

DEPARTAMENT DE MEDICINA

VALOR PRONÓSTICO DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA
CARDÍACA TRAS UN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO
CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST.

PILAR MERLOS DÍAZ

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Servei de Publicacions
2011

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 2 de novembre de 2011 davant un tribunal format per:

- Dr. Juan Cinca Cuscullola
- Dr. Arcadio García Alberola
- Dra. Maria Pilar López Lereu
- Dr. David Moratal Pérez
- Dr. Juan Sanchis Forés

Va ser dirigida per:

Dr. Vicente Bodí Peris

Dr. Francisco Javier Chorro Gascó

©Copyright: Servei de Publicacions
Pilar Merlos Díaz

I.S.B.N.: 978-84-370-8792-4

Edita: Universitat de València

Servei de Publicacions

C/ Arts Gràfiques, 13 baix

46010 València

Spain

Telèfon:(0034)963864115

VNIVERSITATĪ VALÈNCIA

Facultad de Medicina y Odontología

Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL:

**VALOR PRONÓSTICO DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA
CARDIACA TRAS UN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO
CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST**

Presentada por: Pilar Merlos Díaz

Dirigida por: Vicente Bodí Peris

Francisco Javier Chorro Gascó

Don Vicente Bodí Peris, Profesor Asociado Asistencial de Medicina de la Universidad de Valencia y Don Francisco Javier Chorro Gascó, Catedrático de Medicina de la Universidad de Valencia.

CERTIFICAN: Que la presente tesis doctoral, titulada “Valor pronóstico de la resonancia magnética cardiaca en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST”, que presenta Doña Pilar Merlos Díaz para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Valencia, ha sido realizada bajo su dirección en el servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valencia, y que se encuentra finalizada y lista para su presentación a fin de que pueda ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, firman la presente en Valencia, a 21 de marzo de 2011.

Fdo.: Dr. D. Vicente Bodí Peris

Fdo: Dr. D. Fco Javier Chorro Gascó

Esta tesis no habría sido posible sin la colaboración de muchas personas, a las que debo mi agradecimiento:

En primer lugar, quiero mostrar mi agradecimiento más sincero a mis directores Vicente Bodí Peris y Javier Chorro Gascó, por su ayuda indispensable para hacer posible esta tesis.

A todos los que han colaborado en el registro de pacientes con IAMEST del Hospital Clínico Universitario de Valencia, bajo la dirección de Vicente Bodí Peris, porque su constante trabajo ha hecho posible estudiar el valor pronóstico de la resonancia cardiaca en este grupo de pacientes. A Maria Pilar López Lereu y Jose Vicente Monmeneu Menadas, por su excelencia en la realización e interpretación de estudios con resonancia y por descubrirme las posibilidades de esta completa técnica.

Quiero también mostrar mi agradecimiento a mis compañeros de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valencia, especialmente a aquellos quienes han dedicado parte de su tiempo a contribuir a mi formación como cardióloga, por transmitirme sus conocimientos, ayudarme en mi tarea asistencial o introducirme en la investigación clínica. A mis compañeros de residencia y aquellos con los que he compartido tantas guardias, por su amistad.

Por último, y principalmente, a mi familia. A mis padres y a mi hermano, por enseñarme el valor del trabajo constante. A Vicente, por su apoyo en todo momento y por su comprensión por el tiempo dedicado a esta tesis.

Gracias.

ÍNDICE

	Página
LISTA DE ABREVIATURAS	9
1. INTRODUCCIÓN	11
1.1 Importancia de la cardiopatía isquémica	13
1.2 El infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST	15
1.2.1 Tratamiento	16
1.3 Viabilidad miocárdica	19
1.3.1. Técnicas clásicas	21
1.3.2. Resonancia magnética cardiaca	25
1.4. Estratificación de riesgo	41
1.4.1. Técnicas clásicas	42
1.4.2. Posibilidades de la resonancia magnética cardiaca	44
2. HIPÓTESIS	53
3. OBJETIVOS	57
4. MATERIAL Y MÉTODOS	61
4.1. Grupo de estudio	63
4.1.1. Criterios de inclusión y exclusión	63
4.1.2. Características basales	65
4.1.3. Manejo de los pacientes	67

4.2. Resonancia magnética cardiaca	69
4.2.1. Secuencias de RMC empleadas	69
4.2.2. Análisis de los índices de RMC	72
4.3. Seguimiento	79
4.3.1. Eventos cardiacos adversos	79
4.4. Estadística	81
4.4.1. Cálculo del tamaño muestral	81
4.4.2. Análisis estadístico	82
5. RESULTADOS	85
5.1 Características basales del grupo de estudio	87
5.2. Características de resonancia magnética cardiaca	91
5.3. Eventos cardiacos adversos	95
5.3.1. Según las características del paciente	95
5.3.2. Según los resultados de la RMC	99
5.3.3. Análisis multivariado	109
5.4. Otros análisis	113
5.4.1. Eventos mayores	113
5.4.2. Ingreso por insuficiencia cardiaca	115
6. DISCUSIÓN	117
6.1. Índices de RMC	121
6.2. Implicaciones clínicas	137
6.3. Limitaciones	141
7. CONCLUSIONES	143
8. BIBLIOGRAFÍA	147

LISTA DE ABREVIATURAS

ADA	Arteria descendente anterior
ECG	Electrocardiograma
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
HR	Hazard ratio
IAM	Infarto agudo de miocardio
IAMEST	Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
IAMSEST	Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST
IC	Intervalo de confianza
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
OMV	Obstrucción microvascular
PET	Tomografía por emisión de positrones
RMC	Resonancia magnética cardiaca
RTG	Realce tardío de gadolinio
SPECT	Tomografía computerizada por emisión de fotón único
TCI	Tronco coronario izquierdo
TIMI	<i>Thrombolysis In Myocardial Infarction</i>
VI	Ventrículo izquierdo
VTDVI	Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo
VTSVI	Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo

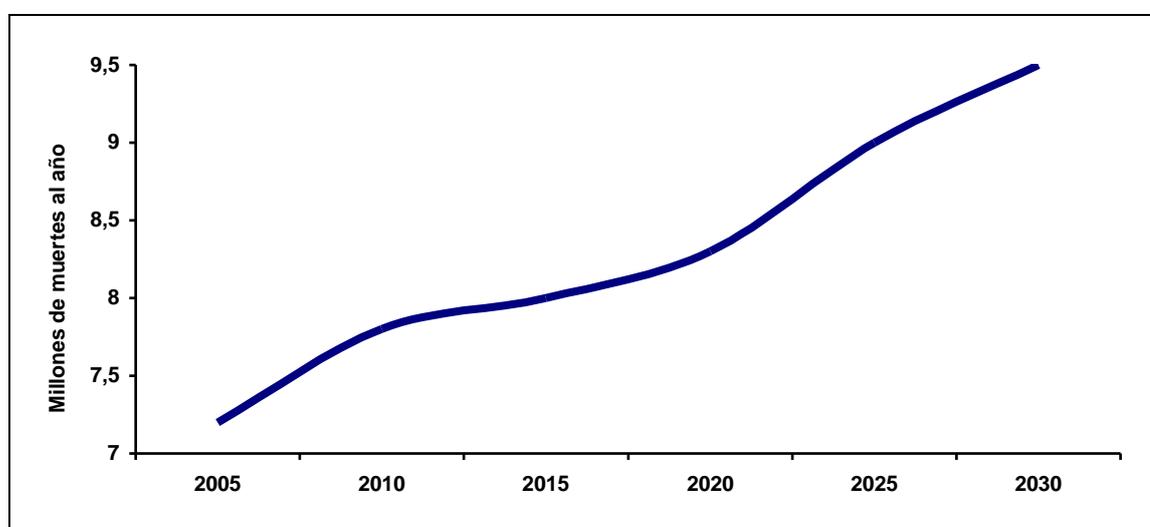
1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Importancia de la cardiopatía isquémica

Los papiros egipcios del año 2600 a.C. ya reflejaban que los pacientes con dolor torácico agudo tenían elevado riesgo de fallecer. En nuestra época, las enfermedades cardiovasculares son uno de los principales problemas de salud. La cardiopatía isquémica causa más muertes y discapacidad y tiene un costo monetario mayor que cualquier otra enfermedad en los países desarrollados. El aumento progresivo en los factores de riesgo cardiovascular hace que se esperen tasas mayores de pacientes afectados por esta enfermedad en los próximos años (1), como vemos en la figura 1.

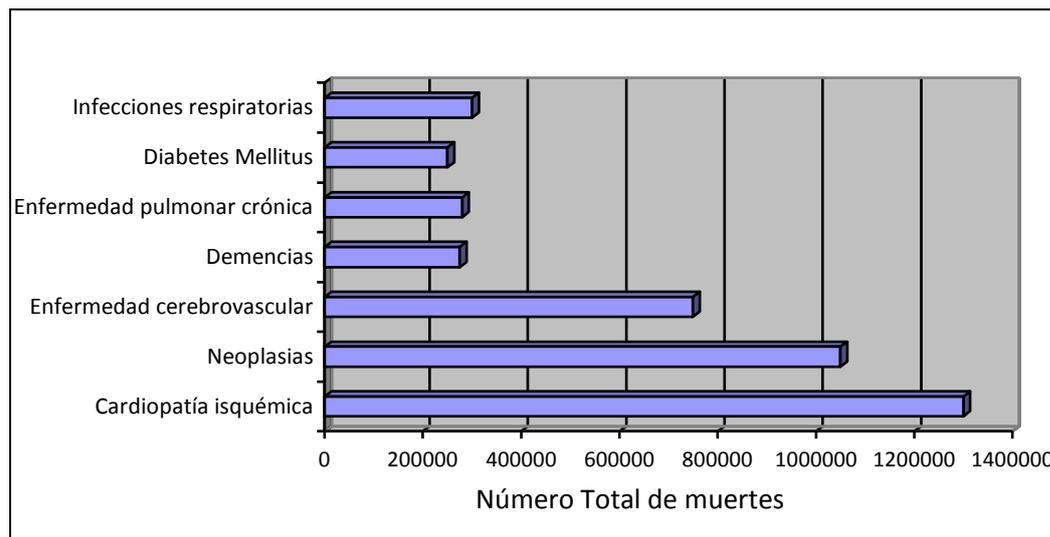
Figura 1. Tendencia prevista en mortalidad por cardiopatía isquémica



Datos tomados de referencia 1.

En las últimas décadas, ha habido importantes avances en el tratamiento de la cardiopatía isquémica (2,3), sin embargo, la enfermedad cardiovascular sigue constituyendo la primera causa de muerte e invalidez en los países occidentales (1) como vemos en la figura 2.

Figura 2. Causas de mortalidad en países desarrollados



Datos de 2004 tomados de referencia 1.

En la actualidad se emplea el término síndrome coronario agudo para designar a las fases agudas de la cardiopatía isquémica. Describe el espectro de manifestaciones clínicas que aparecen después de la rotura de la placa arterial coronaria, complicada con trombosis, embolia y grados variables de reducción de la perfusión miocárdica. Las manifestaciones clínicas dependen de la extensión y la gravedad de la isquemia miocárdica. La oclusión arterial completa en ausencia de perfusión a través de colaterales da como resultado el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST) (4).

1.2. El infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

La tasa total de mortalidad en pacientes con un diagnóstico presumible de infarto de miocardio o síndrome coronario agudo durante el primer mes era de un 50% en los años 90 del pasado siglo, y alrededor de la mitad de estas muertes ocurrían durante las primeras 2 horas (5). Esta elevada mortalidad inicial no ha cambiado mucho en los últimos años, a diferencia de lo que ha sucedido con la mortalidad hospitalaria (6), que ha observado un acusado descenso. Con el uso generalizado de las intervenciones coronarias, agentes fibrinolíticos, tratamiento antitrombótico y prevención secundaria, la mortalidad total al mes parece reducirse a un 4-6% en los pacientes participantes en estudios aleatorizados a gran escala y candidatos a fibrinólisis y/o intervención coronaria (7) aunque es más elevada en los pacientes del “mundo real” recogidos en los registros (8).

Según datos más actuales de un registro realizado en varios hospitales de nuestro país con 2572 pacientes (9), la mortalidad al año tras un IAMEST fue del 22,4%. La mortalidad inicial (prehospitalaria y hospitalaria) fue del 16,3%. Por tanto, la mortalidad en el primer año una vez superado el ingreso hospitalario fue de un 6,1%. La estratificación de riesgo en estos pacientes, los supervivientes a la fase aguda de un IAMEST, constituye un reto para el cardiólogo.

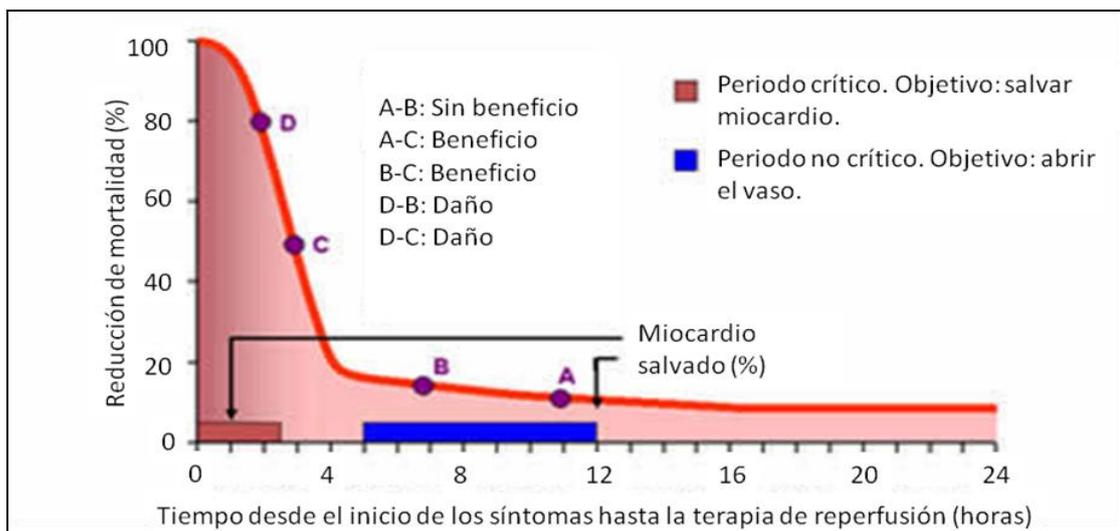
1.2.1 Tratamiento

Las recomendaciones actuales de manejo del IAMEST incluyen la revascularización coronaria precoz, ya sea en el contexto de la angioplastia primaria o en el contexto de una estrategia fármaco-invasiva (8). La angioplastia primaria se ha convertido en la terapia de reperfusión de elección en el IAMEST. Sin embargo, no está universalmente disponible y la trombolisis es aún la estrategia de reperfusión predominante en la mayoría de países occidentales. La estrategia farmacoinvasiva consiste en realizar trombolisis en los pacientes con IAMEST; si ésta es eficaz, se realiza angioplastia de rutina electiva los días siguientes; si no cumple criterios de reperfusión, se realiza angioplastia de rescate. Esta estrategia es ampliamente accesible y especialmente útil en áreas lejanas de hospitales terciarios.

De cualquier manera, se debe realizar la reperfusión precoz durante las primeras 12 h de la aparición de los síntomas en pacientes con presentación clínica de IAMEST y con elevación persistente del segmento ST o con un nuevo o sospecha de un nuevo bloqueo completo de rama izquierda. También se debe considerar la terapia de reperfusión incluso si, según el paciente, los síntomas han comenzado más de 12 h antes, siempre que se disponga de evidencia clínica y/o electrocardiográfica de isquemia en curso.

La disminución del tiempo que transcurre entre el inicio de la clínica y la aplicación del tratamiento de reperfusión es, pues, fundamental (10), como muestra la figura 3.

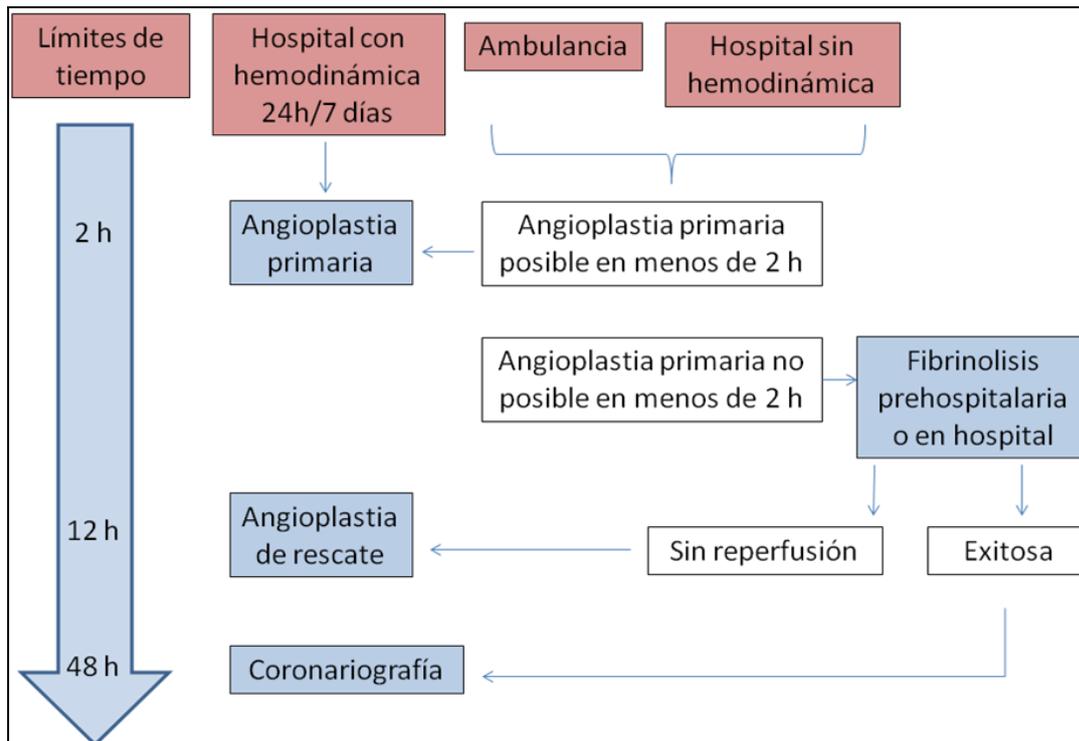
Figura 3. Reducción de mortalidad y miocardio salvado con la reperfusión precoz



Las 2 primeras horas tras un IAMEST suponen un periodo crítico, en el que un retraso en la reperfusión implica importante aumento de mortalidad y disminución de miocardio salvado, hecho que no ocurre tan intensamente tras las 4-5 horas. Adaptado de referencia 10.

En la figura 4 se describen distintas estrategias de reperfusión. Se considera primer contacto médico el lugar, sea ambulancia u hospital, en que se puede administrar tratamiento de reperfusión. También se describen de forma esquemática los plazos límite para las distintas estrategias de reperfusión.

Figura 4. Estrategias de reperfusión



Diferentes opciones de estrategias de reperfusión en el IAMEST según el lugar donde acuda el paciente y el tiempo de retraso tras el inicio del dolor. La angioplastia primaria, cuando no supone demora, es la estrategia de reperfusión de elección, pero si ésta no es posible en menos de 2 horas, es preferible una estrategia fármaco-invasiva. Adaptado de referencia 8.

Con esta estrategia se elimina en la mayoría de casos la isquemia residual y se reduce el riesgo de reinfarto. Sin embargo, quedaría por determinar las posibilidades de recuperación de la función sistólica y el pronóstico.

1.3. Viabilidad miocárdica

Tras un IAMEST, las preguntas que más frecuentemente realizan los pacientes post-infarto y que también nos planteamos los médicos son las posibilidades de recuperación de la función sistólica y el pronóstico en los meses siguientes.

En la práctica clínica, cuando hablamos de miocardio viable nos referimos al tejido muscular cardíaco no necrótico cuya capacidad contráctil está disminuida como consecuencia de una situación de isquemia aguda (aturdimiento) o crónica (hibernación), y que puede revertirse con el tiempo en el primer caso o tras la normalización de la perfusión miocárdica en el segundo.

El aturdimiento miocárdico es la disfunción contráctil transitoria que persiste después de la reperfusión, a pesar de la ausencia de daño celular irreversible y en presencia de un flujo coronario normal o casi normal (11). Se ha demostrado aturdimiento regional después de un infarto de miocardio reperfundido (como es el caso de nuestro grupo de estudio), después de un episodio de angina inestable, y después de isquemia inducida por una prueba de esfuerzo (12). La disfunción puede persistir desde una hora a varios días, pero la función, en última instancia, vuelve a la normalidad si se mantiene la perfusión normal. La hibernación del miocardio se define como la disfunción contráctil persistente, parcial o totalmente reversible, condicionada por una reducción crónica del flujo coronario y, por tanto, por isquemia prolongada y mantenida (13). En esta situación la disfunción contráctil

mejora tras la revascularización, pero no es previsible su recuperación espontánea como en el miocardio aturdido, ya que la isquemia persiste.

Diversas técnicas no invasivas intentan establecer la existencia de viabilidad residual del miocardio, de diferenciar el miocardio necrótico del aturdido, y predecir así la recuperación de la función sistólica, entre ellas, están el análisis del electrocardiograma (ECG), las pruebas de imagen como la ecocardiografía de estrés con dobutamina, técnicas de medicina nuclear como la tomografía por emisión de positrones (PET), la tomografía computerizada por emisión de fotón único (SPECT) y la resonancia magnética cardiaca (RMC), una nueva técnica que permite una evaluación completa, no invasiva y sin irradiación, de las consecuencias de un IAMEST.

1.3.1. Técnicas clásicas

A) Electrocardiograma

Pese a lo que se pensaba originariamente, el complejo QRS no es un adecuado marcador de viabilidad miocárdica en la práctica clínica, no existe relación entre la presencia y el número de ondas Q después de un infarto agudo de miocardio (IAM) y el tamaño de éste evaluado por técnicas de imagen (14-17).

La elevación del segmento ST en reposo en las derivaciones con ondas Q se asocia con alteraciones de la contractilidad más severas, menor reserva contráctil y mayor volumen telesistólico, como demostró un grupo de nuestro hospital en 1999 (18). Por otra parte, la mejoría de la función sistólica tras un IAM es más frecuente cuando hay elevación del segmento ST en las derivaciones con onda Q durante la ecocardiografía con dobutamina (19-21). Sobre la elevación del segmento ST durante el ejercicio hay datos contradictorios en cuanto a su valor como marcador de viabilidad (22,23).

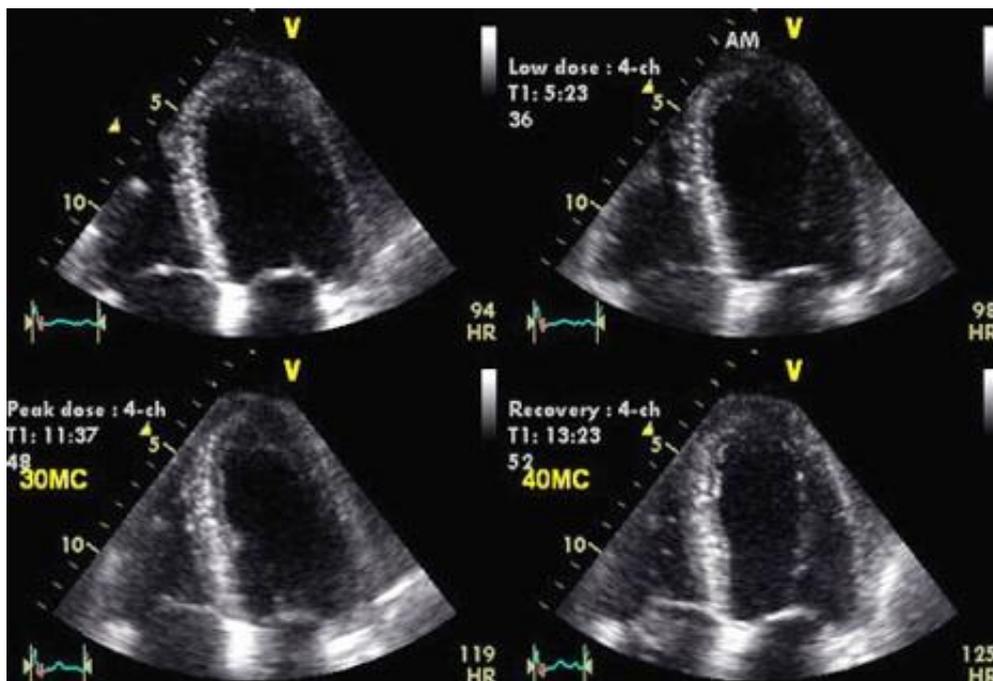
Una dispersión de QT baja puede ser un marcador de viabilidad miocárdica tras un IAM (24). La dispersión del QT menor de 70 ms tiene una sensibilidad del 83% y una especificidad del 71% para predecir la recuperación funcional después de la revascularización (25).

En resumen, el ECG puede ser una herramienta de ayuda inicial para valorar la viabilidad miocárdica, aunque claramente insuficiente.

B) Ecocardiografía de estrés con dobutamina

La dobutamina, a bajas dosis, produce en el corazón mayor efecto inotrópico que cronotrópico, consiguiendo la mejoría de la contractilidad del miocardio viable (26). A mayores dosis, aumenta el efecto cronotrópico, produciendo mayor consumo de oxígeno e isquemia de los territorios irrigados por arterias coronarias con estenosis (27). Cuando existe estenosis coronaria significativa, puede haber una respuesta bifásica que consiste en una mejoría inicial que demuestra viabilidad y un empeoramiento posterior por el defecto de flujo que produce isquemia inducida (28). Su utilidad se ha demostrado sobre todo en el contexto de miocardio hibernado. Vemos imágenes de un ecocardiograma de estrés con dobutamina en la figura 5.

Figura 5. Ecocardiograma de estrés con dobutamina



Imágenes ecocardiográficas del VI en telesístole basal y tras dosis crecientes de dobutamina. Se observa que la contractilidad mejora en zonas basales y medias, pero no apicales.

En una revisión publicada por Bax et al (29), la ecocardiografía de estrés con dobutamina demostró mayor especificidad para el diagnóstico de viabilidad miocárdica que las técnicas de medicina nuclear, aunque con una sensibilidad discretamente menor. Algunas limitaciones a la sensibilidad son la dependencia de la ventana ecocardiográfica y operador, y la necesidad de grandes áreas de miocardio viable para observar mejoría en contractilidad.

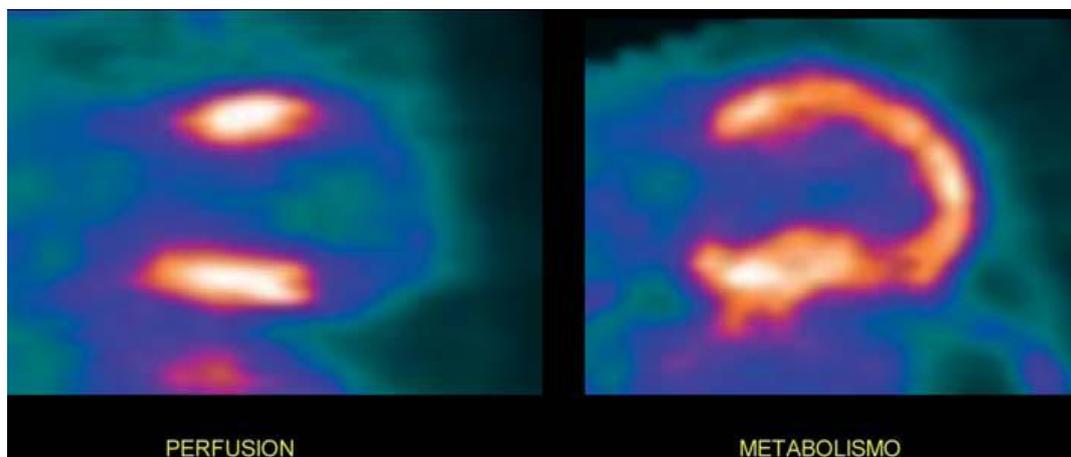
Se trata, pues, de una técnica muy accesible, sin radiaciones ionizantes, pero con limitaciones, sobre todo, en su sensibilidad. Su utilidad para el estudio de viabilidad en cardiopatía isquémica crónica ha sido muy estudiada, aunque no tanto en pacientes post-infarto.

C) Técnicas de medicina nuclear

Las técnicas de medicina nuclear son técnicas sensibles para detectar viabilidad miocárdica, pero con las limitaciones de una baja especificidad y el uso de radiaciones ionizantes. Su utilidad está estudiada en el contexto del miocardio hibernado, y no está claramente establecida su utilidad para valorar el miocardio aturdido, como es el caso de los pacientes post-infarto (30-35).

La tomografía por emisión de positrones (PET) es de gran utilidad poco accesible. Así, por razones de coste-eficacia, es la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) la técnica de medicina nuclear más empleada y con mayor experiencia de uso para detectar viabilidad miocárdica. Vemos imágenes de un estudio con PET en la figura 6.

Figura 6. Imágenes de eje largo vertical de PET

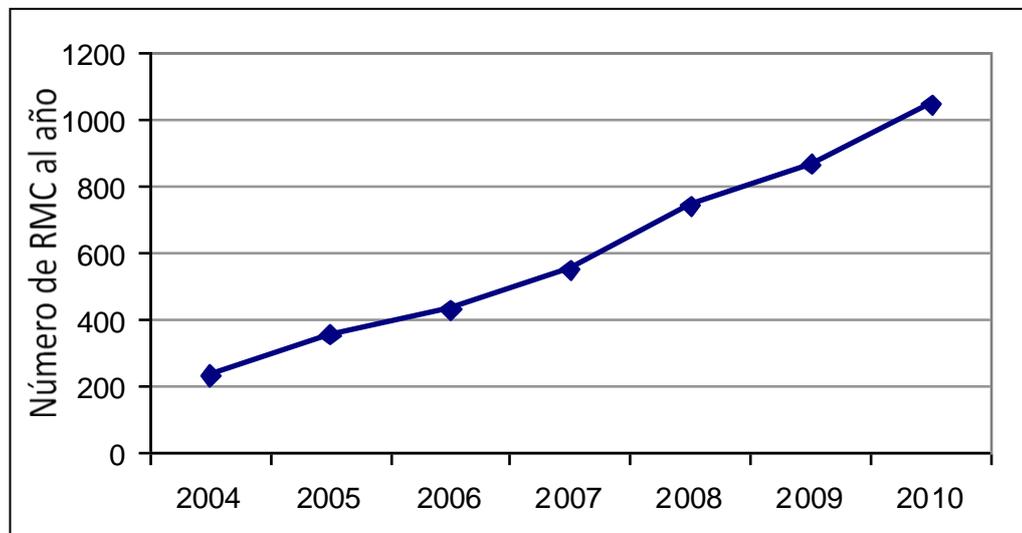


Ejemplo de viabilidad anteroapical, donde existe *mismatch* flujo-metabolismo, zona con hipoperfusión y metabolismo mantenido.

1.3.2. Resonancia magnética cardiaca

La RMC es una técnica que se ha ido incorporando a nuestra práctica médica durante la última década, con un aumento exponencial del número de exploraciones que se realizan cada año, como podemos ver en la figura 7, con datos de las RMC realizadas al año en nuestro centro en los últimos 7 años.

Figura 7. Evolución en el uso de la RMC en los últimos 7 años



Número de RMC al año en el Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Tras un IAMEST, la RMC permite un análisis simultáneo y fiable de: 1) la presencia y extensión de edema miocárdico en secuencias T2, 2) la extensión de la disfunción sistólica basal en secuencias de cine, 3) la extensión de la disfunción sistólica tras dosis bajas de dobutamina en secuencias de cine, 4) la presencia de perfusión microvascular anormal en secuencias de primer paso, 5) la presencia de obstrucción

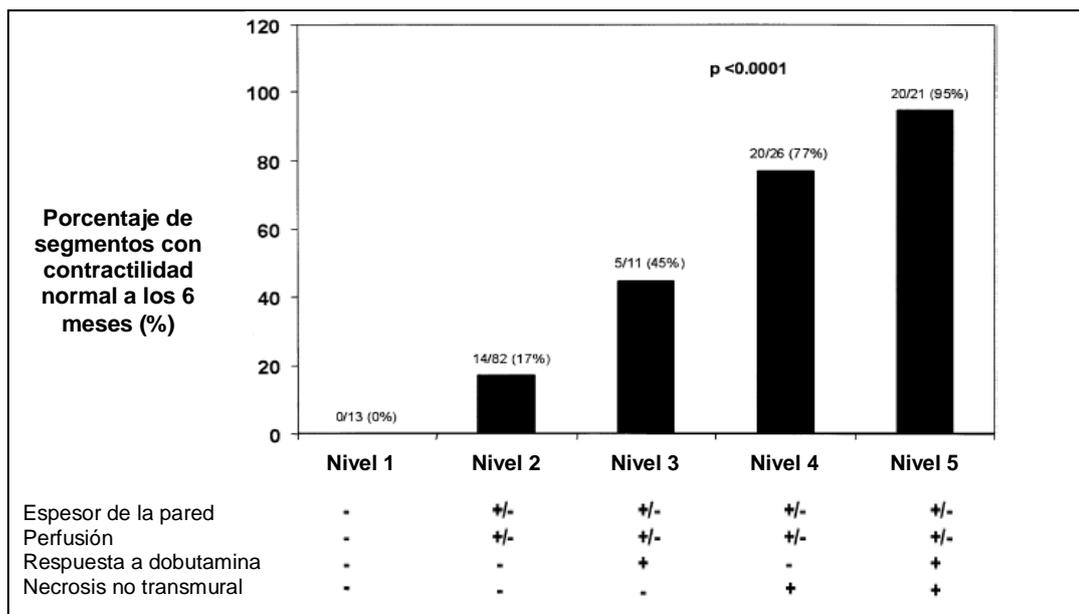
microvascular en secuencias de captación tardía y 6) la extensión de la necrosis transmural en secuencias de captación tardía.

La capacidad de la RMC para un análisis simultáneo y fiable de todos estos índices ha hecho que esta técnica se esté convirtiendo en una referencia de imagen no invasiva para el estudio completo del paciente con cardiopatía isquémica y que su uso se esté generalizando en algunas instituciones, con las ventajas añadidas de la ausencia de radiaciones ionizantes y el hecho de que no depende de la ventana acústica. En los últimos 5 años, algunos de estos índices, por separado, han demostrado su utilidad para el análisis de la viabilidad miocárdica precozmente tras un infarto.

En una serie preliminar de 40 pacientes (36) estudiada en nuestro centro, se evaluó la utilidad de cuatro índices de viabilidad por RMC en la fase aguda tras un IAMEST (el grosor de la pared, la reserva contráctil evaluada con dosis bajas de dobutamina, la perfusión de primer paso y la extensión de la necrosis transmural). Se creó una puntuación basada en la presencia y poder relativo de estos índices de viabilidad para predecir la normalización de la contractilidad regional al sexto mes. De los 153 segmentos miocárdicos disfuncionales en la primera semana (ver modelo de 17 segmentos en material y métodos de esta tesis), 59 (39%) mostraron movilidad normal en el sexto mes. Según la Odds Ratio de los índices de viabilidad para la predicción de la normalización de la contractilidad regional, se desarrolló una puntuación predictiva con cinco niveles. La proporción de los segmentos que mostraron motilidad regional normal en el sexto mes

fue como sigue (figura 8): Nivel 1 (n índices normales): 0 de 13 (0%), Nivel 2 (grosor y/o perfusión normales): 14 de 82 (17%), Nivel 3 (respuesta de la dobutamina): 5 de 11 (45%), Nivel 4 (necrosis no transmural): 20 de 26 (77%), Nivel 5 (necrosis no transmural y respuesta a la dobutamina): 20 de 21 (95%), $p < 0,0001$ para la asociación. Estas proporciones fueron similares en un grupo de validación compuesto por 16 pacientes (0%, 18%, 62%, 77% y 90% para los niveles 1 a 5, respectivamente, $p < 0,0001$ para la asociación). Así, se concluyó que el análisis de estos cuatro índices de viabilidad con RMC es útil para predecir la función sistólica tardía después de un infarto de miocardio. La extensión transmural fue el mejor índice para este propósito. Estudios de otros grupos confirman estos resultados (37).

Figura 8. Recuperación de la función sistólica según el número de índices de RMC alterados

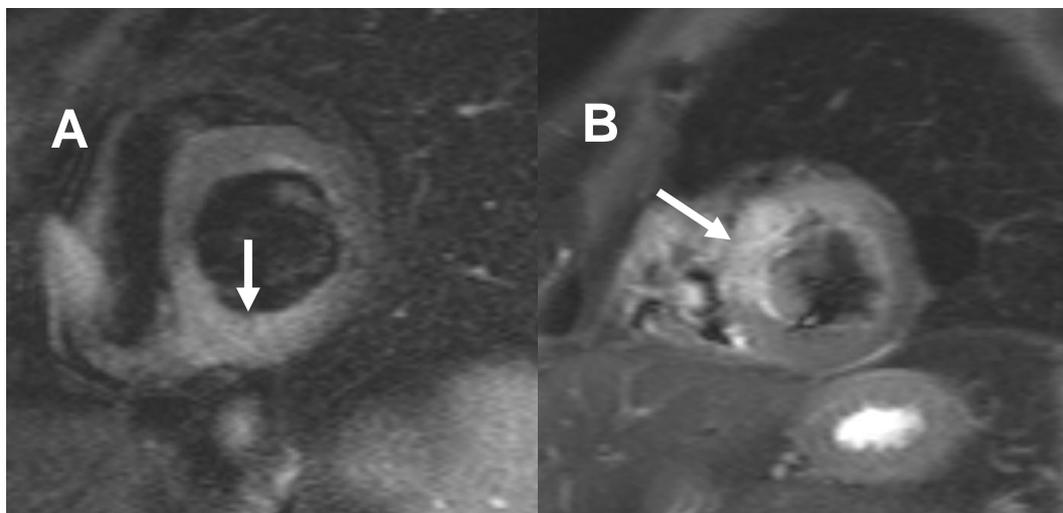


Los pacientes con los 4 índices estudiados en este estudio alterados no presentan contractilidad normal en ningún segmento a los 6 meses. Sin embargo, en aquellos que tenían los 4 índices normales, el 95% de los segmentos recuperó la contractilidad normal a los 6 meses. Adaptado de referencia 36.

A) Edema miocárdico

La RMC es la única técnica que permite determinar el edema, el índice que refleja la zona en riesgo durante la oclusión coronaria, mediante una hiperintensidad de señal en imágenes potenciadas en T2 (figura 9). De esta manera, es también la única técnica que permite determinar el miocardio salvado, que es el miocardio en riesgo que no presenta necrosis. Recientemente nuestro centro ha publicado (38) que la extensión del edema se asocia a mayores volúmenes ventriculares, peor función sistólica, mayor alteración de la microcirculación tras la reperfusión e infartos más extensos y con mayor transmuralidad. Es un fenómeno transitorio que desaparece antes de los 6 meses del infarto. Se trata de un índice con gran potencial, cuyo papel como predictor de función sistólica y remodelado aún se está analizando.

Figura 9. Imágenes de edema



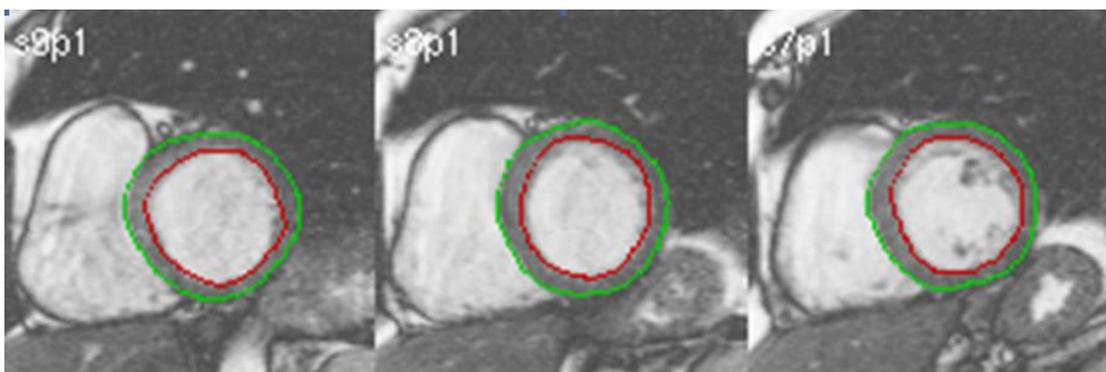
Presencia de edema en cara inferior (A) y septal (B).

B) Extensión de la disfunción sistólica basal

Pese a que, clásicamente, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) ha sido la variable pronóstica más importante después de un IAMEST, la extensión de la disfunción sistólica basal no permite predecir la recuperación de la función sistólica, ya que las técnicas de imagen en reposo no diferencian si la disfunción ventricular es secundaria a necrosis miocárdica y, por tanto, irreversible, o a aturdimiento miocárdico, a la disfunción contráctil que persiste tras la reperfusión pese a la ausencia de daño celular irreversible.

En cualquier caso, aunque la ecocardiografía es la técnica más usada para determinar la función sistólica, la RMC, debido a su gran resolución espacial, es una técnica ideal para cuantificar la FEVI (figura 10) y detectar pequeños cambios significativos, especialmente útil en pacientes con mala ventana acústica. Posee escasa variabilidad interobservador, muy importante en los últimos tiempos, en que se exige cálculos precisos para indicar diversas terapias, como el implante de desfibriladores implantables o sistemas de resincronización.

Figura 10. Cálculo de la función sistólica



Serie de cines de ejes cortos sobre los que se calcula la función sistólica mediante el trazo del subendocardio y epicardio en telediástole y en telesístole.

C) Extensión de la disfunción sistólica tras dosis bajas de dobutamina

La mejoría de la función sistólica con dobutamina se ha usado ampliamente para predecir la recuperación de la función sistólica tras un IAMEST, fundamentalmente con la ecocardiografía de estrés (26-29). Dada su alta resolución espacial, la RMC representa una buena alternativa para cuantificar con precisión la respuesta a la dobutamina.

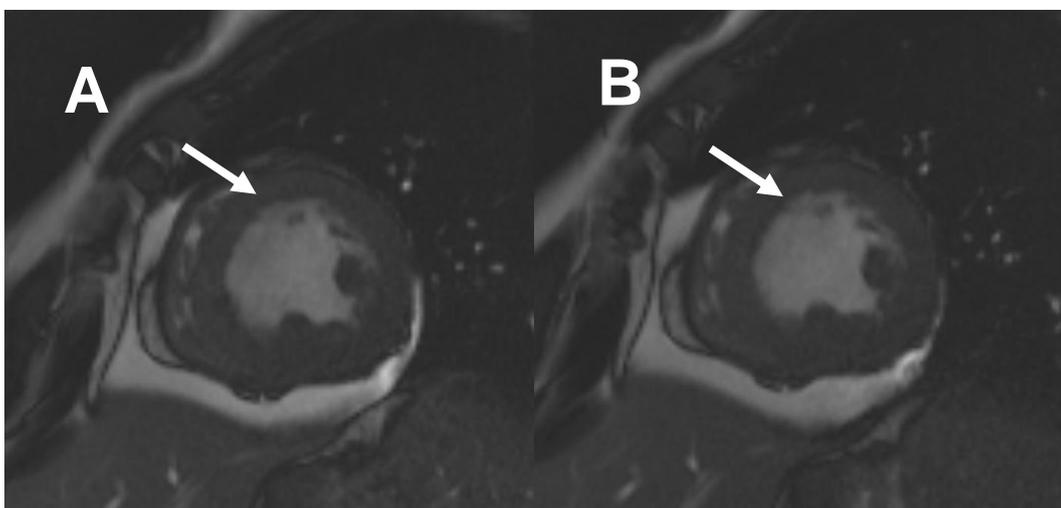
Baer y colaboradores (39) compararon la RMC con dosis bajas de dobutamina con PET en 35 pacientes con cardiopatía isquémica crónica, y evidenciaron el mayor poder predictivo para recuperación de la función sistólica de la RMC. El mismo grupo demostró también el valor de esta técnica en la predicción de la recuperación de la función sistólica tras la revascularización (40). Wellnhofer y colaboradores (41) compararon la respuesta a la dobutamina con la captación tardía de gadolinio en 29 pacientes. En los segmentos miocárdicos con una extensión de la necrosis <50%, la respuesta a la dobutamina predecía mejor la recuperación de la función sistólica 3 meses tras la revascularización. Para aquellos con extensión de la necrosis >50%, las dos tuvieron la misma eficacia. Sin embargo, todos estos estudios se han hecho en el contexto de miocardio hibernado.

En la serie de nuestro centro de 40 pacientes con un IAMEST (36), se observó que se trata de un índice específico pero poco sensible para predecir la función sistólica tardía post-infarto. Esta baja sensibilidad se debe probablemente al pequeño número de segmentos respondedores precozmente tras un IAM. En una serie posterior (42),

se realizó RMC en la primera semana y al sexto mes en 72 pacientes con un primer IAMEST y se observó que, en el sexto mes, la contractilidad tras dosis bajas de dobutamina, al igual que la contractilidad basal, aumentó con respecto a la primera semana (debido al ya comentado aturdimiento miocárdico), lo cual puede limitar su sensibilidad en fase precoz post-infarto.

Por otra parte, la medición de la extensión de la disfunción sistólica tras dobutamina mediante RMC tiene dos inconvenientes: uno es que prolonga los estudios, y otro consiste en el hecho de administrar dobutamina en pacientes potencialmente inestables y no completamente monitorizados. Por tanto, es muy importante establecer si el estudio con dobutamina aporta información pronóstica adicional al resto de índices antes de recomendar su uso en protocolos rutinarios de RMC. Vemos imágenes de un estudio de RMC con dobutamina en la figura 11.

Figura 11. Imágenes de eje corto en sístole basal (A) y tras infusión de dobutamina (B)



Observamos este paciente presenta una aquinesia septal y anterior que no mejora tras infusión de dobutamina.

D) Presencia de perfusión microvascular anormal en las secuencias de primer paso

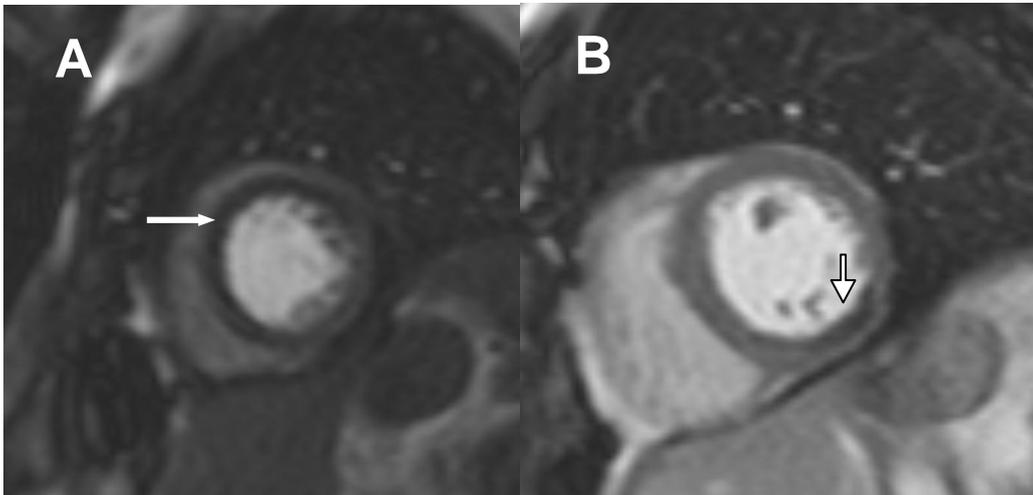
La restauración de un flujo normal en la arteria coronaria epicárdica no implica la normalización de la perfusión miocárdica, ya que puede persistir disfunción microvascular e incluso obstrucción de los capilares miocárdicos. Esto se puede deber, entre otros factores, a embolización, vasoespasmo, edema, hemorragia, daño de isquemia-reperusión provocado por radicales libres de oxígeno y otros productos, e incluso a una base genética.

En pacientes con IAMEST y arteria responsable abierta, la ausencia de perfusión a nivel microvascular se asocia a mayor incidencia de complicaciones y de remodelado adverso del ventrículo izquierdo (43). Por ello, existen técnicas para estudiar la microcirculación miocárdica en el IAMEST, como el grado de resolución de la elevación del segmento ST después de la reperusión (44), el resultado angiográfico evaluado con la clasificación de flujo TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) (45), el tatuaje miocárdico o blush (46) y técnicas de imagen como la ecocardiografía de contraste (47) y la RMC.

La RMC aporta la ventaja de ser no invasiva y no depender de la ventana ecocardiográfica. Permite estudiar el estado de la microcirculación mediante la hipoperfusión en secuencias de primer paso (muy frecuente) y la obstrucción microvascular en secuencias de captación tardía (indicador más severo que luego comentaremos). La perfusión de primer paso se estudia durante los primeros segundos

tras la administración de gadolinio (figura 12). Tras diez minutos, se realizan secuencias de captación tardía de contraste, donde se estudia la obstrucción microvascular y la extensión de la necrosis transmural.

Figura 12. Imágenes de perfusión de primer paso



Hipoperfusión en un infarto anteroseptal (A) e inferior (B).

Ya en 1999, Rogers y colaboradores (48) identificaron tres patrones de captación de contraste en RMC: 1) hipoperfusión de primer paso sin aumento de captación tardía, 2) primer paso normal seguido de aumento de captación tardía, ó 3) hipoperfusión de primer paso asociada a aumento de captación tardía, siendo este último patrón el que se asociaba a una menor recuperación de la función sistólica.

En 2004, Taylor y colaboradores (49) realizaron RMC en 20 pacientes con IAM durante las primeras 24 horas tras la angioplastia y en 10 pacientes del grupo control sin obstrucción coronaria, observando que aquellos que tenían un retraso en la perfusión de

primer paso en la zona del IAM tenían una peor función sistólica a los tres meses.

En la ya comentada serie de 40 pacientes de nuestro hospital (36), una perfusión de primer paso anormal fue un predictor de valor intermedio para predecir función sistólica tardía. Presentó mayor sensibilidad pero menor especificidad que la respuesta a la dobutamina y la extensión de la necrosis transmural, posiblemente debido a la coexistencia de microvasculatura preservada en áreas necróticas.

En otro trabajo realizado en nuestro centro (50), se estudió la evolución de la perfusión de primer paso durante los primeros 6 meses después del IAM en 40 pacientes con un primer IAMEST, enfermedad de un solo vaso y flujo TIMI 3 tras revascularización. Tanto en la primera semana como a los 6 meses del IAM, los segmentos con perfusión normal mostraron mayor engrosamiento, reserva contráctil y espesor, y menor grado de necrosis transmural. De los 76 segmentos con perfusión anormal en la primera semana, ésta se normalizó en el sexto mes en 47 (62%). Los segmentos que mantenían una perfusión anormal en el sexto mes presentaron un deterioro más grave de los índices de RMC estudiados.

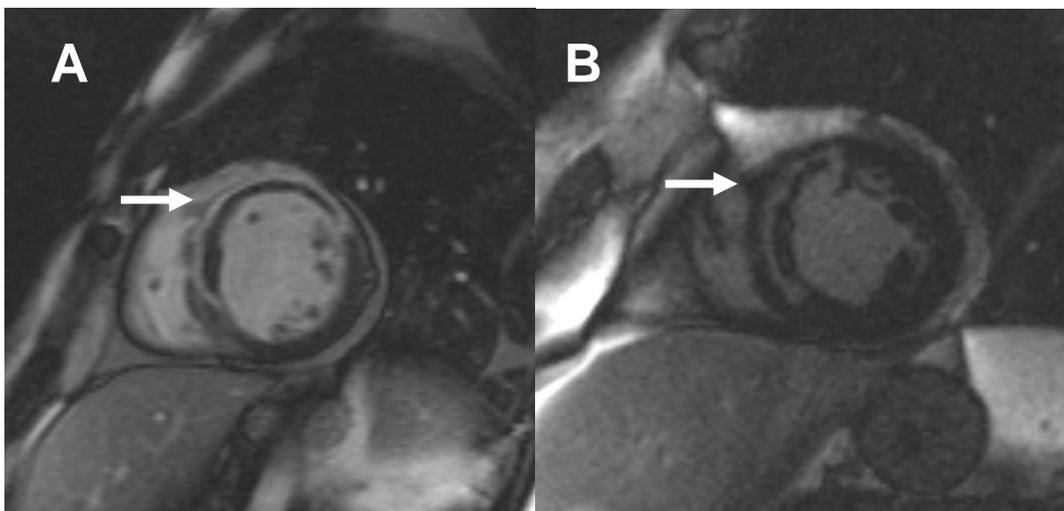
Por tanto, la hipoperfusión de primer paso es un predictor de valor intermedio para predecir función sistólica tardía, con un componente dinámico (mejoría al sexto mes), lo que también podría limitar su utilidad en fase precoz para estudiar la viabilidad miocárdica.

E) Presencia de obstrucción microvascular en las secuencias de captación tardía

Tal como se explica en el punto anterior, en los pacientes con IAMEST, una vez reestablecido el flujo por la arteria epicárdica, es de gran importancia la perfusión microvascular.

En las secuencias de captación tardía, el signo indicativo de obstrucción microvascular es la presencia de un área que no capta contraste en el centro de una zona infartada, con realce tardío de gadolinio (RTG) (51), como vemos en la figura 13.

Figura 13. Imágenes de obstrucción microvascular en secuencias de RTG



Obstrucción microvascular en pacientes con infarto anteroseptal (A) y septal (B).

En un estudio experimental realizado sobre 17 perros (52), en los que ocluyeron durante 90 minutos la arteria descendente anterior (ADA), con posterior reperfusión, Gerber y colaboradores observaron que la presencia de obstrucción microvascular predecía el remodelado

y dilatación ventricular, incluso más de lo que lo hacía el tamaño del infarto.

En series previas de nuestro centro (42), se detecta obstrucción microvascular en las secuencias de captación tardía de contraste en alrededor de la tercera parte de los pacientes con IAM reperfundidos; es menos frecuente que las alteraciones de la perfusión en las secuencias de primer paso, pero es un indicador más severo de daño microvascular, ya que se asocia a una disfunción sistólica y dilatación ventricular más severas.

Wu y colaboradores (53) publicaron en 1998 que la extensión de la obstrucción microvascular no varía entre el día 2 y 9 post-IAM. Sin embargo, su comportamiento en los meses siguientes tiende, al igual que otros parámetros de viabilidad, hacia una mejoría progresiva en la mayoría de los pacientes, de hecho, en nuestro centro (42), el número de segmentos con obstrucción microvascular disminuyó en el sexto mes respecto a la primera semana, cosa que puede afectar a su exactitud como predictor de viabilidad precozmente tras un IAMEST.

F) Extensión de la necrosis transmural

El ácido pentaacético dietil-enetriamin-gadolinio es un contraste intravascular y extracelular que produce cambios en la susceptibilidad magnética de los tejidos, acorta los tiempos de relajación longitudinal y, por tanto, modifica el T1 de los tejidos. Tras su administración en el torrente circulatorio y su llegada al sistema microvascular del miocardio, difunde pasivamente al espacio extracelular y puede entrar en los miocitos que presentan pérdida de integridad de su membrana (54,55). Por eso, mientras en el miocardio sano el gadolinio ha desaparecido tras 10 minutos, en el miocardio infartado queda retenido en el interior de miocitos necróticos, por lo que se producen señales hiperintensas en las zonas de miocardio infartado (figura 14).

El RTG se ha convertido en el patrón oro para detectar la extensión del infarto, con muy buena correlación con la anatomía patológica y de muy fácil interpretación. Es el único índice no invasivo que permite determinar con fiabilidad la transmuralidad de la necrosis. De los índices estudiados por RMC para el diagnóstico de viabilidad, la extensión de la necrosis transmural es el más fiable para diferenciar el miocardio necrótico del viable y predecir la mejoría contráctil en segmentos con disfunción sistólica, tanto en cardiopatía isquémica crónica como post-infarto.

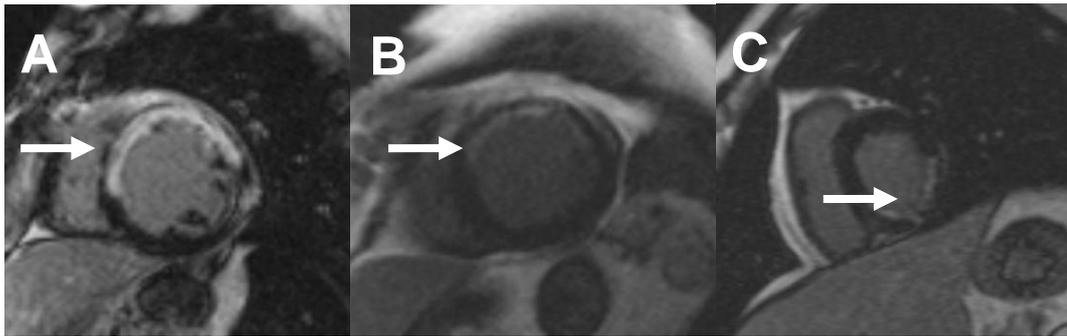
Kim y colaboradores (56) diseñaron el primer estudio en el que se analizó la extensión transmural de la necrosis en 50 pacientes con cardiopatía isquémica crónica, y mostraron que se relacionaba fuerte e inversamente con la probabilidad de recuperación de la función

sistólica. En estudios posteriores de diseño similar se ha observado esta misma asociación (57-60), confirmando el 50% de espesor de miocardio como un punto de corte razonable para definir transmuralidad.

En un trabajo realizado en nuestro hospital con 17 pacientes (61) con IAMEST, enfermedad de un solo vaso y arteria relacionada con el infarto permeable, la captación tardía de gadolinio fue el único predictor independiente de la contractilidad, volúmenes ventriculares y fracción de eyección al sexto mes. En la serie de nuestro hospital de 40 pacientes (36), fue el índice más potente para predecir la recuperación de la función sistólica con diferencia. Esto también fue corroborado en otro trabajo de nuestro centro ya comentado (42), donde se estudió también la evolución de los distintos índices de viabilidad, observando que el grado de necrosis transmural fue el único que no varió al sexto mes.

En resumen, el estudio de la transmuralidad con RTG, es claramente el mejor índice de RMC para el estudio de viabilidad, con la ventaja de ser muy simple, fácil de cuantificar y de mantenerse estable desde la fase aguda, lo cual le aporta solidez como indicador de viabilidad. Sin embargo, existen pocos datos sobre su valor pronóstico.

Figura 14. Imágenes de RTG



Pacientes con infarto anterior transmural (A), anterior subendocárdico (B) e inferior subendocárdico (C).

De todo lo expuesto se puede concluir que la RMC es una técnica de gran utilidad para la caracterización completa de las consecuencias de un IAMEST y para predecir la función sistólica tardía, siendo la extensión de la necrosis transmural el mejor índice para predecir viabilidad. Sin embargo, existen muy pocos datos respecto al valor pronóstico de la RMC en este contexto. Esta información es fundamental antes de recomendar un uso más generalizado de la técnica, por lo tanto, son necesarios estudios prospectivos como éste que analicen el valor pronóstico de la RMC.

1.4. Estratificación de riesgo

No cabe duda de que la clínica es el factor pronóstico más importante en pacientes que han sufrido un IAMEST, pero junto a una completa evaluación de variables clínicas, como la existencia de angina post-infarto, insuficiencia cardiaca, inestabilidad hemodinámica y el estado de la función sistólica, las técnicas de imagen no invasivas pueden también aportar información muy relevante. Su utilidad para establecer la existencia de viabilidad residual del miocardio y predecir la recuperación de la función sistólica tras un infarto, como ya hemos visto, está bien establecida (36).

Sin embargo, para que una técnica se incorpore definitivamente en la práctica clínica es importante que aporte información pronóstica (62). En este aspecto, técnicas de imagen como la ecocardiografía con dobutamina y la medicina nuclear se han demostrado útiles en el estudio de la viabilidad miocárdica post-infarto, sin embargo, los datos respecto a su valor pronóstico en este contexto son más limitados.

Como hemos visto, la RMC es una técnica con un extraordinario potencial, que permite un análisis completo de las consecuencias del IAMEST, con probada utilidad en el estudio de la viabilidad y con un uso cada vez más extendido en nuestra práctica clínica habitual. Sin embargo, su utilidad pronóstica ha sido poco estudiada.

1.4.1. Técnicas clásicas

A) Ecocardiografía de estrés con dobutamina

Como ya hemos visto anteriormente, la ecocardiografía de estrés con dobutamina es muy útil para la detección de viabilidad, sobre todo en la cardiopatía isquémica crónica (29). También está demostrado el valor pronóstico de esta técnica en cardiopatía isquémica crónica (63).

En el contexto del miocardio aturdido, Swinburn y Senior evaluaron 212 pacientes con ecocardiografía de estrés con dobutamina $4,8 \pm 1,5$ días tras un IAM (64). Los predictores independientes tanto de la mortalidad como del IAM no fatal fueron la edad, la función sistólica en reposo y la ausencia de viabilidad. De la misma manera, Bigi y colaboradores realizaron ecocardiografía de estrés con dobutamina en 406 pacientes en los primeros 10 días tras un IAM no complicado. La diferencia en el índice de contractilidad regional entre el reposo y el estrés fue un predictor independiente para eventos cardíacos adversos (65).

Por tanto, estos dos últimos estudios indican que la mejoría en la contractilidad tras dobutamina se asocia no sólo a la recuperación de la función sistólica, sino también a un mejor pronóstico tras un IAMEST, con las limitaciones mencionadas de la dependencia del operador, la ventana ecocardiográfica y la administración de dobutamina en pacientes con un infarto reciente.

B) Técnicas de medicina nuclear

Diversos estudios han demostrado la asociación de la viabilidad miocárdica estudiada por PET con el pronóstico, sobre todo en pacientes con miocardiopatía isquémica y miocardio hibernado (66-73), siendo menos los que incluyen pacientes post-infarto, como los que forman nuestro grupo de estudio.

Lee y colaboradores (76) evaluaron a 137 pacientes con disfunción sistólica post-infarto mediante PET y observaron que la presencia de miocardio viable, así como la ausencia de revascularización, predecían eventos isquémicos de forma independiente. Sin embargo, sólo la edad y la función sistólica, pero no la presencia de miocardio viable, fueron predictores de mortalidad.

También se ha demostrado la utilidad pronóstica del SPECT en pacientes con cardiopatía isquémica crónica (75,76). Sin embargo, no existen prácticamente datos en el contexto del miocardio aturdido, en pacientes post-infarto.

1.4.2. Posibilidades de la Resonancia Magnética Cardíaca

La RMC, como hemos visto, ha demostrado ampliamente su utilidad para el análisis de la viabilidad miocárdica precozmente tras un infarto (36).

De forma aislada, algunos de los índices de RMC comentados han demostrado su utilidad para la estratificación de riesgo. No obstante, los datos sobre el valor pronóstico de estos índices precozmente tras un IAMEST son escasos y no se conoce su peso pronóstico individual ni su valor una vez ajustado por variables pronósticas bien establecidas como la fracción de eyección o las variables clínicas. Esta información es imprescindible para conocer si mediante esta técnica podemos mejorar la estratificación de riesgo precozmente tras un infarto y para establecer los índices con mayor rentabilidad pronóstica.

A) Edema miocárdico

El estudio del edema miocárdico, sólo posible con RMC, se ha incorporado recientemente a nuestra rutina, por lo que existen pocos datos sobre su valor como predictor de recuperación de función sistólica, como se ha comentado anteriormente. En junio de 2010 se han publicado estudios sobre el valor pronóstico del edema.

Raman y colaboradores (77) realizaron RMC en 88 pacientes con infarto agudo de miocardio sin elevación de ST (IAMSEST) y observaron que el edema miocárdico se relacionaba con la tasa de eventos cardiovasculares adversos en el seguimiento. Sin embargo, sólo se ajustó por el pico de Troponina I y no por el resto de índices de la RMC. Además, el estudio se realizó en pacientes con IAMSEST, población con fisiopatología y pronóstico muy distinto a los pacientes con IAMEST, como los incluidos en nuestro estudio.

Eitel y colaboradores (78) estudiaron a 208 pacientes con IAMEST reperfundido y observaron que el índice de miocardio salvado, calculado como área de miocardio en riesgo (edema) menos tamaño del infarto/área en riesgo, se relacionaba de forma inversa con la aparición de eventos cardiovasculares adversos a los 6 meses de seguimiento. Sin embargo, no calcula el valor pronóstico de la extensión del edema por sí, sino del miocardio salvado, en el que tiene en cuenta la extensión de la necrosis transmural.

Los únicos datos sobre el valor pronóstico del edema miocárdico estudiado por RMC son, pues, muy recientes y no describen el valor

pronóstico de este índice por sí mismo en pacientes con IAMEST, sino mediante el cálculo del índice de miocardio salvado y relacionándolo con la extensión de la necrosis transmural.

B) Extensión de la disfunción sistólica basal

Clásicamente, la FEVI ha sido la variable pronóstica más importante después de un IAMEST (79).

Por otra parte, la RMC es la técnica de imagen que mejor cuantifica la función sistólica ventricular, debido a que su excelente calidad de imagen y resolución espacial permiten delimitar el borde endocárdico y epicárdico con gran definición. Aunque las imágenes que aporta no son en tiempo real, la posibilidad de sincronización con el ECG posibilita la obtención, revisión y cuantificación de imágenes cardiacas en momentos concretos del ciclo, y permite detectar mínimos cambios significativos dinámicos.

Sin embargo, ni la RMC ni las técnicas de imagen en reposo son capaces de diferenciar si la disfunción ventricular es secundaria a necrosis miocárdica y, por tanto, irreversible, o por el contrario es debida a aturdimiento miocárdico, es decir, a la disfunción contráctil que persiste varios días después de la reperfusión a pesar de la ausencia de daño celular irreversible. Esta distinción de conceptos es importante a la hora de plantear el momento en el que se decide estudiar la función sistólica post-infarto.

Por tanto, el estudio de la disfunción sistólica basal tiene importancia pronóstica establecida en el contexto de la miocardiopatía isquémica crónica. Sin embargo, en los pacientes post-IAM, con miocardio potencialmente aturdido, debido a su comportamiento dinámico, el valor puede ser más limitado.

C) Extensión de la disfunción sistólica tras dosis bajas de dobutamina

Ya hemos comentado la utilidad de la reserva contráctil para la predicción de la recuperación de la función sistólica, con los ya citados inconvenientes de prolongar los estudios, administrar dobutamina en pacientes potencialmente inestables y la mejoría de este parámetro con el paso del tiempo tras el IAM.

Se ha demostrado valor pronóstico de la RMC con dosis bajas de dobutamina en el contexto de un estudio de detección de isquemia, como demostraron los grupos de Hundley (80), de Kuijpers (81) y en el contexto de miocardio hibernado, como demostraron Dall'Armellina y colaboradores (82).

Sin embargo, no existen datos sobre la utilidad pronóstica de la RMC con dobutamina en el contexto del miocardio aturdido.

D) Presencia de perfusión microvascular anormal en las secuencias de primer paso

La anomalía en la perfusión de primer paso es un predictor con un valor intermedio para predecir función sistólica tardía. Sin embargo, los datos pronósticos de este índice con RMC son muy limitados y en poblaciones heterogéneas.

En un estudio inicial, Wu y colaboradores (83) investigaron si la obstrucción microvascular después de un infarto predecía la morbimortalidad cardiovascular a 2 años. Para ello, realizaron RMC a un reducido grupo de 44 pacientes 10 ± 6 días después del infarto y definieron obstrucción microvascular como hipocaptación 1-2 minutos tras la inyección de contraste. Los pacientes con obstrucción microvascular ($n=11$) sufrieron más eventos cardiovasculares que aquellos sin ella (45% frente a 9%). El riesgo de eventos adversos aumentaba también con la extensión del infarto pero, incluso después de corregir por el tamaño del infarto, la presencia de obstrucción microvascular siguió siendo un marcador pronóstico de las complicaciones postinfarto ($\chi^2=5.17$, $p<0.05$).

La definición de obstrucción microvascular en este estudio no corresponde a la de las secuencias de perfusión en primer paso, sino a un paso intermedio (1-2 minutos). No tenemos, pues, información sobre el valor pronóstico de la hipoperfusión de primer paso.

E) Presencia de obstrucción microvascular en las secuencias de captación tardía

Como hemos comentado en el apartado anterior, los signos indicativos de obstrucción microvascular estudiados por RMC tienen valor pronóstico.

Hombach y colaboradores (84) estudiaron mediante RMC a un grupo heterogéneo de 110 pacientes $6,1 \pm 2,2$ días tras un IAM con o sin elevación de ST. Midieron el tamaño del infarto, la obstrucción microvascular persistente, los volúmenes y función ventriculares izquierda y derecha. En 89 pacientes se repitieron las mediciones 225 ± 92 días después. Se definió obstrucción microvascular persistente como hipocaptación en una región de hipercaptación de contraste en las secuencias de RTG. Se detectó la obstrucción microvascular persistente en 51/110 (46,4%) pacientes. La obstrucción microvascular persistente predijo tanto el remodelado del VI como la ocurrencia de eventos cardíacos adversos graves, incluso más intensamente que el tamaño del infarto.

De Waha y colaboradores (85) estudiaron recientemente el valor pronóstico de la obstrucción microvascular precoz y tardía (1 y 15 minutos tras la inyección de contraste) en 438 pacientes, y concluyeron que la obstrucción microvascular tardía es la única que se relacionó de forma independiente con la tasa de eventos cardiovasculares adversos durante el seguimiento.

F) Extensión de la necrosis transmural

La extensión de la necrosis transmural es el índice con mayor valor para el diagnóstico de viabilidad miocárdica (36), de sencilla aplicación y que se realiza en todos los estudios de pacientes post-IAM. Sin embargo, queda por determinar si su aceptado valor para estudiar viabilidad se traduce en valor pronóstico.

En cardiopatía isquémica crónica, Roes y colaboradores (86) demostraron en 2007 que el tamaño del infarto medido con el RTG tiene mayor valor para predecir mortalidad a largo plazo que la FEVI o los volúmenes ventriculares.

También existen datos en pacientes post-infarto, como el estudio de Wu y colaboradores (87), realizado en 122 pacientes durante la primera semana tras un IAMEST, que sugiere que supera el valor pronóstico de la función sistólica basal. Sin embargo, este estudio evalúa el tamaño del IAM sin tener en cuenta la transmuralidad o no de la necrosis.

Larose y colaboradores (88) realizaron RMC en 103 pacientes y concluyeron que el volumen de RTG se asociaba, no sólo a la recuperación de la función sistólica, sino también al pronóstico a los 6 meses del seguimiento. Sin embargo, aunque su valor para diagnóstico de viabilidad fue independiente al edema miocárdico, extensión de la necrosis transmural y obstrucción microvascular, su valor pronóstico no fue ajustado por ningún índice de RMC salvo la función sistólica basal.

Por tanto, el valor pronóstico de la extensión de la necrosis transmural en los pacientes con IAMEST no está del todo estudiado y además, pese a que hay algún estudio sobre el tamaño del IAM, no se ha realizado un análisis simultáneo con el resto de parámetros de la RMC.

En resumen, existen diversas técnicas con utilidad para el estudio de viabilidad, pero que han sido menos validadas en el contexto de miocardio aturdido (tras IAM revascularizado) que en el miocardio hibernado (cardiopatía isquémica crónica). La RMC se muestra como una técnica de gran utilidad y muy empleada en pacientes con cardiopatía isquémica, especialmente en pacientes post-IAM. Sin embargo, su valor pronóstico, condición necesaria para que sea ampliamente usada, no es del todo conocido, como tampoco cuál de sus índices es el de mayor valor pronóstico.

2. HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

Las hipótesis de este trabajo son:

- Los estudios con RMC tienen valor pronóstico para predecir eventos cardíacos adversos (muerte, reinfarto o ingreso por insuficiencia cardíaca) en pacientes con IAMEST.
- La extensión de la necrosis transmural es el índice de RMC que mejor predice el pronóstico precozmente tras un IAMEST, y aporta información independiente en la estratificación de riesgo.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

- Valorar si la extensión de los siguientes índices de RMC:
 - 1) edema miocárdico,
 - 2) disfunción sistólica basal,
 - 3) disfunción sistólica tras dosis bajas de dobutamina,
 - 4) perfusión microvascular anormal en las secuencias de primer paso,
 - 5) obstrucción microvascular en las secuencias de captación tardía y
 - 6) necrosis transmural,

cuantificados de manera sencilla a partir del número de segmentos alterados en el modelo de 17 segmentos, analizados precozmente tras un IAMEST sin complicaciones en la fase aguda, tienen valor pronóstico para predecir eventos cardiacos adversos (muerte, reinfarto y reingreso por insuficiencia cardiaca) en los meses siguientes.

- Analizar, mediante un análisis multivariado, la información pronóstica aportada individualmente por cada índice tras ajustar por variables clínicas, analíticas, del ECG, angiográficas y datos de RMC.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

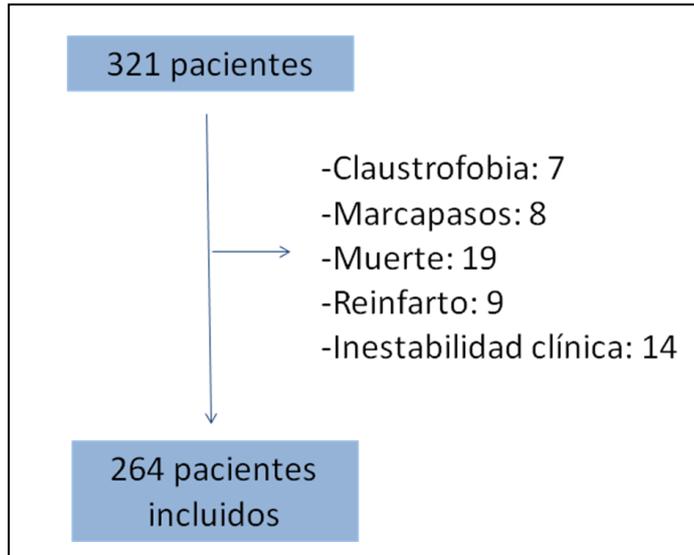
4.1. Grupo de estudio

4.1.1. Criterios de inclusión y exclusión

Para este estudio, como muestra la figura 15, incluimos a 264 pacientes ingresados en el Hospital Clínico Universitario de Valencia de 2004 a 2008 con el diagnóstico de IAMEST, definido como episodio de dolor torácico de perfil coronario que no cede con nitroglicerina, asociado a alguna de estas alteraciones electrocardiográficas: 1) nueva elevación del segmento ST 80 ms tras el punto J de por lo menos 0,1 mV en dos derivaciones de los miembros o de 0,2 mV en dos derivaciones precordiales contiguas, o 2) imagen de bloqueo completo de rama izquierda nuevo o presumiblemente nuevo.

Fueron excluidos aquellos que murieron durante el ingreso, sufrieron un reinfarto, tuvieron inestabilidad clínica severa que impidiera realizar una RMC, fueron sometidos a cirugía de revascularización o aquellos en los que estaba contraindicada la RMC (pacientes claustrofóbicos, portadores de marcapasos...).

Figura 15. Flujo de pacientes incluidos en el estudio



Tras excluir a 57 pacientes en los que no se pudo realizar RMC, se incluyeron 264 pacientes.

4.1.2. Características basales

Se recogieron las siguientes variables clínicas, bioquímicas, electrocardiográficas y angiográficas:

Clínicas:

- Edad
- Sexo
- Tabaquismo
- Hipertensión arterial
- Hipercolesterolemia
- Diabetes Mellitus
- Infarto anterior
- Frecuencia cardiaca
- Presión arterial sistólica
- Clase Killip
- Tiempo dolor-reperusión
- Escala de riesgo TIMI para el IAMEST (89) (Tabla 1)
- Angioplastia primaria
- Trombolisis
- Angioplastia de rescate

Tratamiento médico:

- Anti IIb IIIa
- Antiagregantes
- Betabloqueantes
- Nitratos
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)
- Estatinas

Biomarcadores y ECG:

- Troponina I máxima
- CK-MB masa máxima
- Glucemia
- Creatinina
- Pico de leucocitos
- % Resolución de la elevación de ST
- Número de ondas Q

Cateterismo:

- Grado de flujo TIMI inicial*
- Grado de flujo TIMI final*
- Grado de blush miocárdico*
- Enfermedad multivaso
- Arteria responsable
- Colocación o no de stent

*Estos tres fueron determinados por un observador experimentado desconocedor de los resultados de la RMC con el software Integris HM3000 (Philips, Best, Países Bajos). Un flujo TIMI 3 y blush miocárdico 2 ó 3 se considera normal.

Tabla 1. Escala de riesgo TIMI para el IAMEST

Edad 65-74	2 puntos
≥ 75	3 puntos
Diabetes mellitus, hipertensión arterial o angina	1 punto
Presión arterial sistólica < 100 mmHg	3 puntos
Frecuencia cardiaca > 100 lpm	2 puntos
Clase Killip II-IV	2 puntos
Peso < 67 kg	1 punto
Elevación ST anterior o bloqueo rama izquierda	1 punto
Tiempo de tratamiento > 4 horas	1 punto

La escala de riesgo TIMI, basada en datos de más de 15.000 pacientes con infarto de miocardio con elevación del ST elegibles para tratamiento fibrinolítico, es la suma de 8 predictores independientes de mortalidad. Tomado de referencia 89.

4.1.3. Manejo de los pacientes

El manejo de los pacientes se realizó según las recomendaciones de las guías de práctica clínica vigentes (8).

La estrategia de reperfusión (angioplastia primaria o fibrinólisis) y el tratamiento médico se dejaron a decisión del cardiólogo responsable. En un primer periodo, hasta diciembre de 2006, la estrategia de reperfusión predominantemente empleada era una estrategia fármaco-invasiva, que consistía en realizar trombolisis a los pacientes con IAMEST y, si ésta resultaba efectiva, se realizaba un cateterismo electivo durante los días siguientes, con angioplastia en el caso de existir lesión severa residual. En cambio, si no cumplía criterios de reperfusión, se realizaba angioplastia de rescate. Desde enero de 2007, se realiza predominantemente angioplastia primaria de rutina.

4.2. Resonancia magnética cardiaca

La RMC se realizó con un equipo de 1.5 Teslas (Sonata Magnetom; Siemens, Erlangen, Alemania) con bobina de superficie, sincronismo cardíaco prospectivo y apnea respiratoria. Los estudios se realizaron por dos operadores con más de diez años de experiencia.

4.2.1. Secuencias de RMC empleadas

Edema

Para la detección de edema se utilizaron secuencias de sangre negra potenciadas en T2 del tipo *Short TI Inversion Recovery*, adquiriendo imágenes de eje corto en las mismas proyecciones que los cines, todas ellas en mesodiástole. Se utilizó una secuencia multicorte *half-Fourier single-shot turbo spin echo* (tiempo de repetición, 2 intervalos RR; tiempo de eco, 33 ms; tiempo de inversión, 170 ms; grosor de corte, 8 mm; interespaciado, 2 mm; ángulo de inclinación, 160°; matriz, 256 × 151; ancho de banda, 781 Hz/píxel). Si las imágenes obtenidas eran de calidad insuficiente, se utilizaba una secuencia segmentada *turbo-spin echo* de un corte por cada apnea (tiempo de repetición, 2 intervalos RR; tiempo de eco, 100 ms; tiempo de inversión, 170 ms; grosor de corte, 8 mm; interespaciado, 2 mm; ángulo de inclinación, 180°; matriz, 256 × 146; ancho de banda, 235 Hz/píxel).

Contractilidad

Se utilizaron secuencias funcionales de cine *True Fast Imaging with Steady-state free Precession* (pulsos de imágenes homogéneas de condición estable, con tiempo de repetición: 25 ms, tiempo de eco: 1,6 ms, ángulo de inclinación: 61°, matriz: 256 × 128, grosor de corte: 6 mm) en diferentes proyecciones (2, 3, 4 cavidades y ejes cortos cada 1 cm desde válvula mitral a ápex), en reposo y tras la administración intravenosa de 10 µg/kg·min de dobutamina.

Perfusión de primer paso

Se planificaron al menos 3 ejes cortos (basal, medio y apical) y dos ejes largos para las secuencias de perfusión miocárdica de primer paso (*True Fast Imaging with Steady-state free Precession*, tiempo de inversión: 110 ms, tiempo de repetición: 190 ms, tiempo de eco: 1 ms, ángulo de inclinación: 49°, matriz: 128 × 72) tras administración de 0,1 mmol/kg de gadolinio (gadopentato de dimeglumida; Magnograf®, Juste SAQF, Madrid, España) a un flujo de 3 ml/s, y se tomaron 60 imágenes consecutivas de cada corte.

Captación tardía de contraste

Diez minutos después de la inyección del contraste se obtuvieron imágenes de inversión-recuperación (TrueFISP, tiempo de repetición: 700 ms, tiempo de eco: 1,1, grosor de corte: 6 mm, ángulo de inclinación: 50°, matriz: 195 × 192, adaptando el tiempo de inversión

en cada caso hasta anular la señal del miocardio) en idénticas proyecciones que las secuencias funcionales de cine, con el fin de obtener las imágenes de RTG.

4.2.2. Análisis de los índices de RMC

Los estudios de RMC se analizaron a posteriori por un observador experimentado desconocedor de los datos de los pacientes, con un software validado (QMASS MR 6.1.5, Medis, Leiden, Países Bajos).

En este estudio nos centramos en el análisis de 6 índices de RMC:

1) edema miocárdico

2) extensión de la disfunción sistólica basal

3) extensión de la disfunción sistólica tras dosis bajas de dobutamina

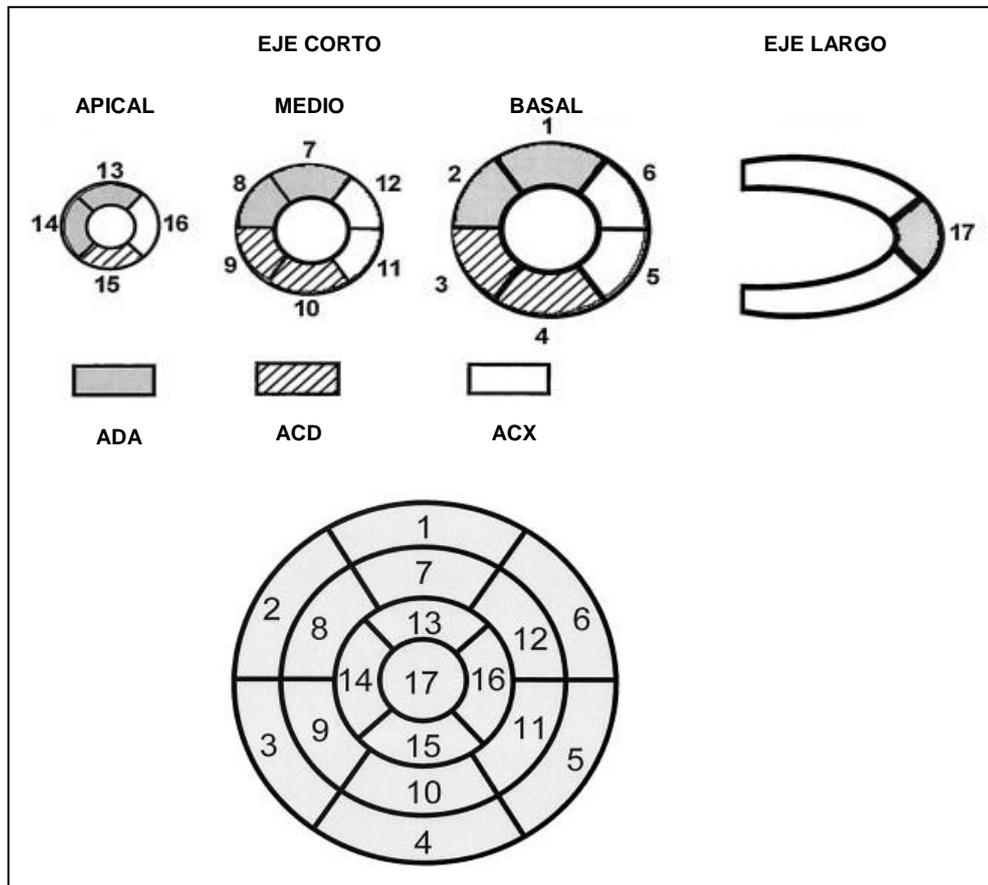
4) presencia de perfusión microvascular anormal en las secuencias de primer paso

5) obstrucción microvascular en las secuencias de realce tardío de gadolinio

6) extensión de la necrosis transmural en las secuencias de realce tardío de gadolinio.

Para la cuantificación de la extensión de la anomalía de cada uno de estos 6 índices de RMC en cada paciente, y en función de nuestra experiencia previa para predecir la mejoría de la función sistólica, utilizamos el número de segmentos alterados según el modelo de 17 segmentos (figura 16) (90).

Figura 16. Modelo de 17 segmentos



Tomado de referencia 90.

Para análisis dicotómicos, es decir, para definir si cada uno de estos índices presentaba una extensión de la anormalidad “extensa o no extensa” se analizó el punto de corte con mejor área bajo la curva ROC (Características del Operador Receptor) de cada índice para predecir eventos cardíacos adversos (muerte, reinfarto o ingreso por insuficiencia cardíaca). Para la dicotomización de la función sistólica, empleamos los puntos de corte publicados para edad, sexo y superficie corporal (91).

Esta aproximación, basada en la extensión de la anormalidad de cada índice de RMC en función del número de segmentos alterados, es sencilla, intuitiva, permite una estimación rápida de la extensión de la anormalidad y ya ha sido validada por nuestro centro para predecir la mejoría de la función sistólica en los meses siguientes al IAM (36,38).

1) Edema miocárdico: las áreas de edema miocárdico se definieron como aquellas con una intensidad de la señal T2 dos desviaciones estándar por encima de la intensidad de señal del miocardio sano. La extensión del edema miocárdico corresponde al número de segmentos con edema en las secuencias T2. Para el análisis dicotómico, se consideró que este índice estaba alterado cuando encontramos >6 segmentos con edema.

2) Extensión de la disfunción sistólica basal: a partir de las secuencias de cine de eje corto se obtuvieron los volúmenes ventriculares indexados por la superficie corporal (ml/m^2), la masa miocárdica indexada (g/m^2) y la fracción de eyección (%), con el método de Simpson, para lo que se dibujan los bordes endocárdico y epicárdico automáticamente en una serie de cines de eje corto y se corrigen manualmente si es preciso. Se seleccionaron 3 cines de eje corto (basal, medial y apical) para la cuantificación en cada segmento del grosor diastólico de la pared y el engrosamiento basal (grosor sistólico-grosor diastólico, en mm). Se consideró que había una disfunción sistólica significativa cuando un segmento presentaba un

engrosamiento basal <2 mm. La extensión de la disfunción sistólica basal correspondía al número de segmentos con alteraciones segmentarias de la contractilidad significativas. Un número >6 segmentos con alteración de la contractilidad basal se consideró como disfunción sistólica basal en el análisis dicotómico.

3) Extensión de la disfunción sistólica tras dosis bajas de dobutamina: Se administraron $10 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{minuto}$ de dobutamina durante 10 minutos. La respuesta a la dobutamina se consideró positiva cuando un segmento disfuncionante basalmente presentaba un engrosamiento con dosis bajas de dobutamina ≥ 2 mm. La extensión de la disfunción sistólica tras dosis bajas de dobutamina corresponde al número de segmentos con alteraciones segmentarias de la contractilidad tras la perfusión de dobutamina. Un número >6 segmentos con alteración de la contractilidad con dobutamina se consideró como disfunción sistólica tras dosis bajas de dobutamina.

4) Presencia de una perfusión microvascular anormal en las secuencias de primer paso: se valoró cualitativamente la perfusión miocárdica de primer paso en los tres ejes cortos (basal, medio y apical), combinándolos con el eje largo para evitar artefactos, y se clasificó en normal o hipoperfusión (cualquier retardo o ausencia en la llegada de contraste al miocardio). La extensión de la perfusión microvascular anormal en las secuencias de primer paso corresponde al número de segmentos con hipoperfusión. Para el análisis

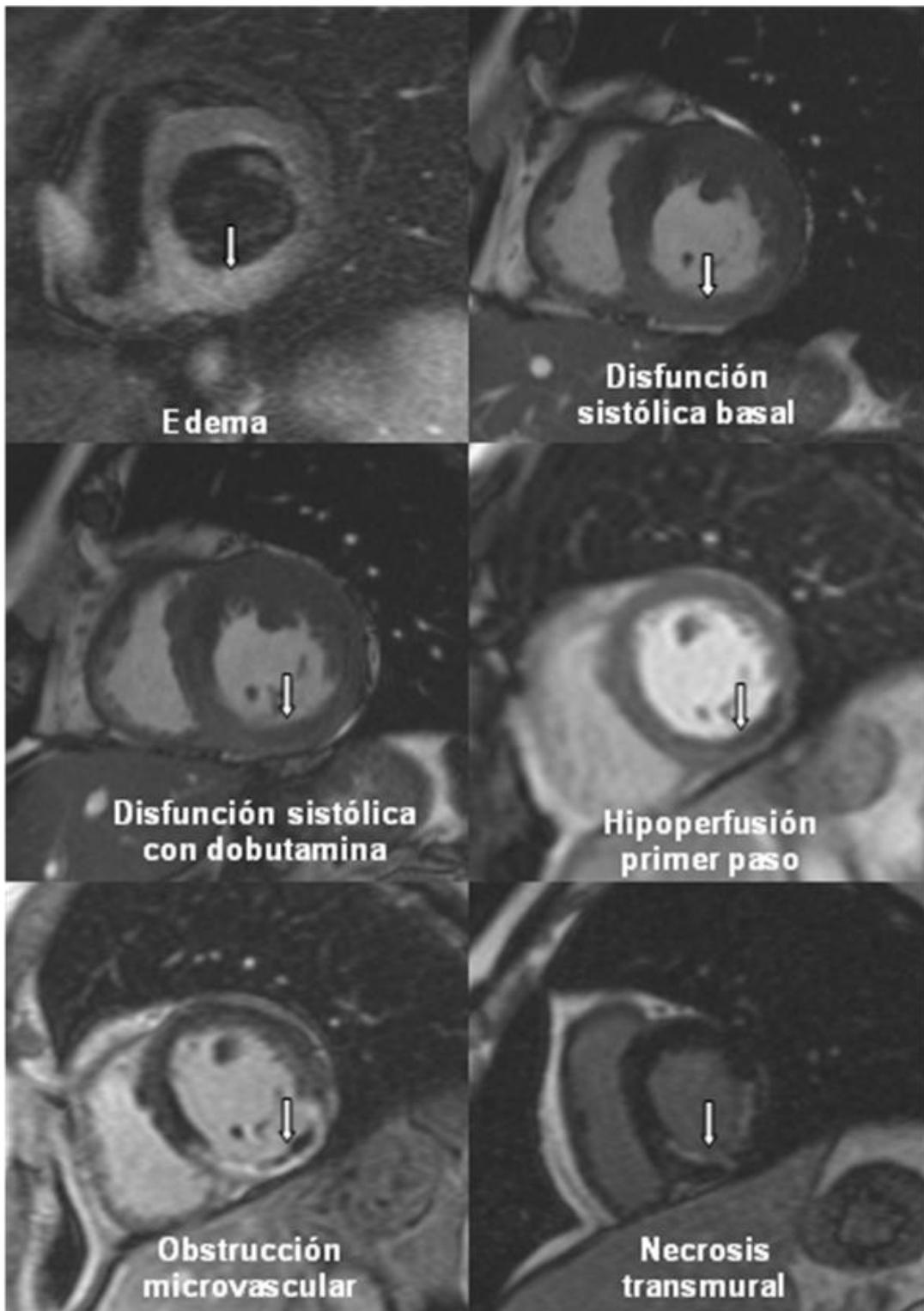
dicotómico, se consideró que este índice estaba alterado cuando existían >2 segmentos con hipoperfusión.

5) Obstrucción microvascular: este índice se definió visualmente en las secuencias de RTG como ausencia de captación de contraste en el interior de un segmento rodeado de tejido con RTG. La extensión de la obstrucción microvascular corresponde al número de segmentos con obstrucción microvascular en las secuencias de RTG. Para el análisis dicotómico, se consideró que existía obstrucción microvascular cuando observamos >2 segmentos con obstrucción microvascular en las secuencias de realce tardío de gadolinio.

6) Extensión de la necrosis transmural: A partir de las imágenes de supresión miocárdica, se identificaron las áreas con RTG como aquellas con una intensidad de señal dos desviaciones estándar por encima de la del miocardio sano, se cuantificó la transmuralidad del RTG (grosor de área con captación de contraste/grosor total de la pared ventricular $\times 100\%$). Se consideró necrosis transmural si la extensión es >50% del grosor total de la pared ventricular. La extensión de la necrosis transmural corresponde al número de segmentos con necrosis transmural en las secuencias de RTG. Se consideró a este índice alterado en el análisis dicotómico si existían >6 segmentos con necrosis transmural. Se definió como porcentaje de masa infartada al porcentaje de la masa ventricular izquierda que presentaba RTG.

Vemos ejemplos de los 6 índices de RMC en la figura 17.

Figura 17. Ejemplo de los 6 índices en paciente con infarto inferior



En nuestro centro, en una serie de 50 pacientes (850 segmentos) con IAMEST, la variabilidad intraobservador con respecto a todos los índices RMC calculados es <5% tanto para la anormalidad por segmentos (presencia o no de resultados anormales en dos valoraciones repetidas del mismo segmento) como por paciente (presencia o no de una anormalidad extensa en cualquiera de los 6 índices de RMC al realizar dos valoraciones repetidas del mismo estudio).

4.3. Seguimiento

El seguimiento de los pacientes fue prospectivo en consultas externas 1 semana, 1 mes y 6 meses tras el infarto y, posteriormente, cada 6 meses.

Los eventos cardiacos adversos se recogieron prospectivamente a partir del seguimiento en consultas, de la revisión de las historias clínicas y de consultas telefónicas con los pacientes y/o familiares. Cada evento cardiaco adverso, para ser considerado como tal, fue confirmado por dos cardiólogos.

4.3.1. Eventos cardiacos adversos

Se considera evento cardiaco adverso al evento combinado de muerte de origen cardiovascular, reinfarto o ingreso por insuficiencia cardiaca. Se registra la semana de evento si se produce y la semana de seguimiento en caso de no existir eventos.

Se define muerte de origen cardiovascular como aquella debida a infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva o arritmias malignas, así como la muerte súbita inexplicada. El reinfarto se define como nuevo episodio de dolor torácico de más de 30 minutos de duración y elevación de la isoenzima MB de creatinquinasa

(CK-MB), con o sin cambios del segmento ST. Definimos el ingreso por insuficiencia cardiaca según las recomendaciones vigentes (92).

El ingreso por insuficiencia cardiaca es, junto con el reinfarto (93), un evento que afecta a la calidad de vida del paciente y se asocia a muy mal pronóstico, sobre todo en pacientes post-infarto (92). Está siendo ampliamente usado en registros recientes.

4.4. Estadística

4.4.1. Cálculo del tamaño muestral

Para establecer el cálculo del tamaño muestral se utilizó la fórmula para el cálculo de muestras a partir de la comparación de proporciones.

A partir de los resultados retrospectivos de la base de datos de nuestro hospital en pacientes con IAMEST recogidos durante los últimos 5 años, esperábamos una tasa de eventos cardíacos del 10% al año de seguimiento. A partir del análisis retrospectivo de los resultados de la RMC en una serie de 80 pacientes con las mismas características a los que pensábamos incluir en este estudio evaluados en nuestro hospital, y aplicando los mejores puntos de corte preliminares derivados de ese estudio piloto para cada uno de los 6 índices de RMC para predecir eventos cardíacos, se consideró que aproximadamente el 25% de pacientes presentarían alteraciones significativas en alguno de esos 6 índices. Fijando un error tipo 1 (alfa) en 0,05 y un error tipo 2 (beta) de 0,1 se estimaron necesarios 200 pacientes para detectar diferencias significativas entre aquellos con y sin alteraciones significativas en los índices de RMC respecto a la incidencia de eventos cardíacos adversos. Por seguridad, se decidió incluir al menos 250 pacientes.

4.4.2. Análisis estadístico

La distribución normal de los datos se evaluó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables paramétricas se expresan como media \pm desviación estándar y las no paramétricas como mediana (rango intercuartílico). Se categorizó cada variable según los puntos de corte con mejor área bajo la curva ROC para predecir eventos cardiacos adversos.

Análisis univariado

Se utilizó el test T de Student para comparar las variables paramétricas, y el test U de Mann-Whitney para comparar las variables no paramétricas en pacientes con y sin eventos cardiacos adversos. Los porcentajes se compararon usando el test de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher cuando los valores esperados en una de las celdas de la tabla era menor de 5.

Se analizó la asociación de todas las variables recogidas (clínicas, analíticas, del ECG, del cateterismo y de la RMC) con la presencia o no de eventos cardiacos adversos durante el seguimiento. También se analizó la asociación de las variables de la RMC con la presencia de eventos mayores (muerte o reinfarto) y con el ingreso por insuficiencia cardiaca por separado.

Se estimó la supervivencia por el método de Kaplan-Meier y las curvas obtenidas en pacientes con y sin alteración de los distintos

índices de RMC se compararon mediante el test de rangos logarítmicos.

Análisis multivariado

La asociación entre los distintos índices de RMC y el tiempo hasta un evento cardiaco adverso se evaluó mediante un modelo multivariado de regresión de Cox. Las variables introducidas en el modelo para predecir eventos cardiacos adversos se identificaron comparando a los pacientes con y sin eventos cardiacos durante el seguimiento; aquellas variables con un valor de $p < 0,2$ se incluyeron en el modelo de regresión como cofactores.

Se determinaron las Hazard Ratios (HR) con su intervalo de confianza (IC) al 95% de las variables introducidas en el estudio multivariante para predecir eventos cardiacos.

El valor predictivo de los modelos se analizó mediante su estadístico C (área bajo la curva ROC). En todos los casos, se consideró significación estadística si $p < 0,05$. Se usó el paquete estadístico SPSS (versión 13.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois).

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. Características basales del grupo de estudio

Nuestro grupo de estudio incluye a 264 pacientes. Sus características clínicas basales y el tratamiento médico se muestran en la tabla 2.

La edad media de nuestra población era de 58 años, con un claro predominio del sexo masculino, con más del 80% de varones. Más de la mitad eran fumadores antes del infarto, en torno al 40% eran hipertensos o con niveles elevados de colesterol y un 17%, diabéticos.

En cuanto a las características del infarto, se trataba de un infarto anterior en el 57% de los casos, algo más de la mitad, y la mayoría fue Killip I. El tiempo medio desde el inicio del dolor hasta la reperusión fue de unas 4 horas. En la tercera parte de los pacientes la estrategia de reperusión empleada fue la angioplastia primaria, mientras que en 142 se realizó trombolisis. De ellos, el 22% (32 pacientes, el 12% de la población total) necesitaron angioplastia de rescate por trombolisis no eficaz. En 36 pacientes (13%) no se realizó ninguna estrategia de reperusión precoz, debido, fundamentalmente, a su presentación más de 12 horas después del inicio del dolor.

Tabla 2. Características clínicas y tratamiento médico

	Grupo de estudio (n=264)
Edad (años)	58 ± 12
Sexo varón (%)	218 (83)
Tabaquismo (%)	160 (61)
Hipertensión arterial (%)	114 (43)
Hipercolesterolemia (%)	102 (39)
Diabetes Mellitus (%)	46 (17)
Infarto anterior (%)	150 (57)
Frecuencia cardiaca (latidos/minuto)	81 ± 20
Presión arterial sistólica (mmHg)	126 ± 25
Clase Killip	1,1 ± 0,5
Escala de riesgo TIMI	3 ± 2
Tiempo dolor-reperusión (min)	246 ± 170
Angioplastia primaria (%)	86 (33)
Trombolisis (%)	142 (54)
Angioplastia rescate (%)	32 (12)
Anti IIb IIIa (%)	100 (38)
Doble antiagregación (%)	232 (88)
Betabloqueantes (%)	152 (58)
Nitratos (%)	8 (3)
IECA (%)	137 (52)
Estatinas (%)	195 (74)

IECA: Inhibidores de la enzima convertora de angiotensina.

Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar. Las variables dicotómicas, como valor absoluto y porcentaje con respecto a la población de estudio.

Las características analíticas, electrocardiográficas y del cateterismo se muestran en la tabla 3.

El valor medio del pico de troponina I en nuestros pacientes fue muy elevado, de 77 ng/ml, con un pico de CK-MB masa de 265 ng/ml. El pico de leucocitos durante el ingreso era de más de 14000 células/ml. Sin embargo, la función renal estaba mayoritariamente conservada y mostraban una leve alteración de la glucemia al ingreso (139 mg/dl).

La media de ondas Q en el ECG en nuestros pacientes era de 2 y, tras la reperfusión presentaron una resolución media del 76% del segmento ST.

Al analizar las características del cateterismo, realizado de urgencia con la llegada del paciente en el caso de la angioplastia primaria, o en las primeras 48 horas en el caso de la estrategia fármaco-invasiva, observamos que el 44% presentaban un flujo TIMI III antes de la angioplastia. Como era previsible, aquellos pacientes en los que se había realizado previamente trombolisis en el contexto de una estrategia de reperfusión farmacoinvasiva, presentaron mayor frecuencia de Killip III antes de la angioplastia (63%), que aquellos no reperfundidos precozmente o en los que el cateterismo se realizó en el contexto de una angioplastia primaria (21%), $p < 0,001$. De todas maneras, la mayoría de los pacientes (91%) presentaron un flujo TIMI III tras la angioplastia. La quinta parte de los pacientes tenían una enfermedad multivaso, el 29% tenían afectada la ADA proximal,

aunque sólo 5 pacientes tenían enfermedad del tronco de la arteria coronaria izquierda. Se implantó stent en la mayoría de los pacientes.

Tabla 3. Características analíticas, electrocardiográficas y del cateterismo

	Grupo de estudio (n=264)
Troponina I máxima (ng/ml)	73 ± 69
CK-MB masa máxima (ng/ml)	265 ± 422
Glucemia (mg/dl)	139 ± 61
Creatinina (mg/dl)	1 ± 0,3
Pico de leucocitos (células/ml)	14033 ± 4104
% resolución segmento ST	76 ± 25
Número de ondas Q	2 ± 1
TIMI III pre-stent (%)	115 (44)
TIMI III post-stent (%)	240 (91)
Blush 2-3 post-stent(%)	199 (75)
Multivaso (%)	57 (22)
TCI (%)	5 (2)
ADA proximal (%)	76 (29)
Stent (%)	241 (91)

ADA: Arteria descendente anterior , TCI: Tronco coronario izquierdo.

Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar. Las variables dicotómicas, como valor absoluto y porcentaje con respecto a la población de estudio.

5.2. Características de resonancia magnética cardiaca

Las características de la RMC en el grupo de estudio, tanto globales del ventrículo izquierdo (volúmenes, fracción de eyección, masa...) como los índices de RMC estudiados, se muestran en la tabla 4.

Nuestros pacientes presentaban una media de 5 segmentos con hiperintensidad de señal en las secuencias potenciadas en T2, compatible con edema. Una media de 5 segmentos presentaban alteración de la contractilidad basal, y una media de 4 segmentos presentaban alteración de la contractilidad tras administración de dobutamina. Además, los pacientes presentaban una media de 2 segmentos con hipoperfusión de primer paso, 1 segmento con obstrucción microvascular y una media de 4 segmentos con necrosis transmural en las secuencias de realce tardío de gadolinio.

Tabla 4. Características de la RMC del grupo de estudio

	Grupo de estudio (n=264)
VTDVI (ml/m ²)	81 ± 25
VTSVI (ml/m ²)	41 ± 22
FEVI (%)	51 ± 13
FEVI tras dobutamina (%)	55 ± 13
Masa VI (g/m ²)	71 ± 17
Masa infartada (%)	23 ± 16
ÍNDICES (NÚMERO SEGMENTOS)	
Edema	5 ± 3
Alteración contractilidad basal	5 ± 3
Alteración contractilidad con dobutamina	4 ± 3
Alteración perfusión	2 ± 3
OMV	1 ± 2
Extensión necrosis transmural	4 ± 3

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. RMC: Resonancia Magnética Cardíaca. OMV: Obstrucción microvascular. VI: Ventrículo izquierdo. VTDVI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo. VTSVI: Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

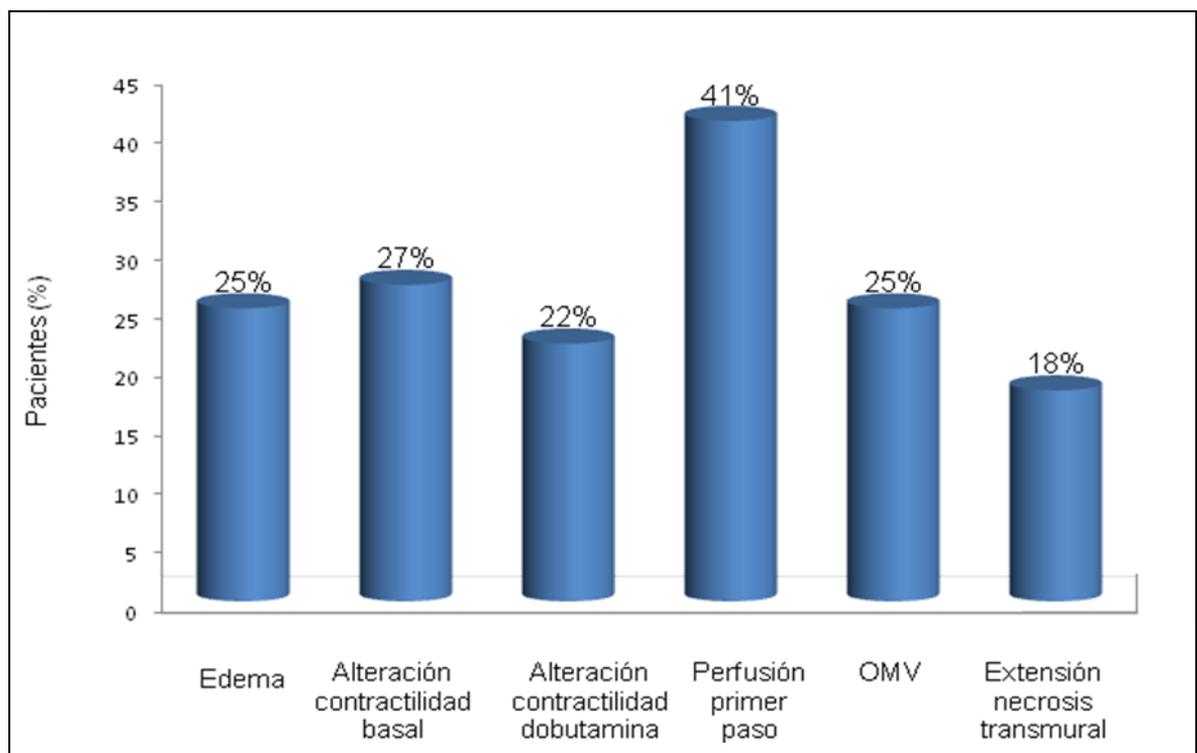
Las variables se expresan como media ± desviación estándar.

Para un mejor análisis, dicotomizamos los 6 índices descritos según los puntos de corte con mejor área bajo la curva ROC para predecir eventos cardíacos adversos. Así, consideramos como anormal cada uno de los índices si existen >6 segmentos con edema (66 pacientes), >6 segmentos con alteración de la contractilidad basal (72 pacientes), >6 segmentos con alteración de la contractilidad con dobutamina (42 de 192 pacientes), >2 segmento con hipoperfusión en

secuencias de primer paso (109 pacientes), >2 segmentos con obstrucción microvascular en secuencias de captación tardía (65 pacientes) o >6 segmentos con necrosis transmural (49 pacientes).

El porcentaje de pacientes que mostraron alterados los índices se muestran en la figura 18.

Figura 18. Porcentaje de pacientes con alteración de los índices de RMC



OMV: Obstrucción microvascular

5.3. Eventos cardiacos adversos

Durante una mediana de seguimiento de 177 semanas (120-208), detectamos 18 muertes, 22 infartos no fatales y 24 reingresos por insuficiencia cardiaca. Globalmente, 50 pacientes (19%) sufrieron eventos cardiacos adversos; de ellos, en 12 pacientes el primer evento cardiaco adverso fue la muerte, en 16 fue un infarto no fatal y en 22, un reingreso por insuficiencia cardiaca.

5.3.1. Según las características del paciente

La distribución de las variables clínicas y de tratamiento entre los pacientes con y sin eventos cardiacos adversos en el seguimiento se muestra en la tabla 5.

Los pacientes que presentaron eventos cardiacos adversos durante el seguimiento presentaban una frecuencia cardiaca y una clase Killip mayor al ingreso y tenían un infarto anterior con mayor frecuencia que los que no presentaron eventos cardiovasculares. La escala de riesgo TIMI también fue más alta en estos pacientes.

Por otra parte, fueron más frecuentemente tratados al alta con diuréticos que los que no presentaron eventos.

Tabla 5. Distribución de variables clínicas y tratamiento médico según eventos cardiacos adversos

	Con eventos cardiacos adversos (n=50)	Sin eventos cardiacos adversos (n=214)	p
Edad (años)	61 ± 13	58 ± 12	0,1
Sexo varón (%)	39 (78)	179 (84)	0,4
Tabaquismo (%)	29 (58)	131 (61)	0,7
Hipertensión arterial (%)	24 (48)	90 (42)	0,5
Hipercolesterolemia (%)	23 (46)	79 (37)	0,3
Diabetes Mellitus (%)	8 (16)	38 (18)	0,8
Infarto anterior (%)	37 (74)	113 (53)	0,007
Frecuencia cardiaca (latidos/minuto)	87 ± 24	80 ± 19	0,02
Presión arterial sistólica (mmHg)	123 ± 30	126 ± 24	0,4
Clase Killip	1,3 ± 0,8	1,1 ± 0,3	0,05
Escala de riesgo TIMI	3 ± 2	2 ± 2	0,001
Tiempo dolor-reperusión (min)	273 ± 189	240 ± 165	0,2
Angioplastia primaria (%)	21 (42)	65 (30)	0,1
Trombolisis (%)	26 (52)	116 (54)	0,9
Angioplastia rescate (%)	8 (16)	24 (11)	0,3
Anti IIb IIIa (%)	17 (34)	83 (39)	0,6
Doble antiagregación (%)	43 (86)	189 (88)	0,6
Betabloqueantes (%)	30 (60)	122 (57)	0,8
Nitratos (%)	2 (4)	6 (3)	0,6
IECA (%)	30 (60)	107 (50)	0,2
Estatinas (%)	36 (72)	159 (74)	0,7
Diuréticos (%)	12 (24)	16 (7)	0,002

IECA: Inhibidores de la enzima convertora de angiotensina.

Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar. Las variables dicotómicas, como valor absoluto y porcentaje con respecto a la población de estudio.

La distribución de las variables analíticas, electrocardiográficas y del cateterismo entre los pacientes con y sin eventos cardiacos adversos en el seguimiento se muestra en la tabla 6.

Los pacientes con eventos cardiacos adversos presentaron mayor número de ondas Q patológicas en el ECG y tuvieron mayor frecuencia de afectación multivaso y de la ADA proximal. Por otra parte, los pacientes que no desarrollaron eventos cardiacos adversos durante el seguimiento tenían más frecuentemente que los que sí los presentaron un blush 2-3 tras la angioplastia.

Tabla 6. Distribución de variables analíticas, electrocardiográficas y del cateterismo según la presencia o no de eventos cardiacos

	Con eventos cardiacos adversos (n=50)	Sin eventos cardiacos adversos (n=214)	P
Troponina I máxima (ng/ml)	81 ± 55	71 ± 71	0,3
CK-MB masa máxima (ng/ml)	301 ± 249	257 ± 454	0,5
Glucemia (mg/dl)	149 ± 51	137 ± 63	0,2
Creatinina (mg/dl)	1 ± 0,3	1 ± 0,4	0,5
Pico de leucocitos (cels/ml)	14885 ± 5022	13834 ± 3846	0,1
% resolución segmento ST	76 ± 23	76 ± 26	1
Número de ondas Q	3 ± 1	2 ± 1	0,003
TIMI III pre-stent (%)	19 (38)	96 (45)	0,43
TIMI III post-stent (%)	42 (84)	198 (93)	0,1
Blush 2-3 post-stent (%)	32 (64)	167 (78)	0,04
Multivaso (%)	17 (34)	40 (19)	0,02
TCI (%)	1 (2)	4 (2)	1
ADA proximal (%)	20 (40)	56 (21)	0,06
Stent (%)	44 (88)	197 (92)	0,4

ADA: Arteria descendente anterior, TCI: Tronco coronario izquierdo.

Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar. Las variables dicotómicas, como valor absoluto y porcentaje con respecto a la población de estudio.

5.3.2. Según los resultados de la RMC

Mediante un análisis univariado observamos que los pacientes que desarrollaron un evento cardiaco adverso durante el seguimiento (muerte, reinfarto o ingreso por insuficiencia cardiaca) tenían un porcentaje de masa infartada, una masa total del VI y un VTSVI mayor, y una FEVI, tanto basalmente como tras administración de dobutamina, menor. De la misma manera, tenían alterados con mayor frecuencia los 6 índices de RMC estudiados, como vemos en la tabla 7.

Tabla 7. Valores de RMC según eventos cardiovasculares adversos

	Con eventos cardiacos adversos (n=50)	Sin eventos cardiacos adversos (n=214)	P
VTDVI (ml)	82 ± 25	81 ± 25	0,7
VTSVI (ml)	49 ± 23	40 ± 22	0,007
FEVI (%)	43 ± 13	53 ± 13	<0,001
FEVI tras dobutamina (%)	47 ± 13	57 ± 13	<0,001
Masa VI	77 ± 18	70 ± 17	0,02
Masa infartada (%)	32 ± 18	21 ± 14	<0,001
INDICES (NÚMERO SEGMENTOS)			
Edema	7 ± 3	4 ± 2	<0,001
Alteración contractilidad basal	7 ± 4	5 ± 3	<0,001
Alteración contractilidad con dobutamina	5 ± 4	4 ± 3	0,04
Alteración perfusión	4 ± 3	2 ± 2	<0,001
OMV	3 ± 3	1 ± 2	<0,001
Extensión necrosis transmural	6 ± 4	3 ± 3	<0,001

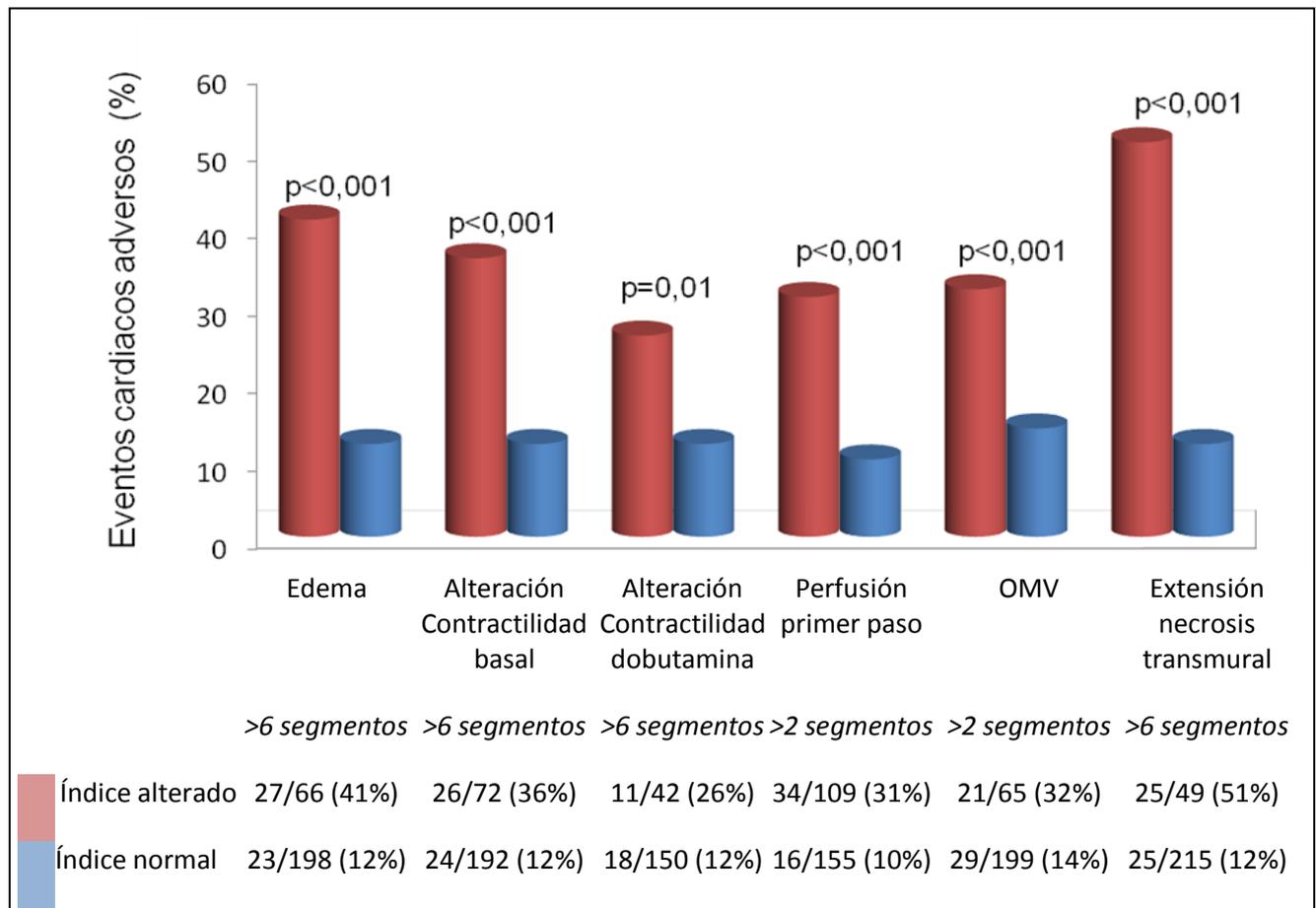
VTDVI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo. VTSVI: Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. VI: Ventrículo izquierdo. OMV: Obstrucción microvascular.

Las variables se expresan como media ± desviación estándar.

La asociación de la alteración o no de los índices cardiovasculares dicotomizados con la aparición de eventos cardíacos adversos durante el seguimiento se muestran en la figura 24. Observamos cómo la alteración en cada uno de los índices de RMC estudiados se asociaba significativamente con la tasa de eventos cardíacos adversos durante el seguimiento.

La extensión de la necrosis transmural es el índice que más se asociaba a la presencia de eventos cardíacos adversos. El 51% de los pacientes que presentaron el índice de transmuralidad alterado, es decir, que tuvieron >6 segmentos con necrosis transmural (25 de 49 pacientes) sufrieron un evento cardiovascular adverso durante el seguimiento, frente a sólo el 12% de los pacientes que tuvieron 5 ó menos segmentos con necrosis transmural (25 de 215 pacientes).

Figura 19. Eventos cardiacos adversos según la alteración de los índices de RMC

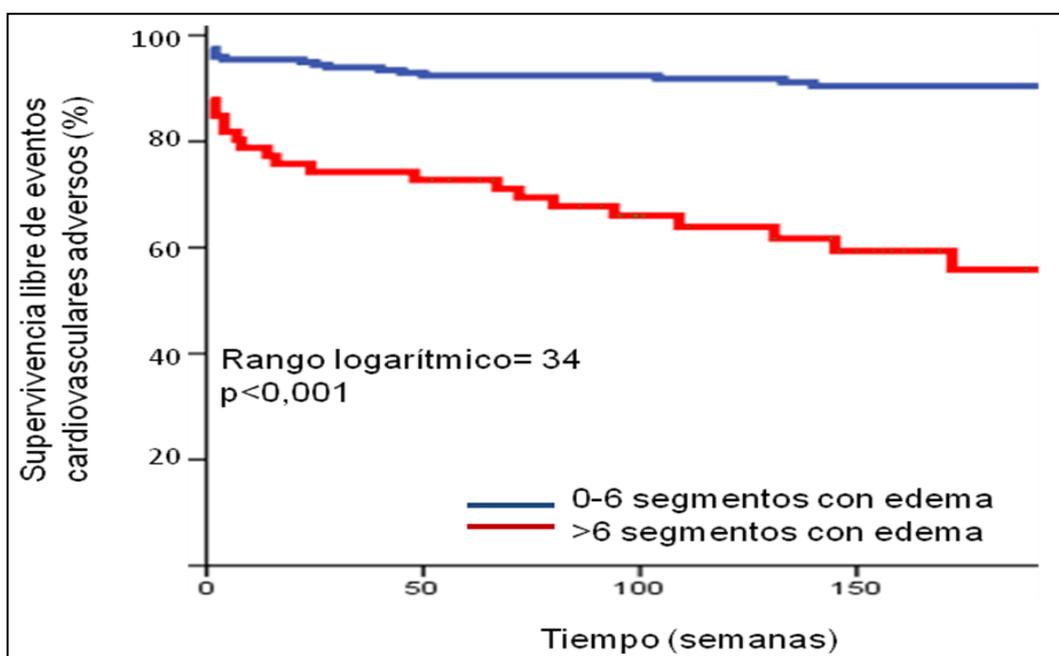


Extensión del edema miocárdico

Mediante el análisis univariado (tabla 7) observamos que los pacientes que presentaron eventos cardíacos adversos durante el seguimiento presentaban un mayor número de segmentos con edema en las secuencias potenciadas en T2 que aquellos que no presentaron eventos durante el seguimiento (7 ± 3 frente a 4 ± 2 , $p<0,001$).

Como observamos en la figura 19, el 41% de los pacientes con más de 6 segmentos con edema (27 de 66 pacientes) presentaron eventos cardíacos adversos durante el seguimiento, mientras que sólo el 12% de los que presentaron entre 0 y 6 segmentos con edema (23 de 198 pacientes) los sufrieron, $p<0,001$. Esto se observa en las curvas de supervivencia libre de eventos de Kaplan-Meier (figura 20).

Figura 20. Supervivencia libre de eventos según la presencia de edema

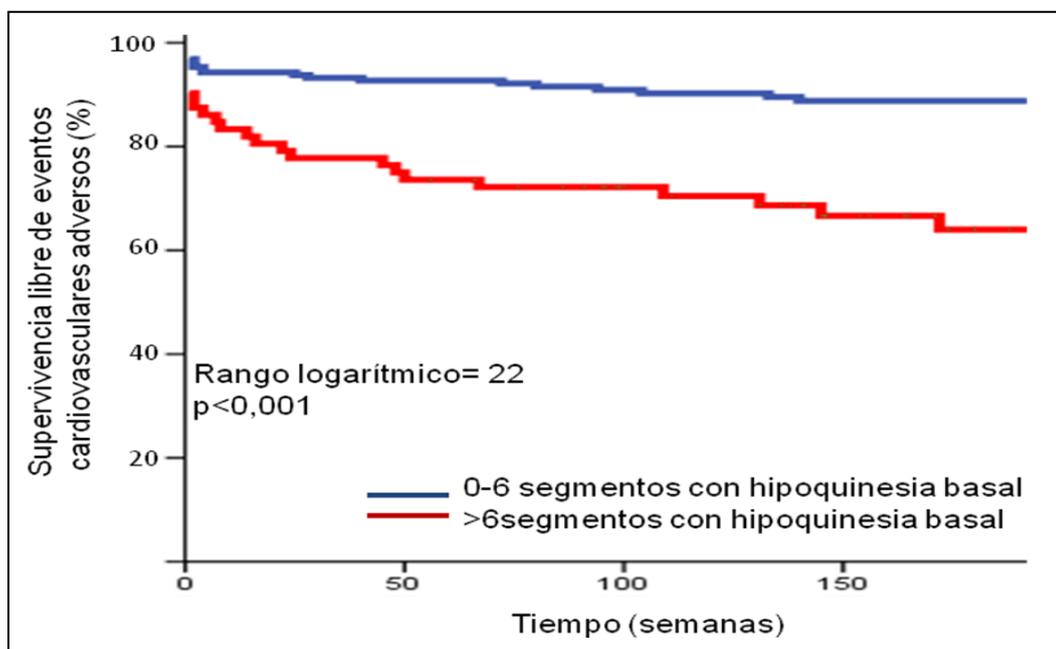


Extensión de la disfunción sistólica basal

En el análisis univariado (tabla 7), los pacientes que presentaron eventos cardíacos adversos durante el seguimiento presentaban un mayor número de segmentos con alteración de la contractilidad basal que aquellos que no presentaron ningún evento durante el seguimiento (7 ± 4 frente a 5 ± 3 , $p<0,001$).

El 36% de los pacientes con más de 6 segmentos con alteración de la contractilidad basal (26 de 72 pacientes) presentaron eventos cardíacos adversos durante el seguimiento, mientras sólo el 12% de los que tenían entre 0 y 6 segmentos con alteración de la contractilidad basal (24 de 192 pacientes) los presentaron, $p<0,001$ (figuras 19 y 21).

Figura 21. Supervivencia libre de eventos según la presencia de hipoquinesia basal



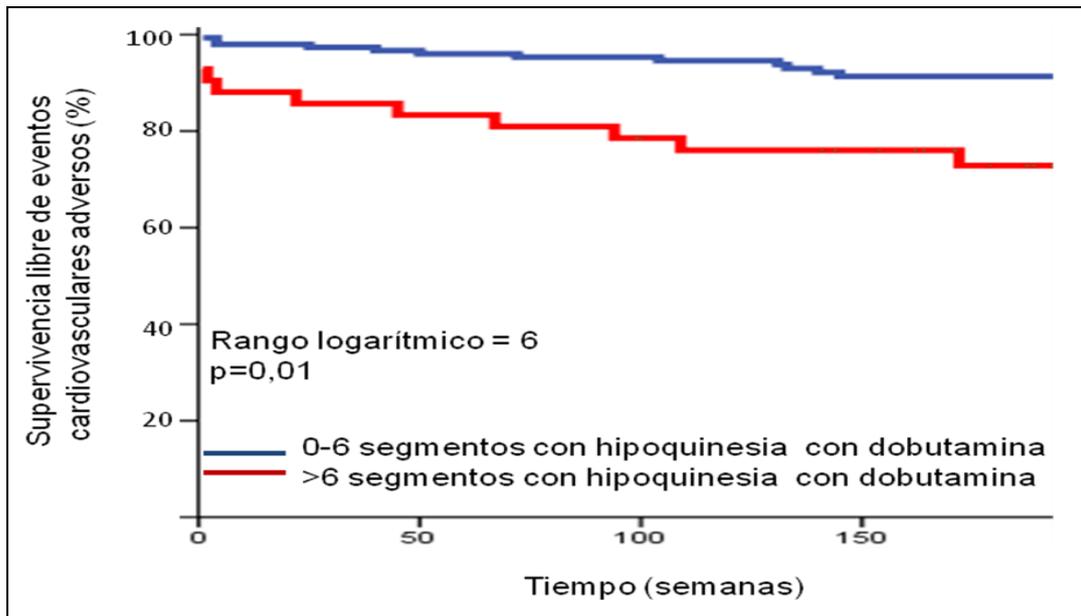
Extensión de la disfunción sistólica tras dosis bajas de dobutamina

El análisis de la contractilidad con dobutamina se realizó en los primeros 192 pacientes de la serie. Realizamos un análisis preliminar que demostró que no aportaba información independiente sobre el resto de variables por lo que, debido a los inconvenientes ya mencionados en la introducción (incremento del tiempo de la prueba, administración de dobutamina en pacientes no completamente monitorizados) decidimos no realizarla en los últimos 72 pacientes.

Mediante un análisis univariado (tabla 7), los pacientes que presentaron eventos cardíacos adversos durante el seguimiento mostraban un mayor número de segmentos con alteración de la contractilidad tras administración de dobutamina que aquellos que no presentaron ningún evento durante el seguimiento (5 ± 4 frente a 4 ± 3 , $p=0,04$).

Como observamos en la figura 19, el 26% de los pacientes con más de 6 segmentos con alteración de la contractilidad con dobutamina (11 de 42 pacientes) presentaron eventos cardíacos adversos durante el seguimiento, frente al 12% de los que presentaron entre 0 y 6 segmentos (18 de 150 pacientes), $p=0,01$. Esto se observa en las curvas de supervivencia libre de eventos de Kaplan-Meier (figura 22).

Figura 22. Supervivencia libre de eventos según la presencia de hipoquinesia con dobutamina

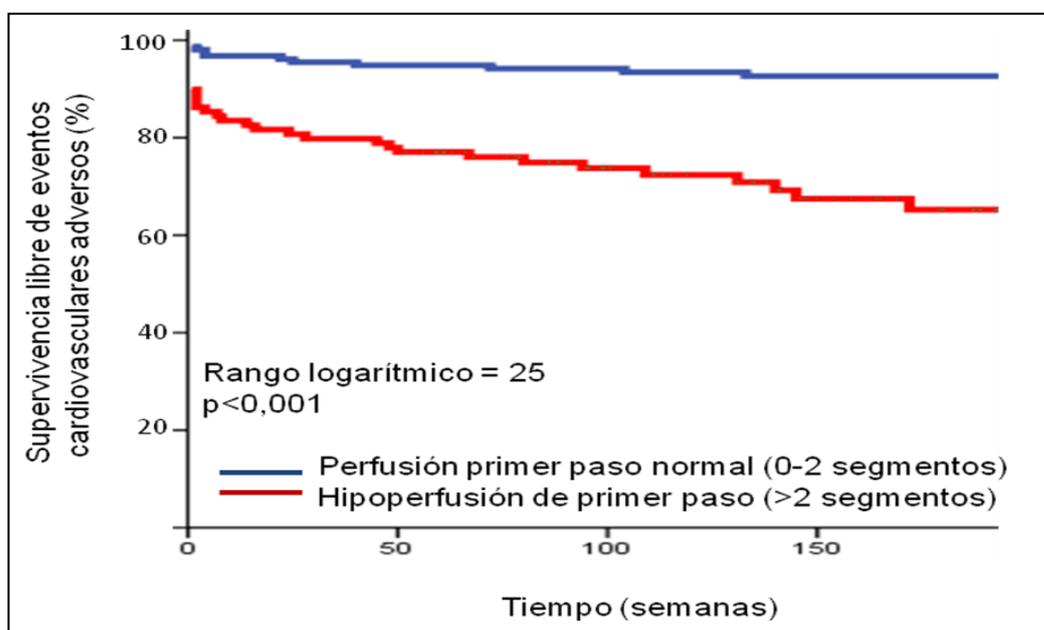


Extensión de la alteración de la perfusión de primer paso

Al realizar un análisis univariado (tabla 7), observamos que los pacientes que presentaron eventos cardíacos adversos durante el seguimiento presentaban un mayor número de segmentos con hipoperfusión en las secuencias de primer paso que aquellos que no presentaron eventos durante el seguimiento (4 ± 3 vs 2 ± 2 , $p<0,001$).

Como observamos en la figura 19, el 31% de los pacientes con más de 2 segmentos con hipoperfusión de primer paso (34 de 109 pacientes) presentaron eventos cardíacos adversos durante el seguimiento, mientras que sólo el 10% de los que presentaron de 0 a 2 segmentos con hipoperfusión de primer paso (16 de 155 pacientes) los presentaron, $p<0,001$, como vemos en las curvas de Kaplan-Meier (figura 23).

Figura 23. Supervivencia libre de eventos según la presencia de hipoperfusión de primer paso

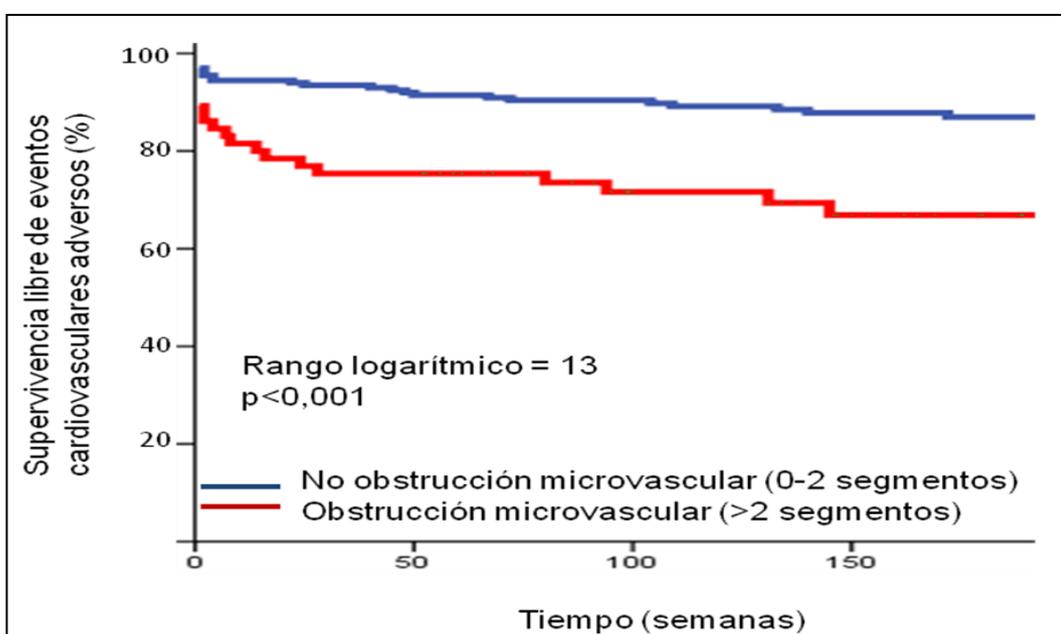


Extensión de la obstrucción microvascular

En el análisis univariado (tabla 7) observamos que los pacientes que presentaron eventos cardíacos adversos durante el seguimiento presentaban un mayor número de segmentos con obstrucción microvascular en las secuencias de captación tardía que aquellos que no presentaron ningún evento durante el seguimiento (3 ± 3 vs 1 ± 2 , $p<0,001$).

El 32% de los pacientes con más de dos segmentos con obstrucción microvascular (21 de 65 pacientes) presentaron eventos cardíacos adversos durante el seguimiento, y sólo el 14% de los que tenían de 0 a 2 segmentos con obstrucción microvascular (29 de 199 pacientes), $p<0,001$, como observamos en las figuras 19 y 24.

Figura 24. Supervivencia libre de eventos según la presencia de obstrucción microvascular

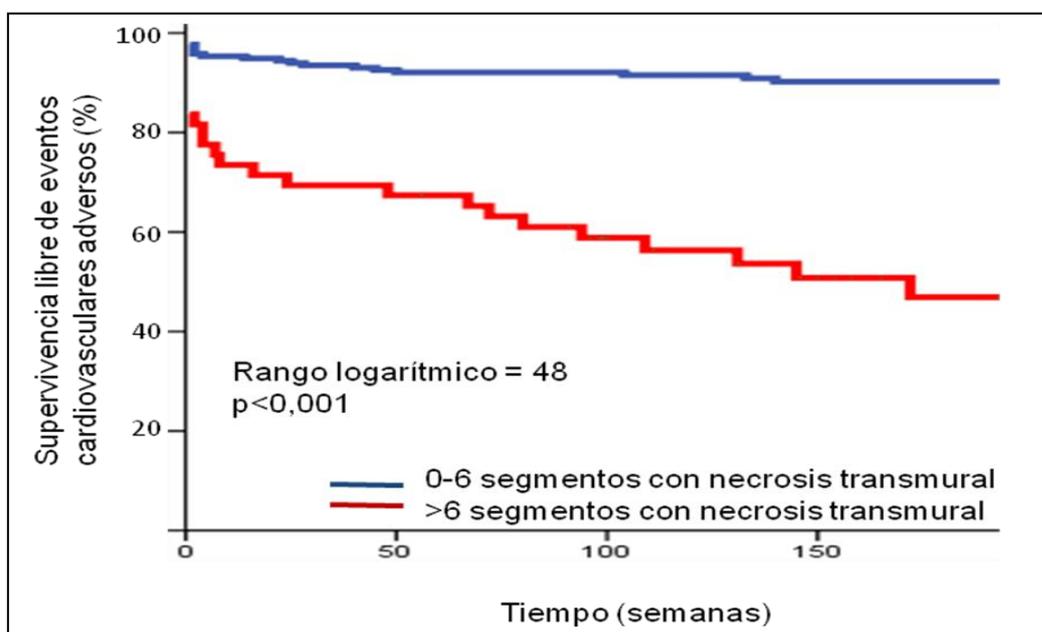


Extensión de la necrosis transmural

En el análisis univariado (tabla 7), observamos que los pacientes que presentaron eventos cardíacos adversos durante el seguimiento presentaban un mayor número de segmentos con necrosis transmural en las secuencias de captación tardía que aquellos que no presentaron ningún evento durante el seguimiento, con una gran significación estadística (6 ± 4 frente a 3 ± 3 , $p < 0,001$).

El 51% de los pacientes con más de 6 segmentos con necrosis transmural (25 de 49 pacientes) presentaron eventos cardíacos adversos durante el seguimiento, y sólo el 12% de los que presentaron de 0 a 6 segmentos con necrosis transmural (25 de 215 pacientes), $p < 0,001$ (figuras 19 y 25).

Figura 25. Supervivencia libre de eventos según la presencia de necrosis transmural



5.3.3. Análisis multivariado

En el análisis multivariado, tras ajustar por los índices de RMC y por todas las variables basales clínicas, electrocardiográficas, de tratamiento médico, del cateterismo y de RMC que se asociaron a la aparición de eventos cardiacos adversos (muerte, reinfarto o ingreso por insuficiencia cardiaca) con nivel de significación $p < 0,2$, se observó que el único índice de RMC que se asociaba independientemente a la aparición de eventos cardiacos adversos en un modelo de regresión de Cox fue la extensión de la necrosis transmural (tabla 8).

En cuanto al resto de características estudiadas, también la edad del paciente y la existencia de enfermedad multivaso se asociaron de forma independiente a la aparición de eventos cardiacos adversos.

Tabla 8. Eventos cardiovasculares adversos. Análisis multivariado.

	HR (IC 95%)	P
Edad (años)	1,02 (1-1,05)	0,04
Multivaso (%)	2,13 (1,17-3,86)	0,01
Necrosis transmural (número segmentos)	1,3 (1,22-1,46)	<0,001

Modelo ajustado por: frecuencia cardiaca, clase Killip, escala de riesgo TIMI, pico máximo de leucocitos, número de ondas Q, flujo TIMI 3 post-stent, blush 2 o 3, VTSVI, FEVI basal, masa VI, masa infartada, edema, contractilidad basal, perfusión primer paso, obstrucción microvascular.

HR: Hazard Ratio, IC: Intervalo de confianza.

Por tanto, por cada segmento con necrosis transmural en la RMC, existe un aumento de riesgo de que suceda muerte, reinfarto o reingreso por insuficiencia cardiaca durante el seguimiento de un 30%.

Para realizar el análisis multivariado, con el fin de no limitar el número de pacientes, no incluimos la FEVI tras administración de dobutamina y la alteración de contractilidad tras dosis bajas de dobutamina. De lo contrario, habríamos excluido del análisis a los 72 pacientes en los que no se realizó infusión de dobutamina.

De todas maneras, habíamos realizado un análisis preliminar incluyendo la FEVI y alteración de la contractilidad tras dobutamina en el modelo de regresión de Cox y obtuvimos el mismo resultado, el único índice que se asoció de manera independiente con la presencia de eventos cardiacos adversos fue la extensión de la necrosis transmural (tabla 9). La alteración de la contractilidad tras dobutamina no se asoció de forma independiente al pronóstico, por lo que, dadas las limitaciones de la técnica, se decidió no administrar dobutamina en los últimos pacientes.

Tabla 9. Eventos cardiovasculares adversos. Análisis multivariado con todos los índices de RMC

	HR (IC 95%)	P
Edad (años)	1,04 (1-1,07)	0,04
Multivaso (%)	2,8 (1,15-7,05)	0,02
Necrosis transmural (número segmentos)	1,4 (1,25-1,6)	<0,001

Modelo ajustado por: frecuencia cardiaca, clase Killip, escala de riesgo TIMI, pico máximo de leucocitos, número de ondas Q, flujo TIMI 3 post-stent, blush 2 o 3, VTSVI, FEVI basal, FEVI tras dobutamina, masa VI, masa infartada, edema, contractilidad basal, contractilidad tras dobutamina, perfusión primer paso, obstrucción microvascular.

HR: Hazard Ratio, IC: Intervalo de confianza.

Valor añadido respecto a los índices clásicos de tamaño de infarto

Como acabamos de exponer, la extensión de la necrosis transmural fue la variable (tanto de los índices de RMC como del resto de parámetros analizados) que de manera más potente se asoció al pronóstico de los pacientes. Si bien no fue un objetivo predefinido, realizamos una comparación del valor pronóstico de la extensión de la necrosis transmural con los índices clásicos de tamaño del infarto: la elevación de CK-MB masa, la elevación de Troponina I, el porcentaje de resolución del ST, y el número de ondas Q basales, mediante análisis del estadístico C de estas variables para predecir eventos cardíacos adversos durante el seguimiento. La extensión de la necrosis transmural mostró el mayor estadístico C para predecir eventos cardíacos adversos, como vemos en la tabla 10.

Tabla 10. Estadísticos C de los índices clásicos del tamaño del infarto y la extensión de la necrosis transmural

	Estadístico C	P
Troponina I máxima	0,58 (0,5-0,67)	0,07
CK-MB masa máxima	0,59 (0,5-0,68)	0,06
Porcentaje de resolución de ST	0,49 (0,4-0,57)	0,8
Número de ondas Q basales	0,63 (0,54-0,72)	0,005
Extensión de la necrosis transmural	0,72 (0,63-0,81)	<0,001

Para estudiar el valor añadido de la extensión de la necrosis transmural sobre las variables clásicas relacionadas con la extensión del infarto, se realizaron dos modelos de regresión de Cox. El primero

incluyó la elevación de CK-MB masa, la elevación de Troponina I, el porcentaje de resolución del ST, el número de ondas Q basales y la fracción de eyección basal, variable que, aunque en nuestros datos se ha obtenido por RMC, se obtiene también por ecocardiografía, técnica más accesible. El segundo modelo incluyó, además, la extensión de la necrosis transmural. El χ^2 del primer modelo fue de 33,7, mientras que el χ^2 del modelo que incluía la extensión de la necrosis transmural se incrementó a 38,7, $p < 0,001$. El estadístico C del modelo que incluía la extensión de la necrosis transmural fue mayor que la del que sólo incluía las variables clásicas (0,76 (0,67-0,85) frente a 0,72 (0,63-0,8), respectivamente).

Como era esperable, la tasa de eventos cardiacos adversos fue significativamente mayor en los pacientes con disfunción sistólica frente a aquellos con función sistólica preservada (43 de 175, 25%, frente a 7 de 89, 8%, $p = 0,001$).

Al realizar el análisis expuesto previamente en los pacientes con función sistólica preservada ($n = 89$) y deprimida ($n = 175$), observamos que el estudio de la extensión de la necrosis transmural añadía valor pronóstico especialmente en este último grupo sobre las variables clásicas mencionadas. El estadístico C era de 0,69 (0,59-0,79) para el modelo con las variables clásicas y de 0,75 (0,65-0,84) para el modelo que incluía la extensión de la necrosis transmural. Sin embargo, en el grupo sin disfunción sistólica, el estudio de la extensión de la necrosis transmural no añadía valor predictivo al modelo, siendo su estadístico C idéntico, de 0,7 (0,48-0,92).

5.4. Otros análisis

Pese a que el objetivo principal de esta tesis era un objetivo combinado de muerte de origen cardiovascular, reinfarto o ingreso por insuficiencia cardiaca, realizamos dos subanálisis por separado de la influencia de los índices de RMC en la aparición de eventos mayores (muerte o reinfarto) y de ingreso por insuficiencia cardiaca durante el seguimiento.

5.4.1. Eventos mayores

Durante el seguimiento, 35 pacientes (13% de la población) sufrieron un evento mayor (muerte o reinfarto).

Los pacientes que presentaron eventos mayores durante el seguimiento presentaron un porcentaje de masa infartada mayor que los que no presentaron eventos mayores y una FEVI, tanto basalmente como tras dobutamina, menor.

De la misma manera, los índices estudiados estaban más alterados en los pacientes con eventos mayores durante el seguimiento. Tanto la alteración de la contractilidad con dobutamina y la hipoperfusión en secuencias de primer paso mostraron una tendencia hacia esta asociación. Sin embargo, el edema miocárdico, la contractilidad basal, la obstrucción microvascular y la extensión de la

necrosis transmural fueron significativamente mayores en los pacientes que presentaron eventos mayores durante el seguimiento (tabla 11).

Tabla 11. Valores de RMC según eventos mayores

	Con eventos mayores (n=35)	Sin eventos mayores (n=229)	p
VTDVI (ml)	79 ± 26	81 ± 25	0,7
VTSVI (ml)	46 ± 24	41 ± 22	0,2
FEVI (%)	44 ± 14	52 ± 13	0,002
FEVI tras dobutamina (%)	47 ± 14	56 ± 13	0,003
Masa VI	74 ± 19	71 ± 17	0,2
Masa infartada (%)	29 ± 18	22 ± 15	0,02
INDICES (NÚMERO SEGMENTOS)			
Edema	6 ± 3	5 ± 3	<0,001
Alteración contractilidad basal	6 ± 4	5 ± 3	0,01
Alteración contractilidad con dobutamina	5 ± 4	4 ± 3	0,055
Alteración perfusión	3 ± 3	2 ± 3	0,06
OMV	2 ± 3	1 ± 2	0,02
Extensión necrosis transmural	6 ± 4	4 ± 3	<0,001

VTDVI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo. VTSVI: Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. VI: Ventrículo izquierdo. OMV: Obstrucción microvascular.

Las variables se expresan como media ± desviación estándar.

5.4.2. Ingresos por insuficiencia cardiaca

Durante el seguimiento, 24 pacientes (9%) reingresaron en el hospital por insuficiencia cardiaca. Como vemos en la tabla 12, estos pacientes presentaban un VTSVI y porcentaje de masa infartada mayores, y una masa ventricular izquierda y FEVI, tanto basalmente como tras dobutamina, menor. Además, todos los índices de RMC estaban significativamente más alterados en los pacientes que ingresaron por insuficiencia cardiaca durante el seguimiento.

Tabla 12. Valores de RMC según ingresos por insuficiencia cardiaca

	Con ingreso por insuficiencia cardiaca (n=24)	Sin ingreso por insuficiencia cardiaca (n=240)	p
VTDVI (ml)	89 ± 22	80 ± 25	0,1
VTSVI (ml)	57 ± 24	40 ± 21	<0,001
FEVI (%)	38 ± 15	52 ± 12	<0,001
FEVI tras dobutamina (%)	39 ± 10	56 ± 13	<0,001
Masa VI	82 ± 19	70 ± 16	0,001
Masa infartada (%)	39 ± 18	21 ± 15	<0,001
INDICES (NÚMERO SEGMENTOS)			
Edema	8 ± 3	5 ± 3	<0,001
Alteración contractilidad basal	8 ± 4	5 ± 3	<0,001
Alteración contractilidad con dobutamina	6 ± 3	4 ± 3	0,04
Alteración perfusión	5 ± 3	2 ± 2	<0,001
OMV	4 ± 4	1 ± 2	<0,001
Extensión necrosis transmural	7 ± 3	4 ± 3	<0,001

VTDVI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo. VTSVI: Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. VI: Ventrículo izquierdo. OMV: Obstrucción microvascular.

Las variables se expresan como media ± desviación estándar.

6. DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

Los principales hallazgos de esta tesis doctoral son que los estudios realizados con RMC precozmente tras un IAMEST tienen valor pronóstico, y que el índice que más se asocia al pronóstico, y que añade información adicional al resto de índices de RMC y al resto de variables clínicas y del cateterismo, es la extensión de la necrosis transmural.

La mayoría de las muertes que ocurren a consecuencia de un IAMEST se producen en la primera hora tras el inicio del dolor, muchas veces antes de que el paciente consulte o llegue a un hospital. Con la generalización de las técnicas de reperfusión, la mortalidad en el primer mes se ha reducido en los últimos 20 años de un 50% a un 4-6% según los ensayos clínicos (6,7), aunque es algo mayor en los registros.

En estos pacientes es muy difícil, a la vez que de gran importancia, estratificar el riesgo. Existen pocos datos en este contexto, especialmente con RMC. Los escasos estudios existentes son muy recientes y se han realizado con pocos pacientes o con grupos muy heterogéneos.

La RMC es una técnica que se ha ido incorporando rápidamente en nuestra práctica clínica habitual, con una excelente calidad de imagen por su alta resolución espacial. Su valor para caracterizar de manera no invasiva las consecuencias estructurales de un IAMEST, así

como para predecir la recuperación de la función sistólica, está bien establecido.

Sin embargo, la RMC consume tiempo y recursos económicos, por lo que para ocupar un lugar definitivo en el estudio de los pacientes supervivientes a la fase aguda de un IAMEST, que presentan aún una alta mortalidad durante el seguimiento, es muy importante establecer su utilidad pronóstica, la capacidad de la RMC de establecer la probabilidad de estos pacientes de sufrir eventos cardiacos adversos en los próximos meses y años, para así emplear las medidas preventivas y terapéuticas necesarias en aquellos pacientes con mayor riesgo.

Hasta el momento, existen muy pocos datos pronósticos sobre algunos de los índices de RMC, y no existen estudios que analicen conjuntamente todos los índices de la RMC y que estudien cuál es el que aporta información pronóstica independiente del resto de índices, de variables de RMC y de variables clínicas.

Con este trabajo, el primero con más de 250 pacientes, con una mediana de seguimiento de 3 años y medio, y que incluye los 6 índices de RMC empleados, queda demostrado que la evaluación con RMC sí permite una estratificación de riesgo tras un IAMEST. Demuestra también que la extensión de la necrosis transmural, cuya única forma fiable de cuantificar es la RMC, es el índice de mayor valor pronóstico y que aporta información independiente del resto de índices de RMC estudiados e incluso del resto de variables clínicas y del cateterismo, incluida la función sistólica.

6.1. Índices de RMC

A) Edema miocárdico

El estudio del área en riesgo mediante el edema miocárdico y el consiguiente cálculo del miocardio salvado sólo son posibles con RMC. Es un índice novedoso, sobre el que nuestro grupo ya publicó su asociación con mayores volúmenes ventriculares, peor función sistólica, mayor alteración de la microcirculación tras la reperfusión e infartos más extensos y con mayor transmuralidad (38).

Recientemente se ha publicado un trabajo con 88 pacientes con IAMSEST (77), donde, aunque no era el objetivo del estudio, se observó que la presencia de edema en la RMC se asociaba a mayor tasa de eventos cardiovasculares adversos a los 6 meses de seguimiento. Sin embargo, no se ajustó por el resto de índices de la RMC. Además, los pacientes con IAMSEST son una población con fisiopatología y pronóstico muy distinto a los pacientes con IAMEST, como los incluidos en nuestro estudio.

También muy recientemente, Eitel y colaboradores (78) estudiaron a 208 pacientes con IAMEST reperfundido, población similar a nuestro grupo de estudio. Observaron que el índice de miocardio salvado, es decir, el área de miocardio en riesgo (edema) menos el tamaño del infarto relacionado con el área en riesgo, se relacionaba inversamente con la tasa de eventos cardiovasculares adversos a los 6 meses de seguimiento.

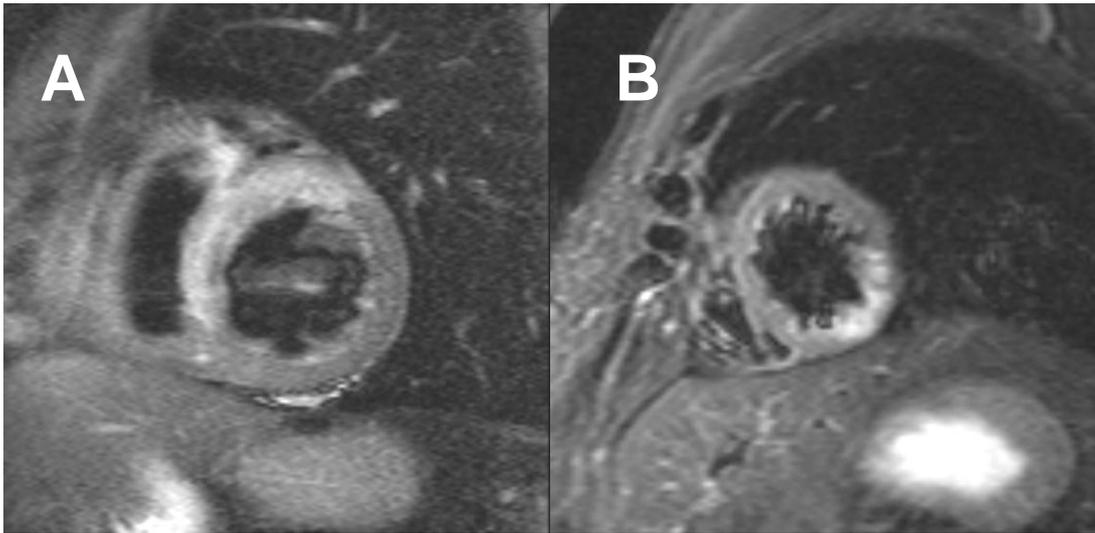
Los únicos datos en pacientes con IAMEST sobre el valor pronóstico del edema miocárdico estudiado por RMC son, pues, muy recientes y no describen el valor pronóstico de este índice por sí mismo, sino relacionándolo con la extensión de la necrosis transmural mediante el cálculo del índice de miocardio salvado.

En este trabajo hemos observado, por primera vez en la bibliografía y en paralelo a lo que ocurre con los pacientes con IAMSEST (77), una asociación entre la extensión del edema y la presencia de eventos cardíacos adversos durante el seguimiento. Sin embargo, no resultó ser un predictor pronóstico independiente del resto de índices de RMC ni de las características basales clínicas, analíticas, del ECG y del cateterismo en el análisis multivariado, superado por la extensión de la necrosis transmural.

Es, por tanto, un índice prometedor, desconocido hasta hace unos años, que representa el área en riesgo del infarto, y del que hemos observado que se asocia a la ocurrencia de eventos cardíacos adversos en los pacientes postinfarto pero cuyo valor pronóstico, al analizarlo conjuntamente con el resto de índices, queda superado por la extensión de la necrosis transmural.

Vemos ejemplos de edema miocárdico en la figura 26.

Figura 26. Ejemplos de edema



Afectación a nivel anteroseptal medio (A) y lateral apical (B)

B) Extensión de la disfunción sistólica basal

Clásicamente la variable pronóstica más importante después de un IAMEST ha sido siempre la FEVI (79).

La técnica más usada para cuantificar la función sistólica, por su accesibilidad, es la ecocardiografía. Sin embargo, ya hemos comentado sus limitaciones debido a la dependencia de la ventana acústica. La medicina nuclear no parece la técnica más apropiada para la cuantificación de la FEVI, debido a la exposición a radiaciones ionizantes que requiere.

La RMC, debido a su excelente resolución espacial, permite una exacta delimitación de los bordes endocárdicos, por lo que, aunque no es de primera elección, es la técnica de imagen que mejor cuantifica la función sistólica, con gran exactitud y escasa variabilidad interobservador. Esto último es de gran importancia para decidir tratamientos como implantes de desfibriladores o sistemas de resincronización. Pese a esta gran utilidad de la RMC para cuantificar la función sistólica, hay pocos estudios que analicen el valor pronóstico de la FEVI cuantificada con RMC.

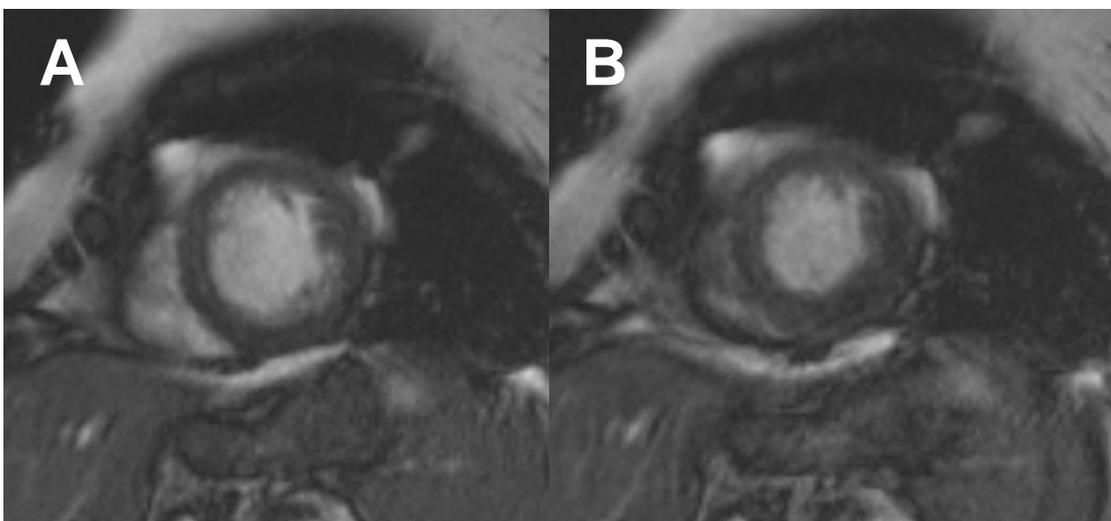
En este trabajo, en congruencia la literatura previa, se ha evidenciado una asociación significativa entre la alteración de la contractilidad basal y la presencia de eventos cardiacos adversos durante el seguimiento. Sin embargo, en el análisis multivariado, no resultó ser un predictor independiente del resto de índices de RMC,

superado por la extensión de la necrosis transmural, como tampoco de las características basales clínicas, analíticas, del ECG y del cateterismo.

Por tanto, este trabajo apoya el concepto clásico de que la FEVI tras un IAMEST tiene un importante valor pronóstico. Sin embargo, sólo con este índice no es posible diferenciar si la disfunción sistólica es secundaria a necrosis miocárdica (irreversible) o a aturdimiento miocárdico, es decir, a la disfunción contráctil que persiste varios días después de la reperfusión (reversible). Es por ello que, cuando se compara el valor pronóstico de la FEVI con el resto de índices de RMC, también queda superado por la extensión de la necrosis transmural, que como ya se ha demostrado en estudios previos, es también el mejor índice para predecir esta recuperación de función sistólica.

Vemos ejemplos de imágenes en sístole y diástole en un paciente con acinesia anteroseptal en la figura 27.

Figura 27. Imágenes de eje corto a nivel medio en diástole (A) y sístole (B)



Se observa acinesia anteroseptal.

C) Extensión de la disfunción sistólica con dosis bajas de dobutamina

El estudio con dobutamina ha sido clásicamente utilizado con ecocardiografía (26-29) y más recientemente con RMC (36, 39-42) para la detección de viabilidad miocárdica. Ya hemos comentado su utilidad para la predicción de la recuperación de la función sistólica, especialmente en la cardiopatía isquémica crónica, pero también en pacientes post-infarto.

En cuanto al valor pronóstico, los datos son más limitados. Se ha demostrado en el contexto de un estudio de detección de isquemia (80-81) y en el contexto de miocardio hibernado (82). Sin embargo, no existen datos sobre la utilidad pronóstica de la RMC con dobutamina en el contexto del miocardio aturdido, es decir, en pacientes con IAMEST que han sido reperfundidos pero que presentan aún una alteración de la contractilidad basal.

La administración de dobutamina, agonista betaadrenérgico, en pacientes con un IAMEST reciente comporta riesgos de taquicardias ventriculares y provocación de isquemia, que se acrecientan dada la imposibilidad de una óptima monitorización de los pacientes en el interior de la RMC. Por otra parte, su administración y la adquisición de las imágenes supone un considerable incremento en el tiempo dedicado a cada estudio. Por último, como hemos comentado en la introducción (42), la reserva contráctil es un parámetro dinámico que mejora con el paso del tiempo, por lo que le resta fiabilidad. Por todos estos motivos, es de especial importancia realizar un análisis de su

valor pronóstico en pacientes con IAMEST y de si añade información sobre el resto de índices estudiados.

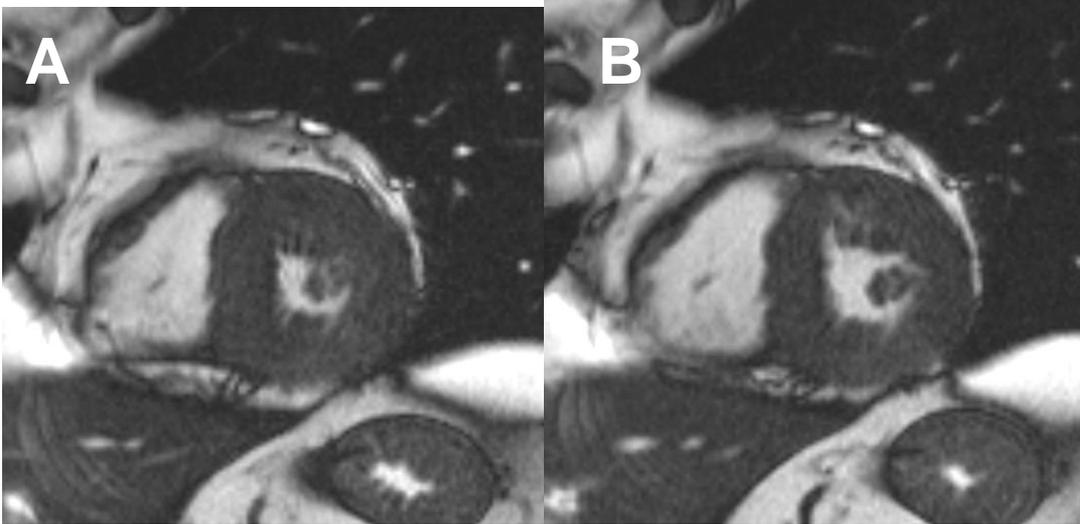
En este trabajo, realizamos el análisis de la contractilidad con dobutamina en los primeros 192 pacientes de la serie. Como observamos en los resultados, fue la variable que aportó menos información pronóstica. Realizamos un análisis preliminar, que demostró que no aportaba información adicional sobre el resto de variables por lo que, debido a los inconvenientes ya mencionados decidimos no realizarla en los últimos 72 pacientes.

Observamos una asociación significativa entre la alteración de la contractilidad tras dosis bajas de dobutamina (tanto considerando el número de segmentos como al dicotomizar la variable) y la presencia de eventos cardiacos adversos durante el seguimiento. Como era esperable, al analizarla junto al resto de índices de RMC y a las características basales clínicas, analíticas, del ECG y del cateterismo, no aportó información pronóstica independiente.

Debido a estos resultados, no parece aconsejable realizar el estudio de la reserva contráctil con dobutamina mediante RMC como rutina en todos los pacientes, ya que no aporta información pronóstica adicional con respecto al resto de variables, todas ellas más sencillas de obtener. Además, alarga los estudios y comporta una serie de riesgos. Su uso quedaría limitado, pues, a aquellos pacientes en los que quedaran dudas tras el estudio de la transmuralidad de la necrosis, con valores alrededor del 50%.

Vemos ejemplos de un estudio de RMC con dobutamina en la figura 28.

Figura 28. Imágenes de eje corto a nivel medio.



Imágenes en sístole basal (A) y tras administración de dobutamina (B). Se observa aumento del engrosamiento septal.

D) Presencia de perfusión microvascular anormal en secuencias de primer paso

Ya en 1996 se demostró que en pacientes con IAMEST y arteria responsable abierta, la ausencia de perfusión a nivel microvascular se asocia a mayor incidencia de complicaciones y de remodelado adverso del ventrículo izquierdo (43), por lo que se han desarrollado varias técnicas para el estudio de la microcirculación miocárdica en el IAMEST, como el grado de resolución de la elevación del segmento ST (44), el grado de flujo TIMI (45), el tatuaje miocárdico o blush (46), la ecocardiografía de contraste (47) y, última y principalmente, la RMC, bien sea mediante el estado de la microcirculación de primer paso o mediante la obstrucción microvascular en las secuencias de captación tardía de contraste (comentada en el siguiente apartado).

Ya se ha revisado en este trabajo el demostrado valor de la alteración de la microcirculación estudiada por RMC para la predicción de la recuperación de la función sistólica, con estudios de nuestro propio grupo y de otros (36,48-50). Sin embargo, existen escasos datos sobre su valor pronóstico.

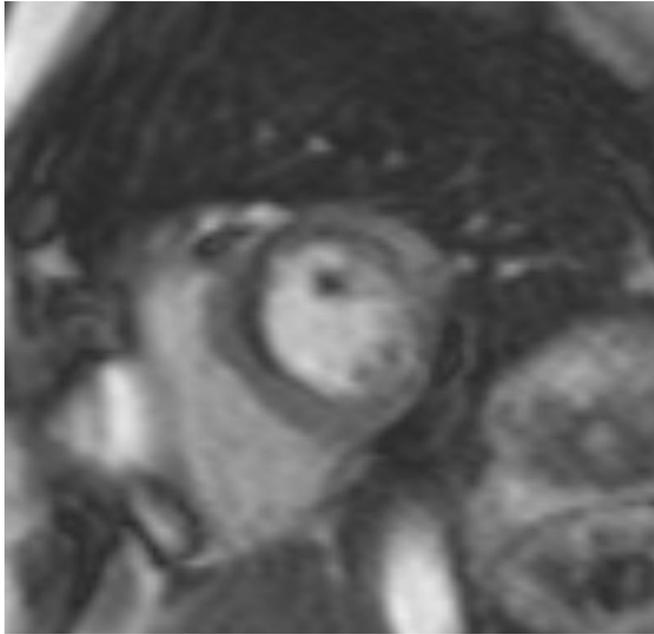
En este trabajo, detectamos hipoperfusión en las secuencias de primer paso en el 41% de los pacientes. Se trata, pues, del índice más frecuentemente alterado. Observamos una asociación significativa entre la presencia y la extensión de la hipoperfusión de primer paso y la presencia de eventos cardíacos adversos durante el seguimiento.

Estos resultados están en concordancia con los resultados previos de Wu y colaboradores (83), quienes, en un grupo de 44 pacientes, observaron que la morbimortalidad cardiovascular estaba aumentada en aquellos con hipoperfusión, incluso después de corregir por el tamaño del infarto. No obstante, estos autores no estudiaron exactamente la hipoperfusión en el primer paso del contraste, sino en un paso intermedio tras 1-2 minutos de la inyección.

En nuestro trabajo, en el análisis multivariado, la hipoperfusión en las secuencias de primer paso no resultó ser un predictor independiente del resto de índices de RMC ni de las características basales clínicas, analíticas, del ECG y del cateterismo, siendo superado por la extensión de la necrosis transmural, debido probablemente a que es capaz de detectar muy pequeñas áreas de hipoperfusión, a veces sin trascendencia clínica.

Vemos ejemplos de hipoperfusión de primer paso en la figura 29.

Figura 29. Imagen de eje corto a nivel medio de perfusión de primer paso



Observamos hipoperfusión anteroseptal

E) Presencia de obstrucción microvascular en secuencias de captación tardía

La presencia de obstrucción microvascular tiene gran importancia tras un IAMEST, como hemos visto en el apartado anterior, y hay numerosos datos que avalan el valor de la obstrucción microvascular en las secuencias de captación tardía, definida como un área de hipocaptación de contraste en el interior de un área de hipercaptación, como predictora de la recuperación de la función sistólica (42,52).

Sin embargo, existen pocos datos sobre su valor pronóstico, como el comentado trabajo de Wu y colaboradores (83), que estudia la obstrucción microvascular 1-2 minutos tras la infusión de contraste, y el de Hombach y colaboradores (84), en un grupo heterogéneo de pacientes con IAMEST e IAMSEST. Ambos concluyen la asociación de la obstrucción microvascular con la ocurrencia de eventos cardíacos adversos graves. Recientemente, De Waha y colaboradores (85), también demostraron el valor pronóstico de la obstrucción microvascular tardía frente a la precoz (1 y 15 minutos tras la inyección de contraste, respectivamente) en pacientes tras un IAMEST.

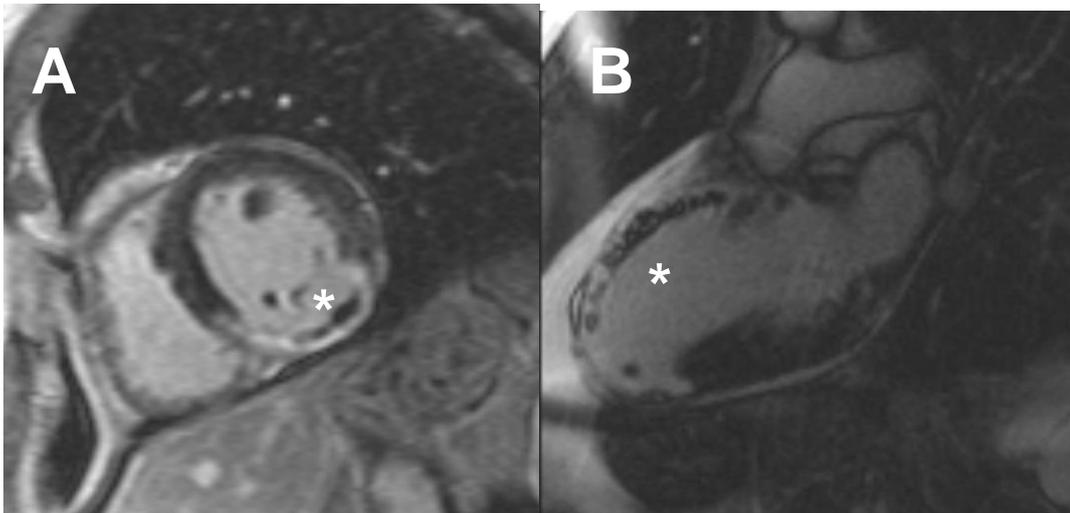
En este trabajo, detectamos este índice alterado (>2 segmentos con obstrucción microvascular) en el 25% de los pacientes, y observamos una asociación significativa entre su presencia y extensión y la tasa de eventos cardíacos adversos durante el seguimiento.

Sin embargo, no resultó ser un predictor independiente del resto de índices de RMC ni de las características basales clínicas, analíticas,

del ECG y del cateterismo en el análisis multivariado, siendo superada, como el resto de variables estudiadas en nuestra población, por la extensión de la necrosis transmural, que se muestra como el índice con mayor valor pronóstico. La obstrucción microvascular, al contrario que la hipoperfusión de primer paso indica daño más severo, aunque precisa de infartos más extensos para que se pueda apreciar. Ésta puede ser la razón de que sea un predictor potente en el análisis univariado, pero no en el multivariado, puesto que no es independiente de la extensión de la necrosis transmural.

Vemos ejemplos de obstrucción microvascular en la figura 30.

Figura 30. Imágenes de captación tardía



Se observan áreas de obstrucción microvascular en el interior de las zonas con necrosis

F) Extensión de la necrosis transmural

La extensión de la necrosis transmural es una variable de sencilla aplicación y que se realiza en todos los estudios de pacientes post-infarto, con un excelente valor para el estudio de la viabilidad, para predecir recuperación de la función sistólica (36,42,56-61). Dado que la función sistólica es una de las variables que clásicamente más se ha asociado al pronóstico, es razonable pensar que la extensión de la necrosis transmural, que claramente se asocia a la probabilidad de recuperación de la función sistólica, se asocie también al pronóstico. Sin embargo, este hecho no está del todo comprobado. Existen datos preliminares al respecto, como el estudio de Wu y colaboradores (87), que sugiere que supera el valor pronóstico de la función sistólica basal, aunque sin tener en cuenta la transmuralidad o no de la necrosis. Más recientemente, Larose y colaboradores (88) observaron que el volumen de RTG se asociaba, no sólo a la recuperación de la función sistólica, sino también al pronóstico a los 6 meses del seguimiento. Sin embargo, aunque su valor para diagnóstico de viabilidad fue independiente al edema miocárdico y obstrucción microvascular, su valor pronóstico no fue ajustado por ningún índice de RMC salvo la función sistólica basal.

En este trabajo, observamos una asociación significativa entre la presencia de eventos cardiacos adversos durante el seguimiento y el número de segmentos con necrosis transmural en las secuencias de captación tardía. De la misma manera, al dicotomizar la variable, observamos que los pacientes con más de 6 segmentos con necrosis

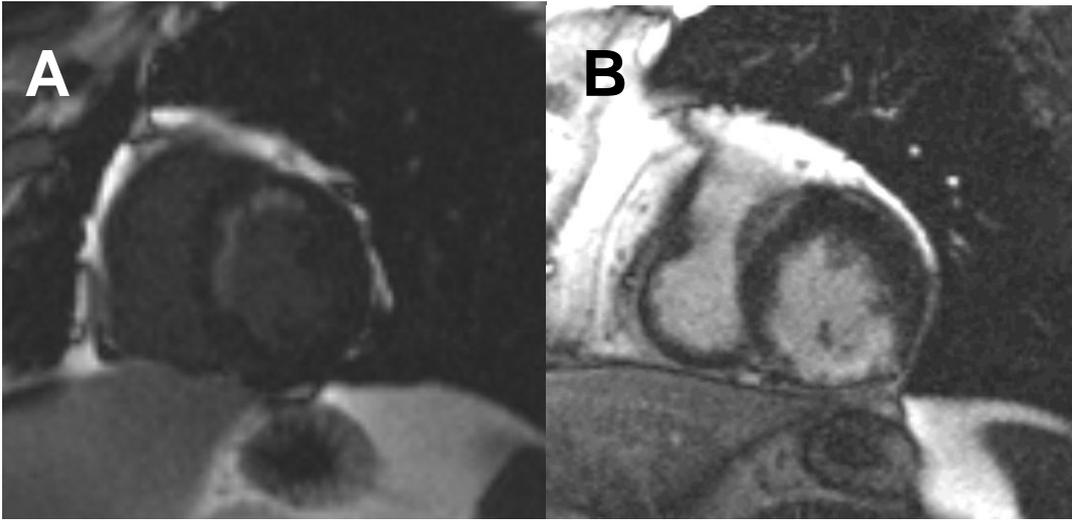
transmural presentaron una tasa de eventos cardiacos adversos durante el seguimiento significativamente mayor que aquellos que presentaron de 0 a 6 segmentos con necrosis transmural.

Además, en el análisis multivariado, fue el único índice de RMC que se asoció a la aparición de eventos cardiacos adversos de manera independiente del resto de índices de RMC y de las variables basales clínicas, electrocardiográficas, del cateterismo, con una HR de 1,3, es decir, por cada segmento con necrosis transmural en la RMC, existe un aumento de riesgo de que suceda muerte, reinfarto o ingreso por insuficiencia cardiaca durante el seguimiento de un 30%.

Se trata, pues, como constituía una de las hipótesis de este trabajo en base a su potente asociación con la viabilidad miocárdica, del índice de RMC que más intensamente se asocia al pronóstico y el único que lo hace de manera independiente del resto de índices y de variables estudiadas, incluso del porcentaje de masa infartada, calculado en las secuencias de captación tardía de gadolinio. Éste, el porcentaje de masa infartada, es un valor usado en algunos estudios (86-88), pero más costoso de obtener y con mayor variabilidad interobservador que la extensión de la necrosis transmural por segmentos, muy fácil de obtener y poco dependiente del operador. Así, este trabajo, al demostrar su valor pronóstico independiente, apoya su uso tras un IAMEST.

Vemos ejemplos de imágenes de realce tardío de contraste en la figura 31.

Figura 31. Imágenes de captación tardía de contraste



Observamos necrosis septal subendocárdica (A) e inferior transmural (B).

6.2. Implicaciones clínicas

Como ya hemos comentado, la RMC es una técnica que está formando parte, cada vez más, en nuestra práctica clínica habitual, y de manera especialmente importante en los pacientes con IAMEST.

Los pacientes con IAMEST son un grupo de pacientes que clásicamente ha tenido una alta morbimortalidad. En los últimos años, con la introducción de la trombolisis y, posteriormente, de la angioplastia primaria, se ha reducido considerablemente la mortalidad inicial, a la vez que se elimina la isquemia residual.

Los interrogantes que quedaban por resolver hasta el momento eran cuál iba a ser la evolución de su función sistólica y su pronóstico clínico. El valor de la RMC para el estudio de viabilidad ya había sido demostrado en numerosos estudios, que señalaban a la extensión de la necrosis transmural como el mejor índice para predecir la mejoría de la función sistólica. Los datos sobre el valor pronóstico de los índices de RMC eran más escasos. En este trabajo hemos demostrado que los índices de RMC con demostrado valor para el análisis de viabilidad miocárdica son también predictores del pronóstico clínico, siendo la extensión de la necrosis transmural el único índice que se asociaba manera independiente del resto de índices de RMC y del resto de variables clásicas a los eventos cardiacos adversos.

Sin embargo, y aunque sin duda la técnica que mejor cuantifica la extensión del infarto es la RMC, existen técnicas clásicas que sugieren

que a infartos más grandes, peor pronóstico, como la analítica, con la elevación de marcadores de daño miocárdico, el ECG, con el número de ondas Q y el porcentaje de resolución del ST, y sobre todo la ecocardiografía, con la fracción de eyección.

Por ello, y aunque no era un objetivo predefinido de esta tesis, estudiamos el valor añadido de los datos aportados con la RMC, en concreto de la extensión de la necrosis transmural, por ser el único predictor independiente, a los datos clásicos mencionados. Obtuvimos que la extensión de la necrosis transmural aportaba información adicional a los datos clásicos, lo que nuevamente apoyaría su uso en pacientes post-infarto.

Al estudiar este valor añadido de la RMC en los subgrupos de pacientes con y sin disfunción sistólica, observamos que, en nuestra serie, el estudio de la extensión de la necrosis transmural aportaba información adicional principalmente en los pacientes con disfunción sistólica. Estos resultados sugerirían que la RMC añade información pronóstica sobre todo en pacientes con disfunción sistólica.

En los pacientes con buena función sistólica tras el infarto y bien revascularizados, ya podíamos asumir buen pronóstico sin necesidad de realizar RMC. De hecho, la tasa de eventos cardiovasculares adversos durante el seguimiento en nuestro grupo era de 25% en los pacientes con disfunción sistólica y de 8% en los pacientes con función sistólica preservada. De este modo, en este último subgrupo, no hallamos información pronóstica adicional al añadir el estudio de la extensión de la necrosis transmural a las variables clásicas. Esto podría

sugerir poca utilidad de la RMC para el estudio pronóstico en pacientes con función sistólica preservada tras un IAMEST.

Sin embargo, el reto consiste, principalmente, en los pacientes que presentan disfunción sistólica tras un IAMEST, en los que la fracción de eyección no distingue entre miocardio necrótico y aturdido. Así, en estos pacientes con infartos extensos, aunque hayan sido revascularizados, los datos clásicos pueden ser insuficientes para establecer el pronóstico y sería beneficiosa la realización de RMC para obtener más información. Por otra parte, en la mayoría de estos pacientes es muy importante la exactitud y reproducibilidad a la hora de cuantificar la fracción de eyección, ya que de ésta determinación se puede derivar la indicación para terapias específicas como implante de desfibriladores automáticos implantables o sistemas de resincronización.

Así, la importancia de la valoración pronóstica en estos pacientes radica no sólo en la satisfacción de las dudas del paciente y del clínico, sino en la posibilidad de intensificar el tratamiento médico, así como de implementar tratamientos más agresivos, como el implante de dispositivos.

Este trabajo, al demostrar su valor pronóstico, apoya la continuación del uso de la RMC tras un IAMEST, que podría verse comprometido de no haberse demostrado utilidad para predecir eventos cardíacos adversos. Es esperable que en un futuro estos resultados puedan contribuir a la selección de los mejores candidatos para tratamientos farmacológicos, implantes de dispositivos u otras

terapias. Así, futuros estudios tenderán que demostrar si un determinado subgrupo de pacientes de peor pronóstico según los hallazgos en la RMC se beneficia más de una actuación terapéutica concreta.

6.3. Limitaciones

Una de las limitaciones de este estudio puede ser el hecho de que la tasa de eventos cardiacos adversos que encontramos durante nuestro seguimiento fue pequeña, tan sólo 50 pacientes en un seguimiento de 3 años y medio (19% de nuestra población).

Esto puede ser debido, por una parte, al uso de revascularización percutánea durante el ingreso en todos los pacientes, bien mediante angioplastia primaria o mediante cateterismo electivo los días siguientes en el caso de la estrategia fármaco-invasiva.

Por otra parte, uno de los criterios de exclusión englobaba a los pacientes con mayor perfil de riesgo, aquellos con eventos durante el ingreso o con severa inestabilidad hemodinámica, debido a la dificultad para realizar RMC en ellos. Sin embargo, estudiar a este grupo de pacientes es de menor importancia, porque no es difícil pronosticar un mal pronóstico en ellos. El principal reto son, pues, los pacientes que sobreviven a la fase hospitalaria, aquellos incluidos en nuestro estudio.

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

De los resultados de este trabajo concluimos que:

- Los siguientes índices de RMC:

1. edema miocárdico,
2. extensión de la disfunción sistólica basal,
3. extensión de la disfunción sistólica tras dosis bajas de dobutamina,
4. presencia de perfusión microvascular anormal en las secuencias de primer paso,
5. presencia de obstrucción microvascular en las secuencias de captación tardía y
6. extensión de la necrosis transmural,

analizados precozmente en pacientes con un IAMEST sin complicaciones graves en la fase aguda, tienen valor pronóstico para predecir eventos cardiacos (muerte, reinfarto o ingreso por insuficiencia cardiaca) en los meses siguientes.

- La extensión de la necrosis transmural es el índice de RMC que mejor predice el pronóstico precozmente tras un IAMEST, de manera que una mayor extensión de la necrosis transmural se asocia a mayor aparición de eventos cardiacos adversos. Tiene valor pronóstico

independiente de las variables clásicas utilizadas en este contexto, así como del resto de índices de RMC.

8. BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Global burden disease report 2004;8-26.

2. 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;329:1615-22.

3. Huber K, Maurer G. Thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Semin Thromb Haemost* 1996;22:12-23.

4. Braunwald E. *Cardiología*. Ed. Marbán. 6 ed. Philadelphia: Pennsylvania; 2004. Vol. 2. p 1364-1504. ISBN 84-7101-434-3.

5. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. *Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. Lancet* 1999;353:1547-57.

6. Goldberg RJ, Glatfelter K, Burbank-Schmidt E, et al. Trends in community mortality due to coronary heart disease. *Am Heart J* 2006;151:501-7.

7. Armstrong PW, Granger CB, Adams PX, et al. Pexelizumab for acute ST-elevation myocardial infarction in patients undergoing

primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2007;297:43-51.

8. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2008;29:2909–45.

9. Rosell-Ortiz F, Mellado-Vergel FJ, Ruiz-Bailén M, et al. Tratamiento extrahospitalario y supervivencia al año de los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación de ST. Resultados del Proyecto para la Evaluación de la Fibrinólisis Extrahospitalaria (PEFEX). Rev Esp Cardiol 2008;61:14-21

10. Gersh BJ, Stone GW, White HD, et al. Pharmacological facilitation of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: is the slope of the curve the shape of the future? JAMA 2005;293:979-86.

11. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. Circulation 1982;66:1146-9.

12. Barnes E, Hall RJC, Dutka DP et al. Absolute blood flow and oxygen consumption in stunned myocardium in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2002;39:420–7.

13. Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. Am Heart J 1989;117:211-21.

14. Brunken R, Tillisch J, Schwaiger M, et al. Regional perfusion, glucose metabolism, and wall motion in patients with chronic electrocardiographic Q wave infarctions: evidence for persistence of viable tissue in some infarct regions by positron emission tomography. *Circulation* 1986;73:951–63.

15. Schinkel AF, Bax JJ, Elhendy A, et al. Assessment of viable tissue in Q-wave regions by metabolic imaging using single-photon emission computed tomography in ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002;89:1171–5.

16. Schinkel AF, Bax JJ, Boersma E, et al. Assessment of residual myocardial viability in regions with chronic electrocardiographic Q-wave infarction. *Am Heart J* 2002;144:865–9.

17. Haft JJ, Hammoudeh AJ, Conte PJ. Assessing myocardial viability: correlation of myocardial wall motion abnormalities and pathologic Q waves with technetium 99m sestamibi single photon emission computed tomography. *Am Heart J* 1995;130:994–8.

18. Bodi V, Sanchis J, Llacer A et al. ST-segment elevation in Q leads at rest and during exercise: relation with myocardial viability and left ventricular remodelling within the first 6 months after infarction. *Am Heart J* 1999;137:1107–15.

19. Elhendy A, Cornel JH, Roelandt JR et al. Relation between ST segment elevation during dobutamine stress test and myocardial viability after a recent myocardial infarction. *Heart* 1997;77:115–21.

20. Pierard LA, Lancellotti P, Kulbertus HE. ST-segment elevation during dobutamine stress testing predicts functional recovery after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999;137:500–11.

21. Lombardo A, Loperfido F, Pennestri F et al. Significance of transient ST-T segment changes during dobutamine testing in Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:599–605.

22. Schneider CA, Helmig AK, Baer FM et al. Significance of exercise induced ST-segment elevation and T-wave pseudonormalization for improvement of function in healed Q-wave myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998;82:148–53.

23. Candell-Riera J, Santana-Boado C, Armadans-Gil L et al. Comparison of patients with anterior wall healed myocardial infarction with and without exercise-induced ST-segment elevation. *Am J Cardiol* 1998;81:12–6.

24. Ikonomidis I, Athanassopoulos G, Karatasakis G et al. Dispersion of ventricular repolarization is determined by the presence of myocardial viability in patients with old myocardial infarction. A dobutamine stress echocardiography study. *Eur Heart J* 2000;21:446–56.

25. Schneider CA, Voth E, Baer FM et al. QT dispersion is determined by the extent of viable myocardium in patients with chronic Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:3913–20.

26. Afridi I, Kleiman NS, Raizner AE, et al. Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation. Optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. *Circulation* 1995;91:663-70.

27. Hansen TH, Segar DS. The use of dobutamine stress echocardiography for the determination of myocardial viability. *Clin Cardiol* 1996;19:607-12.

28. Cornel JH, Bax JJ, Elhendy A et al. Biphasic response to dobutamina predicts improvement of global left ventricular function after surgical revascularisation in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1002–10.

29. Bax JJ, Wijns W, Cornel JH, et al. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1451-60.

30. Schinkel AF, Bax JJ, Poldermans D, et al. Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes. *Curr Probl Cardiol* 2007;32:375– 410.

31. Slart RH, Bax JJ, Van Veldhuisen DJ, et al. Prediction of functional recovery after revascularization in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction by gated FDG-PET. *J Nucl Cardiol* 2006;13:210-9.

32. Underwood SR, Bax JJ, Vom Dahl J, et al. Imaging techniques for the assessment of myocardial hibernation. Report of a Study Group of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:815-36.

33. Candell-Riera J, Romero-Farina G, Agudé-Bruix S, et al. La miocardiopatía isquémica desde la perspectiva de la cardiología nuclear clínica. *Rev Esp Cardiol* 2009;62:903-17

34. Lipiecki J, Cachin F, Durel N, et al. Influence of infarct-zone viability detected by rest Tc-99m sestamibi gated SPECT on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction treated by percutaneous transluminal coronary angioplasty in the acute phase. *J Nucl Cardiol* 2004;11:673-81.

35. Albert-Bertran FX, Castell-Conesa J. Valoración de la viabilidad miocárdica mediante gated-SPECT de perfusión miocárdica. *Rev Esp Cardiol Supl* 2008;8:35B-48B

36. Bodí V, Sanchis J, López-Lereu MP, et al. Usefulness of a comprehensive cardiovascular magnetic resonance imaging assessment for predicting recovery of left ventricular wall motion in the setting of myocardial stunning. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1747-52.

37. Van Hoe L, Vanderheyden M. Ischemic Cardiomyopathy: Value of Different MRI Techniques for Prediction of Functional Recovery After Revascularization. *AJR* 2004;182:95-100.

38. Monmeneu JV, Bodí V, Sanchis J, et al. Valoración del edema tras un infarto agudo de miocardio con elevación del ST mediante resonancia magnética cardiaca. *Rev Esp Cardiol* 2009;62:858-66.

39. Baer FM, Voth E, Schneider CA, et al. Comparison of Low-Dose Dobutamine–Gradient-Echo Magnetic Resonance Imaging and Positron Emission Tomography With [18F]Fluorodeoxyglucose in Patients With Chronic Coronary Artery Disease. *Circulation* 1995;91:1006-15

40. Baer FM, Theissen P, Schneider CA, et al. Dobutamine Magnetic Resonance Imaging Predicts Contractile Recovery Of Chronically Dysfunctional Myocardium After Successful Revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1040–8.

41. Wellnhofer E, Olariu A, Klein C, et al. Magnetic Resonance Low-dose Dobutamine Test Is Superior to Scar Quantification for the Prediction of Functional Recovery. *Circulation* 2004; 109:2172-2174.

42. Bodi V, Sanchis J, Lopez-Lereu MP, et al. Evolution of 5 cardiovascular magnetic resonance-derived viability indexes after reperfused myocardial infarction. *Am Heart J* 2007;153:649–55

43. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, et al. Clinical implications of the «no reflow» phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996;93:223-8.

44. Claeys MJ, Bosmans J, Veenstra L, et al. Determinants and prognostic implications of persistent STsegment elevation after

primary angioplasty for acute myocardial infarction: importance of microvascular reperfusion injury on clinical outcome. *Circulation* 1999;99:1972-7.

45. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, et al. Relationship of the TIMI myocardial perfusion grades, flow grades, frame count, and percutaneous coronary intervention to long-term outcomes after thrombolytic administration in acute myocardial infarction. *Circulation* 2002;105:1909-13.

46. Hoffmann R, Haager P, Lepper W, et al. Relation of coronary flow pattern to myocardial blush grade in patients with first acute myocardial infarction. *Heart*. 2003;89:1147-51.

47. Bodi V, Sanchis J, Nunez J, et al. Abnormal myocardial perfusion after infarction in patients with persistent TIMI grade-3 flow. Only an acute phenomenon? *Rev Esp Cardiol* 2007;60:486 –92.

48. Rogers WJ Jr, Kramer CM, Geskin G, et al. Early contrast-enhanced MRI predicts late functional recovery after reperfused myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:744–50.

49. Taylor AJ, Al-Saadi N, Abdel-Aty H, et al. Detection of acutely impaired microvascular reperfusion after infarct angioplasty with magnetic resonance imaging. *Circulation* 2004;109:2080-5.

50. Bodí V, Sanchis J, López-Lereu MP, et al. Microvascular perfusion 1 week and 6 months after myocardial infarction by first-

pass perfusion cardiovascular magnetic resonance imaging. *Heart* 2006;92:1801-7.

51. Judd RM, Lugo-Olivieri C, Arai M, et al. Physiological basis of myocardial contrast enhancement in fast magnetic resonance images of 2-day-old reperfused canine infarcts. *Circulation* 1995;92:1902–1910.

52. Gerber BL, Rochitte CE, Melón JA, et al. Microvascular Obstruction and Left ventricular Remodeling early After Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2000; 101:2734-41.

53. Wu KC, Kim RJ, Bluemke DA, et al. Quantification and time course of microvascular obstruction by contrast-enhanced echocardiography and magnetic resonance imaging following acute myocardial infarction and reperfusion. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:1756-64.

54. Catalán P, Delgado V, Moya JL, et al. Valoración de la viabilidad miocárdica mediante resonancia magnética *Rev Esp Cardiol Supl* 2006;6:49E-56E.

55. Wu KC, Lima JA. Noninvasive imaging of myocardial viability: current techniques and future developments. *Circ Res* 2003;93:1146-58.

56. Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000;343:1445-53.

57. Choi KM, Kim RJ, Gubernikoff G, et al. Transmural extent of acute myocardial infarction predicts long-term improvement in contractile function. *Circulation* 2001;104:1101-7.

58. Beek AM, Kühl HP, Bondarenko O, et al. Delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the prediction of regional functional improvement after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:895-901.

59. Knuessel PR, Nanz D, Wyss C, et al. Characterization of dysfunctional myocardium by positron emission tomography and magnetic resonance : relation to functional recovery after revascularization. *Circulation* 2003;108:1095-100.

60. Schwartzman PR, Srichai MB, Grimm RA, et al. Nonstress delayed-enhancement magnetic resonance imaging of the myocardium predicts improvement of function after revascularization for chronic ischemic heart disease with left ventricular dysfunction. *Am heart J* 2003;146:535-41.

61. López-Lereu MP, Bodí V, Sanchis J, et al. Reliability of cardiac magnetic resonance imaging indicators of myocardial viability for predicting the recovery of systolic function after a first acute myocardial infarction with a patent culprit artery. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:826–33.

62. Schuijf JD, Poldermans D, Shaw LJ, et al. Diagnostic and prognostic value of non-invasive imaging in known or suspected coronary artery disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:93–104.

63. Picano E, Sicari R, Landi P, et al. Prognostic value of myocardial viability in medically treated patients with global left ventricular dysfunction early after an acute uncomplicated myocardial infarction: a dobutamine stress echocardiographic study. *Circulation* 1998;98:1078–84.

64. Swinburn JM, Senior R. Myocardial viability assessed by dobutamine stress echocardiography predicts reduced mortality early after acute myocardial infarction: determining the risk of events after myocardial infarction (DREAM) study. *Heart* 2006;92:44–8.

65. Bigi R, Galati A, Curti G, et al. Prognostic value of residual ischaemia assessed by exercise electrocardiography and dobutamine stress echocardiography in low-risk patients following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1997;18:1873–81.

66. Eitzman D, Al-Aouar ZR, Kanter HL et al. Clinical outcome of patients with advanced coronary artery disease after viability studies with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:559–65.

67. Di Carli M, Davidson M, Little R et al. Value of metabolic imaging with positron emission tomography for evaluating prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1994;73:527–33.

68. Marwick TH, Nemec JJ, Lafont A et al. Prediction by postexercise fluoro-18 deoxyglucose positron emission tomography of improvement in exercise capacity after revascularization. *Am J Cardiol* 1992;69:854–9.

69. Di Carli MF, Asgarzadie F, Schelbert HR et al. Quantitative relation between myocardial viability and improvement in heart failure symptoms after revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1995;92:3436–44.

70. Yoshida K, Gould KL. Quantitative relation of myocardial infarct size and myocardial viability by positron emission tomography to left ventricular ejection fraction and 3-year mortality with and without revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:984–7.

71. Tamaki N, Kawamoto M, Takahashi N et al. Prognostic value of an increase in fluorine-18 deoxyglucose uptake in patients with myocardial infarction: comparison with stress thallium imaging. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1621–7.

72. Vom Dahl J, Altehoefer C, Sheehan FH et al. Effect of myocardial viability assessed by technetium-99m-sestamibi SPECT and fluorine-18-FDG PET on clinical outcome in coronary artery disease. *J Nucl Med* 1997;38:742–8.

73. Pagano D, Lewis ME, Townend JN et al. Coronary revascularization for postischemic heart failure: how myocardial viability affects survival. *Heart* 1999;82:684–8.

74. Lee KS, Marwick TH, Cook SA, et al. Prognosis of patients with left ventricular dysfunction, with and without viable myocardium after myocardial infarction. Relative efficacy of medical therapy and revascularization. *Circulation* 1994;90:2687-94.

75. Candell-Riera J, Romero-Farina G, Aguadé-Bruix S, et al. Prognostic value of myocardial perfusion gated-SPECT in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Nucl Cardiol* 2009;16:212-21.

76. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, et al. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1151-8.

77. Raman SV, Simonetti OP, Winner III MW, et al. Cardiac magnetic resonance with edema imaging identifies myocardium at risk and predicts worse outcome in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2480-88.

78. Eitel I, Desch S, Fuernau G, et al. Prognostic significance and determinants of myocardial salvage assessed by cardiovascular magnetic resonance in acute reperfused myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2470-79.

79. Burns RJ, Gibbons RJ, Yi Q, et al. The relationship of left ventricular ejection fraction, endsystolic volume index and infarct size to six-month mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:30-6.

80. Hundley WG, Morgan TM, Neagle CM, et al. Magnetic resonance imaging determination of cardiac prognosis. *Circulation* 2002;106:2328-33.

81. Kuijpers D, van Dijkman PR, Janssen CH, et al. Dobutamine stress MRI, II: risk stratification with dobutamine cardiovascular magnetic resonance in patients suspected of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2003;92:1206-8.

82. Dall'Armellina E, Morgan TM, Mandapaka S, et al. Prediction of cardiac events in patients with reduced left ventricular ejection fraction with dobutamine cardiovascular magnetic resonance assessment of wall motion score index. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:279-86.

83. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:765-72.

84. Hombach V, Grebe O, Merkle N, 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;26:549-57.

85. De Waha S, Desch S, Qitel I, et al. Impact of early vs. late microvascular obstruction assessed by magnetic resonance imaging on long-term outcome after ST-elevation myocardial infarction: a comparison with traditional prognostic markers. *Eur Heart J* 2010; 31:2660-8.

86. Roes SD, Kelle S, Kaandorp TA, et al. Comparison of myocardial infarct size assessed with contrast-enhanced magnetic resonance imaging and left ventricular function and volumes to predict mortality

in patients with healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007;100:930–6.

87. Wu E, Ortiz JT, Tejedor P, et al. Infarct size by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance is a stronger predictor of outcomes than left ventricular ejection fraction or endsystolic volume index: prospective cohort study. *Heart* 2008;94:730–6.

88. Larose E, Rodés-Cabau J, Pibarot P, et al. Predicting Late Myocardial Recovery and Outcomes in the Early Hours of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2459–69.

89. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation*. 2000;102:2031-7.

90. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. *Circulation* 2002;105:539–42.

91. Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006; 8:417-26.

92. Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology. ESC Guidelines

for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure
2008. Eur Heart J 2008;29:2388-442.

93. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of
Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction.
Circulation 2007;116:2634-53.