

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**“ESTUDIO DEL REMODELADO VENTRICULAR
TRAS INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO
TRATADO CON ANGIOPLASTIA PRIMARIA”**

TESIS DOCTORAL

MÓNICA FERNÁNDEZ QUERO

SEVILLA 2010

D. JOSÉ EDUARDO LÓPEZ HALDÓN, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla y D. ÁNGEL SÁNCHEZ GONZÁLEZ, Jefe de Sección de Hemodinámica del Hospital Virgen del Rocío, Doctores en Medicina y Cirugía

CERTIFICAN:

Que el trabajo de investigación "Estudio del remodelado ventricular tras infarto agudo de miocardio tratado con angioplastia primaria", ha sido realizado bajo su dirección por la Licenciada en Medicina y Cirugía D^a Mónica Fernández Quero, reuniendo las condiciones para ser leída y defendida como tesis para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Para que conste, y a los efectos oportunos, expedimos la presente certificación en Sevilla, a 7 de enero de 2010.

CODIRECTOR

Fdo. Prof. José Eduardo López Haldón

CODIRECTOR

Fdo. D. Ángel Sánchez González

DOCTORANDO

Fdo. Mónica Fernández Quero

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**“ESTUDIO DEL REMODELADO VENTRICULAR
TRAS INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO
TRATADO CON ANGIOPLASTIA PRIMARIA”**

Trabajo de investigación clínica para optar al grado de Doctor realizado
por **Mónica Fernández Quero**

Sevilla 2010

A mis padres,
a mis hermanas,
a mi marido

Agradecimientos

Quiero mostrar mi más sincera gratitud a las personas que han hecho posible la consecución de este trabajo.

En primer lugar, quiero agradecer a mis directores de tesis, los doctores José Eduardo López Haldón y Ángel Sánchez González, su ayuda en la aportación de conocimientos e ideas y, sobre todo, en la labor diaria en el campo de la imagen cardíaca y de la angioplastia primaria; sin todo ello no hubiera sido posible realizar este trabajo.

Quiero también dar las gracias a todo el personal médico y de enfermería de los Laboratorios de Hemodinámica y de Imagen del Área del Corazón del Hospital Virgen del Rocío, que emplearon su tiempo y su paciencia para que este estudio se pudiera llevar a cabo.

Asimismo, también agradecer al estadístico Juan Manuel Praena, el desarrollo del análisis estadístico del trabajo; al médico cardiólogo Agustín Guisado Rasco, el seguimiento de los pacientes en consulta; al médico residente de Bioquímica, Fernando Mancha, el análisis de las determinaciones de laboratorio; así como a otros médicos adjuntos y residentes del Área del Corazón que han colaborado de una u otra forma en este trabajo. Al doctor Ángel Martínez, Director del Área del Corazón de nuestro Hospital, quisiera mostrarle mi gratitud por su inestimable ayuda y apoyo en éste y otros proyectos.

Por último, quisiera agradecerles a mis padres, a mis hermanas y a mi marido, el cariño, la comprensión y el apoyo que me han demostrado todo este tiempo.

INDICE

1 Abreviaturas	8
2 Introducción	9
Enfermedad arterial coronaria. Síndromes coronarios agudos.	
Infarto de miocardio con elevación del segmento ST.	
Tratamiento trombolítico: logros, revisión histórica y datos de eficacia.	
Angioplastia primaria como estrategia de reperfusión en el infarto.	
Valoración de la perfusión miocárdica en la angioplastia primaria.	
Predictores de mal pronóstico en la angioplastia primaria.	
Enfermedad coronaria como causa de insuficiencia cardíaca sistólica.	
Remodelado ventricular izquierdo tras infarto agudo de miocardio.	
3 Justificación del trabajo	40
4 Objetivos	42

5 Material y métodos	43
Pacientes	
Criterios de inclusión	
Criterios de exclusión	
Cateterismo cardíaco	
Ecocardiografía	
Determinación de NT-proBNP (péptido natriurético cerebral con un grupo amino terminal)	
Análisis estadístico	
5 Resultados	49
6 Discusión	73
7 Conclusiones	90
8 Bibliografía	91

ABREVIATURAS

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea.

AP: angioplastia primaria.

ARA-II: antagonista del receptor de angiotensina II.

cTFC: cuenta de imágenes TIMI corregida.

CX: arteria circunfleja.

CD: arteria coronaria derecha.

DA: arteria descendente anterior.

DM: diabetes mellitus.

ECG: electrocardiograma.

EAC: enfermedad arterial coronaria.

FE: fracción de eyección.

HTA: hipertensión arterial.

IECA: inhibidor de la enzima convertora de angiotensina

ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

IAMCEST: infarto de miocardio con elevación del segmento ST.

IAMSEST: infarto de miocardio sin elevación del segmento ST.

IMC: índice de masa corporal.

NT-proBNP: péptido natriurético cerebral con un grupo amino terminal.

PAS: presión arterial sistólica.

PAD: presión arterial diastólica.

PTDVI: presión telediastólica de ventrículo izquierdo.

RVI: remodelado ventricular izquierdo.

SCA: síndrome coronario agudo.

SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

TIMI: flujo coronario epicárdico sistematizado por el grupo "Thrombolysis in Myocardial Infarction".

TMPG: grados de perfusión miocárdica TIMI.

TnT: troponina T cardíaca.

Vp: velocidad de propagación del llenado mitral.

VTD: volumen telediastólico.

VTS: volumen telesistólico.

INTRODUCCIÓN

ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA. SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS. INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

La aterosclerosis es una enfermedad crónica inmunoinflamatoria, fibroproliferativa, y multifocal de las arterias de calibre mediano y grande, impulsada principalmente por el acúmulo de lípidos¹. Cuando ésta afecta a las arterias coronarias utilizamos el término de cardiopatía isquémica o de enfermedad arterial coronaria (EAC).

La aterosclerosis comienza a desarrollarse en épocas tempranas de la vida y progresa con el paso del tiempo. La velocidad de progresión de la enfermedad es impredecible y varía de forma considerable según los individuos y el grado de exposición a los factores de riesgo cardiovascular modificables. No es de extrañar que en numerosos textos se hable de epidemia mundial. Tanto es así que, por ejemplo, en Estados Unidos se calcula que 12.2 millones de personas padecen una EAC, incluidos 7.2 millones que ya han sufrido un infarto de miocardio². La American Heart Association estima que en dicho país se producen anualmente 1'1 millones de infartos de miocardio y que el 40% de éstos fallecen (más de la mitad antes de recibir asistencia médica)³. Los datos en Europa son similares, y si sumamos las cifras del Reino Unido⁴ puede inferirse que la incidencia de infarto agudo de miocardio oscila entre un 1 por 250 y un 1 por 500 habitantes y año. Ya en nuestro país, la cardiopatía isquémica supone la primera causa de muerte entre los varones y la tercera entre las mujeres⁵. Se estima que en el año 2002 se produjeron 8500 infartos agudos de miocardio en España y se prevé un crecimiento anual del 2'28%⁵.

La EAC se ha clasificado, de menor a mayor riesgo, en EAC crónica, síndromes coronarios agudos (SCA) y muerte súbita. SCA es un término unificador que representa un resultado final común, la isquemia miocárdica aguda. La isquemia aguda, habitualmente, aunque no siempre, está causada por una EAC ateroesclerótica y se asocia con un aumento del riesgo de muerte de origen cardíaco y mionecrosis⁶.

Varias observaciones angiográficas y anatomopatológicas indican que en la progresión natural de la EAC intervienen dos procesos diferenciados: un proceso fijo y difícilmente reversible que causa estrechamiento gradual de la luz arterial de una manera lenta a lo largo de decenios (aterosclerosis), y un proceso dinámico y potencialmente reversible que acentúa dicha progresión de manera repentina e impredecible, causando la oclusión total o parcial de la misma (trombo, vasoespasma, o ambos). Por tanto, en el espectro clínico y en lo referente a las lesiones coronarias sintomáticas, existe una combinación de ambas (aterosclerosis y trombosis). En general, la aterosclerosis predomina en las lesiones responsables de la angina crónica estable, mientras que la trombosis es el componente crítico de las lesiones causantes de los síndromes coronarios agudos⁷⁻⁹. El SCA describe el espectro de manifestaciones clínicas que aparecen después de la rotura de una placa arterial coronaria, complicada con trombosis, embolia y grados variables de reducción de la perfusión miocárdica. En función del ECG y de los marcadores bioquímicos, se distinguen el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), el infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) y la angina inestable. Según los datos de diversos registros, la incidencia del conjunto de modalidades que se incluyen entre los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST es aproximadamente el triple de la incidencia de infartos agudos de miocardio con elevación del segmento ST¹⁰. Por tanto, se calcula que la incidencia anual de estos síndromes en Europa se sitúa entre un 1 por 80 y un 1 por 170 habitantes y año.

Aunque la mortalidad por cardiopatía isquémica ajustada para la edad está disminuyendo en muchas regiones económicamente desarrolladas, la prevalencia parece ir en aumento. Esto se explica por la creciente concienciación respecto al SCA, sobre todo en cuanto a la sospecha del mismo, junto con la mayor asistencia a las consultas médicas y servicios de urgencias. Hoy en día también se incluyen en los grupos citados los pacientes de edad avanzada y con enfermedades asociadas graves, que quizás en tiempos pasados no acudían para ser valorados por sospecha de SCA. Su mayor prevalencia se explica por el incremento del número de pacientes sometidos a evaluación para detectar este proceso. En el momento del alta hospitalaria se confirma IAMCEST en el 30%, IAMSEST en el 25% y angina inestable en el 38%; el resto representa otros diagnósticos cardíacos o extracardíacos¹⁰.

La definición clínica tradicional de infarto de miocardio de la OMS no exigía elevaciones de los marcadores bioquímicos. Actualmente, el término infarto de miocardio debería usarse sólo cuando se evidencia necrosis miocárdica secundaria a isquemia. En este contexto, los criterios actuales¹¹ para el diagnóstico de infarto son:

Detección de una elevación y/o descenso de marcadores cardíacos (preferiblemente troponina) por encima del percentil 99 del nivel de referencia junto con la evidencia de isquemia miocárdica con al menos uno de los siguientes:

- Síntomas de isquemia
- Cambios ECG indicativos de isquemia (cambios nuevos ST-T ó nuevo bloqueo de rama izquierda).
- Desarrollo de ondas Q en el ECG.
- Evidencia en técnicas de imagen de nueva pérdida de viabilidad miocárdica o nueva anomalía de la contractilidad regional.

Diversos factores de riesgo modificables (tabaco, hiperlipemia, hipertensión, diabetes y síndrome metabólico) y no modificables (sexo, edad y carga genética) están relacionados con el desarrollo de la aterosclerosis y su presentación clínica en forma de SCA.

La edad es el parámetro de predicción independiente más potente del desarrollo de SCA. En los hombres, el riesgo aumenta con cada década de edad y las comparaciones entre hombres y mujeres demuestran que el riesgo de las mujeres premenopáusicas corresponde aproximadamente al de los hombres 10 años más jóvenes. Tras la menopausia, el riesgo aumenta en las mujeres, pero sigue siendo más bajo que en los hombres de la misma edad⁴. La historia familiar sigue siendo un factor de riesgo significativo de desarrollar cardiopatía isquémica. Además, los rasgos genéticos contribuyen a los fenotipos de riesgo específicos, incluidos los relacionados con la hiperlipemia y la HTA (hipertensión arterial).

La DM (diabetes mellitus) es un importante factor de riesgo del desarrollo de aterosclerosis y de SCA, y la prevalencia creciente de obesidad en determinadas poblaciones es una de las causas de la mayor frecuencia de síndrome metabólico y de DM tipo 2¹². Los pacientes diabéticos sin antecedentes de infarto tienen un riesgo tan alto de mortalidad por causas coronarias como los pacientes no diabéticos con antecedentes de infarto¹³.

Existe una poderosa asociación entre la HTA y la cardiopatía isquémica. En torno a dos tercios de la enfermedad cardiovascular y la mitad de la cardiopatía isquémica son atribuibles, al menos en parte, a la elevación de la presión arterial¹⁴. El grupo especializado Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration ha analizado la influencia de la disminución de la tensión arterial sobre la mortalidad y sobre el desarrollo de complicaciones cardiovasculares importantes¹⁵ y el hallazgo fundamental fue que cuanto mayor era la reducción de la presión arterial, con independencia del régimen terapéutico empleado, mayor era la

disminución del riesgo de complicaciones cardiovasculares, entre ellas el desarrollo de SCA.

Numerosos estudios han demostrado que la elevación de colesterol ligado a lipoproteínas de densidad baja (colesterol LDL) y muy baja (VLDL) se asocia al desarrollo y progresión de la aterosclerosis y que su reducción se acompaña de disminución de la misma. Se ha demostrado una reducción de las complicaciones cardiovasculares en prevención primaria y secundaria¹⁶. Los niveles elevados de colesterol HDL son protectores, mientras que aumentan el riesgo las cifras bajas.

Un estado inflamatorio sistémico exacerbado podría estar relacionado con la progresión acelerada de la aterosclerosis y sus complicaciones agudas¹⁷. Diversos factores de riesgo pueden guardar relación directa o indirecta con el aumento del riesgo coronario y vascular (elevación de homocisteína, proteína C reactiva, fibrinógeno e inhibidor del activador del plasminógeno 1 y la alteración de la reactividad plaquetar)¹⁷.

El estilo de vida afecta a otros factores ambientales, como las dietas ricas en grasas y pobres en antioxidantes, el consumo de cigarrillos, la falta de ejercicio y la obesidad. También los agentes infecciosos pueden contribuir a la exacerbación de la respuesta inflamatoria y a la aceleración de la aterogénesis¹⁸.

El pronóstico a corto plazo del IAMCEST ha experimentado una sustancial mejora en las últimas décadas, especialmente gracias a la aplicación de la terapia de reperfusión, de forma que la mortalidad a los 30 días ha descendido desde cifras superiores al 15-20% en la era pretrombótica a un 6-10% con el uso de la fibrinólisis¹⁹. Posteriormente, numerosos ensayos clínicos han demostrado que la angioplastia primaria (AP) puede reducir aún más esta mortalidad²⁰. Sin embargo, la reperfusión mediante AP, hoy por hoy, presenta una limitada cobertura poblacional. La organización de la transferencia de los pacientes con infarto agudo

a hospitales de referencia con Unidades de Hemodinámica y la creación de nuevas unidades, permite extender esta modalidad de reperfusión²¹.

Pese a la mejora de la supervivencia y aún aplicando la terapia de reperfusión, la enfermedad coronaria sigue siendo la principal causa de insuficiencia cardíaca sistólica.

TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO: LOGROS, REVISIÓN HISTÓRICA Y DATOS DE EFICACIA

El papel de la trombolisis en el manejo del síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST) ha constituido una de las mayores revoluciones terapéuticas de esta entidad. Los agentes trombolíticos fueron descubiertos en la década de los cincuenta. En un principio se intentó probar su eficacia en diferentes patologías donde están implicados fenómenos trombóticos, pero en el SCACEST no se obtuvo un gran éxito inicial. Sólo a principios de la década de los ochenta, tras la evidencia de que la mayoría de los pacientes con SCACEST presentan oclusión trombótica completa de la arteria coronaria epicárdica²² y que esta obstrucción puede resolverse con la administración intracoronaria de un agente trombolítico²³, volvió a renovarse el interés sobre los agentes trombolíticos en el manejo del infarto de miocardio.

La historia clínica y el electrocardiograma permiten diferenciar dos grupos de pacientes bien definidos, uno el que se presenta clínicamente con dolor torácico y elevación del segmento ST, cuya fisiopatología era la obstrucción completa de una arteria coronaria epicárdica, y otro que se presenta sin elevación del segmento ST, que, si bien presentan trombosis coronaria, en etapas iniciales la arteria no muestra una oclusión completa, pero presenta una gran tendencia a la obstrucción completa con el tiempo²².

En 1983, el estudio Western Washington²⁴, que aleatorizó 250 pacientes a recibir estreptoquinasa intracoronaria o tratamiento conservador, demostró una reducción significativa de la mortalidad en los pacientes tratados frente a los controles, aunque este beneficio estuvo limitado a los pacientes con SCACEST de localización anterior. Dado el obstáculo existente para la generalización de la trombolisis intracoronaria, se produjo un enorme entusiasmo cuando pudo demostrarse que era posible la recanalización de la arteria coronaria con el empleo

intravenoso de los trombolíticos²⁵. También se analizaron, conjuntamente en un metanálisis, los resultados de pequeños ensayos con diferentes pautas de trombolíticos, demostrando una reducción de la mortalidad entre los pacientes tratados con trombolisis intravenosa²⁶.

Sin embargo, la confirmación absoluta de su eficacia vino de la mano de cuatro ensayos clínicos: el GISSI-1²⁷, ISIS 2²⁸, ASSET²⁹ y AIMS³⁰ con diferentes agentes fibrinolíticos. Estos ensayos demostraron que existía una reducción de la mortalidad a corto plazo con el empleo intravenoso de trombolíticos en pacientes con SCACEST y menos de 6 horas de evolución. Por ello, se estableció que esta modalidad terapéutica debía ser el tratamiento estándar del SCACEST. Posteriormente, se puso también en evidencia la eficacia del tratamiento trombolítico, aunque en menor cuantía, entre las 6 y 12 horas de evolución. El beneficio de la reperfusión está muy relacionado con la demora en su aplicación, especialmente al comienzo del cuadro, por lo que una de las medidas más importantes que debe establecerse es la de poder tratar a los pacientes en la primera hora de evolución de los síntomas³¹.

Es bien conocido que el beneficio de la reperfusión es tiempo dependiente y que existe una mayor demora en la realización de la angioplastia primaria (AP) que en la administración de agentes trombolíticos. Esta constituye una de las principales ventajas de la trombolisis: poder ser aplicada fuera de la unidad coronaria, o incluso en el medio extra-hospitalario. Un metanálisis de los diferentes ensayos clínicos sugiere que el beneficio en la mortalidad de la angioplastia sobre la trombolisis se pierde cuando la diferencia del retraso puerta-balón frente al retraso puerta-aguja es superior a 60 minutos³². Este retraso tiene especial significado cuando se trata de los primeros momentos de evolución del infarto, donde una reperfusión muy precoz puede incluso abortar el SCACEST. Una de las principales ventajas que tiene el tratamiento trombolítico como método de reperfusión es su posible administración muy precoz en el medio extrahospitalario.

Un estudio holandés ha intentado averiguar si el posible incremento de errores de la administración extrahospitalaria de trombolíticos se compensa o no con el beneficio del ahorro de tiempo³³. En este estudio se valoró la incidencia de administraciones inadecuadas de trombolisis y la proporción de infartos evitados o abortados con el tratamiento trombolítico extrahospitalario frente al hospitalario. Por otra parte, también se comparó el diagnóstico electrocardiográfico automático con el transtelefónico. Se pudo ver que se realizaron aproximadamente un 3.2% de fibrinolisis inadecuadas en el medio extrahospitalario frente a un 1.9% en el medio hospitalario. Como contrapartida, se abortaron un 15.3% y un 18.2% de infartos en cada una de las estrategias extrahospitalarias, frente a solamente un 4.5% en la intrahospitalaria.

Parece claro que en un sistema de emergencias extrahospitalario medicalizado, como el nuestro, debe contemplarse la administración extrahospitalaria de agentes trombolíticos y que todos los esfuerzos deben centrarse en la capacitación del personal que atiende a este tipo de pacientes. En la trombolisis prehospitalaria se deben evitar en lo posible los errores diagnósticos, maximizar el beneficio (contemplando la relación precocidad/demora de llegada al hospital) y minimizar riesgos.

El estudio CAPTIM comparó la administración extrahospitalaria frente a la AP en 840 pacientes con SCACEST³⁴. En este estudio se pudo ver que aquellos pacientes con menos de 2 horas de evolución de los síntomas, cuando eran tratados extrahospitalariamente con trombolisis, presentaron una reducción significativa en la incidencia de shock cardiogénico y una fuerte tendencia a mostrar una menor mortalidad a los 30 días (2.2% versus 5.7%; $p=0.06$) frente a los pacientes tratados con AP.

La generalización de la fibrinólisis se considera uno de los factores más importantes en la reducción de la mortalidad de los pacientes hospitalizados por SCACEST³⁵. Pero es posible que sólo esté implicado marginalmente en la reducción de la mortalidad general, ya que las medidas más eficaces dirigidas a reducir la mortalidad de la población por esta patología son las de prevención³⁶.

Además, el tratamiento fibrinolítico posee limitaciones. La tasa de recanalización de la trombolisis es inferior a la que se consigue con la AP. Cuando el trombolítico es t-PA (activador tisular del plasminógeno), el 81% de los vasos relacionados con el infarto presentan un flujo TIMI II ó III a los 90 minutos y solamente el 54% presentan un flujo TIMI III³⁷, mientras que con las técnicas de intervencionismo percutáneo se consigue obtener un flujo TIMI II ó III en el 98% de los casos y un flujo TIMI III en el 83% de los pacientes³⁸. La incidencia de ictus hemorrágico es superior en los pacientes tratados con trombolisis frente a la AP.

Todos los ensayos clínicos que han comparado ambas estrategias han demostrado que la incidencia de ictus hemorrágico oscila entre el 0% y el 3% con un promedio del 1%, siempre superior en los tratados con trombolisis frente a las cifras entre el 0% y el 1% de la AP, con un promedio del 0.05%²⁰. Una de las mayores diferencias que existen entre ambos métodos de reperusión es la tasa de reoclusiones, que es claramente superior en los tratados con trombolisis³⁹. En el metanálisis publicado de 23 ensayos aleatorizados la diferencia entre ambas estrategias en cuanto a la tasa de reinfartos fue del 3% en los tratados con AP frente a un 7% en los tratados con fibrinólisis²⁰. Finalmente, un porcentaje no despreciable de pacientes con SCACEST tienen contraindicaciones para el tratamiento trombolítico.

ANGIOPLASTIA PRIMARIA COMO ESTRATEGIA DE REPERFUSIÓN EN EL INFARTO

La AP (realización de intervencionismo coronario percutáneo sin trombolisis previa en pacientes con SCACEST de menos de 12 horas de evolución) se puede realizar en pacientes con contraindicaciones para la trombolisis, se asocia a una recanalización de la arteria del infarto en más de un 95% de los casos y prácticamente elimina el riesgo de hemorragia intracraneal. Todo ello hace que se haya ido admitiendo la AP como la estrategia de reperfusión de elección en el SCACEST, siendo actualmente su falta de disponibilidad en muchos centros la única limitación de este tratamiento.

El concepto de AP como una alternativa a la trombolisis surgió a mediados de la década de los ochenta. Waller y cols. demostraron que la AP sin tratamiento trombolítico previo evitaría los potenciales efectos adversos que puede ocasionar durante la angioplastia la hemorragia intraplaca que puede existir tras la trombolisis⁴⁰.

Entre 1984 y 1993, varios centros describieron su experiencia en el tratamiento de pacientes con SCACEST tratados con AP. O'Neill y cols publicaron en 1986 su experiencia con 29 pacientes tratados con AP, y con una tasa de permeabilidad de la arteria del infarto del 83%⁴¹. La tasa de éxito angiográfico de la AP en estudios descriptivos posteriores se encontró entre el 80 y el 97%, siendo superior al 90% en la mayor parte de ellos. La mortalidad hospitalaria en estas series oscilaba entre el 3% y el 9%, en función del perfil de riesgo basal de cada estudio⁴²⁻⁴⁷.

Los primeros estudios aleatorizados importantes de AP versus trombolisis se publicaron en 1993⁴⁸⁻⁵¹. Algún estudio inicial, realizado con muy pocos pacientes, y con una tasa de éxito angiográfico baja, no mostró beneficio con la AP⁴²⁻⁴³.

Gibbons y cols. aleatorizaron 108 pacientes con SCACEST a trombolisis o AP. El parámetro primario de valoración fue la cantidad de miocardio salvado evaluado mediante SPECT miocárdico, que no fue diferente entre ambos grupos de tratamiento. La mortalidad intra-hospitalaria (4%) también fue similar en ambos grupos, pero la AP se asoció a una reducción en la necesidad de procedimientos de revascularización tras el tratamiento (15% vs 36%, $p < 0.05$). La estrategia de AP redujo la estancia hospitalaria, la incidencia de reingresos hospitalarios y los costes a 6 meses⁴³.

Estudios posteriores, con un número mayor de pacientes, mostraron de forma clara el beneficio de la AP. El estudio multicéntrico PAMI aleatorizó 395 pacientes con SCACEST de menos de 12 horas a trombolisis (activador tisular del plasminógeno) o AP. El endpoint primario fue la incidencia de muerte o reinfarto, que fue significativamente menor con AP (5% vs 12%, $p = 0.02$). En los pacientes tratados con AP, además, hubo una tendencia a menor mortalidad (2.6% vs 6.5%, $p = 0.06$) y menor incidencia de hemorragia intra-craneal (0% vs 2%, $p = 0.05$), y de procedimientos de revascularización adicionales, tanto percutáneos (6% vs 36%, $P < 0.01$) como quirúrgicos (8% vs 12%, $P = \text{NS}$)⁴⁴.

El subestudio angiográfico del Gusto IIb incluyó 1138 pacientes con SCACEST, que fueron aleatorizados a AP o trombolisis (rtPA). El endpoint primario (muerte, reinfarto o ictus incapacitante a los 30 días) ocurrió en el 9.7% vs 13.6%, respectivamente ($p = 0.03$), aunque la reducción de cada uno de los eventos por separado no fue estadísticamente significativa (muerte 5.7% vs 7.0%, $p = 0.37$; reinfarto 4.5% vs 6.5%, $p = 0.13$; ictus incapacitante 0.2% vs 0.9%, $p = 0.11$)⁴⁸.

Keeley y cols. realizaron un meta-análisis a partir de 23 estudios aleatorizados entre AP y trombolisis²⁰. Incluyó un total de 7739 pacientes (3872 asignados a AP y 3867 a trombolisis). Se demostró una reducción significativa en la mortalidad (7% vs 9%, $p < 0.01$) y en la tasa de reinfarto no fatal (3% vs 7%, $p < 0.01$), ictus (1% vs 2%, $p < 0.01$) e isquemia recurrente (6% vs 21%, $p < 0.01$). Esto significa que tratando 100 pacientes con SCACEST mediante AP en lugar de trombolisis, se evitan 2 muertes, 4 reinfartos no fatales y un ictus. Esta reducción en la mortalidad no sólo tuvo lugar a los 30 días, sino también a largo plazo. Un aspecto importante es que la reducción significativa de la mortalidad, el reinfarto y evento combinado de muerte, reinfarto e ictus tuvo lugar tanto en aquellos en los que se utilizó estreptoquinasa como trombolítico, como en aquellos en los que se utilizaron agentes específicos de la fibrina.

La causa más frecuente de muerte en pacientes con SCACEST es el shock cardiogénico, tanto en pacientes tratados con trombolisis como en los que se realiza AP^{53 y 54}. La reducción del shock cardiogénico es el mecanismo más importante a través del cual la AP reduce la mortalidad en comparación con la trombolisis. Esto está relacionado con la mayor eficacia de la AP en recanalizar la arteria responsable del infarto.

Además, en un estudio dirigido a evaluar la influencia de la AP como estrategia de reperfusión sobre la incidencia de complicaciones mecánicas⁵⁵, se evaluó la incidencia de rotura cardíaca en 1375 pacientes tratados con AP ($n=762$) o trombolisis ($n=613$). Los pacientes a los que se había realizado AP tenían mayor edad y eran más frecuentemente mujeres y con infarto de localización anterior. A pesar de ello, la incidencia de rotura cardíaca fue 1.8%, en comparación con el 3.3% de los tratados con trombolisis. En el análisis multivariado, el tratamiento con AP constituyó un factor protector independiente de rotura cardíaca (OR 0.46; intervalo de confianza del 95% 0.22-0.96; $p=0.04$), mostrándose así que el tratamiento con AP reduce las complicaciones mecánicas del SCACEST.

Los beneficios de la AP tienen lugar en todos los subgrupos de pacientes clasificados por edad, sexo, localización del infarto, presencia o no de diabetes y otras características clínicas⁵⁶. En un metanálisis de 10 estudios aleatorizados en el SCACEST, el beneficio obtenido por la AP en comparación con la trombolisis fue mayor en los pacientes con una edad ≥ 70 años⁵⁷. Este beneficio también fue mayor en varones, diabéticos y pacientes con infarto previo. En definitiva, el grado de beneficio fue proporcional al riesgo basal de los pacientes.

Con respecto al tiempo de evolución de los síntomas, se ha descrito que la mortalidad en los pacientes con SCACEST tratados con trombolisis aumenta a medida que aumenta el tiempo de evolución de los síntomas, mientras que esta relación entre la mortalidad y el tiempo de evolución no es tan evidente (aunque existe) en los pacientes tratados con AP. En un metanálisis la AP se asoció a mejoría pronóstica en todos los intervalos de tiempo, pero el beneficio fue mayor a medida que aumentaba el tiempo de evolución de los síntomas en comparación con la trombolisis (NNT: número de pacientes necesarios tratar, 17, 15, 12 y 9 cuando el tiempo de evolución fue <2, 2-4, 4-6 y >6 horas, respectivamente)⁵⁶.

Desde el punto de vista del intervencionismo, el beneficio de la AP es mayor cuanto menor retraso hay en el inicio del procedimiento y cuanto mayor volumen de AP hay en el centro⁵⁶.

A pesar de los beneficios clínicos de la AP, la mayor parte de los pacientes con SCACEST reciben tratamiento trombolítico o, incluso, no son sometidos a ninguna terapia de reperfusión. Ello se debe a que la limitación más importante de la AP es su disponibilidad, puesto que son pocos los centros en los que es posible realizar una AP a cualquier hora del día o de la noche los 365 días del año por personal experimentado.

Está claro que los pacientes con SCACEST de menos de 12 horas de evolución que ingresan inicialmente en centros sin AP y que tienen contraindicaciones para tratamiento trombolítico (antecedentes de disección aórtica, ictus hemorrágico, ictus isquémico en los 6 meses previos, cirugía o traumatismo severo recientes, hemorragia gastrointestinal en el mes previo, y otras situaciones de incremento del riesgo de sangrado) deben ser trasladados a un centro con posibilidad de realizar AP. Pero, además, existe la posibilidad de que algunos pacientes con SCACEST, sin contraindicaciones para trombolisis, también se beneficien de ser transferidos a un centro con AP en lugar de realizarse trombolisis en el centro donde ingresa inicialmente.

El estudio PRAGUE-2 reclutó a 800 pacientes con un tiempo de evolución inferior a 12 horas y una distancia de traslado de hasta 120 km, aleatorizando a dos ramas: trombolisis o traslado a un centro con AP. Hubo una reducción significativa en la tasa de muerte, reinfarto o ictus a los 30 días con la AP (15.2% vs 8.4%, $p < 0.01$).⁵⁸

El estudio DANAMI-2 se realizó en 5 centros con AP (443 pacientes) y 24 centros sin AP (1129 pacientes). Los pacientes se aleatorizaron a trombolisis o AP. El endpoint primario de valoración (muerte, reinfarto o ictus incapacitante a los 30 días) se redujo con la AP, no sólo en los pacientes que ingresaron inicialmente en centros con AP (12.3% vs 6.7%, $p < 0.05$), sino también en los que ingresaron inicialmente en centros secundarios (14.2% vs 8.5%, $p < 0.01$)³⁸

En el estudio PRAGUE-2, la mortalidad de los pacientes con SCACEST de menos de 3 horas de evolución fue similar con la trombolisis y con el traslado para AP. Sin embargo, en los pacientes con más de 3 horas de evolución, hubo una reducción significativa de la mortalidad al trasladar al paciente para AP (15% vs 6%, $p < 0.02$)⁵⁸.

Por ello, las guías de actuación de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan que en los pacientes con SCACEST de más de 3 horas de evolución que ingresan inicialmente en centros sin AP sean trasladados a centros con AP, siempre que se garantice que el procedimiento puede comenzar en, como mucho, 90 minutos desde el planteamiento de esta estrategia terapéutica. Por el contrario, se recomienda administrar trombolisis cuando el tiempo de evolución sea inferior a 3 horas y no haya posibilidad de realizar AP en ese centro⁵⁹.

VALORACIÓN DE LA PERFUSIÓN MIOCÁRDICA EN LA ANGIOPLASTIA PRIMARIA

El principal objetivo del tratamiento del SCACEST es restablecer la permeabilidad de la arteria coronaria ocluida, restaurando el flujo epicárdico⁶⁰⁻⁶⁵. Los avances tecnológicos han permitido obtener flujos epicárdicos adecuados en más del 90% de los pacientes. Sin embargo, aun en presencia de un flujo epicárdico normal, hay un porcentaje importante de pacientes en los que no se recupera la perfusión miocárdica.

El estado de la microcirculación coronaria y la perfusión miocárdica se puede evaluar desde métodos simples como la resolución del segmento ST del ECG⁶⁶⁻⁷¹, hasta métodos complejos como la tomografía por emisión de protones (PET)⁷².

La valoración del flujo en la arteria coronaria epicárdica se sistematizó por el grupo de investigación TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) en los denominados grados de flujo TIMI⁶⁰:

- TIMI 0 (no perfusión): no fluye contraste a través de la estenosis.
- TIMI 1 (penetración con mínima perfusión): una pequeña cantidad de contraste fluye a través de la estenosis pero no opacifica totalmente la arteria situada más allá.
- TIMI 2 (perfusión parcial): el contraste fluye a través de la estenosis hasta opacificar el segmento terminal de la arteria. Pero el contraste entra en el segmento más lentamente que en los segmentos más proximales. Otra posibilidad es que el contraste salga del segmento distal a una estenosis más lentamente que de un segmento comparable no precedido de una estenosis significativa.

- TIMI 3 (perfusión completa): el flujo anterógrado en el segmento terminal de la arteria coronaria a través de la estenosis es tan rápido como el flujo anterógrado en un segmento comparable proximal a la estenosis. El contraste sale tan rápidamente del segmento distal como de un segmento más proximal no afectado.

En dos metanálisis de estudios de fibrinólisis en el SCACEST⁷³⁻⁷⁴ se ha demostrado el significado pronóstico favorable del flujo TIMI 3 sobre el resto de situaciones, incluso sobre el grado TIMI 2: la mortalidad precoz es significativamente inferior entre los pacientes con flujo TIMI 3 que la del grupo con flujo TIMI 2 (3.7% vs 6.6%; OR 0.55 IC 95% 0.4-0.76) y la del grupo con flujos TIMI 0 ó 1 (9.2%; OR 0.38, IC 95% 0.29-0.5). En los estudios en los que se realiza AP el empleo de estos predictores ha seguido demostrando su validez⁷⁵.

La disponibilidad inmediata de la angiografía permite analizar la microvasculatura como acercamiento al estado de la perfusión miocárdica; en esto reside el concepto de "blush" miocárdico, tinción o tatuaje miocárdico: la penetración del contraste miocárdico en los capilares ofrece una imagen angiográfica en "vidrio deslustrado" del territorio irrigado. Existe un sistema de análisis dinámico que valora la intensidad del contraste miocárdico y su velocidad de aparición y desaparición (TIMI myocardial perfusion grade, TMPG), propuesto por Gibson y cols⁷⁹.

Flujo microvascular: Grados de perfusión miocárdica TIMI (TMPG):

- TMPG 0: Ausencia o mínima opacificación ("blush") del miocardio en la zona de distribución de la arteria responsable.
- TMPG 1: Opacificación persistente del miocardio; el contraste entra en la microvasculatura pero no pasa normalmente a la fase venosa: se

detecta "tinción persistente" al inicio de la siguiente inyección (≥ 30 segundos).

- TMPG 2: Opacificación y lavado retrasados del miocardio: la tinción miocárdica es evidente (nivel máximo o mínimo descenso en intensidad) al final de la inyección (3 latidos de lavado).
- TMPG 3: Opacificación normal, entrada y salida del contraste de la microvasculatura con velocidad normal (desaparición total o notable de la tinción tras 3 latidos de lavado).

Se han desarrollado sistemas de evaluación cuantitativos que mejoran la reproducibilidad de los resultados: el más validado es el sistema denominado "corrected TIMI frame count" (cTFC)⁷⁶, es decir, la cuenta de imágenes TIMI corregida. Mide el tiempo que tarda el contraste en rellenar la arteria epicárdica en toda su longitud, empleando una serie de bifurcaciones distales que sirven como marca final: la "cola de ballena" apical de la arteria descendente anterior (DA), la última bifurcación de la arteria obtusa marginal más distal en el territorio de la circunfleja y la primera rama que sale del tronco posterolateral en el territorio de la coronaria derecha.

La diferencia en el número de imágenes entre esta última y la primera (aquella en la que el contraste ocupa al menos el 70% del ostium arterial y comienza a desplazarse anterógradamente) constituye el "TIMI frame count". Puesto que la longitud de la DA es 1.7 veces superior a la de las otras dos arterias, se aplica este factor de corrección en el caso del análisis de la DA: la diferencia absoluta dividida por 1.7 constituye el "corrected TIMI frame count". Este valor aporta información pronóstica en el grupo de pacientes con flujo TIMI 3: los valores menores de 14 imágenes presentan una tasa de mortalidad hospitalaria del 0%, frente al 2.7% del grupo con cTFC entre 14 y 40 ó al 6.4% en aquellos con

cTFC >40 imágenes ($p < 0.01$)⁷⁷. Algún estudio ha demostrado relación pronóstica del cTFC en el seno de la AP en el infarto⁷⁸.

Tanto el cTFC como el TMPG se han asociado con una mayor morbimortalidad en los pacientes tratados con reperfusión tras un infarto, aunque su relación con el remodelado no ha sido convenientemente estudiada⁸⁰.

PREDICTORES DE MAL PRONÓSTICO EN LA ANGIOPLASTIA PRIMARIA

La causa más frecuente de muerte hospitalaria en los pacientes con SCACEST es el shock cardiogénico⁸¹⁻⁸⁵. La incidencia de complicaciones mecánicas como causa de muerte en el SCACEST tratado con AP es muy variable en función de las series⁸⁶⁻⁹⁰. Otras complicaciones posibles son el reinfarto y las hemorragias mayores, que ocurren en el 5% y el 7% de los casos, respectivamente.

La rápida restauración del flujo en la arteria del infarto es esencial para la reducción del área de necrosis miocárdica y de la mortalidad en pacientes con un SCACEST⁹¹. Las ventajas clínicas de la reperfusión se correlacionan con la restauración precoz del flujo coronario epicárdico normal o TIMI grado 3⁹².

Un flujo TIMI<2 se asocia a un incremento de la incidencia de eventos cardíacos mayores no sólo intrahospitalarios, sino también a largo plazo. En la serie de Mehta⁹³ et al., la incidencia de eventos intrahospitalarios en el grupo con TIMI<2 fue del 20% frente al 5.6% en el grupo con flujo TIMI 3 ($p<0.01$), y la incidencia de eventos a un año fue 37% frente al 20%, respectivamente ($p<0.01$).

Una complicación importante que puede ocurrir es el fenómeno de "no reflow" que se define como una reducción del flujo coronario anterógrado, a pesar de la evidencia de la permeabilidad del vaso y de la ausencia de disección, espasmo o embolización distal. Refleja disfunción microvascular y es un predictor de peor evolución clínica⁹⁴.

La incidencia de "no reflow" en la AP es del 12-25% y, en su fisiopatología, pueden estar implicados varios factores⁹⁵ como la embolización distal de la placa o el trombo, el daño microvascular, la necrosis y el aturdimiento miocárdico y lesiones de reperfusión, resultado de la producción de radicales libres de oxígeno y

de la liberación de factores activos de la placa disecada con efecto alfa-adrenérgico, mediando en la vasoconstricción arteriolar.

Investigaciones recientes tratan de identificar variables predictoras de flujo TIMI <2 y del fenómeno de "no reflow". En la serie de Zwolle, de 1683 pacientes tratados con AP, el 6.9% de los casos fueron fallidos y este fracaso se asoció a la HTA, a la DM, al grado de Killip>1, a la enfermedad multivaso, al flujo TIMI 0-1 al inicio del procedimiento, y a la oclusión de la arteria descendente anterior.

Un subanálisis de los ensayos PAMI mostró como factores de riesgo relacionados con una reperfusión subóptima la edad>70 años, la DM, un tiempo prolongado previo a la reperfusión, un flujo inicial TIMI 0-1 y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo<50%.

La edad avanzada se asocia a un mayor mortalidad en el SCACEST, independientemente de la terapia que se aplique⁹⁶. Además, la mortalidad del ICP también aumenta de forma exponencial con la edad⁹⁷. La causa de este aumento en la mortalidad es multifactorial: mayor comorbilidad, mayor extensión y severidad de la enfermedad coronaria, mayor disfunción ventricular izquierda, mayor retraso en el diagnóstico, menor éxito tras el procedimiento y mayor número de complicaciones del infarto (sangrado, ictus, insuficiencia renal, complicaciones mecánicas, etc)^{96,98}.

Pero la edad no influye negativamente sobre el beneficio de la AP frente a la trombolisis, siendo la AP más eficaz en todos los grupos de edad, incluidos los ancianos. En un estudio aleatorizado que comparó la AP y la trombolisis en pacientes>75 años, hubo una reducción de muerte, de reinfarto o de ictus a los 30 días (9% vs 29%, p=0.01), siendo también significativa la reducción en la mortalidad al año (11% vs 29%, p=0.03)⁹⁸.

La mortalidad del SCACEST tratado con AP es el doble en los diabéticos que en los no diabéticos. Pero, al igual que ocurre con la edad, hay que tener en cuenta que los diabéticos con SCACEST también tienen una mortalidad mayor cuando son tratados con trombolisis y que la AP es más eficaz que la trombolisis, tanto en los diabéticos como en los no diabéticos⁹⁹.

El peor pronóstico del SCACEST en diabéticos es debido a una mayor comorbilidad, mayor extensión de la enfermedad aterosclerótica, mayor retraso en el diagnóstico y una peor perfusión microvascular¹⁰⁰⁻¹⁰². Esta disfunción microvascular podría deberse a que la diabetes se asocia con un estado inflamatorio y protrombótico que provoca acumulación de leucocitos, agregados plaquetarios y microtrombos en los capilares. Asimismo, existe un aumento del tono vascular debido a disfunción endotelial y de la fibra muscular lisa, en relación con una menor disponibilidad de óxido nítrico y un aumento en la liberación de endotelina¹⁰³.

También se relaciona con un peor pronóstico en la AP la presencia de insuficiencia cardíaca (clase Killip >1) al inicio del procedimiento. De Luca estudió 1548 pacientes con SCACEST tratados con AP, encontrando una mayor prevalencia de embolización distal en pacientes con clase Killip avanzada. También demostró una asociación entre la clase Killip y el éxito angiográfico, el "myocardial blush", el tamaño del infarto, la FE del ventrículo izquierdo y la mortalidad al año¹⁰⁴.

Aunque aparentemente menos importante que con la fibrinólisis, también existe relación entre el tiempo de evolución de los síntomas y la supervivencia en la AP (esto parece condicionado por la extensión del infarto y la disfunción microvascular). En un estudio de 64 pacientes con SCACEST tratados con AP se realizó resonancia magnética nuclear. En todos ellos se obtuvo un flujo TIMI 3 tras el ICP. Se encontró necrosis transmural en el 65% y disfunción microvascular en el 32%, y ambas se relacionaron con el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta

la apertura de la arteria¹⁰⁵.

El flujo TIMI al inicio del procedimiento también se relaciona con el pronóstico en la AP; de hecho, se ha visto que el flujo TIMI 3 antes de la AP es un predictor fuerte e independiente de supervivencia intrahospitalaria y tardía en los pacientes sometidos a esta estrategia de reperfusión.

La presencia de circulación colateral se asocia a mejor pronóstico en la AP, con menor incidencia de shock e incluso menor mortalidad. En un estudio de pacientes con SCACEST de localización anterior sometidos a AP, los que tenían circulación colateral tuvieron menor mortalidad hospitalaria (8 vs 23%, $p=0.01$) y menor frecuencia de shock cardiogénico (6% vs 26%, $p<0.01$)¹⁰⁶.

Los resultados de la AP son peores cuando el vaso responsable del infarto es un injerto coronario en comparación con un vaso nativo. También cuando la oclusión está en la arteria descendente anterior o ésta se localiza en el segmento más proximal del vaso. Asimismo, tienen un pronóstico especialmente desfavorable los SCACEST secundarios a la trombosis de un stent coronario. Kandzari et al.¹⁰⁷ demostraron que los índices de TMPG grado 3 y de resolución completa del ST fueron significativamente menores en los pacientes con infarto de la arteria descendente anterior. Además, esto se correlaciona con un peor pronóstico clínico, siendo la mortalidad mayor en pacientes con SCACEST anterior, con una mayor tasa de reinfarto y de revascularización del vaso tratado a un año.

La relación entre la localización del nivel de la oclusión y los resultados de la AP ha sido analizada en el estudio de Zijlstra¹⁰⁸. En él, la oclusión aguda del segmento proximal de la DA mostró una mayor mortalidad, cuando se comparó con la oclusión del segmento distal de la misma arteria. Sin embargo, cuando las arterias responsables eran la CD o la CX no se evidenció influencia significativa del nivel de la oclusión.

La presencia de enfermedad multivaso también se relaciona con un peor pronóstico en pacientes con SCACEST sometidos a AP. Además de mayor grado de insuficiencia cardíaca, este peor pronóstico también se debe probablemente a las características basales de los pacientes, a una menor tasa de éxito angiográfico, a una mayor incidencia de isquemia recurrente y mayor tasa de otras complicaciones asociadas al infarto como la insuficiencia mitral.

ENFERMEDAD CORONARIA COMO CAUSA DE INSUFICIENCIA CARDÍACA SISTÓLICA

El término insuficiencia cardíaca describe el síndrome clínico común que se origina cuando se altera el aporte de oxígeno a los tejidos con metabolismo activo a causa del funcionamiento defectuoso de la bomba cardíaca (o, raras veces, a consecuencia de trastornos extracardíacos). El síndrome se caracteriza por disnea, intolerancia al ejercicio y retención de sodio y agua que, a menudo, se manifiesta por edema.

La lesión del miocardio ventricular izquierdo suele deberse a enfermedad coronaria (por lo general infarto de miocardio), hipertensión o ambas. Estos procesos patológicos pueden ocasionar disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, disfunción diastólica o ambas.

Pese a la mejora de la supervivencia, que la terapia de reperfusión provoca a corto plazo, la enfermedad coronaria sigue siendo la principal causa de insuficiencia cardíaca sistólica. En España se producen cerca de 80.000 ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca cada año¹⁰⁹. Al igual que en otros países desarrollados, la insuficiencia cardíaca es la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años y da cuenta, aproximadamente, del 5% de todas las hospitalizaciones¹⁰⁹.

La insuficiencia cardíaca es un trastorno progresivo y letal, aun con tratamiento adecuado, ya que alrededor del 50% de los pacientes diagnosticados de insuficiencia cardíaca han fallecido a los 5 años del diagnóstico¹⁰⁹. La enfermedad coronaria es la principal causa de insuficiencia cardíaca sistólica¹¹⁰ y se postula que uno de los principales determinantes del aumento de la incidencia de insuficiencia cardíaca es la referida mejoría pronóstica inicial del infarto^{110,111}, de forma que, los pacientes que sufren infarto sobreviven más a corto plazo

gracias a la reperfusión, pero acaban falleciendo a largo plazo por insuficiencia cardíaca sistólica. Así, la aparición de insuficiencia cardíaca tardía postinfarto constituye un problema de gran importancia en salud pública.

En la población general mayor de 40 años, aproximadamente el 1% presenta insuficiencia cardíaca. La prevalencia de esta enfermedad se dobla con cada década de edad y se sitúa alrededor del 10% en los mayores de 70 años. La prevalencia de insuficiencia cardíaca está aumentando en las últimas décadas en los países desarrollados. Esto se debe, probablemente, a varias razones. En primer lugar, por el aumento del número de personas ancianas, en las que es más frecuente. En segundo lugar, por la mayor supervivencia de los enfermos con infarto de miocardio y de los hipertensos (las dos principales causas de insuficiencia cardíaca), debido a la mejora de los tratamientos y de los cuidados generales que reciben estos enfermos.

Los términos disfunción sistólica y diastólica se utilizan para describir si la alteración principal del miocardio es la incapacidad del ventrículo para contraerse y expulsar sangre o para relajarse y llenarse normalmente, respectivamente (aunque en realidad estas dos anomalías a menudo se presentan de forma simultánea).

La disfunción sistólica es el resultado del menor acortamiento de los sarcómeros, lo cual es consecuencia de la disminución global o regional de la contractilidad o del aumento muy importante de la resistencia para la expulsión de la sangre por el ventrículo izquierdo. El aumento de la precarga compensa a corto plazo la reducción de la contractilidad o el aumento de la resistencia. Sin embargo, la compensación prolongada por lo general incluye la hipertrofia miocárdica, que se debe a la aposición de nuevos sarcómeros que aumentan la anchura (concéntrica) o la longitud (excéntrica) de los miocitos¹¹². El remodelado también contribuye al menor acortamiento del sarcómero.

Todos estos factores, que disminuyen el acortamiento de las fibras, también reducen la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. El llenado rápido durante la diástole se ve facilitado por la relajación activa del ventrículo, que precisa energía. La relajación ventricular también depende de la masa miocárdica, del contenido de colágeno y de las fuerzas extrínsecas. El dato distintivo de la insuficiencia cardíaca diastólica mediante una eco-doppler, sería la demostración mediante parámetros cuantificables de datos indirectos de elevación de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo en presencia de una fracción de eyección conservada.

REMODELADO VENTRICULAR IZQUIERDO TRAS INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

El elemento fisiopatológico clave en el desarrollo de la insuficiencia cardiaca tras un IAMCEST es el remodelado ventricular. El término remodelado hace referencia a los cambios en la geometría, el volumen y la función del ventrículo izquierdo, que aparecen, tanto en la región infartada, como en la no infartada después del episodio agudo. Limitar la extensión de la necrosis miocárdica mediante una reperfusión eficaz y precoz disminuye el remodelado y la disfunción del ventrículo.

Muy pocos estudios han analizado la prevalencia de remodelado tras terapia de reperfusión con AP. Sheiban et al.¹¹³, en una población de 108 pacientes sometidos a AP, no objetivan aumento de volumen telediastólico ni disminución de la fracción de eyección (FE), incluso en el subgrupo de pacientes en los que la angioplastia fue realizada después de más de 4 horas tras el inicio del dolor. Por el contrario, Bolognese et al.¹¹⁴ en 284 pacientes tratados con ACTP primaria, objetivan remodelado, definido como un incremento $\geq 20\%$ del volumen telediastólico, en un 30% de los pacientes.

La diferencia tan marcada entre estas 2 series es difícil de explicar. Del análisis de las características basales de ambas series, destaca que, en el estudio de Bolognese¹¹⁴, un 9,9% de pacientes habían sufrido un infarto previo y, en un 67%, el infarto agudo era anterior, frente a un 0% y un 56% en el estudio de Sheiban¹¹³. Sin embargo, la FE basal fue similar en ambas series (40%).

Otro hallazgo dispar fue que el pico de creatincinasa se correlacionó con la dilatación ventricular en la serie de Bolognese¹¹⁴, mientras que en la de Sheiban no mostró relación con el grado de función ventricular¹¹³.

La no demostrada hipótesis de la arteria abierta postula que, una vez producida la necrosis, es beneficioso mantener abierto el vaso responsable del infarto para mejorar la cicatrización y la curación del área infartada y de esta forma reducir el remodelado¹¹⁵. Sin embargo, esta especulación no se sostiene en el caso del estudio de Bolognese et al.¹¹⁴, donde, pese a permanecer abierta la arteria, casi un tercio de pacientes remodelaron. Como explicación a este hecho puede estar la afectación de la microcirculación, es decir, no es suficiente con restaurar el flujo coronario epicárdico, sino que la reperfusión debe también conseguir una adecuada perfusión miocárdica.

En series amplias de pacientes con infarto tratados con AP, se ha comunicado que el fenómeno de "no reflow" se produce en un 1,3% de los casos¹¹⁶. Sin embargo, con técnicas más sensibles como la ecocardiografía miocárdica con contraste o la resonancia magnética cardiaca con gadolinio-DPTA, el daño microvascular tras una AP puede ocurrir en alrededor de un 50% de los pacientes^{117,118}.

La presencia de daño microvascular, identificado por estas técnicas, se relaciona con el desarrollo de remodelado y de eventos cardíacos¹¹⁸. En este sentido, un estudio reciente publicado por Araszkievicz et al.¹¹⁹, que incluía a 92 pacientes con infarto anterior sometidos a AP, encontraba que aquellos pacientes que manifestaban una peor perfusión miocárdica (grados TMPG 0 y 1) presentaban, más frecuentemente, remodelado ventricular a los 6 meses de seguimiento, con respecto a aquellos con grados TMPG 2 y 3 (28.1% vs 10%, p=0.029). Además, esto se correlacionaba con eventos clínicos en el seguimiento.

Los mecanismos por los que se produce el remodelado tras un infarto son complejos y no aclarados. Se sabe que este proceso patológico se asocia a cambios en las propiedades diastólicas del ventrículo, como la relajación y la distensibilidad, secundarios a la formación de la escara y a la hipertrofia

compensadora del músculo no infartado¹²⁰.

La ecocardiografía es hoy la técnica de elección para valorar la función diastólica. Se ha demostrado que un tiempo de desaceleración del llenado mitral precoz acortado es predictor de dilatación ventricular tras un infarto¹²¹. Sin embargo, esta variable depende de las condiciones de carga del ventrículo.

La aparición del Doppler tisular ha permitido definir otras variables que son independientes de la carga ventricular. Entre ellas, la velocidad diastólica precoz del anillo mitral (E') ha demostrado especial valor, ya que permite estimar la presión de llenado ventricular izquierda cuando se relaciona con la velocidad E del llenado mitral¹²².

La medida precoz del cociente E/E' en pacientes infartados una vez revascularizados, se ha mostrado útil para predecir eventos adversos tanto en la fase hospitalaria como a medio plazo tras el alta¹²³. Puede que la medida de este cociente E/E' alterado sea un marcador precoz de remodelado, pero ello no ha sido estudiado en una población amplia de pacientes infartados revascularizados.

Recientemente un estudio con 90 pacientes sometidos a AP obtuvo una prevalencia del 24% de remodelado ventricular a los 6 meses y, como único predictor del desarrollo de remodelado, objetivaron el tamaño del infarto expresado como el índice de motilidad parietal ≥ 1.5 ¹²⁴. No se encontró ningún otro predictor ecocardiográfico ni clínico de remodelado.

JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

La AP es, hoy día, el estándar del tratamiento de reperfusión en el SCACEST. Diversos cambios organizativos en nuestro sistema sanitario están posibilitando una mayor difusión de esta modalidad de tratamiento. Gracias a la mayor aplicación y a la mejora en la terapia de reperfusión, la mortalidad del SCACEST a corto plazo ha disminuido. Sin embargo, la insuficiencia cardiaca postinfarto sigue suponiendo un grave problema.

El mecanismo fisiopatológico de esta insuficiencia cardiaca es el remodelado, definido como un incremento $\geq 20\%$ del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo. Existen pocos estudios, y los que hay son contradictorios, que nos indiquen la frecuencia con que se presenta remodelado tras el tratamiento del infarto con angioplastia. Por tanto, es necesario disponer de trabajos donde se aclare esta cuestión, dado que el desarrollo de remodelado tras un infarto multiplica casi por 3 la mortalidad global a los 5 años (14% vs 5%)¹²⁵, y si el aumento de volumen ventricular se acompaña de insuficiencia cardiaca la mortalidad aumenta hasta 10 veces¹²⁵.

Tampoco está aclarado qué variables clínicas y angiográficas exponen al paciente infartado sometido a AP a un mayor riesgo de remodelado. Casi ningún estudio ha encontrado predictores clínicos de remodelado y además existen datos contradictorios al respecto. Así, la serie de Mahara¹²⁶, con 102 pacientes con infarto anterior sometido a AP encontró asociación entre la edad y el desarrollo de remodelado ventricular. Sin embargo, más recientemente, un estudio con 266 pacientes de similares características no encontró asociación entre la edad y el desarrollo de remodelado ventricular, aunque las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca fueron más frecuentes entre los pacientes mayores¹²⁷.

Algunas de las pocas series disponibles indican que el remodelado se produce pese a permanecer abierta la arteria del infarto¹⁰⁹. Se cree que el daño microvascular puede ser responsable de este hecho.

La resonancia magnética con gadolinio-DPTA y la ecocardiografía miocárdica con contraste son técnicas que miden la microvasculatura^{117,118}, pero debido a su escasa disponibilidad se utilizan en el ámbito de la investigación y no en la práctica clínica. La misma coronariografía post-AP nos brinda una ocasión excepcional para valorar el daño microvascular a través de parámetros cuantitativos o semicuantitativos que valoren el flujo arterial (grados de flujo TIMI) y la perfusión miocárdica mediante los grados de perfusión miocárdica TIMI (TMPG) o la cuenta de imágenes TIMI corregida (cTFC). Estos parámetros se han relacionado con mayor tasa de eventos cardíacos pero si el mecanismo de esta mayor morbimortalidad es o no consecuencia de su influencia en el remodelado no ha sido bien estudiado.

El ecocardiograma es una técnica indispensable en la valoración del paciente infartado. Además de la valoración de la función sistólica, la función diastólica, muchas veces olvidada, parece ser tan importante en el pronóstico de estos pacientes como la primera¹²⁸. Los nuevos índices de disfunción diastólica, como el Doppler tisular del anillo mitral, permiten disponer de una medida independiente de la precarga para la valoración de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo¹²⁹. Ningún estudio ha valorado, en una serie amplia de pacientes infartados y revascularizados, el valor que esta medición del doppler tisular puede tener como predictor de remodelado.

OBJETIVOS

1. Conocer la prevalencia con la que se produce remodelado ventricular en los pacientes con infarto sometidos a angioplastia primaria tras seis meses del episodio agudo.
2. Identificar predictores clínicos, bioquímicos, ecocardiográficos y angiográficos de remodelado.
3. Determinar el papel causal que el daño de la microcirculación, medido a través de variables angiográficas, posee en el remodelado.
4. Evaluar el valor pronóstico del estudio de la función diastólica mediante ecocardiografía en la predicción del remodelado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

El Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Virgen del Rocío posee un programa de AP que funciona 24 horas los 365 días del año, de forma que es el método rutinario de reperfusión para todos los infartos con elevación del ST. La cobertura incluye a todos los pacientes ingresados a través de Urgencias, a los que son transportados directamente por el 061 desde su área de influencia y a pacientes transferidos desde el Hospital San Juan de Dios en Bormujos.

Estudio observacional prospectivo realizado entre enero de 2007 y abril de 2008, incluyendo los pacientes con SCACEST tratados con AP.

Criterios de inclusión:

- Presencia de SCACEST de menos de 12 horas de evolución, que se definió cuando se cumplían los siguientes criterios: 1) dolor torácico de características isquémicas de al menos 30 minutos de duración, 2) elevación del ST de > 1 mm en al menos 2 derivaciones contiguas de las extremidades o de > 2 mm en al menos 2 derivaciones contiguas precordiales, y 3) elevación y posterior descenso de troponina T (TnT) en suero. Dado que la elevación y el descenso de TnT se desarrolla en los días posteriores al infarto, este criterio no fue exigible para la realización de AP, aunque sí para la posterior inclusión del paciente en el estudio.
- Realización de AP angiográficamente exitosa, que se definió como aquella que deja un flujo TIMI 3 y una estenosis residual $<30\%$ sobre la lesión coronaria responsable del infarto.

- Firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Imposibilidad para identificar la arteria responsable del infarto.
- Resultado subóptimo de la AP definido como un flujo TIMI menor de 2 o una estenosis residual > 30%.
- Presencia de otra enfermedad cardiaca significativa: valvulopatía, miocardiopatía, enfermedad pericárdica.
- Presencia de enfermedad no cardiaca que limitara la expectativa de vida.
- Muerte, nuevo infarto no mortal o nueva revascularización que impidieran el seguimiento del desarrollo de remodelado.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Ético de nuestro hospital.

En todos los pacientes se analizaron las siguientes variables clínicas:

- ❖ Datos demográficos y clínicos generales: edad, sexo, talla, peso, HTA, dislipemia, DM, historia familiar de cardiopatía isquémica, tabaquismo, insuficiencia renal, angina previa, clase funcional y tratamiento previo.
- ❖ Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la terapia de reperfusión (tiempo total de isquemia) y el tiempo desde el contacto médico a la apertura de la arteria (tiempo puerta-balón).

- ❖ Localización del infarto y clase Killip durante la fase aguda.
- ❖ Valor máximo de troponina T (TnT) alcanzado.
- ❖ Muerte y rehospitalizaciones por insuficiencia cardíaca a partir del sexto mes.

Cateterismo cardíaco

La AP se realizó en las 12 primeras horas del SCACEST, sin tratamiento fibrinolítico previo ni concomitante, tan pronto como fue posible, tras el diagnóstico electrocardiográfico inicial con la intención de sufrir la menor demora posible y obtener un tiempo puerta-balón menor de 90 minutos. Las variables angiográficas que se analizaron fueron las siguientes:

- Fracción de eyección medida por ventriculografía OAD (oblicua anterior derecha) 30º monoplano, volúmenes ventriculares¹³⁰, localización de la lesión culpable, flujo TIMI de la arteria relacionada con el IAM y presencia de enfermedad multivaso. Se determinaron los datos hemodinámicos basales y al final del procedimiento.
- Datos de angiografía coronaria cuantitativa digital antes y tras la AP: diámetro luminal mínimo, diámetro de referencia, estenosis porcentual, longitud de la estenosis. (Programa ACA Phillips). Se incluyeron en el análisis los pacientes con TIMI 0 inicial.
- Datos del procedimiento de AP: implante de stent directo, tipo de stent implantado, número de stents, presiones de implante, calibre y longitud. Se analizó el uso de inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa, el horario de realización de la AP (días laborales de 8:00 a 21:00 horas: horario de

oficina; de 21:00 a 8:00 horas o bien durante días no laborables: fuera del horario de oficina), la resolución de la elevación del segmento ST mayor del 70% en los primeros 60 minutos (se determinó la elevación a 20 ms del punto J en el sumatorio de las derivaciones afectadas por el infarto)¹³¹, el grado de perfusión miocárdica, la aparición del fenómeno de "no reflow" y el abordaje de otras lesiones no culpables. El grado de perfusión miocárdica (TMPG) se analizó siguiendo los criterios publicados por Gibson et al.⁷⁶. Para el análisis se clasificaron los resultados en dos grupos: microvasculatura cerrada (TMPG 0-1) y microvasculatura abierta (TMPG 2-3). Otro índice para la detección del daño microvascular fue el cTFC (cuenta de imágenes TIMI corregida). Se definió "no reflow" como la reducción aguda del flujo epicárdico (de TIMI 2 ó 3 a TIMI 0 ó 1) en ausencia de trombo, disección, espasmo o estenosis residual de alto grado en el vaso causante.

Ecocardiografía

A todos los pacientes se les realizó un estudio ecocardiográfico a los 5 días y a los 6 meses del infarto. Se consideró remodelado ventricular la presencia en el ecocardiograma realizado a los 6 meses de un incremento del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo de un 20% respecto al ecocardiograma inicial.

Los estudios fueron realizados con un ecocardiógrafo modelo Philips iE33 y guardados en formato digital DICOM para su posterior lectura e interpretación, que fue llevada a cabo por 2 cardiólogos expertos e independientes.

En cada estudio se cuantificaron las siguientes variables:

- Diámetro anteroposterior y volumen indexado de la aurícula izquierda, medido mediante Simpson biplano.

- Velocidades de las ondas E y A del llenado mitral y tiempo de desaceleración de la onda E.
- Velocidades S', E' y A' del anillo mitral septal medidas con doppler tisular pulsado.
- Velocidad de propagación del llenado mitral (Vp) medida con modo M-color.
- Cocientes E/E' y E/Vp.
- Volúmenes telediastólico (VTD), telesistólico (VTS) y fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo por el método de Simpson. A todos los pacientes se les inyectaron 1 ó 2 bolos de 0.5 ml de ecopotenciador (SonoVue®, Rovi) para mejorar la definición del borde endocavitario. Sobre estas imágenes se calcularon el VTD, VTS y FE, mediante el método Simpson biplano.
- En las secuencias con contraste se realizó el análisis de contractilidad segmentaria, según el modelo de 17 segmentos de la American Heart Association¹³², así como el índice de contractilidad segmentaria.

Determinación de NT-proBNP

Se extrajeron tres muestras en cada paciente (ingreso, al alta y a los 6 meses), las dos últimas coincidiendo con sendos estudios ecocardiográficos realizados.

Las determinaciones se realizaron en muestras de sangre periférica obtenidas por venopunción con tubos Vacuette® fabricados en plástico PET

(polietilenofteraftalato) y con activador del coágulo (micropartículas de sílice) y gel separador de 10ml. El NT-proBNP se determinó mediante Electroquimioluminiscencia en un analizador E170 de Roche Diagnostic, de acuerdo con el procedimiento recomendado por el fabricante.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresaron como porcentajes y se compararon mediante el test de la χ^2 , o el test exacto de Fisher en el caso de frecuencias esperadas fueran pequeñas. Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación estándar o como mediana seguida del percentil 25 y 75; se compararon mediante el test de la t de Student, en el caso de mostrar una distribución normal, y con test no paramétricos, en el caso contrario.

Se realizó un análisis multivariante con aquellas variables que se asociaron con remodelado, para conocer los predictores independientes del mismo. Se consideró significación estadística un valor de p inferior a 0,05. Los cálculos se realizaron aplicando el programa estadístico SPSS 16.0.

RESULTADOS

Datos clínicos y epidemiológicos

Entre enero de 2007 y abril de 2008 se realizaron en nuestro centro 222 AP a pacientes con SCACEST. De las 222, 213 (el 96%) resultaron exitosas. Se consideró intervencionismo primario exitoso aquél que conseguía una estenosis residual < 30% sobre la lesión coronaria responsable del infarto, con flujo TIMI 3.

De las 213 AP exitosas, 8 pacientes (3,7%) fallecieron durante el ingreso hospitalario y 11 pacientes no se incluyeron en el estudio por no disponer de muestras de sangre para la determinación de NT-proBNP en el momento de la ACTP. Los 194 pacientes restantes fueron dados de alta y seguidos para estudio de remodelado.

En los 6 meses transcurridos entre el alta y el segundo control ecocardiográfico, 16 pacientes no fueron incluidos por: muerte súbita (1 paciente), reinfarto (5 pacientes), reestenosis (7 pacientes) y progresión de enfermedad con revascularización (3 pacientes). Los 178 pacientes restantes fueron incluidos en el seguimiento para estudio de remodelado. De ellos, no se dispuso del segundo estudio ecocardiográfico en 14 pacientes, por pertenecer a otra área hospitalaria y, en otros 5 pacientes, porque rehusaron seguimiento.

La población final que formó parte del estudio fue de 159 pacientes. La mediana de tiempo de realización del primer estudio ecocardiográfico resultó de 5 días (percentil25(p25):2 días-percentil75(p75):8 días) y del segundo estudio de 6.5 meses (p25: 6 meses-p75: 7.5 meses).

La prevalencia del remodelado fue del 19.5%.

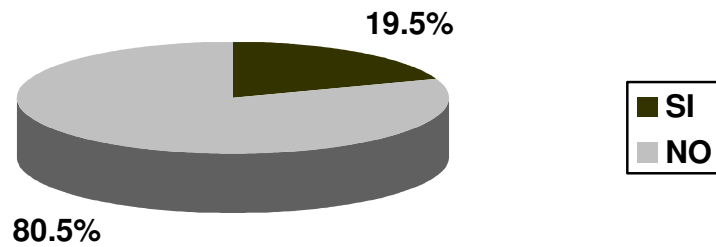


Figura 1. Prevalencia de remodelado ventricular izquierdo

Las características demográficas y clínicas de los pacientes se expresan en la tabla 1. La edad media fue de 59.51 ± 11 años, con una edad mínima de 30 años y una máxima de 83 años. El 84% eran varones y el 16% mujeres.

En cuanto a la distribución de los factores de riesgo: el 42% eran hipertensos, el 23% diabéticos, el 37% estaban diagnosticados de dislipemia y el 57% fumaban. El 11.5% tenían antecedentes familiares de cardiopatía isquémica prematura. La media del índice de masa corporal (IMC) fue 27.67 ± 4 . Un 2.7% presentaban algún grado de insuficiencia renal.

	Total	RVI	No RVI	p
EDAD años (media±DS)	59.51±11	60.65±12	58.96± 10	0.3
SEXO MASCULINO (%)	84	83	85	1.0
HTA (%)	42	48	40	0.42
DIABETES (%)	23	13	25	0.16
DISLIPEMIA (%)	37	22	42.85	0.06
TABAQUISMO (%)	57	35	63	0.004
ANTEC. FAMILIARES (%)	11.5	13	12	1.6
IMC (media±DS)	27.67±4	29.28±4	27.55±4	1.7
INSUFICIENCIA RENAL (%)	2.7	3	2.2	1.4
ACTP PREVIA (%)	4.6	3.2	5.5	1.59
TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE PREVIO (%)	15	6.5	18	1.4
ANGINA PREVIA (%)	23	22.58	24.60	1.0
PROCEDENCIA DE OTROS CENTROS (%)	26.3	19.35	27	1.6
LESIÓN CULPABLE CD (%)	54	43	55	1.0
LESIÓN CULPABLE DA (%)	35	48	31	0.001
LESIÓN CULPABLE CX (%)	11	9	14	1.0
KILLIP I (%)	89	85	91	1.6
Nº DERIVACIONES ASCENSO ST ECG (media±DS)	4.2±1.2	4.9±1.2	3.9±1.1	0.53
SUMATORIO ST ECG mm (mediana, P25,p75)	11.5 (7,15)	12(6,13)	11(7,15)	0.43

Tabla 1. Características demográficas y clínicas

Un 4.6% había sido revascularizado previamente con angioplastia coronaria percutánea y el 15% tomaba tratamiento antiagregante con aspirina antes del infarto, así como el 20.6% estatinas, el 7.5 % betabloqueantes y el 15.3% IECAs. El 23% tuvo angina en las 24 horas previas al síndrome coronario agudo. Todos se encontraban anteriormente en clase funcional I y II de la NYHA: 85% en clase I y 15% en clase II.

El 73.7% de los pacientes procedían de nuestro Hospital y el 26.3% de otros Centros Hospitalarios.

En el 35% la arteria descendente anterior fue la responsable del infarto, en el 11% la circunfleja y, en el 54%, la coronaria derecha. El 89% tuvo clase Killip I durante la fase aguda, el 7% clase II, y el 4% clases III y IV.

La media del número total de derivaciones con ascenso del segmento ST en el ECG inicial fue de 4.2 ± 1.2 , sin diferencias significativas entre el grupo que desarrolló remodelado (4.9 ± 1.2) y el que no lo presentó (3.9 ± 1.1). En relación al sumatorio del ST, la mediana se encontró en 11.5 mm, con un p25 de 7 mm y un p75 de 32 mm.

Entre estas variables, sólo encontramos diferencias estadísticamente significativas en el tabaquismo, asociándose el hecho de no ser fumador al desarrollo de remodelado. Asimismo, también se asoció con el remodelado el hecho de que la lesión culpable se localizase en la arteria descendente anterior.

Datos hemodinámicos y del procedimiento intervencionista

En la sala de Hemodinámica se registraron las presiones en aorta y ventrículo izquierdo, así como las medidas de volúmenes del ventrículo izquierdo y fracción de eyección, que resultaron:

	Total	RVI	No RVI	p
PAS mmHg (media±DS)	116.59±22.68	113.69±15.28	120.59±22.60	0.23
PAD mmHg (media±DS)	73.06±15.61	67.06±10.63	74.07±12.61	0.13
PTDVI mmHg (media±DS)	18.99 ±6.28	23.98 ±7.22	16.59 ±5.28	0.09
FE % (media±DS)	60.56±14.19	54.30±13.77	60.17±10.92	0.49
VTDVI ml (media±DS)	130.16±4.50	135.15±3.50	129.36±4.40	0.56
VTSVI ml (media±DS)	48.96±18.40	53.86±12.30	46.95±13.20	0.11

Tabla 2. Presiones en Sala de Hemodinámica y fracción de eyección por ventriculografía.

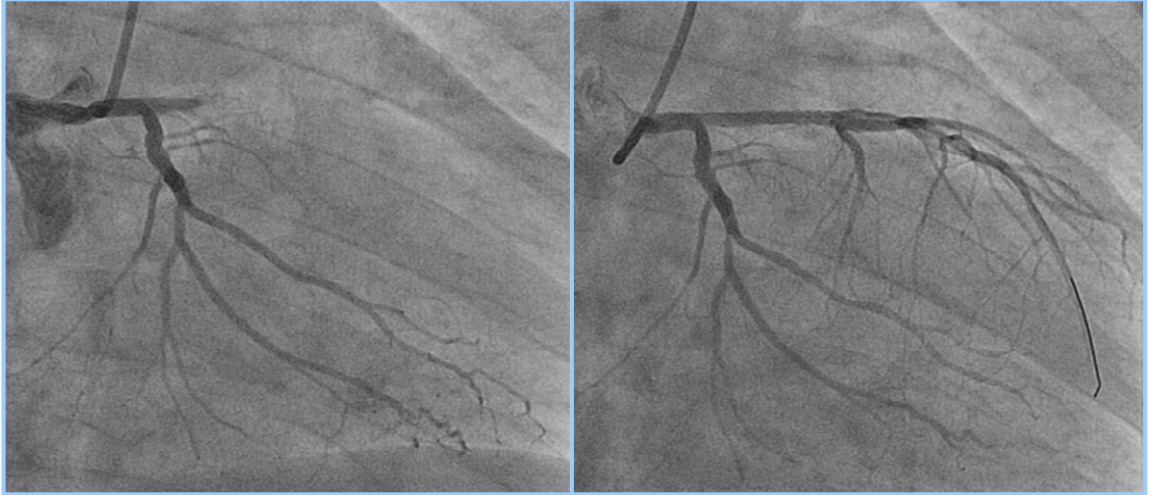


Figura 2. A la izquierda, coronariografía con oclusión trombótica completa de arteria descendente anterior proximal. A la derecha, resultado tras el paso de guía y el implante del stent.

El flujo TIMI previo a la angioplastia en la arteria relacionada con el infarto fue 0 en el 58.6%, 1 en el 5.8%, 2 en el 6.3% y 3 en el 29.3% de los pacientes, sin encontrar diferencias entre el grupo que presentó remodelado y el que no.

A continuación detallamos los datos de la angiografía coronaria cuantitativa digital, antes de la angioplastia primaria (incluye los pacientes con TIMI 0 inicial):

	Total	RVI	No RVI	p
DIÁMETRO LUMINAL MÍNIMO mm	0.83±0.21	0.73±0.56	0.95±0.31	0.13
DIÁMETRO DE REFERENCIA mm	2.75±0.69	2.74±0.29	2.77±0.38	0.76
ESTENOSIS PORCENTUAL %	71.16±16.58	77.16±9.52	69.96±16.98	0.09
LONGITUD DE LA ESTENOSIS mm	24.01±8.75	22.01±7.76	25.01±9.75	0.07

Tabla 3. Angiografía coronaria cuantitativa digital antes del intervencionismo

En la tabla 4 se resumen los datos del procedimiento intervencionista, los tiempos hasta la apertura del vaso y la duración del ingreso. El 43% de los enfermos presentaban enfermedad multivaso. Se realizó abordaje radial en el 81.8% de los casos y femoral en el resto (18.2%). Se usaron dispositivos de tromboaspiración en el 15 % de los casos.

No se realizó implante de stent en el 4.2% de los pacientes, en el 75.1% se implantó stent convencional y en el 20.6% stent farmacoactivo en la arteria responsable del infarto. En el 44% de los casos el implante de la endoprótesis fue directo sin predilatación previa.

La media del número de stents necesarios para tratar la arteria responsable resultó de 1.46±0.503, con un calibre medio de 3.19±0.42 mm y una longitud de 28.74±10.76 mm. Las presiones de implante fueron de 13.95±1.67 atmósferas. Se realizó postdilatación en el 35% de los casos.

En cuanto al uso de inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa durante el procedimiento, en el 57.6% de los casos se utilizó previamente a la llegada del paciente a la sala de Hemodinámica; en el 29.4%, se empezó la infusión en la sala; y, en el 13%, no se pautó por contraindicación o por preferencia del operador. En el 39% de los casos la angioplastia primaria se realizó fuera del horario de oficina, es decir, desde las 21:00 a las 8:00 horas o bien durante días no laborables.

	Total	RVI	No RVI	p
Enfermedad multivaso (%)	43	44	42	0.76
Abordaje radial (%)	81.8	74	84	0.06
Stent farmacoactivo (%)	20.6	21	20	0.23
Stent directo (%)	44	43	41	0.12
Nº stents arteria culpable (media ± DS)	1.46±0.503	1.39±0.7	1.49±0.8	0.65
Inhibidores IIb/IIIa (%)	87	90	88	0.33
Resolución del ST (%)	89	77	92	0.02
TMPG 0-1 (%)	9	23	6	0.02
cTFC (media±DS)	11.76±4.3	11.82±4.01	11.50±4.02	0.67
Tiempo puerta-balón min(media,p25,p75)	72(51,101)	71(50,99)	72(50,104)	0.97
Tiempo total de isquemia min(media,p25,p75)	180(120,244)	200(150,260)	160(115,230)	0.01
Estancia hospitalaria (días)	5.2	6	5	0.04

Tabla 4. Datos del procedimiento intervencionista, tiempos hasta la apertura del vaso y duración del ingreso.

En el 89% de los pacientes hubo resolución del segmento ST de más del 70% tras la apertura de la arteria epicárdica, siendo este porcentaje inferior (77%) en el grupo con remodelado ventricular con respecto al que no lo presentó (92%) $p=0.02$.

El grado de perfusión miocárdica (TMPG) se consideró 0-1 (cerrada) en el 9% de los casos y 2-3 (abierta) en el 91% restante, con un porcentaje mayor de forma significativa en el grupo con RVI. El 9.8% presentó fenómeno de "no reflow". La media de la cuenta de imágenes TIMI corregida fue de 11.76 ± 4.3 (11 ± 3.9 en la arteria descendente anterior, 10.75 ± 4.1 en la circunfleja y 12 ± 1 en la coronaria derecha).

La mediana del tiempo puerta-balón resultó de 72 minutos. En cuanto al tiempo total de isquemia, desde el inicio de los síntomas hasta la apertura del vaso, la mediana era de 180 minutos, con un p25 de 120 y un p75 de 244, encontrando diferencias significativas, siendo éste mayor en el grupo que presentó remodelado.

En el 32% de los pacientes se realizó abordaje de otras lesiones no culpables, en su mayoría en un segundo procedimiento (84%).

Sí encontramos diferencias entre ambos grupos en los días de estancia hospitalaria durante el ingreso inicial. En los pacientes que remodelaron, la mediana de días de estancia hospitalaria fue de 6 y en los que no remodelaron, de 5 días ($p=0.04$). (Figura 3).

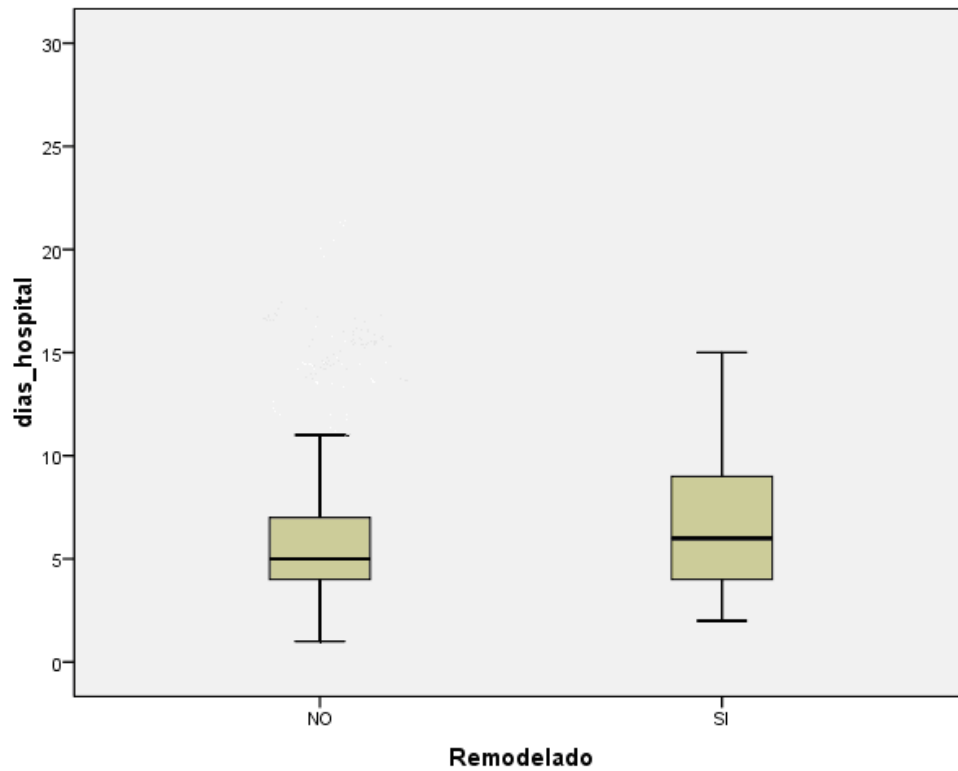


Figura 3. Días de estancia hospitalaria

En cuanto al tratamiento al alta, al 98.5% de los pacientes se les pautó aspirina, al 99.5% clopidogrel y al 98.5% estatinas. A un 94% se le indicó betabloqueantes, al 89% IECAs, al 3.8% ARA II y a un 10% diuréticos. No hubo diferencias significativas en cuanto al tratamiento al alta en ambos grupos.

Datos ecocardiográficos

	Total	RVI	No RVI	p
VTD (ml)	105.14 ± 25.23	100.39 ± 26	106.09 ± 24.34	0.08
VTS (ml)	44.86 ± 16.13	43 ± 17	48.42 ± 16.67	0.12
FE (%)	58.91 ± 11.86	54 ± 13	60.17 ± 10.92	0.002
Índice de contractilidad segmentaria	1.13±0.19	1.05±0.1	1.166±0.221	0.24
Diámetro de aurícula izquierda (mm)	35.75 ± 6.66	37 ± 4.5	35.36 ± 7.13	0.13
Volumen indexado de la aurícula izquierda (ml/m²)	53.21 ± 17.35	53 ± 18	53.28 ± 17.48	0.66
E mitral (cm/seg)	81.18 ± 18.04	80.74 ± 19	81.21 ± 17.98	0.78
A mitral (cm/seg)	77.06 ± 22.72	79.88 ± 25	76.34 ± 21.52	0.22
Tiempo de desaceleración de la onda E (ms)	193.19 ± 51.12	180.41 ± 56.4	195.47 ± 50.90	0.08
Velocidad E' del anillo mitral septal (m/seg)	6.27 ± 1.62	5.46 ± 1.61	6.40 ± 1.51	<0.001
Velocidad S' del anillo septal mitral (m/seg)	6.99 ± 1.36	6.68 ± 1.7	7.06 ± 1.01	<0.001
Velocidad A' del anillo septal mitral (cm/seg)	8.77 ± 2.62	8.17 ± 1.09	8.99 ± 1.2	0.06
Velocidad de propagación del llenado mitral (cm/seg)	46.52 ± 15.65	51.19 ± 15.7	45.58 ± 16.7	0.34
E/E'	13.98 ± 4	16.84 ± 5	13.41 ± 4	<0.001
E/Vp	1.98 ± 0.2	1.78 ± 0.22	2.01 ± 0.3	0.06

Tabla 5. Variables ecocardiográficas antes del alta.

En la tabla 5 se muestran las variables del ecocardiograma realizado antes del alta.

De entre estas variables ecocardiográficas, a los cinco días del infarto, encontramos diferencias significativas en los pacientes que remodelaron con respecto a los que no lo hicieron, en la fracción de eyección, en las velocidades E' y S' del anillo mitral septal y en el cociente E/E'.

En la tabla 6 hacemos referencia a los volúmenes telediastólico, telesistólico y a la fracción de eyección obtenidos en el ecocardiograma realizado a los 6 meses. Como vemos, en todas ellas hay diferencias significativas entre el grupo que remodeló y el que no lo hizo.

	Total	RVI	No RVI	p
VTD (ml)	107.82±29.81	133.23±31.6	101.58±26.17	0.03
VTS (ml)	45.01±15.59	68.97±20.5	39.16±10.78	0.02
FE (%)	60.50±12.25	50.03±13.2	63.09±10.71	0.01

Tabla 6. Variables ecocardiográficas a los 6 meses.

En el siguiente gráfico vemos la evolución de la fracción de eyección en todos los grupos (población total, pacientes con y sin remodelado).

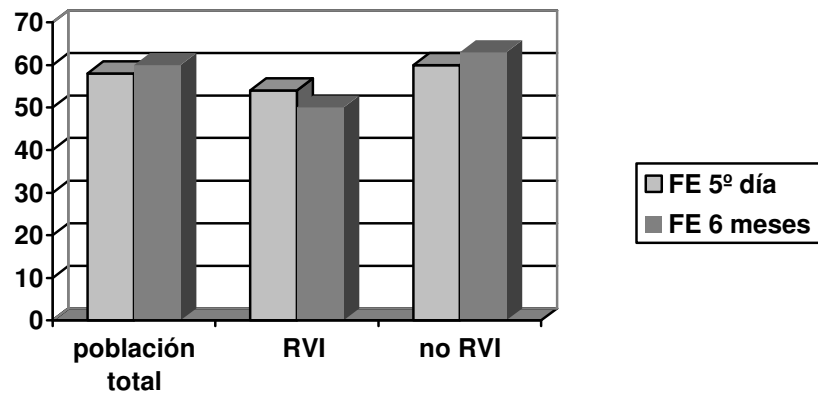


Figura 3. Comparativa de la fracción de eyección al alta y a los 6 meses.

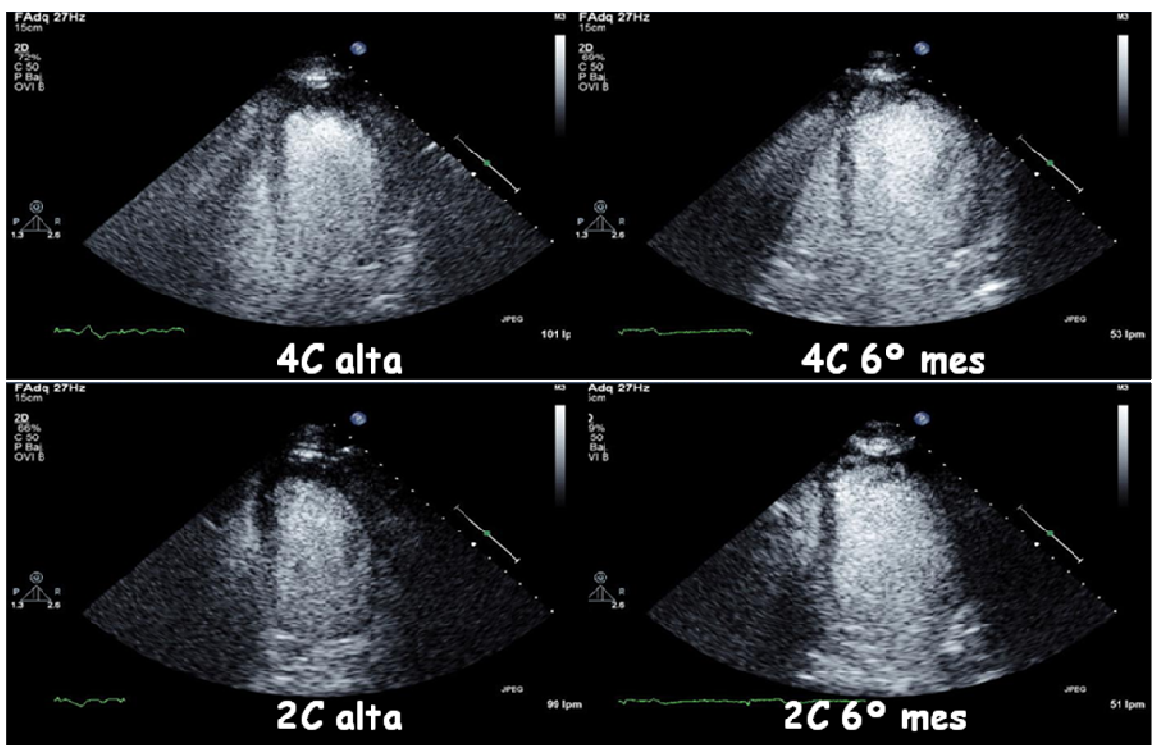


Figura 4. Imágenes de ecocardiografía de un paciente que desarrolló remodelado ventricular izquierdo (a la izquierda, imágenes al alta; a la derecha, a los 6 meses).

Variables bioquímicas

La mediana del valor máximo de troponina T alcanzada durante el ingreso fue de 3.9 ng/ml con un p25 de 1.82 y un p75 de 6.70, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que remodeló y el que no lo hizo. Cuanto mayor resultó la troponina T máxima medida en ng/ml durante el ingreso hospitalario, mayor la probabilidad de que ocurriera la dilatación ventricular. Lo mismo sucedía con las cifras de NT-proBNP al alta.

	Total	RVI	No RVI	p
Troponina T máxima ng/mL (mediana,p25,p75)	3.9(1.82,6.70)	7.61(4.1,12.1)	3.09(1.7,5.4)	<0.001
NT-proBNP pg/mL (mediana,p25,p75)	601.3(265,1265)	1021.5(260,2613)	466.8(259,1011)	0.02

Tabla 7. Variables bioquímicas

Predictores de remodelado

Como se ha ido mostrando previamente, para determinar qué variables clínicas, ecocardiográficas, angiográficas y bioquímicas podían ser predictoras del desarrollo de remodelado ventricular izquierdo, en primer lugar realizamos un análisis univariante.

Tras dicho análisis, las siguientes doce variables mostraron asociación con la presencia de remodelado: el no ser fumador, un mayor tiempo total de isquemia, la no resolución del segmento ST tras la angioplastia, una estancia hospitalaria más prolongada, niveles de troponina T máxima y de NT-proBNP al

alta mayores, una menor velocidad de las ondas S´y E´del anillo mitral, un cociente E/E´ más elevado, una fracción de eyección menor por ecocardiografía, la localización de la lesión culpable en la arteria descendente anterior y una peor microcirculación tras la angioplastia primaria medida por el TMPG.

En la tabla 8 se muestran la odds ratio (OR), el intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y la significación estadística (p) para cada una de dichas variables.

VARIABLE	OR	IC 95%	p
Fumador	0.294	0.127-0.681	0.004
Tiempo total isquemia	1.004	1.001-1.008	0.017
Resolución ST	0.244	0.074-0.807	0.021
Estancia hospitalaria	1.012	1.009-1.015	0.04
Troponina T máx	1.230	1.119-1.352	<0.001
NT-proBNP al alta	1.0002	1.00004-1.0004	0.02
S´anillo mitral	0.681	0.501-0.927	0.015
E´anillo mitral	0.552	0.406-0.750	<0.001
Cociente E/E´	1.148	1.064-1.238	<0.001
Fracción de eyección	0.947	0.914-0.981	0.002
Lesión culpable DA	4.045	1.757-9.315	0.001
TMPG	0.229	0.062-0.840	0.026

Tabla 8. Variables significativas en el análisis univariante

El tabaco resultó ser un factor protector para el desarrollo del remodelado ($OR < 1$) o, lo que es lo mismo, el no fumador tuvo un riesgo mayor de desarrollarlo.

En relación al tiempo total de isquemia (desde el inicio de los síntomas a la apertura de la arteria), cuanto mayor fue éste, mayor la probabilidad de remodelar el ventrículo.

La no resolución del ST también se asoció al remodelado, de manera que los pacientes sin resolución tenían más riesgo de desarrollarlo.

En los pacientes que tuvieron una estancia hospitalaria más prolongada, el riesgo de desarrollar remodelado ventricular fue mayor.

Cuanto mayor resultó la troponina T máxima medida en ng/ml durante el ingreso hospitalario, mayor la probabilidad de que ocurriera la dilatación ventricular. Lo mismo sucedía con las cifras de NT-proBNP al alta.

Cuando la arteria responsable del infarto era la descendente anterior, el porcentaje de aumento del volumen telediastólico era mayor.

Aquellos pacientes que presentaban una peor perfusión miocárdica (grados TMPG 0 y 1) presentaban más frecuentemente remodelado, que los que presentaban microvasculatura abierta (TMPG 3 y 4).

En cuanto a las variables ecocardiográficas, unas velocidades S' y E' bajas en el anillo mitral septal se asociaron a remodelado, así como una fracción de eyección baja en el ecocardiograma del ingreso tras la realización de la angioplastia primaria.

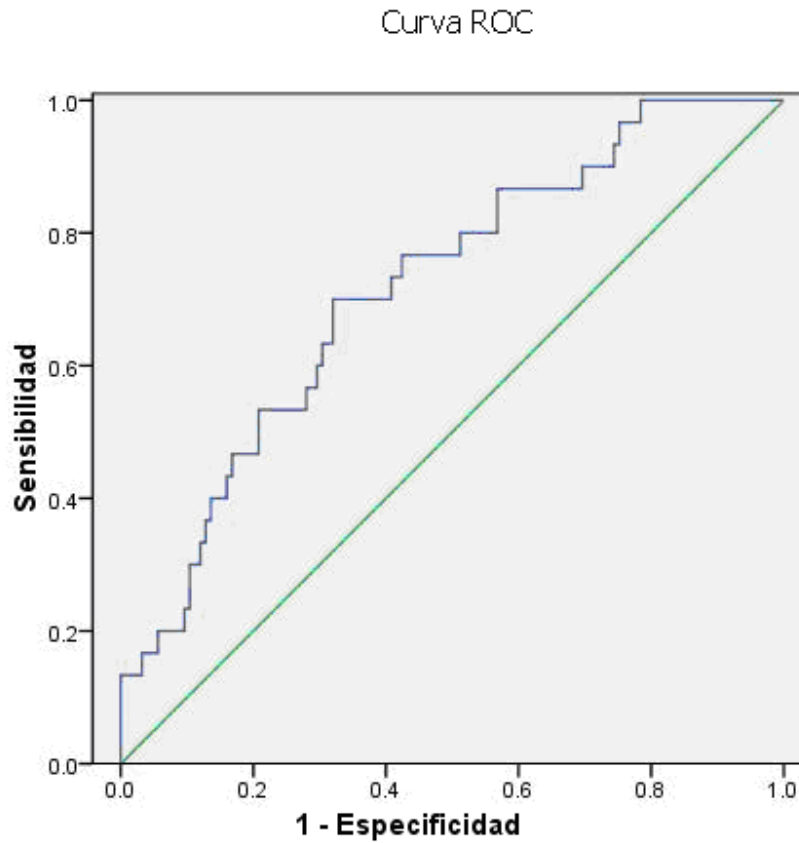
La disfunción diastólica cuantificada mediante el cociente E/E' precozmente tras la revascularización, también mostró asociación con el aumento del volumen ventricular izquierdo en el seguimiento.

En un análisis de regresión logística multivariante resultaron predictores independientes de remodelado: el no ser fumador (OR del tabaquismo:0,243 [IC 95%: 0,073-0,809]), la troponina T máxima (OR:1,239 [IC 95%: 1,100-1,396]), un cociente E/E' elevado (OR: 1,148 [IC 95%: 1,042-1,266]) y la localización de la lesión culpable en la DA (OR: 6,431 [IC 95%: 1,976-20,924]). (R cuadrado de Cox y Snell 0.311)(Tabla 9).

VARIABLE	OR	IC 95%	p
Fumador	0.243	0.073-0.809	0.021
Troponina T máxima	1.239	1.100-1.396	<0.001
Cociente E/E'	1.148	1.042-1.266	0.005
Lesión culpable DA	6.431	1.976-20.924	0.002

Tabla 9. Variables significativas en el análisis multivariante.

A continuación, mostramos la curva ROC con la sensibilidad y especificidad de la variable disfunción diastólica cuantificada con el cociente E/E' (Figura 5).



Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: E/E'

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
.717	.050	.000	.618	.815

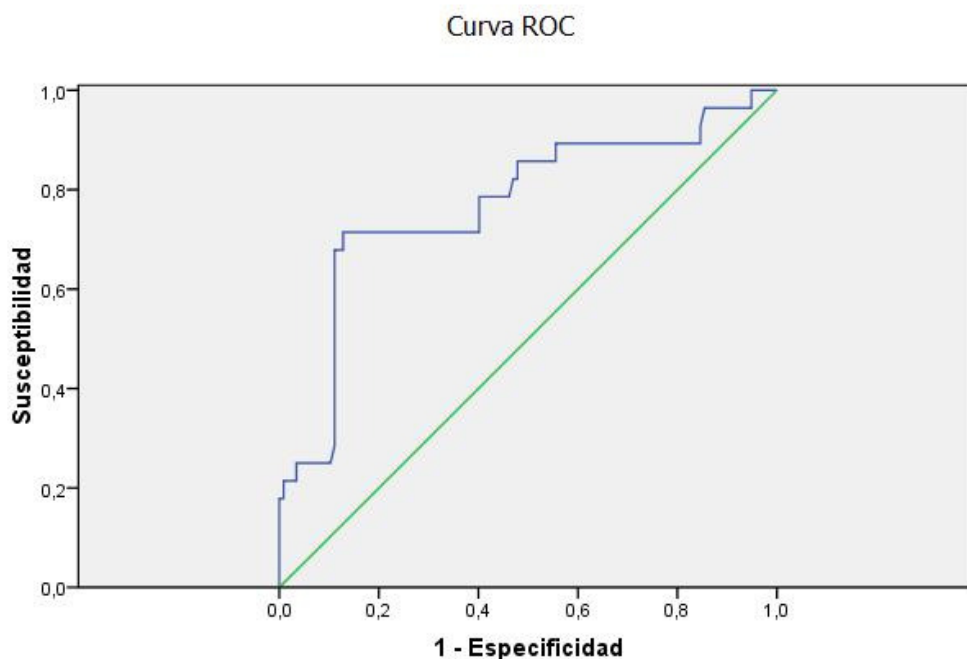
a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Figura 5.

Con un punto de corte de 13.8 esta variable tiene una sensibilidad del 70% y una especificidad del 68% para discriminar el desarrollo de remodelado ventricular izquierdo. Es decir, que si este cociente es \geq de 13.8 el paciente tendrá más riesgo de desarrollar remodelado (OR: 3.568; IC 95%: 1.563-8.143; $p=0.003$).

También calculamos la curva ROC con la sensibilidad y especificidad de la variable troponina T máxima (Figura 6). Con un punto de corte de 7.14, esta variable tiene una sensibilidad del 70% y una especificidad del 90% para discriminar el desarrollo de remodelado ventricular izquierdo. Es decir, que si la troponina es \geq de 7.14 el paciente tendrá más riesgo de desarrollar remodelado (OR: 1.239; IC 95%: 1.100-1.396; $p<0.001$).



Área bajo la curva

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,770	,055	,000	,661	,878

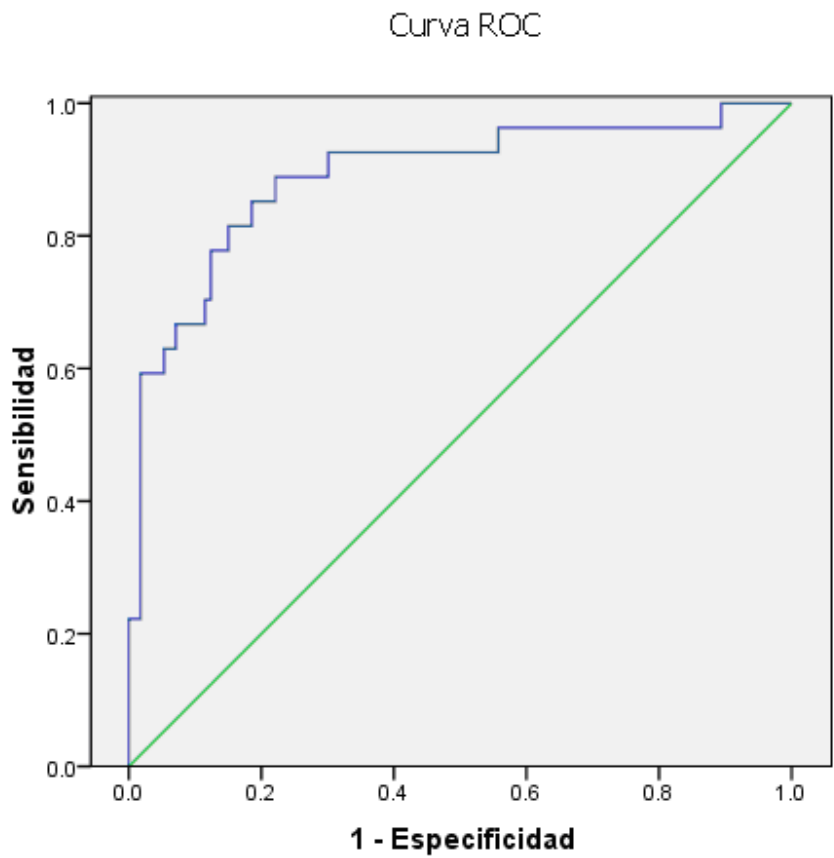
La variable (o variables) de resultado de contraste: TnT_max tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Los estadísticos pueden estar sesgados .

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Figura 6.

Con las cuatro variables predictoras independientes del desarrollo de remodelado calculamos una curva ROC (Figura 7) que tiene un área bajo la curva de 0.89, $p < 0.001$ (IC del 95% 0.812-0.968), se podría decir que es un modelo discriminante para predecir remodelado.



Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Probabilidad pronosticada

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
.890	.040	<0.001	.812	.968

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Figura 7.

Evolución clínica en seguimiento

Se analizó la mortalidad y los reingresos por insuficiencia cardíaca a partir de los 6 meses, una vez definidos los pacientes que habían presentado remodelado y los que no lo hicieron. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 21 meses, con un mínimo de 7 y un máximo de 27 meses. (Figura 8).

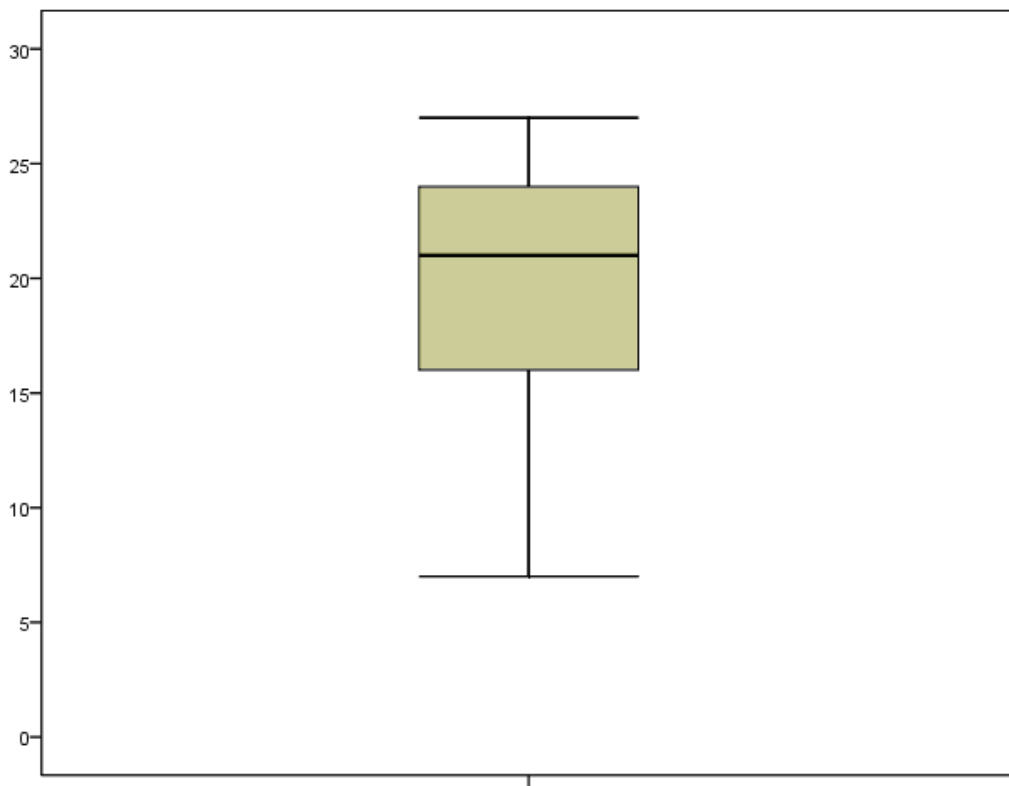


Figura 8. Tiempo de seguimiento a largo plazo (meses)

En este seguimiento a largo plazo la mortalidad fue del 3.7%, sin encontrar diferencias significativas entre el grupo que remodeló y el que no lo hizo.

En cuanto a los reingresos por insuficiencia cardíaca, éstos tuvieron lugar en el 6.9% de los pacientes que remodelaron, en relación al 4.1% de los pacientes que no lo hicieron, resultando esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.02$). (Figura 9).

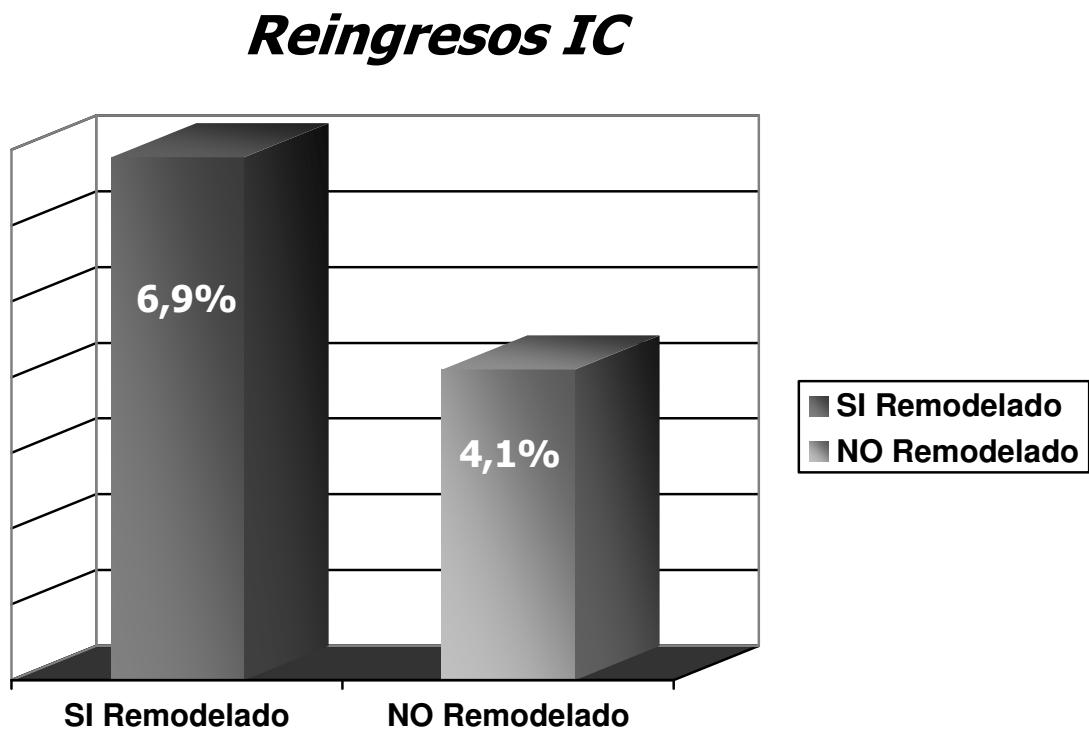


Figura 9.

Si tenemos en cuenta el endpoint combinado (mortalidad más reingresos por insuficiencia cardíaca), aproximadamente el 89% de los pacientes estaban libres de eventos en este seguimiento, sin encontrar actualmente diferencias significativas entre los que remodelaron con respecto a los que no lo hicieron.

Esto probablemente se deba al tamaño de la muestra (necesitaríamos al menos 125 pacientes que remodelaran para ver diferencias en cuanto a los eventos, figura 10) y a la necesidad de un seguimiento a más largo plazo para encontrar diferencias, sobre todo, en mortalidad.

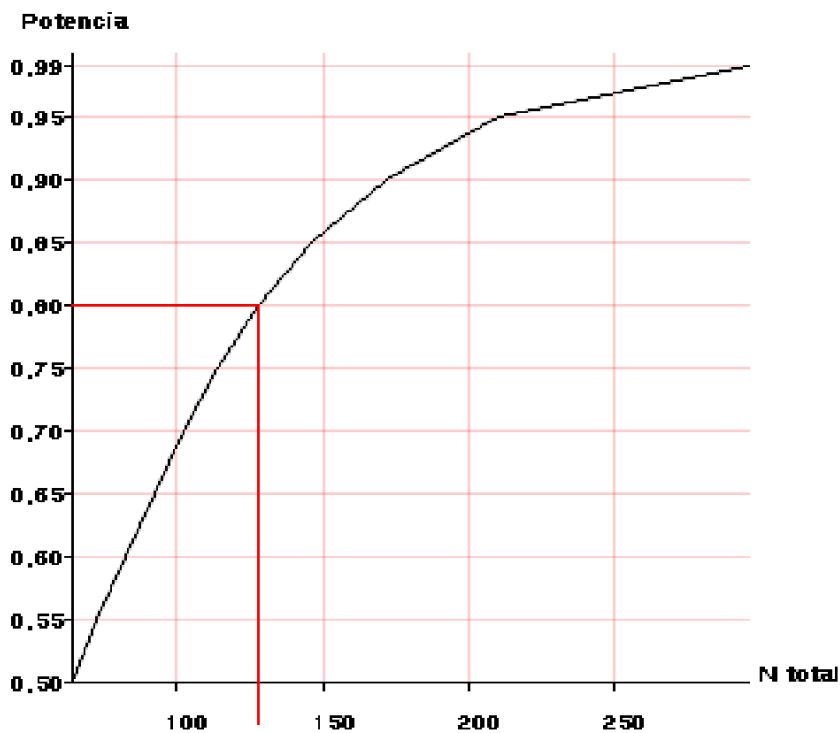


Figura 10.

DISCUSIÓN

Este estudio pone de manifiesto que del total de pacientes que sufren un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, casi una quinta parte, el 19.5%, va a sufrir un remodelado ventricular izquierdo, a pesar de la mejor estrategia de reperfusión de la que actualmente disponemos.

Como predictores independientes del desarrollo de esta dilatación ventricular encontramos el valor de la troponina T máxima durante el ingreso, así como del cociente E/E' y la localización de la lesión culpable en la arteria descendente anterior, teniendo el tabaco un efecto protector.

Una peor perfusión miocárdica se asocia con mayor frecuencia a remodelado, aunque la microvasculatura cerrada no ha resultado predictor independiente en el análisis multivariante.

PREVALENCIA DE REMODELADO VENTRICULAR IZQUIERDO TRAS INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Muy pocos estudios han analizado la prevalencia de remodelado tras la terapia de reperfusión con AP, y los que hay son contradictorios. Como se ha comentado previamente, Sheiban et al.¹¹³, no observan aumento del volumen telediastólico ni disminución de la fracción de eyección. Por el contrario, Bolognese et al.¹¹⁴, comunican una prevalencia de remodelado del 30% en su serie. Esta diferencia tan marcada es difícil de explicar.

El conocimiento de la frecuencia con que se produce la dilatación ventricular, tras el infarto tratado con la mejor estrategia de reperfusión, resulta de gran importancia, dado que el desarrollo de remodelado tras un infarto multiplica casi por 3 la mortalidad global a los 5 años (14% vs 5%)¹²⁵, y si además se acompaña de insuficiencia cardiaca, la mortalidad aumenta hasta 10 veces¹²⁵.

Nuestra prevalencia (19.5%) resulta similar a la obtenida por Loboz-Grudzien y cols¹²⁴ en una serie pequeña de 88 pacientes con infarto, sometidos a angioplastia primaria con un 24% de remodelado.

En un estudio de 266 pacientes con infarto anterior¹³³, el 83% fueron sometidos a terapia de reperfusión (29% AP y 54% trombolisis). Se analizó el desarrollo de remodelado ventricular teniendo en cuenta que eran pacientes que en su mayoría tomaban tratamientos como los betabloqueantes o los IECAs, que han demostrado reducir la incidencia de remodelado¹⁴⁸. Aún así, y a pesar de la terapia de reperfusión, el 31% de los pacientes desarrolló remodelado ventricular.

En nuestro trabajo, como se ha expuesto con anterioridad, el 94% de los pacientes estaban tratados con betabloqueantes, el 89% con IECAs y un 3.8% con ARA II. Además, todos fueron sometidos a intervencionismo percutáneo dentro de

las 12 horas siguientes al inicio del dolor. Todo esto puede explicar la reducción en la prevalencia de remodelado ventricular con respecto a otras series.

Otro factor interesante es que el 87 % de los pacientes en nuestra serie se sometieron a tratamiento con abciximab durante el intervencionismo. Un estudio demostró que el uso de este inhibidor de la glicoproteína IIb-IIIa mejoraba la perfusión miocárdica y esto se traducía en una reducción en la incidencia de remodelado ventricular a los 6 meses con respecto al grupo control (7% versus 30%)¹⁴⁹.

Y aún así, con la mejor estrategia de reperfusión, con aceptables tiempos puerta-balón y con un tratamiento farmacológico óptimo, uno de cada cinco pacientes de nuestro trabajo remodela, con las implicaciones pronósticas que esto puede conllevar a medio-largo plazo.

**PREDICTORES DE REMODELADO VENTRICULAR IZQUIERDO
TRAS INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO
TRATADO CON ANGIOPLASTIA PRIMARIA**

Como ya expusimos, no está claro qué variables clínicas exponen al paciente infartado sometido a ACTP primaria a un mayor riesgo de remodelado, existiendo datos contradictorios al respecto. Estas pueden ser útiles para el clínico, ya que habrá que tenerlas en cuenta por las implicaciones futuras que el desarrollo de la dilatación ventricular puede tener para el paciente en el seguimiento.

En el análisis univariado se asociaron, con el desarrollo de remodelado, el no ser fumador, el tiempo total de isquemia, la no resolución del segmento ST tras la angioplastia, una estancia hospitalaria más prolongada, la troponina T máxima, el NT-proBNP al alta, las velocidades S' y E' del anillo mitral, el cociente E/E', la fracción de eyección, la localización de la lesión culpable en la arteria descendente anterior y una peor microcirculación tras la angioplastia primaria medida por el TMPG.

MICROCIRCULACIÓN

Aunque no ha resultado predictor independiente, nos detendremos a analizar la asociación entre la microcirculación y el desarrollo de remodelado ventricular.

Los pacientes con una peor perfusión miocárdica (grados TMPG 0 y 1) presentan con mayor frecuencia remodelado que los que tienen microvasculatura abierta (TMPG 3 y 4).

Tras un infarto, el rápido restablecimiento del flujo miocárdico es el objetivo fundamental del tratamiento, ya que, en gran medida, de ello depende la recuperación funcional y el pronóstico a corto y medio plazo.

En algunos pacientes, a pesar de una correcta apertura arterial, no se consigue una adecuada perfusión del tejido miocárdico. Este fenómeno, conocido como "no reflow", se relaciona con la falta de recuperación funcional de la zona dañada.

La resonancia magnética con gadolinio-DPTA y la ecocardiografía miocárdica con contraste son técnicas que miden la microvasculatura^{117,118}, pero, debido a su escasa disponibilidad, en nuestro estudio hemos utilizado la coronariografía post-AP para valorar el daño microvascular a través de parámetros cuantitativos (cTFC: cuenta de imágenes TIMI corregida) y semicuantitativos (TMPG: grado de perfusión miocárdica). Estas mediciones fueron realizadas de forma independiente por dos operadores expertos.

En series amplias de pacientes con infarto tratados con AP, se ha comunicado que el fenómeno de "no reflow" se produce en un 1,3% de casos¹¹⁶.

Sin embargo, con técnicas más sensibles, como la ecocardiografía

miocárdica con contraste o la resonancia magnética cardiaca con gadolinio-DPTA, el daño microvascular tras una angioplastia primaria puede llegar a ocurrir en alrededor de un 50% de los pacientes^{117,118}. La presencia de daño microvascular identificado por estas técnicas se relaciona con el desarrollo de dilatación ventricular y de eventos cardíacos¹¹⁸.

En nuestro trabajo la microcirculación se relaciona, pero no de forma independiente, con el desarrollo de remodelado. Probablemente, los métodos angiográficos resulten menos útiles para predecir el desarrollo del remodelado de forma independiente que estas otras técnicas más potentes, pero menos disponibles en la práctica clínica habitual.

El empleo de guías de Doppler intracoronario ha permitido estudiar el flujo coronario e identificar algunos patrones que se relacionan con el daño microvascular y con la falta de recuperación funcional. Asimismo, recientemente, la disponibilidad de sondas ecocardiográficas de alta frecuencia posibilita el estudio del flujo coronario mediante Doppler transtorácico¹⁵⁰, habiéndose demostrado la posibilidad de detectar el daño microvascular mediante este método, así como una peor evolución tras la AP, asociándose, según el patrón de flujo, a una falta de recuperación funcional y a una dilatación ventricular a corto plazo.

Aunque no era el objetivo de nuestro estudio, realizamos un subanálisis para ver la influencia de la diabetes en el flujo coronario epicárdico y la perfusión microvascular tras la angioplastia primaria.

Son limitados los datos que relacionan la diabetes y el flujo coronario epicárdico y microvascular en los pacientes con SCACEST sometidos a angioplastia primaria. En nuestra serie de 159 pacientes, un 23% eran diabéticos. Como comentamos previamente, la valoración del flujo en la arteria coronaria epicárdica se realizó con los grados de flujo TIMI y el flujo microvascular con los grados de

perfusión miocárdica TIMI (TMPG), considerando TMPG 0-1 (microvasculatura cerrada) y TMPG 2-3 (microvasculatura abierta).

Los pacientes con diabetes presentaban con mayor frecuencia otros factores de riesgo y enfermedad multivaso (53.6% vs 37.2%, $p=0.002$). En la arteria responsable del infarto no había diferencias en cuanto al grado de flujo epicárdico TIMI, antes y después de la reperfusión en los dos grupos. Sin embargo, el grado de perfusión miocárdica TMPG 0-1 era más frecuente entre los pacientes diabéticos (25.9% vs 4.7%, $p=0.001$). Esta microvasculatura cerrada se asoció a una menor resolución del segmento ST (56.4% vs 96%, $p= 0.001$) y a una mayor incidencia de fenómeno de no reflow (30% vs 4.5%, $p=0.001$).

Así podemos concluir que, en nuestra serie, la diabetes se asocia con una perfusión miocárdica disminuida a pesar del éxito del procedimiento y de un flujo final TIMI 3 en los pacientes con SCACEST.

A continuación, comentaremos cada uno de los cuatro predictores que han resultado ser independientes en el desarrollo de remodelado ventricular en nuestro estudio.

TABACO

El tabaco resulta factor protector para el desarrollo del remodelado. Esto ha sido descrito previamente en la literatura como la "paradoja del tabaco".

En el Registro Nacional nº 2 de Infarto de Miocardio realizado en Estados Unidos¹³⁴ los fumadores tenían una mortalidad hospitalaria menor (8% vs 16.4%, $p < 0.001$) con respecto a los no fumadores. Se observó que los fumadores eran más jóvenes (14 años menos) y que, tras la estandarización por la edad, los fumadores padecían más frecuentemente IAM con onda Q y tenían con menos frecuencia historia de diabetes, HTA, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y revascularización previa. Pero la paradoja del tabaco no era totalmente explicada por estas variables.

Asimismo, se ha descrito que los pacientes fumadores tienen una respuesta más precoz y una mayor inhibición plaquetaria que los pacientes no fumadores sometidos a angioplastia.¹³⁵ La mayor proporción de no respondedores al clopidogrel eran pacientes con diabetes (50% a las 28 horas). Entre los fumadores, la respuesta al clopidogrel ocurría rápidamente y el 80% tenía una inhibición de la actividad plaquetaria efectiva 12 horas tras el uso del fármaco. El tabaquismo resultó un predictor independiente de la rápida caída en la actividad plaquetaria 12 horas tras el tratamiento con clopidogrel ($p = 0.027$).

También se ha descrito la paradoja del tabaco en el tratamiento con trombolisis del accidente vascular cerebral isquémico¹³⁶, llegándose a la conclusión, en un estudio con 305 pacientes, que los fumadores tenían una mayor supervivencia al año (84.7 vs 82.2%, $p = 0.05$).

Concluyeron que esto se podría explicar por una mayor susceptibilidad al trombo por el fibrinolítico en el grupo de fumadores.

Cada vez se tiene más evidencia del posible efecto pro-angiogénico¹³⁷ de la nicotina, aunque los mecanismos implicados no han sido todavía identificados.

A pesar de este efecto protector, no podemos olvidar el impacto que tiene el tabaco en la incidencia de la enfermedad vascular, siendo el factor de riesgo predominante en nuestra serie (57% de los pacientes).

TROPONINA T

La troponina T también resultó un predictor independiente de remodelado. Cuanto mayor resultó la troponina T máxima medida en ng/ml durante el ingreso hospitalario, mayor la probabilidad de que ocurriera la dilatación ventricular.

Entre los pacientes con un posible infarto, la troponina tiene varias ventajas con respecto a otros biomarcadores, de entre las cuales la más importante es la especificidad cardíaca¹³⁸, que permite detectar con precisión pequeñas cantidades de necrosis miocárdica¹³⁹.

A pesar de la aparición de otros biomarcadores, la mayoría de estudios continúan demostrando que las troponinas siguen siendo importantes predictoras de eventos adversos, incluyendo mortalidad y reinfarcto de miocardio ^{140,141}.

Aunque la capacidad de predecir la mortalidad no es superior a la de otros marcadores, la troponina es un predictor mucho más potente de infarcto recurrente y, por lo tanto, identifica los pacientes en los que puede reducirse el riesgo mediante un tratamiento adecuado.

Por ejemplo, en el estudio GUSTO IV, sólo la troponina T fue un marcador independiente de reinfarcto a los treinta días¹⁴¹. Del mismo modo, en un estudio monocéntrico que reclutó 457 pacientes, sólo la troponina T y el NT-proBNP fueron predictores independientes de la combinación de infarcto, revascularización y mortalidad¹⁴⁰, no así otros biomarcadores, como la mieloperoxidasa, PCR, ligando soluble de CD40, factor de crecimiento placentario y la metaloproteínasa-9.

Una explicación obvia del mayor riesgo asociado a la elevación de troponinas es que valores mayores indican una necrosis más extensa. El valor máximo de troponina está muy correlacionado con el tamaño del infarcto¹⁴².

Un hallazgo importante es que incluso las elevaciones leves de troponina se han asociado a un mayor riesgo de hallazgos angiográficos, como aterosclerosis extensa, tasas superiores de trombo visible, lesiones más complejas, una mayor probabilidad de oclusión del vaso y un flujo coronario más lento en pacientes con un vaso permeable¹⁴³.

Además, el flujo microvascular es más probable que esté alterado, a pesar de una intervención exitosa, sugiriendo que las elevaciones de troponinas son secundarias a la embolización distal del trombo desde la zona de ruptura de la placa a la microcirculación¹⁴⁴.

DISFUNCIÓN DIASTÓLICA

La ecocardiografía es hoy día la técnica de elección para valorar la función diastólica. El doppler tisular permite evaluar la velocidad de movimiento del tejido miocárdico. La velocidad del anillo mitral puede ser registrada desde el ápex ventricular (plano apical de 4 cámaras), desde donde se minimiza el desplazamiento ventricular. Desde esta posición se registra la velocidad de contracción longitudinal, que en el corazón normal es similar a la contracción circunferencial.

El registro normal con Doppler tisular de la velocidad del anillo mitral consta de una onda sistólica hacia el ápex (S') y dos ondas diastólicas que se alejan del centroide del ventrículo izquierdo, una precoz (E') y otra tardía (A').

En condiciones normales, la onda E' es mayor que la onda A' , siendo la onda E' mayor de 10 cm/s, en los jóvenes normales, y de 8 cm/s, en los adultos normales. Cuando existe alteración de la relajación, la onda E' es menor de 8 cm/s y la onda A' es mayor que la onda E' .

Esta técnica es menos dependiente de las condiciones de carga del ventrículo izquierdo que el Doppler convencional, por lo que puede ayudar a diferenciar el patrón de llenado mitral normal ($E' > A'$) del pseudonormal ($E' < A'$).

El aumento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y de la aurícula izquierda produce un aumento de la onda E del llenado mitral y una disminución de la onda E' del anillo mitral, por lo que la relación entre ambas ondas es útil en la evaluación de la presión auricular.

En condiciones normales, la relación E/E' es menor o igual de 8. Cuando la relación es mayor o igual a 15, existe elevación de la presión de aurícula izquierda.

Como sabemos, la medida precoz del cociente E/E' en pacientes con infarto una vez revascularizados, se ha mostrado útil para predecir eventos adversos tanto en la fase hospitalaria como a medio plazo tras el alta¹²³.

Como ya comentamos, la medida de este cociente, como marcador precoz de remodelado, no había sido estudiado en una serie amplia de pacientes con infarto revascularizados y, en nuestra serie, no sólo resulta un predictor independiente de remodelado, sino que también se obtiene un punto de corte a partir del cual predice el desarrollo del mismo con una sensibilidad y especificidad adecuadas (si ≥ 13.8 predice el remodelado con una sensibilidad del 70% y una especificidad del 68%).

LESIÓN CULPABLE EN ARTERIA DESCENDENTE ANTERIOR

La localización de la lesión culpable en la arteria descendente anterior predice de forma independiente el remodelado ventricular izquierdo en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST tratados con angioplastia primaria.

Gerber et al. demuestran que el tamaño del infarto estimado por el realce tardío predice la dilatación del ventrículo¹⁴⁵. Podríamos pensar que el hecho de que la lesión se localice en la arteria descendente anterior, hace que el territorio del infarto sea más extenso y esto haga que los pacientes remodelen con más frecuencia. Sin embargo, el hecho de que sea un predictor independiente del mismo nos hace pensar que esto pueda tener otras causas además del tamaño del infarto.

El remodelado parece ser más frecuente en pacientes que padecen infartos transmurales que afectan a la superficie anteroapical¹⁴⁶. Esta región parece ser más vulnerable porque, en circunstancias normales, el ápex presenta la mayor curvatura y la tensión más baja de la pared, y es la región más adelgazada del ventrículo izquierdo.

En modelos experimentales, el mayor aumento del área de necrosis se produjo por obstrucción de la arteria descendente anterior en comparación con la obstrucción de la arteria circunfleja, a pesar de existir regiones de hipoperfusión comparables¹⁴⁷.

Un estudio que incluyó 1468 pacientes con infarto tratados con angioplastia primaria¹⁵¹ demostró que los infartos con lesión culpable en la arteria descendente anterior proximal tenían menor supervivencia a los 3 años y una peor fracción de eyección que aquellos con lesiones distales de la misma arteria o lesiones en

circunfleja o coronaria derecha. En pacientes con infartos relacionados con circunfleja o derecha, la mortalidad y la fracción de eyección residual entre las lesiones proximales o distales fueron comparables. No encontraron diferencias en mortalidad a largo plazo entre los infartos con lesiones distales de arteria descendente anterior e infartos no relacionados con esta arteria. En infartos relacionados con circunfleja o derecha, la localización de la lesión no influyó en el éxito del procedimiento.

En la era pre-reperusión y en pacientes tratados con trombolisis, la afectación del ventrículo derecho en infartos relacionados con la coronaria derecha se asociaba a un peor pronóstico. En pacientes con infartos relacionados con la coronaria derecha, y que son tratados con angioplastia primaria, en éste y otros trabajos, se muestra que las oclusiones proximales o distales tienen similar pronóstico.

El mejor pronóstico de las lesiones proximales de la coronaria derecha se debe a la elevada tasa de reperusión con el intervencionismo precoz. Tras la reperusión, algunos trabajos han demostrado la recuperación de la función del ventrículo derecho¹⁵².

Numerosos estudios han mostrado que, independientemente de la estrategia de reperusión, los infartos relacionados con la arteria descendente anterior tienen peor pronóstico. Además, si la lesión es proximal¹⁵¹, las condiciones hemodinámicas, antes y después de la intervención, son peores, y se pone de manifiesto por una clase Killip más avanzada y una mayor necesidad de ser asistidos mediante balón de contrapulsación. Esto se relaciona probablemente con una mayor área de miocardio en riesgo.

También se observó una peor microcirculación medida por el TMPG en los infartos debidos a lesiones proximales de DA. Si esto también se relaciona con el tamaño del infarto, resulta controvertido. Podría deberse a un mayor edema, a mayores presiones de llenado y a una mayor resistencia en las lesiones proximales¹⁵³.

Incluso después del ajuste para estos factores, las lesiones de la descendente proximal tenían mayor mortalidad y menor fracción de eyección residual que las lesiones distales o las lesiones de circunfleja o coronaria derecha. Por tanto, se demuestra que los infartos relacionados con la descendente distal, tras reperfusión exitosa con intervencionismo precoz, tienen tasas de supervivencia similares a aquellos con infartos no relacionados con la descendente anterior¹⁵¹.

Otro trabajo, que incluyó a 888 pacientes con infarto con elevación del ST sometidos a angioplastia primaria, estudió si el impacto del tamaño de infarto en la fracción de eyección dependía de la localización del infarto¹⁵⁴. Se midieron el tamaño del infarto por enzimas y por la fracción de eyección en la primera semana y la fracción de eyección a los 6 meses. Se comprobó que cada 1000 U/L de lactato deshidrogenada liberadas correspondían a una disminución del 4.7% en la fracción de eyección para infartos relacionados con la descendente anterior en la primera semana y a un descenso en la misma de 2.4% para infartos no relacionados con esta arteria. Esta diferencia se mantenía a los 6 meses (4.8% vs 2.4%; $p=0.0001$).

Concluyeron que para pacientes con un primer síndrome coronario agudo con elevación del ST tratados con angioplastia primaria, los infartos relacionados con la descendente anterior mostraron, para una cantidad de necrosis miocárdica similar, determinada por enzimas, una más baja fracción de eyección comparados con los infartos relacionados con otras arterias.

Limitaciones: Este es un estudio monocéntrico, por lo que no sería extrapolable a la totalidad de las áreas sanitarias. Además, cuenta con un número limitado de pacientes y sería necesario un seguimiento a más largo plazo, para, por ejemplo, poder encontrar diferencias en mortalidad en el grupo que remodeló con respecto al que no lo hizo. Asimismo, algunos de los pacientes no se incluyeron por no disponer de muestras de sangre para determinar el NT-proBNP en el momento de la angioplastia primaria y otros por pérdidas en el seguimiento no pudiendo realizarse el segundo estudio ecocardiográfico para el estudio de remodelado.

CONCLUSIONES

1. La prevalencia con la que se produce remodelado ventricular izquierdo, en pacientes con infarto sometidos a angioplastia primaria, en nuestra serie es del 19.5%.
2. Los pacientes con una peor perfusión miocárdica (grados TMPG 0 y 1) presentan con mayor frecuencia remodelado que los que tienen microvasculatura abierta (TMPG 3 y 4).
3. El tabaco resulta factor protector para el desarrollo del remodelado. Esto ha sido descrito previamente en la literatura como la "paradoja del tabaco".
4. El tamaño del infarto cuantificado mediante el valor máximo de troponina T es un predictor independiente de remodelado; cuanto mayor resultó la troponina T máxima medida en ng/ml durante el ingreso hospitalario, mayor la probabilidad de que ocurriera la dilatación ventricular.
5. La disfunción diastólica cuantificada mediante el cociente E/E' en pacientes infartados una vez revascularizados es un predictor de remodelado.
6. La localización de la lesión culpable en la arteria descendente anterior predice remodelado ventricular izquierdo en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST, tratados con angioplastia primaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002, 420: 868-874.
2. The American Heart Association. 1999 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas: American Heart Association.1999.
3. American Heart Association. Heart and Stroke Statistical Update. 2001. Dallas TX: American Heart Association.
4. British Heart Foundation. Coronary Heart Disease Statistics, 2004. London: British Heart Foundation.
5. Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 337-346.
6. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: Unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97:1195-1206.
7. Falk E, Shah PK, Fuster V. Atherothrombosis and thrombosis – prone plaques. *Hurst's the Heart* 2004. New York. Mc Graw – Hill. pp 1123-1139.
8. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 80 361-366.
9. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-372.

10. Fox KA, Goodman SG, Klein W. Management of acute coronary síndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*, 2002. 23: 1177-1201.
11. Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert and Harvey D. White on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 2007; 28:2525-2538.
12. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289:76-79.
13. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetics subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:229-234.
14. WHO. World Heart Report 2002; Reducing Risk, Promoting Healthy Life 2002. Geneva:World Health Organization.
15. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the third national health and nutrition examination survey. *Circulation* 2004; 109:42-46.
16. Vaughan CJ, Gotto AM, Jr. Update on statins: 2003. *Circulation* 2004; 110:886-892.
17. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Assoc. *Circulation* 2003; 107:499-511.

18. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, et al. for the Athero Gene Investigators. Impact of infectious burden on extent and long-term prognosis of atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:15-21.
19. Huber K, De Caterina R, Kristensen SD, Verheugt FW, Montalescot G, Maestri LB et al.; Task Force on Pre-Hospital Reperfusion Therapy of the Working Group on Thrombosis of the ESC. Pre-hospital reperfusion therapy: a strategy to improve therapeutic outcome in patients with ST elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005; 26:2063-2074.
20. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13-20.
21. López-Palop R, Moreu J, Fernández-Vázquez F, Hernández R; Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología. Spanish Cardiac Catheterization and Coronary Intervention Registry. 14th official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology (1990-2004). *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 1318-1334.
22. De Wood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, Lang HT. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303:897-902.
23. Rentrop P, Blanke H, Karsch KR, Kaiser H, Kostering H, Leitz K. Selective intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Circulation* 1981; 63:307-17.

24. Kennedy JW, Ritchie JL, Davis KB, Fritz JK. Western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl Med* 1983; 309:1477-82.
25. TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med* 1985; 312:932-6.
26. Yusuf S, Collins R, Peto R, Furberg C, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Hennekens CH. Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: overview of results on mortality, reinfarction and side-effects from 33 randomized controlled trials. *Eur Heart J* 1985; 6: 556-85.
27. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1:397-402.
28. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17, 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISI-2. *Lancet* 1988; 2:349-60.
29. Wilcox RG, von der Lippe G, Olsson CG, Jensen G, Skene AM, Hampton JR. Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). *Lancet* 1988; 2:525-30.
30. AIMS Trial Study Group. Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of a placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 1988; 1:545-9.

31. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML,. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348:771-5.
32. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 2003; 92:824-6.
33. Lamfers EJ, Schut A, Hertzberger DP, et al. Prehospital versus hospital fibrinolytic therapy using automated versus cardiologist electrocardiographic diagnosis of myocardial infarction:abortion of myocardial infarction and unjustified fibrinolytic therapy. *Am Heart J* 2004; 147:509-515.
34. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Crtistofini P. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty:data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003;108: 2851-2856.
35. López-Sendón J, López de Sá E, Rubio R, Delcán JL. Impact of thrombolytic therapy in patients acute myocardial infarction. Do we really improve the survival of patients admitted to the CCU with acute myocardial infarction?. *Rev Iberoamer Thromb Hemost* 1994; 7:169-172.
36. Immonen-Raiha P, Arstila M, Tuomilehto J, et al. 21 years trends in incidence of myocardial infarction and mortality from coronary disease in middle-age. *Eur Heart J* 1996; 17: 1495-1502.
37. The GUSTO Angiographic Investigators. The Effects of Tissue Plasminogen Activator, Streptokinase, or Both on Coronary-Artery Patency, Ventricular Function, and Survival after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1993;

329:1615-1622.

38. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 733-742.
39. Sherry S, Marder VJ. Thrombolytic therapy: reocclusion rates with adjunctive aspirin and its relation to heparin therapy. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:678-680.
40. Waller BG, Rothbaum DA, Pinkerton CA, et al. Status of myocardium and infarct-related coronary artery in 19 necropsy patients with acute recanalization using pharmacologic (streptokinase, r-tissue plasminogen activator), mechanical (percutaneous transluminal coronary angioplasty) or combined types of reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9:785-801.
41. O'Neill WW, Timmis GC, Bourdillon PD et al. A prospective randomized clinical trial of intracoronary streptokinase versus coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986; 34:812-8.
42. Rothbaum DA, Linnemeier TJ, Landin RJ et al. Emergency percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial infarction: a 3 year experience. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:264-272.
43. Marco J, Caster L, Szatmary LJ, Fajadet J. Emergency percutaneous transluminal coronary angioplasty without thrombolysis as initial therapy in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1987; 15:55-63.
44. Miller PF, Brodie BR, Weintraub RA. Emergency coronary angioplasty for acute myocardial infarction: results from a community hospital. *Arch Intern Med* 1987; 147:1565-70.

45. Ellis SG, O'Neill W, Bates ER, Walton JA, Nabel EG, Topol EJ. Coronary angioplasty as primary therapy for acute myocardial infarction 6 to 48 hours after symptom onset: report of an initial experience. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:1122-6.
46. O'Keefe JH, Lee Bailey W, Rutherford BD, Hartzler GO. Primary angioplasty for acute myocardial infarction in 1000 consecutive patients: results in an unselected population and high-risk subgroups. *Am J Cardiol* 1993; 72:107G-115G.
47. Jhangiani AH, Jorgensen MB, Kotkewski A, Mansukhani PW, Aharonian VJ, Mahrer PR. Community practice of primary angioplasty for myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997; 80:209-12.
48. Ribeiro EE, Silva LA, Carneiro R, et al. Randomized trial of direct coronary angioplasty versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:376-80.
49. Gibbons JS, Holmes DR, Reeder GS, Bailey KR, Hopfenspirger MR, Gersh BJ, for the Mayo Coronary Care Unit and Catheterization Laboratory Groups. Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328:673-9.
50. Grines CL, Browne KF, Marco J, et al. A comparison of immediate coronary angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328:673-9.
51. Zijlstra F, de Boer MJ, Hoorntje JCA, Reiffers S, Reiber JHC, Suryapranata H. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase

in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 328:680-4.

52. The global use of strategies to open occluded coronary arteries in acute coronary syndromes (Gusto IIb) Angioplasty Substudy investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336:1621-8.
53. Krikorian RK, James LV, Beauchamp GD. Time, mode and predictors of death after direct angioplasty for acute myocardial infarction. *Cath Cardiovasc Diagn* 1995; 35:192-6.
54. Kahn JK, O'Keefe HJ Jr, Rutherford BD, et al. Timing and mechanism of in-hospital and late death after primary coronary angioplasty during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66:1045-8.
55. Moreno R, López-Sendón JL, García E, et al. Primary angioplasty reduces the risk of left ventricular free wall rupture compared with thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *Am Coll Cardiol* 2002; 39:598-603
56. PTCA collaborators. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: Six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J* 2003; 145:47-57.
57. Vermeer F, Oude Ophuis AJ, vd Berg EJ, et al. Prospective randomized comparison between thrombolysis, rescue PTCA and primary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities: a safety and feasibility study. *Heart* 1999; 82:426-31.

58. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al.; PRAGUE Study Group Investigators. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicenter trial PRAGUE 2. *Eur Heart J* 2003; 24:94-104.
59. Silber S, Albertsson P, Fernandez-Aviles F, et al. Guías de Práctica Clínica sobre intervencionismo coronario percutáneo. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología de Intervención Coronaria Percutánea. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58:679-728.
60. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. *N Engl J Med* 1985; 312:932-6.
61. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. *N Engl J Med* 1993; 329:1615-22.
62. Anderson JL, Karagounis LA, Becker LC, Sorensen SG, Menlove RL. TIMI perfusion grade but not grade 2 results in improved outcome after thrombolysis for myocardial infarction. Ventriculographic, enzymatic, and electrocardiographic evidence from the TEAM-3 Study. *Circulation* 1993; 87:1829-39.
63. Karagounis L, Sorensen SG, Menlove RL, Moreno F, Anderson JL. Does thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) perfusion grade 2 represent a mostly patent artery or a mostly occluded artery? Enzymatic and electrocardiographic evidence from the TEAM-2 Study. Second Multicenter Thrombolysis Trial of Eminase I Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:1-10.

64. Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR Jr., et al. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion. Importance of early and complete infarct artery reperfusion. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995; 91:1923-8.
65. Vogt A, von Essen R, Tebbe U, Feuerer W, Appel KF, Neuhaus KL. Impact of early perfusion status of the infarct-related artery on short-term mortality after thrombolysis for acute myocardial infarction: retrospective analysis of four German multicenter studies. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:1391-5.
66. Clemmensen P, Ohman EM, Sevilla DC, et al. Changes in standard electrocardiographic ST-segment elevation predictive of successful reperfusion in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66:1407-11.
67. Saran RK, Been M, Furniss SS, Hawkins T, Reid DS. Reduction in ST segment elevation after thrombolysis predicts either coronary reperfusion or preservation of left ventricular function. *Br Heart J* 1990; 64:113-7.
68. Shah PK, CerceK B, Lew AS, Ganz W. Angiographic validation of bedside markers of reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:55-61.
69. Ophuis AJ, Bar FW, Vermeer F, et al. Angiographic assessment of prospectively determined non-invasive reperfusion indices in acute myocardial infarction. *Heart* 2000; 84:164-70.
70. Angeja BG, Gunda M, Murphy SA, et al. TIMI myocardial perfusion grade and ST segment resolution: association with infarct size as assessed by single photon emission computed tomography imaging. *Circulation* 2002; 105:282-5.

71. García MA, Corbalan R, Nazzari C, et al. Prognostic value of noninvasive markers of coronary reperfusion compared to TIMI 3 flow in patients treated with primary angioplasty. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57:524-30.
72. Maes A, Van de Werf F, Nuyts J, Bormans G, Desmet W, Mortelmans L. Impaired myocardial tissue perfusion early after successful thrombolysis. Impact on myocardial flow, metabolism, and function at late follow-up. *Circulation* 1995; 92:2072-8.
73. Fath-Ordoubadi F, Huehns TY, Al-Mohammad A, Beatt KJ. Significance of the Thrombolysis in Myocardial Infarction scoring system in assessing infarct-related artery reperfusion and mortality rates after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1997; 134:62-8.
74. Anderson JL, Karagounis LA, Califf RM. Metaanalysis of five reported studies on the relation of early coronary patency grades with mortality and outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 78:1-8.
75. Laster SB, O'Keefe JH, Gibbons RJ. Incidence and importance of thrombolysis in myocardial infarction grade 3 flow after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 78:623-6.
76. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al., Braunwald E. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996; 93:879-88.
77. Gibson CM, Murphy SA, Rizzo MJ, et al. Relationship Between TIMI Frame Count and Clinical Outcomes After Thrombolytic Administration. *Circulation* 1999; 99:1945-1950.

78. Hamada S, Nishiue T, Nakamura S, et al. TIMI frame count immediately after primary coronary angioplasty as a predictor of functional recovery in patients with TIMI 3 reperfused acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:666-71
79. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation* 2000; 101:125-30.
80. Gibson CM, Schomig A. Coronary and myocardial angiography: angiographic assessment of both epicardial and myocardial perfusion. *Circulation* 2004; 109:3096-3105.
81. Hochman JS, Boland J, Sleeper LA, et al. Current spectrum of cardiogenic shock and effect of early revascularization on mortality. Results of an International Registry. SHOCK Registry Investigators. *Circulation* 1995; 91:873-81.
82. Goldberg RJ, Gore JM, Thompson CA, Gurwitz JH. Recent magnitude of and temporal trends (1994-1997) in the incidence and hospital death rates of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: the second national registry of myocardial infarction. *Am Heart J* 2001; 141:65-72.
83. Holmes DR Jr, Bates ER, Kleiman NS, et al. Contemporary reperfusion therapy for cardiogenic shock: the GUSTO-I trial experience. The GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:668-74.
84. Goldberg RJ, Samad NA, Yarzebski J, Gurwitz J, Bigelow C, Gore JM. Temporal trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *N Engl J*

Med 1999; 340:1162-8.

85. Hands ME, Rutherford JD, Muller JE, Davies G, Stone PH, Parker C, Braunwald E. The in-hospital development of cardiogenic shock after myocardial infarction: incidence predictors of occurrence, outcome and prognostic factors. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:40-6.
86. Becker RC, Gore JM, Lambrew C, et al. A composite view of cardiac rupture in the United States National Registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1321-6.
87. Lavie CJ, Gersh BJ. Mechanical and electrical complications of acute myocardial infarction. *Mayo Clin Proc* 1990; 65:709-30.
88. Reeder GS. Identification and treatment of complications of myocardial infarction. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:880-4.
89. Moreno R, Lopez Sendon J, Garcia E, et al. Primary angioplasty reduces the risk of left ventricular free wall rupture compared with thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:598-603.
90. Nakatani D, Sato H, Kinjo K, et al. Effect of successful late reperfusion by primary coronary angioplasty on mechanical complications of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 92:785-8.
91. Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR, et al. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial perfusion. Importance of early and complete infarct artery reperfusion. GUSTO-1 Investigators. *Circulation* 1995; 91:1923-8.

92. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO Investigators. *N Engl J Med* 1993; 329:673-82.
93. Mehta RH, Harjai KJ, Cox D, et al. Clinical and angiographic correlates and outcomes of suboptimal coronary flow inpatients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1739.
94. Morishima I, Sone T, Okumura K, et al. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1202.
95. Block PC, Peterson ED, Krone R, Kesler K, Hannan E, O'Connor GT, Detre K. Identification of variables needed to risk adjust outcomes of coronary interventions: evidence-based guidelines for efficient data collection. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:275-82.
96. Holmes DR Jr, White HD, Pieper KS, Ellis SG, Califf RM, Topol EJ. Effect of age on Outcome With Primary Angioplasty Versus Thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:412-9.
97. Batchelor WB, Anstrom KJ, Muhlbaier LH, Grosswald R, Weintraub WS, O'Neill WW, Peterson ED, for the National Cardiovascular Network Collaboration. Contemporary outcome trends in the elderly undergoing percutaneous coronary interventions: Results in 7472 octogenarians. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:723-30.

98. De Boer MJ, Ottervanger JP, van't Hof AW, et al. and Zwolle Myocardial Infarction Study Group, Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction: a randomized comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1723-28.
99. Hsu LF, Mak KH, Lau KW, et al. Clinical outcomes of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with primary angioplasty or fibrinolysis. *Heart* 2002; 88:260-265.
100. Angeja BG, de Lemos J, Murphy SA, et al. Impact of diabetes mellitus on epicardial and microvascular flow after fibrinolytic therapy. *Am Heart J* 2002; 144:649-656.
101. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, et al. Association between hyperglucemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1-7.
102. Prasad A, Stone GW, Stuckey TD, et al. Impact of diabetes mellitus on myocardial perfusion after primary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:508-14.
103. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences and medical therapy. *Circulation* 2003; 108:1527-32.
104. Gosselink ATM, Dambrink JHE, Ottervanger JP, et al. Impaired Myocardial Perfusion Is a Major Explanation of the Poor Outcome Observed in Patients Undergoing Primary Angioplasty for ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction and Signs of Heart Failure *Circulation* 2004; 109:958-961.

105. Tarantini G, Cacciavillani L, Corbetti F, et al. Duration of ischemia is a major determinant of transmural and severe microvascular obstruction after primary angioplasty: a study performed with contrast-enhanced magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1229-35.
106. Pérez N, García EJ, Abeytua M, et al. Influence of collateral circulation on in-hospital death from anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:512-8.
107. Kandzari DE, Tcheng JE, Gersh BJ, et al.; CADILLAC Investigators. Relationship between infarct artery location, epicardial flow and myocardial perfusion after primary percutaneous revascularization in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2006; 151:1288-95.
108. Elsmann P, Van't Hof AW, Hoorntje JC, et al. Effect of coronary occlusion site on angiographic and clinical outcome in acute myocardial infarction patients treated with early coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006; 97:1137-41.
109. Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 163-170.
110. Gheorghide M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States. A manifestation of coronary artery disease. *Circulation* 1998; 97:282-289.
111. Goldberg RJ, Konstam MA. Assessing the population burden from heart failure: need for sentinel population-based surveillance systems. *Arch Intern Med*. 1999; 159:15-17.
112. Konstam MA, Udelson JE, Anand IS, Cohn JN. Ventricular remodeling in heart failure; a credible surrogate endpoint. *J Card Fail* 2003; 9:350-353.

113. Sheiban I, Fragasso G, Rosano GM, Dharmadhikari A, Tzifos V, Pagnotta P et al. Time course and determinants of left ventricular function recovery after primary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 464-471.
114. Bolognese L, Neskovic A, Parodi G, Cerisano G, Buonamici P, Santoro GM, et al. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications. *Circulation* 2002; 106: 2351-2357.
115. Solomon A, Gersh B. The open artery hypothesis. *Ann Rev Med* 1998; 46: 63-76.
116. Mehta RH, Harjai KJ, Boura J, Cox D, Stone GW, O'Neill W et al.; Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) Investigators. Prognostic significance of transient no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1445-1447.
117. Song JM, Lee JH, Kim YH, Kang DH, Song JK, Hong MK et al. Intravenous versus intracoronary myocardial contrast echocardiography for evaluation of no-reflow after primary percutaneous coronary intervention. *Echocardiography* 2005; 22: 818-825.
118. Hombach V, Grebe O, Merkle N, Waldenmaier S, Hoher M, Kochs M et al. Sequelae of acute myocardial infarction regarding cardiac structure and function and their prognostic significance as assessed by magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2005; 26: 549-557.

119. Araszkiwicz A, Lesiak M, Grajek S, Prech M, Cieslinski A. Relationship between tissue reperfusion and postinfarction left ventricular remodelling in patients with anterior wall myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty. *Kardiol Pol* 2006; 64(4):383-8.
120. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodelling. *Lancet* 2006; 367: 356-367.
121. Cerisano G, Bolognese L, Carrabba N, Buonamici P, Santoro GM, Antoniucci D et al. Doppler-derived mitral deceleration time: an early strong predictor of left ventricular remodeling after reperfused anterior acute myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99:230-236.
122. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000; 102: 1788-1794.
123. Dokainish H, Zoghbi WA, Ambriz E, Lakkis NM, Quinones MA, Nagueh SF. Comparative cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide and echocardiography for predicting outcome in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 97: 400-403.
124. Lobo-Grudzien K, Kowalska A, Brzezinska B, Sokalski L, Jaroch J. Early predictors of adverse left ventricular remodelling after myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Cardiol J* 2007; 14(3):238-45.
125. Naqvi TZ, Padmanabhan S, Rafii F, Hyuhn HK, Mirocha J. Comparison of usefulness of left ventricular diastolic versus systolic function as a predictor of outcome following primary percutaneous coronary angioplasty for acute

myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006; 97: 160-166.

126. Mahara K, Anzai T, Yoshikawa T, Maekawa Y, Okabe T et al. Aging adversely affects postinfarction inflammatory response and early left ventricular remodelling after reperfused acute anterior myocardial infarction. *Cardiology* 2006; 105(2):67-74.
127. Ennezat PV, Lamblin N, Mouquet F, Tricot O, Quandalle P et al. The effect of ageing on cardiac remodelling and hospitalization for heart failure after an inaugural anterior myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2008; 29(16):1992-9.
128. Cerisano G, Bolognese L, Carrabba N, Buonamici P, Santoro GM, Antoniucci D et al. Doppler-derived mitral deceleration time: an early strong predictor of left ventricular remodeling after reperfused anterior acute myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99:230-236.
129. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000; 102: 1788-1794.
130. Brogan WC 3rd, Glamann B, Lange RA, Hillis LD. Comparison of single and biplane ventriculography for determination of left ventricular volume and ejection fraction. *Am J Cardiol*. 1992; 69:1079-82.
131. Schroder R, Wegscheider K, Schroder K, Dissmann R, Meyer-Sabellek W. Extend of early ST segment elevation resolution: a strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction and a sensitive measure to compare thrombolytic regimens. A substudy of INJECT trial. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26:1657-64.

132. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. *Circulation* 2002; 105:539-42.
133. Christine Savoye, MD, Octave Equine, MD, Olivier Tricot, MD et al. Left ventricular remodelling after anterior wall acute myocardial infarction in modern clinical practice. *Am J Cardiol* 2006; 98:1144-1149.
134. Steven G Gourlay, Amy C. Rundle, Hal V. Barron. Smoking and mortality following acute myocardial infarction: results from the National Registry of Myocardial Infarction 2 (NRFMI 2). *Nicotine and Tobacco Research* 2002; 4:101-107.
135. Motovska Z, Widimsky P, Petr R. PRAGUE-8 Study Investigators. Factors influencing clopidogrel efficacy in patients with stable coronary artery disease undergoing elective percutaneous coronary intervention: statin's advantage and the smoking "paradox". *J Cardiovasc Pharmacol* 2009, 25.
136. Bruce Ovbiagele, MD and Jeffrey L. Saver, MD. The smoking thrombolysis paradox and acute ischemic stroke. *Neurology* 2005; 65:293-295.
137. F. Costa, R. Soares. Nicotine: A pro-angiogenic factor. *Life Sciences* 2009, doi:10.1016/j.lfs. 2009.03.002.
138. Potter JD. Preparation of troponin and its subunits. *Methods Enzymol* 1982; 85Pt B:241-263.
139. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined-a consensus document of the Joint European Society of Cardiology (American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J*

Am Coll Cardiol 2000; 36:959-969.

140. Apple FS, Pearce LA, Chung A, Ler R, Murakami MM. Multiple biomarker use for detection of adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome. Clin Chem 2007; 53:874-881.
141. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Amstrong P et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. Circulation 2003; 108: 275-281.
142. Ingkanisorn WP, Rhoads KL, Aletras AH, Kellman P, Arai AE. Gadolinium delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance correlates with clinical measures of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2004; 43:2253-2259.
143. Benamer H, Steg PG, Benessiano J, Vicaut E, Gaultier CJ, Aubry P et al. Elevated cardiac troponin I predicts a high-risk angiographic anatomy of the culprit lesion in unstable angina. Am Heart J 1999; 137: 815-820.
144. Wong CG, Morrow DA, Murphy S, Kraimer N, Pai R, James D et al. Elevations in troponin T and I are associated with abnormal tissue level perfusion: a TACTICS-TIMI 18 substudy. Treat Angina with Agrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis in Myocardial Infarction. Circulation 2002; 106:202-207.
145. Gerber BL, Rochitte CE, Melin JA, McVeigh ER, Bluemke DA, Wu KC et al. Microvascular obstruction and left ventricular remodelling early after acute myocardial infarction. Circulation 2000; 101:2734-2741.

146. Pirolo JS, Hutchins GM, Moore GW. Infarct expansion: pathologic analysis of 204 patients with a single myocardial infarct. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:349-354.
147. Picard MH, Wilkins GT, Ray PA, Weyman AE. Natural history of left ventricular size and function after acute myocardial infarction. Assessment and prediction by echocardiographic endocardial surface mapping. *Circulation* 1990; 82:484-494.
148. Beckwith C, Munger MA. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on ventricular remodeling and survival following myocardial infarction. *Ann Pharmacother* 1993 Jun;27(6):755-66.
149. Anna S Petronio, MD, Marco De carlo, MD, Nicola Ciabatti, MD. Left ventricular remodeling alter primary coronary angioplasty in patients treated with abcimixab or intracoronry adenosine. *Am Heart J* 2005 Nov, 150(5):1015.
150. Gonzalo de la Morena-Valenzuela, Rafael Florenciano-Sánchez, Ramón Rubio-Patón y cols. Valor del flujo coronario tras angioplastia primaria como predictor de recuperación funcional y remodelado ventricular a corto plazo. Estudio mediante ecocardiografía Doppler transtorácica. *Rev Esp Cardiol*. 2006; 59(4):352-9.
151. Peter Elsman, MD, Arnoud W.J. van 't Hof, MD, PhDa, Jan C.A. Hoorntje, MD, PhDa et al. Effect of Coronary Occlusion Site on Angiographic and Clinical Outcome in Acute Myocardial Infarction Patients Treated With Early Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2006; 97:1137-1141.
152. Bowers TR, O'Neill WW, Grines C, Pica MC, Safian RD, Goldstein JA. Effect of reperfusion on biventricular function and survival after right ventricular

infarction. *N Engl J Med* 1998; 338:933–940.

153. Karha J, Murphy SA, Kirtane AJ, de Lemos JA, Aroesty JM, Cannon CP, Antman EM, Braunwald E, Gibson CM, for the TIMI Study Group. Evaluation of the association of proximal coronary culprit artery lesion location with clinical outcomes in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 92:913–918.
154. Peter Elsman, MD,a,c Arnoud W.J. vanden Hof, MD, PhD,a Menko-Jan de Boer, MD et al. Impact of infarct location on left ventricular ejection fraction after correction for enzymatic infarct size in acute myocardial infarction treated with primary coronary intervention. *Am Heart J* 2006; 151:1239.e921239.e14