacientes revascularizados mediante cirugía: la fiabilidad de la ecocardiografía-dobutamina en la identificación de los pacientes con miocardio recuperable mediante revascularización coronaria y la rapidez en la recuperación de dicho miocardio.

Los resultados obtenidos previamente se confirman también en pacientes con disfunción sistólica y lesión en la arteria descendente anterior. En una serie de 41 pacientes con dichas características Afridi et al¹⁵⁰ definieron la respuesta a la dobutamina como una mejoría en dos ó más segmentos adyacentes con dosis bajas. Con estas premisas el valor predictivo positivo fue del 100% y el negativo del 86% en la identificación del miocardio recuperable con la revascularización.

Una discusión que se ha planteado es la de las dosis óptimas y el patrón de respuesta que se ha de considerar para identificar con mayor exactitud al miocardio recuperable con la revascularización. Casi la totalidad de los estudios descritos hasta ahora identifican como miocardio viable aquel con capacidad de respuesta (de discinesia a hipo ó normocinesia; de acinesia a hipo ó normocinesia; de hipocinesia a normocinesia) a dosis bajas (5-10 $\mu\text{gr/Kg/min}$) de dobutamina^{58,145-148,150,174-177}. Se han publicado estudios que aconsejan llegar hasta dosis máximas (40 $\mu\text{gr/Kg/min}$) para el estudio de viabilidad, ya que la identificación de una respuesta bifásica en el miocardio disfuncionante (mejoría inicial con empeoramiento a dosis altas) podría identificar con más exactitud al miocardio recuperable que si sólo se utiliza el criterio de mejoría a dosis bajas. En este sentido, Elhendy et al¹⁸¹ en un estudio de 67 pacientes identificaron la respuesta bifásica en el 16% de los segmentos; la prevalencia de defectos reversibles (isquemia) en los estudios isotópicos y el porcentaje de segmentos recuperables con la revascularización fue mayor en este tipo de respuesta que en la respuesta definida como mejoría mantenida con todas las dosis. En este campo, el estudio con mayor impacto

ha sido el de Afridi et al¹⁴⁹; se analizó la respuesta en 20 pacientes a dosis progresivas (hasta 40 $\mu\text{gr/Kg/min}$) de dobutamina. Se observó respuesta bifásica en el 28% de segmentos y este tipo de respuesta mostró el más alto valor predictivo (72%) seguida del empeoramiento (35%) y de la mejoría mantenida (15%) en la identificación del miocardio viable. Las dosis con las que con mayor frecuencia se observó mejoría en la contractilidad (94% de los casos) fue entre 5 y 7,5 $\mu\text{gr/Kg/min}$ mientras que la respuesta bifásica apareció con más frecuencia por encima de los 20 $\mu\text{gr/Kg/min}$.

Así pues, junto con la mejoría a dosis bajas la existencia de empeoramiento a dosis altas (inducción de isquemia) puede identificar con alta exactitud al miocardio hibernado; la relativa baja prevalencia con la que se observa este tipo de respuesta (16 al 28%), el alargamiento que supone en la exploración y la fiabilidad que ha mostrado la respuesta a dosis bajas en estudios previos hacen de este tipo de respuesta un índice altamente específico pero de una sensibilidad y utilidad en la clínica diaria más limitadas que los estudios con dosis bajas únicamente.

Finalmente se ha comparado la fiabilidad de la ecocardiografía-dobutamina con otras técnicas con las que se contaba con mayor experiencia en el estudio de la viabilidad miocárdica. Así, Marzullo et al^{132,182} en un estudio de 14 pacientes observaron una buena concordancia entre la ecocardiografía-dobutamina y los estudios con Talio en la detección del miocardio viable con la revascularización; sin embargo el Tecnecio se mostró menos fiable en la distinción entre el miocardio irrecuperable y el sano irrigado por arterias con estenosis significativas, aunque en los últimos estudios que analizan de un modo cuantitativo la captación de Tecnecio observan con dicho fármaco unos valores predictivos similares a los del Talio ó la dobutamina. Por su parte Le Feuvre et al^{171,175} obtuvieron altos valores predictivos positivos tanto con el Talio (86%) como con la dobutamina (100%) pero bajos valores predictivos negativos (57 y 62% respectivamente) en la identificación del miocardio recuperable en 50 pacientes tras un infarto agudo. Perrone-Filardi et al^{174,179} compararon la fiabilidad de la dobutamina y del Talio (valorando la

redistribución a las 24 horas) en 40 pacientes; si bien existió una alta concordancia en los segmentos hipocinéticos, el Talio identificó como viables a una mayor proporción de segmentos acinéticos que la dobutamina (77% vs 22%); esto se tradujo en un mayor valor predictivo negativo para el Talio (100% vs 65%) pero un mayor valor predictivo positivo para la dobutamina (92% vs 72%); se puede concluir de este último estudio que las técnicas que analizan la viabilidad celular son altamente sensibles pero poco específicas (identifican en ocasiones como viable a un tejido con gran alteración estructural y poca capacidad de recuperación), mientras que con la dobutamina puede ocurrir lo contrario (es altamente específica pero en ocasiones poco sensible: segmentos muy afectados estructuralmente ó con un elevado grado de isquemia puede que no tengan capacidad de respuesta a la dobutamina a pesar de mantener su viabilidad)¹⁷⁷. El estudio de Vanoverschelde et al¹⁷⁶ en 73 pacientes con cardiopatía isquémica crónica y disfunción ventricular confirma el último comentario; la sensibilidad del Talio y la dobutamina fueron similares (77 vs 75%) pero la especificidad de la dobutamina fue mayor (86 vs 56%).

Los resultados obtenidos en la comparación Talio-dobutamina se mantienen al comparar la dobutamina con técnicas altamente sensibles en la detección de viabilidad miocárdica. Así Chan et al¹⁵⁹ estudiaron a 60 pacientes con cardiopatía isquémica crónica mediante tomografía de emisión de positrones y ecocardiografía-dobutamina y detectaron una mayor cantidad de miocardio viable con la primera de las técnicas.

En un análisis de todos los estudios publicados Bax et al¹⁷⁷ han observado que si bien la sensibilidad de las técnicas isotópicas es similar a la de la ecocardiografía-dobutamina la especificidad es mucho mayor con este segundo método por lo que por su mayor disponibilidad para los cardiólogos sería el método de elección para el estudio del miocardio viable.

Un factor limitante en estos estudios lo podría constituir la calidad de la imagen transtorácica. El empleo de la dobutamina con una mayor definición de imágenes puede mejorar los resultados; así Baer et al^{145,154} mediante el empleo de

ecocardiografía transesofágica-dobutamina obtuvo una sensibilidad y especificidad del 92 y 88% en la identificación de miocardio recuperable; el empleo de la tomografía de emisión de positrones en los mismos pacientes aportó una sensibilidad del 96% y una especificidad del 69%. Finalmente, DeFilippi et al¹⁴⁷ compararon la ecocardiografía-dobutamina con otra técnica altamente sensible en la identificación del miocardio viable, la ecografía con contraste; la sensibilidad fue similar (89 vs 94%) pero la especificidad nuevamente fue mayor con la dobutamina (92 vs 67%).

Se deduce de los trabajos presentados que la ecocardiografía-dobutamina es una técnica de semejante ó ligeramente inferior sensibilidad a las otras técnicas pero que aporta una mayor especificidad. Este hecho puede ser una consecuencia de que el miocardio identificado como viable mediante la dobutamina preserva suficientemente su estructura como para mejorar con la revascularización mientras que las otras técnicas comentadas pueden identificar como viables a segmentos muy dañados estructuralmente¹⁷⁷. Por otra parte, la posibilidad de inducir isquemia incluso con dosis bajas de dobutamina (territorios dependientes de arterias con estenosis severas)¹⁸³ ó la poca capacidad de respuesta de segmentos severamente acinéticos¹⁴⁷ pueden contribuir a la menor sensibilidad evidenciada con la dobutamina en algunos de los estudios presentados.

Valor de los estudios isotópicos y de la tomografía de emisión de positrones en el estudio del miocardio viable

Entre las técnicas invasivas y no invasivas, la cardiología nuclear ha alcanzado un lugar prominente en el estudio de la viabilidad miocárdica en pacientes con cardiopatía isquémica; esto es debido a que con estas técnicas podemos obtener información tanto de la integridad de la membrana celular como de la actividad metabólica lo que aporta mayor información que el análisis aislado del flujo coronario ó de la función sistólica^{130,131}. Especialmente el Talio-201 (²⁰¹Tl) debido a que la captación del mismo por el miocardio está en función tanto de una adecuada perfusión como de un transporte activo a

través del sarcolema y a que tiene la capacidad de redistribución (no es captado inicialmente por zonas con flujo limitado pero tras unas horas se produce redistribución del trazador desde otros órganos y si el miocardio hipoperfundido es viable se producirá una captación tardía) se ha convertido en uno de los elementos más empleados en la actualidad para el estudio de la viabilidad miocárdica¹³¹. La principal limitación de este trazador la constituye la baja energía de sus fotones lo cual provoca una rápida atenuación y una mala calidad de la imagen¹⁸³. Esta limitación aumentó el interés por agentes que utilizan el Tecnecio-99 (^{99m}Tc) como el ^{99m}Tc-sestamibi; la captación de este agente depende altamente del flujo coronario, las imágenes obtenidas son de muy alta calidad, es captado por tejido viable incluso inmediatamente tras una oclusión coronaria reperfundida; sin embargo no presenta redistribución. Ello ha hecho que el uso de esta sustancia se haya centrado más en el diagnóstico de isquemia y en el miocardio aturdido¹³¹; su poca capacidad de redistribución parece disminuir la sensibilidad para el diagnóstico de miocardio hibernado^{130-133,136} si bien estudios recientes que utilizan análisis cuantitativo de la captación del trazador dan esperanzas para su uso en la hibernación miocárdica¹⁸⁵.

Como hemos comentado previamente el aturdimiento miocárdico es la consecuencia de una isquemia severa seguida de reperfusión y la disfunción sistólica que ocurre depende tanto del daño producido por la isquemia como del resultante de la reperfusión; se observa con mayor frecuencia en la revascularización precoz de un infarto agudo de miocardio. Por definición se produce un empeoramiento de la contractilidad que puede durar días ó semanas pero con un flujo coronario conservado; existe pues un desajuste de flujo (conservado)-contractilidad (disminuida)^{53,54}. Dado que tanto el flujo como el sarcolema y la actividad mitocondrial (necesarios para mantener la viabilidad celular) están preservados este tejido retiene tanto al ²⁰¹Tl como al ^{99m}Tc-sestamibi por lo que ambos agentes son de utilidad en el diagnóstico del miocardio aturdido. Tanto las investigaciones experimentales como las clínicas han demostrado que la actividad del ^{99m}Tc-sestamibi en la primera

semana tras un infarto tratado con trombolíticos está en relación con la fracción de eyección que presentan los pacientes en las semanas siguientes^{131,136}.

En contraste con el miocardio aturdido en el que hay una depresión sistólica transitoria a pesar de recuperar un flujo normal, en el miocardio hibernado se produce una depresión sistólica mantenida en relación con un menor flujo coronario; esta disfunción sistólica es reversible tras la revascularización; la identificación de estos pacientes es de vital importancia pues se trata de casos con capacidad de mejorar de forma significativa su función sistólica. El ²⁰¹Tl tiene la capacidad para identificar a estos pacientes ya que inicialmente se observará un defecto de perfusión que al obtener una imagen tardía (y gracias a la capacidad de redistribución de este agente) mostrará captación en los territorios viables^{131-134,136}. Se ha analizado la capacidad del ²⁰¹Tl en diferentes protocolos para la detección del miocardio hibernado: a) Ejercicio-redistribución. Permite el diagnóstico de isquemia pero subestima hasta en un 50% al miocardio hibernado. b) Ejercicio-redistribución a las 24 horas. Identifica mejor al miocardio viable; se necesita un análisis cuantitativo, el recuento de centelleos es subóptimo. c) Ejercicio-redistribución-reinyección. Permite tanto el estudio de isquemia como el de viabilidad. Necesita una dosis adicional de radionúclido y un tiempo adicional de rastreo. d) Reposo-redistribución. Identifica con exactitud la viabilidad por análisis cuantitativo y es aplicable a sujetos en estado crítico. No aporta información sobre la isquemia inducida por el ejercicio¹³¹⁻¹³⁶. Los dos últimos protocolos son los más utilizados actualmente y los que han mostrado mayor capacidad predictiva en la recuperación de la función con la revascularización.

El ²⁰¹Tl ha mostrado alta sensibilidad y aceptable especificidad en la predicción de la reversibilidad de la disfunción tras la revascularización; asimismo ha mostrado alta concordancia con los resultados obtenidos con la tomografía de emisión de positrones¹⁷⁷. Cabe destacar como ya se ha comentado previamente que, si bien la concordancia mostrada con la ecocardiografía-dobutamina también es alta, el ²⁰¹Tl ha mostrado valores ligeramente peores en cuanto a la especificidad

y valor predictivo positivo (posiblemente porque se trata de un agente con gran capacidad para la identificación de miocardio viable pero que en ocasiones detecta como tal a un tejido con viabilidad celular pero excesivamente dañado para recuperar la función contráctil tras la revascularización)¹⁷⁷.

Los diferentes estudios realizados sobre la utilidad del ^{99m}Tc -sestamibi para el análisis de la existencia de viabilidad miocárdica parecen indicar que este es un agente cuya captación miocárdica depende tanto de la existencia de viabilidad como de un flujo coronario preservado; así pues es útil en el estudio del miocardio aturdido ó para la detección de isquemia, pero su valor es limitado para diferenciar necrosis irreversible de miocardio severamente isquémico pero viable^{131,136}. Así, Cuocolo et al¹⁸⁶ observaron que un 60% de las regiones identificadas como viables por el ^{201}Tl eran consideradas no viables por el ^{99m}Tc -sestamibi; Dilsizian et al detectaron una infraestimación del 36% de los segmentos del ^{99m}Tc -sestamibi respecto al ^{201}Tl y a la tomografía de emisión de positrones^{121,187}. Finalmente Marzullo et al^{132,182} observaron que este fenómeno ocurría en un 25% de casos. Una limitación en estos trabajos es el uso de análisis cualitativos; así Dilsizian et al¹⁸⁷ cuando analizaron cuantitativamente la captación de ^{99m}Tc -sestamibi observaron que la concordancia con el ^{201}Tl aumentaba desde el 75% al 91%; en el mismo estudio, si se obtenía una imagen de redistribución a las 4 horas, la concordancia pasaba del 75% al 82%. La importancia de utilizar un análisis cuantitativo al emplear el ^{99m}Tc -sestamibi en el estudio de viabilidad ha sido confirmada en un estudio reciente por Maes et al¹⁸⁶; en dicho estudio una captación superior al 50% del trazador mostró un valor predictivo positivo del 82% y negativo del 72%; asimismo la captación de ^{99m}Tc -sestamibi fue significativamente mayor en las zonas con menos fibrosis y con mayor viabilidad identificada por la tomografía de emisión de positrones.

Así pues la cardiología nuclear se muestra como un método de primer orden para la detección del miocardio viable; tanto el ^{201}Tl como el ^{99m}Tc -sestamibi son útiles en el análisis del miocardio aturdido. Si bien el ^{201}Tl se ha mostrado más eficaz en el análisis del miocardio hibernado, la gran calidad de imagen

y la utilización de métodos cuantitativos hacen que el ^{99m}Tc -sestamibi sea un agente cada vez más útil para predecir la mejoría de la contractilidad tras la revascularización.

De las técnicas de imagen actuales, posiblemente la más sensible en la detección del miocardio viable sea la tomografía de emisión de positrones (TEP)¹³⁹⁻¹⁴³. Esta técnica analiza de una parte el flujo miocárdico (habitualmente con amoníaco marcado con ^{13}N : $^{13}\text{NH}_3$) y el metabolismo celular (con desoxiglucosa marcada con flúor-18: ^{18}FDG). El miocardio disfuncionante será viable si existe actividad metabólica (captación de ^{18}FDG); puede que exista desajuste (captación de ^{18}FDG y poca captación de $^{13}\text{NH}_3$); esto es indicativo de miocardio con restricción de flujo pero viable (hibernado). Si tras un proceso de isquemia-reperfusión nos encontramos con ajuste entre ambos elementos sugiere miocardio aturdido. Finalmente si la actividad metabólica está muy reducida sugiere necrosis irreversible^{139-146,188-190}.

Tillisch et al¹⁴⁰ utilizaron la TEP (tomografía de emisión de positrones) para predecir la mejoría de la contractilidad tras la revascularización quirúrgica en 17 pacientes con disfunción ventricular de origen isquémico; la existencia de captación normal de ^{18}FDG y disfunción sistólica mostró un valor predictivo positivo del 85% y negativo del 92% para identificar a los pacientes con disfunción reversible.

La TEP ha mostrado una aceptable concordancia en la identificación del miocardio viable con las otras técnicas. Así, Pierard et al¹⁴¹ observaron una concordancia del 79% entre la TEP y la ecocardiografía-dobutamina para la detección del miocardio aturdido. Asimismo, los valores han sido similares entre ambas técnicas para la identificación del miocardio hibernado, si bien la gran sensibilidad de la TEP (detectando viabilidad en segmentos muy dañados estructuralmente) ha hecho en ocasiones obtener valores predictivos positivos ligeramente inferiores con esta técnica¹⁷⁷.

La concordancia de resultados entre la TEP y el talio ha sido alta (en torno al 80-90%)¹³⁸. Sin embargo, los valores de concordancia TEP- ^{99m}Tc -sestamibi han sido inferiores

(alrededor del 70%); debido a la escasa capacidad de redistribución del ^{99m}Tc -sestamibi se produce una infraestimación del miocardio hibernado¹³⁷. La utilización de métodos cuantitativos (como en los trabajos de Dilsizian et al¹⁸⁷ y de Maes et al¹⁸⁶) han aumentado significativamente la concordancia de ambas técnicas.

Diversos agentes se están sumando al análisis de viabilidad miocárdica mediante TEP; así, para el análisis del metabolismo celular Gropler et al⁸³ sustituyeron a la ^{18}F FDG por el ^{11}C -acetato y obtuvieron unos valores predictivos ligeramente superiores, especialmente en las regiones más acinéticas. Por su parte, Hata et al¹⁸⁹ analizaron la captación de ^{11}C -acetato con dosis bajas de dobutamina; se detectó una buena correlación entre dicha captación y el porcentaje de mejoría de la disfunción con la revascularización.

Así pues, la TEP se muestra como una técnica altamente fiable (de referencia para muchos autores) en la identificación del miocardio viable. Algunas de sus limitaciones son el elevado coste, la poca accesibilidad en nuestro medio, se requiere otro método (ecocardiografía, ventriculografía) que analice la contractilidad de los segmentos disfuncionantes y su elevada sensibilidad provoca en ocasiones una disminución de la especificidad y del valor predictivo positivo (puede identificar como recuperables a células que mantienen su viabilidad pero que han sufrido un daño estructural excesivo para recuperarse con la revascularización).

1.3.- VOLUMENES VENTRICULARES. REMODELACION VENTRICULAR POSTINFARTO

El papel del infarto de miocardio como causa de insuficiencia cardíaca crónica es bien conocido. Sin embargo, ésta se ha interpretado como la consecuencia directa de un único fenómeno: la pérdida de miocardio viable. Recientemente se ha podido comprobar que el infarto de miocardio produce cambios en la estructura de todo el ventrículo que determinan la evolución de la función ventricular. Estos cambios se deben a la capacidad que tiene el corazón de modificar su tamaño, su forma y su masa en respuesta a alteraciones crónicas de las condiciones de carga, y a este proceso de alteración del volumen y/o masa de la cavidad ventricular, no atribuibles a cambio agudos en la presión de distensión, se le conoce como remodelado ventricular^{34,191-196}.

El remodelado no indica necesariamente la existencia de un proceso patológico. Así, es completamente normal el remodelado que sufren ambos ventrículos durante el período neonatal precoz ó los cambios de masa y el tamaño de las cavidades que acontecen en la época de crecimiento. Pero además de este patrón de crecimiento normal, pueden observarse alteraciones en la masa ventricular cuando un proceso patológico impone un aumento crónico en la carga³⁴. Este proceso de remodelado ventricular tiene lugar en tres situaciones. En primer lugar, en las sobrecargas de presión como la estenosis aórtica ó la hipertensión arterial que provocan una hipertrofia concéntrica. En segundo lugar, en las sobrecargas de volumen como la insuficiencia aórtica que conducen a la denominada hipertrofia excéntrica. En tercer lugar, en el postinfarto de miocardio en el que la pérdida de una parte de la masa ventricular origina inmediatamente alteraciones en la tensión de la pared y en la topografía ventricular tanto en la zona infartada como en el miocardio viable. Estos cambios incluyen la expansión del infarto y la hipertrofia del músculo no infartado³⁴.

La importancia clínica del remodelado ventricular postinfarto estriba en su relación con complicaciones clínicas,

tanto tempranas como tardías, tales como la ruptura cardíaca, la formación de aneurismas y la dilatación ventricular progresiva. Si se tiene en cuenta que en la cardiopatía isquémica los principales marcadores pronóstico son la función ventricular y los volúmenes ventriculares, cabe esperar que cualquier intervención que contribuya a mejorarlos ó detener su deterioro tendrá un efecto favorable sobre la supervivencia de los pacientes con dicha enfermedad¹⁹⁷⁻¹⁹⁹.

A continuación revisaremos inicialmente las bases anatomopatológicas del remodelado ventricular postinfarto, analizaremos las dos fases descritas en el proceso de remodelación (expansión del infarto y dilatación del territorio no infartado) y el curso evolutivo de las mismas, se estudiará el papel del tamaño del infarto y de la estenosis coronaria residual en la arteria responsable del infarto sobre la dilatación ventricular. Finalmente comentaremos la efectividad de diferentes maniobras en la atenuación del remodelado.

1.3.A.- Bases anatomo-patológicas de la remodelación ventricular postinfarto

El remodelado ventricular postinfarto es el resultado de la interacción entre el miocardio ventricular necrótico y el miocardio viable. Para estudiarlo es preciso analizar los cambios que se producen en ambos territorios. En la zona de necrosis el proceso predominante es la expansión, y para comprender dicho fenómeno es necesario conocer como se produce la cicatrización. En el miocardio viable el fenómeno fundamental es la hipertrofia adaptativa^{34,191-193}.

Los cambios morfológicos iniciales en el territorio infartado sólo son visibles con el microscopio electrónico e incluyen la deplección de glucógeno, el edema celular y mitocondrial, la relajación de las miofibrillas y la marginación de la cromatina nuclear. La presencia de densidades amorfas mitocondriales y de alteraciones en el sarcolema son indicativos de daño irreversible. Las células endoteliales de los capilares también se edematizan. Con el microscopio óptico pueden

observarse a las tres horas grupos de miocitos necrosados rodeados de células viables. Se produce así la necrosis de coagulación típica de infartos transmurales no reperfundidos precozmente. En la zona subendocárdica de infartos antiguos puede observarse un ribete de células viables; asimismo, en las zonas vecinas al tejido sano se detectan zonas de necrosis en bandas de contracción^{33,34,200-202}.

Durante la primera semana se produce un infiltrado inflamatorio con predominio de polimorfonucleares. Durante la segunda semana aparecen macrófagos que fagocitan el tejido necrótico y a los polimorfonucleares favoreciendo el adelgazamiento de la pared. El esqueleto de colágeno y reticulina superviviente constituye el armazón sobre el que se produce el proceso de reparación. Al final de la segunda semana se inicia la formación de tejido de granulación que progresa desde los bordes del infarto hacia dentro y en la tercera semana los fibroblastos proliferan e inician el depósito de colágeno extracelular. En el curso de las siguientes semanas la cicatriz se hace menos celular y vascular para convertirse en más densa y rica en colágeno. Alrededor de la sexta semana la zona de infarto se ha convertido en una firme cicatriz de tejido conectivo. Macroscópicamente se observa una zona blanca, dura y adelgazada en la pared ventricular^{33,34,200-202}.

En los modelos animales se ha demostrado que la reperfusión durante los primeros 60-90 minutos de oclusión en el corazón del cerdo (sin circulación colateral) ó durante las primeras 3-6 horas en el corazón del perro (con abundante circulación colateral) puede salvar una masa más ó menos importante de tejido miocárdico de localización subepicárdica.

Como se ha comentado con anterioridad, la lesión histológica típica en los infartos con reperfusión es la necrosis en bandas de contracción. Estas son la manifestación morfológica de la hipercontracción debido al alto contenido en calcio de los miocitos reperfundidos. Con el microscopio electrónico se observa un apelonamiento de las bandas Z y desestructuración de los miofilamentos^{33,34,82,83}.

La reperfusión provoca de forma casi inmediata un edema osmótico con un aumento de hasta el 35% del contenido miocárdico de agua. Este edema contribuye a aumentar el espesor de la pared ventricular y a modificar la consistencia y las propiedades físicas de la zona infartada. Se ha comentado que los antiinflamatorios disminuyen este edema y consecuentemente facilitan la expansión de la zona infartada, no siendo por lo tanto aconsejable dicho tratamiento en la fase aguda del infarto^{34,200-202}.

Si la reperfusión se produce más tardíamente, una vez que las células endoteliales ya se han dañado, se produce una hemorragia miocárdica y necrosis de coagulación. Se ha observado que dicha hemorragia suele ser pequeña y habitualmente de localización subendocárdica afectando a miocitos dañados irreversiblemente; es por lo tanto improbable que la hemorragia favorezca la extensión de la necrosis^{34,200,201}.

El restablecimiento del flujo puede favorecer el proceso de cicatrización. En los infartos reperfundidos se observa la proliferación de fibroblastos a los pocos días (a diferencia de los no reperfundidos en los que se inicia en el día 12 postinfarto). Aunque los efectos físicos de la reperfusión sobre la zona del infarto (edema, hemorragia y necrosis en bandas de contracción) son evidentes, los efectos sobre la cicatrización están menos claros^{33,34,195}.

1.3.B.- Expansión del infarto

Antes de la resorción del tejido necrótico y durante la misma, cuando aún no se ha producido el depósito masivo de colágeno, la región infartada puede elongarse y adelgazarse. Este proceso fue definido en 1978 por Hutchins y Buckley²⁰³ como "expansión del infarto" y definido como dilatación aguda y adelgazamiento del área del infarto no explicada por necrosis miocárdica adicional (a diferencia de la "extensión del infarto"). Se observó que este fenómeno era más frecuente en los infartos transmurales extensos que en los subendocárdicos. Estudios

posteriores han demostrado que el aumento de la longitud telediastólica del segmento infartado ya está presente en las primeras horas de evolución alcanzándose en las primeras 24 horas el 75% del total²⁰⁴⁻²⁰⁸.

En la actualidad el término expansión del infarto se refiere al adelgazamiento y la dilatación de un infarto agudo de miocardio que ocurre en las primeras horas ó días de evolución y que conduce a la dilatación cardíaca precoz. Estos cambios estructurales precoces en la zona infartada se acompañan de cambios menos importantes en el grosor de la pared y en el radio de curvatura en otras regiones del ventrículo izquierdo, incluso alejadas del infarto^{34,204-208}.

La incidencia de este fenómeno es alta; una expansión moderada ó severa se observa aproximadamente en un 30-50% de los infartos anteriores transmurales, mientras que algún grado de expansión se observa hasta en el 70% de los casos fallecidos en los primeros 30 días tras un infarto³⁴. Diversos estudios han correlacionado un mayor grado de expansión con aquellos infartos de tamaño más extenso y de localización anterior¹⁹¹⁻¹⁹⁴.

Anatomopatológicamente, el principal mecanismo causante del adelgazamiento que se observa en la zona del infarto y en las zonas alejadas del mismo es la realineación de los miocitos de tal forma que grupos de células musculares se deslizan y se separan sin romperse. Los miocitos, que habitualmente se orientan perpendiculares a la superficie endocárdica, se disponen formando un ángulo más agudo y casi paralelos al endocardio. En la zona del infarto aumenta la densidad celular por el estiramiento de los miocitos y por la pérdida de capilares y de tejido extracelular^{195,200,201}. La causa del movimiento lateral de las células no es conocida; la isquemia y el aumento de la presión de llenado podrían alterar la matriz de colágeno y favorecer esta redistribución³⁴.

Como se ha comentado previamente, el principal factor que influye en la expansión es el tamaño del infarto. Es asimismo muy importante el grado de transmuralidad del mismo; así en perros, con amplia circulación colateral, la necrosis no suele ser transmural y la expansión del infarto es muy poco

frecuente^{20,204-206}. El hecho de que la reperfusión precoz salve tejido miocárdico es uno de los mecanismos por los que disminuye la incidencia y el grado de expansión^{40,46,209,210}. Por otra parte, la localización anterior ó anteroapical de la necrosis también es un factor que favorece la expansión^{191-195,211}. Aunque estos suelen ser infartos más extensos, el hecho de que en esta zona la pared sea más delgada contribuye a la dilatación. Se ha comentado que la administración de corticoides y de antiinflamatorios no esteroideos podría favorecer la expansión al disminuir el edema celular. Finalmente las condiciones hemodinámicas pueden actuar sobre este proceso; así la hipertensión arterial puede favorecer el adelgazamiento y la expansión de la zona infartada mientras que fármacos que disminuyan la precarga y la postcarga pueden disminuirlas^{34,191-195}.

1.3.C.- Cambios en la zona no infartada

La pérdida de miocitos que se produce en la zona del infarto conlleva un aumento de la tensión que deben soportar los miocitos supervivientes, tanto mayor cuanto mayor sea la extensión de la necrosis. Si se produce expansión del infarto, a este aumento de tensión se une el causado por el aumento del radio de curvatura de la pared ventricular^{34,191-195}; según la ley de Laplace la tensión en la pared de una cavidad es directamente proporcional a la diferencia de presión entre el interior y el exterior de la misma y al radio de curvatura de la pared e inversamente proporcional al espesor de la misma:

$$\text{Tensión} = \text{Presión} \times \text{Radio} / 2 \times \text{Espesor}$$

El aumento de tensión de la pared produce inicialmente su elongación y adelgazamiento debido al deslizamiento y a la realineación de los miocitos. Asimismo, el aumento de la tensión induce el desarrollo de hipertrofia que al aumentar el espesor de la pared tiende a normalizar la tensión de forma compensadora. El aumento de la masa ventricular producido por la hipertrofia nunca llega a compensar la pérdida de miocitos causada por el infarto. Como en el adulto los miocitos son incapaces de

dividirse, la hipertrofia consiste exclusivamente en un aumento de volumen de los miocitos ya existentes, junto con un incremento menor del colágeno (fibrosis reactiva) y del volumen vascular. La hipertrofia adaptativa puede llegar a un equilibrio ó aumentar progresivamente^{34,191-193}. En infartos muy extensos y con expansión de la cicatriz el incremento del radio de curvatura puede generar un aumento de la tensión que no se puede compensar de forma adecuada, provocando una dilatación y un aumento de la tensión progresivas en un círculo autoalimentado.

El mecanismo por el cual un aumento de tensión induce la aparición de hipertrofia no es bien conocido si bien parece que el miocito responde a diferentes estímulos mediante la expresión de genes que generan proteínas características del corazón embrionario y que habitualmente no se expresan en el corazón adulto. De esta manera el miocito realiza modificaciones cuantitativas y cualitativas de su composición que provocan un remodelado celular y funcional. Los cambios cuantitativos hacen referencia al aumento de la expresión génica responsable del aumento del número de sarcómeros, de mitocondrias, de la superficie del sarcolema y de determinadas proteínas (como los canales del calcio) en los miocitos hipertróficos, y la disminución de la expresión de otros genes, como los que codifican la calcio-ATPasa del retículo sarcoplásmico ó, probablemente, los receptores beta-1. Entre los cambios cualitativos, se produce la expresión de isoformas fetales de la miosina, de distintas ATPasas y de otros enzimas. Estos cambios cuantitativos y cualitativos se acompañan de modificaciones fisiológicas; se produce una disminución de la velocidad máxima de acortamiento; la relajación también se enlentece. Las modificaciones en la expresión génica alcanzan a otras células; así los fibroblastos aumentan la producción de colágeno que contribuye al aumento de grosor de la pared y altera las propiedades diastólicas. La angiogénesis que acompaña a la hipertrofia adaptativa suele ser insuficiente³⁴.

Aparte de las modificaciones en grosor ó en diámetro que el territorio no infartado presenta de forma compensatoria ó como consecuencia del aumento de carga y volumen, diversos estudios han demostrado que la contractilidad de las zonas lejanas a la

que ha sufrido el infarto agudo puede estar alterada^{205,212} (a diferencia de lo que clásicamente se definía como hipercontractilidad compensatoria). Así Ahrens et al²⁰⁵ estudiaron mediante análisis cuantitativo de la ventriculografía de contraste la extensión de la disfunción en 84 pacientes que habían sufrido un infarto agudo; se observó que la zona disfuncionante (contractilidad inferior a -1 DE/cuerda) era superior a lo esperado según la localización de la oclusión coronaria en el 52% de infartos anteriores y en el 22% de los inferiores; la hipocinesia severa (menos de -2 DE/cuerda) se extendía más allá del territorio dependiente de la arteria responsable en el 33% de infartos anteriores y en el 9% de los inferiores. Por otra parte Kramer et al²¹² estudiaron mediante resonancia magnética la fracción de acortamiento de las diferentes regiones del ventrículo izquierdo en 28 pacientes durante la primera semana tras un infarto anterior; observaron que la contractilidad de todas las áreas analizadas (incluidas la inferior y la lateral, no infartadas) era significativamente menor que la de un grupo control normal. Los mecanismos con los que se ha relacionado esta depresión de la contractilidad en la zona no infartada incluyen alteraciones en la reserva coronaria, aumentos en la carga que han de soportar estos segmentos y arrastre mecánico por la zona infartada.

1.3.D.- Curso evolutivo del proceso de remodelación

El proceso de dilatación ventricular postinfarto ha sido clásicamente dividido en dos fases; inicialmente se produce el fenómeno de elongación y dilatación del territorio infartado sin extensión de la necrosis (expansión del infarto)²⁰³ y posteriormente acontece la dilatación del territorio no infartado^{204,213}. El límite temporal de cada una de estas fases, el curso clínico de las mismas y la proporción de pacientes que se ven afectados no han sido claramente definidos.

Ito et al²¹⁴ estudiaron a 52 pacientes con un primer infarto anterior reperfundido (demostrado angiográficamente); estudiaron el diámetro y el grosor de los territorios infartado y

no infartado en los días 1, 7, 14 y 28. Observaron dilatación ventricular en un grupo reducido (19%); apreciaron expansión y adelgazamiento de la zona infartada hasta el día 7, mientras que la zona no infartada no demostró cambios en su grosor y sólo se detectó dilatación de la misma a partir del día 28. Sin embargo, Warren et al²¹⁵ detectaron dilatación ventricular (incremento del volumen telediastólico superior al 20%) desde el día 1 al décimo mes en el 60% de los casos, siendo el principal determinante de dicha dilatación la localización anterior del infarto.

El principal determinante de la dilatación ventricular y de su evolución tras un infarto agudo de miocardio lo constituye en la mayoría de los estudios el tamaño del infarto^{207,208,216}. Así, Chareonthaitawee et al²¹⁷, en un grupo reducido de 16 pacientes no tratados con IECA en los que determinaron el tamaño del infarto mediante gammagrafía isotópica, observaron una correlación directa entre el volumen telediastólico y el volumen telesistólico con la extensión de la necrosis, siendo mucho mejor la correlación en el caso del volumen telesistólico y tras varios meses postinfarto. El aumento progresivo del volumen telesistólico fue mayor en los casos con infartos más extensos; no se aporta en este estudio la correlación entre el incremento progresivo del volumen telediastólico y el tamaño del infarto.

Mckay et al²⁰⁶ estudiaron la evolución de los volúmenes ventriculares desde el primer día a la segunda semana en 30 pacientes tratados con agentes trombolíticos. Se observó que el incremento del volumen ventricular presentaba correlación directa con el tamaño del infarto valorado angiográficamente. La dilatación del territorio no infartado fue incluso mayor que la del infartado (13% vs 19%). No se detectaron cambios en el grosor de la zona no infartada.

Gaudron et al²¹¹ en un estudio de 70 pacientes con un primer infarto de miocardio detectaron una dilatación limitada (no progresó más allá del primer mes) en el 26% de los pacientes, mientras que en el 20% de los casos la dilatación progresó hasta 3 años después del episodio agudo; el principal predictor de dilatación ventricular progresiva fue la existencia de un infarto

anterior extenso; la no permeabilidad de la arteria responsable del infarto también contribuyó en menor medida a esta dilatación ventricular progresiva. El estudio de los volúmenes se realizó mediante ventriculografía isotópica en el cuarto día, cuarta semana, seis meses, dieciocho meses y tercer año postinfarto. Los pacientes con dilatación progresiva ya presentaban en el día 4 unos volúmenes mayores que los pacientes con dilatación limitada y sin dilatación; el principal aumento de los volúmenes ventriculares se produjo entre el cuarto día y la cuarta semana.

En un estudio de 57 pacientes con un primer infarto de miocardio en el que no se controló la medicación administrada, Picard et al²⁰⁴ detectaron expansión del infarto (dilatación ya en el tercer día) en el 12% de los casos; estos pacientes presentaron además dilatación progresiva hasta el tercer mes. El resto de pacientes no presentó en la exploración inicial dilatación ventricular; sin embargo, el 33% (19 casos) del total del grupo presentó dilatación progresiva de los volúmenes ventriculares sin tener dilatación inicial. En este estudio, el principal determinante de la existencia tanto de dilatación inicial (expansión) como progresiva de los volúmenes ventriculares fue la presencia de un infarto anterior extenso.

Como más tarde se comentará, uno de los factores que puede alterar el curso de la remodelación ventricular postinfarto es la administración de fármacos IECA; diversos estudios han demostrado que dicha terapéutica es capaz de atenuar la dilatación ventricular y aumentar la supervivencia especialmente en aquellos pacientes con infarto extenso y con depresión de la función sistólica²¹⁸⁻²²². La mayoría de estudios citados hasta ahora coinciden en que la presencia de un infarto anterior extenso es el principal determinante tanto de la dilatación ventricular precoz como de la progresiva, sin embargo no tuvieron en cuenta el control en la administración de fármacos IECA a los pacientes, lo cual podría alterar en cierto modo los resultados. El estudio CATS ("Captopril and Thrombolysis Study")²²³ randomizó a 298 pacientes con un primer infarto anterior todos ellos tratados inicialmente con estreptoquinasa a tratamiento con captopril ó placebo administrados desde el primer día; se estudiaron mediante ecocardiografía los

volúmenes ventriculares en los días 1, 3, 90 y tras 1 año. Los pacientes con infarto pequeño no mostraron en ningún momento dilatación ventricular; los infartos extensos por su parte presentaron dilatación ventricular importante y precoz (la mayoría de pacientes que se dilataron lo hicieron en los primeros días); finalmente los pacientes con infartos de tamaño intermedio presentaron una menor dilatación que los infartos extensos pero con una tendencia más progresiva. El tratamiento con IECA no afectó en cuanto a reducir la probabilidad de dilatación ventricular progresiva a los infartos pequeños (muy pocos se dilatan con ó sin IECA) ni a los más extensos (presentan tendencia a una dilatación muy importante y precoz que no parece reducirse a pesar de una administración precoz de los fármacos IECA). Sin embargo, en el caso de infartos de tamaño intermedio (con tendencia a una dilatación progresiva) los IECA disminuyeron significativamente la probabilidad de aumento de los volúmenes ventriculares.

De todo lo expuesto respecto al curso de la dilatación ventricular postinfarto, parece claro que: a) es un fenómeno frecuente (afecta en torno al 40% de los casos, desde el 20 al 65% según las series). (b) Afecta inicialmente al territorio infartado (expansión del infarto; ocurre predominantemente en la primera semana postinfarto) y posteriormente al no infartado (remodelación; puede prolongarse durante varios meses). (c) La dilatación ventricular precoz va íntimamente ligada al tamaño del infarto; es mucho más frecuente en pacientes con infartos extensos y de localización anterior. (d) Existe un grupo de pacientes en los que la dilatación ventricular continúa una vez finalizado el proceso de cicatrización del infarto. Los determinantes de dicho proceso no han sido claramente definidos. (e) Los fármacos IECA atenúan el proceso de remodelación.

Por otra parte, debido al diseño de la mayoría de estudios previos, algunos puntos no han sido definitivamente aclarados en el proceso de remodelación ventricular: (a) el límite temporal entre las fases de expansión inicial y dilatación posterior así como la contribución de cada una de estas fases al proceso de dilatación ventricular. (b) En la mayoría de estudios previos el tratamiento con IECA no ha sido controlado por lo que la

modificación que sobre el curso de ambas fases ejercen dichos fármacos podría distorsionar algunos de los resultados obtenidos. (c) El papel que ejercen la existencia de oclusión ó de una lesión significativa en la arteria responsable del infarto sobre la dilatación ventricular. (d) La relación entre el proceso de remodelación ventricular y la recuperación (espontánea ó post-revascularización) de la disfunción regional.

1.3.E.- Implicaciones clínicas de la dilatación ventricular postinfarto

El proceso de remodelación ventricular afecta de manera decisiva al curso clínico de los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio. La complicación más frecuente es la insuficiencia cardíaca, sin embargo también se encuentran íntimamente relacionadas con el mismo la ruptura cardíaca y la formación de aneurismas ventriculares³⁴.

La ruptura cardíaca presenta una incidencia en las necropsias de pacientes que han sufrido un IAM en torno al 17%. Está íntimamente relacionada (tanto la ruptura de pared libre como del septo interventricular) con el proceso de la expansión del infarto; el adelgazamiento y la dilatación de la zona infartada supone un aumento de tensión sobre la pared miocárdica que facilita su ruptura con un pico de incidencia en el quinto día postinfarto. Así pues, la prevención precoz del remodelado ventricular podría disminuir la frecuencia de este tipo de complicaciones mecánicas³⁴.

El desarrollo de aneurismas ventriculares se observa en torno al 8-15% de pacientes postinfarto; va también íntimamente ligado al proceso de expansión del infarto y como ésta, es precoz, afecta sobre todo a infartos anteriores y apicales extensos con oclusión de la arteria descendente anterior y con pobre circulación colateral³⁴.

La insuficiencia cardíaca constituye por último la manifestación más frecuente e importante del remodelado ventricular postinfarto. Un 25% de los pacientes que han sufrido un infarto transmural presentan en los primeros días clínica de

insuficiencia cardíaca desde leve-moderada (el 85% de los cuales la superan) hasta el estado de shock cardiogénico (que puede llegar a provocar una mortalidad de hasta el 80%)³⁴. Tras la fase aguda tiene lugar una hipertrofia adaptativa del miocardio sano (dilatación ventricular con mantenimiento del grosor de las paredes) que facilita la estabilización clínica de los pacientes. Este proceso puede detenerse ó seguir progresivamente hasta el desarrollo de insuficiencia cardíaca crónica^{191,193,194}. El mecanismo de fracaso de esta hipertrofia adaptativa está en relación con el límite impuesto por el máximo volumen que pueden alcanzar los miocitos, con alteraciones en la función diastólica ventricular, con la fibrosis miocárdica, con la pérdida de miocitos y con el fracaso de los mecanismos neurohormonales compensadores. A estos factores pueden contribuir la insuficiencia mitral secundaria a la dilatación ventricular y las arritmias auriculares y ventriculares. La tasa de aparición de insuficiencia cardíaca tras un primer infarto de miocardio oscila en torno al 2% anual durante los 10 años siguientes; una vez que se desarrolla la insuficiencia cardíaca el pronóstico es malo, con una tasa de mortalidad en torno al 50% en los 5 años siguientes³⁴.

1.3.F.- Posibilidades terapéuticas en el remodelado ventricular postinfarto

- Reducción del tamaño del infarto

El principal medio para reducir la remodelación ventricular postinfarto es la reducción del tamaño del infarto. De una parte, la reducción en el número de miocitos perdidos va a suponer que la sobrecarga impuesta al resto de miocitos sea menor. Por otra parte, la reducción del tamaño del infarto se acompaña de la preservación de una capa de células subepicárdicas viables; esta capa podría limitar el proceso de expansión^{34,191-195}. Finalmente tanto la expansión del infarto como la dilatación ventricular posterior del territorio no infartado son proporcionales a la magnitud de la necrosis; de esta forma los infartos pequeños y sobre todo los no transmurales se acompañan de una muy escasa dilatación precoz ó tardía, mientras que los

grandes infartos (fundamentalmente los de localización anterior) provocan una dilatación ventricular precoz importante que puede seguirse de una mayor dilatación progresiva en los meses ó años tras el infarto agudo^{20,204-207,217}. Diversos estudios confirman estas observaciones; así por ejemplo, Gaudron et al²¹¹ demostraron en un análisis multivariado que el tamaño del infarto era el mejor predictor de dilatación ventricular en los meses siguientes (la localización anterior del infarto y la existencia de una arteria responsable no permeable también fueron predictores aunque con menos fuerza de remodelación ventricular); McKay et al²⁰⁶ observaron una estrecha correlación entre el tamaño del infarto y la dilatación ventricular durante las semanas siguientes al evento agudo; finalmente Chareonthaitawee et al²¹⁷ observaron que esta correlación entre el tamaño del infarto y los volúmenes ventriculares es incluso mejor con el paso del tiempo tras el infarto agudo.

Si bien es evidente la relación entre el tamaño del infarto con el proceso de remodelación son pocos los medios de los que se disponen para reducir la magnitud de la zona infartada. La nitroglicerina^{34,191} y los beta bloqueantes²²² se han relacionado con este objetivo pero los resultados no son definitivos. Un fenómeno que se ha relacionado con una menor incidencia de infarto y si éste acontece, con un menor tamaño del mismo es el preconditionamiento^{224,225}; este proceso hace referencia a que los insultos isquémicos repetidos sobre el miocardio provocan un mayor acúmulo de ATP con lo cual los episodios isquémicos posteriores se toleran mejor y si se produce la oclusión coronaria el infarto resultante es de menor tamaño. El mecanismo fisiopatológico del preconditionamiento se ha estudiado con clampajes de unos minutos de arterias coronarias antes de la cirugía cardíaca; en los pacientes en los que se realizaban estas oclusiones temporales el contenido de ATP miocárdico era mucho mayor que si estas oclusiones no se producían. En la clínica se observa el fenómeno del preconditionamiento en la mejor tolerancia al esfuerzo tras un episodio de angina ó en un mayor retraso en la aparición de angina tras oclusiones coronarias sucesivas con un balón de angioplastia.

Sin embargo, la única opción terapéutica capaz de limitar de forma dramática el tamaño del infarto es la reperfusión precoz^{40,46,209,210}. Los estudios experimentales han demostrado que la ventana de tiempo durante la que la reperfusión salva una cantidad apreciable de miocardio es menor de 2 horas a menos que exista circulación colateral nativa importante^{11,24,25}. La reperfusión precoz consigue limitar de forma apreciable el tamaño de la necrosis en un cierto número de pacientes; estos pacientes son fundamentalmente aquellos en los que la reperfusión se consigue muy precozmente^{24,25} ó bien los que presentan cierta protección en la zona en riesgo ya sea por una circulación colateral bien desarrollada ó por un fenómeno de preconditionamiento^{224,225}. La atenuación en la dilatación ventricular postinfarto mediante reperfusión tras estas primeras horas es menos evidente y probablemente utilizando mecanismos diferentes que se comentarán más adelante.

- Disminución de la tensión parietal

La disminución de la tensión de la pared, además de su potencial papel en la reducción del tamaño del infarto por la disminución de la demanda de oxígeno, parece relacionarse con una atenuación tanto de la expansión del infarto como de la dilatación posterior. De los diferentes agentes que pueden disminuir la tensión parietal, son los beta bloqueantes²²², la nitroglicerina^{34,191} y sobre todo los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA)^{218-221,226} los que más se han relacionado con un efecto favorable sobre la dilatación ventricular postinfarto.

Un efecto favorable aunque no definitivamente demostrado de los betabloqueantes intravenosos en la fase aguda es la reducción del tamaño del infarto por disminución del consumo de oxígeno²²². La disminución de la actividad simpática en el miocardio viable y de la tensión arterial son otros mecanismos por los que estos fármacos atenúan la expansión del infarto. El tratamiento con carvedilol²²⁷ se ha relacionado recientemente con una menor dilatación ventricular postinfarto.

La nitroglicerina intravenosa^{34,191}, al reducir la precarga y la postcarga, también podría disminuir el tamaño del infarto.

También se ha apuntado en diferentes estudios un efecto de atenuación sobre la expansión del infarto tanto mayor cuanto más pronto se inicia el tratamiento.

Los fármacos IECA son de reconocida eficacia en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Mejoran los parámetros hemodinámicos a corto y largo plazo, mejoran los síntomas y reducen la mortalidad y la dilatación cardíaca^{218-222,226}. Existen evidencias tanto experimentales como clínicas de su efecto beneficioso en la prevención de la dilatación cardíaca postinfarto. En estudios animales se ha observado que la administración de IECA tras un infarto atenúa la dilatación ventricular; uno de los mecanismos implicados en este efecto parece ser la reducción de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo; por otra parte estos fármacos modifican la hemodinámica intrarrenal, la distribución del volumen sanguíneo, la estimulación neurohormonal y tienen efectos tróficos directos sobre los miocitos y sobre los componentes vasculares del corazón; todo ello contribuye en una acción beneficiosa sobre la estructura y la función ventricular^{218,220,222,226}.

En estudios clínicos en humanos, los fármacos IECA han demostrado ser efectivos en la prevención de la remodelación ventricular tras el infarto agudo. En vista de que la adición de estos fármacos logra una reducción de la mortalidad en los meses siguientes al infarto agudo y que en este mismo período estos fármacos logran atenuar el proceso de dilatación ventricular se ha pensado que el efecto beneficioso sobre la mortalidad que ejercen estos fármacos derivaría de su efecto sobre los volúmenes ventriculares^{218,220,222}. Así, en un subgrupo de 301 pacientes con seguimiento ecocardiográfico de los volúmenes del estudio SOLVD ("Studies of left ventricular dysfunction") en el que se administró aleatoriamente placebo ó enalapril a pacientes con insuficiencia cardíaca, se observó que aquellos pacientes tratados con enalapril no presentaron dilatación ventricular; este hecho podría contribuir a la menor mortalidad que presentaron los pacientes tratados con enalapril en la totalidad del estudio SOLVD²²⁶.

Los estudios realizados con IECA tras el infarto agudo pueden dividirse en aquellos en los que se seleccionó sólo a pacientes con alto riesgo para presentar eventos cardiovasculares (baja fracción de eyección, insuficiencia cardíaca...) y aquellos en los que los fármacos IECA se administraron de forma generalizada²²⁶. Los estudios en los que se seleccionó a pacientes de alto riesgo han demostrado la eficacia de estos fármacos en la reducción de la mortalidad y de la aparición de eventos; así el estudio SAVE ("Survival and ventricular enlargement" con 2231 pacientes y un 19% en la reducción del riesgo de eventos)²²⁰, el AIRE ("Acute infarction ramipril efficacy" con 2006 pacientes y un 27% de reducción), el SMILE ("Survival of myocardial infarction long-term evaluation" con 1556 pacientes y un 22% de reducción) y el TRACE ("Trandolapril in patients with reduced left ventricular function after myocardial infarction" con 1749 pacientes y 22% de reducción)²²⁶ son estudios que incluyeron enfermos de riesgo y que demostraron la eficacia de estos fármacos en la prevención de eventos. Sin embargo los estudios en los que se incluyeron a pacientes de forma generalizada (CONSENSUS II, GISSI 3, ISIS 4, Chinese)^{219,226} no lograron una reducción significativa en la aparición de eventos.

El beneficio clínico del tratamiento con IECA en el postinfarto parece derivar de la atenuación en el proceso de remodelación si bien este punto no ha sido definitivamente aclarado; así la disminución de la incidencia de reinfartos observada en los estudios SOLVD y SAVE podría ser un mecanismo coadyuvante en el aumento de la supervivencia^{220,221,226}.

Un punto todavía en discusión es el momento idóneo para la introducción del tratamiento con IECA²²¹; si bien en la mayoría de estudios que han demostrado efectos beneficiosos se inició el tratamiento tras la primera semana del evento agudo, en otros se introdujo en las primeras 24 horas (estudios TRACE y CONSENSUS II)²²⁶. Sin embargo, más que el momento de inicio el factor fundamental parece ser nuevamente el tamaño del infarto; así, mientras que en el estudio CONSENSUS II (con pacientes no seleccionados) no se logró reducción del riesgo²¹⁹, en el estudio

TRACE (pacientes con infartos más extensos) se logró una reducción del riesgo del 24%²²⁶.

En cuanto a la asociación con otros fármacos que se han demostrado beneficiosos en la atenuación del remodelado ventricular, Pfeffer et al²²⁶ (en un subgrupo del SAVE) y Bonarjee et al²²² (en un subgrupo del CONSENSUS II) han demostrado que los fármacos IECA frenan el remodelado ventricular tanto en pacientes con tratamiento betabloqueante como sin él. Finalmente, el estudio CATS²²⁴ ha analizado el impacto del tratamiento con captopril sobre pacientes que han recibido agentes trombolíticos; de este estudio se concluye que la capacidad de los IECA en la atenuación de la dilatación ventricular es escasa sobre los infartos extensos (tienen tendencia a una dilatación importante y precoz, independientemente del tratamiento con IECA) y pequeños (no se dilatan con ó sin tratamiento); son sin embargo los infartos de tamaño intermedio los que muestran una tendencia a la dilatación progresiva que puede detenerse con los fármacos IECA.

Parece pues evidente que la remodelación ventricular es un proceso modificable en parte con los fármacos IECA pero que es aconsejable una selección adecuada de los pacientes a tratar para lograr los máximos beneficios.

- Importancia de la arteria permeable

La recuperación del tejido isquémico mediante el tratamiento con agentes trombolíticos ha supuesto un gran avance en los pacientes con IAM. Como se comentó previamente, la oclusión coronaria aguda conduce a un frente de onda de necrosis desde el endocardio al epicardio; la cantidad de tejido salvado mediante reperfusión es tanto mayor cuanto antes se recupera la permeabilidad coronaria^{31,32,78}; así, Kloner et al demostraron en perros que con la apertura de la oclusión coronaria antes de 6 horas se lograba salvar una banda de células subepicárdicas; en 1980 De Wood et al identificaron a la trombosis aguda de la arteria epicárdica como la causa más usual de IAM^{31,225}; a partir de entonces se difundió ampliamente el tratamiento trombolítico en la fase aguda del IAM observándose como la administración de dichos fármacos en fase aguda reducía

considerablemente la mortalidad especialmente durante las dos horas iniciales. La secuencia fisiopatológica por la que estos fármacos lograban la reducción en la mortalidad debería pasar por la disminución del tamaño del infarto y evitando el deterioro de la función ventricular. Esta secuencia es apoyada por diversos estudios clínicos y experimentales y es tan ampliamente aceptada que se ha convertido en un "paradigma". Un punto clave en este paradigma es que es tiempo-dependiente, es decir, a mayor precocidad en la recuperación de la permeabilidad arterial el beneficio logrado (en reducción del tamaño del infarto, en conservación de la función ventricular y en reducción de la mortalidad) es mayor^{20,204,205,207,208,217}.

Sin embargo están surgiendo nuevas preguntas a este paradigma¹⁹⁵. Así se han realizado observaciones que sugieren que una apertura tardía de la arteria (más allá del límite de las 6-12 horas en las que se lograría salvar el miocardio isquémico) también podría mejorar el pronóstico de los pacientes postinfarto mediante un efecto que podríamos definir como tiempo-independiente^{39,40,43,46,195,228-234}. A continuación revisaremos estas observaciones y se discutirán los mecanismos (diferentes a salvar miocardio isquémico) que pueden contribuir a mejorar el pronóstico con la reperfusión tardía.

Una de las cuestiones que se plantean al paradigma descrito es el que aunque los agentes trombolíticos mejoran claramente la supervivencia, este efecto no se traduce en una espectacular mejora de la función sistólica¹⁹⁵. Así Meinertz et al observaron una mortalidad en un mes del 5,6% en los pacientes tratados con trombolisis frente a un 12,6% en los tratados sólo con heparina; sin embargo, al observar la fracción de eyección 3 semanas tras el infarto no se detectaron diferencias entre ambos grupos¹⁹⁵. Por otra parte, Fortin y Califf^{35,195} estudiaron los datos de diferentes estudios y detectaron sólo una pequeña diferencia en cuanto a fracción de eyección entre los grupos tratados con trombolisis y con placebo que los autores consideraron muy pequeña para explicar el 20% de reducción en la mortalidad que se logró con los agentes trombolíticos. Estas observaciones cuestionan pues la base del paradigma según la cual la

reperusión (más cuanto más precoz) mejora la supervivencia al disminuir el tamaño del infarto y preservar la función sistólica.

Otra observación de interés consiste en la diferente relación fracción de eyección-supervivencia observada antes y después de la era trombolítica. Así, en el estudio TIMI-II (en el que todos los pacientes recibieron trombolisis y en muchos casos se realizó posteriormente revascularización mecánica) se observó en los pacientes con fracción de eyección deprimida (menor del 40%) una mortalidad muy baja (5,3%) cuando este tipo de pacientes en la época pre-trombolítica presentaban una mortalidad en torno al 15-20%^{42,195}. Parece pues inferirse de estas observaciones que el tratamiento trombolítico aporta un mayor beneficio en cuanto a supervivencia del que cabría esperar en función de la modesta mejoría que se logra en la función sistólica.

Otro punto a considerar es la mejoría en cuanto a supervivencia que se ha observado en estudios que logran la reperusión más allá del período en el que se logra salvar al miocardio isquémico de la necrosis. En diferentes estudios se ha observado que la reperusión espontánea de la arteria responsable del infarto (que suele tener lugar muchas horas ó días tras el evento agudo) se traduce en una mejoría en la función sistólica y en una menor dilatación ventricular^{39,40,43,46,192}. Asimismo, el tratamiento trombolítico tardío (desde las 6 a las 24 horas tras el inicio del dolor) también parece reducir la mortalidad; así el estudio LATE randomizó a 5711 pacientes que acudieron tardíamente al hospital a recibir trombolisis ó placebo y se observó una reducción del 26% en la mortalidad en los pacientes tratados con trombolíticos desde las 6 a las 12 horas del inicio del dolor sin diferencias cuando el tratamiento se administró más tardíamente^{195,46}. Parece pues que la permeabilidad tardía (espontánea, con trombolisis ó mediante revascularización mecánica) se relaciona con un mejor pronóstico.

El concepto de que la arteria permeable puede mejorar el pronóstico independientemente de salvar miocardio isquémico ha conducido a lo que se conoce como "hipótesis de la arteria

abierta" para la cual existe un apoyo considerable^{43,44,195}; según esta hipótesis la arteria permeable aporta beneficios clínicos y hemodinámicos tanto tiempo-dependientes como tiempo-independientes. Así en el estudio SAVE²²⁰, la permeabilidad de la arteria responsable del infarto se relacionó con una menor incidencia del objetivo combinado muerte cardiovascular-insuficiencia cardíaca severa-reinfarto-deterioro de la fracción de eyección.

De manera análoga a la relación arteria permeable-supervivencia, se ha observado que la reoclusión arterial tras el infarto agudo se relaciona con peor pronóstico^{45,47-49}. Así, Ohman et al⁴⁸ observaron una mortalidad hospitalaria del 17,2% en los pacientes con la arteria permanentemente obstruida, 11% en aquellos con reperfusión inicial seguida de reoclusión y 4,2% en los pacientes con reperfusión precoz y mantenida. En los pacientes con reoclusión tras la trombolisis la mortalidad fue del 26,7% si no se lograba la reperfusión con angioplastia y del 12% si la revascularización era efectiva.

Se han descrito diferentes mecanismos para explicar los efectos beneficiosos de recuperar la permeabilidad coronaria tardíamente (más allá del período en el que el beneficio fuera el resultado de salvar al miocardio isquémico de la necrosis):

(a) Cicatrización del tejido infartado y prevención del remodelado ventricular. La formación de una cicatriz firme impide la expansión del infarto y el remodelado ventricular. Cuando se restaura el flujo a la zona de necrosis (aunque esta restauración sea tardía) se produce un aumento significativo en el aporte de células inflamatorias^{43,44,192,195}; así se ha observado en experimentación que la administración de fármacos antiinflamatorios esteroidales y no esteroidales durante la fase de formación de la cicatriz provoca una mayor expansión del infarto y una cicatriz más delgada³⁴.

La reperfusión tardía provoca asimismo una hemorragia intramiocárdica, edema celular y necrosis en bandas de contracción inducida por el calcio; todo ello da rigidez a la pared miocárdica y previene de la dilatación^{43,44}.

(b) Prevención de la expansión del infarto y de la remodelación ventricular. El mantenimiento del flujo sanguíneo en el lecho vascular coronario puede aportar firmeza a la zona del infarto y evitar su expansión. Estas observaciones han sido demostradas en estudios experimentales; así se ha observado que la expansión del infarto es mucho mayor en ratas en las que la arteria se mantiene permanentemente ocluída tras un infarto experimental que en aquellas en las que se provoca la reperfusión tardía^{34,43,44,192,195}.

En humanos se han obtenido resultados parecidos. Así Leung²³⁵ et al estudiaron a 58 pacientes con un primer infarto anterior y lesión de la arteria descendente anterior; los pacientes con oclusión arterial y aquellos con lesión significativa (mínimo diámetro luminal inferior a 1,5 mm) mostraron unos volúmenes ventriculares a los 6 meses y al año mayores que los pacientes sin lesión residual significativa; fueron los pacientes con oclusión total los que mostraron mayores volúmenes y aumento porcentual de dichos volúmenes.

Pizzeti et al²³⁴ estudiaron a 73 pacientes con un primer infarto anterior y lesión única en la arteria descendente anterior; dividieron a los pacientes en un grupo IA (lesión no significativa), IB (lesión significativa sin oclusión), IIA (oclusión con angioplastia exitosa) y IIB (oclusión que no se logró reperfundir); los pacientes con oclusión permanente mostraron mayor volumen telesistólico y una tendencia a un mayor volumen telediastólico durante el seguimiento; no existieron diferencias entre los grupos IA y IB (sin y con lesión coronaria significativa).

Warren et al²¹⁵ estudiaron a 36 pacientes con infarto agudo a los que se intentó reperfundir mediante trombolisis (relativamente tardía: 5 ± 1 horas); se valoró el estado de la arteria mediante coronariografía. Se observó que la dilatación ventricular en los pacientes en los que la trombolisis no tuvo éxito fue similar a la de los pacientes en los que se logró la reperfusión.

Hirayama et al²³⁶ estudiaron a 27 pacientes con oclusión coronaria total tras un IAM; los 17 pacientes con flujo colateral no mostraron dilatación ventricular progresiva, mientras que en

los 10 pacientes sin colaterales se observó dilatación tanto del volumen telediastólico como del telesistólico. Un resultado semejante obtuvieron Kodama et al²³⁷ que observaron como el desarrollo de circulación colateral 1 mes postinfarto previno de la dilatación ventricular progresiva.

Nidorf et al²³⁸ estudiaron a 91 pacientes tras un IAM. Dividieron a los pacientes en cuatro grupos: I (obstrucción total sin colaterales), II (obstrucción total con colaterales), III (reperusión precoz) y IV (reperusión tardía). Sólo los pacientes con obstrucción total sin colaterales mostraron dilatación progresiva. La dilatación ventricular mostró como predictores independientes al tamaño del infarto y a la ausencia de flujo anterógrado.

Sanchis et al²³² estudiaron los volúmenes ventriculares de 100 pacientes un mes tras el infarto agudo. El principal determinante de la existencia de dilatación ventricular lo constituyó la severidad de la disfunción regional. En los pacientes con la arteria responsable del infarto permeable no se encontraron diferencias en cuanto a volúmenes entre aquellos con ó sin estenosis residual significativa. Los pacientes con oclusión total sin colaterales mostraron mayores volúmenes telediastólico y telesistólico que aquellos con buena circulación colateral ó con la arteria permeable.

Parece claro de los diferentes estudios publicados que si bien la existencia de una lesión significativa en la arteria responsable del infarto podría contribuir a una mayor dilatación ventricular progresiva, son sobre todo los pacientes con oclusión total y fundamentalmente aquellos casos sin flujo colateral los que muestran mayor tendencia a la dilatación.

(c) Reperusión del miocardio hibernado. Una estenosis importante en la arteria responsable del infarto (sin oclusión) ó la presencia de flujo colateral pueden aportar un flujo sanguíneo suficiente para mantener la viabilidad pero no la contractilidad del territorio afectado. La presencia de un tejido viable (no infartado) puede mejorar el pronóstico al reducir la dilatación ventricular, impedir la formación de aneurismas y aportar estabilidad eléctrica. Diversos estudios han demostrado que la

restauración, incluso muy tardía, del flujo sanguíneo en la arteria responsable del infarto puede provocar la recuperación de la función sistólica en el miocardio crónica y severamente isquémico pero viable^{151,52,76,77}. Este mecanismo constituye pues otro ejemplo por los que la permeabilidad coronaria (aunque muy tardía) puede aportar un beneficio clínico considerable.

(d) Aumento de la estabilidad eléctrica. La permeabilidad en la arteria responsable del infarto se ha relacionado con una mayor estabilidad eléctrica y una menor incidencia de taquiarritmias; el mecanismo de este efecto beneficioso podría ir ligado a la menor dilatación ventricular. Los corazones dilatados presentan una mayor arritmogenicidad y dispersión de los períodos refractarios. En diferentes estudios se ha observado que aquellos pacientes con la arteria responsable del infarto permeable presentan una menor inducibilidad de taquiarritmias ventriculares, y en el caso de ser implantado un desfibrilador automático el número de descargas es menor en comparación con los pacientes que presentan una arteria cerrada^{34,192,195}.

De lo expuesto hasta ahora respecto a los beneficios de la permeabilidad coronaria se deduce de una parte el gran beneficio que supone una reperfusión precoz (en las primeras 2 horas desde la oclusión coronaria) como consecuencia de evitar la necrosis al miocardio isquémico; la reoclusión después de una reperfusión exitosa empeora el pronóstico por lo que se ha de realizar un esfuerzo (agentes antiplaquetarios, antitrombinas...) para evitarla. De los parámetros de afectación coronaria en fases posteriores a las que es posible salvar miocardio el único que parece claramente relacionado con una menor dilatación ventricular es la falta de flujo anterógrado ó retrógrado hacia la zona infartada (oclusión total sin colaterales).

Las ventajas observadas con una reperfusión no precoz (disminución de la expansión y de la remodelación, estabilidad eléctrica) plantea la posibilidad (no aceptada de un modo unánime por los clínicos) de lograr la permeabilidad coronaria tardía¹³. Dado que el medio de referencia para el estudio de la permeabilidad coronaria es la coronariografía y que dicha técnica realizada de rutina supondría un gasto excesivo se han planteado

técnicas diferentes que informan respecto a la permeabilidad coronaria de manera no invasiva¹⁴ (monitorización del segmento ST¹¹², estudio de las subformas de los isoenzimas CK MM y MB, estudios de perfusión miocárdica isotópica con tecnecio, estudio de los potenciales tardíos, de la variabilidad de la frecuencia...). El objetivo de la aplicación de éstas y otras técnicas sería la identificación de aquellos pacientes en los que la trombolisis no fue exitosa ó en los que se ha producido reoclusión; en estos casos habrá de considerarse la coronariografía y la angioplastia si fuese técnicamente posible.

Pero aunque existen muchas evidencias de que la reperfusión tardía puede aportar beneficios considerables^{39,40,44,209}, estas evidencias no son todavía lo suficientemente fuertes como para realizar cambios radicales en el manejo de los pacientes postinfarto. La aplicación de la estrategia trombolisis-coronariografía prealta-angioplastia en pacientes con oclusión arterial no está exenta de riesgos y supondría un aumento considerable de gastos. Una estrategia aceptable sería la de intentar recuperar la permeabilidad coronaria en aquel grupo de enfermos con más riesgo de dilatación ventricular, insuficiencia cardíaca, inestabilidad eléctrica... (los infartos anteriores extensos); la utilización de esta metódica en todos los pacientes postinfarto requiere de más estudios prospectivos en este terreno que demuestren las ventajas en términos de supervivencia con una aceptable balanza de costes-beneficios^{13,14}.

2.- OBJETIVOS

Se analiza la evolución de la función regional y de los volúmenes ventriculares durante los primeros seis meses tras un infarto agudo de miocardio. Los objetivos concretos del estudio son los siguientes:

2.1.- Función regional. Viabilidad miocárdica postinfarto

1a) Análisis de la reserva contráctil (viabilidad miocárdica) en la primera semana postinfarto. Se estudia la mejoría en la contractilidad que experimenta el territorio infartado al comparar su situación en condiciones basales y en la ventriculografía realizada tras la perfusión de dosis bajas de dobutamina. Se analiza la influencia de la severidad de la disfunción regional y de la estenosis coronaria residual en la arteria responsable del infarto sobre la existencia ó no de reserva contráctil.

1b) Mejoría espontánea de la contractilidad. Se analiza la mejoría espontánea de la contractilidad que presenta el territorio infartado comparando la severidad de la disfunción regional presente en la primera semana y a los 6 meses en los pacientes no revascularizados. Se estudia el papel que ejercen la la estenosis coronaria residual y la reserva contráctil sobre la existencia ó no de mejoría espontánea

1c) Mejoría de la contractilidad tras la revascularización. Se estudia la mejoría de la contractilidad del territorio infartado en el grupo de pacientes revascularizados. Se analiza la fiabilidad de la ventriculografía de contraste con dobutamina en la predicción de mejoría contráctil y la influencia de la reestenosis en la arteria revascularizada.

1d) Estudio de la zona no infartada. Se valora la contractilidad de la zona lejana a la del infarto agudo y su relación con la contractilidad de la zona infartada y con los volúmenes ventriculares. Asimismo se estudia su evolución desde la primera semana al sexto mes postinfarto.

2.2.- Volúmenes ventriculares. Remodelación ventricular postinfarto

2a) Dilatación ventricular precoz. Se analizan los volúmenes ventriculares en la primera semana postinfarto y se valora la influencia de la severidad de la disfunción regional y de la permeabilidad de la arteria responsable del infarto sobre la existencia de dilatación ventricular precoz.

2b) Dilatación ventricular tardía. Se estudia el incremento de los volúmenes ventriculares desde la primera semana al sexto mes postinfarto y se analizan los factores determinantes de dicho incremento.

3.- MATERIAL Y METODOS

3.1.- GRUPO DE ESTUDIO

El grupo de estudio estuvo constituido por 67 pacientes con un primer infarto agudo de miocardio ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos y en el Servicio de Cardiología del Hospital Clínico y Universitario de Valencia desde Octubre de 1994 hasta Julio de 1996. Se recogieron de manera consecutiva aquellos casos que cumplían los criterios de inclusión y que daban su consentimiento.

La edad media de los pacientes fue de 59 ± 11 años (rango 25-77). Fueron varones 53 pacientes (79%) y mujeres 14 (21%). La edad de los varones fue de 57 ± 11 años (rango 25-77) y la de las mujeres 66 ± 5 años (rango 56-72).

3.1.1.- Diagnóstico y características del infarto

El diagnóstico de infarto agudo de miocardio se efectuó por la presencia de un dolor torácico de características anginosas de más de 30 minutos de duración, la existencia de elevación del segmento ST más de 2 mm por encima de la línea basal a 80 ms de distancia del punto J en dos ó más derivaciones contiguas y la elevación de los niveles de creatina fosfoquinasa dos veces por encima de los valores normales para nuestro centro (por encima de 200 mU/ml). Todos los pacientes presentaron durante su evolución intrahospitalaria ondas Q de nueva aparición en el electrocardiograma y en la ventriculografía de contraste existió alguna zona con una contractilidad por debajo de la normalidad.

La localización del infarto se determinó por las características del electrocardiograma de superficie y se confirmó por la localización de la disfunción contráctil en la ventriculografía de contraste. Dado que en la proyección utilizada en la ventriculografía de contraste (oblicua anterior derecha de 30°) los segmentos analizados son el anterobasal, anterolateral, apical, diafragmático y posterobasal, los infartos fueron divididos según su localización fuera de cara anterior (arteria descendente anterior) ó posteroinferior (arteria coronaria

derecha ó circunfleja dominante). En 56 casos (84%) el infarto fue de cara anterior y en 11 casos (16%) fue de localización postero-inferior (en todos los casos con infarto inferior la arteria responsable fue la coronaria derecha).

3.1.2.- Criterios de inclusión

Dado que el proceso de remodelación ventricular tiene lugar fundamentalmente en pacientes con infarto transmural de cierta extensión, se incluyeron de forma consecutiva a aquellos pacientes con cuatro ó más ondas Q en el electrocardiograma de superficie. No formaron parte del grupo de estudio aquellos pacientes con antecedentes de infarto ó valvulopatía ni aquellos con edad superior a 80 años ó aquellos con situación clínica inicial Killip IV. Finalmente, tampoco formaron parte del grupo de estudio aquellos pacientes que no dieron su consentimiento a la realización del cateterismo cardíaco.

3.1.3.- Factores de riesgo cardiovascular

Se obtuvo información fiable de la existencia previa de los principales factores de riesgo cardiovascular (dislipemia, tabaquismo, hipertensión y diabetes) en todos los pacientes de la muestra. La presencia ó no de estos factores no afectó de manera estadísticamente significativa a ninguno de los aspectos analizados en el capítulo de resultados y la distribución de los mismos fue homogénea en los diferentes subgrupos en los que se dividió al grupo de estudio. Se detalla a continuación la distribución de dichos factores en la totalidad del grupo.

En 24 pacientes (36%) existían antecedentes de dislipemia (colesterol sérico superior a 200 mg/dl ó triglicéridos superiores a 200 mg/dl). En el caso de los varones, 19 pacientes (36%) presentaron dislipemia, mientras que en las mujeres 5 casos (36%) fueron dislipémicas.

43 casos (64%) habían sido fumadores. Este factor de riesgo fue más frecuente entre los varones (41 casos, 77%) que entre las mujeres (2 casos, 14%).

23 de los pacientes (34%) tenían antecedentes de hipertensión. Entre los varones 19 casos (36%) eran hipertensos mientras que entre las mujeres 4 pacientes (29%) eran hipertensas.

En 20 casos (30%) los valores de la glucemia previa al infarto fueron superiores a 140 mg/dl. Entre los varones habían presentado hiperglucemia previa 13 pacientes (25%) y entre las mujeres 7 (50%).

3.1.4.- Tratamiento administrado

Se administró tratamiento con agentes trombolíticos en 55 pacientes (82%). De los pacientes a los que se administró trombolisis 48 habían presentado un infarto anterior (87%) y 7 un infarto inferior (13%). El trombolítico utilizado fue rtpa en 38 casos (69%) y estreptoquinasa en 17 (31%). En los 7 pacientes con infarto inferior que recibieron tratamiento trombolítico, el agente utilizado fue rtpa (100%), mientras que en 31 de los 48 pacientes con infarto anterior que recibieron trombolisis (65%) el agente utilizado fue rtpa. En 43 de los 55 casos a los que se pautaó tratamiento trombolítico (78%) dichos fármacos se administraron dentro de las primeras 6 horas desde el inicio del dolor. Tras la trombolisis 23 pacientes (42%) presentaron mejoría en la elevación del ST y 11 pacientes (20%) presentaron normalización. Todos los pacientes que recibieron tratamiento con rtpa siguieron tratamiento con heparina sódica intravenosa durante los primeros 3 días de ingreso. Se administró aspirina (250 mg al día) a todos los pacientes excepto en 7 casos por contraindicación debido a patología gástrica.

Teniendo en cuenta la influencia que sobre la atenuación de la remodelación ventricular ejercen los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) se decidió (para evitar la posible distorsión sobre los resultados que podría ejercer la administración de éstos fármacos sólo a un subgrupo de pacientes) suministrar este tratamiento a todos los casos a partir del día 7 ± 2 postinfarto. Se siguió tratamiento con enalapril (iniciado a dosis de 2,5 mg y subiendo según respuesta

de la tensión arterial hasta 20 mg al día). En 33 casos (50%) se administró tratamiento con nitratos intravenosos en los primeros 2 días, y 22 pacientes siguieron tratamiento con nitratos orales según indicación clínica durante el seguimiento. En 2 casos se mantuvo tratamiento con anticoagulantes orales. El tratamiento con beta bloqueantes, antagonistas del calcio, diuréticos, antiarrítmicos, hipolipemiantes ó antidiabéticos dependió de la indicación clínica individual de cada caso. No se detectó influencia estadísticamente significativa de la administración ó no de los diferentes fármacos citados sobre ninguno de los diferentes aspectos analizados en el capítulo de resultados.

3.1.5.- Evolución clínica

Todos los pacientes excepto uno (por muerte en la segunda semana de evolución por shock cardiogénico) fueron dados de alta hospitalaria (9 ± 3 días). Se siguieron a todos los pacientes en consultas externas del Hospital Clínico Universitario de Valencia. Durante el seguimiento de 6 meses tras el infarto agudo 5 pacientes (7%) presentaron insuficiencia cardíaca grados I-II de la NYHA y 2 pacientes (3%) presentaron insuficiencia cardíaca grados III-IV. Nueve pacientes (13%) presentaron sintomatología típica de angina durante el seguimiento y 4 pacientes (6%) sufrieron reinfarto. Cinco pacientes (7%) reingresaron en alguna ocasión durante los primeros 6 meses postinfarto y 4 pacientes (6%) fallecieron (todos ellos por causa cardiovascular) durante el mismo período.

3.1.6.- Pérdidas de protocolo

De los 67 pacientes inicialmente incluidos en el estudio se repitió el cateterismo cardíaco a los 6 meses de evolución en 40 casos (60%). De los 27 pacientes en los que no se repitió el estudio hemodinámico 4 de ellos (15%) fueron excluidos por haber presentado un reinfarto durante su evolución, otros 4 (15%) fueron exitus. Los restantes 19 casos (70%) fueron abandonos voluntarios del protocolo.

3.2.- EXPLORACIONES EFECTUADAS

A todos los pacientes se les efectuó en la primera semana de evolución (8 ± 2 días) un cateterismo cardíaco en el que se valoraron la severidad de la disfunción contráctil regional, la contractilidad de la zona no infartada, los volúmenes ventriculares y la enfermedad coronaria (severidad de la estenosis residual en la arteria responsable del infarto, existencia de enfermedad multivaso). Tras una perfusión de dobutamina a dosis bajas ($10 \mu\text{gr}/\text{Kg}/\text{min}$) se repitió la ventriculografía y se determinó la existencia de reserva contráctil en la zona disfuncionante. Tras 6 meses de evolución (183 ± 7 días) se repitió el cateterismo cardíaco y se valoró la evolución de la disfunción contráctil regional, de la zona no infartada, de los volúmenes ventriculares y de la enfermedad coronaria.

3.2.1.- Ventriculografía basal

A los 8 ± 2 días de evolución se realizó a los 67 pacientes del grupo de estudio un cateterismo cardíaco. Se utilizó el acceso femoral en todos los pacientes. Previamente a la realización de la ventriculografía se determinó en todos los casos la presión telediastólica (en mm Hg) por medio de un catéter "pigtail" relleno de líquido y conectado a un transductor externo de presiones; la medida de las presiones se realizó automáticamente mediante un sistema de registro informático (Cathcor, Siemens).

La ventriculografía izquierda se realizó inyectando con el mismo catéter 40 ml de contraste a una velocidad de 12 ml/s en la proyección oblicua anterior derecha de 30° . Para el análisis de los volúmenes ventriculares telediastólico (VTD1s) y telesistólico (VTS1s) y de la fracción de eyección (FE1s) se utilizó el software de un sistema digitalizado de rayos x (Integris HM 3000, Philips) aplicando el método área-longitud (Figura 3.2.1). Todas las mediciones fueron realizadas por un mismo observador. Se utilizó como diámetro de referencia para

el estudio de los volúmenes ventriculares el del catéter "pigtail" previamente calibrado en cada caso. Los bordes endocárdicos telediastólico y telesistólico se trazaron automáticamente y se corrigieron manualmente en los casos necesarios. Los volúmenes ventriculares fueron normalizados por la superficie corporal (unidades: ml/m²). Se consideró que existía dilatación significativa del volumen telediastólico durante la primera semana de evolución si era mayor de 90 ml/m². Se consideró que existía dilatación significativa del volumen telesistólico si era mayor de 50 ml/m².

3.2.2.- Estimación de la disfunción contráctil regional

Para el cálculo de la disfunción contráctil regional se aplicó el método del movimiento central de la pared (Sheehan et al²⁵²) aplicado a la ventriculografía de contraste realizada en proyección oblicua anterior derecha por medio del sistema de análisis digital Integris HM 3000 (Philips). Este método mide la contractilidad de 100 cuerdas que se dibujan perpendicularmente a una línea central que discurre entre los contornos telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo. La movilidad de cada cuerda es normalizada respecto al perímetro telediastólico evitando así la influencia que podría ejercer el tamaño cardíaco. Se construye inicialmente una gráfica en la que se representa con una línea la movilidad media de un grupo de pacientes con ventriculografías normales y (por arriba y por debajo) dos líneas correspondientes a una desviación estándar por arriba y a una desviación estándar por debajo de la movilidad normal. Sobre estas tres líneas se representa otra correspondiente a la contractilidad real de las 100 cuerdas del caso estudiado; aquellas cuerdas con contractilidad normal quedarán en el espacio delimitado por las 3 líneas que representan la normalidad; las cuerdas hipercinéticas quedarán por encima y las hipocinéticas por debajo. Si una cuerda está acinética tendrá una contractilidad 0 y si está discinética su contractilidad será negativa. (Figura 3.2.2).

Un paso siguiente consiste en representar en una gráfica la contractilidad del paciente de forma estandarizada con respecto a la gráfica descrita previamente. Para ello se calcula para cada cuerda el número de desviaciones estándar (DE) por arriba ó por debajo de la normalidad respecto a los controles que presenta su contractilidad. En esta gráfica se delimita una zona (0 en el centro, -1 desviación estándar por debajo y +1 desviación estándar por arriba) que corresponde a una contractilidad normal. Aquellas cuerdas hipocinéticas presentarán una contractilidad por debajo de una desviación estándar de la normalidad (Figura 3.2.3).

Se han establecido los límites correspondientes a la arteria descendente anterior y a la coronaria derecha ó a la circunfleja dominante en el método del movimiento central de la pared con proyección oblicua anterior derecha (Sheehan et al²⁵²). Así, las cuerdas 10 a la 66 corresponderían a la arteria descendente anterior, mientras que las cuerdas 51 a la 80 serían las irrigadas por la arteria coronaria derecha ó circunfleja dominante. Las primera 10 cuerdas y las 20 últimas se desestiman por la distorsión que sobre el análisis de la contractilidad pueden ejercer los aparatos valvulares aórtico y mitral.

En el presente trabajo utilizamos como índice de la magnitud de la disfunción regional a la severidad media en la zona disfuncionante (Sev1s). Para calcular dicho índice se dividió la gráfica de estudio de cada paciente en 8 segmentos (de 7 cuerdas cada uno, desde la cuerda 10 a la 66) en el caso de los infartos anteriores y en 6 segmentos (de 5 cuerdas cada uno, desde la cuerda 51 a la 80) en los infartos inferiores. Se determinó el número de desviaciones estándar por debajo de la normalidad que presentaba la contractilidad de cada segmento (asignándose un valor 0 a aquellos segmentos con contractilidad superior a 0 DE) y se calculó la media de la suma de las DE (en valor absoluto) de todos los segmentos en cada caso (DE/cuerda) (Figura 3.2.4). Se consideró que la disfunción era severa si superaba las 2 DE/C por debajo de la normalidad. Este índice nos aporta información tanto de la extensión (a mayor número de cuerdas disfuncionantes, la severidad media de la zona disfuncionante será mayor) como de la severidad (a mayor

número de DE por debajo de la normalidad en alguno de los segmentos, la severidad media también será mayor). El cálculo de la severidad de la disfunción regional mediante el método del movimiento central de la pared utilizado en el presente trabajo aporta información objetiva y cuantificable respecto a la magnitud de la disfunción regional.

De manera análoga se estudió la contractilidad del territorio no infartado (SevNoinf1s); en el caso de infartos anteriores se analizó la zona posteroinferior y en los infartos posteroinferiores la zona anterior. A diferencia del método utilizado para valorar la zona infartada, en el análisis de la contractilidad de la zona no infartada (dado que suponía un dato de interés el valorar si existían zonas hipercinéticas) a las zonas con contractilidad superior a 0 DE/C se les asignó su valor real (y no 0 como hicimos en el análisis de la zona infartada); no se utilizaron por lo tanto valores absolutos. De este modo, se consideró que el territorio no infartado era hipocinético si su contractilidad media era inferior a -1 DE/C, normal si estaba entre -1 y 1 DE/C e hipercinético si era superior a 1 DE/C. El análisis de la zona no infartada se realizó desde dos perspectivas: a) sólo aquellas cuerdas más remotas a la zona infartada (para evitar el efecto de la expansión ó el anclaje por la zona disfuncionante). Se estudiaron las cuerdas 67 a 80 en los infartos anteriores y las cuerdas 10 a 50 en los inferiores. b) Toda la zona no infartada, incluyendo las cuerdas adyacentes al infarto. Se analizaron las cuerdas 51 a 80 en infartos anteriores y 10 a 66 en los inferiores.

A parte del índice descrito (que fue el utilizado como referencia para valorar la disfunción en todo el estudio), en el análisis de la respuesta a la dobutamina y su poder predictor de mejoría post-revascularización se utilizó también el índice de "extensión de la disfunción"; para el cálculo de este índice se determinó el número de cuerdas disfuncionantes (contractilidad inferior a -1 DE/C) en la zona infartada y seguidamente se calculó a qué porcentaje del territorio dependiente de la arteria responsable correspondía ese número de cuerdas disfuncionantes. Así por ejemplo, si un paciente presentaba un infarto inferior (territorio de las cuerdas 50 a la 80) y 15 de las cuerdas de ese

territorio eran disfuncionantes (contractilidad inferior a -1 DE/C) el índice de extensión correspondiente sería el 50% del territorio (15 cuerdas disfuncionantes/30 cuerdas del territorio inferior x 100). Este índice se determinó tanto en la primera semana (Ext1s), su mejoría con la dobutamina (Δ ExtD), en el sexto mes (Ext6m) y su mejoría desde la primera semana al sexto mes (Δ Ext6m). Este parámetro está menos influenciado que el índice de severidad (Sev) por la existencia de zonas localizadas con contractilidad muy deprimida y por lo tanto permite una mejor valoración de las zonas periféricas del territorio infartado (habitualmente con una contractilidad más conservada).

3.2.3.- Estudio de la respuesta a la dobutamina

Para estudiar la existencia de reserva contráctil en la zona disfuncionante se administró tras realizar la primera ventriculografía una perfusión a dosis bajas de dobutamina en 57 pacientes. En los 10 casos restantes no se realizó el test de la dobutamina por presentar una presión telediastólica superior a 30 mm Hg, por lo que la realización de una segunda inyección de contraste supondría una excesiva sobrecarga de volumen. Se diluyeron 250 mg de dobutamina en 250 ml de suero fisiológico. Mediante una bomba de perfusión se administró durante un primer estadio una dosis de 5 μ gr/Kg/min durante 3 minutos. Seguidamente se pasó a una dosis de 10 μ gr/Kg/min durante 3 minutos más. Una vez cumplidos los 6 minutos de la perfusión de dobutamina a las dosis señaladas se repitió la ventriculografía de contraste en la misma proyección exacta (30° oblicua anterior derecha) en la que se había realizado la proyección inicial y con las mismas dosis y velocidad de inyección del contraste. Durante la perfusión de dobutamina se monitorizó la frecuencia cardíaca, el electrocardiograma y la tensión arterial. No se produjo ninguna complicación excepto en un caso (2%) en el que tras la segunda ventriculografía apareció clínica de insuficiencia cardíaca ligera rápidamente resuelta con diuréticos.

Se analizó la ventriculografía realizada tras la perfusión de dobutamina mediante el método del movimiento central de la pared. Se comparó la severidad de la disfunción (DE/cuerda) de la

ventriculografía basal con este mismo índice tras la perfusión de dobutamina. De esta manera se pudo determinar la mejoría (porcentaje de disminución de la severidad) que presentó cada caso tras la perfusión de dobutamina (Figura 3.2.5). Así por ejemplo, un paciente que basalmente presentara una severidad media de 2,5 DE/cuerda, si tras la perfusión de dobutamina pasara a una severidad de 1,25 DE/cuerda, habría presentado una mejoría en la severidad (ΔSevD) del 50% con la dobutamina.

Para cuantificar el error de medida, se midieron en dos ocasiones (en días separados) la severidad de la disfunción regional en 25 ventriculografías de pacientes con cardiopatía isquémica. El error (media \pm error estándar) fue del $13\pm 2\%$. Existió una alta correlación ($r > 0,90$ $p < 0,0001$) de los valores de severidad de la disfunción entre los valores obtenidos en la primera medición y los obtenidos en la segunda. En función del porcentaje de error de medida estimado en el cálculo del índice de contractilidad regional descrito, se consideró que un paciente determinado presentaba mejoría significativa en la severidad de su disfunción si ésta se reducía en un 20% ó más tras la perfusión de dobutamina (mayor al intervalo de confianza al 99% superior, con lo cual menos del 1% de los casos en los que las diferencias entre los valores obtenidos entre las dos ventriculografías sean superiores al 20% se deberán a un error de medida) (Figura 3.2.7).

3.2.4.- Coronariografía

A todos los pacientes se les examinó las características del árbol coronario desde varias proyecciones en oblicua anterior derecha, anteroposterior y oblicua anterior izquierda tras una inyección intracoronaria de nitroglicerina. Los catéteres utilizados fueron del tipo Judkins ó Amplatz según las características anatómicas individuales de cada caso.

Como en el caso de las ventriculografías, para el análisis de las lesiones coronarias se utilizó el sistema de análisis digital Integris HM 3000 (Philips). Se realizó para el estudio de cada lesión un análisis cuantitativo con detección automática de

bordes y corrección manual en los casos necesarios (Figura 3.2.6). El diámetro de referencia utilizado fue también el del catéter utilizado para la realización de la coronariografía y calibrado para cada caso. En cada lesión se consideró el porcentaje de estenosis (%1s) de la zona más estrecha respecto a un segmento de referencia en una zona de la arteria sin lesiones. Asimismo se determinó el mínimo diámetro luminal (MM1s) en milímetros en la lesión responsable del infarto (determinada por la localización de la disfunción contráctil en la ventriculografía y por las características electrocardiográficas de cada caso).

Se consideró que en la arteria responsable del infarto existía una lesión severa si era mayor del 70%. Se consideró que existía enfermedad multivaso (Mv1s) por la presencia en dos ó más vasos de lesiones superiores al 70%. El relleno de la arteria epicárdica se definió como TIMI 0 (ausencia de flujo), 1 (relleno parcial), 2 (relleno total pero lento) y 3 (relleno total rápido). Se consideró que existía oclusión total si la arteria presentaba un relleno de contraste grados TIMI 0-1. La circulación colateral se dividió en un grado 0 (ausente), 1 (ramas colaterales sin relleno epicárdico), 2 (relleno epicárdico parcial) y 3 (relleno epicárdico total). Se consideró que la circulación colateral era pobre si presentaba unos grados 0-1 y buena si presentaba unos grados 2-3.

3.2.5.- Revascularización coronaria

De los 67 pacientes pertenecientes al grupo de estudio, se realizó revascularización (Rev) coronaria en 21 casos (31%), 19 de ellos mediante angioplastia y 2 mediante cirugía durante su ingreso hospitalario (7 ± 2 días después del infarto). En 13 de los casos revascularizados (62%) se había administrado previamente trombolisis.

Los criterios para la revascularización fueron en 11 de los 21 casos (52%) la existencia de una prueba de esfuerzo pre-alta anormal (por isquemia, angina, fallo inotrópico ó una capacidad de esfuerzo inferior a 5 METS). Los 2 casos revascularizados mediante cirugía fueron pacientes con ergometría prealta

anormal y en los que se observó en el cateterismo enfermedad de tres vasos. En 2 casos (10%) se realizó la angioplastia por una mala evolución clínica (insuficiencia cardíaca en uno de ellos y angina persistente en el otro). En los restantes 8 pacientes (38%) la angioplastia se realizó de manera electiva por la existencia de una lesión significativa favorable para la revascularización. El porcentaje medio de la estenosis en este grupo de pacientes fue del $90\pm 10\%$ y en 10 casos (48%) la oclusión fue total. La angioplastia fue exitosa angiográficamente (estenosis residual menor al 50%) en todos los casos. La estenosis residual fue del $23\pm 5\%$.

3.2.6.- Cateterismo cardíaco tras 6 meses de evolución

Aproximadamente tras 6 meses de evolución (183 ± 7 días) de haber presentado el infarto agudo se repitió el cateterismo cardíaco a 40 pacientes (60%) del grupo de estudio. El motivo de la no realización del segundo cateterismo a los 27 pacientes restantes se ha explicado previamente. Siguiendo la metodología definida para efectuar el primer cateterismo, se realizó a todos los pacientes una ventriculografía (en proyección oblicua anterior derecha de 30°) y coronariografías desde las proyecciones habituales. Se determinaron nuevamente los volúmenes ventriculares telediastólico (VTD6m) y telesistólico (VTS6m), la fracción de eyección (FE6m), la severidad en la zona disfuncionante (Sev6m), la contractilidad de la zona no infartada (SevNoinf6m), el mínimo diámetro luminal (MM6m) y la estenosis residual (%6m) en la arteria responsable del infarto. El estudio de la disfunción contráctil regional existente tras 6 meses de evolución se efectuó de manera idéntica a la primera semana mediante la aplicación del método del movimiento central de la pared a la ventriculografía de contraste y siempre utilizando el software del sistema Integris HM 3000 (Philips).

3.2.7.- Estudio de los volúmenes ventriculares y de su evolución

El estudio de los volúmenes ventriculares se efectuó mediante detección automática de bordes endocárdicos y con corrección manual en los casos necesarios. Todas las mediciones se efectuaron por el mismo observador que las había efectuado en el primer cateterismo. Los valores de los volúmenes ventriculares se normalizaron por la superficie corporal (unidades en ml/m²). Se determinó el porcentaje de aumento (en %) de los volúmenes telediastólico (Δ VTD) y telesistólico (Δ VTS) al comparar la ventriculografía de la primera semana y del sexto mes. Siguiendo el criterio utilizado en la primera semana, se consideró que un paciente presentaba dilatación en su volumen telediastólico si éste era superior de 90 ml/m² y se consideró que existía un volumen telesistólico aumentado si era mayor de 50 ml/m².

Para calcular la variación de los volúmenes ventriculares debida a error de medida, se midieron en dos ocasiones las ventriculografías de 25 pacientes con cardiopatía isquémica. Existió una alta correlación ($r > 0,90$ $p < 0,0001$) entre los valores obtenidos en la primera y la segunda ventriculografía. La diferencia y el error estándar en la medición de los volúmenes de una ventriculografía a otra fueron del $13 \pm 2\%$ tanto para el volumen telediastólico como para el telesistólico. Se estimó que se había producido una dilatación significativa al comparar los volúmenes de la primera semana y del sexto mes si la variación era del 20% ó superior (mayor al intervalo de confianza al 99% superior de la media del error de medida. Tomando este valor como punto de corte, menos del 1% de los casos en los que se considere que ha existido dilatación se deberán a un error de medida) (Figura 3.2.7).

3.2.8.- Evolución de la disfunción contráctil regional

Aplicando el método del movimiento central de la pared a la ventriculografía de contraste, se determinó la severidad (media

de DE/cuerda que presentaban los territorios infartado y no infartado) siguiendo la misma metodología definida en la primera semana. Se determinó el porcentaje de mejoría de la severidad de la disfunción (ΔSev6m) y de la zona no infartada ($\Delta\text{SevNoinf6m}$) al comparar la ventriculografía de la primera semana y del sexto mes.

Teniendo en cuenta la variación al calcular los índices de severidad de la disfunción debido a error de medida ya definidos previamente, se consideró que un paciente había presentado mejoría espontánea ó postrevascularización significativa en la severidad (ΔSev6m) ó en la zona no infartada ($\Delta\text{SevNoinf6m}$) tras 6 meses si éstas se habían reducido en un 20% ó más desde la primera semana al sexto mes.

3.2.9.- Estudio de la circulación coronaria en el sexto mes

A todos los pacientes a los que se les realizó cateterismo cardíaco al sexto mes se les realizó estudio del árbol coronario (y de los injertos en los dos pacientes revascularizados mediante cirugía) mediante coronariografía desde las proyecciones habituales. Se consideró que existía estenosis coronaria severa en la arteria responsable del infarto si era superior al 70%. Se consideró oclusión total cuando el flujo en la arteria epicárdica era TIMI 0 ó 1. En los pacientes con oclusión total se estudió la existencia de flujo colateral. De los 13 pacientes que mostraron oclusión total a los 6 meses, 12 de ellos tenían un buen relleno por circulación colateral. En los pacientes revascularizados se consideró que se había producido reestenosis severa (Reest) si la estenosis residual había pasado de menos a más del 70% y que se había producido reoclusión (Reocl) si la arteria epicárdica había pasado de un flujo TIMI 2 ó 3 a un flujo TIMI 0 ó 1 tras una revascularización exitosa en la primera semana.

De los 21 pacientes a los que se realizó revascularización en la primera semana de evolución, se repitió el cateterismo a los 6 meses (186 ± 19 días) en 15 casos (67%). En 1 de los pacientes recateterizados (6%) se detectó reestenosis en la

arteria revascularizada y en 5 casos (33%) se detectó reoclusión. Los 5 casos con reoclusión presentaron circulación colateral grado 3 (con relleno total de la arteria epicárdica).

3.3.- ANALISIS ESTADISTICO

Las variables cuantitativas se dividieron en paramétricas y no paramétricas según su ajuste a la normalidad aplicando la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

3.3.1.- Variables cuantitativas no paramétricas

Estas variables se expresan como mediana [intervalo intercuartílico Q1-Q3]; dicho intervalo agrupa al 50% de la muestra en torno a la mediana (desde el percentil 25= cuartil Q1 hasta el percentil 75= cuartil Q3, quedando en el centro el percentil 50= mediana).

Para la comparación de datos no apareados en el caso de este grupo de variables se utilizó el método de la U de Mann-Whitney. La comparación simultánea de más de dos grupos se realizó aplicando el test de Kruskal-Wallis.

3.3.2.- Variables cuantitativas paramétricas

Estas variables se expresan como $\text{media} \pm \text{desviación estándar}$. La comparación de medias en el caso de datos no apareados se realizó aplicando la t de Student para datos no apareados. Para la comparación de datos apareados se utilizó la t de Student para datos apareados. En el caso de la comparación de más de dos grupos simultáneamente se utilizó el método de análisis de varianza (ANOVA) para determinar la existencia de diferencias globalmente entre los grupos, y el test de Scheffe para discriminar las diferencias grupo a grupo.

Para el análisis de correlación entre dos variables cuantitativas se utilizó un análisis de regresión lineal simple. Se

determinó el coeficiente de correlación de Pearson (r) y el nivel de significación (p); en los casos con r superior a 0,6 se diseñó la recta de regresión y se calculó la ecuación de regresión (determinando en cada caso el valor de la constante y del coeficiente b).

Para determinar los valores correspondientes a una determinada variable cuantitativa conociendo los valores de otras también cuantitativas y analizar cuáles son las que aportan información independiente se utilizó el análisis de regresión múltiple con incorporación progresiva de variables. Mediante este método se van introduciendo variables desde la que de modo univariado presenta una mejor correlación con la variable dependiente (menor p) hasta el momento en el que añadir una nueva variable no mejora la ecuación de regresión múltiple; se establece un límite ($p=0,1$), de tal manera que las variables que en el análisis univariado presenten una correlación con p superior a la descrita no serán incluidas en la ecuación final. Una vez obtenida la ecuación final de regresión múltiple, se expresan los valores r (coeficiente global de correlación), p (nivel de significación) y la ecuación (con la constante y el coeficiente b de cada variable incluida).

3.3.3.- Variables cualitativas

Las variables cualitativas se expresan como porcentajes. Para la comparación de variables cualitativas se diseñaron tablas de contingencia, utilizando el test Ji-cuadrado y el test exacto de Fisher (si en alguna de las casillas de valores esperados el número era inferior a 5).

El estudio de la influencia que una determinada variable cualitativa ejercía respecto a que se diera otra (por ejemplo cómo la existencia ó no de una estenosis coronaria residual significativa influye sobre la existencia ó no de respuesta al test de la dobutamina) se realizó calculando el riesgo relativo (RR) y sus intervalos de confianza al 95%; un valor superior a 1 (x) informa de que una variable favorece que tenga lugar la otra (la estenosis coronaria multiplica x veces la probabilidad de

respuesta a la dobutamina) y un valor inferior a 1 disminuye la probabilidad del acontecimiento. El valor 1 supone nula influencia de una variable respecto a la otra, por lo que sólo se consideraron significativos aquellos casos en los que los intervalos de confianza al 95% no incluían al valor 1.

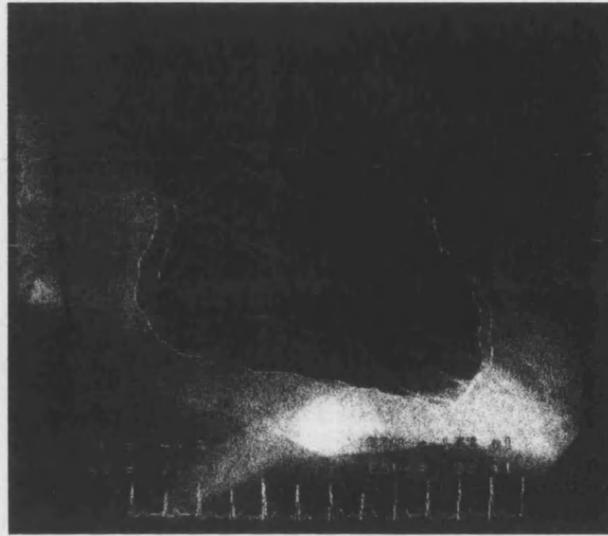
Determinamos en el caso de determinadas variables cualitativas dicotómicas la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo mediante las fórmulas habituales para predecir un determinado acontecimiento. Para este mismo tipo de análisis se utilizó el estudio del área bajo la curva ROC (ABCROC) para tests paramétricos; estas curvas tienen en abcisas el valor 1-especificidad y en ordenadas la sensibilidad; se calcula la sensibilidad y la especificidad para diferentes puntos de corte. Dada la especial disposición de los ejes en estas curvas, el mejor punto de corte (mayor sensibilidad y especificidad) será aquel más cercano al extremo superior izquierdo de los ejes. Un determinado test diagnóstico se considera aceptable si su ABCROC es superior a 0,7. Por otra parte, este mismo método nos permite comparar varios tests (comparando su área bajo la curva) y de esta manera discernir si alguno de ellos es superior como predictor del hecho analizado.

Se consideró significativa en todos los casos una p menor a 0,05. Para la realización de cálculos se utilizó el paquete estadístico SPSS 6.1 (Chicago, Illinois) en ordenador PC compatible.

3.3.4.- Tamaño de la muestra

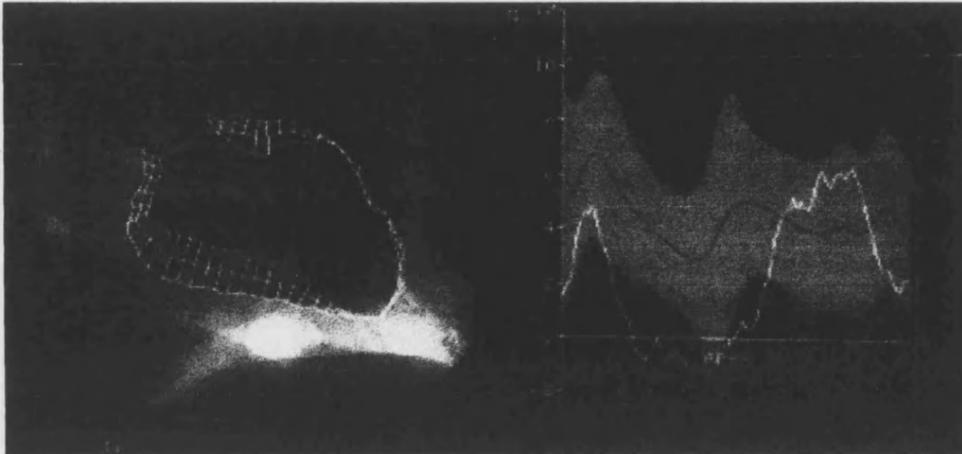
El cálculo del número de pacientes necesarios para alcanzar los objetivos referidos al grupo en su totalidad (n) se realizó en cada análisis preliminar de los resultados (20, 40, 50 pacientes) despejando n de la fórmula de diferencia de medias.

Figura 3.2.1 Determinación de los volúmenes ventriculares y de la fracción de eyección



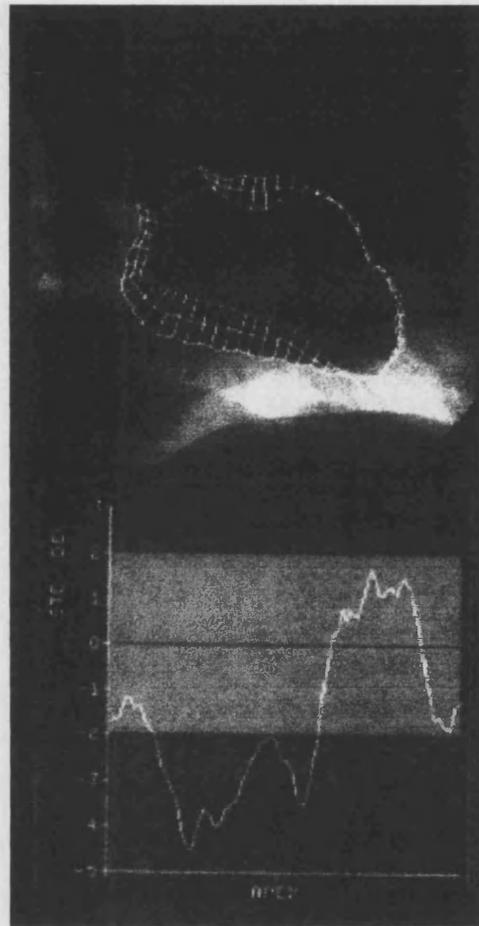
Para el análisis de los volúmenes ventriculares telediastólico (VTD) y telesistólico (VTS) y de la fracción de eyección (FE) se utilizó el software de un sistema digitalizado de rayos x (Integris HM 3000, Philips) aplicando el método área-longitud

Figura 3.2.2 Cálculo de la disfunción regional mediante el método del movimiento central de la pared. Primera fase: representación de la contractilidad de cada una de las cuerdas en valores absolutos



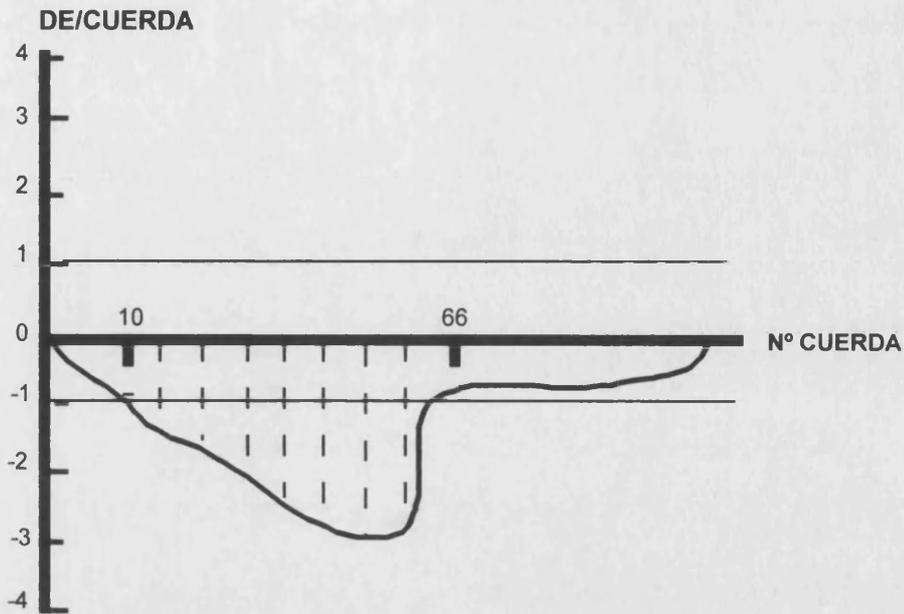
Se construye inicialmente una gráfica en la que se representa con una línea la movilidad media de un grupo de pacientes con ventriculografías normales y (por arriba y por debajo) dos líneas correspondientes a una desviación estándar por arriba y a una desviación estándar por debajo de la movilidad normal. Sobre estas tres líneas se representa otra correspondiente a la contractilidad real de las 100 cuerdas del caso estudiado

Figura 3.2.3 Cálculo de la disfunción regional mediante el método del movimiento central de la pared. Segunda fase: representación de la contractilidad de cada una de las cuerdas en forma de desviaciones estándar respecto a un grupo de controles normales

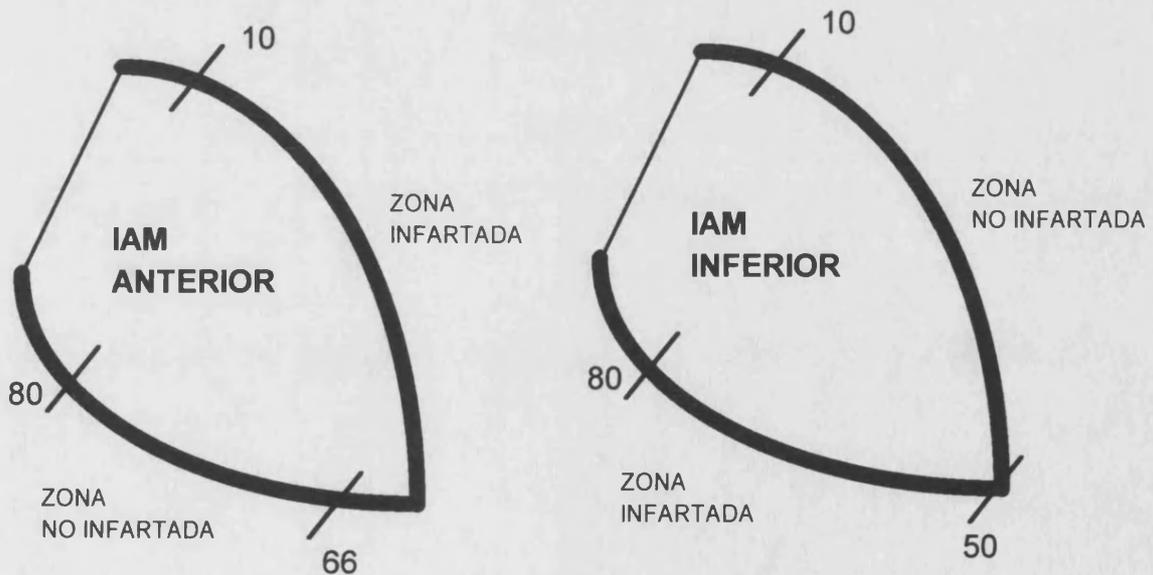


Un paso siguiente consiste en representar en una gráfica la contractilidad del paciente de forma estandarizada con respecto a la gráfica descrita previamente. Para ello se calcula para cada cuerda el número de desviaciones estándar por arriba ó por debajo de la normalidad respecto a los controles que presenta su contractilidad

Figura 3.2.4 Determinación de la severidad de la disfunción regional

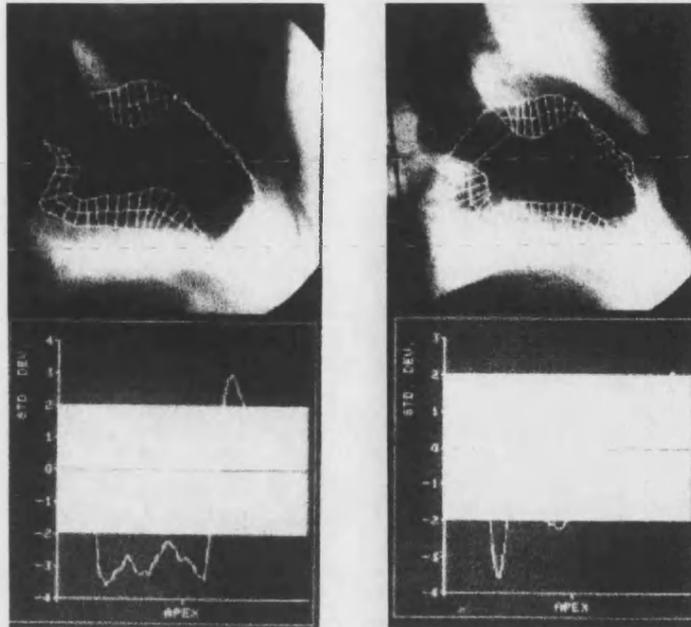


Se presenta el ejemplo de un paciente con infarto anterior. Se determina la contractilidad media (en DE/cuerda respecto a la normalidad) de la zona correspondiente a la arteria descendente anterior (cuerdas 10 a la 66). Se divide este territorio en 8 segmentos y se calcula la media de todos ellos (ver texto)



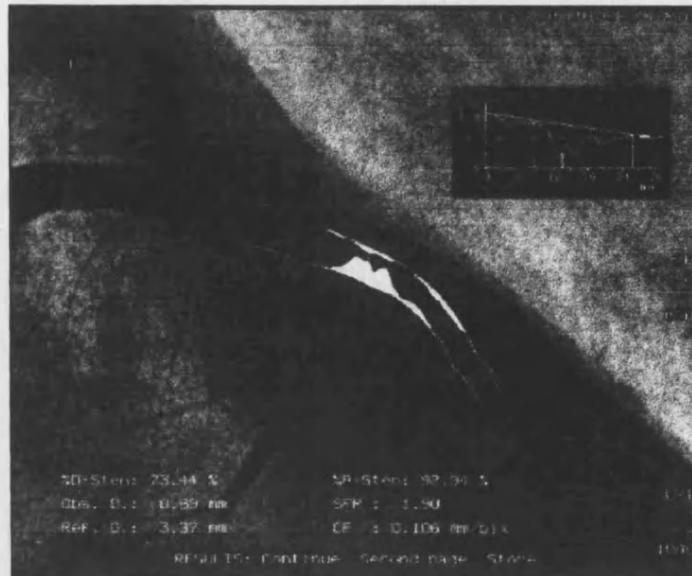
Infartos anteriores: Zona infartada cuerdas 10-66; zona no infartada cuerdas 66-80. Infartos inferiores: Zona infartada cuerdas 50-80; zona no infartada cuerdas 10-50

Figura 3.2.5 Determinación de la respuesta de la disfunción regional a la dobutamina



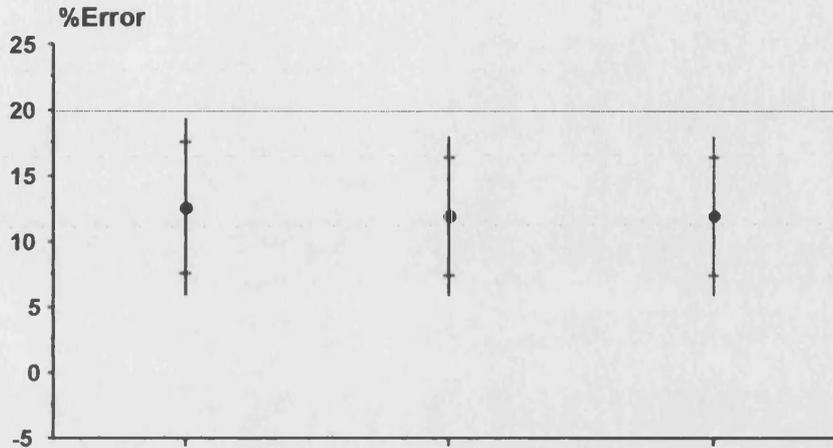
Se comparó la severidad de la disfunción (DE/cuerda) de la ventriculografía basal (izquierda) con este mismo índice tras la perfusión de dobutamina (derecha). De esta manera se pudo determinar la mejoría (porcentaje de disminución de la severidad) que presentó cada caso tras la perfusión de dobutamina. En el caso del ejemplo se aprecia una disfunción anterior que mejora tras la perfusión de dobutamina

Figura 3.2.6 Estudio de la estenosis coronaria residual en la arteria responsable del infarto



Lesión proximal en la arteria descendente anterior. Para el análisis de las lesiones coronarias se utilizó el sistema de análisis digital Integrís HM 3000 (Philips). Se realizó para el estudio de cada lesión un análisis cuantitativo con detección automática de bordes y corrección manual en los casos necesarios

Figura 3.2.7 Porcentajes de error (media e intervalos de confianza al 95% y 99%) en dos medidas consecutivas de los mismos casos de los volúmenes ventriculares y de la severidad de la disfunción



Un cambio del 20% se consideró significativo en VTD (valores izquierda), VTS (valores centrales) y en Sev (valores derecha) ya que está por encima del intervalo de confianza al 99% superior (línea horizontal superior) del porcentaje de error en dos medidas consecutivas de dichos índices

4.- RESULTADOS

**4.1.- FUNCION REGIONAL.
VIABILIDAD MIOCARDICA POSTINFARTO**

4.1.1.- RESPUESTA A LA DOBUTAMINA DE LA DISFUNCION REGIONAL EN LA PRIMERA SEMANA POSTINFARTO

Como se explicó en el apartado de material y métodos, se estudió la existencia de reserva contráctil en la zona disfuncionante comparando la severidad de la disfunción (Sev1s en DE/C) de dicha zona en la ventriculografía basal y en la realizada tras una perfusión de dobutamina a dosis bajas. Se consideró que existía respuesta significativa si el porcentaje de reducción (Δ SevD) era superior al 20%. Se efectuó el test de la dobutamina a 57 pacientes. Al comparar los datos hemodinámicos basales y los obtenidos tras la perfusión de dobutamina, se detectó un aumento de la frecuencia cardíaca (71 ± 9 ppm vs 79 ± 6 ppm $p=0,01$) y de la presión sistólica ventricular (123 ± 13 mm Hg vs 142 ± 12 mmHg $p=0,01$). No se produjeron cambios significativos en la presión diastólica aórtica (79 ± 7 mm Hg vs 78 ± 6 mm Hg $p=ns$) ni en la presión telediastólica del ventrículo izquierdo (17 ± 7 mm Hg vs 19 ± 12 mm Hg $p=ns$).

La severidad de la disfunción se redujo desde la ventriculografía basal a la realizada tras la perfusión de dobutamina significativamente ($1,9 \pm 0,9$ DE/C vs $1,5 \pm 1$ DE/C $p=0,00001$). (Figura 4.1.1.1). En 29 casos (51%) se produjo una respuesta positiva (reducción de más del 20% de las DE/C) y en 28 (49%) fue negativa.

Los pacientes con respuesta significativa a la perfusión de dobutamina (Δ SevD $>20\%$) presentaron una función sistólica regional (Figura 4.1.1.2) y global más conservadas. Así, se detectó en estos pacientes una disfunción regional menos severa ($1,5 \pm 0,8$ DE/C vs $2,3 \pm 0,8$ DE/C $p=0,001$) y mayor fracción de eyección ($60 \pm 13\%$ vs $50 \pm 13\%$ $p=0,005$) que en aquellos pacientes sin respuesta a la dobutamina (Tabla 4.1.1.1).

Finalmente, al analizar las características de la arteria responsable del infarto así como la presencia de enfermedad multivaso, no se detectaron diferencias significativas entre el subgrupo de pacientes con mejoría y el subgrupo sin mejoría con la dobutamina (Tabla 4.1.1.2).

4.1.1.1.- Mejoría de la severidad de la disfunción con dobutamina. Análisis univariante y multivariante

Al analizar la influencia que diversos factores de disfunción sistólica regional y de enfermedad coronaria ejercían sobre la probabilidad de respuesta a la dobutamina se observó que estudiados de manera individual y considerando a la totalidad del grupo, únicamente la severidad de la disfunción disminuía de manera significativa la probabilidad de mejoría con la dobutamina (RR=0,25 [0,08-0,75] p=0,02) (Tabla 4.1.1.3).

Al estudiar la correlación entre el porcentaje de mejoría de la severidad de la disfunción (Δ SevD) con las variables de función sistólica y de enfermedad coronaria expresadas en la Tabla 4.1.1.4, se observó que la mejor correlación se establecía con la severidad de la disfunción (r=-0,56 p=0,0001) (Figura 4.1.1.3). Asimismo se detectó una muy débil correlación entre el mínimo diámetro luminal (mm1s) y Δ SevD (r=0,26 p=0,05).

Finalmente, al analizar en un modelo de regresión múltiple con incorporación progresiva de variables la correlación entre la mejoría de la severidad de la disfunción (variable dependiente) con el resto de variables cuantitativas expresadas en la tabla 4.1.1.4, las únicas variables incluidas en la ecuación fueron en un primer paso la severidad de la disfunción (p=0,0001) y posteriormente (con un nivel de significación mucho menor) los mm de la estenosis residual (p=0,04) con un coeficiente global de correlación de 0,63, un nivel de significación p=0,00001 y con la siguiente ecuación:

$$\Delta\text{SevD} = 59 - 19,8\text{Sev1s} + 12,5\text{MM}$$

Se confirma pues claramente en el análisis de regresión múltiple a la severidad de la disfunción como el principal determinante de la respuesta a la dobutamina. Si bien la estenosis residual en la arteria responsable del infarto parece ejercer un cierto papel limitante a la respuesta al fármaco

inotrópico, su influencia en la existencia ó no de reserva contráctil es mucho menor que la efectuada por la severidad de la disfunción.

Al realizar el mismo tipo de análisis en los pacientes con disfunción severa ($Sev1s > 2DE/C$) (Tabla 4.1.1.4) no observamos ninguna correlación entre la respuesta a la dobutamina con los parámetros de función sistólica ó de estenosis residual.

En el caso de las disfunciones no severas ($Sev1s < 2DE/C$) (Tabla 4.1.1.4) la mejoría con la dobutamina correlacionó con la severidad de la disfunción ($r = -0,60$ $p = 0,0006$) y de una manera marginal con el mínimo diámetro luminal ($r = 0,37$ $p = 0,05$). Nuevamente en el análisis multivariado, el único predictor independiente de mejoría en las disfunciones no severas resultó la severidad de la disfunción.

4.1.1.2.- Mejoría de la disfunción con dobutamina. Influencia conjunta de la severidad de la disfunción y de la estenosis coronaria residual

Como hemos comprobado hasta ahora, el principal determinante en la existencia de respuesta a la dobutamina en la fase precoz postinfarto lo constituye la severidad de la zona disfuncionante. Así, si observamos en la Tabla 4.1.1.5 sólo el 33% de los pacientes con disfunción severa mejoran con la dobutamina, a diferencia del 69% de pacientes con disfunción menor a 2 DE/C que sí que mejoran. La existencia de una disfunción regional no severa demostró una sensibilidad del 69%, una especificidad del 64% y unos valores predictivos positivo y negativo del 67% en detectar a los pacientes que responden a la dobutamina ($\Delta SevD > 20\%$).

Considerando a todo el grupo en su totalidad, la existencia ó no de estenosis coronaria severa ($> 70\%$) en la arteria responsable no ejerció ninguna influencia significativa respecto a la existencia de respuesta a la dobutamina. El 49% de pacientes con estenosis coronaria residual significativa y el 56% de pacientes

sin estenosis residual significativa mejoran con dobutamina (Tabla 4.1.1.6).

De un modo análogo, la existencia de una estenosis coronaria residual mayor del 70% tampoco modifica de una manera significativa la respuesta a la dobutamina en los infartos extensos. La proporción de pacientes con disfunción severa y estenosis coronaria residual severa que mejoran con dobutamina (35%) es similar a la de aquellos sin estenosis residual severa (29%) (Tabla 4.1.1.7).

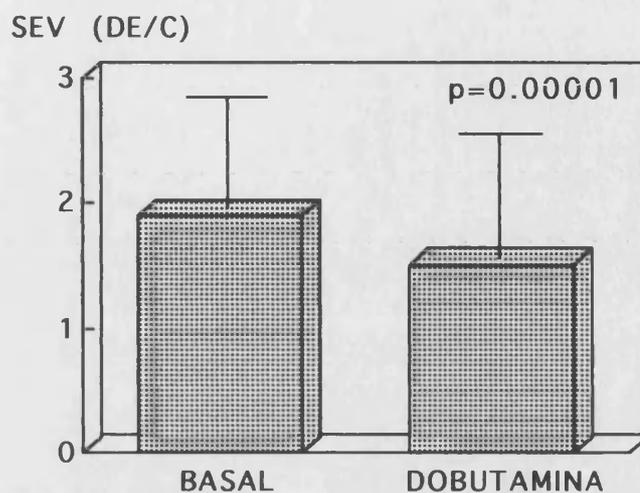
Al estudiar separadamente a los 30 pacientes con disfunción regional no severa (<2 DE/C), se observa en este subgrupo de pacientes que la estenosis residual sí que parece ejercer un papel en la respuesta a la dobutamina ($p=0,0002$); así, el 100% de los pacientes sin estenosis residual severa responden a la dobutamina mientras que sólo el 57% de los pacientes con estenosis severa y disfunción no severa responden (Tabla 4.1.1.8) (Figura 4.1.1.4). Sin embargo, también en este subgrupo la severidad de la disfunción es el principal determinante en la respuesta a la dobutamina; ésta fue la única variable independiente en el análisis multivariado (Tabla 4.1.1.4) y por otra parte los pacientes con disfunción no severa y respuesta a la dobutamina presentaron una disfunción regional menor que la de aquellos que no respondieron a la dobutamina (Tabla 4.1.1.9).

Finalmente, y para analizar por separado la influencia de la existencia ó no de una estenosis coronaria residual significativa ($>70\%$) en los pacientes con disfunción severa (>2 DE/C) y no severa (< 2 DE/C) dividimos a la totalidad del grupo en cuatro subgrupos: a) Disfunción severa con estenosis residual mayor del 70% (Grupo IA; $n=20$) b) Disfunción severa con estenosis residual menor del 70% (Grupo IB; $n=7$) c) Disfunción no severa con estenosis residual mayor al 70% (Grupo IIA; $n=21$) y d) Disfunción no severa con estenosis coronaria menor al 70% (Grupo IIB; $n=9$).

El porcentaje de pacientes con respuesta a la dobutamina fue mayor ($p=0,003$) en el grupo IIB (100%) que en el grupo con disfunción no severa y estenosis $>70\%$ (57%) y que en los subgrupos con disfunción severa con (30%) y sin (29%) estenosis residual (Figura 4.1.1.4 y Tabla 4.1.1.10). En la interpretación de

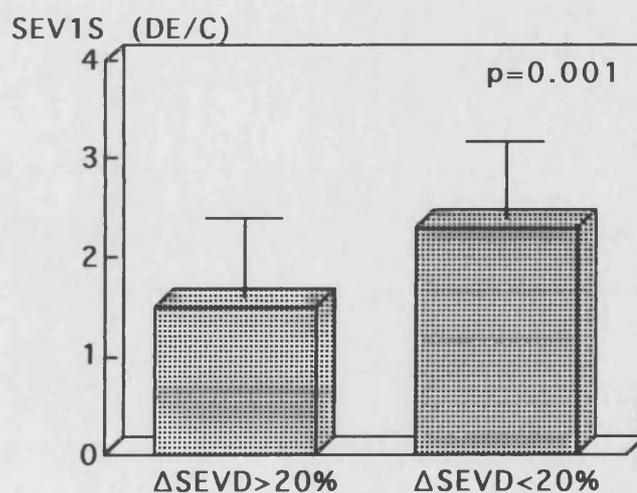
estos resultados hay que tener en cuenta en cualquier caso que la severidad de la disfunción (Tabla 4.1.1.9) fue mayor en los pacientes con disfunción no severa con estenosis que en aquellos sin estenosis y que en el análisis multivariado de los pacientes con disfunción no severa (Tabla 4.1.1.4) el único predictor independiente de reserva contráctil fue la severidad de la disfunción.

Figura 4.1.1.1 Evolución de la severidad de la disfunción desde la situación basal a la realizada con la perfusión de dobutamina



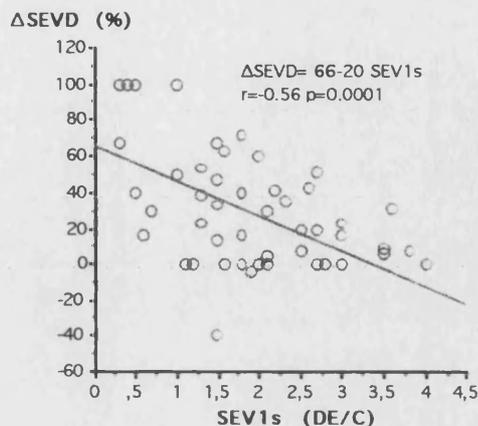
Se produce una mejoría significativa en la severidad de la disfunción desde la ventriculografía basal a la realizada tras la perfusión de dobutamina ($1,9 \pm 0,9$ DE/C vs $1,5 \pm 1$ DE/C $p=0,00001$)

Figura 4.1.1.2 Análisis de la severidad de la disfunción regional en función de la respuesta a la dobutamina



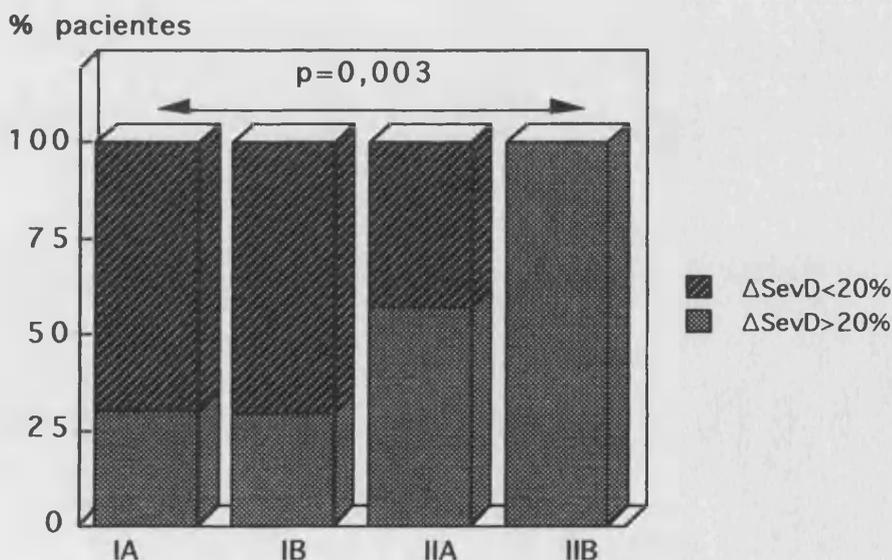
Los pacientes con respuesta a la dobutamina presentan una disfunción regional menos severa que aquellos sin respuesta significativa ($1,5 \pm 0,8$ DE/C vs $2,3 \pm 0,8$ DE/C $p=0,001$)

Figura 4.1.1.3 Regresión entre la severidad de la disfunción (Sev 1s) y la respuesta a la dobutamina (Δ SevD)



Existe una correlación negativa entre la severidad de la disfunción y la respuesta a la dobutamina. Los pacientes con una disfunción regional menos severa presentaron una mayor respuesta a la dobutamina

Figura 4.1.1.4 Porcentaje de pacientes con respuesta significativa a la dobutamina (Δ SevD>20%) en función de la severidad de la disfunción y de la estenosis coronaria residual



El porcentaje de pacientes con respuesta a la dobutamina fue mayor en los pacientes con disfunción no severa. Por subgrupos, aquellos con disfunción no severa y estenosis<70% (IIB) mostraron un mayor porcentaje de pacientes con mejoría (100%) que en los grupos con disfunción no severa y estenosis>70% (IIA: 57%) y que en los grupos con disfunción severa (IA: 30% y IB: 29%) ($p=0,003$)

Tabla 4.1.1.1 Parámetros de función sistólica, hemodinámicos y volúmenes ventriculares en función de la existencia ó no de respuesta a la dobutamina

	$\Delta\text{SevD}>20\%$ n=29	$\Delta\text{SevD}<20\%$ n=28	p
VTS (ml/m ²)	47±24	63±30	0,04
VTD (ml/m ²)	115±38	123±42	ns
PTD (mm Hg)	18±7	20±7	ns
Sev1s (DE/C)	1,5±0,8	2,3±0,8	0,001
FE (%)	60±13	50±13	0,005

Tabla 4.1.1.2 Características del árbol coronario en ambos grupos

	$\Delta\text{SevD}>20\%$ n=29	$\Delta\text{SevD}<20\%$ n=28	p
Vaso ADA	26/29 (90%)	24/28 (86%)	ns
Enf. Multivaso	10/29 (34%)	11/28 (39%)	ns
Oclusión	4/29 (14%)	8/28 (29%)	ns
Estenosis>70%	19/29 (65%)	22/28 (79%)	ns
Estenosis<1mm	22/29 (76%)	24/28 (86%)	ns
ADA proximal	3/29 (10%)	7/28 (25%)	ns
TIMI	2,4±1	2±1,3	ns
Estenosis (mm)	0,8±0,7	0,6±0,6	ns
Estenosis (%)	72±22	79±21	ns

Tabla 4.1.1.3 Influencia de diversos factores (riesgo relativo, RR con intervalos de confianza al 95%) sobre la existencia de mejoría de la severidad de la disfunción con dobutamina

	RR (IC 95%)	p
Localización anterior	1 (0,2-5,7)	ns
VTS> 50 ml/m ²	0,3 (0,04-1,5)	ns
VTD> 90 ml/m ²	0,5 (0,1-2,5)	ns
Sev 1s> 2 DE/C	0,25 (0,08-0,75)	0,02
Oclusión arterial	0,4 (0,1-1,5)	ns
Estenosis< 1 mm	0,5 (0,1-2)	ns
Estenosis> 70%	0,51 (0,16-1,7)	ns

Tabla 4.1.1.4 Correlación entre el porcentaje de mejoría de la severidad de la disfunción con dobutamina (variable dependiente) con diferentes variables cuantitativas de función sistólica y de afectación coronaria. Análisis de regresión simple y múltiple en la totalidad del grupo y en los subgrupos con disfunción severa (>2 DE/C) y no severa (<2 DE/C)

- Todos

	Simple	Múltiple
Estenosis (mm1s)	r=0,26 p=0,05	p=0,04
Estenosis (%1s)	r=-0,23 p=0,09	-
Fracción eyección	r=0,44 p=0,001	-
Sev1s (DE/C)	r=-0,56 p=0,0001	p=0,0001

- Subgrupo con disfunción severa (>2 DE/C)

	Simple	Múltiple
Estenosis (mm1s)	ns	-
Estenosis (%1s)	ns	-
Fracción eyección	ns	-
Sev1s (DE/C)	ns	-

- Subgrupo con disfunción no severa (<2 DE/C)

	Simple	Múltiple
Estenosis (mm1s)	r=0,37 p=0,05	-
Estenosis (%1s)	r=-0,33 p=0,08	-
Fracción eyección	r=0,33 p=0,08	-
Sev1s (DE/C)	r=-0,60 p=0,0006	p=0,0006

Tabla 4.1.1.5 Relación entre la severidad de la disfunción y la mejoría con dobutamina. El porcentaje de pacientes con reserva contráctil fue mayor ($p=0,02$) entre aquellos con disfunción no severa

	Sev>2DS/C	Sev<2DS/C	
Δ SevD>20%	9	20	29
	31%	69%	
	33%	67%	
Δ SevD<20%	18	10	28
	64%	36%	
	67%	33%	
	27	30	57

Tabla 4.1.1.6 Relación entre la estenosis coronaria residual y la mejoría con dobutamina. No existieron diferencias en el porcentaje de pacientes con reserva contráctil entre aquellos con ó sin estenosis residual severa

	Est>70%	Est<70%	
Δ SevD>20%	19	10	29
	65%	35%	
	49%	56%	
Δ SevD<20%	20	8	28
	71%	29%	
	51%	44%	
	39	18	57

Tabla 4.1.1.7 Relación de la estenosis coronaria residual y la mejoría con dobutamina en el subgrupo de pacientes con disfunción regional severa (>2 DE/C). No se detectaron diferencias en el porcentaje de pacientes con respuesta entre aquellos con ó sin estenosis residual severa

	Est>70%	Est<70%	
$\Delta\text{SevD}>20\%$	7 78% 35%	2 22% 29%	9
$\Delta\text{SevD}<20\%$	13 72% 65%	5 28% 71%	18
	20	7	27

Tabla 4.1.1.8 Relación de la severidad de la estenosis coronaria residual con la respuesta a la dobutamina en el subgrupo de pacientes con disfunción regional no severa (<2 DE/C). El porcentaje de pacientes con respuesta a la dobutamina fue mayor ($p=0,003$) entre aquellos sin estenosis residual severa

	Est>70%	Est<70%	
$\Delta\text{SevD}>20\%$	12 57% 57%	9 43% 100%	21
$\Delta\text{SevD}<20\%$	9 100% 43%	0	9
	21	9	30

Tabla 4.1.1.9 Estenosis residual y disfunción regional en los pacientes con disfunción no severa en función de la mejoría ó no con la dobutamina. Los pacientes con respuesta a la dobutamina y disfunción no severa presentaron una menor estenosis residual pero también una disfunción regional menos severa

	$\Delta\text{SevD}>20\%$ (n=21)	$\Delta\text{SevD}<20\%$ (n=9)	p
Estenosis (MM)	0,96±0,69	0,32±0,33	0,01
Estenosis (%)	67±22	88±11	0,01
Sev1s (DE/C)	1,02±0,5	1,5±0,4	0,02

Tabla 4.1.1.10 Tabla de contingencia para los cuatro grupos definidos. Los pacientes con disfunción no severa mostraron un mayor porcentaje de pacientes con respuesta, y entre ellos aquellos sin estenosis residual severa mostraron el mayor porcentaje de pacientes con reserva contráctil

	$\Delta\text{SevD}>20\%$	$\Delta\text{SevD}<20\%$	
Grupo IA (Sev1s>2DE/C %1s>70%)	6 30% 21%	14 70% 50%	20
Grupo IB (Sev1s>2DE/C %1s<70%)	2 29% 7%	5 71% 18%	7
Grupo IIA (Sev1s<2DE/C; %1s>70%)	12 57% 41%	9 43% 32%	21
Grupo IIB (Sev1s<2DE/C; %1s<70%)	9 100% 31%	0	9
	29	28	57

4.1.2.- MEJORIA ESPONTANEA DE LA DISFUNCION REGIONAL DESDE LA PRIMERA SEMANA AL SEXTO MES POSTINFARTO

De los 40 pacientes estudiados en el sexto mes postinfarto, a 15 se les realizó revascularización coronaria mientras que en 25 casos se siguió únicamente tratamiento médico. En el presente capítulo abordamos la influencia de diferentes variables sobre la existencia de mejoría espontánea de la disfunción regional en los meses siguientes a un infarto agudo de miocardio.

Al comparar la severidad de la disfunción regional de la primera semana con la del sexto mes en los pacientes no revascularizados (n=25) se apreció una reducción significativa de la misma ($2,1 \pm 0,9$ DE/cuerda vs $1,7 \pm 1$ DE/cuerda $p=0,00001$). El porcentaje de mejoría de la disfunción regional en el sexto mes (ΔSev6m) en la totalidad del grupo fue del $24 \pm 33\%$ (rango desde -19% a 100%). Como se explicó en el capítulo de material y métodos, se consideró significativa una mejoría mayor del 20% al comparar la severidad de la disfunción de la primera semana y del sexto mes; en 12 casos (48%) se produjo una mejoría significativa ($\Delta\text{Sev6m} > 20\%$) mientras que en 13 casos (52%) la mejoría no fue significativa ($\Delta\text{Sev6m} < 20\%$). En el grupo con $\Delta\text{Sev6m} > 20\%$ se produjo una clara mejoría en la disfunción desde la primera semana al sexto mes ($2,1 \pm 0,5$ vs $1,2 \pm 0,9$ DE/C $p=0,0001$) (Figura 4.1.2.1).

No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes en cuanto a parámetros de disfunción sistólica regional (Sev1s) ó global (FE) en la primera semana, si bien aquellos pacientes con disfunción no severa (< 2 DE/C; n=11) mostraron una tendencia a una mayor mejoría que la de los pacientes con disfunción severa ($37 \pm 43\%$ vs $14 \pm 19\%$ $p=0,08$). (Tablas 4.1.2.1 y 4.1.2.2). Por otra parte, los pacientes que en el sexto mes habían presentado mejoría espontánea ($> 20\%$) mostraron en la primera semana una tendencia hacia una mayor

respuesta a la dobutamina ($32\pm 19\%$ vs $18\pm 19\%$ $p=0,08$) (Tabla 4.1.2.1).

Los pacientes con una mejoría significativa de la contractilidad regional presentaron en el sexto mes una menor severidad de la disfunción ($2,1\pm 0,9$ DE/C vs $1,2\pm 0,9$ DE/C $p=0,02$), y una tendencia hacia una mayor FE ($59\pm 16\%$ vs $49\pm 14\%$ $p=0,08$). No se encontraron diferencias en cuanto a los volúmenes telesistólico y telediastólico en función de la existencia ó no de mejoría espontánea de la contractilidad (Tablas 4.1.2.1 y 4.1.2.2).

Finalmente, los diferentes índices de afectación en la arteria responsable del infarto (mínimo diámetro luminal, estenosis residual, porcentaje de pacientes con oclusión total ó con afectación de la arteria descendente anterior proximal) ó del resto del árbol coronario (enfermedad multivaso) no ejercieron influencia estadísticamente significativa respecto a la existencia de una mejoría espontánea significativa de la disfunción regional. (Tablas 4.1.2.3 y 4.1.2.4).

4.1.2.1.- Mejoría espontánea de la contractilidad desde la primera semana al sexto mes. Análisis univariante

Al estudiar mediante análisis de regresión lineal simple la correlación entre el $\Delta\text{Sev}6\text{m}$ como variable dependiente con las diferentes variables de disfunción regional (severidad de la disfunción en la primera semana), afectación coronaria (mm y porcentaje de la estenosis coronaria residual en el sexto mes), reserva contráctil (mejoría de la disfunción con dobutamina) y volúmenes ventriculares de la primera semana (VTD, VTS), no se encontró ninguna correlación estadísticamente significativa, de tal manera que ninguna de estas variables resultó un buen predictor de la existencia de mejoría espontánea de la disfunción tras 6 meses. Únicamente se encontró una débil correlación negativa con la severidad de la disfunción ($r=-0,29$ $p=0,2$) y una débil correlación positiva con el porcentaje de mejoría con la dobutamina ($r=0,34$ $p=0,09$). Existió pues una tendencia a que los

pacientes con una disfunción menos severa y con una mayor respuesta a la dobutamina presentaran una mayor mejoría espontánea en los meses siguientes al infarto agudo.

Como cabía esperar, existió una correlación negativa de la mejoría espontánea de la disfunción con la severidad de la disfunción ($r=-0,72$ $p=0,00001$) y el VTS del sexto mes ($r=-0,51$ $p=0,009$) de tal manera que los pacientes que mejoraron su contractilidad presentaron una menor severidad de la disfunción y un menor VTS en el sexto mes. No se encontró una correlación significativa entre la mejoría espontánea de la contractilidad con los diferentes parámetros de afectación coronaria ni con el VTD del sexto mes.

Finalmente al estudiar el riesgo relativo de la existencia de mejoría espontánea significativa de la disfunción regional ($\Delta\text{Sev } 6\text{m}>20\%$) ninguna de las variables cualitativas analizadas (severidad de la disfunción contráctil, estenosis residual en la arteria responsable del infarto, existencia de enfermedad multivaso, respuesta a la dobutamina ó volúmenes ventriculares) aumentó de una manera significativa la probabilidad de existencia de mejoría espontánea (Tabla 4.1.2.5).

Hay que tener en cuenta en la interpretación de los resultados que 13 de los 25 pacientes analizados mostraron una estenosis severa en la arteria relacionada con el infarto ($>70\%$); es posible que alguno de estos pacientes mostrara reserva contráctil pero no mejoría espontánea (sería necesaria la revascularización para observar mejoría contráctil). Este hecho podría disminuir la fiabilidad de la respuesta a la dobutamina en predecir la mejoría espontánea al analizar a todo el grupo en su totalidad.

4.1.2.2.- Mejoría espontánea de la disfunción regional desde la primera semana al sexto mes. Análisis multivariante

Se estudió mediante un modelo de regresión múltiple con incorporación progresiva de variables la correlación entre el porcentaje de mejoría espontánea tras 6 meses (como variable

cuantitativa) con todas las variables cuantitativas comentadas en el capítulo de regresión lineal simple (severidad de la disfunción en la primera semana, mm y porcentaje de la estenosis coronaria residual en el sexto mes, ΔSevD , VTD y VTS de la primera semana); ninguna de dichas variables fue incorporada a la ecuación de regresión múltiple. Así pues, ninguna de las variables analizadas fue un buen predictor de la existencia de mejoría espontánea de la disfunción.

4.1.2.3.- Fiabilidad de la respuesta a la dobutamina y de la severidad de la disfunción en la primera semana como predictores de mejoría espontánea en el sexto mes

De los 12 pacientes que presentaron mejoría espontánea de la disfunción tras 6 meses ($>20\%$), 7 habían mostrado respuesta a la dobutamina ($>20\%$) mientras que de los 13 pacientes que no mejoraron a los 6 meses, 8 no mejoraron con la dobutamina. Así pues, el $\Delta\text{SevD}>20\%$ mostró una sensibilidad del 58%, una especificidad del 62%, un valor predictivo positivo del 58% y un valor predictivo negativo del 62% en predecir una mejoría espontánea significativa tras 6 meses.

El área bajo la curva ROC de la respuesta a la dobutamina como predictor de mejoría espontánea fue ligeramente superior a 0,5 ($0,59\pm 0,04$). En dicha curva, el punto más cercano al ángulo superior izquierdo fue la existencia de un $\Delta\text{SevD}>10\%$; considerando dicho punto de corte, la mejoría con dobutamina presentó una sensibilidad del 83%, una especificidad del 54%, un valor predictivo positivo del 63% y un valor predictivo negativo del 78% (Tabla 4.1.2.6).

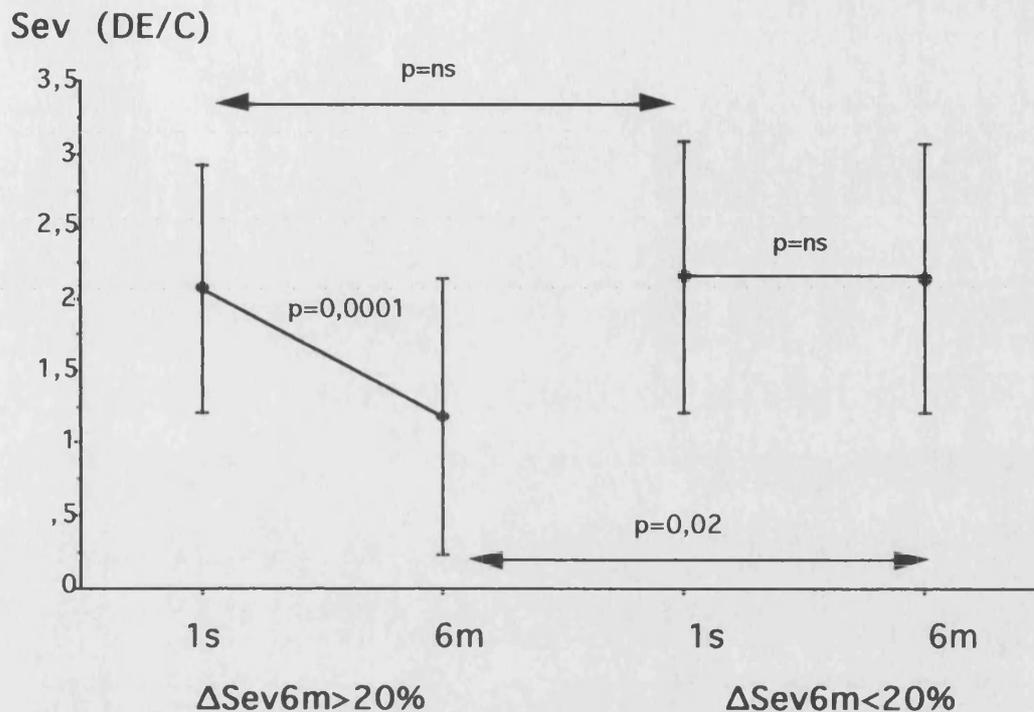
De los 12 pacientes que mejoraron su disfunción tras 6 meses, 5 presentaron una disfunción no severa ($<2\text{DE/C}$) y de los 13 que no mostraron mejoría 6 presentaron una disfunción severa ($>2\text{ DE/C}$). Así pues, la existencia de una disfunción no severa mostró una sensibilidad del 42%, una especificidad del 54%, un valor predictivo positivo del 54% y un valor predictivo negativo del 50% en detectar mejoría espontánea.

El área bajo la curva ROC de la severidad de la disfunción en la primera semana como predictor de mejoría espontánea contactaba con el valor 0,5 ($0,53 \pm 0,06$). El mejor punto de corte (el más cercano al ángulo superior izquierdo del gráfico) como predictor de mejoría espontánea fue la existencia de una severidad de la disfunción menor de 2,5 DE/cuerda, con una sensibilidad del 67%, una especificidad del 31%, un valor predictivo positivo del 47% y un valor predictivo negativo del 50% (Tabla 4.1.2.6).

4.1.2.4.- Análisis de la mejoría espontánea de la disfunción en los pacientes sin estenosis coronaria residual ("miocardio aturdido")

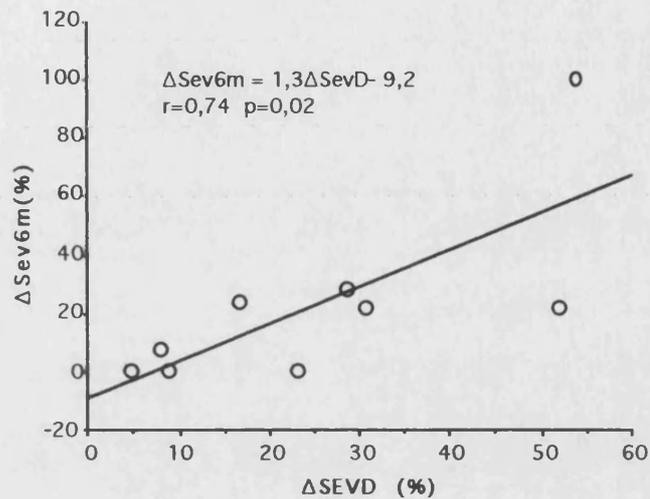
Para analizar la fiabilidad de la mejoría con dobutamina como predictor de mejoría espontánea de la contractilidad en aquellos pacientes sin estenosis coronaria residual (la cual podría limitar la mejoría espontánea a pesar de la existencia de miocardio viable) se calculó la correlación entre la mejoría con dobutamina y la mejoría espontánea de la contractilidad desde la primera semana a los 6 meses en los 9 pacientes que cumplían los requerimientos mencionados (no revascularización y estenosis coronaria residual en el cateterismo inicial menor del 70%); se excluyeron por lo tanto a los pacientes en los que la existencia de miocardio viable se podría atribuir a miocardio hibernado (precisaría revascularización para mejorar). La correlación detectada fue significativa ($r=0,74$ $p=0,02$). Se observó pues una tendencia en este reducido subgrupo a que la respuesta a la dobutamina podría ser un aceptable predictor de la existencia de miocardio aturdido (Figura 4.1.2.2). Sin embargo, en los 16 pacientes restantes (no revascularizados y con $\%1s > 70\%$) no existió correlación entre la mejoría con dobutamina y la mejoría espontánea de la contractilidad.

Figura 4.1.2.1 Evolución de la disfunción regional en función de la existencia ó no de mejoría espontánea



Los pacientes con mejoría espontánea ($\Delta\text{Sev6m} > 20\%$; $n=12$) no mostraron diferencias en cuanto a la disfunción basal ($2,1 \pm 0,5$ vs $2,2 \pm 0,9$ DE/C $p=\text{ns}$) con aquellos pacientes sin mejoría ($\Delta\text{Sev6m} < 20\%$; $n=13$). Sin embargo en el grupo con $\Delta\text{Sev6m} > 20\%$ se produjo una clara mejoría en la disfunción desde la primera semana al sexto mes ($2,1 \pm 0,5$ vs $1,2 \pm 0,9$ DE/C $p=0,0001$), a diferencia del grupo $\Delta\text{Sev6m} < 20\%$ ($2,2 \pm 0,9$ vs $2,1 \pm 0,9$ DE/C $p=\text{ns}$). Finalmente, los pacientes con $\Delta\text{Sev6m} > 20\%$ mostraron una disfunción menor en el sexto mes ($p=0,02$) que aquellos con $\Delta\text{Sev6m} < 20\%$

Figura 4.1.2.2 Correlación entre la mejoría con dobutamina (ΔSevD) y la mejoría espontánea de la contractilidad (ΔSev6m) en el subgrupo de pacientes no revascularizados y sin estenosis coronaria residual



Existió una aceptable correlación directa entre el porcentaje de mejoría de la disfunción regional con dobutamina (ΔSevD) y el porcentaje de mejoría espontánea tras 6 meses (ΔSev6m) en los pacientes sin estenosis coronaria residual ("miocardio aturdido")

Tabla 4.1.2.1 Características hemodinámicas y de función sistólica de los pacientes con y sin mejoría espontánea

	$\Delta\text{Sev6m}>20\%$ (n=12)	$\Delta\text{Sev6m}<20\%$ (n=13)	p
PTD (mm Hg)	21±5	17±9	ns
Sev1s (DE/C)	2,1±0,5	2,2±0,9	ns
Sev6m (DE/C)	1,2±0,9	2,1±0,9	0,02
ΔSevD (%)	32±19	18±19	ns
FE1s (%)	52±12	51±14	ns
FE6m (%)	59±16	49±14	0,08
VTD6m (ml/m ²)	73±21	70±20	ns
VTS6m (ml/m ²)	31±16	36±15	ns

Tabla 4.1.2.2 Porcentaje de mejoría de la severidad de la disfunción en función de las características de la disfunción regional y de los volúmenes ventriculares

	SI	NO	p
Sev1s>2 DE/C	14±19 (n=14)	37±43 (n=11)	0,08
$\Delta\text{SevD}> 20\%$	29±31 (n=12)	20±29 (n=13)	ns
VTD 6m> 90ml/m ²	20±14 (n=5)	25±37(n=20)	ns
VTS 6m> 50ml/m ²	14±10 (n=5)	27±37 (n=20)	ns

Tabla 4.1.2.3 Características de afectación coronaria en función de la existencia ó no de mejoría espontánea

	$\Delta\text{Sev}>20\%$ (n=12)	$\Delta\text{Sev}<20\%$ (n=13)	p
TIMI	1,7±1,6	1,9±1.8	ns
MM6m	1±0,9	0,7±0,6	ns
%6m	65±28	74±27	ns
%ADA	12/12 (100%)	12/13 (92%)	ns
%Multivaso	5/12 (42%)	5/13 (38%)	ns
% ADA proximal	2/12 (16%)	4/13 (30%)	ns
%oclusión total	3/12 (25%)	5/13 (38%)	ns

Tabla 4.1.2.4 Porcentaje de mejoría espontánea en función del estado de la arteria responsable del infarto y de la existencia de enfermedad multivaso

	SI	NO	p
ADA	25±33 (n=24)	0 (n=1)	ns
%6m>70%	21±32 (n=13)	28±36 (n=12)	ns
MM6m<1mm	26±35 (n=16)	22±32 (n=9)	ns
Oclusión total	19±40 (n=8)	27±30 (n=17)	ns
ADA proximal	11±12 (n=6)	28±40 (n=19)	ns
Multivaso	19±21 (n=10)	29±41 (n=15)	ns

Tabla 4.1.2.5 Riesgo relativo de mejoría espontánea de la disfunción regional ($\Delta\text{Sev6m}>20\%$) desde la primera semana al sexto mes. Influencia de diferentes variables

	RR (IC 95%)	p
ADA proximal	1 (0,9-1,3)	ns
Multivaso	1 (0,2-5)	ns
MM6m<1	0,62 (0,12-3,2)	ns
%6m>70%	0,45 (0,1-2,2)	ns
Oclusión	0,5 (0,1-3)	ns
Sev1s>2 DE/C	1,2 (0,2-5,8)	ns
VTD6m> 90 ml/m ²	1,8 (0,2-13,4)	ns
VTS6m>50 ml/m ²	0,7 (0,1-4,9)	ns
$\Delta\text{SevD}>20\%$	2,2 (0,4-11,1)	ns

Tabla 4.1.2.6 Sensibilidad (S), especificidad (E) y valores predictivos (VP+ y VP-) de la mejoría con dobutamina ($\Delta\text{SevD}>20\%$) y de la severidad de la disfunción (Sev1s< 2 DE/C) así como de los mejores punto de corte de ambos índices como predictores de mejoría espontánea de la disfunción (>20%) tras 6 meses

	S (%)	E (%)	VP+	VP-
$\Delta\text{Sev D}> 20\%$	58%	62%	58%	62%
$\Delta\text{Sev D}> 10\%$	83%	54%	63%	78%
Sev> 2 DE/cuerda	42%	54%	54%	50%
Sev> 2,5 DE/cuerda	67%	31%	47%	50%

4.1.3.- MEJORA DE LA DISFUNCION REGIONAL DESDE LA PRIMERA SEMANA AL SEXTO MES EN LOS PACIENTES REVASCULARIZADOS

De los 40 pacientes estudiados en el sexto mes postinfarto, a 15 se les realizó revascularización coronaria mientras que en 25 casos se siguió únicamente tratamiento médico. En el presente capítulo abordamos la influencia de diferentes variables sobre la existencia de mejoría de la disfunción regional tras seis meses de un infarto agudo de miocardio en los pacientes revascularizados.

Al analizar el estado de la arteria revascularizada en el cateterismo del sexto mes postinfarto se observó que en 5 casos (33%) se había producido reoclusión (TIMI 0-1) mientras que en los restantes 10 pacientes la arteria se había mantenido permeable durante los seis meses de seguimiento. La severidad de la disfunción regional mejoró en los pacientes con la arteria permeable ($1,9 \pm 0,7$ DE/C vs $1,6 \pm 0,7$ DE/C $p=0,01$) mientras que en los casos con reoclusión no se produjeron cambios significativos en la severidad de la disfunción durante los seis meses de seguimiento ($1,8 \pm 1,3$ DE/C vs $1,9 \pm 1,3$ DE/C $p=ns$).

Si bien en los 5 pacientes con reoclusión existió una circulación colateral bien desarrollada (grado 3), para evitar la distorsión que podría ejercer sobre los resultados el factor de reoclusión en la arteria revascularizada, en este capítulo sólo analizaremos aquellos pacientes revascularizados y con arteria permeable durante el seguimiento ($n=10$).

Como se explicó en el capítulo de material y métodos, se consideró significativa una mejoría mayor del 20% al comparar la severidad de la disfunción de la primera semana y del sexto mes; en 3 casos (30%) se produjo una mejoría significativa ($\Delta\text{Sev6m} > 20\%$) mientras que en 7 casos (70%) la mejoría no fue significativa ($\Delta\text{Sev6m} < 20\%$).

No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes en cuanto a parámetros de disfunción sistólica regional en la primera semana (Sev1s) ó en el sexto mes (Sev6m) si bien se detectó una tendencia hacia una menor

disfunción regional en el sexto mes ($1,3\pm 0,6$ DE/C vs $1,7\pm 0,7$ DE/C) entre aquellos pacientes con mejoría significativa (Tabla 4.1.3.1).

Al analizar la estenosis residual en la arteria responsable del infarto en el sexto mes no se observaron diferencias entre aquellos pacientes con ó sin mejoría de la disfunción regional tras 6 meses de la revascularización ($62\pm 22\%$ vs $33\pm 25\%$ $p=ns$) (Tabla 4.1.3.1).

Los pacientes que mejoraron su disfunción regional tras 6 meses presentaron en el cateterismo inicial una tendencia hacia un mayor porcentaje de mejoría con la dobutamina ($40\pm 2\%$ vs $19\pm 16\%$ $p=0,1$) (Tabla 4.1.3.1). Aquellos pacientes que mostraron mejoría con la dobutamina ($\Delta\text{SevD}>20\%$) mostraron una reducción en la severidad de la disfunción desde la primera semana al sexto mes ($2\pm 0,6$ DE/C vs $1,3\pm 0,6$ DE/C $p=0,03$) mientras que no se detectaron cambios evolutivos en los pacientes sin respuesta a la dobutamina ($1,8\pm 0,8$ DE/C vs $1,7\pm 0,7$ DE/C $p=ns$).

4.1.3.1.- Predictores de mejoría en la función regional tras la revascularización. Análisis univariante y multivariante

Con la finalidad de detectar predictores de mejoría en la función regional post-revascularización se analizaron las correlaciones entre el porcentaje de mejoría tras seis meses con diferentes variables (Tabla 4.1.3.2).

No se detectó una correlación significativa con la severidad de la disfunción de la primera semana ni con la estenosis residual en la arteria responsable del infarto en el sexto mes. Se detectó una tendencia ($r=-0,51$ $p=0,1$) a una menor disfunción en el sexto mes en aquellos pacientes con una mayor mejoría progresiva. Finalmente, se detectó una correlación significativa entre el porcentaje de mejoría con la dobutamina (ΔSevD) y ΔSev6m ($r=0,74$ $p=0,03$) (Figura 4.1.3.1). Dicha correlación fue incluso más estrecha ($r=0,86$ $p=0,006$) al comparar los índices mejoría de la extensión con dobutamina (ΔExtD) y mejoría de la extensión tras 6 meses (ΔExt6m) (Figura 4.1.3.2).

Las correlaciones entre $\Delta\text{SevD}-\Delta\text{Sev6m}$ ($r=0,66$ $p=0,01$) y entre $\Delta\text{ExtD}-\Delta\text{Ext6m}$ ($r=0,94$ $p=0,0001$) se mantenían al considerar a los 15 pacientes revascularizados (incluyendo a los 5 casos con reoclusión) (Figuras 4.1.3.3 y 4.1.3.4). Hay que recordar en este apartado que los 5 pacientes con reoclusión desarrollaron en todos los casos una buena circulación colateral.

Finalmente, al realizar el análisis multivariado (Tabla 4.1.3.2) de la correlación entre la mejoría de la severidad tras 6 meses con el resto de variables analizadas en el estudio de regresión simple, sólo la mejoría con la dobutamina ($r=0,74$ $p=0,03$) fue un predictor independiente de mejoría post-revascularización con la siguiente ecuación:

$$\Delta\text{Sev6m} = 0,8\Delta\text{SevD} - 1,8$$

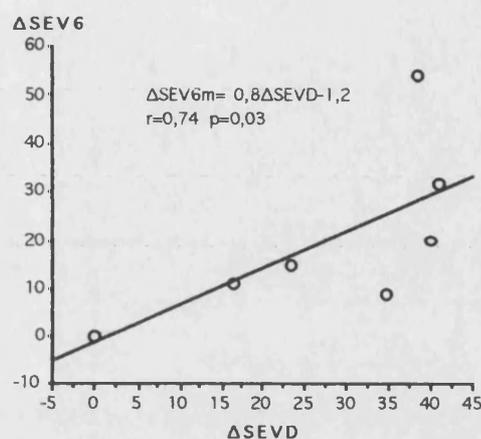
Tabla 4.1.3.1 Características hemodinámicas, de función sistólica y de afectación coronaria de los pacientes con y sin mejoría post-revascularización

	$\Delta\text{Sev6m}>20\%$ (n=3)	$\Delta\text{Sev6m}<20\%$ (n=7)	p
PTD (mm Hg)	20±9	21±7	ns
Sev1s (DE/C)	2±0,6	1,8±0,8	ns
Sev6m (DE/C)	1,3±0,6	1,7±0,7	ns
%6m (%)	62±22	33±25	ns
ΔSevD (%)	40±2	19±16	0,1

Tabla 4.1.3.2 Predictores de mejoría de la disfunción regional post-revascularización en los pacientes sin reoclusión (n=10); variable dependiente: ΔSev6m . Análisis de regresión simple y múltiple

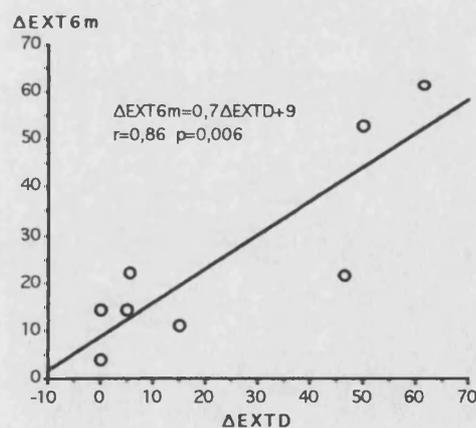
	SIMPLE	MÚLTIPLE
Sev1s	ns	-
Sev6m	r=-0,51 p=0,1	-
%6m	ns	-
ΔSevD	r=0,74 p=0,03	0,03

Figura 4.1.3.1 Regresión entre la mejoría de la severidad de la disfunción regional con dobutamina y la mejoría tras 6 meses en los pacientes revascularizados sin reoclusión



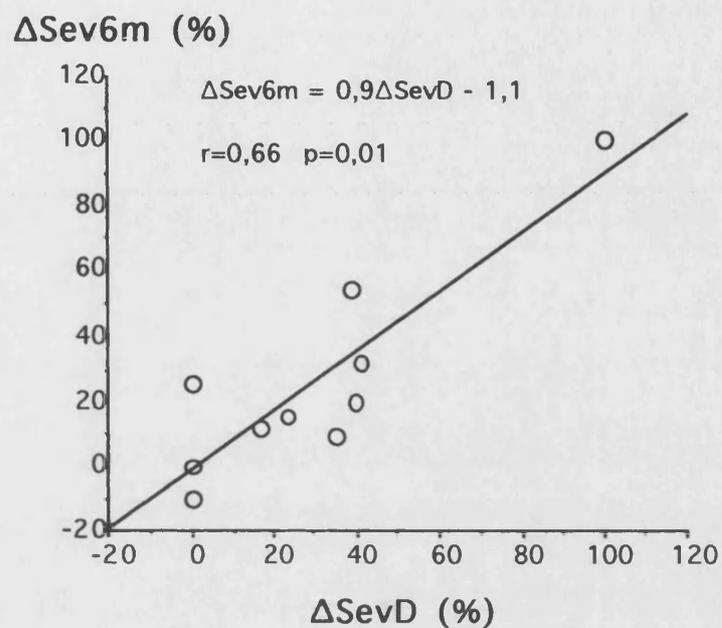
Se detectó una correlación positiva entre ambas variables. Aquellos pacientes con una mayor mejoría con la dobutamina mostraron un mayor porcentaje de mejoría tras la revascularización

Figura 4.1.3.2 Regresión entre la mejoría de la extensión de la disfunción regional con dobutamina y la mejoría tras 6 meses en los pacientes revascularizados sin reoclusión



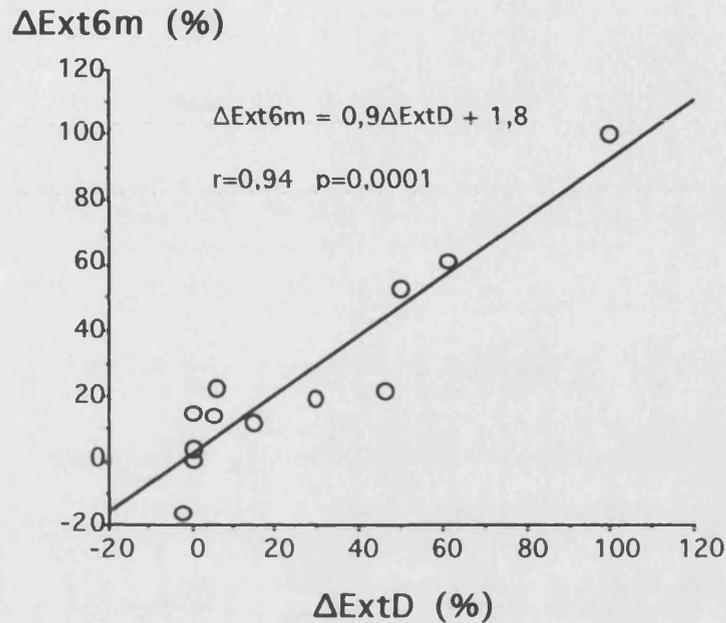
Se detectó una correlación positiva entre ambas variables. Aquellos pacientes con una mayor mejoría de la extensión con la dobutamina mostraron un mayor porcentaje de mejoría tras la revascularización

Figura 4.1.3.3 Ecuación y recta de regresión entre la mejoría de la severidad de la disfunción con dobutamina (ΔSevD) y la mejoría 6 meses después de la revascularización (ΔSev6m) en todos los pacientes revascularizados ($n=15$)



Se detectó una aceptable correlación directa ($r=0,66$) entre la mejoría de la severidad de la disfunción con dobutamina (ΔSevD) y la mejoría tras 6 meses en los pacientes revascularizados (ΔSev6m), incluyendo a los 5 casos con reoclusión

Figura 4.1.3.4 Ecuación y recta de regresión entre la mejoría de la extensión de la disfunción con dobutamina (ΔExtD) y la mejoría 6 meses después de la revascularización (ΔExt6m) en todos los pacientes revascularizados ($n=15$)



Se detectó una excelente correlación directa ($r=0,94$) entre la mejoría de la extensión de la disfunción con dobutamina (ΔExtD) y la mejoría tras 6 meses (ΔExt6m) en los pacientes revascularizados (incluyendo los 5 casos con reoclusión)

4.1.4.- CONTRACTILIDAD EN LA ZONA NO INFARTADA. INFLUENCIA EN EL PROCESO DE REMODELACION

Utilizando la misma metodología descrita para el estudio de la contractilidad en el territorio infartado, se analizaron las características de la zona lejana al infarto agudo (zona anterior en los infartos inferiores y zona inferior en los anteriores).

Dado que la expansión y la retención ("tethering") por la zona infartada pueden alterar la contractilidad de la zona no infartada vecina hemos realizado el análisis de la zona no infartada desde dos perspectivas: (a) considerando la zona no infartada en su totalidad, incluida la zona adyacente al infarto. Comprende en los infartos anteriores desde la cuerda 51 a la 80 y en los inferiores de la 10 a la 66. (b) Análisis sólo de la zona más remota para evitar el efecto de la zona infartada sobre la no infartada adyacente. En este caso, se consideró como zona no infartada en los infartos anteriores las cuerdas 67-80 y en los inferiores las cuerdas 10-50. Excepto en unos pocos análisis que se detallarán, el índice utilizado fue únicamente el que estudia la zona más remota.

Para evitar la distorsión que podría ejercer sobre los resultados la existencia de lesiones en la arteria que irriga a la zona no infartada sólo se estudiaron los pacientes con enfermedad monovaso (lesiones sólo en la arteria responsable del infarto). Se analizaron 41 ventriculografías en la primera semana y 29 en el sexto mes.

Dado que en este apartado es de interés el análisis de la existencia de hipercinesia en la zona no infartada (contractilidad superior a 1 DE/C) los valores de la contractilidad tanto para la zona infartada como para la zona no infartada se expresan en sus valores reales (así por ejemplo, un paciente con una contractilidad de 2 DE/C en la zona no infartada presentaría hipercinesia mientras que si el valor fuera de -1,5 DE/C correspondería a hipocinesia en dicha zona).

En el análisis de la primera semana presentaron hipocinesia (<-1 DE/C) en la zona no infartada 9 pacientes (22%); la contractilidad fue normal (entre -1 y 1 DE/C) en 20 (49%) e hipercinética (>1 DE/C) en 12 casos (29%). Tras 6 meses la zona no infartada fue hipocinética en 4 casos (14%), normal en 18 (62%) e hipercinética en 7 (24%). (Figura 4.1.4.1).

4.1.4.1.- Contractilidad en la zona no infartada. Relación con la contractilidad de la zona infartada

Como se explicó al principio sólo se incluyeron en este análisis a los pacientes con enfermedad monovaso (n=41). La contractilidad media que se detectó en las zonas no infartadas en la primera semana (SevNoInf1s; mediana con intervalo intercuartílico) fue de 0,5 [-0,4 a 1] DE/C. Al considerar la zona no infartada en su totalidad (no sólo las cuerdas más remotas) la contractilidad (-0,5 [-1,3 a 0]) fue significativamente menor (p=0,0007).

De los pacientes estudiados en la primera semana 36 (84%) correspondían a infartos anteriores y 7 (16%) a inferiores; el 33% de los infartos anteriores y el 57% de los inferiores (p=ns) mostraron hipocinesia en la zona no infartada.

Al comparar la contractilidad de las zonas infartada y no infartada en la primera semana, se observó una correlación directa entre ambas (r=0,56 p=0,0001) de tal manera que aquellos pacientes con depresión de la contractilidad en la zona infartada también mostraban hipocinesia en la no infartada (Figura 4.1.4.2). Al analizar la zona no infartada en su totalidad la correlación con la contractilidad de la zona infartada fue aún más estrecha (r=0,77 p=0,0001).

Asimismo los pacientes con hipocinesia en la zona no infartada mostraron una disfunción más severa en la zona infartada (-2,6±0,9 DE/C) que aquellos con contractilidad normal (-1,8±1,1) ó hipercinesia (-1,1±0,6). Las diferencias fueron significativas (p=0,005) entre los pacientes con hipocinesia e hipercinesia (Figura 4.1.4.3).

Tras 6 meses de evolución se analizó nuevamente la contractilidad de la zona no infartada en 29 pacientes con enfermedad monovaso. La contractilidad fue 0,2 [-0,2 a 0,9], significativamente mayor ($p=0,04$) que al considerar a la totalidad de la zona no infartada y no sólo a las cuerdas más remotas (-0,5 [-1,7 a 0,4]).

Como ocurría en la primera semana, tras 6 meses se mantuvo la correlación entre la contractilidad de las zonas infartada y no infartada ($r=0,47$ $p=0,01$) (Figura 4.1.4.2). Dicha correlación fue mejor al analizar la zona no infartada en su totalidad ($r=0,73$ $p=0,0001$). Finalmente, los pacientes con hipocinesia en la zona no infartada en el sexto mes mostraron una tendencia ($p=0,1$) a presentar peor contractilidad en la zona infartada ($-2,4\pm 1,2$ DE/C) que aquellos con contractilidad normal ($-1,5\pm 1$ DE/C) ó hiperkinética ($-1\pm 0,9$ DE/C) (Figura 4.1.4.3).

4.1.4.2.- Evolución de la contractilidad en la zona no infartada desde la primera semana al sexto mes

No se detectaron diferencias significativas entre la contractilidad de la primera semana y la del sexto mes en la zona no infartada ($0,5$ [-0,4 a 1] vs $0,2$ [-0,2 a 0,9] DE/C $p=ns$). Se determinó la mejoría en la zona no infartada desde la primera semana al sexto mes ($\Delta\text{SevNoInf6m}$) como la diferencia entre el valor de la contractilidad de la zona no infartada del sexto mes y de la primera semana ($\text{SevNoInf6m} - \text{SevNoInf1s}$). Al analizar la correlación entre $\Delta\text{SevNoInf6m}$ con diferentes variables de función sistólica regional, afectación coronaria y volúmenes (Tabla 4.1.4.1) las únicas variables que mostraron una correlación significativa fueron SevNoInf1s ($r=-0,57$ $p=0,001$) (Figura 4.1.4.4) y ΔVTS ($r=-0,49$ $p=0,01$). Así pues, los pacientes con una mayor mejoría en la zona no infartada fueron aquellos con una contractilidad inicialmente más deprimida en dicha zona. Por otra parte, una mayor mejoría se relacionó con una menor dilatación progresiva del volumen telesistólico.

Finalmente, la severidad de la estenosis coronaria residual (%6m), los volúmenes (VTD6m, VTS6m), la severidad y la evolución de la disfunción en la zona infartada (Sev1s, Δ Sev6m) no mostraron una relación significativa con la evolución de la zona no infartada.

4.1.4.3.- Influencia de la contractilidad en la zona no infartada sobre los volúmenes ventriculares

Al analizar la correlación entre SevNoInf1s y los volúmenes ventriculares, observamos que existió una correlación positiva tanto con VTD1s ($r=0,31$ $p=0,04$) como con VTS1s ($r=0,63$ $p=0,0001$). Al analizar dichas correlaciones en un modelo de regresión múltiple junto con la única variable que se había mostrado independiente (severidad en la zona infartada: Sev1s) se apreció que la única variable independiente en el caso del VTD1s fue Sev1s ($r=0,47$ $p=0,002$) mientras que en el caso del VTS1s tanto Sev1s ($p=0,0001$) como SevNoInf1s ($p=0,01$) fueron predictores independientes (r global= $0,83$) (Tabla 4.1.4.2).

Los pacientes con hipercinesia en la zona no infartada mostraron una tendencia ($p=0,1$) a un menor VTD1s (59 ± 17 ml/m²) que aquellos con contractilidad normal (74 ± 19 ml/m²) ó hipocinética (74 ± 22 ml/m²). Los pacientes con hipocinesia mostraron un mayor ($p=0,0003$) VTS1s (45 ± 17 ml/m²) que aquellos con contractilidad normal (33 ± 16 ml/m²) ó hipercinética (18 ± 4 ml/m²) (Figura 4.1.4.5).

Al considerar como zona no infartada todo el territorio (no sólo las cuerdas más remotas) la correlación de la SevNoInf1s mejoró tanto con el VTD1s ($r=0,48$ $p=0,001$) como con el VTS1s ($r=0,77$ $p=0,0001$).

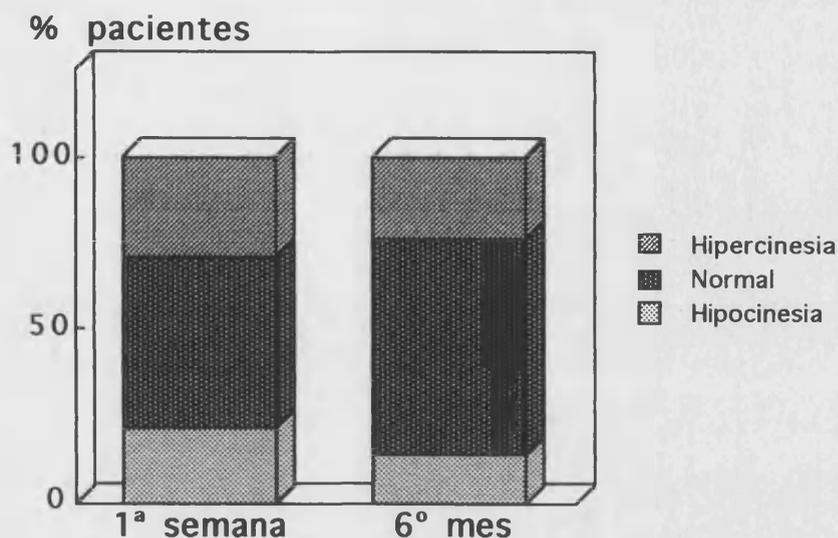
De modo similar a lo observado en la primera semana, en el sexto mes postinfarto al analizar la correlación entre SevNoInf 6m y los volúmenes ventriculares, observamos que existió una correlación positiva tanto con VTD6m ($r=0,39$ $p=0,04$) como con VTS6m ($r=0,60$ $p=0,001$). Al analizar dichas correlaciones en un modelo de regresión múltiple junto con la variable severidad en la zona infartada (Sev6m) se apreció que la única variable

independiente en el caso del VTD6m fue Sev6m ($r=0,60$ $p=0,0005$) mientras que en el caso del VTS6m tanto Sev6m ($p=0,0001$) como SevNoInf6m ($p=0,03$) fueron predictores independientes (r global= $0,88$) (Tabla 4.1.4.2).

Los pacientes con hipocinesia en la zona no infartada en el sexto mes mostraron un mayor ($p=0,05$) VTD6m (89 ± 14 ml/m²) que aquellos con contractilidad normal (70 ± 17 ml/m²) ó hipercinética (63 ± 17 ml/m²). Los pacientes con hipocinesia mostraron un mayor ($p=0,008$) VTS6m (52 ± 16 ml/m²) que aquellos con contractilidad normal (29 ± 14 ml/m²) ó hipercinética (24 ± 11 ml/m²) (Figura 4.1.4.6).

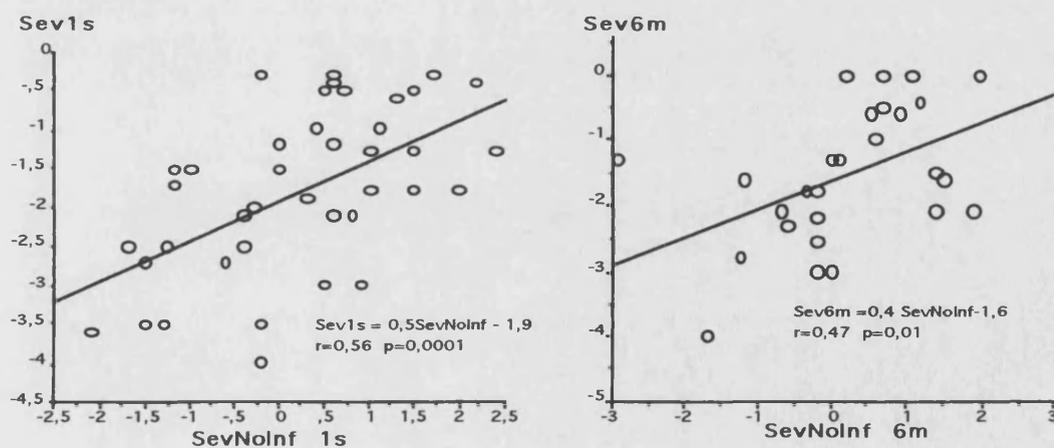
Al considerar como zona no infartada todo el territorio (no sólo las cuerdas más remotas) la correlación de la SevNoInf6m mejoró tanto con el VTD6m ($r=0,51$ $p=0,001$) como con el VTS6m ($r=0,65$ $p=0,0001$).

Figura 4.1.4.1 Distribución de los pacientes en función de la contractilidad en la zona no infartada en la primera semana y en el sexto mes postinfarto



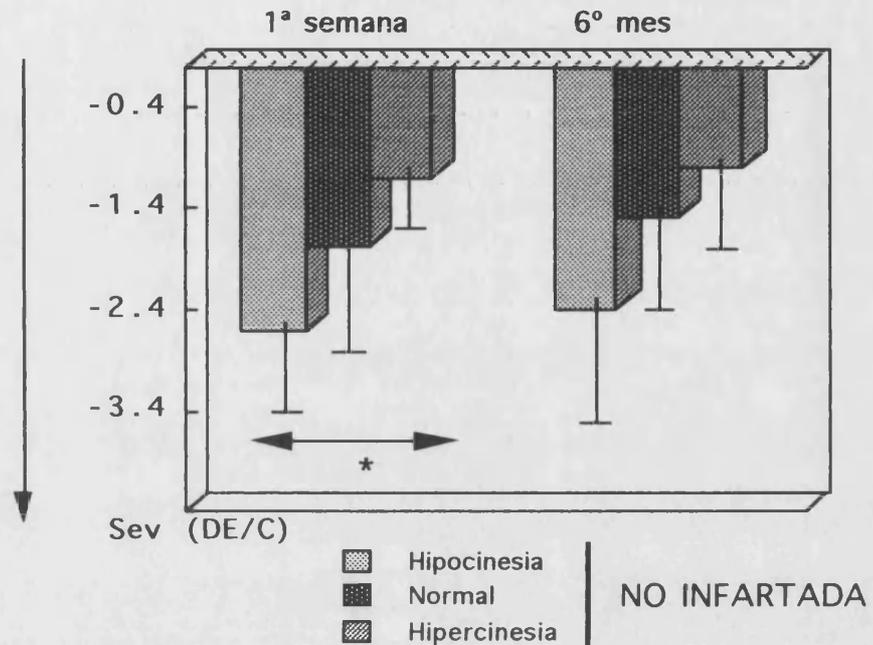
En el análisis de la primera semana presentaron hipocinesia (<-1 DE/C) en la zona no infartada 9 pacientes (22%); la contractilidad fue normal (entre -1 y 1 DE/C) en 20 (49%) e hipercinética (>1 DE/C) en 12 casos (29%). Tras 6 meses la zona no infartada fue hipocinética en 4 casos (14%), normal en 18 (62%) e hipercinética en 7 (24%)

Figura 4.1.4.2 Relación entre la contractilidad de las zonas infartada y no infartada en la primera semana y en el sexto mes postinfarto



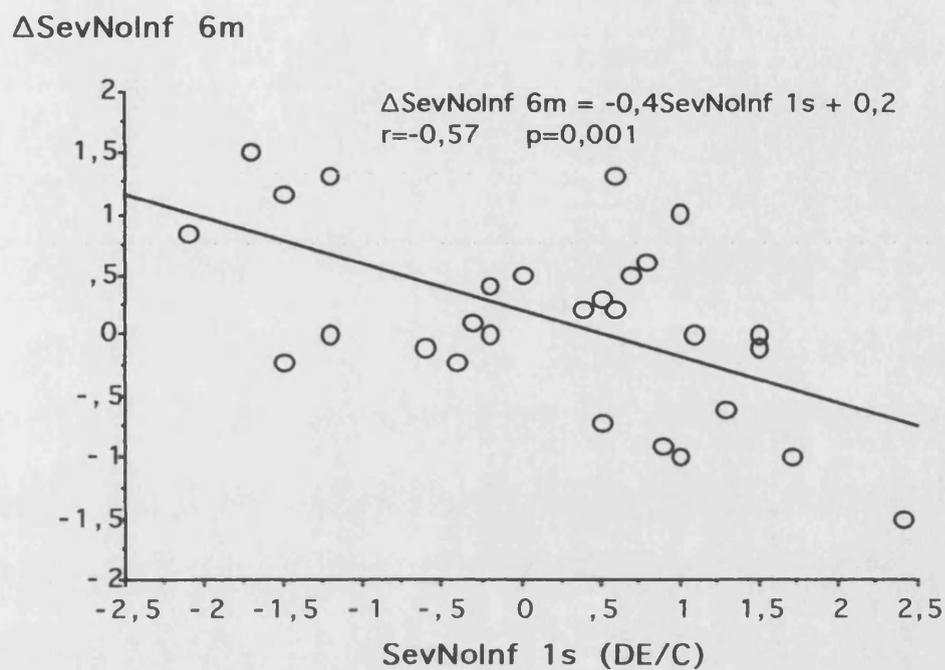
Tanto en la primera semana como en el sexto mes postinfarto se detectó una correlación positiva entre la contractilidad de las zonas no infartada e infartada. Los pacientes con peor contractilidad en la zona no infartada también mostraron una contractilidad más deprimida en la zona infartada

Figura 4.1.4.3 Contractilidad en la zona infartada en función de la existencia de una contractilidad hipocinética, normal ó hipercinética en la zona no infartada



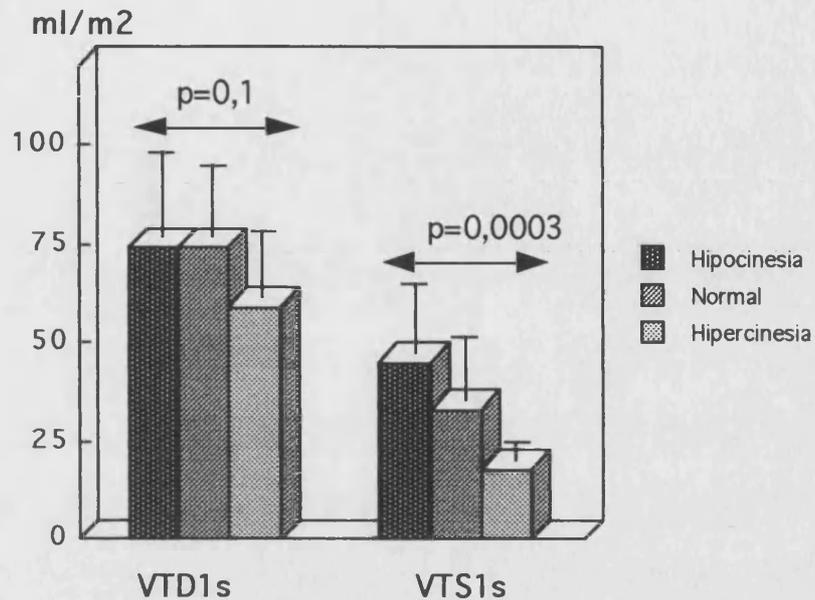
Los pacientes con hipocinesia en la zona no infartada mostraron una disfunción más severa ($p=0,005$) en la zona infartada ($-2,6 \pm 0,9$ DE/C) que aquellos con contractilidad normal ($-1,8 \pm 1,1$) ó hipercinesia ($-1,1 \pm 0,6$). Los pacientes con hipocinesia en la zona no infartada en el sexto mes mostraron una tendencia ($p=0,1$) a presentar peor contractilidad en la zona infartada ($-2,4 \pm 1,2$ DE/C) que aquellos con contractilidad normal ($-1,5 \pm 1$ DE/C) ó hipercinética ($-1 \pm 0,9$ DE/C)

Figura 4.1.4.4 Correlación entre la contractilidad en la zona no infartada en la primera semana (SevNoInf1s) y la mejoría de la misma desde la primera semana al sexto mes (Δ SevNoInf6m)



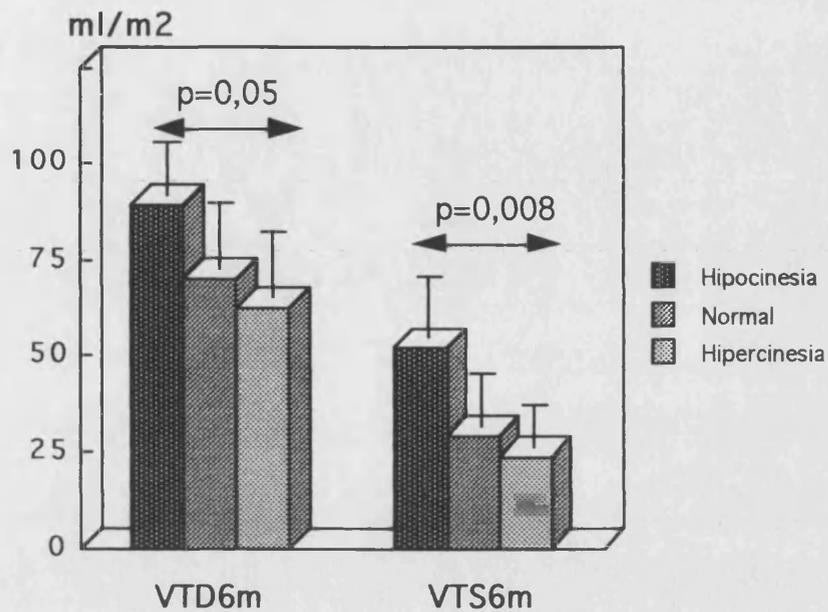
Los pacientes con peor contractilidad inicial en la zona no infartada presentaron una mayor mejoría progresiva de la misma

Figura 4.1.4.5 Volúmenes ventriculares en la primera semana en función de la existencia de hipercinesia, contractilidad normal ó hipocinética en la zona no infartada



Los pacientes con hipercinesia en la zona no infartada mostraron una tendencia ($p=0,1$) a un menor VTD1s (59 ± 17 ml/m²) que aquellos con contractilidad normal (74 ± 19 ml/m²) ó hipocinética (74 ± 22 ml/m²). Los pacientes con hipocinesia mostraron un mayor ($p=0,0003$) VTS1s (45 ± 17 ml/m²) que aquellos con contractilidad normal (33 ± 16 ml/m²) ó hipercinética (18 ± 4 ml/m²)

Figura 4.1.4.6 Volúmenes ventriculares en el sexto mes en función de la existencia de hipercinesia, contractilidad normal ó hipocinética en la zona no infartada



Los pacientes con hipocinesia en la zona no infartada en el sexto mes mostraron un mayor ($p=0,05$) VTD6m (89 ± 14 ml/m²) que aquellos con contractilidad normal (70 ± 17 ml/m²) ó hipercinética (63 ± 17 ml/m²). Los pacientes con hipocinesia mostraron un mayor ($p=0,008$) VTS6m (52 ± 16 ml/m²) que aquellos con contractilidad normal (29 ± 14 ml/m²) ó hipercinética (24 ± 11 ml/m²)

Tabla 4.1.4.1 Determinantes de la mejoría en la contractilidad en la zona no infartada desde la primera semana al sexto mes (Δ SevNoInf6m). Análisis de regresión lineal simple

	r	p
SevNoInf1s	-0,57	0,001
SevNoInf6m	-	ns
Sev1s	-	ns
Δ NoInfD	-	ns
Δ Sev6m	-	ns
VTD6m	-	ns
VTS6m	-	ns
Δ VTD	-	ns
Δ VTS	-0,49	0,01
%6m	-	ns

Tabla 4.1.4.2 Análisis de regresión simple y múltiple entre las zonas infartada y no infartada con los volúmenes ventriculares en la primera semana y el sexto mes postinfarto

	VTD1s		VTS1s	
	Simple	Múltiple	Simple	Múltiple
Sev1s	r=0,47 p=0,002	p=0,002	r=0,77 p=0,0001	p=0,0001
SevNoInf1s	r=0,31 p=0,04	-	r=0,63 p=0,0001	p=0,01

	VTD6m		VTS6m	
	Simple	Múltiple	Simple	Múltiple
Sev6m	r=0,60 p=0,0005	p=0,0005	r=0,87 p=0,0001	p=0,0001
SevNoInf6m	r=0,39 p=0,04	-	r=0,60 p=0,001	p=0,03

**4.2.- VOLUMENES VENTRICULARES.
REMODELACION VENTRICULAR POSTINFARTO**

4.2.1.- DILATACION VENTRICULAR EN LA PRIMERA SEMANA POSTINFARTO

En la ventriculografía realizada en la primera semana postinfarto se consideró que presentaban dilatación en su volumen telediastólico aquellos pacientes que superaban los 90 ml/m² (n=10) y que presentaban dilatación en su volumen telesistólico aquellos que superaban los 50 ml/m² (n=12). Revisamos a continuación los determinantes de la existencia de dilatación ventricular en la primera semana postinfarto.

4.2.1.1.- DILATACION PRECOZ DEL VOLUMEN TELEDIASTOLICO

En la ventriculografía realizada en la primera semana postinfarto 10 pacientes presentaron un volumen telediastólico (VTD1s) mayor de 90 ml/m², mientras que en los restantes 57 casos el VTD1s fue inferior a este valor.

Al analizar las características de contractilidad, encontramos que los pacientes con dilatación ventricular en la primera semana presentaban una función sistólica regional y global más deprimidas. Así, el grupo de pacientes con VTD1s > 90 ml/m² presentaba una mayor severidad de la disfunción regional (2,7±1 DE/C vs 1,8±0,9 DE/C p=0,007) y una menor fracción de eyección (45±13% vs 56±12% p=0,01), sin diferencias respecto a la respuesta a la dobutamina (Tabla 4.2.1.1). Por otra parte, los pacientes con disfunción regional severa (más de 2 DE/C, n=33) presentaron un VTD1s significativamente mayor (76±22 ml/m² vs 59±16 ml/m² p=0,00001) que los pacientes con disfunción no severa (menos de 2 DE/C, n=34) (Figura 4.2.1.1).

Al analizar las características de la arteria responsable del infarto y la existencia de enfermedad multivaso, no se encontró influencia significativa de dichos factores sobre el volumen telediastólico en la primera semana postinfarto (Tablas 4.2.1.2 y 4.2.1.3).

4.2.1.1.A.- Dilatación del volumen telediastólico en la primera semana. Análisis univariante

Al analizar el riesgo relativo (RR con intervalos de confianza al 95%) de dilatación del volumen telediastólico en la primera semana postinfarto, se observó nuevamente que sólo la existencia de una disfunción severa (>2 DE/C) aumenta de una manera significativa (RR 12 [1,5-104,3]) la probabilidad de aumento precoz del VTD (Tabla 4.2.1.4).

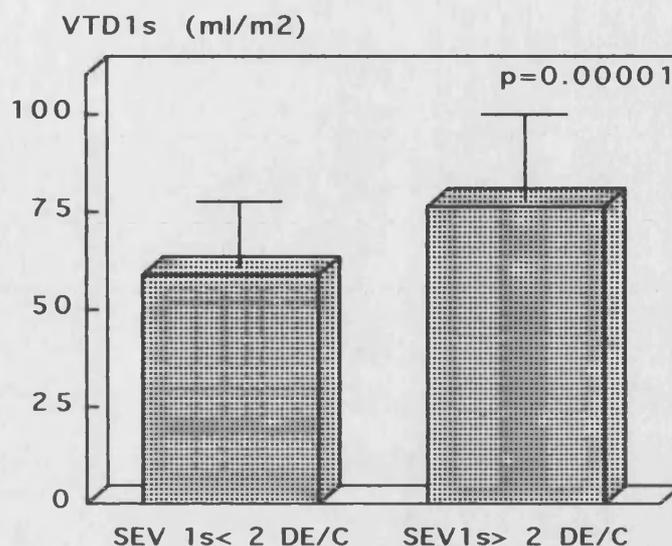
Mediante análisis de regresión lineal simple, el VTD1s sólo correlacionó débilmente con la severidad de la disfunción ($r=0,37$ $p=0,002$). No se encontró correlación significativa entre el volumen telediastólico con la estenosis coronaria residual (mm1s y %1s) ni con la respuesta a la dobutamina (Δ SevD).

4.2.1.1.B.- Dilatación del volumen telediastólico en la primera semana. Análisis multivariante

Al estudiar la correlación entre el volumen telediastólico (como variable continua) con un conjunto de variables continuas (severidad de la disfunción, respuesta a la dobutamina, fracción de eyección y estenosis coronaria residual) mediante un modelo de regresión múltiple con incorporación progresiva de variables, la única variable incorporada fue la severidad de la disfunción ($r=0,37$ $p=0,002$) con la siguiente ecuación:

$$\text{VTD1s} = 7,8 \text{ Sev1s} + 52$$

Figura 4.2.1.1 Volumen telediastólico en la primera semana en función de la severidad de la disfunción regional



Los pacientes con disfunción severa (más de 2 DE/C n=33) presentaron un mayor VTD1s (76 ± 22 vs 59 ± 16 $p=0,00001$) que los pacientes con disfunción no severa (menos de 2 DE/C n=34)

Tabla 4.2.1.1 Características hemodinámicas y de función sistólica de los pacientes con y sin dilatación ventricular precoz

	VTD1s > 90 ml/m ² (n=10)	VTD1s < 90 ml/m ² (n=57)	p
PTD (mm Hg)	18 ± 6	20 ± 7	ns
Sev1s (DE/C)	2,7 ± 1	1,8 ± 0,9	0,007
ΔSev D (%)	23 ± 33	31 ± 33	ns
FE (%)	45 ± 13	56 ± 12	0,01

Tabla 4.2.1.2 Características de enfermedad coronaria de los pacientes con y sin dilatación ventricular en la primera semana

	VTD1s>90 ml/m ² (n=10)	VTD1s<90 ml/m ² (n=57)	p
TIMI	2,1±1,3	2±1,2	ns
Estenosis (mm)	0,8±0,6	0,7±0,6	ns
Estenosis (%)	71±27	76±21	ns
%ADA	9/10 (90%)	47/57 (83%)	ns
%Multivaso	2/10 (20%)	20/57 (36%)	ns
%oclusión total	2/10 (20%)	12/57 (21%)	ns

Tabla 4.2.1.3 Volumen telediastólico (ml/m²) en función de la presencia ó no de determinados parámetros de afectación coronaria

	SI	NO	p
ADA	67±21 (n=56)	69±17 (n=11)	ns
Estenosis>70%	66±21 (n=47)	70±20 (n=20)	ns
Estenosis<1mm	66±21 (n=47)	68±16 (n=20)	ns
Oclusión total	65±20 (n=14)	68±21 (n=53)	ns
Multivaso	65±20 (n=22)	69±20 (n=45)	ns

Tabla 4.2.1.4 Influencia de diferentes factores sobre el aumento precoz del volumen telediastólico. Análisis univariante

	RR (IC 95%)	p
Localización anterior	1,5 (0,2-13,8)	ns
Multivaso	0,4 (0,1-2,3)	ns
Estenosis>70%	0,1 (0,2-4,2)	ns
Oclusión	0,9 (0,2-5)	ns
Estenosis<1mm	0,9 (0,2-4,1)	ns
ΔSevD>20%	0,4 (0,1-2,3)	ns
Severidad>2 DE/C	12 (1,5-104,3)	0,01

4.2.1.2.- DILATACION DEL VOLUMEN TELESISTOLICO EN LA PRIMERA SEMANA POSTINFARTO

En la ventriculografía realizada en la primera semana, se detectó la existencia de dilatación del volumen telesistólico (mayor de 50 ml/m²) en 12 pacientes, mientras que en los 55 pacientes restantes el volumen telesistólico (VTS1s) estaba dentro de la normalidad (inferior a 50 ml/m²).

Los pacientes con dilatación del VTS1s presentaron mayor severidad en la disfunción contráctil regional ($2,9 \pm 0,6$ DE/C vs $1,7 \pm 0,9$ DE/C $p=0,0001$), menor fracción de eyección ($38 \pm 8\%$ vs $66 \pm 28\%$ $p=0,0001$) y una tendencia a una menor respuesta a la dobutamina ($10 \pm 12\%$ vs $32 \pm 34\%$ $p=0,08$) (Tabla 4.2.1.5). Los pacientes con disfunción severa (más de 2 DE/C $n=33$) presentaron un VTS1s mayor (43 ± 14 ml/m² vs 21 ± 7 ml/m² $p=0,00001$) que los pacientes con disfunción no severa (menos de 2 DE/C $n=34$) (Figura 4.2.1.2).

Al analizar las características del árbol coronario de estos pacientes, tampoco se demostró que éstas ejercieran una influencia significativa sobre la dilatación del VTS1s (Tablas 4.2.1.6 y 4.2.1.7).

4.2.1.2.A.- Dilatación del volumen telesistólico en la primera semana. Análisis univariante

En la primera semana de evolución VTS1s sólo mostró correlación significativa con la severidad de la disfunción regional ($r=0,71$ $p=0,00001$) (Figura 4.2.1.3) y con el porcentaje de mejoría con la dobutamina ($r=-0,34$ $p=0,01$). La estenosis coronaria residual no mostró correlación significativa con VTS1s (Tabla 4.2.1.8).

Al analizar el riesgo relativo (RR con intervalos de confianza al 95%) de dilatación del VTS1s observamos que sólo la existencia de una disfunción severa (>2 DE/C) aumentó de una manera significativa (RR 2,6[1,9-3,6]) la probabilidad de dilatación precoz del VTS1s. La mejoría con dobutamina mostró una tendencia a reducir la probabilidad de dilatación del VTS1s

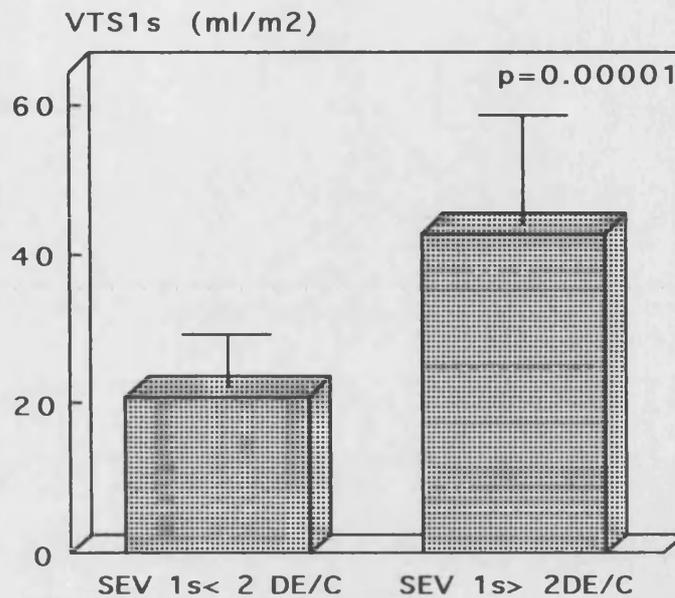
(RR 0,1[0,01-1,01]), mientras que la existencia de una estenosis residual severa no afectó significativamente la probabilidad de dilatación del VTS (RR 0,5[0,1-1,9]) (Tabla 4.2.2.9).

4.2.1.2.B Dilatación del volumen telesistólico en la primera semana. Análisis multivariante

Al estudiar mediante un modelo de regresión múltiple con incorporación progresiva de variables la correlación entre el volumen telesistólico en la primera semana (como variable cuantitativa dependiente) con las diferentes variables de tipo cuantitativo expresadas en la Tabla 4.2.2.8 (estenosis residual, severidad de la disfunción regional y mejoría con la dobutamina) únicamente fue incluida en la ecuación final la severidad de la disfunción ($r=0,71$ $p=0,00001$) con la siguiente ecuación:

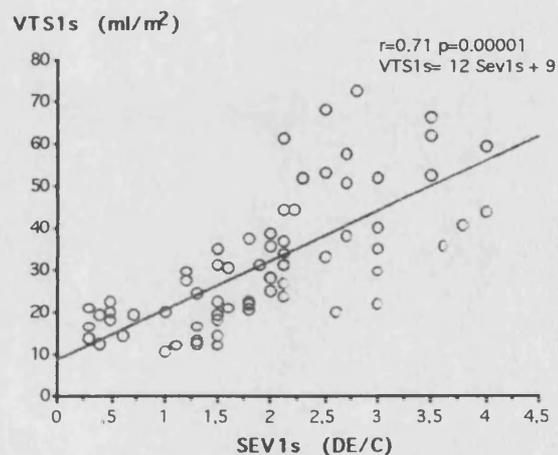
$$\text{VTS1s} = 12 \text{ Sev1s} + 9$$

Figura 4.2.1.2 Volumen telesistólico en la primera semana en función de la severidad de la disfunción regional



Los pacientes con disfunción severa (más de 2 DE/C n=33) presentaron un VTS1s mayor (43 ± 14 ml/m² vs 21 ± 7 ml/m² p=0,00001) que los pacientes con disfunción no severa (menos de 2 DE/C n=34)

Figura 4.2.1.3 Recta y ecuación de regresión lineal entre el VTS1s y la severidad de la disfunción regional



Existió una correlación directa entre la severidad de la disfunción en la primera semana con el volumen telesistólico en la primera semana. Los pacientes con mayor Sev1s mostraron un mayor VTS1s

Tabla 4.2.1.5 Características hemodinámicas y de función sistólica de los pacientes con y sin dilatación ventricular precoz

	VTS1s>50 ml/m ² (n=12)	VTS1s<50 ml/m ² (n=55)	p
PTD (mm Hg)	19±8	20±7	ns
Sev1s (DE/C)	2,9±0,6	1,7±0,9	0,0001
FE (%)	38±8	58±12	0,0001
ΔSevD (%)	10±12	32±34	0,08

Tabla 4.2.1.6 Características respecto al árbol coronario de los pacientes con y sin dilatación ventricular en la primera semana

	VTS1s>50 ml/m ² (n=12)	VTS1s<50 ml/m ² (n=55)	p
TIMI	2,1±1,2	1,9±1,3	ns
Estenosis (mm)	0,8±0,6	0,7±0,7	ns
Estenosis (%)	71±27	76±21	ns
%ADA	10/12 (83%)	46/55 (84%)	ns
%Multivaso	3/12 (25%)	19/54 (35%)	ns
%oclusión total	2/12 (17%)	12/55 (22%)	ns

Tabla 4.2.1.7 Volumen telesistólico (ml/m²) en función de la presencia ó no de determinados parámetros de afectación coronaria

	SI	NO	p
ADA	31±16 (n=56)	35±13 (n=11)	ns
Estenosis>70%	31±15 (n=47)	33±19 (n=20)	ns
Estenosis<1mm	31±14 (n=47)	30±17 (n=20)	ns
Oclusión total	29±14 (n=14)	32±16 (n=53)	ns
Multivaso	33±14 (n=22)	31±17 (n=45)	ns

Tabla 4.2.1.8 Resultados de regresión lineal simple. Variable dependiente: VTS1s

	r	p
Estenosis (%1s)	0,2	ns
Estenosis (mm1s)	0,2	ns
Sev1s (DE/C)	0,71	0,00001
Δ SevD	-0,34	0,01

Tabla 4.2.1.9 Influencia de diferentes factores sobre el aumento precoz del volumen telesistólico. Riesgo relativo (RR) con intervalos de confianza al 95% (IC 95%)

	RR (IC 95%)	p
Localización anterior	1 (0,2-5,2)	ns
Multivaso	0,6 (0,1-2,5)	ns
Estenosis>70%	0,5 (0,1-1,9)	ns
Oclusión	0,7 (0,1-3,7)	ns
Estenosis<1mm	0,8 (0,2-3,6)	ns
Δ SevD>20%	0,1 (0,01-1,01)	0,06
Sev1s> 2 DE/C	2,6 (1,9-3,6)	0,04

4.2.2.- DILATACION PROGRESIVA DE LOS VOLUMENES VENTRICULARES DESDE LA PRIMERA SEMANA HASTA EL SEXTO MES POSTINFARTO

En 40 pacientes se realizó un estudio de los volúmenes ventriculares tanto en la primera semana como en el sexto mes postinfarto. Se consideró que se había producido una dilatación significativa de los volúmenes ventriculares si éstos habían aumentado en más de un 20% entre ambas exploraciones.

4.2.2.1.- DILATACION PROGRESIVA DEL VOLUMEN TELEDIASTOLICO DESDE LA PRIMERA SEMANA AL SEXTO MES POSTINFARTO

Al comparar globalmente los volúmenes de la primera semana y del sexto mes, se comprobó que se había producido una dilatación progresiva del VTD (64 ± 19 ml/m² vs 70 ± 18 ml/m² $p=0,04$). Se calculó en cada caso el porcentaje de aumento que se había producido en el VTD desde la primera semana al sexto mes y se consideró que existía una dilatación significativa si el porcentaje de aumento del VTD (Δ VTD) era superior al 20%. En conjunto se produjo un aumento del 9% [-7 a 42%] en el VTD. En 18 pacientes (45%) se detectó una dilatación significativa (Δ VTD>20%) mientras que en 22 casos no existió dilatación ventricular.

Los diferentes parámetros de función sistólica regional ó global así como de recuperación contráctil en la zona disfuncionante no influyeron en el Δ VTD; las únicas diferencias significativas detectadas entre los pacientes con y sin dilatación ventricular progresiva fueron en el VTD de la primera semana (Tabla 4.2.2.1). Así, los pacientes con dilatación ventricular progresiva se caracterizaron por un VTD menor en la primera semana (57 ± 14 ml/m² vs 69 ± 21 ml/m² $p=0,04$) (Figura 4.2.2.1). Los pacientes no dilatados en la primera semana ($n=36$; VTD<90 ml/m²) mostraron un mayor Δ VTD (18 [-5 a 46%]) que los pacientes inicialmente dilatados ($n=4$; -26[-45 a -1%]; $p=0,02$) (Tabla 4.2.2.2).

Observando que el principal determinante de la dilatación ventricular progresiva lo constituyó el VTD de la primera semana (final del periodo de expansión del infarto) analizamos por separado la evolución de aquellos pacientes con dilatación precoz ($VTD_{1s} > 90 \text{ ml/m}^2$ $n=4$; 10%), aquellos con dilatación tardía ($VTD_{1s} < 90 \text{ ml/m}^2$; $\Delta VTD > 20\%$ $n=18$; 45%) y aquellos sin dilatación ($VTD_{1s} < 90 \text{ ml/m}^2$; $\Delta VTD < 20\%$ $n=18$; 45%). El porcentaje de pacientes con dilatación progresiva fue superior ($p=0,05$) en aquellos pacientes sin dilatación precoz (18/36; 50%) respecto a aquellos con dilatación precoz (0/4; 0%). Ningún paciente con dilatación precoz mostró pues dilatación progresiva (Figura 4.2.2.3).

Al analizar los volúmenes ventriculares en los tres grupos definidos (Tabla 4.2.2.7) observamos que en la primera semana el VTD_{1s} fue mayor ($p=0,0001$) en el grupo con dilatación precoz ($104 \pm 12 \text{ ml/m}^2$) sin diferencias entre aquellos con ($57 \pm 14 \text{ ml/m}^2$) y sin ($62 \pm 14 \text{ ml/m}^2$) dilatación progresiva. Sin embargo, tras 6 meses el VTD_{6m} fue menor ($p=0,0003$) en aquellos sin dilatación ($58 \pm 12 \text{ ml/m}^2$) mientras que no se detectaron diferencias significativas entre aquellos con dilatación precoz ($78 \pm 24 \text{ ml/m}^2$) ó tardía ($81 \pm 16 \text{ ml/m}^2$). Por otra parte, la severidad de la disfunción fue mayor ($p=0,05$) en aquellos pacientes con dilatación precoz ($2,7 \pm 1 \text{ DE/C}$) sin diferencias entre aquellos con dilatación tardía ($1,9 \pm 1 \text{ DE/C}$) ó sin dilatación ($1,8 \pm 0,7 \text{ DE/C}$). La mejoría de la función sistólica regional tras 6 meses fue semejante en los tres grupos definidos (Tabla 4.2.2.7).

Finalmente, tampoco se detectaron diferencias en cuanto a las características de afectación coronaria (existencia de una estenosis residual significativa, de oclusión total ó de enfermedad multivaso) entre los pacientes con ó sin aumento significativo del VTD (Tablas 4.2.2.3 y 4.2.2.4) ni entre los tres grupos definidos (Tabla 4.2.2.7).

Los pacientes revascularizados ($n=15$) no mostraron diferencias en cuanto a ΔVTD (Tablas 4.2.2.3 y 4.2.2.4) ó VTD_{6m} ($68 \pm 17 \text{ ml/m}^2$ vs $71 \pm 20 \text{ ml/m}^2$ $p=ns$) respecto a los no revascularizados ($n=25$). Aquellos casos revascularizados con reoclusión ($n=5$) no mostraron diferencias respecto a ΔVTD

($12\pm 31\%$ vs $3\pm 21\%$ $p=ns$) ó a VTD6m (67 ± 23 ml/m² vs 69 ± 14 ml/m² $p=ns$) con aquellos casos revascularizados que mantuvieron la permeabilidad coronaria ($n=10$).

4.2.2.1.A.- Dilatación del volumen telediastólico desde la primera semana al sexto mes. Análisis univariante

Al estudiar mediante análisis de regresión lineal simple la correlación entre el Δ VTD como variable dependiente con diferentes variables (VTD1s, Sev1s, %6m, Δ Sev6m) se observó que dicha correlación únicamente fue significativa con el volumen telediastólico de la primera semana ($r=-0,56$ $p=0,00002$; Figura 4.2.2.2) de tal manera que aquellos pacientes con un menor VTD inicial mostraron un mayor incremento en los meses sucesivos (Tabla 4.2.2.6).

Dado que los pacientes con dilatación precoz (en la primera semana) no mostraron dilatación progresiva se repitió el análisis de regresión excluyendo a aquellos pacientes con dilatación precoz con la finalidad de identificar predictores de dilatación progresiva en el subgrupo que más tendencia mostró en presentarla (los 36 pacientes sin dilatación precoz).

Nuevamente la única variable que mostró una correlación significativa con Δ VTD fue el VTD1s ($r=-0,40$ $p=0,01$). La estenosis residual, la severidad de la disfunción ó la mejoría de la función regional no fueron predictores de dilatación progresiva ni en la totalidad del grupo ni en el subgrupo con mayor tendencia a la dilatación progresiva (Tabla 4.2.2.6).

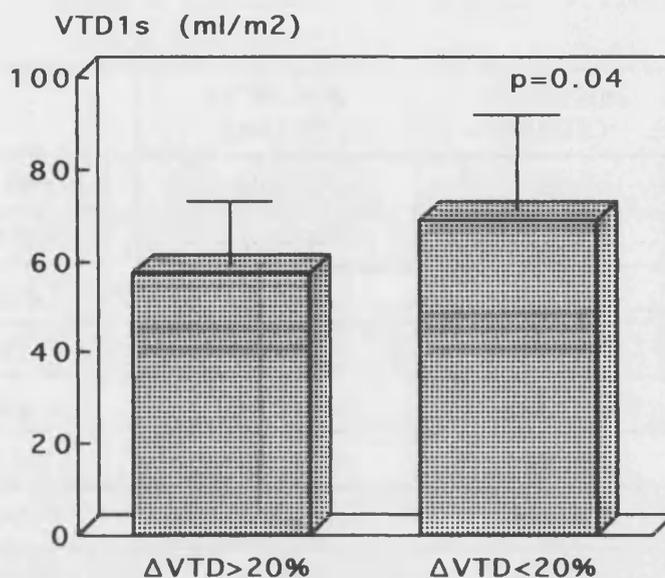
Finalmente al estudiar el riesgo relativo de la existencia de dilatación significativa (Δ VTD $>20\%$) se observó que únicamente la existencia de un VTD1s no dilatado (<90 ml/m²) aumentaba de manera significativa dicho riesgo (RR 1,2 [1,1-3,4]) (Tabla 4.2.2.5).

4.2.2.1.B.- Dilatación progresiva del volumen telediastólico desde la primera semana al sexto mes. Análisis multivariante

Al estudiar la correlación entre Δ VTD (como variable cuantitativa) y las diferentes variables cuantitativas de función sistólica regional (Sev1s, Δ Sev6m), afectación coronaria (mm6m) y volúmenes ventriculares (VTD1s), todas ellas en conjunto mediante un modelo de regresión múltiple con incorporación progresiva de variables (Tabla 4.2.2.6), la única variable incorporada a la ecuación fue el VTD de la primera semana ($r=-0,56$ $p=0,0002$) con la siguiente ecuación:

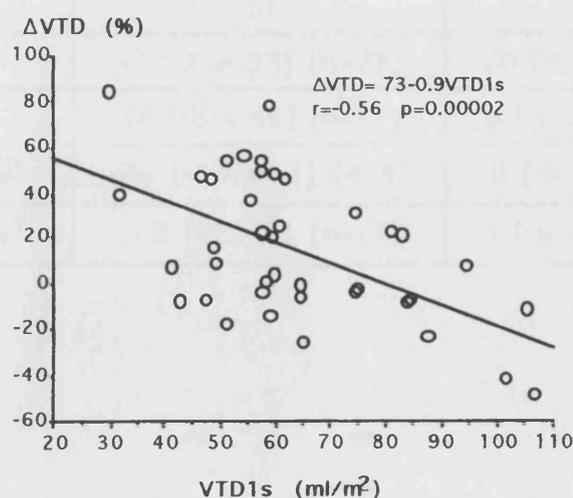
$$\Delta\text{VTD} = 74 - 0,9\text{VTD1s}$$

Figura 4.2.2.1 Volumen telediastólico en la primera semana en función de la existencia ó no de dilatación ventricular progresiva



Los pacientes con dilatación ventricular progresiva ($\Delta\text{VTD} > 20\%$) se caracterizaron por un VTD menor en la primera semana ($57 \pm 14 \text{ ml/m}^2$ vs $69 \pm 21 \text{ ml/m}^2$ $p=0,03$)

Figura 4.2.2.2 Ecuación y recta de regresión entre el porcentaje de aumento del VTD y el VTD existente en la primera semana



Los pacientes con un menor VTD inicial mostraron un mayor incremento de su volumen ventricular en los meses sucesivos

Tabla 4.2.2.1 Características hemodinámicas y de función sistólica de los pacientes con y sin dilatación ventricular progresiva

	Δ VTD>20% (n=18)	Δ VTD<20% (n=22)	p
PTD (mm Hg)	20±8	19±7	ns
Sev1s (DE/C)	1,9±1	2,1±0,9	ns
Sev6m (DE/C)	1,7±0,9	1,7±1	ns
FE1s (%)	53±11	54±14	ns
FE6m (%)	54±14	56±14	ns
Δ Sev6m (%)	18±15	7±16	ns
VTD1s (ml/m ²)	57±14	69±21	0,04
VTD6m (ml/m ²)	81±16	62±16	0,0008

Tabla 4.2.2.2 Porcentaje de aumento del VTD en función de las características de la disfunción regional, de la recuperación contráctil tras 6 meses y del volumen telediastólico

	SI	NO	p
Sev1s>2 DE/C	-2 [-7 a 33] (n=21)	20 [2 a 49] (n=19)	ns
Δ Sev6m>20%	16 [-8 a 46] (n=17)	8 [-6 a 35] (n=23)	ns
VTD1s> 90ml/m ²	-26 [-45 a -1] (n=4)	18 [-5 a 46] (n=36)	0,02
VTD6m>90 ml/m ²	23 [12-42] (n=7)	4 [-6 a 41] (n=33)	ns

Tabla 4.2.2.3 Características de afectación coronaria en función de la existencia ó no de dilatación ventricular progresiva

	Δ VTD>20% (n=18)	Δ VTD<20% (n=22)	p
TIMI	1,7±1	1,6±0,9	ns
MM6m	0,8±0,8	0,9±0,7	ns
%6m	71±25	62±34	ns
%ADA	16/18 (89%)	20/22 (91%)	ns
%Multivaso	7/18 (41%)	7/22 (31%)	ns
% ADA proximal	3/18 (17%)	3/22 (14%)	ns
% Rev	5/18 (28%)	10/22 (45%)	ns
%oclusión total	6/18 (33%)	7/22 (32%)	ns

Tabla 4.2.2.4 Porcentaje de aumento del volumen telediastólico (%) en función de la presencia ó no de determinados parámetros de afectación coronaria

	SI	NO	p
ADA	10 [-6 a 43] (n=36)	7 [-10 a 41] (n=4)	ns
%6m>70%	3 [-8 a 48] (n=18)	13 [-3 a 37] (n=22)	ns
MM6m<1mm	3 [-9 a 46] (n=22)	13 [-2 a 37] (n=18)	ns
Oclusión total	8 [-7 a 42] (n=13)	9 [-5 a 44] (n=27)	ns
ADA proximal	16 [-9 a 61] (n=6)	10 [-8 a 37] (n=34)	ns
Rev	10 [-8 a 22] (n=15)	23 [-6 a 48] (n=25)	ns
Multivaso	22 [-5 a 35] (n=14)	6 [-8 a 45] (n=26)	ns

Tabla 4.2.2.5 Riesgo relativo de dilatación significativa (Δ VTD $>$ 20%) del VTD desde la primera semana al sexto mes. Influencia de diferentes variables

	RR (IC 95%)	p
Localización anterior	0,8 (0,1-6,7)	ns
Trombolisis	0,8 (0,2-3,4)	ns
Multivaso	1,8 (0,5-7,2)	ns
%6m $>$ 70%	1,2 (0,3-4,2)	ns
Oclusión	1 (0,3-4)	ns
Sev1s $>$ 2 DE/C	0,6 (0,2-2)	ns
VTD1s $>$ 90 ml/m ²	1,2 (1,1-3,4)	0,05
VTD6m $>$ 90 ml/m ²	3,8 (0,6-22,9)	ns
Δ Sev6m $>$ 20%	1,2 (0,3-4)	ns
Revascularización	0,5 (0,1-1,7)	ns

Tabla 4.2.2.6 Análisis de la correlación entre el porcentaje de aumento del VTD desde la primera semana al sexto mes (Δ VTD) con diferentes variables.

- En la totalidad del grupo (n=40):

	Simple	Múltiple
VTD1s	r=-0,56 p=0,0002	0,0002
Sev1s	ns	-
Δ Sev6m	ns	-
%6m	ns	-

- En los pacientes sin dilatación precoz (n=36):

	Simple	Múltiple
VTD1s	r=-0,40 p=0,01	0,01
Sev1s	ns	-
Δ Sev6m	ns	-
%6m	ns	-

Tabla 4.2.2.7 Volúmenes ventriculares, parámetros de función sistólica y de afectación coronaria en los pacientes con dilatación precoz, dilatación tardía y sin dilatación

	<u>Dilatación precoz</u> (n=4; 10%)	<u>Dilatación tardía</u> (n=18; 45%)	<u>No dilatación</u> (n=18; 45%)	p
VTD1s (ml/m ²)	104±12*	57±14	62±14	0,0001
VTD6m (ml/m ²)	78±24	81±16	58±12*	0,0003
Sev1s (DE/C)	2,7±1*	1,9±1	1,8±0,7	0,05
ΔSev6m (%)	17±15	12±32	28±43	ns
%6m	55±44	71±25	64±33	ns
% oclusión	1/4 (25%)	6/18 (33%)	6/18 (33%)	ns
% multivaso	2/10 (20%)	7/18 (40%)	5/18 (28%)	ns

*= significativo respecto a los otros dos grupos

4.2.2.2.- DILATACION PROGRESIVA DEL VOLUMEN TELESISTOLICO DESDE LA PRIMERA SEMANA HASTA EL SEXTO MES POSTINFARTO

De manera análoga a lo realizado en el estudio del volumen telediastólico, se analizó la evolución del volumen telesistólico en los 40 pacientes a los que se había realizado el cateterismo cardíaco tanto en la primera semana como en el sexto mes. Al comparar el VTS de ambos estudios, no se apreció un cambio significativo (30 ± 14 ml/m² vs 32 ± 15 ml/m² p=ns). El porcentaje de incremento en la totalidad del grupo (Δ VTS) fue del 5% [-10% vs 35%]. En 15 pacientes (37%) se detectó un incremento significativo del VTS (Δ VTS>20%) mientras que en los restantes 25 casos (63%) dicho incremento no se consideró significativo (Δ VTS<20%).

No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes en cuanto a parámetros de disfunción sistólica regional (Sev) ó global (FE) tanto en la primera semana como en el sexto mes ni en cuanto a recuperación de la función contráctil (Δ Sev6m). Los pacientes con VTS no dilatado en la primera semana (<50 ml/m²) presentaron un mayor incremento en su volumen telesistólico en el 6° mes (9% [-2% a 39%] vs -37% [-45% a -7%] p=0,006) que los pacientes con dilatación del VTS en el estudio inicial (>50 ml/m²) (Tablas 4.2.2.8 y 4.2.2.9).

Como ocurría con el VTD, al analizar la totalidad del grupo la única variable que parecía condicionar la existencia ó no de dilatación progresiva del VTS era la magnitud de la dilatación precoz. De este modo, de los 12 pacientes con dilatación precoz en la primera semana (VTS1s>50 ml/m²) cinco se reestudiaron al sexto mes; ninguno de ellos (0/5; 0%) presentó dilatación progresiva (Δ VTS>20%). Sin embargo, el porcentaje de pacientes con dilatación progresiva fue mayor (p=0,05) entre aquellos que no presentaron dilatación precoz (15/35; 43%) (Figura 4.2.2.4).

En vista de que la dilatación precoz (expansión del infarto) del VTS1s parece finalizar en la primera semana postinfarto y que en los pacientes que la sufren, dicha dilatación no parece incrementarse posteriormente dividimos al grupo en función de la existencia de dilatación precoz (n=5; 13%), tardía (n=15; 37%)

ó sin dilatación (n=20; 50%) (Tabla 4.2.2.14). Los pacientes con dilatación precoz (59 ± 7 ml/m²) presentaron un VTS1s mayor (p=0,0001) que aquellos con dilatación tardía (27 ± 10 ml/m²) ó sin dilatación (26 ± 10 ml/m²). Sin embargo, tras 6 meses los pacientes con dilatación precoz (43 ± 17 ml/m²) ó tardía (39 ± 13 ml/m²) presentaban un VTS6m similar y significativamente mayor (p=0,0005) que aquellos sin dilatación (24 ± 10 ml/m²). La severidad de la disfunción fue mayor (p=0,0006) en los casos con dilatación precoz ($2,9\pm 0,6$ DE/C) sin diferencias entre aquellos con dilatación tardía (2 ± 1 DE/C) ó sin dilatación ($1,7\pm 0,7$). Se observó una tendencia hacia una mayor recuperación de la función sistólica regional en los casos sin dilatación ($24\pm 50\%$) que en aquellos con dilatación precoz ($19\pm 14\%$) ó tardía ($14\pm 14\%$).

Finalmente, los diferentes índices de afectación en la arteria responsable del infarto (mínimo diámetro luminal, estenosis residual, porcentaje de pacientes con oclusión total ó con afectación de la arteria descendente anterior) ó del resto del árbol coronario (enfermedad multivaso) no ejercieron influencia estadísticamente significativa respecto a la existencia de un incremento significativo del VTS entre los pacientes con ó sin dilatación progresiva (Tablas 4.2.2.10 y 4.2.2.11) ó entre los tres grupos definidos (4.2.2.14).

Los pacientes revascularizados (n=15) no mostraron diferencias en cuanto a Δ VTS (Tablas 4.2.2.10 y 4.2.2.11) ó VTS6m (29 ± 14 ml/m² vs 33 ± 15 ml/m² p=ns) respecto a los no revascularizados (n=25). Aquellos casos revascularizados con reclusión (n=5) no mostraron diferencias respecto a Δ VTS ($22\pm 63\%$ vs $0\pm 27\%$ p=ns) ó a VTS6m (29 ± 18 ml/m² vs 30 ± 12 ml/m² p=ns) con aquellos casos revascularizados que mantuvieron la permeabilidad coronaria (n=10).

4.2.2.2.A.- Dilatación del volumen telesistólico desde la primera semana al sexto mes. Análisis univariante

Al estudiar mediante análisis de regresión lineal simple la correlación entre el Δ VTS como variable dependiente con diferentes variables de función sistólica regional (Sev1s, Δ Sev6m), volúmenes (VTS1s) y de afectación de la arteria responsable del infarto (%6m) únicamente se observó una débil correlación negativa con el porcentaje de mejoría de la disfunción regional en el sexto mes ($r=-0,31$ $p=0,05$) y con el VTS de la primera semana ($r=-0,33$ $p=0,04$); así pues, existió una tendencia a que los pacientes con un mayor incremento en su VTS presentaran un menor VTS en la primera semana y una menor mejoría de la disfunción regional en el sexto mes (Tabla 4.2.2.13).

Ninguna de las diferentes variables de disfunción regional (Sev) ó de afectación de la arteria responsable del infarto (mínimo diámetro luminal ó estenosis residual) correlacionaron de manera significativa con el porcentaje de aumento del VTS entre los dos estudios realizados.

Finalmente al estudiar el riesgo relativo de la existencia de dilatación significativa (Δ VTS>20%) se observó que únicamente la ausencia de dilatación del VTS en la primera semana (<50 ml/m²) aumentaba de manera significativa dicho riesgo (1,3 [1,02-1,5] $p=0,03$) (Tabla 4.2.2.12).

4.2.2.2.B.- Dilatación del volumen telesistólico desde la primera semana al sexto mes. Análisis multivariante

Al estudiar la correlación entre Δ VTS (como variable cuantitativa) y las diferentes variables cuantitativas de disfunción sistólica regional (Sev1s, Δ Sev6m), afectación coronaria (%6m) y volúmenes ventriculares (VTS1s) todas ellas en conjunto mediante un modelo de regresión múltiple con incorporación progresiva de variables (Tabla 4.2.2.13), las variables incorporadas a la ecuación fueron el VTS de la primera

semana ($p=0,002$) y el porcentaje de mejoría de la disfunción regional desde la primera semana al sexto mes ($p=0,04$) con un coeficiente global $r=0,56$ y un nivel de significación $p=0,008$ y con la siguiente ecuación:

$$\Delta VTS6m = 36 - 1,8VTS1s - 0,3\Delta Sev6m$$

Así pues, un menor volumen telesistólico en la primera semana y un menor porcentaje de mejoría de la disfunción regional se relacionaron con una mayor dilatación progresiva del volumen telesistólico.

Dado que como hemos observado previamente aquellos pacientes con dilatación precoz del VTS no muestran en ningún caso dilatación progresiva (de hecho, la existencia de un VTS1s dilatado es un predictor independiente de ausencia de dilatación progresiva), analizamos las correlaciones existentes tras excluir a aquellos pacientes con dilatación precoz, con la finalidad de detectar predictores independientes de dilatación tardía en aquellos casos que más tendencia mostraron en presentarla (los 35 pacientes sin dilatación precoz). Al realizar dicho análisis (Tabla 4.2.2.13), únicamente la mejoría de la función sistólica regional tras 6 meses ($r=-0,34$ $p=0,04$) fue un predictor independiente de dilatación progresiva: aquellos pacientes con mayor mejoría de su disfunción mostraron una tendencia a una menor dilatación progresiva del VTS durante los primeros 6 meses postinfarto.

Tabla 4.2.2.8 Características hemodinámicas y de función sistólica de los pacientes con y sin dilatación ventricular progresiva

	Δ VTS>20% (n=15)	Δ VTS<20% (n=25)	p
PTD (mm Hg)	20±9	19±7	ns
Sev1s (DE/C)	2±1	2±1	ns
Sev6m (DE/C)	1,8±0,8	1,6±1	ns
FE (%)	53±12	54±13	ns
FE 6ºmes	51±13	58±14	ns
Δ Sev6m (%)	14±14	23±45	ns
VTS1s (ml/m ²)	27±10	32±16	ns
VTS6m (ml/m ²)	39±13	27±14	0,001

Tabla 4.2.2.9 Porcentaje de aumento del VTS en función de las características de la disfunción regional, de la recuperación contráctil tras 6 meses y del volumen telesistólico

	SI	NO	p
Sev1s> 2 DE/C	9 [-2 a 33] (n=21)	2 [-12 a 37] (n=19)	ns
Δ Sev6m> 20%	0 [-26 a 35] (n=17)	6 [0 a -39] (n=23)	ns
VTS1s> 50(ml/m ²)	-37 [-45 a -7] (n=5)	9 [-2 a 39] (n=35)	0,006

Tabla 4.2.2.10 Características de afectación coronaria en función de la existencia ó no de dilatación ventricular progresiva

	$\Delta VTS > 20\%$ (n=15)	$\Delta VTS < 20\%$ (n=25)	p
TIMI	1,8±1	1,7±0,9	ns
MM6m	1±0,8	0,7±0,7	ns
%6m	64±25	68±33	ns
%ADA	13/15 (87%)	23/25 (92%)	ns
%Multivaso	5/15 (33%)	9/25 (38%)	ns
% ADA proximal	3/15 (20%)	3/25 (12%)	ns
% Rev	4/15 (27%)	11/25 (44%)	ns
%oclusión total	3/15 (20%)	10/25 (40%)	ns

Tabla 4.2.2.11 ΔVTS (%) en función del estado de la arteria responsable del infarto y de la existencia de enfermedad multivaso

	SI	NO	p
ADA	3 [-17 a 35] (n=36)	6 [-5 a 37] (n=4)	ns
%6m>70%	2 [-18 a 32] (n=18)	9 [-2 a 36] (n=22)	ns
MM6m<1mm	2 [-26 a 40] (n=22)	9 [0 a 35] (n=18)	ns
Oclusión total	2 [-10 a 14] (n=13)	5 [-22 a 39] (n=27)	ns
ADA proximal	4 [-18 a 29] (n=6)	6 [-3 a 30] (n=34)	ns
Rev	4 [-10 a 18] (n=15)	9 [-12 a 44] (n=25)	ns
Multivaso	7 [-25 a 13] (n=14)	6 [-30 a 15] (n=26)	ns

Tabla 4.2.2.12 Riesgo relativo de dilatación significativa (Δ VTS $>$ 20%) del VTS desde la primera semana al sexto mes. Influencia de diferentes variables

	RR (IC 95%)	p
Localización anterior	0,6 (0,1-4,7)	ns
Trombolisis	0,6 (0,1-2,3)	ns
Multivaso	1,2 (0,3-4,7)	ns
%6m $>$ 70%	0,7 (0,2-2,3)	ns
Oclusión	0,4 (0,1-1,7)	ns
Sev1s $>$ 2DE/C	0,7 (0,2-2,5)	ns
VTS1s $<$ 50 ml/m ²	1,3 (1,02-1,5)	0,03
VTS6m $>$ 50 ml/m ²	5,7 (0,9-34,8)	ns
Δ Sev6m $>$ 20%	0,8 (0,2-3,1)	ns
Revascularización	0,5 (0,1-1,9)	ns

Tabla 4.2.2.13 Análisis de la correlación entre el porcentaje de aumento del VTS desde la primera semana al sexto mes (Δ VTS) con diferentes variables.

- En la totalidad del grupo (n=40):

	Simple	Múltiple
VTS1s	r=-0,33 p=0,04	0,002
Sev1s	ns	-
Δ Sev6m	-0,31 p=0,05	0,04
%6m	ns	-

- Excluyendo a los pacientes con dilatación precoz (n=35):

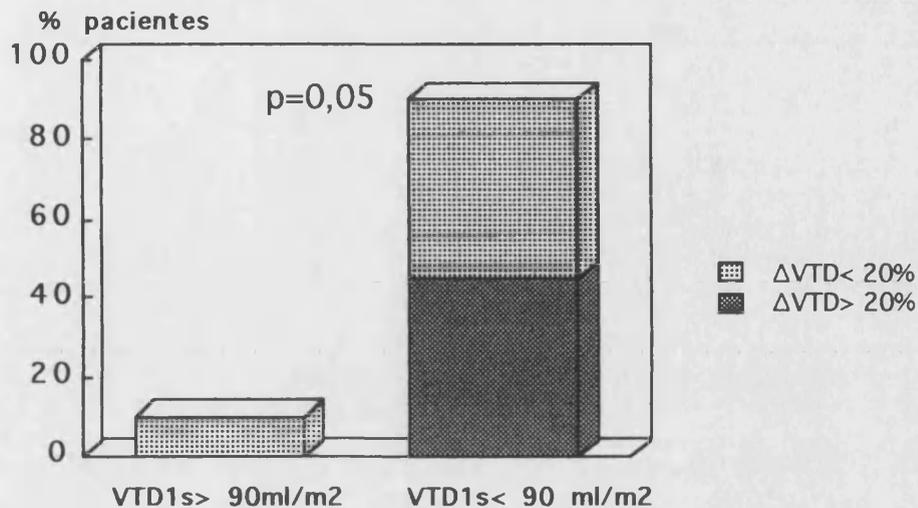
	Simple	Múltiple
VTS1s	ns	-
Sev1s	ns	-
Δ Sev6m	r=-0,34 p=0,04	0,04
%6m	ns	-

Tabla 4.2.2.14 Volúmenes ventriculares, parámetros de función sistólica y de afectación coronaria en los pacientes con dilatación precoz, dilatación tardía y sin dilatación

	<u>Dilatación precoz</u> (n=5; 13%)	<u>Dilatación tardía</u> (n=15; 37%)	<u>No dilatación</u> (n=20; 50%)	p
VTS1s (ml/m ²)	59±7*	27±10	26±10	0,0001
VTS6m (ml/m ²)	43±17	39±13	24±10*	0,0005
Sev1s (DE/C)	2,9±0,6*	2±1	1,7±0,7	0,0006
ΔSev6m (%)	19±14	14±14	24±50	ns
%6m	62±40	64±25	70±32	ns
% oclusión	1/5 (20%)	3/15 (20%)	9/20 (45%)	ns
% multivaso	3/12 (25%)	5/14 (36%)	7/20 (35%)	ns

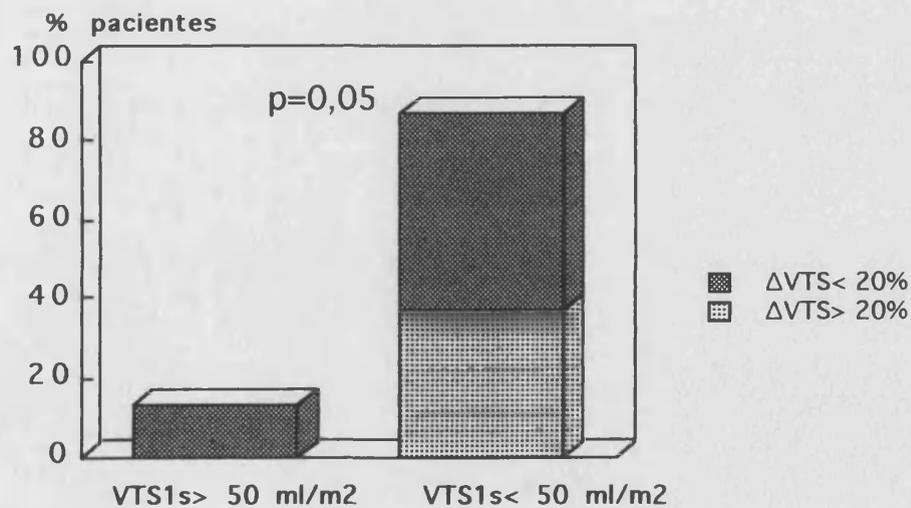
*= significativo respecto a los otros dos grupos

Figura 4.2.2.3 Dilatación progresiva del VTD en función de la existencia ó no de dilatación precoz ($VTD1s > 90 \text{ ml/m}^2$)



De los 40 pacientes analizados en el sexto mes 4 (10%) habían presentado dilatación precoz ($VTD1s > 90 \text{ ml/m}^2$) mientras que 36 (90%) no presentaron dilatación precoz. 18 pacientes de los 40 analizados (45%) presentaron dilatación tardía ($\Delta VTD > 20\%$), mientras que en 18 casos (45%) no existió dilatación precoz ni tardía. El porcentaje de pacientes con dilatación tardía fue mayor ($p=0,05$) entre aquellos sin dilatación precoz (18/36; 50%) que entre aquellos con dilatación precoz (0/4; 0%)

Figura 4.2.2.4 Dilatación progresiva del VTS en función de la existencia ó no de dilatación precoz ($VTS1s > 50 \text{ ml/m}^2$)



De los 40 pacientes analizados en el sexto mes 5 (13%) habían presentado dilatación precoz ($VTS1s > 50 \text{ ml/m}^2$) mientras que 35 (87%) no presentaron dilatación precoz. 15 pacientes de los 40 analizados (37%) presentaron dilatación tardía ($\Delta VTS > 20\%$), mientras que en 20 casos (50%) no existió dilatación precoz ni tardía. El porcentaje de pacientes con dilatación tardía fue mayor ($p=0,05$) entre aquellos sin dilatación precoz (15/35; 43%) que entre aquellos con dilatación precoz (0/5; 0%)

5.- DISCUSION

5.1.- VOLUMENES VENTRICULARES. REMODELACION VENTRICULAR POSTINFARTO

El remodelado ventricular consiste en los cambios en la estructura y arquitectura del miocardio ventricular que tienen lugar después de un infarto agudo de miocardio. Estos cambios incluyen la expansión de la zona infartada y la hipertrofia del músculo no infartado derivando finalmente en una dilatación de los volúmenes ventriculares^{34,191-196}. La importancia clínica del remodelado ventricular postinfarto estriba en su relación con complicaciones clínicas y con una mayor mortalidad, de ahí que el conocer los determinantes de este proceso sea fundamental para establecer el pronóstico y optimizar las medidas terapéuticas en aquellos casos con una mayor probabilidad de dilatación ventricular^{34,194,196}.

Los factores que se han relacionado con una mayor dilatación ventricular postinfarto son: 1) La reperfusión precoz. El lograr la permeabilidad coronaria en las primeras horas postinfarto permite reducir el tamaño de la necrosis y gracias a ello se atenúa el proceso de dilatación ventricular¹⁹⁵. 2) El tamaño del infarto. Se ha observado una clara relación entre infartos extensos y mayores volúmenes ventriculares^{34,196,211}. 3) Localización anterior del infarto²¹¹. 4) Alteración de la precarga y postcarga. Fundamentalmente los fármacos IECA se han demostrado eficaces en disminuir el proceso de remodelación²²⁶. Los betabloqueantes (recientemente el carvedilol²²⁷) y los nitratos intravenosos podrían ejercer un papel parecido³⁴. 5) Permeabilidad de la arteria responsable del infarto. Si bien la permeabilidad precoz está relacionada con una clara disminución del proceso de remodelación (gracias a reducir el tamaño del infarto) la permeabilidad tardía (más allá de las primeras horas en las que se podrían rescatar células viables) juega un papel todavía no definitivamente aclarado en el proceso de remodelación^{192,195,211}.

En el presente estudio hemos analizado la influencia de diferentes factores (fundamentalmente parámetros de función sistólica regional y global así como de afectación coronaria)

sobre los procesos de dilatación ventricular precoz (primera semana) y tardía (desde la primera semana a los seis meses). Los principales hallazgos que hemos encontrado son:

(a) Precozmente tras un infarto agudo se produce una dilatación ventricular rápida (primera semana). Este fenómeno afecta en torno al 10% de los pacientes y va íntimamente ligado al tamaño del infarto: aquellos casos con infartos más extensos son los que más tendencia muestran a una dilatación importante y precoz.

(b) En aproximadamente un 40% de casos se produce una dilatación ventricular tardía (desde la primera semana al sexto mes). Los pacientes con dilatación precoz no muestran un incremento sucesivo de sus volúmenes ventriculares por lo cual el proceso de dilatación tardía afecta básicamente a pacientes con volúmenes ventriculares normales ó casi normales tras la primera semana postinfarto. La mejoría de la función sistólica regional atenúa la dilatación tardía especialmente en el caso del volumen telesistólico.

(c) El estado de la arteria relacionada con el infarto en fase tardía (primera semana ó sexto mes postinfarto) juega un papel marginal en el proceso de remodelación precoz y tardía.

5.1.1.- VOLUMENES VENTRICULARES EN LA PRIMERA SEMANA POSTINFARTO

Antes del período de resorción del tejido necrótico y durante el mismo, cuando aún no se ha producido el depósito masivo de colágeno, la región infartada puede adelgazarse y elongarse. Este proceso que se ha denominado "expansión del infarto" fue descrito por Hutchins y Bulkley en 1978²⁰³ y definido como la dilatación aguda y el adelgazamiento del área del infarto no explicado por necrosis adicional. Este fenómeno acontece durante las primeras horas ó días tras el infarto agudo y es el responsable de la dilatación ventricular precoz^{34,191,194}; si bien afecta básicamente a la zona infartada, ya en los momentos iniciales puede acompañarse de cambios similares en el grosor de la pared y en el radio de curvatura en otras regiones

del ventrículo izquierdo, si bien la participación de las zonas más remotas del área de necrosis en el proceso de remodelación ventricular va a tener lugar sobre todo en las semanas y meses siguientes^{34,191,193,194,196}.

La incidencia del fenómeno de expansión en el área infartada puede afectar del 18 al 50% de los infartos anteriores transmurales según las series, y se observa cierto grado de expansión hasta en el 70% de autopsias de pacientes fallecidos en los primeros 30 días tras un infarto^{34,203}. El porcentaje de pacientes con dilatación ventricular precoz que detectamos en nuestra serie fue relativamente bajo (en torno al 15%) si bien los puntos de corte marcados ($VTD > 90 \text{ ml/m}^2$; $VTS > 50 \text{ ml/m}^2$) fueron mayores que en otras series con la finalidad de incluir en el grupo de pacientes dilatados sólo aquellos en los que el proceso de expansión hubiera ejercido un efecto importante.

El principal responsable del adelgazamiento de la pared miocárdica es la pérdida y realineación de los miocitos de forma que grupos de células musculares se deslizan y separan con lo que disminuye el espesor de la pared, adoptando una orientación casi paralela a la superficie endocárdica. En la zona infartada aumenta la densidad celular como consecuencia del estiramiento y la pérdida de capilares. El movimiento lateral de las células parece relacionado con la elevación de las presiones de llenado que podría alterar la matriz de colágeno favoreciendo la redistribución espacial de los miocitos^{34,193,194,196}.

5.1.1.1.- Papel del tamaño del infarto

Dentro de los factores que determinan la expansión del área infartada y la dilatación ventricular precoz, el más importante lo constituye el tamaño del infarto y el grado de transmuralidad del mismo; así se ha demostrado que los infartos más extensos presentan una mayor dilatación ventricular precoz que los infartos más pequeños^{34,191,193-196,203,211,232}. El beneficio de la reperfusión precoz en el proceso de remodelado radica en su capacidad de salvar miocardio viable, reduciendo de esta manera el tamaño del infarto y la dilatación ventricular. En el estudio

GISSI-1 (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasa nell'Infarto Miocardico)³⁷ los pacientes tratados con trombolíticos mostraron un menor tamaño del infarto y unos menores volúmenes telediastólico y telesistólico.

La relación entre el tamaño del infarto y la dilatación ventricular precoz ha sido consistente en diferentes estudios. En el estudio GISSI-1³⁷ se detectó una correlación significativa ($r=0,62$) entre el volumen telesistólico y el tamaño del infarto en el estudio prealta.

Marino et al⁴⁰ detectaron en un grupo de 64 pacientes con un primer infarto y enfermedad de un vaso una correlación significativa entre el tamaño del infarto y los volúmenes ventriculares. La correlación detectada fue mejor en el caso del volumen telesistólico ($r=0,68-0,83$) que en el del telediastólico ($r=0,50-0,59$). Los coeficientes en ambos casos fueron mejores en aquellos pacientes con oclusión coronaria.

En un estudio de diseño similar a nuestra serie, el estudio CATS (Captopril and Thrombolysis Study)²²⁴, se analizaron 298 pacientes tratados precozmente con estreptoquinasa y randomizados a recibir captopril ó placebo. Se observó que aquellos pacientes con infarto extenso presentaban dilatación ventricular más frecuentemente que los pacientes con infarto pequeño (87% de casos vs 30%) y por otra parte, la dilatación ventricular en los pacientes con infarto extenso acontecía fundamentalmente en los primeros días ó semanas.

Sanchis et al²³² estudiaron a un grupo de 100 pacientes (80 de ellos tratados con trombolíticos) un mes tras el infarto agudo (un momento en el que el proceso de expansión ha finalizado y posiblemente se ha iniciado la remodelación de la zona no infartada). Tanto en el estudio univariado como en el multivariado, el principal determinante de los volúmenes ventriculares (tanto telediastólico como telesistólico) fue la extensión de la zona disfuncionante.

Si bien la correlación entre la dilatación ventricular precoz y el tamaño del infarto ha sido consistente en los trabajos presentados y en muchos otros, existen series con resultados

diferentes. Así, Chareonthaitawee et al²¹⁷ en una serie de 14 pacientes a los que se les realizaron ventriculografías isotópicas sucesivas, no detectaron en el estudio prealta una correlación significativa entre el volumen telesistólico y el tamaño del infarto; sin embargo, al cabo de un año la correlación volumen telesistólico-tamaño del infarto fue altamente significativa ($r=0,80$). No se aportan en esta serie los valores para el volumen telediastólico.

Los resultados en nuestra serie concuerdan con los expuestos hasta ahora en el sentido de una clara asociación entre los volúmenes ventriculares analizados precozmente (una semana postinfarto) y el tamaño del infarto, utilizando el estudio cuantitativo de la ventriculografía de contraste para el análisis de ambos parámetros. En la ventriculografía realizada en la primera semana postinfarto 10 pacientes (15%) presentaron un volumen telediastólico (VTD1s) mayor de 90 ml/m² y 12 pacientes (18%) presentaron un volumen telesistólico (VTS1s) mayor de 50 ml/m².

Al analizar las características de contractilidad, encontramos que los pacientes con dilatación ventricular (tanto del volumen telediastólico como telesistólico) en la primera semana presentaban una función sistólica regional y global más deprimidas. En el estudio multivariado sólo la severidad de la disfunción aumentó de una manera significativa la probabilidad de dilatación ventricular precoz. La correlación entre la severidad de la disfunción y los volúmenes fue más débil para el VTD1s que para el VTS1s .

Así pues, como en la mayoría de estudios previos mencionados, se observó que el principal determinante de la dilatación ventricular precoz lo constituye la severidad de la disfunción regional (los pacientes con disfunción más extensa muestran ya en la primera semana unos mayores volúmenes). Asimismo se detectó que la correlación es mucho mejor con el volumen telesistólico, probablemente reflejando que el volumen telesistólico es un parámetro más relacionado con la función sistólica mientras que el volumen telediastólico podría

constituir el principal determinante del proceso de remodelación ventricular.

La relación entre la dilatación ventricular precoz y la severidad de la disfunción regional puede radicar en varios factores: (a) aquellas disfunciones más severas sufren un mayor proceso de expansión precoz (adelgazamiento de la pared, realineación de miocitos...) que provoca una dilatación mayor de la zona infartada^{191,196,203}. (b) La pérdida de una zona extensa de territorio contráctil provoca un estrés parietal importante (tanto en la zona infartada como en las vecinas) que se intenta compensar con una dilatación ventricular (mayor a más severidad en la disfunción) para intentar manejar el gasto cardíaco con un menor número de células contráctiles^{34,196}.

Otro factor que se ha relacionado con una mayor dilatación ventricular precoz es la localización anterior del infarto. Así por ejemplo, tanto Picard et al²⁰⁴ como Gaudron et al²¹¹ consideraron en sus trabajos a la localización anterior del infarto como un factor independiente de dilatación ventricular precoz y progresiva. La mayor dilatación ventricular que acontece en los infartos anteriores podría relacionarse con su mayor extensión y con su localización (la zona anterolateral es más delgada y con un mayor radio de curvatura con lo cual se favorece el estrés parietal). En nuestra serie la localización anterior no aumentó la probabilidad de dilatación ventricular; ello podría deberse a que en el grupo de estudio tanto los infartos anteriores como los inferiores fueron de tamaño intermedio ó extenso, por lo cual no existieron diferencias en cuanto a tamaño entre ambas localizaciones.

5.1.1.2.- Papel de la afectación coronaria

El papel de la permeabilidad en la arteria responsable del infarto en esta fase tan temprana viene directamente relacionado con la posibilidad de reducir el tamaño del infarto con una reperfusión precoz. Así, como comentábamos previamente, en el estudio GISSI-1³⁷ los pacientes tratados con trombolíticos mostraron un menor tamaño del infarto y unos menores

volúmenes telediastólico y telesistólico. En cualquier caso, la mejoría que aporta la reperfusión precoz en la fracción de eyección global parece modesta para explicar el aumento en la supervivencia a largo plazo que se ha demostrado¹⁹⁵; este hecho se ha intentado explicar por la capacidad que tendría la permeabilidad coronaria en prevenir la dilatación ventricular tardía. Los mecanismos por los que la permeabilidad coronaria actuaría son diferentes a los de la fase aguda (exclusivamente relacionados con la reducción del tamaño del infarto) y se analizarán en el apartado siguiente.

En nuestra serie el estado de la arteria responsable del infarto (analizado una semana después del infarto agudo) no ejerció ninguna influencia sobre la dilatación ventricular precoz. Hay que tener en cuenta que el primer análisis (tanto de los volúmenes como de la coronariografía) se realizó una semana tras el infarto agudo; la permeabilidad ó no de la arteria en este momento no nos informa de la precocidad de la reperfusión (existen pacientes que durante esta primera semana postinfarto han sufrido reoclusión, otros reperfusión espontánea tardía). De una manera similar a nuestros resultados, Marino et al⁴⁰ no encontraron diferencias significativas en el análisis prealta en las líneas de regresión tamaño del infarto-volúmenes ventriculares entre los pacientes con la arteria ocluida ó permeable. Tampoco en el estudio GISSI-1³⁷ se detectaron diferencias significativas en las líneas de regresión entre los volúmenes ventriculares y el tamaño del infarto al comparar los pacientes tratados con ó sin trombolíticos.

5.1.1.3.- Papel de los IECA

Finalmente, fármacos que actúan reduciendo la carga ventricular como los nitratos intravenosos en fase precoz³⁴, los betabloqueantes (recientemente el carvedilol)²²⁷ y sobre todo los IECA se han relacionado con una menor dilatación ventricular si bien sus efectos se observan en fases más tardías de las que estamos analizando en este capítulo²²⁶. Dado que el papel de los IECA en pacientes con infarto intermedio ó extenso parece

demostrado se inició tratamiento con enalapril dentro de la primera semana de seguimiento a todos los pacientes del grupo.

Parece claro de lo expuesto hasta ahora y de nuestros resultados que el principal determinante de la dilatación ventricular precoz es el tamaño del infarto; los pacientes con infarto extenso presentan una mayor dilatación ventricular y ésta se puede detectar precozmente (dentro de la primera semana). La correlación con el tamaño del infarto es mejor con el volumen telesistólico que con el telediastólico (posiblemente reflejando que el primero es un parámetro fundamentalmente de función sistólica). Las maniobras que intenten disminuir la dilatación ventricular precoz habrán pues de centrarse en reducir el tamaño del infarto (fundamentalmente a través de una reperfusión lo más precoz posible de la arteria relacionada con el infarto).

5.1.2.- DILATACION TARDIA (DESDE LA PRIMERA SEMANA AL SEXTO MES) DE LOS VOLUMENES VENTRICULARES

La pérdida de miocitos que se produce en un infarto de miocardio conlleva un aumento de la tensión que deben soportar los miocitos supervivientes, tanto mayor cuanto mayor sea el tamaño de la necrosis^{34,191,196}. Teniendo en cuenta la ley de Laplace:

$$\text{Tensión} = \text{Presión} \times \text{Radio} / 2 \times \text{Espesor}$$

si se produce expansión del infarto, al aumento de tensión causado por la muerte de miocitos (por la reducción de la cantidad de miocardio contráctil) se le une el provocado por el aumento del radio y la pérdida de espesor. Este aumento de la tensión intenta ser compensado por el miocardio viable mediante una hipertrofia de la pared (gracias básicamente a un aumento del volumen de los miocitos, siendo más discutible el papel de la fibrosis reactiva²³⁹ en la zona sana)^{205,214,226}. Esta hipertrofia

compensadora (remodelado postinfarto en la zona no infartada) puede alcanzar un equilibrio ó bien progresar durante semanas ó meses; así en infartos muy extensos el incremento del radio de curvatura puede generar un aumento de la tensión que nunca llegue a compensarse de forma adecuada, provocando con ello una dilatación y un aumento progresivo de la tensión en un círculo autoalimentado^{34,193,196}.

Diferentes factores se han asociado con la dilatación ventricular en las semanas ó meses siguientes al infarto agudo:

- El tamaño del infarto: los pacientes que en fase aguda sufrieron una necrosis extensa presentan con más frecuencia unos volúmenes dilatados en fase tardía^{196,232}.
- La localización anterior del infarto (por su extensión y por las características anatómicas de la zona explicadas previamente) también favorece la dilatación tardía²¹¹.
- De los fármacos que modifican la carga ventricular, los IECA han demostrado claramente atenuar el proceso de dilatación ventricular progresiva²²⁶.
- El papel de la estenosis coronaria residual en el proceso de remodelación es todavía controvertido. La permeabilidad de la arteria relacionada con el infarto parece ejercer un efecto favorable en la reducción del proceso de remodelado, si bien la reperfusión indiscriminada en fases posteriores a aquellas en las que es posible salvar miocardio no es una táctica todavía aceptada¹⁹⁵.
- Finalmente la asociación entre los fenómenos de viabilidad y de remodelación no ha sido definida. Si bien parece lógico que la recuperación contráctil en los meses siguientes a un infarto (ya sea mediante revascularización ó espontáneamente) puede limitar la dilatación ventricular^{238,240}, esta teoría no ha sido validada.

En el presente estudio analizamos la evolución de los volúmenes ventriculares durante los primeros 6 meses postinfarto en 40 pacientes. Aproximadamente la mitad de los casos no mostraron dilatación precoz ni tardía. Del 50% restante

un 10% presentó dilatación precoz (aquellos pacientes con una disfunción más severa) que no progresó posteriormente mientras que un 40% presentó dilatación tardía. Ni la severidad de la disfunción ni la afectación coronaria fueron predictores de dilatación tardía; únicamente una mayor mejoría de la disfunción regional atenuó el proceso de dilatación progresiva del volumen telesistólico.

5.1.2.1.- Papel de los volúmenes ventriculares y de la severidad de la disfunción en fase precoz (primera semana) en el proceso de dilatación progresiva

Como se ha comentado previamente, la dilatación precoz de los volúmenes ventriculares en nuestra serie fue íntimamente ligada al tamaño del infarto. Sin embargo, al analizar la evolución posterior de aquellos pacientes que habían presentado dicha dilatación en la primera semana ($VTS_{1s} > 90 \text{ ml/m}^2$ ó $VTS_{1s} > 50 \text{ ml/m}^2$) se observó que ninguno de ellos mostró un incremento significativo de sus volúmenes ventriculares (ΔVTD ó $\Delta VTS > 20\%$) durante los meses siguientes. Es por ello que tanto en el caso del volumen telesistólico como en el telediastólico el principal predictor de dilatación tardía fueron los volúmenes analizados en la primera semana postinfarto: a mayor dilatación inicial el incremento en los meses sucesivos fue mínimo. Parece pues derivarse de estos resultados que aquellos casos con infartos más extensos compensan la pérdida tan importante de miocardio mediante una dilatación rápida que llega a su máximo y se agota en la primera semana postinfarto mientras que en algunos casos sin dilatación precoz persiste la capacidad de compensación mediante una dilatación más progresiva.

La mayoría de estudios previos relacionan a los infartos extensos con una mayor dilatación inicial que se incrementa en meses sucesivos^{20,204,206-208,217}. Así por ejemplo, Gaudron et al²¹¹ observaron que el tamaño del infarto era un predictor independiente de la dilatación posterior; McKay et al²⁰⁶ observaron una correlación significativa entre el tamaño del infarto y el incremento del volumen telediastólico ($r=0,71$);

Peels et al²⁰⁷ observaron dilatación sólo en los pacientes con disfunción severa; finalmente Chareonthaitawee et al²¹⁷ observaron una aceptable correlación entre el tamaño del infarto y los cambios en el volumen telesistólico durante 1 año ($r=0,63$).

En nuestra serie no se detectaron diferencias en cuanto a tamaño del infarto entre aquellos pacientes con ó sin dilatación tardía y por otra parte la severidad de la disfunción no fue un predictor (ni en el análisis univariado ni en el multivariado) de dilatación tardía. Las diferencias en este aspecto con otras series pueden residir en dos puntos:

(a) El momento de estudio. La mayoría de estos trabajos analizan los volúmenes en una fase muy precoz (primeras horas ó días)^{204,211}. Ito et al²¹⁴ observaron que la fase de expansión del infarto (dilatación precoz) llega hasta una semana tras el infarto agudo mientras que la dilatación tardía puede prolongarse semanas ó meses. Un estudio muy precoz condiciona por lo tanto que el análisis de los incrementos progresivos incluyan tanto a la fase de expansión (claramente relacionada con el tamaño del infarto) como a la de dilatación tardía. De acuerdo con los resultados de Ito et al²¹⁴ observamos en unos pocos casos (10%) dicha dilatación temprana, íntimamente ligada a los infartos más extensos. Por otra parte y como un proceso totalmente independiente (ningún paciente con dilatación precoz se dilató más en los meses siguientes) pero no menos importante (los pacientes con dilatación progresiva alcanzaron en el sexto mes volúmenes similares a aquellos con dilatación precoz) en un 40% de casos se produjo una dilatación tardía no relacionada con la severidad de la disfunción.

(b) El tratamiento con IECAs. En la mayoría de estudios previos dicha terapéutica no estuvo controlada^{20,204-208,217}. En nuestra serie, en vista de las evidencias existentes de los beneficios que aportan en pacientes postinfarto²¹⁸⁻²²², se administraron en todos los casos por lo que es posible que con este tratamiento se atenuara la dilatación progresiva en aquellos pacientes precozmente dilatados. En el estudio CATS²²⁴, de diseño similar al nuestro, los resultados fueron parecidos:

dilatación rápida en infartos extensos y progresiva (menor en los casos tratados con IECAs) en los infartos de tamaño intermedio.

En la serie más amplia recientemente publicada, Gianuzzi et al²⁵³ obtienen unos resultados superponibles a los nuestros. Observaron en el seguimiento de 725 pacientes postinfarto que un 15% de ellos presentaron dilatación precoz (los infartos más extensos) mientras que en un 12% de casos se detecta dilatación tardía (>25% desde la primera semana al sexto mes); la dilatación tardía afecta a pacientes no dilatados en fase precoz y en los que no mejora la función sistólica. No se aportan en este estudio datos angiográficos.

5.1.2.2.- Papel de los IECA

Los IECA han demostrado su eficacia en la atenuación de la dilatación ventricular postinfarto en estudios de carácter experimental²²⁶; si bien uno de los principales mecanismos de acción parece ser la reducción de las presiones de llenado, otros efectos tales como la modificación del volumen a nivel renal, la reducción de la estimulación neurohormonal ó acciones tróficas directas a nivel vascular ó cardíaco pueden ayudar a frenar la remodelación postinfarto²²⁶.

Se ha observado que en pacientes propensos a la dilatación ventricular (infartos extensos) estos fármacos atenúan claramente el proceso de remodelado^{34,226}. Utilizando la base de que los IECA son efectivos en reducir la dilatación ventricular postinfarto, se han desarrollado varios ensayos clínicos que han intentado demostrar la mejoría que ofrecen en el pronóstico de los pacientes postinfarto estos fármacos. En resumen, se pueden agrupar los estudios llevados a cabo en pacientes postinfarto en dos grandes grupos: (a) selectivos, caracterizados por incluir sólo a los casos con mayor probabilidad de dilatación ó de eventos (pacientes con función sistólica deprimida ó clínica de insuficiencia cardíaca)²²⁶. En este grupo se incluirían los estudios SAVE²²⁰, AIRE, SMILE ó TRACE. (b) No selectivos; se trata de estudios que incluyeron a la totalidad de los pacientes

postinfarto (con las únicas limitaciones de la presión arterial y la estabilidad clínica)²²⁶. En este grupo se incluirían los estudios CONSENSUS II²¹⁹, GISSI 3, ISIS 4, Chinese ó CATS²²⁴.

De todos estos ensayos, se deduce que la efectividad en términos de supervivencia es mucho mayor cuando el tratamiento se administra a un grupo selectivo de pacientes (se logran salvar en torno a 40 vidas por cada 1000 pacientes tratados) que cuando se administran de forma indiscriminada (se logra una modesta reducción de la mortalidad, en torno a las 5 vidas salvadas por cada 1000 pacientes tratados)²²⁶. Parece pues clara la indicación del tratamiento IECA en pacientes de alto riesgo (especialmente aquellos con infarto extenso), si bien la seguridad de estos fármacos y el efecto apuntado recientemente en cuanto a la reducción de la tasa de reinfartos deja abierta la posibilidad de su administración a un grupo de pacientes más amplio²²⁶.

En nuestra serie, en vista de los datos que aporta la literatura, dado que una buena parte de los pacientes presentaron un infarto extenso y para evitar la distorsión sobre los resultados que ocasionaría tratar con IECA sólo a una parte del grupo de estudio, se decidió administrar enalapril a todos los pacientes incluidos desde la primera semana postinfarto.

Los pacientes con dilatación ventricular en la primera semana no presentaron una dilatación posterior (desde la primera semana al sexto mes). Es posible que el tratamiento con IECA iniciado en la primera semana protegiera a estos pacientes con alto riesgo (infarto extenso, dilatación precoz del VTD1s) de una mayor dilatación posterior, si bien la falta de un grupo control que no recibiera tratamiento IECA nos impide probar esta afirmación.

Sin embargo, en un estudio similar (el estudio CATS²²⁴), se observó de una parte que los infartos muy pequeños se dilataban muy raramente, que los infartos extensos presentaban una dilatación precoz independientemente del tratamiento IECA, mientras que era en el grupo de infartos de tamaño intermedio en los que el tratamiento con estos fármacos atenuaba la dilatación progresiva. En vista de estos resultados y los obtenidos en

nuestra serie parece que es en el grupo de infartos intermedios y extensos donde el tratamiento IECA parece más indicado para la atenuación del remodelado postinfarto.

5.1.2.3.- Relación con la viabilidad miocárdica

La asociación entre los fenómenos de viabilidad y de remodelación no ha sido claramente definida. Así por ejemplo, la teoría que mantiene el beneficio de una reperfusión tardía sobre el proceso de remodelación, basa uno de sus principales argumentos en que mediante esta reperfusión es posible salvar un ribete de células viables y de esta manera frenar la dilatación ventricular¹⁹⁵. Sin embargo hay pocos trabajos que relacionen ambos fenómenos.

Así Garot et al²⁴¹ estudiaron a 30 pacientes con un primer infarto y con la arteria relacionada con el infarto ocluida. Se efectuó angioplastia entre la tercera y cuarta semana postinfarto. Se estudió la existencia de viabilidad miocárdica mediante gammagrafía de perfusión con Talio. En el seguimiento 13 pacientes (43%) sufrieron reoclusión. Los pacientes que mantuvieron la arteria abierta durante el seguimiento presentaron una mayor mejoría en su función sistólica y una menor dilatación. Se detectó una correlación positiva entre el número de segmentos no viables y el porcentaje de aumento del volumen telediastólico ($r=0,6$).

Ito et al²⁴² observaron que de 126 pacientes con un primer infarto anterior, aquellos que tras la reperfusión presentaron el fenómeno de "no reflujo" (falta de captación de contraste en el territorio infartado tras la inyección intracoronaria y estudiado mediante ecocardiografía de contraste, sugerente de falta de viabilidad) presentaron una mayor dilatación ventricular.

Nidorf et al²³⁸ observaron en el seguimiento de 91 pacientes postinfarto que los únicos predictores independientes de dilatación ventricular fueron la extensión inicial de la necrosis (a mayor necrosis mayor dilatación) y el porcentaje de mejoría de la zona infartada durante el seguimiento (a mayor mejoría menor dilatación).

Finalmente, Nijland et al²⁴⁰ observaron en un estudio reciente que la existencia de respuesta positiva a dosis bajas de dobutamina en la primera semana postinfarto (como índice de viabilidad) se relacionaba con una menor dilatación ventricular en los tres meses siguientes.

En nuestro estudio consideramos que había existido una mejoría significativa en la zona infartada si la severidad de la misma se había reducido en más de un 20% desde la primera semana al sexto mes ($\Delta\text{Sev6m} > 20\%$). La mejoría de la contractilidad en la zona infartada fue un predictor independiente de menor dilatación tardía del volumen telesistólico mientras que en el caso del volumen telediastólico la tendencia fue la misma pero sin llegar a la significación.

Si bien la dilatación precoz se observó claramente determinada por la existencia de una disfunción severa, al analizar los predictores de dilatación tardía ni la severidad de la disfunción ni la afectación coronaria aportaron información relevante sobre esta variable. De todas las variables evaluadas sólo los volúmenes en la primera semana postinfarto y la mejoría progresiva de la disfunción regional ayudaron a predecir la dilatación tardía.

Como ya se ha explicado previamente, el hecho de que ningún paciente con dilatación precoz se dilatara más en los meses siguientes hace que las variables VTS1s y VTD1s estén relacionadas de manera inversa (a mayores volúmenes en la primera semana menor dilatación posterior) con la dilatación progresiva. Sin embargo, al estudiar sólo aquellos casos sin dilatación precoz VTS1s dejó de predecir la dilatación tardía del VTS y VTD1s sólo se relacionó débilmente de manera inversa con la dilatación progresiva del VTD.

Fue por lo tanto la mejoría progresiva de la función regional la única variable que aportó información sobre la dilatación progresiva del VTS (a mayor mejoría menor dilatación). La peor correlación detectada en el caso del VTD confirma nuevamente la relación entre el volumen telesistólico y los parámetros de función sistólica, relación de la que el volumen telediastólico se mantiene más independiente.

Estos resultados apuntan hacia la recuperación del miocardio viable (mediante una adecuada selección de pacientes y de revascularización en casos necesarios) como uno de los pocos mecanismos de los que disponemos (junto al tratamiento con IECAs) para la prevención de la dilatación tardía que, como hemos observado en nuestra serie, es un hecho frecuente (afecta en torno al 40% de casos) y puede provocar una dilatación ventricular importante (semejante a la ocasionada por las disfunciones severas sobre la dilatación precoz).

5.1.2.4.- Influencia de la afectación coronaria

Clásicamente se ha pensado que el beneficio que aporta la permeabilidad coronaria tras un infarto agudo de miocardio era consecuencia directa de la siguiente secuencia: reperfusión precoz - salvar miocardio - conservación de la función sistólica regional y global - mejoría en la supervivencia¹⁹⁵. Sin embargo, el claro beneficio en términos de supervivencia que han aportado los agentes trombolíticos es difícil de explicar sólo por la modesta mejoría que aportan en función sistólica. Así por ejemplo, en el estudio "Western Washington Intracoronary Streptokinase in Myocardial Infarction Trial" la mortalidad en 30 días se redujo del 11,2% al 3,7% con los trombolíticos y sin embargo no se observaron diferencias significativas en términos de fracción de eyección¹⁹⁵.

Reperusión tardía

El concepto de que la arteria permeable y la reperfusión miocárdica aportan un beneficio más allá del que resulta sólo de salvar miocardio ha dado pie a la teoría de la "arteria abierta", que defiende la existencia de beneficios clínicos y hemodinámicos tanto tiempo dependientes como independientes como consecuencia de la reperfusión coronaria postinfarto. Revisaremos a continuación cuales son los mecanismos por los que la permeabilidad coronaria podría ser beneficiosa en una fase posterior a la de salvar una cantidad considerable de miocardio y comentaremos algunos de los trabajos que se han centrado en este campo.

Los principales mecanismos que se han aportado por los que la permeabilidad coronaria obtenida tardíamente puede ser beneficiosa para el pronóstico son los siguientes: (a) prevención de la remodelación ventricular por facilitar la llegada de células inflamatorias y con ello acelerar la cicatrización de la zona infartada y prevenir su expansión. (b) Dar firmeza a la zona infartada como consecuencia de la hemorragia y el edema producidos por la reperfusión y con ello atenuar el proceso de dilatación ventricular. (c) Salvar células viables (miocardio hibernado) y con ello lograr mejoría en la función sistólica y conseguir un ribete de células viables que disminuyan la dilatación de la zona infartada. (d) Alcanzar una mayor estabilidad eléctrica y con ello disminuir la probabilidad de arritmias malignas^{29,39,40,43,44,192,195}.

Diversos estudios han intentado demostrar el beneficio de una reperfusión tardía sobre el proceso de remodelación. Así, Boyle et al³³ observaron en un estudio experimental que la reperfusión tardía (6 a 8 horas post-ligadura coronaria en ratas) era incapaz de salvar miocardio pero sin embargo la dilatación ventricular era similar en el caso de la reperfusión precoz y tardía, y en ambos casos la dilatación era menor que en el grupo no reperfundido.

De manera similar, Hirayama et al²²⁸ estudiaron a 89 pacientes con un primer infarto anterior y los dividieron en función de haberse producido una reperfusión precoz (menos de 3 horas), intermedia (3-6 horas), tardía (más de 6 horas) ó sin reperfusión. Observaron que los pacientes con reperfusión tardía mostraron un mayor infarto pero sin embargo, la dilatación ventricular fue similar en todos los grupos reperfundidos y en todos ellos menor que en el grupo no reperfundido.

Pizzetti et al²³⁴ estudiaron a 73 pacientes con un primer infarto anterior. En el subgrupo de 27 pacientes con arteria ocluida se obtuvo mediante angioplastia la permeabilidad coronaria tardía en 16 casos y en 11 persistió la oclusión. Sólo se detectó dilatación en el grupo con oclusión persistente.

Garot et al²⁴¹ estudiaron a 38 pacientes con un primer infarto tratado con trombolíticos, en los que se demostró

oclusión coronaria en la coronariografía realizada en la tercera semana postinfarto. Se efectuó una angioplastia con éxito en 30 casos, de los que 13 (43%) presentaron reoclusión durante el seguimiento. Los pacientes con la arteria permeable mostraron mejoría de la función sistólica y no presentaron dilatación ventricular en el seguimiento a diferencia de aquellos con reoclusión.

Junto a estos estudios en los que se observa un beneficio mediante la reperfusión tardía, existen otros en los que dicho beneficio es mucho más modesto ó inexistente. Así Topol et al⁴⁶ estudiaron a 197 pacientes con un infarto de 6 a 24 horas de evolución; se randomizaron a recibir trombolíticos ó placebo y tras 24 horas se realizó una coronariografía y aquellos pacientes con la arteria ocluida se randomizaron a recibir angioplastia ó tratamiento conservador. En el grupo de pacientes tratados con trombolíticos se observó un menor VTD a los 6 meses, sin diferencias en cuanto a función sistólica (llama la atención que el porcentaje de pacientes con arteria permeable fue del 59% en ambos grupos). Por su parte, la angioplastia tardía no aportó ningún beneficio en cuanto a volúmenes ó a función sistólica.

McKendall et al²³³ analizaron un subgrupo de 133 pacientes del estudio TIMI en los que la trombolisis no logró la permeabilidad coronaria; en 33 pacientes consecutivos de esta serie se realizó angioplastia de rescate. Durante el primer mes de seguimiento no observaron diferencias en cuanto a mortalidad ó fracción de eyección entre el grupo control y el revascularizado.

En nuestro grupo de estudio analizamos los volúmenes ventriculares en el sexto mes postinfarto a 40 pacientes. De ellos se había realizado revascularización tardía (aproximadamente una semana postinfarto) en 15 casos (13 mediante angioplastia y 2 mediante cirugía). De manera similar al segundo grupo de trabajos presentados, la revascularización tardía en nuestra serie no demostró beneficio ni en el caso del volumen telediastólico ni en el del telesistólico respecto al grupo de pacientes no revascularizados.

Así pues, de estos resultados y de los publicados hasta la actualidad parece que la revascularización postinfarto realizada tardíamente (más allá de las primeras 12-24 horas) aporta un beneficio indiscutible en el caso de existir isquemia persistente ó ante la presencia de una cantidad considerable de miocardio viable. Los otros posibles beneficios que podría aportar una revascularización tardía (prevención de la dilatación ventricular y estabilidad eléctrica) no han sido suficientemente validados como para justificar una política indiscriminada de cateterización y revascularización (en el caso de existir una lesión residual) en todos los pacientes postinfarto.

Si bien se han propuesto actitudes tales como revascularizar la lesión residual (si es anatómicamente accesible para angioplastia) sólo en casos de pacientes de alto riesgo de dilatación, como los infartos anteriores extensos, con la única justificación de prevenir la remodelación ventricular, la opinión generalizada en la actualidad es la de esperar a grandes estudios prospectivos que puedan confirmar la teoría de la "arteria abierta"¹⁴.

Sin abandonar la relación entre la arteria responsable del infarto y el proceso de remodelación, otros aspectos tales como la severidad de la estenosis coronaria residual, la existencia de reoclusión y la circulación colateral se han relacionado tanto con la dilatación ventricular como con el pronóstico de los pacientes postinfarto. Comentaremos los datos que aporta la literatura en cada uno de estos campos y los contrastaremos con nuestros propios resultados.

Severidad de la estenosis coronaria residual

La permeabilidad de la arteria relacionada con el infarto se ha relacionado con un mejor pronóstico. Así Galvani et al¹⁹⁸ siguieron durante 43 meses a 172 pacientes con un primer infarto y enfermedad de un vaso; en el análisis multivariado sólo el volumen telesistólico y la permeabilidad coronaria (grados TIMI 2-3) fueron predictores independientes de supervivencia. Por su parte Lamas et al⁴⁴ observaron en un subgrupo del estudio SAVE que la permeabilidad de la arteria relacionada con el infarto era un predictor independiente de supervivencia.

Junto al peor pronóstico, la presencia de una estenosis residual severa se ha relacionado con una mayor dilatación ventricular. Así Leung et al²³⁵ estudiaron a 58 pacientes con un primer infarto y enfermedad sólo de la arteria descendente anterior; los pacientes con oclusión y aquellos con estenosis severa (mínimo diámetro luminal menor de 1,5 mm) presentaron mayores volúmenes en el sexto mes que aquellos sin estenosis significativa (mínimo diámetro luminal mayor de 1,5 mm). Marino et al⁴⁰ observaron que la correlación entre los volúmenes ventriculares y el tamaño del infarto era mejor en aquellos casos con la arteria ocluida, y además estos pacientes presentaban unos mayores volúmenes ventriculares. Finalmente, Siu et al²⁰⁹ observaron en un seguimiento de tres meses de 30 pacientes postinfarto que la dilatación ventricular quedaba atenuada en aquellos pacientes con permeabilidad coronaria.

Junto a estos estudios en los que la permeabilidad coronaria muestra una tendencia claramente favorable tanto en cuanto al pronóstico como en cuanto a frenar el proceso de remodelación, existen otros estudios en los que esta tendencia parece ser menos consistente. Así por ejemplo, White et al¹⁹⁷ siguieron durante 39 meses a 312 pacientes postinfarto; la permeabilidad coronaria (TIMI 3) no fue un predictor independiente de supervivencia. Warren et al²¹⁵ siguieron a 36 pacientes postinfarto; la permeabilidad coronaria no influyó en el proceso de dilatación ventricular postinfarto durante los primeros 10 meses. Nidorf et al²³⁸ estudiaron a 91 pacientes con un primer infarto durante tres meses; los volúmenes ventriculares dependieron del tamaño del infarto y de la mejoría en la zona infartada pero no de la estenosis residual; sólo la oclusión total sin colaterales (pero no la existencia de una estenosis residual severa) impidió la mejoría de la función regional aunque tampoco afectó directamente a los volúmenes. Finalmente, Sanchis et al²³² observaron que el principal determinante de los volúmenes un mes tras el infarto agudo era la extensión de la disfunción; la existencia de una estenosis coronaria residual severa no afectó a los volúmenes, si bien la existencia de una oclusión total sin colaterales fue un predictor independiente del volumen telesistólico.

En nuestra serie no detectamos diferencias en el VTD6m ó VTS6m ni en el incremento progresivo de los volúmenes (Δ VTD6m, Δ VTS6m) entre los pacientes con oclusión ó sin oclusión ni entre los pacientes con una estenosis residual severa a los 6 meses ó sin estenosis. No pudimos analizar la influencia de una oclusión total sin colaterales debido a que todos excepto uno de los pacientes con oclusión habían desarrollado una buena circulación colateral a los 6 meses.

Parece derivarse de nuestro trabajo y de otros previos que el estado de la arteria relacionada con el infarto (analizado en la primera semana ó tras 6 meses de seguimiento) ejerce escasa influencia sobre los volúmenes ventriculares ó sobre su dilatación progresiva tras varios meses de seguimiento. Ello es posiblemente consecuencia de que el papel de la permeabilidad coronaria se ejerce fundamentalmente durante las primeras horas del evento agudo (salvando miocardio). El análisis de la arteria días ó meses posteriores al infarto no aporta información de la precocidad de la reperfusión en muchos casos (por los fenómenos de reperfusión espontánea ó de reclusión de arterias previamente permeables). Asimismo, la existencia de una buena circulación colateral en prácticamente todos los pacientes con oclusión total pudo atenuar el proceso de remodelación en estos pacientes.

Por otra parte, si bien en algunos trabajos la existencia de una estenosis coronaria residual severa ó de oclusión, al analizar la anatomía coronaria varias semanas ó meses postinfarto, se ha relacionado con mayor probabilidad de dilatación, dicha correlación no se ha mantenido en otras series (como en nuestro caso). De ello se deduce que el papel del estado de la arteria relacionada con el infarto en el proceso de remodelado es marginal y mucho menos importante que el tamaño del infarto. De los parámetros de afectación coronaria que en la literatura se han analizado el único que parece mostrar una relación consistente con la dilatación ventricular es la oclusión total sin colaterales, si bien lo infrecuente de dicha situación (sólo 1 de 40 casos en el análisis del sexto mes de nuestra serie) también resta importancia a dicha relación.

Circulación colateral

Junto a la reperfusión y a la severidad de la estenosis residual, otros parámetros de afectación coronaria que se han relacionado con el proceso de remodelación postinfarto son la existencia de circulación colateral y la reoclusión coronaria tras una reperfusión inicial con éxito.

Kodama et al²³⁷ estudiaron a 21 pacientes con oclusión total un mes postinfarto; los 11 pacientes con buena circulación colateral no dilataron sus volúmenes mientras que en los 10 pacientes con oclusión sin colaterales se detectó un incremento significativo tanto del volumen telediastólico como del telesistólico tras dos años de seguimiento. Sanchis et al²³², en una serie de 100 pacientes estudiados un mes postinfarto observaron que el grupo de 8 pacientes con oclusión total sin colaterales presentó mayores volúmenes telediastólico y telesistólico que el resto del grupo (no se detectaron diferencias en cuanto a volúmenes entre los pacientes con oclusión total y buenas colaterales respecto al grupo con arteria permeable); por otra parte la existencia de oclusión total sin colaterales fue un predictor independiente del volumen telesistólico.

Los mecanismos por los que una buena circulación colateral puede atenuar el proceso de remodelación no han sido claramente definidos. El desarrollo de circulación colateral se estimula por la existencia de células isquémicas; ello podría significar que la circulación colateral mantiene la viabilidad de una pequeña cantidad de miocardio, insuficiente para mejorar la función sistólica pero capaz de impedir la dilatación. También se ha apuntado a que la circulación colateral favorecería la cicatrización del área infartada^{236,237}. Como se comentó previamente, en nuestro estudio no pudimos analizar el papel de la circulación colateral por la existencia de la misma en todos los pacientes evaluados en el sexto mes con oclusión total excepto en uno.

Reoclusión coronaria

Finalmente, la reoclusión coronaria tras una reperfusión con éxito también se ha relacionado con un peor pronóstico,

menor probabilidad de recuperación de la función sistólica y mayor dilatación ventricular. Brodie et al¹⁰ observaron en 576 pacientes postinfarto tratados con angioplastia primaria que la reoclusión se relacionó con una menor mejoría de la función sistólica y una mayor mortalidad (sólo en los pacientes con fracción de eyección menor del 45%). Brower et al⁴⁵ siguieron a 300 pacientes tratados con trombolíticos durante un año; la tasa de eventos cardíacos fue significativamente mayor en el grupo con reoclusión (24% vs 6%). Ohman et al⁴⁸ obtuvieron unos resultados similares al observar una menor recuperación de la función regional y mayor mortalidad en el 12% de pacientes que presentaron reoclusión en la primera semana tras la trombolisis. A diferencia de estos resultados, Takens et al⁴⁹ cuando analizaron a los pacientes que habían presentado reoclusión tres meses después de la trombolisis (28% de casos) no observaron diferencias en la fracción de eyección respecto a aquellos que habían mantenido la permeabilidad.

Como hemos visto hasta ahora, la mayoría de trabajos han estudiado la influencia de la reoclusión sobre la función sistólica y su repercusión en la supervivencia y se han centrado poco en la remodelación. Garot et al²⁴¹ estudiaron a 38 pacientes con oclusión persistente tras la trombolisis y a los que se les realizó angioplastia varios días después; observaron durante el seguimiento una tasa de reoclusión del 43%. Los pacientes con reoclusión presentaron una menor mejoría de la función sistólica y una mayor dilatación ventricular que los pacientes con arteria permeable.

De los 40 pacientes a los que se les realizó seguimiento durante 6 meses en nuestra serie se revascularizaron 15 casos (13 mediante angioplastia y 2 mediante cirugía) aproximadamente una semana tras el infarto agudo. De los 15 pacientes revascularizados, 5 (33%) presentaron reoclusión. No se detectaron diferencias en cuanto a VTD6m, VTS6m, Δ VTD6m ó Δ VTS6m entre los pacientes revascularizados sin ó con reoclusión a los 6 meses.

De lo obtenido en nuestros resultados podemos extraer como principales conclusiones respecto a la dilatación ventricular postinfarto:

(a) Aproximadamente la mitad de los pacientes sufren dilatación ventricular postinfarto. En el 10% de los casos dicha dilatación ocurre rápida y precozmente (primera semana) mientras que en el 40% de casos ocurre progresivamente (primeros seis meses).

(b) Alrededor del 10% de los pacientes presentan durante la primera semana postinfarto una dilatación ventricular importante (expansión del infarto). Dicha dilatación afecta a los pacientes con infartos más extensos y no progresa durante los meses sucesivos.

(c) En aproximadamente un 40% de casos se produce una dilatación ventricular tardía (desde la primera semana al sexto mes). Los pacientes con dilatación precoz no muestran un incremento sucesivo de sus volúmenes ventriculares por lo cual el proceso de dilatación tardía afecta básicamente a pacientes con volúmenes ventriculares normales ó casi normales tras la primera semana postinfarto.

(d) De todas las variables analizadas sólo la mejoría de la función sistólica regional atenúa la dilatación tardía especialmente en el caso del volumen telesistólico.

(e) Los datos de afectación coronaria (primera semana ó sexto mes postinfarto) juegan un papel marginal en el proceso de remodelación precoz y tardía.

5.1.3.- CONTRACTILIDAD EN LA ZONA NO INFARTADA

El comportamiento de la zona no infartada tras un infarto no ha sido claramente definido. Por otra parte, pocos estudios han analizado la relación entre la función regional de la zona no infartada y el proceso de remodelación. Los principales hallazgos en este terreno en nuestra serie fueron los siguientes: (a) existe una correlación entre la contractilidad de las zonas infartada y no infartada. Los pacientes con disfunción más severa en la zona infartada también presentan una función más deprimida en la zona no infartada. (b) La contractilidad de la zona no infartada influye en el proceso de remodelación. Los pacientes con función más deprimida en la zona no infartada presentan unos mayores volúmenes. (c) Los pacientes con contractilidad más deprimida en la zona no infartada muestran una mayor mejoría progresiva de dicha zona. (d) La contractilidad está más deprimida en la zona adyacente al infarto que en la zona más remota.

Un hecho que puede influir decisivamente en la contractilidad de la zona no infartada es la existencia de enfermedad multivaso²¹³. Por este motivo sólo incluimos en el análisis a aquellos pacientes con enfermedad monovaso (en la arteria relacionada con el infarto).

5.1.3.1.- Relación con la contractilidad en la zona infartada

Clásicamente se ha considerado que la zona no infartada presenta una hipercinesia compensadora que trata de suplir la función de la zona de miocardio necrótico. Así Jaarsma et al²⁴³ estudiaron a 98 pacientes mediante ecocardiografía en el primer día postinfarto y observaron hipercinesia de la zona remota en el 67% de los casos. Kerber et al²⁴⁴ provocaron en perros infartos mediante ligadura coronaria y observaron hipercinesia en el 60% de casos (77% si la arteria ligada era la circunfleja).

Existen sin embargo estudios que han observado hipocinesia en la zona no infartada. Así, Ahrens et al²⁰⁵ estudiaron a 84 pacientes postinfarto mediante análisis cuantitativo de la

ventriculografía de contraste; observaron que un 52% de los pacientes con infarto anterior presentaban hipocinesia (<-1 DE/C) más allá del territorio correspondiente a la arteria descendente anterior. Kramer et al²¹³ estudiaron cuantitativamente (mediante resonancia magnética nuclear) la contractilidad en la zona no infartada de 28 pacientes con enfermedad monovaso y un primer infarto anterior en el día 5 postinfarto; las zonas remotas (basal lateral e inferior media) mostraron una contractilidad deprimida al compararlas con un grupo control. El porcentaje de pacientes con hipercinesia en la zona remota en otros dos estudios efectuados mediante análisis cuantitativo de la ventriculografía de contraste fue del 13% (Grines et al²⁴⁵) y del 32% (Stadius et al⁴¹).

En nuestra serie tanto en la primera semana como en el sexto mes predominaron los pacientes con contractilidad normal en la zona no infartada. El porcentaje detectado de pacientes con hipercinesia fue similar a estudios previos realizados mediante análisis cuantitativo. En el análisis de la primera semana presentaron hipocinesia (<-1 DE/C) en la zona no infartada 9 pacientes (22%); la contractilidad fue normal (entre -1 y 1 DE/C) en 20 (49%) e hipercinética (>1 DE/C) en 12 casos (29%). Tras 6 meses la zona no infartada fue hipocinética en 4 casos (14%), normal en 18 (62%) e hipercinética en 7 (24%).

Hay que destacar la correlación positiva entre la contractilidad de las zonas infartada y no infartada tanto en la primera semana como en el sexto mes. Por lo tanto, aquellos pacientes con disfunción severa en la zona infartada también mostraron una contractilidad más deprimida (no existió por lo tanto hipercinesia compensadora) en la zona remota.

El porcentaje de pacientes con hipercinesia en la zona no infartada en nuestra serie (29% en la primera semana, 24% en el sexto mes) fue similar a otros estudios realizados mediante técnicas cuantitativas^{41,245} pero inferior a otras series. La diferencia puede radicar en que las series con altos porcentajes de pacientes con hipercinesia²⁴³ (60-70% de casos) se realizaron básicamente mediante análisis cualitativo de la imagen ecocardiográfica (con la influencia de la ventana acústica y la

subjetividad al tener como referencia la zona infartada). Por otra parte nuestro estudio se realizó aproximadamente el día 7 postinfarto mientras que en otros casos se realizó en el primer día; se ha descrito un fenómeno de "regresión a la media"²⁴⁵ en la contractilidad de la zona no infartada (hipercinesia inicial que luego se agota en la zona no infartada) el cual pudo influir en el bajo porcentaje de pacientes con hipercinesia que detectamos.

La correlación entre la contractilidad de la zona infartada y no infartada así como la existencia de pacientes con hipocinesia remota podría explicarse por diferentes factores²¹³: (a) el estrés parietal mantenido sobre la zona no infartada como consecuencia de la sobrecarga de volumen puede deprimir la contractilidad de la zona remota (más cuanto mayor ha sido el infarto). (b) En la zona no infartada pueden existir alteraciones en la reserva coronaria y en la microcirculación a pesar de no existir lesiones en la arteria coronaria. (c) La zona infartada puede provocar una retención ó anclaje ("tethering") sobre la no infartada. Si bien sólo analizamos la zona más remota (no las cuerdas adyacentes), las disfunciones severas podrían retener la contractilidad en toda el área no infartada. (d) La expansión del área infartada puede afectar a las zonas vecinas.

5.1.3.2.- Contractilidad en la zona adyacente y en la zona remota al infarto

Diversos estudios han observado que dentro de la zona no infartada, la contractilidad está más deprimida en la zona adyacente que en la más remota al territorio infartado. Así Kramer et al²⁴⁶ provocaron un infarto anterior en estudios experimentales y analizaron la contractilidad mediante resonancia magnética previamente al infarto, tras una semana y al sexto mes; las zonas infartada y la adyacente presentaron fibrosis y depresión de la contractilidad mientras que la zona remota no mostró alteraciones. Watt et al²⁴⁷ también provocaron experimentalmente infartos anteriores y observaron una depresión contráctil en las zonas infartada, adyacente y remota (menos deprimida). Al analizar el mecanismo de Frank-Starling (aumento de la contractilidad al aumentar el volumen

ventricular) observaron que en las zonas infartada y adyacente estaba casi abolido mientras que en la zona remota estaba atenuado.

En nuestro análisis consideramos como zona no infartada las cuerdas más remotas al infarto (cuerdas 67-80 en los infartos anteriores, cuerdas 10-50 en los infartos inferiores). La contractilidad que se detectó en la zona no infartada en la primera semana fue de 0,5 [-0,4 a 1] DE/C. Al considerar la zona no infartada en su totalidad y no sólo las cuerdas más remotas (cuerdas 51-80 en los infartos anteriores, cuerdas 10-66 en los inferiores) la contractilidad (-0,5 [-1,3 a 0]) fue significativamente menor ($p=0,0007$). Por otra parte la correlación con la contractilidad en la zona infartada fue mejor al considerar la zona no infartada en su totalidad.

La peor contractilidad en la zona no infartada y la mejor correlación con la contractilidad de la zona infartada detectada al incluir las cuerdas adyacentes al infarto son consecuencia de la mayor depresión en su función que presentan dichas cuerdas respecto a las más remotas. Posiblemente los fenómenos de retención y expansión en la zona no infartada son los principales mecanismos por los que la contractilidad en la zona adyacente está más deprimida.

5.1.3.3.- Evolución de la contractilidad en la zona no infartada desde la primera semana al sexto mes

La contractilidad de la zona infartada puede mejorar ya sea espontáneamente ya sea mediante revascularización durante las semanas ó meses tras un infarto agudo. Sin embargo pocos datos aporta la literatura respecto a la evolución de la función regional de la zona no infartada en los meses siguientes al infarto.

Kramer et al²⁴⁶ en un estudio experimental observaron que en los 6 primeros meses tras un infarto anterior la zona adyacente al infarto mostraba una ligera mejoría mientras que la zona más remota mantuvo su contractilidad dentro de la normalidad durante todo el seguimiento. Grines et al²⁴⁵

analizaron cuantitativamente la contractilidad de la zona no infartada el primer y el séptimo día en un grupo de 322 pacientes tratados con trombolíticos; en conjunto no hubo un cambio significativo desde el día 1 al día 7 (1,3 vs 1,3 DE/C); al analizar el incremento en la contractilidad de la zona no infartada en la primera semana observaron que el mejor predictor de dicho incremento fue la severidad presentada basalmente (los pacientes con una zona no infartada más deprimida inicialmente presentaron un mayor incremento; se produjo pues un fenómeno de "regresión a la media" en la contractilidad de la zona no infartada). Finalmente el estado de la arteria relacionada con el infarto fue un débil pero significativo predictor de la mejoría en la zona no infartada.

Los resultados obtenidos en nuestra serie son superponibles a los de Grines et al²⁴⁵ pero los confirman en un seguimiento más amplio de 6 meses. En conjunto no hubo un cambio significativo en la contractilidad de la zona no infartada desde la primera semana al sexto mes (0,5 vs 0,2 DE/C p=ns). El fenómeno de regresión a la media parece confirmarse durante los meses siguientes al infarto; en el sexto mes aumentó el porcentaje de pacientes con contractilidad normal en la zona no infartada (49% vs 62%) y disminuyó el porcentaje de pacientes con hipo ó hipercinesia en la zona no infartada. Se observó nuevamente una correlación inversa entre la contractilidad basal y la mejoría de la zona no infartada ($r=-0,57$ $p=0,001$). El estado de la arteria relacionada con el infarto no ejerció ninguna influencia sobre la evolución de la zona no infartada.

Parece pues desprenderse de los resultados presentados que, si bien no se producen grandes cambios en el estado contráctil de la zona no infartada, durante los meses siguientes al infarto la zona remota tiende a recuperar progresivamente su contractilidad normal y que el principal determinante de dicha recuperación es el estado contráctil basal de tal manera que aquellos pacientes con mayor disfunción inicial son los que realizan una mayor recuperación para volver a un estado contráctil normal.

5.1.3.4.- Influencia de la contractilidad en la zona no infartada sobre los volúmenes ventriculares

Si bien los cambios en la forma y estructura de la zona no infartada son básicos para la comprensión del fenómeno de remodelación postinfarto, apenas existen estudios que relacionen la contractilidad de la zona no infartada con los volúmenes ventriculares.

En nuestra serie observamos una tendencia significativa a que los pacientes con peor contractilidad en la zona no infartada mostraran un mayor volumen telediastólico en la primera semana. Esta correlación mejoró en el sexto mes y por otra parte los pacientes con hipocinesia en la zona no infartada en el sexto mes mostraron un mayor VTD6m que aquellos con contractilidad normal ó hiperkinética. Sin embargo la contractilidad de la zona no infartada no fue un predictor independiente del VTD ni en la primera semana ni en el sexto mes.

Las correlaciones entre el volumen telesistólico y la contractilidad de la zona no infartada fueron más estrechas tanto en la primera semana como en el sexto mes. Los pacientes con una zona no infartada hipocinética mostraron un mayor VTS1s y VTS6m que los pacientes con una zona no infartada normal ó hiperkinética. Por otra parte, la mejoría de la zona no infartada mostró una correlación inversa con el incremento del volumen telesistólico desde la primera semana al sexto mes; así pues, una mayor mejoría de la zona no infartada protegió de la dilatación progresiva del volumen telesistólico. Finalmente, la contractilidad de la zona no infartada fue un predictor independiente del volumen telesistólico tanto en la primera semana como en el sexto mes.

Parece pues claro que el estado contráctil en la zona no infartada influye en el proceso de remodelación (mayores volúmenes a mayor disfunción de la zona no infartada) y que dicha influencia se ejerce sobre todo en el volumen telesistólico (mucho más ligado a los parámetros de función sistólica que el volumen telediastólico). En el caso del volumen telediastólico, si bien no resultó un predictor independiente la contractilidad de la zona no infartada, el hecho de que tras 6 meses la correlación

SevNoInf6m-VTD6m mejorara y que las diferencias en el VTD6m entre los pacientes con hipocinesia y el resto fueran significativas (con un menor número de pacientes que en el estudio inicial) parecen indicar que la contractilidad de la zona no infartada también ejerce una influencia sobre el VTD y que dicha influencia aumenta con el tiempo.

De lo expuesto hasta ahora podríamos concluir que:

(a) Aproximadamente un tercio de los pacientes muestran hipercinesia en la zona no infartada. La mayoría de casos muestran una contractilidad normal ó disminuida en dicho territorio.

(b) Existe una correlación directa entre la contractilidad de las zonas infartada y no infartada. Los pacientes con mayor disfunción en la zona infartada también muestran una zona no infartada más deprimida. No se produce pues una hipercinesia compensadora.

(c) La evolución de la zona no infartada en los meses siguientes al infarto depende sobre todo de la disfunción inicial. Los pacientes con una zona no infartada más deprimida inicialmente muestran una mayor mejoría progresiva (se produce pues un fenómeno de regresión a la media para recuperar la contractilidad normal).

(d) Los pacientes con mayor disfunción en la zona no infartada muestran unos mayores volúmenes ventriculares. La relación es más estrecha en el caso del volumen telesistólico.

5.2.- FUNCION REGIONAL. VIABILIDAD MIOCARDICA POSTINFARTO

5.2.1.- DETERMINANTES DE LA RESPUESTA A DOSIS BAJAS DE DOBUTAMINA

Como se explicó en el capítulo de Introducción existen diversas técnicas que nos orientan respecto a la existencia de miocardio viable en la disfunción regional tras un infarto de miocardio¹²¹. La información de dichas exploraciones puede ser de vital importancia en el pronóstico y manejo de los pacientes postinfarto ya que si se detecta miocardio viable (con una contractilidad deprimida pero recuperable espontáneamente ó mediante revascularización) existen posibilidades de mejorar la función sistólica la cual constituye el principal marcador pronóstico de los pacientes postinfarto⁹³.

Si bien los determinantes de la respuesta a bajas dosis de dobutamina (y la importancia de cada uno de ellos) no han sido claramente definidos, cinco parecen ser los factores más íntimamente ligados a dicha respuesta: (1) El tamaño y la transmuralidad de la necrosis. (2) La severidad de la estenosis coronaria residual. (3) La circulación colateral. (4) Los betabloqueantes. (5) El anclaje ó arrastre ("tethering") por las zonas vecinas^{56-58,80}.

En nuestra serie se realizó un análisis de la influencia que sobre la respuesta a la dobutamina ejercen la severidad de la disfunción regional y de la estenosis coronaria residual. Dada la clara atenuación en la respuesta que provocan los betabloqueantes, se retiraron antes de realizar la exploración. Sólo dos de los 57 pacientes mostraron buena circulación colateral en el momento del análisis por lo que la influencia de dicho factor no se valoró. Los principales hallazgos detectados fueron:

(a) El principal determinante de la respuesta a la dobutamina a dosis bajas es la severidad de la disfunción. Dicha respuesta es mayor y más probable en las disfunciones poco severas.

(b) En aproximadamente una tercera parte de los casos con disfunción severa se detecta la existencia de reserva contráctil con dosis bajas de dobutamina. Dado que estos casos son los que más se benefician de una eventual revascularización, es en ellos en los que el estudio parece más indicado

(c) La severidad de la estenosis coronaria residual parece jugar un papel marginal en la respuesta a dosis bajas de dobutamina.

5.2.1.1.- Ventajas e inconvenientes de la ventriculografía de contraste con dobutamina para el estudio de la viabilidad miocárdica

La respuesta de la zona disfuncionante a la dobutamina se ha presentado durante los últimos años como una de las técnicas más prometedoras para la detección del miocardio viable. El análisis de la mejoría ó no de la zona disfuncionante con la dobutamina se realiza habitualmente con la ecocardiografía dado que ésta es la técnica menos invasiva y más accesible para los cardiólogos. Sin embargo plantea dos inconvenientes importantes: (a) una mala ventana ecocardiográfica (presente hasta en un 30% de los casos según las series) impide un análisis correcto. (b) El estudio de la contractilidad regional es cualitativo (no cuantifica linealmente la contractilidad)^{121,154}.

En el presente estudio analizamos la contractilidad regional y su respuesta a la dobutamina mediante ventriculografía de contraste. Ello nos aportó como principales ventajas: (a) evitar el problema de la mala ventana. En todos los casos se pudo delinear sin problemas el borde endocárdico. (b) Analizar de una manera cuantitativa (mediante el método del movimiento central de la pared) la contractilidad regional.

El análisis de la respuesta a la dobutamina con la ventriculografía de contraste plantea algunas dificultades. (a) Es una técnica invasiva (requiere un cateterismo cardíaco). Sin embargo este inconveniente puede suponer una ventaja en aquellos pacientes postinfarto a los que se realiza un cateterismo y se detecta una lesión residual y en los que la

existencia ó no de viabilidad puede ser la única justificación para la revascularización. El estudio "in situ" de la presencia de miocardio viable puede ayudar a la toma de decisiones y a ahorrar la realización de otras exploraciones. (b) No detecta el engrosamiento endocárdico. Sin embargo, también con la ecocardiografía el principal parámetro analizado es la movilidad del borde endocárdico mientras que la cuantificación del engrosamiento sólo es posible en unos pocos segmentos. (c) No permite un análisis continuo de la contractilidad (sólo la ventriculografía basal y tras la perfusión de dobutamina) con lo que la respuesta bifásica¹⁴⁹ (mejoría inicial con empeoramiento posterior) no puede ser analizada. En cualquier caso la mayoría de trabajos previos han demostrado que el análisis de la respuesta a una dosis baja de dobutamina es un indicador fiable de la existencia de viabilidad miocárdica¹⁴⁸. Es por ello que la dosis elegida para el estudio de la reserva contráctil fue 10 $\mu\text{gr}/\text{Kg}/\text{min}$, con la cual se han observado en series previas el mayor porcentaje de respuestas positivas.

5.2.1.2.- Papel de la severidad de la disfunción regional y de la estenosis residual en la respuesta a dosis bajas de dobutamina

- Papel de la severidad de la disfunción regional

Diversos estudios han observado que la repuesta a dosis bajas de dobutamina es mayor y más probable cuanto menos severa es la disfunción regional^{162,248}.

La contractilidad miocárdica depende básicamente de la actividad de la zona subendocárdica. Tanto Kaul^{58,80} como Armstrong⁵⁶ han apuntado que cuando la necrosis afecta a un 20% de la pared aparece hipocinesia importante mientras que si alcanza al 30-40% resulta en acinesia. La respuesta a la dobutamina en el caso de una disfunción poco severa será más probable que si ésta es severa (se produce una gran alteración estructural y se pierde la zona que más aporta a la contractilidad de la pared). Las disfunciones más severas ó no responden ó necesitan dosis más altas (si bien la respuesta sólo a dosis altas

indica gran alteración estructural y poca probabilidad de recuperación).

El porcentaje de pacientes con respuesta positiva a dosis bajas de dobutamina (51%) fue similar a otras series^{161,162,169,179}. El porcentaje de pacientes con respuesta a la dobutamina fue mayor en el caso de las disfunciones no severas (69% vs 33%). Los pacientes con respuesta significativa a la perfusión de dobutamina presentaron una función sistólica regional y global más conservadas. Se observó asimismo que la mejor correlación con el porcentaje de mejoría de la severidad de la disfunción con la dobutamina se establecía con la severidad de la disfunción.

En la serie más amplia (115 pacientes; 668 segmentos) en la que se analiza la respuesta a la dobutamina, Smart et al¹⁴⁸ observaron un porcentaje de respuestas positivas (48%) muy similar a nuestra serie; asimismo el porcentaje de respuestas positivas fue significativamente mayor en aquellos casos con disfunción basal menos severa (74% vs 36%). En este grupo la alta tasa de respuestas positivas en los segmentos con disfunción poco severa constituyó la causa principal de falsos positivos para predecir la mejoría posterior por lo que los autores concluyeron que la utilidad del estudio en las disfunciones poco severas es limitada.

Parece pues claro al analizar nuestro grupo en su totalidad que, de acuerdo con la mayoría de series previas, la severidad de la disfunción condiciona claramente la respuesta a la dobutamina siendo ésta mucho más probable en las disfunciones menos severas.

Al analizar por separado a los pacientes con disfunción no severa observamos nuevamente que la severidad de la disfunción fue el único predictor independiente de la respuesta a la dobutamina (más respuesta a menor disfunción). Si bien la estenosis residual pareció ejercer un cierto efecto atenuante a la respuesta (la tercera parte de pacientes con disfunción no severa no respondieron a la dobutamina y todos ellos tenían una estenosis residual severa) dicho efecto no fue independiente (los pacientes con estenosis severa también mostraron una

contractilidad más deprimida) por lo que al igual que en la totalidad del grupo, la respuesta a dosis bajas de dobutamina fue mayor y más probable en las disfunciones no severas. La alta probabilidad de respuesta entre los pacientes con infartos pequeños hace replantear la necesidad de este tipo de estudio en estos casos. En una serie reciente, Cornel et al²⁴⁹ observaron que la existencia de una disfunción no severa es la causa principal de los falsos positivos en los estudios con eco-dobutamina, por lo que los autores (dada la alta prevalencia de los resultados positivos en estos pacientes) ponen en duda la indicación del estudio en este contexto.

Al analizar por separado a los pacientes con disfunción severa observamos que sólo una tercera parte respondió a la dobutamina. Vanoverschelde et al¹⁷⁶ obtuvieron un porcentaje idéntico en un grupo de pacientes con fracción de eyección menor del 35%. Al analizar los determinantes de respuesta a la dobutamina en estos pacientes ningún parámetro resultó un buen predictor. La severidad de la disfunción no se relacionó con la mejoría con dobutamina; en un estudio reciente (Curiel et al²⁵⁰) observaron mediante el análisis de la respuesta a dosis bajas de dobutamina con ecocardiografía transesofágica que la magnitud de la disfunción basal no predecía la respuesta en un grupo de pacientes con disfunción severa (fracción de eyección menor del 40%). Es posible que una vez alcanzado un umbral de severidad se produzca una importante alteración estructural y la existencia de una disfunción más ó menos severa ya no condicione la respuesta a la dobutamina a dosis bajas. Por otra parte, la existencia de una estenosis residual severa no impidió la respuesta a la dobutamina (el porcentaje de pacientes con respuesta positiva fue del 30% tanto en los casos con estenosis como en aquellos sin estenosis).

Así pues, el estudio de viabilidad con dosis bajas de dobutamina tiene una utilidad limitada en las disfunciones no severas debido a la alta probabilidad pre-test de encontrar un estudio positivo, mientras que en las disfunciones severas es donde el estudio parece estar más indicado ya que, si bien sólo un 30% de casos van a demostrar respuesta positiva, son estos

casos los que más se beneficiarán de su correcta identificación y revascularización.

- Papel de la estenosis residual

Los estudios experimentales han demostrado la existencia de un acoplamiento contracción-perfusión mediante el cual, ante un consumo de oxígeno aumentado (mediante dobutamina por ejemplo) la contractilidad aumenta en función del aporte de nutrientes; si dicho aporte se limita mediante una estenosis severa la respuesta inotrópica se anula^{78,164}.

La influencia de una estenosis coronaria severa sobre el acoplamiento contracción-perfusión se ha analizado básicamente con dosis altas de dobutamina (que provocan un gran aumento del consumo de oxígeno por el miocardio); así Sedlis et al¹⁶⁵ observaron (mediante ventriculografía de contraste con dosis altas de dobutamina) que mientras en un grupo control la fracción de eyección aumenta, en los casos con estenosis coronaria disminuye. Por su parte Skopicki et al¹⁵⁷ y Krivokapich et al¹⁸³ han demostrado mediante la combinación de ecocardiografía-dobutamina y tomografía de emisión de positrones que en condiciones normales la dobutamina aumenta la llegada de flujo y la contractilidad; en los casos con estenosis coronaria el flujo no aumenta en la zona disfuncionante lo cual explica la falta de mejoría en estos casos; observaron asimismo una correlación negativa entre la estenosis residual y el aumento de flujo provocado por la dobutamina (a mayor estenosis menor aumento de flujo). Sklenar et al¹⁶⁴ en un estudio experimental observaron que tras provocar un infarto la respuesta de la disfunción regional a la dobutamina era significativamente mayor si no existía estenosis. Baptista et al¹⁶³ determinaron que un mínimo diámetro luminal inferior a 1 mm (menos de 1,07 mm) era el mejor punto de corte que discriminaba la existencia ó no de respuesta a dosis altas de dobutamina. Finalmente, la respuesta bifásica (mejoría a dosis bajas y empeoramiento a dosis altas) descrita por Afridi et al¹⁴⁹ como uno de los signos más específicos (aunque con una baja sensibilidad) de viabilidad miocárdica se basa en el acoplamiento contracción-perfusión (mejoría de la contractilidad hasta un umbral en el que la

estenosis residual limita el aporte sanguíneo necesario ante el aumento de demanda impuesto).

Como hemos comprobado, la mayoría de estudios han observado que con dosis altas de dobutamina la existencia de una estenosis residual impide la respuesta inotrópica. Si bien el estudio de la reserva contráctil con dosis bajas se basa en que con estas dosis (en torno a 10 μ gr/Kg/min) se puede aumentar la contractilidad sin inducir isquemia^{56,58,80}, el efecto ejercido por una estenosis coronaria severa en la existencia ó no de respuesta contráctil con dosis bajas de dobutamina (habitualmente utilizadas para el estudio de la viabilidad miocárdica) ha sido poco analizado.

En nuestra serie la existencia de una estenosis residual severa ejerció un papel marginal en la existencia ó no de reserva contráctil con dosis bajas de dobutamina. En los pacientes con disfunción severa (aquellos en los que el estudio de viabilidad está más indicado) el porcentaje de pacientes con respuesta positiva fue el mismo (en torno al 30%) independientemente de la existencia ó no de estenosis coronaria. Por su parte, en los casos con disfunción no severa el porcentaje de pacientes con respuesta positiva fue mayor en los casos sin estenosis severa residual (100% vs 60%); estos resultados podrían indicar que en este subgrupo de pacientes (con gran cantidad de miocardio viable) la presencia de una estenosis coronaria atenúa la respuesta a la dobutamina. Sin embargo, los pacientes con estenosis residual también mostraron una disfunción más severa y en el estudio multivariado el único predictor de respuesta fue la severidad de la disfunción. El posible factor de confusión que la existencia de una estenosis residual podría ejercer en pacientes con disfunción poco severa se suma a los anteriormente comentados en el sentido de la dudosa indicación que el estudio con dosis bajas de dobutamina puede tener en pacientes con disfunción regional no severa.

Se deriva pues de nuestros resultados que:

(a) El principal determinante de la respuesta a la dobutamina a dosis bajas es la severidad de la disfunción. La alta

probabilidad de respuesta en las disfunciones poco severas hace que la indicación del estudio en estos casos sea dudosa.

(b) Una tercera parte de los casos con disfunción severa muestran reserva contráctil con dosis bajas de dobutamina. Dado que estos casos son los que más se benefician de una eventual revascularización, es en ellos en los que el estudio parece más indicado.

(c) La severidad de la estenosis coronaria residual no limita la respuesta a dosis bajas de dobutamina.

5.2.2.- MEJORA ESPONTANEA DE LA CONTRACTILIDAD DESDE LA PRIMERA SEMANA AL SEXTO MES POSTINFARTO

Diversos estudios han demostrado la posibilidad de mejoría espontánea (sin revascularización) en la contractilidad de la disfunción regional en los días ó semanas siguientes a un infarto agudo^{141,161,162}. Esta mejoría se ha englobado dentro del concepto de aturdimiento miocárdico y clásicamente ha hecho referencia a una situación de depresión de la función sistólica como consecuencia del daño provocado por la isquemia y la reperfusión que se recupera espontáneamente sin necesidad de revascularización (ya que el flujo está preservado)^{31,53,54}.

Los principales hallazgos detectados en nuestra serie respecto a la mejoría espontánea de la función sistólica en los meses siguientes a un infarto de miocardio fueron los siguientes: (a) La mejoría espontánea de la contractilidad existe e influye decisivamente en la función sistólica regional de los pacientes postinfarto. Aproximadamente la mitad de los casos (48%) mostraron una mejoría de la disfunción regional tras 6 meses, y dicha mejoría se relacionó con una menor disfunción regional en el sexto mes postinfarto. (b) La existencia de una estenosis residual significativa en la arteria relacionada con el infarto no impide la mejoría espontánea. (c) De los parámetros analizados, sólo la respuesta a dosis bajas de dobutamina aporta información respecto a la mejoría espontánea de la contractilidad.

5.2.2.1.- Importancia de la mejoría espontánea de la contractilidad postinfarto

La mejoría espontánea de la contractilidad que tiene lugar tras un infarto agudo de miocardio se ha englobado durante los últimos quince años dentro del concepto de aturdimiento miocárdico, el cual hace referencia a una disfunción contráctil que aparece transitoriamente tras la reperfusión de la oclusión coronaria como consecuencia del daño provocado por fenómenos tales como la rápida producción de radicales libres de oxígeno ó la sobrecarga intracelular de calcio^{31,53,54,65,73}. Este concepto

requiere por lo tanto que la disfunción sea reversible espontáneamente y que el flujo miocárdico sea normal ó casi normal⁵³.

Existen evidencias tanto clínicas como experimentales del fenómeno de aturdimiento miocárdico; es precisamente la disponibilidad de modelos experimentales (a diferencia de lo que ocurre con la hibernación) lo que ha facilitado en mayor medida su entendimiento⁵⁴. Sin embargo el establecimiento de límites estrictos entre miocardio aturdido y miocardio hibernado es cada vez más difícil. Bolli ha descrito múltiples posibilidades de asociación entre necrosis, aturdimiento e hibernación en un mismo caso tras un infarto agudo⁵³. Por otra parte, tanto Gerber et al⁸⁷ como Vanoverschelde et al¹⁷⁶ han observado, al analizar el flujo miocárdico prevascularización mediante tomografía de emisión de positrones, que los pacientes que mejoran su contractilidad presentan basalmente un flujo normal, lo que indicaría que algunos de los casos considerados como miocardio hibernado son la consecuencia de fenómenos repetidos de isquemia-aturdimiento. Esto reforzaría aún más la importancia del fenómeno del aturdimiento miocárdico.

En nuestra serie, del mismo modo que la mayoría de estudios que aporta la literatura^{131,161,162,169}, nos centramos en el hecho de la mejoría espontánea (sin revascularización) de la función regional y de sus determinantes. No podemos pues hablar estrictamente de miocardio aturdido (que requiere la existencia de un flujo normal). Creemos sin embargo que este tipo de análisis es de un mayor interés clínico ya que nos permite analizar la importancia y los determinantes de la recuperación espontánea de la función regional tras un infarto agudo.

La mejoría espontánea de la contractilidad puede aparecer en un porcentaje considerable de pacientes que oscila entre el 30 y el 60% de los casos según las series. Así, Sanchis et al¹⁶² observaron en 32 pacientes la quinta semana postinfarto que un 31% de los casos con disfunción basal habían presentado una mejoría significativa. Piérard et al¹⁴¹ observaron mejoría espontánea en la tercera parte (6 de 17 casos) de pacientes 9 meses tras el infarto agudo. Smart et al¹⁶⁰ detectaron

recuperación espontánea en el 41% de los casos en una primera serie de 51 pacientes y en el 44% en la serie más amplia recogida de 115 casos¹⁴⁸. Finalmente Elhendy et al¹⁶⁹ observaron recuperación espontánea en el 31% de los segmentos disfuncionantes en una serie de 30 pacientes analizados en la primera semana y en el tercer mes postinfarto.

En nuestra serie la recuperación espontánea de la contractilidad desde la primera semana al sexto mes constituyó un determinante importante de la función sistólica en los 25 pacientes no revascularizados a los que se les efectuó seguimiento. En conjunto se apreció una reducción significativa de la severidad de la disfunción regional desde la primera semana al sexto mes. En la mitad de los casos (48%) se produjo una mejoría significativa. Los pacientes con mejoría espontánea no mostraron diferencias en cuanto a la disfunción basal con aquellos pacientes sin mejoría. Sin embargo, en el grupo con mejoría espontánea se produjo una clara reducción en la severidad de la disfunción desde la primera semana al sexto mes. Finalmente, los pacientes con mejoría espontánea mostraron una disfunción menor en el sexto mes. Existió una correlación negativa entre la mejoría espontánea de la disfunción y la severidad de la disfunción en el sexto mes; así pues, una mayor mejoría espontánea determinó una menor severidad de la disfunción regional en el estudio tardío.

El porcentaje de pacientes con mejoría espontánea en nuestra serie (48%) fue muy similar ó ligeramente superior a otros grupos; ello podría estar en relación de una parte a que el estudio realizado fue de tipo cuantitativo (método del movimiento central de la pared aplicado a la ventriculografía de contraste) mientras que la mayoría de las series efectuaron análisis cualitativos mediante ecocardiografía; por otra parte el período de seguimiento (6 meses) fue superior a la mayoría de los estudios presentados.

Todos estos datos avalan de una parte la existencia incuestionable de recuperación espontánea de la contractilidad en los pacientes postinfarto, su importancia como determinante de la magnitud de la disfunción regional en los meses siguientes

al infarto agudo y su elevada incidencia. Analizaremos a continuación la influencia de diferentes factores (severidad de la estenosis residual y de la disfunción regional y la respuesta a dosis bajas de dobutamina) sobre la existencia de mejoría espontánea.

5.2.2.2.- Influencia de la severidad de la disfunción regional y de la estenosis coronaria residual sobre la mejoría espontánea de la contractilidad

-Papel de la severidad de la disfunción regional

La existencia de una disfunción regional poco severa se relaciona con una reperfusión precoz ó con una circulación colateral bien desarrollada por lo cual parece lógica la asociación entre una disfunción poco severa y una mayor probabilidad de mejoría espontánea.

Sanchis et al¹⁶² detectaron una débil asociación entre el pico enzimático y la mejoría espontánea desde la primera a la quinta semana ($r=0,41$); asimismo los pacientes con respuesta positiva a la dobutamina presentaron un menor pico enzimático. Los signos de reperfusión precoz no se relacionaron con una mayor mejoría. Smart et al¹⁶⁰ observaron en una serie de 41 casos que la existencia de un infarto sin onda Q y de un pico enzimático de CPK menor de 1000 U/ml eran altamente específicos (90%) pero poco sensibles (55%) en la predicción de mejoría espontánea. Finalmente, Salustri et al¹⁶¹ observaron que la existencia de hipocinesia en vez de acinesia aumentaba la posibilidad tanto de respuesta a dosis bajas de dobutamina (odds ratio 4,18) como de mejoría espontánea tras 3 meses (odds ratio 2,29); asimismo la respuesta a dosis bajas de dobutamina mostró una mayor sensibilidad en la predicción de mejoría espontánea en los segmentos con hipocinesia que en los acinéticos (87% vs 35%).

En la serie más amplia recogida sobre la recuperación espontánea, Smart et al¹⁴⁸ observaron en 115 pacientes que tanto los signos clínicos (bajo pico enzimático),

electrocardiográficos (ausencia de ondas Q) como ecocardiográficos (disfunción no severa) se relacionaban con una mayor probabilidad de recuperación; sin embargo (a diferencia de la respuesta a la dobutamina) no aportaron información independiente. Es más, la principal causa de falsos positivos en la respuesta a la dobutamina fue el alto porcentaje de respuesta en aquellos casos con hipocinesia por lo que los autores consideran innecesario el estudio en los pacientes con disfunción no severa.

En nuestra serie también se observó una tendencia hacia una mayor mejoría espontánea en aquellos pacientes con disfunción no severa respecto a aquellos con disfunción severa; si bien no se alcanzó la significación estadística ello es probablemente consecuencia del reducido número de pacientes (n=25). Sin embargo, la existencia de una disfunción no severa no fue un buen predictor de mejoría espontánea.

En la valoración de nuestros resultados hay que tener en cuenta el momento del primer estudio (una semana tras el infarto) por lo que algunos pacientes con disfunción poco severa podrían haber ya mejorado durante los primeros días, lo cual pudo reducir la fiabilidad de este índice en la predicción de la mejoría espontánea. Sin embargo Smart et al¹⁴⁸ analizaron la fiabilidad de la respuesta a la dobutamina en función de la severidad de la disfunción en diferentes momentos (desde el día 2 al día 7 postinfarto) y no observaron diferencias significativas, lo cual sugiere de una parte que la mejoría espontánea se inicia al menos una semana después del infarto agudo y de otra que los estudios de viabilidad pueden realizarse de manera fiable en cualquier momento dentro de la primera semana postinfarto.

La existencia de una disfunción menos severa parece pues relacionarse débilmente con una mayor mejoría espontánea. En la mayoría de estudios la existencia de un infarto pequeño parece ser un índice altamente específico (muchos de los pacientes con disfunción poco severa mejoran espontáneamente) pero poco sensible (existen pacientes con mejoría espontánea que habían presentado una disfunción severa). Así pues, tanto en otros trabajos como en nuestra propia serie la existencia de una

disfunción severa no descarta la posibilidad de mejoría por lo que la severidad de la disfunción no puede utilizarse como un índice fiable en la predicción de mejoría.

-Papel de la estenosis coronaria residual

La definición de miocardio aturdido conlleva como se apuntó más arriba de una parte disfunción sistólica reversible y de otra flujo coronario normal^{31,53,54}. A pesar de ello, pocos son los trabajos en los que se ha cuantificado el flujo coronario y su relación con la mejoría espontánea de la contractilidad tras un infarto. Sanchis et al¹⁶² no detectaron diferencias entre los grupos con y sin mejoría espontánea de la contractilidad en cuanto a la estenosis coronaria residual, mínimo diámetro luminal ó porcentaje de pacientes con oclusión total en la arteria relacionada con el infarto. Por su parte, Smart et al¹⁶⁰ tampoco detectaron diferencias en los parámetros comentados en la coronariografía realizada en el tercer día postinfarto entre los pacientes con y sin mejoría espontánea. Los resultados de Piérard et al¹⁴¹ están en la línea de los dos trabajos comentados.

En los estudios comentados previamente sólo se disponía de un único análisis (precoz) de la situación del flujo coronario, por lo que fenómenos tales como la reoclusión ó la reperfusión coronaria podrían distorsionar los resultados. En nuestra serie se analizaron los datos de la coronariografía precoz (una semana) y tardía (seis meses); los diferentes índices de afectación en la arteria responsable del infarto (mínimo diámetro luminal, estenosis residual, porcentaje de pacientes con oclusión total ó con afectación de la arteria descendente anterior proximal) ó del resto del árbol coronario (enfermedad multivaso) en ambos estudios no ejercieron influencia estadísticamente significativa respecto a la existencia de una mejoría espontánea de la disfunción regional.

Parece pues derivarse de nuestra serie y de trabajos previos tales como los de Smart et al¹⁶⁰, Sanchis et al¹⁶² y Piérard et al¹⁴¹ que la existencia de una estenosis significativa en la arteria relacionada con el infarto no impide la posibilidad de recuperación espontánea de la contractilidad en la disfunción regional. Estos resultados sugieren que la recuperación de la

función sistólica depende de la reperfusión del miocardio en riesgo más que de la existencia de una estenosis residual; incluso en pacientes con oclusión total (gracias a la micro ó macrocirculación colateral) la recuperación espontánea es posible. Es posible por otra parte que la valoración del flujo en la zona disfuncionante mediante coronariografía no sea del todo precisa; así Elsner et al⁸⁹ y Vanoverschelde et al¹⁷⁶ han observado que muchos de los pacientes que mejoran tras revascularización tienen mediante tomografía de emisión de positrones un flujo basal normal. Cabe pues la posibilidad que a pesar de existir una estenosis residual significativa en algunos de los casos de nuestra serie, mantuvieran un flujo conservado en condiciones basales que les permitió recuperar la función sistólica. Finalmente, hay que remarcar que el estudio tardío (sexto mes) sólo se efectuó en condiciones basales; es posible que algunos casos con estenosis significativa y mejoría espontánea basalmente empeoren (por la presencia de isquemia) al ser sometidos a un estrés.

5.2.2.3.- Respuesta a dosis bajas de dobutamina en la disfunción regional como predictor de recuperación espontánea

La mejoría de la función sistólica en respuesta a dosis bajas de dobutamina es indicativo de preservación estructural suficiente en la zona infartada para ser posible una recuperación espontánea ó mediante revascularización^{56,80}.

Piérard et al¹⁴¹ observaron una concordancia del 79% entre la ecocardiografía-dobutamina y la tomografía de emisión de positrones (clásicamente considerada como la técnica de referencia para el estudio de viabilidad) en la predicción de mejoría espontánea. La contractilidad sólo mejoró espontáneamente en el grupo con flujo y metabolismo normal; en el grupo con metabolismo conservado pero flujo reducido no se produjo mejoría espontánea a pesar de que si mejoraron con dobutamina (probablemente porque este grupo correspondía a miocardio viable pero que requería revascularización para mejorar).

Elhendy et al¹⁶⁹ observaron que la respuesta a dosis bajas de dobutamina tenía una sensibilidad del 77% y una especificidad del 84% en la predicción de mejoría espontánea. La sensibilidad fue similar al estudio isotópico con Talio pero la especificidad fue mayor con la dobutamina (posiblemente porque mediante isótopos se detecta una mayor cantidad de miocardio viable pero muy dañado estructuralmente para recuperarse).

Sanchis et al¹⁶² observaron que la única variable que de una manera independiente predecía la mejoría espontánea de la contractilidad era la respuesta a dosis bajas de dobutamina. El valor predictivo positivo fue del 70% y el valor predictivo negativo del 86%.

Salustri et al¹⁶¹ detectaron una baja sensibilidad de la ecocardiografía-dobutamina (35%) en la detección de mejoría espontánea en los segmentos acinéticos. En la totalidad de segmentos la especificidad fue alta (94%) pero la sensibilidad baja (66%).

Asimismo, Smart et al^{148,160} también obtuvieron en sus dos series publicadas (de 41 y 115 casos respectivamente) unos altos valores de especificidad (90%) y sensibilidad (86%) con la ecocardiografía-dobutamina en la detección de mejoría espontánea. Los estudios en los pacientes con disfunción no severa (casi todos con respuesta positiva a la dobutamina) aumentaron el número de falsos positivos por lo que los autores dudan de la indicación del estudio en estos casos.

En nuestra serie la existencia de mejoría con la dobutamina mostró una sensibilidad del 58%, una especificidad del 62%, un valor predictivo positivo del 58% y un valor predictivo negativo del 62% en predecir una mejoría espontánea significativa tras 6 meses. Considerando como mejoría con dobutamina un $\Delta\text{SevD} > 10\%$ la sensibilidad fue del 83%, la especificidad del 54%, el valor predictivo positivo del 63% y el valor predictivo negativo del 78%.

Para analizar la fiabilidad de la mejoría con dobutamina como predictor de mejoría espontánea de la contractilidad en aquellos pacientes sin estenosis coronaria residual (la cual

podría limitar la mejoría espontánea a pesar de la existencia de miocardio viable) se calculó la correlación entre la mejoría con dobutamina y la mejoría espontánea de la contractilidad desde la primera semana a los 6 meses en los 9 pacientes que cumplían los requerimientos mencionados (no revascularización y estenosis coronaria residual en el cateterismo inicial menor del 70%); se excluyeron por lo tanto a los pacientes en los que la existencia de miocardio viable podría deberse en parte a miocardio hibernado (precisaría revascularización para mejorar). La correlación detectada fue significativa ($r=0,74$ $p=0,02$). Sin embargo, en los 16 pacientes restantes (no revascularizados y con $\%1s>70\%$) no existió correlación entre la mejoría con dobutamina y la mejoría espontánea de la contractilidad.

Nuestros resultados están pues en la línea de trabajos como los de Pierard et al¹⁴¹ en los que en aquellos casos con miocardio viable la recuperación espontánea se produce si el flujo está mantenido mientras que si existe una estenosis severa probablemente sea necesaria la revascularización para alcanzar toda la mejoría esperable en función de los estudios de viabilidad.

De los resultados aportados por la literatura cabrían varias observaciones. La mayoría de estudios presentan altos valores de sensibilidad y especificidad; es posible que la publicación únicamente de los resultados de grupos con gran experiencia y de aquellos con mejores resultados puedan exagerar la fiabilidad de la ecocardiografía-dobutamina. Hay que tener en cuenta asimismo las limitaciones impuestas por la ventana ecocardiográfica y por la subjetividad de la interpretación de la contractilidad. Por otra parte llama la atención la alta especificidad de los resultados (casi todos los pacientes con respuesta a la dobutamina mejoran espontáneamente independientemente de la estenosis residual). Algunas de las series como las de Salustri et al¹⁶¹ ó Elhendy et al¹⁶⁹ no valoran el flujo coronario por lo que la distinción a priori de aturdimiento e hibernación es difícil y el manejo de los pacientes (revascularización ó esperar la mejoría espontánea) se hace incierto.

Nuestros resultados están en la línea de la necesidad de valorar tanto función basal, como reserva contráctil y flujo coronario para obtener información sobre la posibilidad de recuperación espontánea; la respuesta positiva a la dobutamina en un caso sin estenosis residual severa indica una alta probabilidad de recuperación espontánea. En aquellos casos con estenosis severa, si bien no se descarta la existencia de cierta recuperación espontánea, para alcanzar la totalidad de la mejoría que predice la respuesta a la dobutamina posiblemente sería necesaria la revascularización; ello refuerza la teoría de que en un mismo caso pueden asociarse necrosis definitiva (zonas irrecuperables), aturdimiento (mejoran espontáneamente) e hibernación (precisan revascularización para mejorar)^{53,87,176}.

En nuestro estudio la valoración al mismo tiempo del flujo coronario (mediante coronariografía), función regional (mediante la ventriculografía basal) y reserva contráctil (mediante la respuesta a dosis bajas de dobutamina) nos permitió diferenciar entre miocardio viable con probabilidad de mejoría espontánea (con reserva contráctil y sin estenosis residual) ó con necesidad de revascularización (con reserva contráctil y con estenosis residual). Sin embargo, en la práctica clínica habitual la existencia de respuesta positiva a dosis bajas de dobutamina (analizada con ecocardiografía) puede ser insuficiente para decidir el manejo (revascularización ó no). El estudio de Afridi et al¹⁴⁹ puede aclarar la conducta a seguir; en este trabajo se utilizó dosis máximas de dobutamina (hasta 40 μ gr/Kg/min) y se observó que una respuesta bifásica (mejoría inicial y empeoramiento posterior) se relaciona con estenosis residual significativa y necesidad de revascularizar mientras que una mejoría mantenida indicaría ausencia de isquemia y descartaría la necesidad de revascularizar para obtener mejoría.

De los resultados presentados podría concluirse respecto a la mejoría espontánea de la contractilidad tras un infarto agudo de miocardio que:

(a) La mejoría espontánea de la contractilidad se produce con gran frecuencia (aproximadamente en la mitad de los casos) y

es un determinante importante de la magnitud de la disfunción regional en los meses siguientes a un infarto.

(b) Si bien las disfunciones menos severas muestran una mayor probabilidad de recuperación espontánea, la existencia de una disfunción severa no descarta dicha recuperación, por lo que la severidad de la disfunción no parece un índice fiable de recuperación espontánea.

(c) La mejoría con dobutamina predice la mejoría espontánea en el caso de existir un flujo coronario normal. El análisis de la disfunción basal (mediante una ventriculografía en condiciones basales), la reserva contráctil (mediante la respuesta a la dobutamina en la ventriculografía de contraste) y la estenosis residual (mediante la coronariografía) en el laboratorio de hemodinámica puede ser un método de utilidad para la predicción de mejoría espontánea tras un infarto.

(d) La existencia de una estenosis residual severa no anula la probabilidad de mejoría espontánea. Sin embargo, el hecho de que la respuesta a la dobutamina sólo predice la mejoría espontánea si no existe una estenosis severa orienta a que en los casos con estenosis residual sería necesaria la revascularización para obtener la mejoría esperable en función de la respuesta a la dobutamina.

5.2.3.- MEJORA DE LA CONTRACTILIDAD EN LOS PACIENTES REVASCULARIZADOS DESDE LA PRIMERA SEMANA AL SEXTO MES POSTINFARTO

Tras un infarto agudo de miocardio la zona dependiente de la arteria que sufrió la oclusión aguda puede presentar una necrosis definitiva (si la oclusión fue prolongada y no existía circulación colateral; este territorio no tiene posibilidades de recuperar su contractilidad), presentar aturdimiento³¹ (si se restableció precozmente un flujo adecuado; la recuperación ocurrirá espontáneamente) ó hibernación (si se mantiene la viabilidad celular pero a expensas de un flujo insuficiente para mantener la función contráctil; la recuperación puede producirse si se revasculariza la arteria relacionada con el infarto)^{51,52,76}.

La distinción entre aturdimiento e hibernación es cada vez más difícil⁵³. Se ha observado que la mayoría de pacientes que recuperan su contractilidad tras la revascularización presentan basalmente un flujo normal y que por lo tanto habría que hablar más de episodios repetidos de aturdimiento que de hibernación^{87-89,176}. Por otra parte es muy probable que en un mismo paciente se encuentren áreas de necrosis, de aturdimiento y de hibernación⁵³. A pesar de estas consideraciones es un hecho que un determinado porcentaje de pacientes se benefician de la revascularización tardía (días a meses) tras un infarto, mediante la recuperación total ó parcial de la función sistólica y con la influencia que sobre el pronóstico ello conlleva.

La importancia de la existencia de miocardio viable y sus implicaciones en el pronóstico y manejo de los pacientes postinfarto han sido ampliamente analizadas. Así, Sicari et al¹¹⁰ siguieron a 778 pacientes con un infarto no complicado durante 9 meses; observaron que la existencia de miocardio viable mediante ecocardiografía con dobutamina aumentaba de una manera significativa la probabilidad de producirse eventos (fundamentalmente angina inestable); lógicamente la detección de miocardio viable se asocia con la existencia de isquemia residual que se puede resolver mediante revascularización. Junto a la resolución de la isquemia residual, se ha observado que la revascularización en caso de existir miocardio viable favorece el

pronóstico; así Di Carli et al⁹³ observaron que aquellos pacientes con miocardio viable (detectado con tomografía de emisión de positrones) mejoraban la función sistólica, la calidad de vida y la capacidad de esfuerzo tras la revascularización. Finalmente, Nesto et al^{106,107} observaron que aquellos pacientes que exhibían respuesta contráctil presentaban una mayor supervivencia (ya sea con tratamiento médico ó quirúrgico) en los cinco años siguientes.

En nuestra serie se produjo una mejoría significativa en 5 casos (33%) mientras que en 10 casos (67%) la mejoría no fue significativa. El porcentaje de pacientes que mejoraron su función regional en los meses siguientes a la revascularización en nuestra serie (33%) fue ligeramente inferior a otros grupos en los que se detectó recuperación de la función regional postrevascularización en torno al 50% de los casos. El menor porcentaje de pacientes con mejoría en nuestra serie podría explicarse de una parte porque se trató de un grupo en el que se excluyeron las disfunciones pequeñas (con gran cantidad de miocardio viable); asimismo el criterio de existencia de recuperación (mejoría superior al 20% respecto a la disfunción basal) fue estricto; finalmente, la elevada tasa de reestenosis (40%) también pudo impedir la mejoría en varios casos.

Los principales hallazgos detectados en nuestra serie respecto a la mejoría de la contractilidad regional tras la revascularización fueron:

(a) La reestenosis en los meses siguientes a la revascularización puede impedir la mejoría de la contractilidad.

(b) La respuesta a la dobutamina, especialmente la mejoría de la extensión de la disfunción con la dobutamina, es un muy buen predictor para cuantificar la mejoría esperable con la revascularización.

5.2.3.1.- Papel de la estenosis residual en el sexto mes postinfarto sobre la mejoría contráctil en los pacientes revascularizados

La mejoría de la contractilidad con la revascularización en aquellos territorios disfuncionantes con miocardio viable se basa en la recuperación del flujo normal, suficiente no sólo para mantener la actividad metabólica sino también la actividad contráctil. Por lo tanto, la conservación de la permeabilidad coronaria una vez lograda puede ser fundamental para el mantenimiento de la mejoría en la contractilidad en las zonas previamente disfuncionantes. Teniendo en cuenta que la reestenosis es un hecho relativamente frecuente en los primeros meses post-angioplastia (en torno a un 30%, si bien dicho porcentaje va disminuyendo gracias al mejor control de la coagulación y a los nuevos dispositivos de revascularización) diversos autores han investigado su influencia sobre la mejoría de la contractilidad.

Así Vom Dahl et al¹⁹⁰ estudiaron la existencia de viabilidad miocárdica con tomografía de emisión de positrones y analizaron la función regional mediante el método del movimiento central de la pared. Aquellos pacientes con miocardio viable y que no habían presentado reestenosis ó reoclusión mejoraron su contractilidad durante el seguimiento, mientras que aquellos con reestenosis ó reoclusión no mejoraron a pesar de tener miocardio viable.

En un estudio similar, Miketic et al⁹¹ estudiaron a 74 pacientes postinfarto con isquemia documentada; se realizó angioplastia en la cuarta semana y se efectuó un seguimiento de las coronarias y de la función en el sexto mes. Observaron una tasa de reestenosis (TIMI menor de un grado 3) en el 20% de casos; la función regional y global mejoró en los pacientes con arteria permeable pero no en aquellos con reestenosis.

Finalmente, Meijer et al⁴⁷ analizaron a 129 pacientes con infarto agudo de miocardio y tratados precozmente con trombolíticos; todos ellos mostraron permeabilidad coronaria en las primeras 48 horas. Tras tres meses un 30% presentó reoclusión. Al analizar la evolución en los pacientes con infarto

más extenso (infartos anteriores) sólo se detectó mejoría en aquellos pacientes sin reoclusión.

En nuestra serie, si bien corta para extraer conclusiones definitivas, la tendencia observada respecto a la influencia de la reestenosis ó reoclusión en los pacientes revascularizados sobre la recuperación mantenida de la función contráctil fue la misma que en los trabajos presentados.

Se obtuvieron datos (basales y de seguimiento) de 15 pacientes revascularizados (13 con angioplastia y 2 con cirugía). En los pacientes en los que tras 6 meses se detectó reestenosis ó reoclusión en la arteria responsable del infarto (n=6; 40%) no se apreció mejoría al comparar la severidad de la disfunción regional de la primera semana y del sexto mes ($1,9 \pm 1,3$ DE/C vs $1,9 \pm 1,2$ DE/C p=ns). Sin embargo en los pacientes en los que la arteria revascularizada persistía sin lesiones significativas (n=9; 60%) se produjo una mejoría en la disfunción regional ($1,8 \pm 0,7$ DE/C vs $1,5 \pm 0,7$ DE/C p=0,02).

Parece pues derivarse de los diferentes trabajos presentados y de nuestros propios resultados que la mejoría mantenida de la función contráctil en aquellos casos con estenosis residual significativa requiere de una parte de la existencia de miocardio viable ("miocardio hibernado") y su adecuada revascularización y por otra parte es necesario que la permeabilidad coronaria se mantenga. La reestenosis ó reoclusión de una arteria inicialmente revascularizada con éxito puede atenuar ó impedir que la mejoría contráctil se mantenga.

5.2.3.2.- Papel de la respuesta a dosis bajas de dobutamina como predictor de mejoría de la función regional en los pacientes revascularizados

En los pacientes postinfarto, el miocardio hipoperfundido disfuncionante puede corresponder a una necrosis definitiva ó a un miocardio viable (hibernado); este último puede recuperar la función tras ser revascularizado. Por lo tanto, la distinción entre necrosis y miocardio viable es un hecho de importancia relevante.

La tomografía de emisión de positrones y la gammagrafía isotópica^{177,179,188} con Talio^{179,182} ó Tecnecio^{136,151} se han utilizado con esta finalidad. Por otra parte, la mejoría en la contractilidad del miocardio disfuncionante con dobutamina se ha apuntado durante los últimos años como una técnica fiable, accesible a la mayoría de cardiólogos y sencilla para el análisis del miocardio con probabilidad de mejora tras la revascularización^{56,80}.

La mayoría de estudios centrados en la fiabilidad de la respuesta a la dobutamina como predictor de mejoría tras la revascularización han observado la respuesta de la zona disfuncionante a dosis bajas del fármaco (5 a 10 $\mu\text{gr}/\text{Kg}/\text{min}$) mediante ecocardiografía transtorácica; si bien los criterios no han sido uniformes, se considera que existe respuesta si dos ó más segmentos mejoran su contractilidad con el estímulo inotrópico a dosis bajas¹⁷⁷. Una vez efectuada la revascularización, se repite el análisis en condiciones basales y se estudia la fiabilidad del test (ya sea en segmentos ó en pacientes).

Los resultados que aporta la literatura con este método son altamente satisfactorios. Así Perrone-Filardi et al¹⁷⁹ obtuvieron una sensibilidad del 88% y una especificidad del 87% (en un análisis de segmentos) al estudiar con ecocardiografía-dobutamina a dosis bajas a 18 pacientes antes y después de la revascularización. Cigarroa et al¹⁵² llegaron hasta unas dosis ligeramente superiores (20 $\mu\text{gr}/\text{Kg}/\text{min}$) y consideraron que existía mejoría si se reducía en más de un 20% la severidad de la disfunción (el mismo punto de corte que se utilizó en nuestra serie); encontraron un valor predictivo positivo del 82% y un valor predictivo negativo del 86%. En un estudio de 73 pacientes, Vanoverschelde et al¹⁷⁶ encontraron una sensibilidad del 88% y una especificidad del 77% en la predicción de mejoría con la revascularización (estos resultados fueron algo mejores a los aportados por la gammagrafía con Talio); detectaron una correlación positiva ($r=0,64$) entre el porcentaje de mejoría con dobutamina y la mejoría tras la revascularización.

En nuestra serie, los resultados estuvieron en la misma línea de los presentados hasta ahora; del mismo modo que en el trabajo de Vanoverschelde et al¹⁷⁶ se detectó una correlación positiva entre el porcentaje de mejoría de la severidad de la disfunción con dobutamina y el porcentaje de mejoría de la severidad de la disfunción tras 6 meses de la revascularización. Es pues posible mediante este análisis cuantitativo no sólo detectar la existencia de viabilidad sino también tener una idea aproximada de la cantidad de miocardio recuperable con la revascularización.

Dado que el índice utilizado de la severidad de la disfunción se ve muy influenciado por la contractilidad de la zona central de la disfunción (en ocasiones muy severamente deprimida), repetimos el análisis utilizando como índice de contractilidad la extensión de la disfunción (porcentaje de cuerdas en el territorio analizado con contractilidad inferior a -1 DE/C) que es menos dependiente de la severidad de la disfunción en las zonas más deprimidas. Utilizando este índice la correlación fue claramente superior al comparar la mejoría de la extensión con dobutamina y la mejoría de la extensión de la disfunción tras 6 meses de la revascularización. Ello podría explicarse por la mayor recuperación contráctil que experimentan las zonas más periféricas de la disfunción; esta recuperación pudo detectarse mediante el índice extensión pero no mediante el índice severidad de la disfunción.

Se ha observado una tendencia hacia una mayor especificidad con la ecocardiografía-dobutamina que con los estudios isotópicos; así por ejemplo, Le Feuvre et al^{171,175} encontraron una especificidad del 86% con los isótopos y del 100% con la dobutamina mientras que Arnese et al¹⁷² obtuvieron una especificidad del 42% con los isótopos y del 99% con la dobutamina. Ello parece estar en relación con que tanto los isótopos como la tomografía de emisión de positrones detectan con gran sensibilidad mínimos vestigios de viabilidad celular aunque en ocasiones muy dañados estructuralmente como para recuperar la contractilidad.

Las principales desventajas de la ecocardiografía-dobutamina son el análisis subjetivo y el problema de la ventana ecocardiográfica. Las altas sensibilidad (92%) y especificidad (88%) detectadas por Baer et al^{145,154} en un estudio efectuado con ecocardiografía transesofágica que les permitió superar el problema de la mala ventana demuestran que con técnicas que aporten mejor calidad de imagen y un análisis cuantitativo los resultados esperables serán incluso mejores. En nuestro estudio, la utilización de la imagen digital de la ventriculografía de contraste y su cuantificación mediante el método del movimiento central de la pared nos permitió superar ambos problemas. Si bien este método no es aplicable a la práctica rutinaria si que puede serlo en el laboratorio de hemodinámica y puede ayudar a la toma rápida de decisiones (por ejemplo revascularización percutánea ó no en un caso con viabilidad dudosa) ahorrando de este modo tiempo y nuevas exploraciones.

En nuestra serie se valoró la mejoría seis meses después de realizar la revascularización. Existen sin embargo trabajos como los de Kao et al¹⁸⁰, La Canna et al¹⁷⁸ y Van den Berg et al⁹⁴ que han observado mejoría postrevascularización días e incluso horas después de la angioplastia ó la cirugía. En estos mismos trabajos se ha demostrado que la respuesta a dosis bajas de dobutamina identifica con alta fiabilidad la probabilidad de mejoría rápida con la revascularización.

Una cuestión todavía no definitivamente aclarada son las dosis óptimas de dobutamina para realizar los estudios. Así, Afridi et al¹⁴⁹ en un estudio de 20 pacientes observaron que la respuesta más fiable para predecir mejoría con la revascularización era la bifásica (mejoría inicial y empeoramiento posterior) con un valor predictivo del 73%; las dosis con las que con más frecuencia se observaba mejoría inicial eran 5 y 7,5 $\mu\text{gr}/\text{Kg}/\text{min}$, mientras que la respuesta bifásica (empeoramiento posterior) se veía con más frecuencia a 20 $\mu\text{gr}/\text{Kg}/\text{min}$. La mejoría mantenida (probablemente por la ausencia de isquemia) ó la falta de respuesta (por necrosis) no tenían un buen valor predictivo, mientras que un 15% de casos con empeoramiento mantenido mejoraban con la revascularización.

Si bien la búsqueda de la respuesta bifásica (indicativo sin duda de miocardio isquémico) mediante estudios con dosis máximas de dobutamina puede ser de ayuda en la identificación del miocardio recuperable con la revascularización, no hay que olvidar que todos los estudios presentados utilizaron dosis bajas (5-10 $\mu\text{gr}/\text{Kg}/\text{min}$) y que mediante esta estrategia (metodológica y técnicamente más sencilla) obtuvieron unos valores predictivos iguales ó en ocasiones superiores al 80% (mayores a los obtenidos por Afridi mediante el análisis de la respuesta bifásica)¹⁷⁷. Asimismo, Baer et al^{115,154} fueron capaces de detectar al 92% de pacientes que mejoraban tras la revascularización mediante el análisis de la respuesta contráctil a 10 $\mu\text{gr}/\text{Kg}/\text{min}$. Finalmente, Smart et al observaron en 115 pacientes¹⁴⁸ que la respuesta a dosis bajas (independientemente de que con dosis altas la respuesta fuera bifásica ó mantenida) era el índice más fiable de recuperación tardía. Así pues, el protocolo utilizado en nuestra serie (análisis basal y a dosis bajas) es aceptable y es el más ampliamente utilizado para la detección de miocardio viable.

En nuestra serie el análisis de la respuesta bifásica es imposible; se requerirían sucesivas ventriculografías y una excesiva sobrecarga líquida. Ello y la falta de análisis del engrosamiento endocárdico constituirían las principales limitaciones de la técnica. Sin embargo, la alta correlación ($r=0,94$) entre la respuesta a dosis bajas de dobutamina y la mejoría de la extensión con la revascularización demuestran que:

(a) La mejoría de la zona disfuncionante con dosis bajas de dobutamina es un índice fiable de mejoría tras la revascularización.

(b) El estudio de la respuesta a la dobutamina mediante el análisis cuantitativo de la ventriculografía de contraste puede ser de ayuda en la toma de decisiones (revascularizar ó no) en el laboratorio de hemodinámica.

(c) La reestenosis coronaria en los meses siguientes a la revascularización puede atenuar la mejoría de la función sistólica regional.

6.- CONCLUSIONES

1.- El principal determinante de la respuesta a la dobutamina a dosis bajas es la severidad de la disfunción. La alta probabilidad de respuesta en las disfunciones poco severas hace que la indicación del estudio en estos casos sea dudosa. Una tercera parte de los casos con disfunción severa muestran reserva contráctil con dosis bajas de dobutamina independientemente de la severidad de la disfunción y no limitada por la estenosis coronaria residual. Dado que estos casos son los que más se benefician de una eventual revascularización, es en ellos en los que el estudio parece más indicado.

2.- La contractilidad de la disfunción regional en los meses siguientes a un infarto está fuertemente determinada por el proceso de mejoría espontánea que tiene lugar con gran frecuencia (en torno a la mitad de los casos) en la zona infartada. La respuesta a la dobutamina predice la mejoría espontánea en el caso de existir un flujo coronario normal, por lo que la ventriculografía de contraste con dobutamina en el laboratorio de hemodinámica puede ser un método de utilidad para obtener información de las posibilidades de recuperación espontánea. La existencia de una estenosis residual severa no anula la probabilidad de mejoría espontánea.

3.- La mejoría de la disfunción regional con dosis bajas de dobutamina es un índice fiable de recuperación contráctil tras la revascularización. El estudio de la respuesta a la dobutamina mediante el análisis cuantitativo de la ventriculografía de contraste informa de la mejoría esperable y puede ser de ayuda en la toma de decisiones (revascularizar ó no) en el laboratorio de hemodinámica. La reestenosis coronaria en los meses siguientes a la revascularización puede atenuar la mejoría de la función sistólica regional.

4.- La mayoría de pacientes muestran una contractilidad normal ó disminuída en la zona no infartada. Los pacientes con disfunción más severa en la zona infartada también muestran una zona no infartada más deprimida: no se produce pues en la mayoría de casos una hipercinesia compensadora. Los pacientes con una zona no infartada más deprimida en la primera semana postinfarto muestran una mayor mejoría progresiva: se produce pues un fenómeno de "regresión a la media" para recuperar la contractilidad normal. Una mayor disfunción en la zona no infartada se relaciona con unos volúmenes ventriculares mayores.

5.- Aproximadamente la mitad de los pacientes con infarto de tamaño intermedio ó extenso sufren dilatación ventricular. En alrededor del 10% de los casos dicha dilatación ocurre rápida y precozmente (primera semana) y afecta a los pacientes con infartos más extensos; esta dilatación precoz ligada al tamaño del infarto no suele progresar en los meses sucesivos. El estado de la arteria responsable del infarto analizado una semana tras el infarto agudo no influye en el proceso de dilatación precoz.

6.- En aproximadamente un 40% de casos se produce una dilatación ventricular progresiva durante los meses siguientes al evento agudo, independiente del tamaño del infarto y de la afectación coronaria. Dado que los pacientes con dilatación precoz no muestran un incremento sucesivo de sus volúmenes ventriculares, el proceso de dilatación tardía afecta básicamente a pacientes con volúmenes ventriculares normales ó casi normales tras la primera semana postinfarto. De todas las variables analizadas sólo la mejoría de la función sistólica regional atenúa la dilatación del volumen telesistólico. Los datos de afectación coronaria (analizados una semana ó seis meses tras el infarto agudo) juegan un papel marginal en el proceso de remodelación precoz y tardía.

7.- BIBLIOGRAFIA

- 1) American Heart Association: Heart and Stroke Facts: 1996. Statistical Supplement. Dallas, American Heart Association 1996:1-23.
- 2) De Vreede JJ, Gorgels AP, Verstraaten GM. Did prognosis after acute myocardial infarction change during the past 30 years?. A meta-analysis. J Am Coll Cardiol 1991;18:698-708.
- 3) Antman E. General hospital management. En Julian DG y Braunwald E: management of acute myocardial infarction. WB Saunders Company, Philadelphia. 1994:29.
- 4) Rentrop KP. Restoration of anterograde flow in acute myocardial infarction: the first 15 years. J Am Coll Cardiol 1995;25:1S-15S.
- 5) Olona M, Candell-Riera J, Permanyer-Miralda G, Castell J, Barrabés JA, Domingo E et al. Strategies for prognostic assessment of uncomplicated first myocardial infarction: 5-year follow-up study. J Am Coll Cardiol 1995;25:815-822.
- 6) Di Carli MF, Asgarzadie F, Schelbert HR, Brunken RC, Laks H, Phelps ME et al. Quantitative relation between myocardial viability and improvement in heart failure symptoms after revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy. Circulation 1995;92:3436-3444.
- 7) White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. Circulation 1987;76:44-51.
- 8) Sanz G, Castañer A, Betriu A. Determinants of prognosis in survivors of myocardial infarction. A prospective clinical angiographic study. N Engl J Med 1982;306:1065-1070.
- 9) Nwasokwa O, Koss J, Friedman GH, Grunwald AM, Bodenheimer MM. Bypass surgery for chronic stable angina: predictors of survival benefit and strategy for patient selection. Ann Intern Med 1991;114:1035-1049.
- 10) Brodie BR, Stuckey TD, Kissling G, Hansen CJ, Weintraub RA, Kelly TA. Importance of infarct-related artery patency for recovery of left ventricular function and late survival after

primary angioplasty for acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1996;28:319-325.

11) Opie LH. Pathophysiology and biochemistry of ischemia, necrosis and reperfusion. En Gersh BJ y Rahimtoole SH: Acute myocardial infarction. Elsevier Science Publishing Co Inc, New York. 1991:49-63.

12) Golia G, Marino P, Rametta F, Nidasio GL, Prioli MA, Anselmi M et al. Reperfusion reduces left ventricular dilatation by preventing infarct expansion in the acute and chronic phases of myocardial infarction. Am Heart J 1994;127:449-459.

13) Marber MS, Brown DL, Kloner RA. The open artery hypothesis: to open, or not to open, that is the question. Eur Heart J 1996;17:505-509.

14) Hochman JS. Has the time come to seek and open all occluded infarct-related arteries after myocardial infarction?. J Am Coll Cardiol 1996;28:846-848.

15) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. (First of two parts). N Engl J Med 1992;326:242-250.

16) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. (Second of two parts). N Engl J Med 1992;326:310-318.

17) Richardson PD, Davies MJ, Born GV. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. Lancet 1989;2:941-944.

18) Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death: autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. Circulation 1985;71:699-708.

19) Irimpen AN, Tenaglia AN, Shin DJ, Buda AJ. Lack of ventricular remodeling in non-Q wave myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1994;269A.

- 20) Matetzky S, Barabash GI, Rabinowitz B, Rath S, Zahav YH, Agranat O et al. Q wave and non-Q wave myocardial infarction after thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1145-1151.
- 21) Banka VS, Bodenheimer MM, Helfant RH. Determinants of reversible asynergy. The native coronary circulation. *Circulation* 1975;52:810-816.
- 22) Banka VS, Bodenheimer MM, Helfant RH. Determinants of reversible asynergy: effect of pathologic Q waves, coronary collaterals and anatomic location. *Circulation* 1974;50:714-723.
- 23) Sabia PJ, Powers ER, Ragosta M, Sarembock IJ, Burwell LR, Kaul S. An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:1825-1831.
- 24) Schaper W, Frenzel H, Hort W. Experimental coronary artery occlusion. Measurement of infarct size. *Basic Res Cardiol* 1979;74:46-53.
- 25) Reimer KA, Jennings RB. The "wavefront phenomenon" of myocardial ischemic cell death. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab Invest* 1979;40:633-644.
- 26) Fujita M, Ohno A, Wada O. Collateral circulation as a marker of the presence of viable myocardium in patients with recent myocardial infarction. *Am Heart J* 1991;122:409-414.
- 27) Fuster V, Frye RL, Kennedy MA, Connolly DC, Mankin HT. The role of collateral circulation in the various coronary syndromes. *Circulation* 1979;59:1137-1144.
- 28) Webster MW, Chesebro JH, Smith HC. Myocardial infarction and coronary artery occlusion: a prospective 5-year angiographic study (Abstract). *J Am Coll Cardiol* 1990;15:218A.
- 29) Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:56-62.
- 30) Blumgart HL, Gilligan DR, Schlesinger MJ. Experimental studies on the effects of temporary occlusion of the coronary arteries II. The production of myocardial infarction. *Am Heart J* 1941;21:374.

- 31) Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982;66:1146-1149.
- 32) Reimer KA, Jennings RB, Tatum AH. Pathobiology of acute myocardial ischemia: metabolic, functional and ultrastructural studies. *Am J Cardiol* 1983;52:72A-81A.
- 33) Boyle MP, Weisman HF. Limitation of infarct expansion and ventricular remodeling by late reperfusion. *Circulation* 1993;88:2872-2883.
- 34) Sanz E, García-Dorado D. Remodelado ventricular en el infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 1992;45:397-411.
- 35) Harrison JK, Califf RM, Woodlief LH, Kereiakes D, George BS, Stack RS et al. Systolic left ventricular function after reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;87:1531-1541.
- 36) Rawles J. What is likely benefit of earlier thrombolysis?. *Eur Heart J* 1996;17:991-995.
- 37) GISSI investigators. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;22:397-401.
- 38) Van de Werf F, Arnold AR. Intravenous tissue plasminogen activator and size of infarct, left ventricular function, and survival in acute myocardial infarction. *Br Med J* 1988;297:1374-1379.
- 39) Zardini P, Marino P, Golia G, Anselmi M, Castelli M. Ventricular remodeling and infarct expansion. *Am J Cardiol* 1993;72:98G-106G.
- 40) Marino P, Destro G, Barbieri E, Bicego D. Reperfusion of the infarct-related coronary artery limits left ventricular expansion beyond myocardial salvage. *Am Heart J* 1992;123:1157-1165.
- 41) Stadius ML, Davis K, Maynard C, Ritchie JL, Kennedy JW. Risk stratification for 1 year survival based on characteristics identified in the early hours of acute myocardial infarction. *Circulation* 1986;74:703-711.

- 42) Dalen JE, Gore JM, Braunwald E. Six and twelve month follow-up of the phase I Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. *Am J Cardiol* 1988;62:179-185.
- 43) Kloner RA. Coronary angioplasty: a treatment option for left ventricular remodeling after myocardial infarction?. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:314-316.
- 44) Lamas GA, Flaker GC, Mitchell G, Smith SC, Gersh BJ, Wun CC et al. Effect of infarct artery patency on prognosis after acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:1101-1109.
- 45) Brower MA, Bohncke JR, Veen G, Meijer A, Van Eenige MJ, Verheugt FWA. Adverse long term effects of reocclusion after coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1440-1444.
- 46) Topol E, Califf R, Vandormael M, Grines CL, George BS, Sanz ML et al. A randomized trial of late reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:2090-2092.
- 47) Meijer A, Verheugt FW, Van Eenige MJ, Werter CJ. Left ventricular function at 3 months after successful thrombolysis. *Circulation* 1994;90:1706-1714.
- 48) Ohman EM, Califf RM, Topol EJ, Candela R, Abbottsmith C, Ellis S et al. Consequences of reocclusion after succesful reperfusion therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 1990;82:781-791.
- 49) Takens BH, Brugemann J, Van der Meer J, Den Heijer P, Lie KI. Reocclusion three months after succesful thrombolytic treatment of acute myocardial infarction with anisoylated plasminogen streptokinase activating complex. *Am J Cardiol* 1990;65:1422-1424.
- 50) Gruppo italiano di cardiologia nucleare (ANMCO-AIMN). The viable myocardium. *G Ital Cardiol* 1995;25:753-768.
- 51) Rahimtoola SH. The hibernating myocardium in ischaemia and congestive heart failure. *Eur Heart J* 1993;14:22-26.
- 52) Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989;117:211-221.
- 53) Bolli R. Myocardial stunning in man. *Circulation* 1992;86:1671-1691.

- 54) Bolli R. Mechanism of myocardial "stunning". *Circulation* 1990;82:723-734.
- 55) Heusch G, Schulz R. Myocardial hibernation: adaptation to ischaemia. *Eur Heart J* 1996;17:824-828.
- 56) Armstrong WF. Hibernating myocardium: asleep or part dead?. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:530-535.
- 57) Dilsizian V. Myocardial viability: contractile reserve or cell membrane integrity?. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:443-446.
- 58) Kaul S. There may be more myocardial viability than meets the eye!. *Circulation* 1995;92:2790-2793.
- 59) Ellis SG, Henschke CI, Sandor T, Wynne J, Braunwald E, Kloner RA. Time course of functional and biochemical recovery of myocardium salvaged by reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:1047-1055.
- 60) Chirac P. *De Motu Cordis, Adversaria Analytica* 1698: 121.
- 61) Porter T. On the results of ligation of the coronary arteries. *J Physiol* 1895;15:121.
- 62) Herrick JB. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA* 1912;59:2015.
- 63) Tennant T, Wiggers CJ. Effect of coronary occlusion on myocardial contraction. *Am J Physiol* 1935;112:351.
- 64) Heyndrickx GR, Baig H, Nellens P, Leusen I, Fishbein MC, Vatner SF. Depression of regional blood flow and wall thickening after brief coronary occlusions. *Am J Physiol* 1978;234:H653-H659.
- 65) Bolli R. Oxygen-derived free radicals and myocardial reperfusion injury: an overview. *Cardiovasc Drugs Ther* 1991;5:249-268.
- 66) Camici P, Ferrannini E, Opie LH. Myocardial metabolism in ischemic heart disease: basic principles and application to imaging by positron emission tomography. *Prog Cardiovasc Dis* 1989;32:217-238.
- 67) Becker LC, Schaper J, Jeremy R, Schaper W. Severity of ischemia determines the occurrence of myocardial reperfusion injury (abstract). *Circulation* 1991;84:II-254.

- 68) Jennings RB, Schaper J, Hill ML, Steenbergen C, Reimer KA. Effect of reperfusion late in the phase of reversible ischemic injury. *Circ Res* 1985;56:262-278.
- 69) Jennings RB, Canote CE. Structural changes in myocardium during acute ischemia. *Circ Res* 1974;34:156-172.
- 70) Jennings RB. Early phase of myocardial ischemic injury and infarction. *Am J Cardiol* 1969;24:753-765.
- 71) Jennings RB, Reimer K. Lethal myocardial ischemic injury. *Am J Pathol* 1981;102:241-255.
- 72) Jennings RB. Myocardial ischemia. Observations, definitions and speculations. *J Mol Cell Cardiol* 1970;1:345-349.
- 73) Nayler WG. Calcium and cell death. *Eur Heart J* 1983;4:33-41.
- 74) Nicklas JM, Becker LC, Bulkey BH. Effects of repeated brief coronary occlusion on regional left ventricular function and dimension in dogs. *Am J Cardiol* 1985;56:473-478.
- 75) Schaper J, Schaper W. Reperfusion of ischemic myocardium: ultrastructural and histochemical aspects. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:1037-1046.
- 76) Rahimtoola SH. De la arteriopatía coronaria a la insuficiencia cardíaca: papel del miocardio hibernado. *Am J Cardiol* 1995;75:16E-22E.
- 77) Tubau JF, Rahimtoola SH. Miocardio hibernado: perspectiva histórica. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993;2:173-177.
- 78) Ross J. Myocardial perfusion-contraction matching. Implications for coronary heart disease and hibernation. *Circulation* 1991;83:1076-1083.
- 79) Marban E. Myocardial stunning and hibernation. The physiology behind the colloquialisms. *Circulation* 1991;83:681-688.
- 80) Kaul S. Response of dysfunctional myocardium to dobutamine. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1608-1611.
- 81) Fedele FA, Gewirtz H, Capone RJ, Sharaf B, Most AS. Metabolic response to prolonged reduction of myocardial blood flow distal to a severe coronary artery stenosis. *Circulation* 1988;78:729-735.

- 82) Heyndrickx GR, Wijns W, Melin JA. Regional wall motion abnormalities in stunned and hibernating myocardium. *Eur Heart J* 1993;14:8-13.
- 83) Gropler RJ, Geltman EM, Sampathkumaran K, Perez JE, Moerlein SM. Functional recovery after coronary revascularization from chronic coronary artery disease is dependent on maintenance of oxidative metabolism. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:569-577.
- 84) Flameng W, Suy R, Schwarz F, Borgers M, Piessens J, Thone F et al. Ultrastructural correlates of left ventricular contraction abnormalities in patients with chronic ischemic heart disease: determinants of reversible segmental asynergy postrevascularization surgery. *Am Heart J* 1981;102:846.
- 85) Preuss KC, Gross GJ, Brooks HL, Warltier DC. Time course of recovery of "stunned" myocardium following variable periods of ischemia in conscious and anesthetized dogs. *Am Heart J* 1987;114:696-703.
- 86) Serruys PW, Wijns W, Van den Brand M, Meij S, Slager C, Schuurbiens JC, et al. Left ventricular performance, regional blood flow, wall motion, and lactate metabolism during transluminal angioplasty. *Circulation* 1984;70:25-36.
- 87) Gerber BL, Vanoverschelde JL, Bol A, Michel C, Labar D, Wijns W et al. Myocardial blood flow, glucose uptake, and recruitment of inotropic reserve in chronic left ventricular ischemic dysfunction. *Circulation* 1996;94:651-659.
- 88) Conversano A, Walsh JF, Geltman EM, Pérez JE, Bergmann SR, Gropler RJ et al. Delineation of myocardial stunning and hibernation by positron emission tomography in advanced coronary artery disease. *Am Heart J* 1996;131:440-450.
- 89) Elsner G, Sawada S, Foltz J, O'Shaughnessy M, Brenneman P, Bates JR et al. Dobutamine stimulation detects stunned but not hibernating myocardium. (Abstract). *Circulation* 1994;90:I-117.
- 90) Davidoff R, Picard MH, Force T, Thomas JD, Guerrero JL, McGlew S et al. Spatial and temporal variability in the pattern of recovery of ventricular geometry and function after acute occlusion and reperfusion. *Am Heart J* 1994;127:1231-1241.

- 91) Miketic S, Carlsson J, Tebbe U. Improvement of global and regional left ventricular function by percutaneous transluminal coronary angioplasty after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:843-847.
- 92) Suryapranata H, Serruys PW, Beatt K, De Feyter PJ, Van den Brand M, Roelandt J. Recovery of regional myocardial dysfunction and successful coronary angioplasty early after a non-Q wave myocardial infarction. *Am Heart J* 1990;120:261-269.
- 93) Di Carli MF, Davidson M, Little R, Khanna S, Mody FV, Brunken RC et al. Value of metabolic imaging with positron emission tomography for evaluating prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1994;73:527-533.
- 94) Van den Berg EK, Popma JJ, Dehmer GJ, Snow FR, Lewis SA, Vetovec GW et al. Reversible segmental left ventricular dysfunction after coronary angioplasty. *Circulation* 1990;81:1210-1216.
- 95) Lew AS, Maddahi J, Shah PK, Cercek B, Ganz W, Berman DS. Critically ischemic myocardium in clinically stable patients following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: potential implications for early coronary angioplasty in selected patients. *Am Heart J* 1990;120:1015-1025.
- 96) Alderman EL, Fisher LD, Litwin P, Kaiser GC, Myers WO, Maynard C et al. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation* 1983;68:785-795.
- 97) Sheiban I, Tonni S, Marini A, Trevi G. Implicaciones clínicas y terapéuticas de la disfunción ventricular izquierda crónica en la arteriopatía coronaria. *Am J Cardiol* 1995;75:23E-30E.
- 98) Maddahi J, DiCarli M, Davidson M. Prognostic significance of PET assessment of myocardial viability in patients with left ventricular dysfunction (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1992;19:142A.
- 99) Yoshida K, Gould L. Quantitative relation of myocardial infarct size and myocardial viability by positron emission tomography to left ventricular ejection fraction and 3-year

mortality with and without revascularization. J Am Coll Cardiol 1993;22:984-997.

100) Franciosa JA, Wilen M, Ziesche S, Cohn J. Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1983;51:831-836.

101) McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: The Framingham Study. N Engl J Med 1971;285:1441-1446.

102) Yatteau RF, Peter RH, Behar VS, Bartel AG, Rosati RA, Kong Y. Ischemic cardiomyopathy: the myopathy of coronary artery disease. Natural history and results of medical versus surgical treatment. Am J Cardiol 1974;34:520-525.

103) CASS principal investigators and their associates. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. Circulation 1983;68:939-950.

104) Passamani E, Davis KB, Gillespie M, Killip T. A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival of patients with a low ejection fraction. N Engl J Med 1985;312:1665-1671.

105) Cohn PF, Gorlin R, Herman MV, Sonnenblick EH, Horn HR, Cohn LH et al. Relation between contractile reserve and prognosis in patients with coronary artery disease and a depressed ejection fraction. Circulation 1975;51:414-420.

106) Nesto RW, Cohn LH, Collins JJ, Wyne J, Holman L, Cohn PF. Inotropic contractile reserve: a useful predictor of increased 5-year survival and improved postoperative left ventricular function in patients with coronary artery disease and reduced ejection fraction. Am J Cardiol 1982;50:39-44.

107) Nesto RW, Cohn LH, Collins JL, Wynne J, Holman L, Cohn PF. Inotropic contractile reserve: a useful predictor of increased 5 year survival and improved postoperative left ventricular function in patients with coronary artery disease and reduced ejection fraction. Am J Cardiol 1982;50:39-44.

108) Luu M, Stevenson LW, Brunken RC, Drinkwater DC, Schelbert HR, Tilsch JH. Delayed recovery of revascularized myocardium

after referral for cardiac transplantation. *Am Heart J* 1990;119:668-670.

109) Louie HW, Laks H, Milgalter E et al. Ischemic cardiomyopathy: criteria for coronary revascularization and cardiac transplantation. *Circulation* 1991;84:III-290 - III-95.

110) Sicari R, Picano E, Landi P, Pingitore A, Bigi R, Coletta C et al. Prognostic value of dobutamine-atropine stress echocardiography early after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:254-260.

111) Bodenheimer MM, Banka VS, Hermann GA, Trout RG, Pasdar H, Helfant RH. Reversible asynergy. Histopathologic and electrographic correlations in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1976;53:792-796.

112) Bodí V, Sanchis J, Llácer A, Insa L, Berenguer A, Gómez-Aldaraví R et al. Meaning of ST segment elevation on Q-leads at rest and during exercise after myocardial infarction (abstract). *Eur Heart J* 1997;18:674.

113) Coma-Canella I, Gómez MV, Terol I, Rodrigo F, Castro JM. Radionuclide studies in patients with stress-induced ST-segment elevation after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1994;128:459-465.

114) Elhendy A, Geleijnse ML, Roelandt J, Van Domburg RT, Cornel JH, TenCate FJ et al. Evaluation by quantitative 99m-technetium MIBI SPECT and echocardiography of myocardial perfusion and wall motion abnormalities in patients with dobutamine-induced ST-segment elevation. *Am J Cardiol* 1995;76:441-448.

115) Margonato A, Chierchia SL, Xuereb RG, Xuereb M, Fragasso G, Cappelletti A et al. Specificity and sensitivity of exercise-induced ST segment elevation for detection of residual viability: comparison with fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1032-1038.

116) Lekakis JP, Prassopoulos V, Kostamis P, Mouloupoulos S. Dobutamine-induced ST-segment elevation in patients with healed myocardial infarction. A marker of myocardial viability. *J Electrocardiol* 1995;28:91-97.

- 117) Lombardo A, Loperfido F, Pennestri F, Rossi E, Patrizi R, Cristinziani G et al. Significance of transient ST-T changes during dobutamine testing in Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:599-605.
- 118) Lanzarini L, Fétique R, Poli A, Cavalotti C, Griffini M, Previtali M. Significance of ST-segment elevation during dobutamine-stress echocardiography in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Eur Heart J* 1996;17:1008 -1014.
- 119) Elhendy A, Fioretti PM. Stress-induced ST-segment elevation after a recent myocardial infarction: myocardial necrosis, viability or both?. *Eur Heart J* 1996;17:975-977.
- 120) Lieberman AN, Weiss JL, Jugdutt BI. Relationship of regional wall motion and thickening to the extent of myocardial infarction in the dog. *Circulation* 1981;63:739-746.
- 121) Dilsizian V, Bonow RO. Current diagnostic techniques of assessing myocardial viability in patients with hibernating and stunned myocardium. *Circulation* 1993;87:1-20.
- 122) Schofer J, Spielman R, Sheehan FH, Lampe M, Schluter M, Mathey DG. Lack of correlation after reperfusion between ventricular function and infarct size estimated by thallium single-photon emission computed tomography. *Int J Card Imaging* 1989;3:203-208.
- 123) Pine R, Meister SG, Banka VS, Helfant RH. Use of nitroglycerine to unmask reversibility of ventricular contraction abnormalities due to coronary disease (Abstract). *Clin Res* 1973;21:442-450.
- 124) Helfant RH, Pine R, Meister SG, Feldman MS, Trout RG, Banka VS. Nitroglycerin to unmask reversible asynergy: correlation with post coronary bypass ventriculography. *Circulation* 1974;50:108-117.
- 125) Sanmarco ME, Alan RJ, Maylard JB. The effect of nitroglycerin on left ventricular function in ischemic heart disease (Abstract). *Circulation* 1974;50:III-164.

- 126) Dyke SH, Cohn PF, Gorlin R, Sonnenblick EH. Detection of residual myocardial function in coronary artery disease using post-extra systolic potentiation. *Circulation* 1974;50:694-703.
- 127) Horn HR, Teichholz LE, Cohn PF, Herman MV, Gorlin R. Augmentation of left ventricular contraction pattern in coronary artery disease by inotropic catecholamine. The epinephrine ventriculogram. *Circulation* 1974;49:1063-1072.
- 128) Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. *Circulation* 1992;85:1699-1705.
- 129) Ito H, Okamura A, Iwakura K, Masuyama T, Hori M, Takiuchi S et al. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996;93:1993-1999.
- 130) Gruppo italiano di cardiologia nucleare (ANMCO-AIMN). Myocardial perfusion scintigraphy with pharmacological stress. *G Ital Cardiol* 1995;25:745-752.
- 131) Bonow RO, Dilsizian V. Thallium-201 and Technetium-99m-Sestamibi for assessing viable myocardium. *J Nucl Med* 1992;33:815-817.
- 132) Marzullo P, Sambuceti G, Parodi O. The role of sestamibi scintigraphy in the radioisotopic assessment of myocardial viability. *J Nucl Med* 1992;33:1925-1930.
- 133) Dilsizian V, Rocco TP, Freedman N, Leon MB, Bonow RO. Enhanced detection of ischemic but viable myocardium by the reinjection of thallium after stress-redistribution imaging. *N Engl J Med* 1990;323:141-146.
- 134) Pohost GM, Zir LM, Moore RH, McKusick KA, Guiney TE, Beller GA. Differentiation of transiently ischemic from infarcted myocardium by serial imaging after a single dose of thallium-201. *Circulation* 1977;55:294-302.
- 135) Rocco T, Dilsizian V, McKusick KA, Fischman AJ, Boucher CA, Strauss W. Comparison of thallium redistribution with rest "reinjection" imaging for the detection of viable myocardium. *Am J Cardiol* 1990;66:158-163.

136) Dilsizian V, Arrighi JA, Diodati JG, Quyyumi AA, Alavi K, Bacharach SL et al. Myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease. Comparison of Tc-99m-sestamibi with thallium reinjection and F-18 fluorodeoxyglucose. *Circulation* 1994;89:578-587.

137) Soufer R, Dey HM, Ng CK, Zaret BL. Comparison of sestamibi single-photon emission computed tomography with positron emission tomography for estimating left ventricular myocardial viability. *Am J Cardiol* 1995;75:1214-1219.

138) Brunken R, Schwaiger M, Gruer-McKay M, Phelps ME, Tillish J, Schelbert HR. Positron emission tomography detects tissue metabolic activity in myocardial segments with persistent Tl-201 perfusion defects. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:557-567.

139) Gould KL. Clinical cardiac PET: state of the art. *Circulation* 1991;84:122-126.

140) Tillisch J, Brunken R, Marshall R, Schwaiger M, Mandelkern M, Phelps M et al. Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med* 1986;314:884-888.

141) Piérard LA, De Landsheere CM, Berthe C, Rigo P, Kulbertus HE. Identification of viable myocardium by echocardiography during dobutamine infusion in patients with myocardial infarction after thrombolytic therapy: comparison with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1021-1031.

142) Gropler RJ, Geltman EM, Sampathkumaran K, Pérez JE, Schechtman KB, Conversano A et al. Comparison of Carbon-11-Acetate with fluorine-18-fluorodeoxyglucose for delineating viable myocardium by positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1587-1597.

143) Gould KL. PET perfusion imaging and nuclear cardiology. *J Nucl Med* 1991;32:579-606.

144) Uren NG, Camici PG. Hibernación e isquemia miocárdica: detección clínica por tomografía de emisión de positrones. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993;2:178-184.

145) Baer FM, Voth E, Deutsch HJ, Schneider CA, Horst M, De Vivie ER et al. Predictive value of low dose dobutamine

transesophageal echocardiography and Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for recovery of regional left ventricular function after successful revascularization. J Am Coll Cardiol 1996;28:60-69.

146) Grayburn PA. How good is echocardiography at assessing myocardial viability?. Am J Cardiol 1995;76:1183-1184.

147) DeFilippi CR, Willett DL, Irani WN, Eichhorn EJ, Velasco CE, Grayburn PA. Comparison of myocardial contrast echocardiography and low-dose dobutamine stress echocardiography in predicting recovery of left ventricular function after coronary revascularization in chronic ischemic heart disease. Circulation 1995;92:2863-2868.

148) Smart S, Wynsen J, Sagar K. Dobutamine-atropine stress echocardiography for reversible dysfunction during the first week after acute myocardial infarction: limitations and determinants of accuracy. J Am Coll Cardiol 1997;30:1669-1678.

149) Afridi I, Kleiman NS, Raizner AE, Zoghbi WA. Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation. Circulation 1995;91:663-670.

150) Afridi I, Main ML, Grayburn PA. Accuracy of dobutamine echocardiography for detection of myocardial viability in patients with an occluded left anterior descending coronary artery. J Am Coll Cardiol 1996;28:455-459.

151) Thomas JD, Topol EJ. Wanted: dead or alive. Assessment of myocardial viability after thrombolysis. Circulation 1993;88:797-799.

152) Cigarroa CG, deFilippi CR, Brickner E, Alvarez LG, Wait MA, Grayburn PA. Dobutamine stress echocardiography identifies hibernating myocardium and predicts recovery of left ventricular function after coronary revascularization. Circulation 1993; 88:430-436.

153) La Canna G, Alfieri O, Giubbini R, Gargano R, Visioli O. Echocardiography during infusion of dobutamine for identification of reversible dysfunction in patients with chronic coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1994;23:617-626.

154) Baer FM, Voth E, Deutsch HJ, Schneider CA, Schicha H, Sechtem U. Assessment of viable myocardium by dobutamine transesophageal echocardiography and comparison with fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:343-353.

155) Salustri A, Poldermans D, Arnese M, Cornel JH, McNeil AJ, El-Hendy A et al. Ecocardiografia da stress: quattro anni di esperienza al thoraxcenter. *G Ital Cardiol* 1994;24:915-930.

156) Bach DS, Muller DW, Gros BJ, Armstrong WF. False positive dobutamine stress echocardiograms: characterization of clinical, echocardiographic and angiographic findings. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:928-933.

157) Skopicki HA, Abraham SA, Weissman NJ, Mukerjee AK, Alpert NM, Fischman AJ et al. Factors influencing regional myocardial contractile response to inotropic stimulation. *Circulation* 1996;94:643-650.

158) Hepner AM, Bach DS, Bolling SF, Deeb GM, Brunsting LA, Schwaiger M, Armstrong WF. A positive dobutamine stress echocardiogram predicts viable myocardium in ischemic cardiomyopathy: a comparison with PET (Abstract). *Circulation* 1994;90:I-117.

159) Chan RK, Lee KJ, Calafiore P, Berlangieri SU, McKay J, Tonkin AM et al. Comparison of dobutamine echocardiography and positron emission tomography in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1601-1607.

160) Smart SC, Sawada S, Ryan T, Segar D, Atherton L, Berkovitz K et al. Low-dose dobutamine echocardiography detects reversible dysfunction after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:405-415.

161) Salustri A, Elhendy A, Garyfallydis P, Ciavatti M, Cornel J, Cate FJ et al. Prediction of improvement of ventricular function after first acute myocardial infarction using low-dose dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol* 1994;74:853-856.

162) Sanchis J, Muñoz J, Chorro FJ, Insa L, Egea S, Bodí V et al. Stunned myocardium after thrombolytic treatment. Identification

by dobutamine echocardiography and role of the residual stenosis in the infarction artery. *Int J Cardiol* 1996;53:5-13.

163) Baptista J, Arnese M, Roelandt J, Fioretti P, Keane D, Escaned J et al. Quantitative coronary angiography in the estimation of the functional significance of coronary stenosis: correlations with dobutamine-atropine stress test. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1434-1439.

164) Sklenar J, Camarano G, Ismail S, Goodman N, Kaul S. The effect of coronary stenosis on contractile reserve after acute myocardial infarction: implications in using dobutamine echocardiography for assessing extent of myocardial salvage after reperfusion (Abstract). *Circulation* 1994;90:I-117.

165) Sedlis SP, Lorin J, Matalon A, Chandrasekaran S, Gold J, Santini C et al. Dobutamine stress testing in the cardiac catheterization laboratory. *Am J Cardiol* 1996;78:340-343.

166) Sheehan FH, Mathey DG, Schofer J, Dodge HT, Bolson EL. Factors that determine recovery of left ventricular function after thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1985;6:1121-1128.

167) Di Carli M, Sherman T, Khanna S, Davidson M, Rokhsar S, Hawkins R et al. Myocardial viability in asynergic regions subtended by occluded coronary arteries: relation to the status of collateral flow in patients with chronic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:860-868.

168) Saito Y, Yasuno M, Ishida M. Importance of coronary collaterals for restoration of left ventricular function after intracoronary thrombolysis. *Am J Cardiol* 1985;55:1259-1263.

169) Elhendy A, Trocino G, Salustri A, Cornel JH, Roelandt JR, Boersma E et al. Low-dose dobutamine echocardiography and rest-redistribution thallium-201 tomography in the assessment of spontaneous recovery of left ventricular function after recent myocardial infarction. *Am Heart J* 1996;131:1088-1096.

170) Elhendy A, Geleijnse ML, Roelandt JR, Cornel JH, Van Domburg RT, El-Refaee M et al. Assessment of patients after coronary artery bypass grafting by dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol* 1996;77:1234-1236.

171) Le Feuvre C, Baubion N, Aubry N, Metzger JP, de Vernejoul P, Vacheron A. Assessment of reversible dyssynergic segments after acute myocardial infarction: Dobutamine echocardiography versus thallium-201 single photon emission computed tomography. *Am Heart J* 1996;131:668-675.

172) Arnese M, Cornel JH, Maat AP, Reijs AE, Fioretti PM. Prediction of recovery of severe left ventricular dyssynergies after bypass surgery: dobutamine echocardiography vs thallium scintigraphy (Abstract). *Circulation* 1994;90:1-117.

173) Varga A, Ostojic M, Djordjevic-Dikic A, Sicari R, Pingitore A, Nedeljkovic I et al. Infra-low dose dipyridamole test. *Eur Heart J* 1996;17:629-634.

174) Perrone-Filardi P, Pace L, Prastaro M, Squame F, Betocchi S, Soricelli A et al. Assessment of myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease. *Circulation* 1996;94:2712-2719.

175) Le Feuvre C, Metzger N, Sion C, Sicari V, de Vernejoul P, Ragleron A. Recovery of reversible dyssynergic segments after acute myocardial infarction: dobutamine echocardiography versus thallium-201 single photon emission computed tomography. *Cardioscience* 1996;8:66-75.

176) Vanoverschelde JL, D'Hondt AM, Marwick T, Gerber BL, De Kock M, Dion R et al. Head-to-head comparison of exercise-redistribution-reinjection thallium single-photon emission computed tomography and low dose dobutamine echocardiography for prediction of reversibility of chronic left ventricular ischemic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:432-442.

177) Bax JJ, Wijns W, Cornel JH, Visser FC, Boersma E, Fioretti PM. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1451-1460.

178) La Canna G, Alfieri O, Giubbini R, Gargano M, Ferrari R, Visioli O. Echocardiography during infusion of dobutamine for identification of reversible dysfunction in patients with chronic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:617-626.

- 179) Perrone-Filardi P, Pace L, Prastaro M, Piscione F, Betocchi S, Squame F et al. Dobutamine echocardiography predicts improvement of hypoperfused dysfunctional myocardium after revascularization in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1995;91:2556-2565.
- 180) Kao HL, Wu Ch, Ho YL, Chen WJ, Lee Cm, Chen MF et al. Dobutamine stress echocardiography predicts early wall motion improvement after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1995;76:652-656.
- 181) Elhendy A, Cornel JH, Roelandt J, van Domburg RT, Nierop PR, Geleynse ML et al. Relation between contractile response of akinetic segments during dobutamine stress echocardiography and myocardial ischemia assessed by simultaneous thallium-201 single-photon emission computed tomography. *Am J Cardiol* 1996;77:955-959.
- 182) Marzullo P, Parodi O, Reisenhofer B, Sambuceti G, Picano E, Distante A. Value of rest thallium-201/Technetium-99m sestamibi scans and dobutamine echocardiography for detecting myocardial viability. *Am J Cardiol* 1993;71:166-172.
- 183) Krivokapich J, Czernin J, Schelbert HR. Dobutamine positron emission tomography: absolute quantitation of rest and dobutamine myocardial blood flow and correlation with cardiac work and percent diameter stenosis in patients with and without coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:565-572.
- 184) Van der Wall EE, Schwaiger M. Twenty years of myocardial perfusion imaging 1976-1996: anything new for the clinical cardiologist?. *Eur Heart J* 1996;17:987-990.
- 185) Cuocolo A, Pace L, Ricciardelli B, Chiariello M, Trimarco B, Salvatore M et al. Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease: comparison of thallium-201 scintigraphy with reinjection and technetium-99m methoxyisobutyl isonitrile. *J Nucl Med* 1992;33:505-511.
- 186) Maes AF, Borgers M, Flameng W, Nuyts JL, Van De Werf F, Ausma JJ et al. Assessment of myocardial viability in chronic coronary artery disease using Technetium-99m Sestamibi SPECT: correlation with histologic and Positron Emission Tomographic

studies and functional follow-up. J Am Coll Cardiol 1997;29:62-68.

187) Dilsizian V, Arrighi JA, Diodati JG, Quyyumi AA, Alavi K, Bacharach SL et al. Myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease. Comparison of Tc99m-Sestamibi with thallium reinjection and F18-fluorodeoxyglucose. Circulation 1994;89:578-587.

188) Shivalkar B, Maes A, Borgers S, Ausma J, Scheys I, Nuyts J et al. Only hibernating myocardium invariably shows early recovery after coronary revascularization. Circulation 1996;94:308-315.

189) Hata T, Nohara R, Fujita M, Hosokawa R, Lee L, Kudo T et al. Noninvasive assessment of myocardial viability by positron emission tomography with ¹¹C Acetate in patients with old myocardial infarction. Circulation 1996;94:1834-1841.

190) Vom Dahl J, Altehoefer C, Sheehan FH, Buechin P, Uebis R, Messmer BJ. Recovery of regional left ventricular dysfunction after coronary revascularization. J Am Coll Cardiol 1996;28:948-958.

191) Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. Circulation 1990;81:1161-1172.

192) Lamas GA, Pfeffer MA, Braunwald E. Patency of the infarct-related coronary artery and ventricular geometry. Am J Cardiol 1991;68:41D-51D.

193) Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular enlargement following infarction is a modifiable process. Am J Cardiol 1991;68:127D-131D.

194) Bassand JP. Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction; solved and unsolved issues. Eur Heart J 1995;16:58-63.

195) Kim CB, Braunwald E. Potential benefits of late reperfusion of infarcted myocardium. The open artery hypothesis. Circulation 1993;88:2426-2436.

196) Sharpe N. Ventricular remodeling following myocardial infarction. Am J Cardiol 1992;70:20C-26C.

- 197) White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Withlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987;76:44-51.
- 198) Galvani M, Ottani F, Ferrini D, Sorbello F, Rusticali F. Patency of the infarct-related artery and left ventricular function as the major determinants of survival after Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993;71:1-7.
- 199) White HR, Cross DB, Elliott JM, Norris RM, Yee TW. Long-term prognostic importance of patency of the infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Circulation* 1994;89:61-67.
- 200) Olivetti G, Quaini F, Lagrasta C, Cigola E, Ricci R, Maestri R, et al. Cellular basis of ventricular remodeling after myocardial infarction in rats. *Cardioscience* 1995;6:101-106.
- 201) Anversa P, Li P, Zhang X, Olivetti G, Capasso JM. Ischaemic myocardial injury and ventricular remodelling. *Cardiovas Res* 1993;27:145-157.
- 202) Schwarz ER, Schaper J, Vom Dahl J, Altehoefer C, Grohmann B, Schoendube F et al. Myocyte degeneration and cell death in hibernating human myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1577-1585.
- 203) Hutchins GM, Bulkley BH. Infarct expansion versus extension: two different complications of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1978;41:1127-1132.
- 204) Picard MH, Wilkins GT, Ray PA, Weyman AE. Natural history of left ventricular size and function after acute myocardial infarction. *Circulation* 1990;82:484-494.
- 205) Ahrens PJ, Sheehan FH, Vom Dahl J, Uebis R. Extension of hypokinesia into angiographically perfused myocardium in patients with acute infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1010-1015.
- 206) McKay RG, Pfeffer MA, Pasternak RC, Markis JE, Come PC, Nakao S et al. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion. *Circulation* 1986;74:693-702.

- 207) Peels KH, Visser CA, Dambrink JH, Jaarsma W, Wielenga RP, Kamp O et al. Left ventricular wall motion score as an early predictor of left ventricular dilation and mortality after first anterior infarction treated with thrombolysis. *Am J Cardiol* 1996;77:1149-1154.
- 208) Irimpen AM, Tenaglia AN, Shin DJ, Buda AJ. Lack of ventricular remodeling in non-Q wave myocardial infarction. *Am Heart J* 1996;131:466-471.
- 209) Siu SC, Nidorf SM, Galambos GS, Weyman AE, Picard MH. The effect of late patency of the infarct-related coronary artery on left ventricular morphology and regional function after thrombolysis. *Am Heart J* 1992;124:265-272.
- 210) Popovic AD, Neskovic AN, Babic R, Obradovic V, Bozinovic L, Marinkovic J et al. Independent impact of thrombolytic therapy and vessel patency on left ventricular dilation after myocardial infarction. *Circulation* 1994;90:800-807.
- 211) Gaudron P, Eilles C, Kugler I, Ertl G. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential mechanisms and early predictors. *Circulation* 1993;87:755-763.
- 212) Mitchell GF, Lamas GA, Vaughan DE, Pfeffer MA. Remodelado ventricular izquierdo un año después de un primer infarto de miocardio anterior: análisis cuantitativo de la longitud del segmento contráctil y la configuración ventricular. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1136-1144.
- 213) Kramer CM, Rogers WJ, Theobald TM, Power TP, Petruolo S, Reichek N. Remote noninfarcted region dysfunction soon after first anterior myocardial infarction. *Circulation* 1996;94:660-666.
- 214) Ito H, Yu H, Tomooka T, Masuyama T, Aburaya M, Sakai N et al. Incidence and time course of left ventricular dilation in the early convalescent stage of reperfused anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994;73:539-543.
- 215) Warren SE, Royal HD, Markis JE, Grossman W, McKay RG. Time course of left ventricular dilation after myocardial infarction: influence of infarct-related artery and success of coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:12-19.

- 216) Ertl G, Gaudron S, Neubauer S, Bauer B, Horn K, Hu K et al. Cardiac dysfunction and development of heart failure. *Eur Heart J* 1993;14:33-37.
- 217) Chareonthaitawee P, Christian TF, Hirose K, Gibbons RJ, Rumberger JA. Relation of initial infarct size to extent of left ventricular remodeling in the year after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:567-573.
- 218) Cohn JN. Structural basis for heart failure. Ventricular remodeling and its pharmacological inhibition. *Circulation* 1995;91:2504-2507.
- 219) Swedberg K, Held P, Kjekshus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H et al. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:678-684.
- 220) Pfeffer MA, Braunwald E, Moye L, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:669-677.
- 221) Weber KT, Brilla CG, Cleland JGF, Cohn JN, Hansson L, Heagerty AM et al. Cardioreparation and the concept of modulating cardiovascular structure and function. *Blood Pressure* 1993;2:6-21.
- 222) Bonarjee VV, Carstensen S, Caidahl K, Nilsen DW, Edner M, Lindvall et al. Benefit of converting enzyme inhibition on left ventricular volumes and ejection fraction in patients receiving beta-blockade after myocardial infarction. *Am Heart J* 1996;132:71-77.
- 223) Yellon DM, Alkhulaifi AM, Pugsley WB. Preconditioning the human myocardium. *Lancet* 1993;342:276-277.
- 224) Van Gilst WH, Kingma JH, Peels KH, Dambrink JH, Sutton MS. Which patient benefits from early angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction?. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:114-121.
- 225) Kloner RA, Yellon D. Does ischemic preconditioning occur in patients?. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1333-1342.

226) Pfeffer MA. Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Annu Rev Med* 1995;46:455-466.

227) Doughty RN, Whalley GA, Gamble G, MacMahon S, Sharpe N. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1060-1066.

228) Hirayama A, Adachi T, Asada S, Mishima M, Nanto S, Kusoka H et al. Late reperfusion for acute myocardial infarction limits the dilatation of left ventricle without the reduction of infarct size. *Circulation* 1993;88:2565-2574.

229) Sabri MN, DiSciascio G, Cowley MJ, Goudreau E, Warner M, Kohli RS et al. Immediate and long term results of delayed recanalization of occluded acute myocardial infarction-related arteries using coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1992;69:575-578.

230) Stadius ML. Angiographic monitoring of reperfusion therapy for acute myocardial infarction. TIMI Grade 3 perfusion is the goal. *Circulation* 1993;87:2055-2057.

231) Clemmensen P, Ohman EM, Sevilla DC, Wagner NB, Quigley PS, Grande P et al. Importance of early and complete reperfusion to achieve myocardial salvage after thrombolysis in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992;70:1391-1396.

232) Sanchis J, Insa L, Bodí V, Egea S, Monmeneu JV, Chorro FJ et al. Role of the infarction artery status in left ventricular volumes and function after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1997; 59:189-195.

233) McKendall GR, Forman S, Sopko G, Braunwald E, Williams DO, TIMI investigators. Value of rescue percutaneous transluminal coronary angioplasty following unsuccessful thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995;76:1108-1111.

234) Pizzetti G, Belotti G, Margonato A, Cappelletti A, Chierchia SL. Coronary recanalization by elective angioplasty prevents ventricular dilation after anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:837-845.

235) Leung WH, Lau CP. Effects of the severity of the residual stenosis of the infarct-related coronary artery on left ventricular dilation and function after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1995;24:830-839.

236) Hirayama A, Sakai A, Misaki N, Sakata Y, Hasegawa S, Adachi T et al. Collateral developing after myocardial infarction prevents subsequent dilatation of left ventricle (Abstract). J Am Coll Cardiol 1994;269A.

237) Kodama K, Kusuoka H, Sakai A, Adachi T, Hasegawa S, Ueda Y et al. Collaterals channels that develop after an acute myocardial infarction prevent subsequent left ventricular dilation. J Am Coll Cardiol 1996;27:1133-1139.

238) Nidorf SM, Siu SC, Galambos G, Weyman AE, Picard MH. Benefit of late coronary reperfusion on ventricular morphology and function after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1993;21:683-691.

239) Marijianowski MM, Teeling P, Becker AE. Remodeling after myocardial infarction in humans is not associated with interstitial fibrosis of noninfarcted myocardium. J Am Coll Cardiol 1997;30:76-82.

240) Nijland F, Kamp O, Verhorst PM, de Voogt W, Bosch HG, Visser CA. Impact of myocardial viability on left ventricular dilatation following acute myocardial infarction (Abstract). J Am Coll Cardiol 1998;31:408A.

241) Garot J, Scherrer-Crosbie M, Monin JL, DuPouy P, Bourachot ML, Teiger E et al. Effect of delayed percutaneous transluminal angioplasty of occluded coronary arteries after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1996;77:915-921.

242) Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M et al. Clinical implications of the "no reflow" phenomenon. Circulation 1996;93:223-228.

243) Jaarsma W, Visser CA, Eenige MJ, Res JC, Kupper AJ, Verheugt FW. Prognostic implications of regional hyperkinesia and remote asynergy of noninfarcted myocardium. Am J Cardiol 1986;58:394-398.

- 244) Kerber RE, Marcus ML, Wilson R, Ehrhardt J, Abboud FM. Effects of acute coronary occlusion on the motion and perfusion of the normal and ischemic interventricular septum. *Circulation* 1976;54:928-935.
- 245) Grines CL, Topol EJ, Califf RM, Stack RS, George BS, Kereiakes D et al. Prognostic implications and predictors of enhanced regional wall motion of the noninfarct zone after thrombolysis and angioplasty therapy of acute myocardial infarction. *Circulation* 1989;80:245-253.
- 246) Kramer CM, Rogers WJ, Theobald TM, Power TP, Petruolo S, Reichek N. Remote noninfarcted region dysfunction soon after first anterior myocardial infarction. *Circulation* 1996;94:660-666.
- 247) Wyatt HL, Forrester JS, Da Luz PL, Diamond GA, Chagrasulis R, Swan HC. Functional abnormalities in nonoccluded regions of myocardium after experimental coronary occlusion. *Am J Cardiol* 1976;37:366-372.
- 248) Marcassa C, Galli M, Temporelli PL, Campini R, Orrego PS, Zoccarato O. Technetium-99m sestamibi tomographic evaluation of residual ischemia after anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:590-596.
- 249) Cornel JH, Bax JJ, Elhendy A, Poldermans D, Vanovershelde JL, Fioretti PM. Predictive accuracy of echocardiographic response of mildly dyssynergic myocardial segments to low-dose dobutamine. *Am J Cardiol* 1997;80:1481-1483.
- 250) Curiel RV, Laurienzo JM, Unger EF, Panza JA. The magnitude of inotropic reserve is unrelated to basal systolic function or wall thickness in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1997;80:783-786.
- 251) Mairesse GH, Marwick TH, Vanovershelde JL, Baudhuin T, Wijns W, Melin JA et al. How accurate is dobutamine stress electrocardiography for detection of coronary artery disease?. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:920-927.
- 252) Sheehan FH, Bolson EL, Dodge HT, Mathey DG, Schofer J, Woo HW. Advantages and applications of the centerline method for characterizing regional ventricular function. *Circulation* 1986;74:293-305.

Bibliografia

253) Gianuzzi P, Nicolosi GL, Temporelli PL, Gentile F, Lucci D, Maggioni AP. Timing and magnitude of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in the GISSI3-Echo substudy (Abstract). J Am Coll Cardiol 1998;31:491A.