



UNIVERSIDAD DE GRANADA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Tesis Doctoral

*RUPTURA DE LA PARED LIBRE VENTRICULAR
Y DEL SEPTO INTERVENTRICULAR COMO
COMPLICACIONES DEL INFARTO AGUDO DE
MIOCARDIO EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA:
PRONÓSTICO Y FACTORES PREDICTORES DE SU
DESARROLLO*

Granada, diciembre 2010

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Ana María Castillo Rivera
D.L.: GR 1873-2011
ISBN: 978-84-694-1296-1

Tesis doctoral:

*RUPTURA DE LA PARED LIBRE VENTRICULAR
Y DEL SEPTO INTERVENTRICULAR COMO
COMPLICACIONES DEL INFARTO AGUDO DE
MIOCARDIO EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA:
PRONÓSTICO Y FACTORES PREDICTORES DE SU
DESARROLLO*

Los directores:

Prof. Dr. D. Manuel Ruiz Bailén

Prof. Dr. D. Luis Rucabado Aguilar

Tesis presentada para optar al Grado de Doctor por la Universidad de
Granada, por la licenciada:

ANA MARÍA CASTILLO RIVERA

Granada, diciembre 2010

D. Manuel Ruiz Bailén, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada, Doctor por la Universidad de Jaén. Médico especialista en Medicina Intensiva y Facultativo Especialista de Área en Medicina Intensiva en la Unidad Clínica de Gestión de Cuidados Críticos y Urgencias del Complejo Hospitalario de Jaén. Profesor Asociado del Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad de Jaén e Investigador Principal del Proyecto ARIAM desde 1997 hasta la actualidad.

CERTIFICA que: D^a **Ana María Castillo Rivera**, Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada, ha realizado bajo mi dirección los trabajos de investigación correspondientes a la Tesis Doctoral titulada: *“RUPTURA DE LA PARED LIBRE VENTRICULAR Y DEL SEPTO INTERVENTRICULAR COMO COMPLICACIONES DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA: PRONÓSTICO Y FACTORES PREDICTORES DE SU DESARROLLO”*. Previo a la realización de esta memoria ha participado en la publicación de varios artículos y comunicaciones relacionadas con esta línea de investigación.

El que suscribe ha revisado personal y exhaustivamente el citado trabajo y lo encuentra adecuado para su presentación y para someterlo al superior juicio del Tribunal correspondiente.

Fdo.: Prof. Dr. D. Manuel Ruiz Bailén.

Granada, diciembre 2010

D. Luis Rucabado Aguilar, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Granada, Dr. en Medicina y Cirugía por la Universidad de Alicante y Director de la Unidad Clínica de Gestión de Cuidados Críticos y Urgencias del Complejo Hospitalario de Jaén.


CERTIFICA que: D^a **Ana María Castillo Rivera**, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado con mi dirección, en el Departamento de Medicina, la Tesis Doctoral titulada: *“RUPTURA DE LA PARED LIBRE VENTRICULAR Y DEL SEPTO INTERVENTRICULAR COMO COMPLICACIONES DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA: PRONÓSTICO Y FACTORES PREDICTORES DE SU DESARROLLO”*.

Habiendo revisado minuciosamente el citado trabajo, lo encuentra adecuado para su presentación y para someterlo al superior juicio del Tribunal correspondiente.

Para que conste y surta los efectos oportunos:

Fdo.: Prof. Dr. D. Luis Rucabado Aguilar.

Granada, diciembre 2010

The seal of the University of Granada is a circular emblem. It features a central shield with various heraldic symbols, including a crown above it. The shield is flanked by two eagles with spread wings. The entire emblem is surrounded by a circular border containing Latin text. The text reads: "UNIVERSITATIS GRANATENSIS CAROLVS RO IMP SEMPER AVG HISPAN R EX FVNDATOR".

Memoria realizada por D^a. Ana María Castillo Rivera para optar al grado académico de doctor en Medicina y Cirugía.

Fdo.: D^a. Ana María Castillo Rivera

Granada, diciembre de 2010

D. Manuel Ruiz Bailén, doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada y doctor en Medicina por la Universidad de Jaén. Profesor Asociado del Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad de Jaén. Facultativo Especialista de Área de Medicina Intensiva de la Unidad de Gestión Clínica de Cuidados Críticos y Urgencias del Complejo Hospitalario de Jaén. En calidad de Investigador Principal y Coordinador Nacional del Grupo de Trabajo de Publicaciones Científicas del Proyecto **ARIAM** desde 1997 hasta la actualidad y Director del proyecto “ARIAM Andalucía”, posee la autorización requerida para explotar la base de datos de dicho proyecto de investigación, certificando que todos los datos son ciertos, y que se han respetado las normas éticas establecidas.

AUTORIZA A:

D^a. ANA MARÍA CASTILLO RIVERA

Emplear los resultados obtenidos del análisis del Registro ARIAM, para la realización de la tesis doctoral titulada: *“RUPTURA DE LA PARED LIBRE VENTRICULAR Y DEL SEPTO INTERVENTRICULAR COMO COMPLICACIONES DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA: PRONÓSTICO Y FACTORES PREDICTORES DE SU DESARROLLO”*, que optará a la obtención del título de Doctor por la Universidad de Granada.



Fdo.: Prof. Dr. Manuel Ruiz Bailén.

Granada, diciembre 2010

A mi madre, por su amor, entrega y sacrificio.

A mi hermano, por su apoyo, abnegación y cariño.

A la memoria de mi padre.

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer este trabajo a lo más importante de mi vida, mi familia. Gracias a la paciencia, generosidad y respeto hacía mi esfuerzo, ha sido posible que todo lo que me propongo en la vida y en concreto este manuscrito salgan adelante. Sin su aliento y el tiempo que no les he dedicado esto no habría salido adelante.

Agradecer sinceramente al Dr. Manuel Ruiz Bailén, como director de esta tesis el tiempo, dedicación, paciencia, conocimientos y apoyo constantes en la lenta elaboración de este trabajo. Sin su saber estar y esfuerzo, esto no habría fructificado. Es todo un maestro, por sus conocimientos y destrezas a nivel científico y profesional, que merecen toda mi admiración. Pero sobre todo y por encima de todo, tengo la suerte de que contarle como amigo leal. Por todo ello Manolo, sólo me queda decirte gracias.

De igual modo, expresar mi admiración al Dr. Luis Rucabado Aguilar por ser un gran maestro y el haber influido generosa y gratuitamente de manera importante en mi vida profesional. Su experiencia y sabiduría son siempre motivo de aliento y fuente de aprendizaje. También destacar su calidad humana y su exquisito trato personal. Muchas gracias, por apostar por mí.

También debo gratitud a mis compañeros de trabajo del Complejo Hospitalario de Jaén, por la “frescura y dinamismo” que aportan al trabajo diario.

Evidentemente, agradecer a cada uno de los investigadores ARIAM, que de forma desinteresada hacen posible que este registro exista desde hace tantos años.

Finalmente, no quiero olvidar a todas aquellas personas que directamente o indirectamente han participado en la realización de este estudio, agradeciéndoles su colaboración y su aliento.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Descripción de las abreviaturas y acrónimos utilizados en este manuscrito.

AAS: Ácido acetilsalicílico

ACC: American College of Cardiology

ACC-NCDR: American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry

ACV: Accidente cerebrovascular

AD: Aurícula Derecha

AI: Aurícula Izquierda

AINE: AntiInflamatorio No Esteroideo

AIRE: Acute Infarction Ramipril Efficacy

AMIS: Acute Myocardial Infarction in Switzerland

APACHE: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation

ARA: Antagonistas de los receptores de la angiotensina

ARGAMI: ARGatroban in Acute Myocardial Infarction

ARIAM: Análisis del Retraso en el Infarto Agudo de Miocardio

ASSENT: Assesment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic

AT: Angiotensina

ATP: Adenosín Trifosfato

BAV: Bloqueo AurículoVentricular

Bb: Betabloqueantes

BCIA: Balón de Contrapulsación Intraaórtico

BNP: Brain Natriuretic Peptide

BRAVE: Beyond 12 hours Reperfusion AlternatiVE Evaluation

BRDHH: Bloqueo de Rama Derecha del haz de His

BRIHH: Bloqueo de Rama Izquierda del Haz de His

CADILLAC: **C**ontrolled **A**bciximab and **D**evice **I**nvestigation to **L**ower **L**ate Angioplasty **C**omplications

CAPRICORN: Carvedilol Post-Infarct Survival Control in LV Dysfunction

CATS **C**Aptopril and **T**hrombolysis **S**tudy

CD: Arteria Coronaria Derecha

CI: Cardiopatía Isquémica

CIV: Comunicación InterVentricular

COMMIT: **C**lOpidogrel and **M**etoprolol in **M**yocardial **I**nfarction **T**rial

COX: Ciclooxygenasa

CPK: Creatinín Fosfo Kinasa

Cx: Arteria Coronaria Circunfleja

DA: Arteria Coronaria Descendente Anterior

DANAMI: **D**ANish Trial in **A**cute **M**yocardial **I**nfarction

DEM: Disociación Electromecánica

DESCARTES: **D**escripción del **E**stado de los **S**índromes **C**oronarios **A**gudos en un **R**egistro **T**emporal **E**Spañol

DM: Diabetes Mellitus

EAP: Edema Agudo de Pulmón

ECG: Electrocardiograma

EEUU: Estados Unidos de América

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

ESC: **E**uropean **S**ociety of **C**ardiology

ETE: Ecocardiografía Transesofágica

ETT: Ecocardiografía Transtorácica

EVEREST: Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan

ExTRACT: Enoxaparina and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment

FA: Fibrilación Auricular

FAMIS: **F**osinopril in **A**cute **M**yocardial **I**nfarction **S**tudy

FEVD: Fracción de Eyección Ventrículo Derecho

FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo

FNT: Factor de Necrosis Tumoral

FTT: **F**ibrinolytic **T**herapy **T**rialists

FV: Fibrilación Ventricular

GISSI: **G**ruppo **I**taliano per lo **S**tudio della **S**opravvivenza nell' **I**nfarto

GRACE: **G**lobal **R**egistry of **A**cute **C**oronary **E**vents

GUSTO: **G**lobal **U**tilization of **S**treptokinase and **T**issue **P**lasminogen **A**ctivator for **O**ccluded **C**oronary **A**rteries, o **G**lobal **U**se of **S**trategies **T**o **O**pen **O**ccluded **C**oronary **A**rteries

HDL: High Density Lipoprotein

HIC: Hemorragia Intracraneal

HIF: Factor Inducible por la Hipoxia

HIJAMI: Heart Institute of Japan Acute Myocardial Infarction

HLA: Antígenos Humanos del Leucocito

HTA: Hipertensión arterial sistémica

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

IBERICA: **I**ntestigación, **B**úsqueda **E**specífica y **R**egistro de **I**squemia **C**oronaria **A**guda

IC.: Intervalo de Confianza

IC: Insuficiencia Cardiaca

ICAM: Inter Cell Adhesion Molecule

ICD: Insuficiencia Cardiaca Diastólica

ICP: Intervencionismo Coronario Percutáneo

ICS: Insuficiencia Cardiaca Sistólica

I-D: Izquierda-Derecha

IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina

IFN: Interferon

IL: Interleuquina

IM: Insuficiencia mitral

IOT: Intubación Orotraqueal

ISIS: **I**nternational **S**tudy of **I**nfarct **S**urvival

IV: Intravenoso

IVUS: Ultrasonidos Intravasculares

LATE: **L**ate **A**ssessment of **T**hrombolytic **E**fficacy

LDH: Lactato deshidrogenasa

MCP-1: Monocyte Chemotactic Protein

MeRGE-AMI: **M**eta-**A**nalysis **R**esearch **G**roup in **E**chocardiography **A**cute **M**yocardial **I**nfarction

MILIS: **M**ulticenter **I**nvestigation of **L**imitation of **I**nfarct **S**ize

MMP: Metaloproteinasas

MONICA: Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease

NRMI: **N**ational **R**egistry of **M**yocardial **I**nfarction

NTG: Nitroglicerina

NYHA: **N**ew **Y**ork **H**eart **A**ssociation

OACIS: **O**saka **A**cute **C**oronary **I**n sufficiency **S**tudy

OASIS: **O**rganization for the **A**ssessment of **S**trategies for **I**schemic **S**yndromes

OAT: **O**ccluded **A**rtery **T**rial

OMS: **O**rganización **M**undial de la **S**alud

ON: Oxido Nítrico

OPTIMAAL: **O**ptimal **T**rial in **M**yocardial **I**nfarction with the **A**ngiotensin **I**I **A**ntagonist **L**osartan

OPTIMIZE-HF: Organized Program To Initiate Lifesaving Treatment In Hospitalized Patients with Heart Failure

OR: Odds Ratio o Razón de Ventajas u oportunidades

PAI: Plasminogen Activator Inhibitor

PCP: Presión Capilar Pulmonar

PCR: Proteína C Reactiva

PEEP: Presión positiva al final de la inspiración

PG: Prostaglandina

PPRIMM75: Pronóstico del PRimer Infarto de MIocardio en Mayores de 75 años

PRIAMHO: Proyecto de Registro del IAM HOspitalario

PRIMVAC: Proyecto de Registro de Infarto agudo de Miocardio de Valencia, Alicante y Castellón

PS: Propensity Score Analysis. Análisis o índice de propensión

RC: Ruptura Cardiaca

RCP: Reanimación CardioPulmonar

REGICOR: REgistre GIrone del COR. Registro del corazón de Gerona

RICVAL: Registro de Infarto Agudo de Miocardio en la Ciudad de VALencia

RIGA: Registro de Infartos en GALicia

RIKS-HIA: Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admissions

RMP: Ruptura de Músculo Papilar

RNM: Resonancia Nuclear Magnética

ROC: Receiver Operating Characteristic

RPL: Ruptura de Pared Libre

RR: Riesgo Relativo

RS: Ruptura Septal

RTIV: Ruptura de Tabique Interventricular

rt-PA: Alteplasa

SAVE: **S**urvival **A**nd **V**entricular **E**nlargement

SC: Shock Cardiogénico

SCA: Síndrome Coronario Agudo

SCACEST: Síndrome Coronario Agudo Con Elevación del ST

SCASEST: Síndrome Coronario Agudo Sin Elevación del ST

SEMICYUC: Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias

SHOCK: **S**Hould **O**ccuded **C**oronaries for **C**ardiogenic **S**hock

SK: Estreptocinasa

SMILE: **S**urvival **M**yocardial **I**nfarction **L**ong-term **E**valuation

SOLVD: **S**tudies **O**f **L**eft **V**entricular **D**ysfunction

SPECT: **S**ingle-**P**hoton **E**mission **C**omputed **T**omography

SPRINT: **S**econdary **P**revention **R**einfarction **I**sraeli **N**ifedipine **T**rial

SRIS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica

TAC: Tomografía Axial Computarizada

TACTIS: **T**reat **A**ngina with **A**ggrastat and **D**etermine **C**ost of **T**herapy with **I**nvasive or **C**onservative **S**trategy

TIMI: **T**hrombolysis **I**n **M**yocardial **I**nfarction

TIMP: Tejido Inhibidor de las Metaloproteinasas

Tn: Troponina

TRACE: **T**RAndolapril **C**ardiac **E**valuation **S**tudy

TRIANA: **T**Ratamiento del **I**nfarto **A**gudo de miocardio e**N** **A**ncianos

TSV: Taquicardia SupraVentricular

TV: Taquicardia Ventricular

UCC: Unidades Coronarias

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

VALIANT: **V**ALsartan **I**n **A**cute myocardial **i**Nfarc**T**ion

VCAM: Vascular Cell Adhesion Molecule

VD: Ventrículo Derecho

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

VI: Ventrículo Izquierdo

VMNI: Ventilación Mecánica No Invasiva

VTD: Volumen telediastólico

ÍNDICE

Capítulo I. INTRODUCCIÓN	19
INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO	20
Epidemiología	20
Definición	22
Fisiopatología	28
Tratamiento	29
SHOCK CARDIOGÉNICO	30
Definición. Etiología y epidemiología	30
Patofisiología	33
Clínica y diagnóstico	34
Tratamiento	35
Pronóstico	38
RUPTURA CARDIACA	41
Ruptura de pared libre ventricular	45
Ruptura de tabique interventricular o ruptura septal	61
Ruptura de músculo papilar	70
FENÓMENOS DE EXPANSIÓN	76
Epidemiología	76
Definición y clasificación	77
Fisiopatología	79
Etiología y factores de riesgo	80
Clínica y diagnóstico	81
Tratamiento	85
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	87
Capítulo II. OBJETIVOS	89
Capítulo III. METODOLOGÍA	91
DISEÑO DEL ESTUDIO	92
TIPO DE ESTUDIO	92
Asentamiento del estudio	92
Ámbito geográfico del estudio	96
Periodo de estudio	96

Seguimiento -----	96
Criterios de inclusión -----	96
Criterios de exclusión -----	97
VARIABLES ESTUDIADAS -----	97
Variables dependientes -----	97
Variables independientes -----	97
ANÁLISIS ESTADÍSTICO -----	102
BIBLIOGRAFÍA, APOYO INFORMÁTICO Y NORMAS ÉTICAS -----	105
Estrategia de búsqueda bibliográfica -----	105
Motor de búsqueda bibliográfica -----	106
Presentación de citas bibliográficas e imágenes -----	106
Apoyo informático utilizado -----	107
Normas éticas -----	107
Capítulo IV. RESULTADOS -----	108
POBLACIÓN ESTUDIADA -----	109
ESTUDIO UNIVARIANTE -----	112
Edad -----	112
Sexo -----	113
Duración de estancia en UCI / UCC -----	113
Localización del infarto -----	114
Valoración del paciente al ingreso -----	115
Factores de riesgo cardiovascular y patología previa -----	117
Complicaciones durante su ingreso en UCI / UCC -----	119
Tiempos de retraso en las actuaciones -----	121
Manejo de los pacientes con infarto durante su estancia en UCI / UCC -----	122
ESTUDIO MULTIVARIANTE -----	128
PROPENSITY SCORE ANALYSIS -----	131
Fibrinólisis -----	131
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina -----	132
Betabloqueantes -----	133
Sexo -----	134
Capítulo V. DISCUSIÓN -----	136
REGISTRO ARIAM -----	137
PRECONDICIONAMIENTO CARDIACO -----	148
INSUFICIENCIA CARDIACA. SHOCK CARDIOGÉNICO -----	152
ARRITMIAS -----	170

EDAD Y SEXO -----	178
TRATAMIENTO DE REPERFUSIÓN: FIBRINOLISIS E INTERVENCIONISMO	184
CORONARIO PERCUTÁNEO -----	
LESIÓN POSTREPERFUSIÓN -----	191
FÁRMACOS CARDIOPROTECTORES -----	195
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina -----	196
Betabloqueantes -----	199
Otros fármacos -----	203
FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR -----	206
Hipertensión arterial -----	206
Diabetes mellitus -----	208
Tabaco / Fumadores -----	210
Dislipemia / Hipercolesterolemia -----	211
MORTALIDAD Y MORBILIDAD -----	214
LIMITACIONES DEL ESTUDIO -----	218
VENTAJAS DE ESTE ESTUDIO -----	221
APLICABILIDAD DEL ESTUDIO A LA PRÁCTICA CLÍNICA -----	222
RESUMEN DEL ESTUDIO -----	223
Capítulo VI. CONCLUSIONES -----	226
Capítulo VII. BIBLIOGRAFÍA -----	228
ANEXO -----	273

Capítulo I



Introducción

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

EPIDEMIOLOGÍA

El Infarto Agudo de Miocardio (IAM) es actualmente un problema importante de salud pública y la principal causa de muerte de los países industrializados. Comienza a ser un problema emergente en los países en vías de desarrollo, de forma que para el 2020 se cree que también será la principal causa de morbilidad en esas zonas (Rogers, 2000; Bassand, 2007).

Es difícil saber la incidencia exacta del Síndrome Coronario Agudo (SCA), en general por la falta de fuentes de datos que proporcionen la información con la exactitud necesaria a nivel mundial. La epidemiología, la historia natural y el diagnóstico del Síndrome Coronario Agudo Sin Elevación del ST (SCASEST) es más complicado de establecer que el del Síndrome Coronario Agudo Con Elevación del ST (SCACEST), y esto conlleva una mayor dificultad añadida de aproximación de la prevalencia del SCASEST. Se cree el SCACEST tiene una incidencia aproximada de 3,000.000 personas y más de 4,000.000 en el SCASEST (Bassand, 2007; Anderson, 2007). Según el NRMI-4 (National Registry of Myocardial Infarction) se estima que el SCACEST por año en los Estados Unidos de América (EEUU) está alrededor de los 500.000 nuevos casos (Wiviott, 2003). Más de 1,100.000 de personas presentaron algún tipo de evento isquémico durante el 2001 en EEUU, donde cada año ocurren alrededor de 220.000 episodios fatales de causa coronaria de forma súbita en personas no hospitalizadas (<http://www.americanheart.org/statistics/index.html>). Para 2009 se estimó que 785.000 americanos tendrían un nuevo ataque coronario, 470.000 presentarían recurrencia de su Cardiopatía Isquémica (CI) y que unos 195.000 sufrirían un primer episodio isquémico de forma silente (Lloyd-Jones, 2009).

En la actualidad parece que la incidencia anual de SCASEST va aumentando de forma progresiva en relación al aumento del SCACEST (Furman, 2001; Bassand, 2007). La mortalidad hospitalaria en la fase aguda se sabe que es mayor en los pacientes con SCACEST (7% vs 5%), sin embargo, a los 6 meses estas tasas se igualan (12% vs 13%) entre los

SCACEST y SCASEST (Bassand, 2007). En general, se ha detectado un descenso en la mortalidad del SCACEST y posiblemente del SCASEST en relación con décadas previas (Krumholz, 2009). Puede deberse a la mezcla de una serie de circunstancias como una disminución en el número de infartos, una reducción en el número de casos fatales conocidos (Rouleau, 1996; Goldberg, 1999), un mejor control de los factores de riesgo como la diabetes, la insuficiencia renal crónica, dislipemias y el tabaco. O simplemente la concienciación en el reconocimiento de los síntomas por parte de la ciudadanía (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001; Wenger, 2004) y del personal sanitario; así como la facilitación del acceso a los centros dotados con la infraestructura necesaria, de manera que suponga un acortamiento en los tiempos de inicio del tratamiento (Califf, 2003; Topol, 2003).

El consumo de recursos por esta patología, supone unos costes importantes a los gobiernos de los distintos países y aunque esto no debería condicionar la toma de decisiones, si que hace replantear la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz, para poder reducir gastos en la prevención secundaria o las complicaciones posteriores derivadas del infarto (angina, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardiaca, muerte súbita) (Antman, 2004).

En España, según el plan integral de cardiopatía isquémica 2004-2007, las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte y en concreto el SCA es el que ocasiona mayor número de muertes. Con una morbilidad hospitalaria de 366 estancias por 100.000 habitantes en el año 2000 (Plan Integral de Cardiopatía Isquémica 2004-2007, 2003), que constituye un gran problema sanitario por el alto consumo de recursos en nuestro país (Cabadés O'Callaghan, 2007). En el año 2000, la CI ocasionó la muerte de 22.072 varones y 16.615 mujeres, con una tasa bruta de mortalidad de 114 por 100.000 varones y 82 por 100.000 mujeres (Marrugat, 2002; Sans, 2005). Aunque la mortalidad va en descenso, según los registros PRIAMHO I y II (Proyecto de Registro del IAM HOspitalario), en el periodo 1995-2000 la mortalidad anual se redujo un 22% (Heras, 2006). El Centro Nacional de Epidemiología en 2006, tras realizar una revisión sistemática de la literatura estimaba, que la incidencia de IAM era de 135-210 nuevos casos por año por cada 100.000 varones y 29-61 por cada 100.000 mujeres (con edades entre 25-74 años), incidencia que se multiplica por 10 a partir de los 75 años e incluso por 20 en el sexo femenino (Medrano Albero, 2006). En el año 2007, el grupo de investigadores del proyecto REGICOR (REGICOR: REgistre GIrone del COR), publicaban un artículo donde trataban las tendencias de la CI entre 1990 y 1999 en la provincia catalana de Gerona. Analizaban las tasas de ataque, incidencia, recurrencia, hospitalización y mortalidad. Las tasas de ataque, incidencia y recurrencia disminuyeron significativamente entre los varones de 35-64 años pero no en los de 65-74 años ni en las mujeres. Sus resultados

mostraban que el infarto sigue teniendo una letalidad elevada; el 20% de los pacientes entre 35 y 74 años que llegaban vivos al hospital morían durante su estancia hospitalaria. El 42,1% del mismo grupo de edad moría en los primeros 28 días y de estos casi dos tercios no habían recibido atención hospitalaria (Gil, 2007).

Más recientemente, en 2009, la cohorte española del “Estudio europeo sobre cáncer y nutrición (EPIC)” que investiga la reducción de CI con la dieta mediterránea; ha estudiado la incidencia de IAM en 4 cohortes españolas de diferentes regiones (Navarra, Murcia, Guipúzcoa y Asturias). Durante un tiempo con una mediana de 9,3 años, aportando 297.704 personas-año (391 hombres y 99 mujeres con IAM). Según sus resultados, la incidencia de IAM en las regiones EPIC fueron similares a la incidencia poblacional conocidas de dichas regiones. Destaca que las mujeres navarras presentaron las tasas más bajas de IAM y las murcianas las tasas más altas (Larrañaga, 2009).

Sin embargo, a pesar de los datos que se muestran, la morbimortalidad de la enfermedad cardiovascular, no es bien conocida aún en España. Posiblemente sea debido a una carencia de exhaustividad, fiabilidad y estabilidad en las bases de datos. Esta información sería imprescindible para la puesta en marcha de mejores programas de prevención y asistencia (Medrano Albero, 2006).

DEFINICIÓN

En el pasado existía un consenso general de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para designar al IAM como un síndrome clínico, basándose en la clínica de características isquémicas, anomalías en el electrocardiograma (ECG) con desarrollo de ondas Q y movilización de enzimas cardíacas (Tunstall-Pedoe, 1994). Sin embargo, a lo largo del tiempo los biomarcadores cardíacos han ido evolucionando y se han utilizado pruebas de imagen específicas que detectan la isquemia miocárdica incluso de tamaño reducido, por ello se consideró la necesidad de reevaluar la definición. En el año 1999 la European Society of Cardiology (ESC) y la American College of Cardiology (ACC) hicieron una conferencia consenso donde definieron al IAM con conceptos más adecuados a la actualidad y que fueron publicados en el año 2000 (Alpert, 2000; Myocardial Infarction Redefined-A Consensus Document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction, 2000). En el año 2003 se introdujeron

nuevas recomendaciones con ciertos matices epidemiológicos (Luepker, 2003). De cualquier modo, todos estos documentos se preveían que estarían sujetos a cambios a lo largo del tiempo. En el año 2007, de nuevo se publicaba lo acordado en una nueva conferencia consenso entre la ESC/ACCF/AHA/WHF y redefinían el concepto de IAM, que son los que están vigentes en la actualidad (tabla 1, 2 y 3) (Thygesen, 2007).

CRITERIOS DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Cuando hay evidencia de necrosis miocárdica con una sospecha clínica de isquemia miocárdica unido a:

- Detección de la subida y/o bajada de biomarcadores (preferentemente la Tn) con cifras por encima del percentil 99, junto con las pruebas de isquemia miocárdica con al menos uno de los siguientes:
 - Síntomas de isquemia;
 - Cambios en el ECG indicativos de isquemia reciente (cambios nuevos en el ST o aparición de BRIHH no presente previamente);
 - Aparición de ondas Q patológicas en el ECG;
 - Comprobación con pruebas de imagen de pérdida de miocardio viable o alteraciones de contractilidad regional de la pared cardiaca.
- Muerte súbita por parada cardiaca, sugiere isquemia miocárdica, sobre todo si además se acompaña de nueva elevación del ST, o nuevo BRIHH y/o evidencia de trombo fresco por angiografía coronaria y/o autopsia y/o biomarcadores sanguíneos.
- En el ICP, en pacientes con niveles de Tn basales normales, si elevan su cifra 3 veces por encima del percentil 99 es indicativo de necrosis miocárdica periprocedimiento. Existe así mismo, un subtipo relacionado con la trombosis del stent.
- En caso de cirugía cardiaca en pacientes con cifras basales de Tn normales, la elevación 5 veces superior del percentil 99 asociado a aparición de nueva onda Q patológica o nuevo BRIHH o la documentación angiográfica de oclusión del nuevo injerto o de arteria coronaria o prueba de imagen que documente la disminución de la viabilidad miocárdica es indicativo de infarto periprocedimiento.
- Hallazgos patológicos de IAM.

Tabla 1. Criterios de IAM (BRIHH: Bloqueo de Rama Izquierda del Haz de His, ICP: Intervencionismo Coronario Percutáneo, Tn: Troponina).

CRITERIOS DE INFARTO PREVIO

- Evolución de nueva onda Q patológica con o sin síntomas.
- Evidencia por imagen de disminución de la viabilidad del miocardio que esta adelgazado y disminuida la contractilidad, en ausencia de causa no isquémica.
- Hallazgos patológicos de IAM en curación o curado.

Tabla 2. Criterios de IAM previo.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA DEL INFARTO DE MIOCARDIO

Tipo 1: Espontáneo, relacionado con isquemia debido a un evento coronario primario por erosión y/o ruptura, fisura o disección de la placa

Tipo 2: Secundario a isquemia por desbalance entre la demanda de oxígeno y el descenso de la irrigación (espasmos arteriales coronarios, embolismos coronarios, anemia, arritmias, hipertensión o hipotensión)

Tipo 3: Muerte súbita cardíaca, incluyendo la parada cardíaca generalmente acompañada de síntomas de isquemia, nueva elevación del ST, nuevo BRIHH, evidencia de trombo fresco en arteriografía y/o autopsia; la muerte ocurre antes de la obtención de muestras sanguíneas o cuando los biomarcadores cardíacos aparecen en sangre

Tipo 4:

- **Tipo 4a:** Infarto asociado a ICP
- **Tipo 4b:** Infarto asociado con trombosis de stent documentado por angiografía o autopsia

Tipo 5: Infarto asociado con cirugía cardíaca

Tabla 3. Clasificación clínica de los diferentes tipos de infarto.

La muerte de la célula cardíaca provoca la relajación de diferentes proteínas en sangre como la mioglobina, Tn I y T, CPK (creatinín fosfo kinasa), LDH (lactato deshidrogenasa) y otras (Jaffe, 2000). Su elevación nos habla de la existencia de necrosis miocárdica pero no nos dice cual ha sido el mecanismo que lo ha producido (Jaffe, 2000; 2006) que pueden ser múltiples como indica la tabla 4 (Thygesen, 2007).

ELEVACIÓN DE TROPONINA EN AUSENCIA DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

- Contusión cardíaca u otros traumas incluyendo la cirugía, ablación, marcapasos, etc
- Insuficiencia cardíaca congestiva: aguda o crónica
- Diseccción aórtica
- Alteraciones de la válvula aórtica
- Miocardiopatía hipertrófica
- Taqui o bradiarritmias o bloqueo cardíaco
- Síndrome de abalnamiento apical o síndrome de Takotsubo
- Rabdomiolisis
- Embolismo pulmonar, hipertensión pulmonar severa
- Insuficiencia renal
- Alteraciones neurológicas agudas incluyendo el ACV o la hemorragia subaracnoidea
- Enfermedades infiltrativas como la amiloidosis, hemocromatosis, sarcoidosis y esclerodermia
- Enfermedades inflamatorias como la miocarditis, endocarditis o pericarditis
- Drogas o toxinas
- Pacientes críticos, especialmente con insuficiencia respiratoria o sepsis
- Quemados, sobre todo, si la afectación es > 30% de la superficie corporal
- Ejercicio extremo

Tabla 4. Patologías que elevan la Tn en ausencia de CI. (ACV: Accidente cerebrovascular).

El mejor biomarcador cardíaco actual para la detección de necrosis miocárdica es la Tn (I o T), con gran especificidad tisular y alta sensibilidad clínica, reflejando incluso la existencia de zonas microscópicas de necrosis miocárdica (Jaffe, 2000). Las mediciones sanguíneas de la Tn se deben hacer en las primeras horas y posteriormente 6-9 horas más tarde. No existe elevación inmediata y ante una alta sospecha de CI se debe hacer la determinación entre las 12-24 horas del comienzo de los síntomas (Macrae, 2006). Para el diagnóstico de IAM se necesita de la elevación de las enzimas cardíacas, salvo si el infarto está evolucionado (más de 24 horas desde el comienzo de los síntomas). Los valores de Tn pueden permanecer elevados durante 7-14 días tras el infarto (Jaffe, 2006).

Tras las Tn la mejor alternativa enzimática de necrosis cardíaca es la CPK-mb (Morrow, 2007). Su elevación comienza a las 6-9 horas del infarto. No basta la CPK por su poca especificidad sobre el tejido cardíaco.

En caso de reinfarcto, la confirmación no sólo es con la clínica sino con la determinación enzimática cuando se sospecha. El diagnóstico se hace si hay un incremento $\geq 20\%$ en la segunda toma (a las 3-6 horas de obtenida la primera) de la CPK-mb, y un 5-7% en caso de la Tn (Apple, 2005).

El ECG es una parte importante del diagnóstico del IAM. Los cambios agudos que sufre el segmento ST-T y la onda Q cuando están presentes sugieren la arteria responsable del infarto y estima el miocardio en riesgo (Zimetbaum, 2003). Tabla 5 y 6 (Thygesen, 2007).

MANIFESTACIONES EN EL ECG DEL IAM (EN AUSENCIA DE HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA Y DE BRIHH)

ST elevado:

- Nueva elevación del ST en el punto J en dos derivaciones contiguas con el corte en $\geq 0,2$ mV en el hombre o $\geq 0,15$ mV en mujeres en las derivaciones V2-V3 y/o $\geq 0,1$ mV en otras derivaciones.

ST descendido o cambios en la onda T:

- Depresión de la onda T $\geq 0,05$ mV en dos derivaciones contiguas; y/o inversión de la onda T $\geq 0,1$ mV en dos derivaciones contiguas con onda R prominente o una ratio de R/S > 1 .

Tabla 5. Cambios ECG en el IAM.

CAMBIOS EN EL ECG ASOCIADOS CON INFARTO PREVIO

- Presencia de ondas Q en V2-V3 $\geq 0,02$ seg o complejo QS en la derivación V2-V3.
- Onda Q $\geq 0,03$ seg y $\geq 0,1$ mV de profundidad o complejo QS en las derivaciones I, II, aVL, aVF o V4-V6 en al menos dos derivaciones contiguas.
- Onda R $\geq 0,04$ seg en V1-V2 y R/S ≥ 1 con una onda T positiva concordante en ausencia de un defecto de conducción.

Tabla 6. Criterios ECG de infarto previo.

En la actualidad están en auge las pruebas de imagen tales como:

- Ecocardiografía.

Con imágenes a tiempo real. Se pueden observar adelgazamiento de la pared y alteraciones de la contractilidad. El uso del doppler y de los contrastes ayudan a determinar diagnósticos (Korosoglou, 2004). En la fase aguda puede distinguir la isquemia de otras patologías que pueden causar dolor precordial como las miocardiopatías, embolismo pulmonar o la disección de aorta. De igual modo puede detectar las complicaciones del infarto como la ruptura de pared libre (RPL), la ruptura septal (RS) o la insuficiencia mitral (IM) por ruptura de músculos papilares (RMP). De forma crónica la ecocardiografía de estrés puede identificar el tejido viable del isquémico no recuperable.

- Imágenes con radionúclidos.

Para ver la viabilidad miocárdica y detectar pequeñas áreas de infarto. Se usan elementos como el talio 201, tecnecio 99m, MIBI (Metoxi-Isobutil-Isonitrilo), tetrofosmin o ^{18}F -fluorodeoxyglucosa (FDG) (Wagner, 2003). De igual forma se detecta por citometría de flujo alteraciones de la motilidad, adelgazamiento de la pared y valoración de la función global. De forma aguda observa el retraso en la captación de la zona patológica. En la fase crónica también distingue entre el tejido viable y el no viable (Thygesen, 2007).

- Resonancia nuclear magnética (RNM).

Sirve para ver la función miocárdica, con una capacidad similar a la ecocardiografía. El uso de contraste realza la perfusión miocárdica, valora los espacios fibróticos correspondientes a infarto crónico y distingue áreas potencialmente hibernadas (Kim, 2009; Laraudogoitia Zaldumbide, 2009; Isbell, 2009).

- Tomografía axial computarizada (TAC).

Donde se puede observar un descenso de la captación en la zona de necrosis (Mahnken, 2005; Raff, 2009).

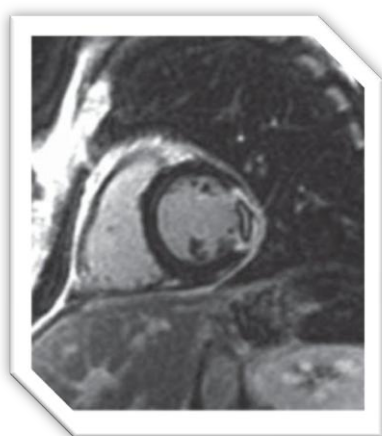


Figura 1. Imagen de infarto en cardiorresonancia. Sacada de internet

(<http://www.elsevier.es/ficheros/images/25/25v62n09/grande/25v62n09-13140539fig4.jpg>).

FISIOPATOLOGÍA

La aterosclerosis es una enfermedad de carácter crónico, con componentes proliferativos e inflamatorios y de localización multifocal en arterias fundamentalmente de mediano y gran calibre, donde puede existir disfunción endotelial, que suele ser el lugar en donde se acumula el material lipídico. Por lo tanto, las lesiones coronarias sintomáticas en el SCA tienen una mezcla de dos procesos (crónico y agudo):

- Un estrechamiento luminal lento y progresivo que ocurre durante décadas.
- Una etapa dinámica y potencialmente reversible, que aparece de forma súbita e imprevisible. El efecto trombótico disminuye la perfusión de la microcirculación, causando una oclusión de las arterias coronarias epicárdicas de forma completa o parcial (trombosis o vasoespasmo o ambos), por embolización distal del trombo o por isquemia microvascular.

En el SCA se produce una ruptura o erosión de dicha placa, acompañada o no de vasoconstricción y que finalmente causa una repentina y crítica reducción del flujo sanguíneo coronario (Casscell, 2003; Nagahavi, 2003; 2003 a).

En el complejo proceso de inestabilidad de la placa aterosclerótica la inflamación es el elemento clave fisiopatológico. En donde se pueden observar junto a los lípidos, células monocíticas, macrófagos e incluso células T (Antman, 2004; Thygesen, 2007).

En estos procesos está más que evidenciado la participación de factores de riesgo para el desarrollo de la aterosclerosis en el SCA. De sobra son conocidos factores como la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia, el tabaquismo, la obesidad abdominal o los factores psicosociales; que favorecen la aparición de infarto tanto en hombres como mujeres ya sean jóvenes o ancianos y que la modificación de dichos factores previene la aparición de SCA (Yusuf, 2004). Aunque también, parecen estar presentes factores genéticos con implicaciones de ciertos cromosomas, de forma más evidente el 9p21 (Damani, 2007) y sus variantes como el rs1333049 (Buysschaert, 2010).

Existen ocasiones en donde no hay lesiones ateroscleróticas visibles a nivel angiográfico ni detectadas por cardi resonancia (Kim, 2009; Laraudogoitia Zaldumbide, 2009). Esto ocurre en el 5-10% de los SCACEST (Hochman, 1999; Larson, 2007) y en el 10-15% de los SCASEST (Lindahl, 2001; Patel, 2006). Y aunque la recanalización tras un episodio de

obstrucción coronaria está bien documentada (Topol, 2000), en estos casos hay que hacer el diagnóstico diferencial con patologías como (Anderson, 2007):

- El vasoespasmo coronario.
- Procesos embólicos.
- Disección de alguna arteria coronaria epicárdica.
- Síndrome de Takotsubo o miocardiopatía de estrés (Tsuchihashi, 2001).
- Otros como: miocarditis, taquiarritmias, traumatismos, embolias pulmonares, sepsis, insuficiencia cardíaca (IC) aguda descompensada, toxicidad de fármacos y enfermedades neurológicas agudas (Thygesen, 2007).

Sin embargo, no está claro cuál es la prevalencia relativa de estos trastornos ni el mejor medio de identificarlos y diferenciarlos del SCA.

TRATAMIENTO

El objetivo fundamental del tratamiento del SCA es la rápida apertura de los vasos coronarios para tener flujos sanguíneos macro y microvasculares adecuados. La restauración se puede producir de forma espontánea (reperusión espontánea), farmacológicamente con fibrinolíticos (fibrinólisis) o con procedimientos invasivos como son el ICP y la cirugía cardíaca (mediante el implante de injerto aortocoronario). Todos estos tratamientos van dirigidos a paliar la necrosis miocárdica, la hibernación y el aturdimiento cardíaco, y a disminuir el efecto neurohormonal. De este modo también se previenen episodios futuros. No cabe duda de que el ICP como técnica de reperusión es superior (y definitiva, ya que actúa directamente sobre el vaso culpable) al tratamiento farmacológico lítico, pero que decir tiene que, ante el SCACEST el tratamiento médico con el fibrinolítico puede salvar la vida del paciente y el momento de administración debe ser lo más precoz posible. Sin embargo, en el SCASEST el tratamiento es la reperusión precoz (en las primeras 48-72 horas o antes según la gravedad) del vaso coronario mediante ICP (ya que el tratamiento con fibrinólisis está contraindicado) (Braunwald, 2002; Antman, 2004; Bassand, 2007).

El tratamiento médico queda reflejado de forma evidente tanto en las guías de práctica clínica, como en las numerosas publicaciones (ensayos clínicos sobre todo) existentes. El eje fundamental del mismo incluye:

- Terapia antiplaquetaria.
- Terapia antitrombótica.

- Tratamiento combinado de los dos previos.
- Betabloqueantes (Bb).
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II).
- Posiblemente las estatinas, aunque no está aún claro si su introducción debe ser de forma precoz (Antman, 2004).



Figura 2. Imagen de zona de infarto. Sacada de internet (http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/9/92/Heart_ant_wall_infarctio.jpg/180px-Heart_ant_wall_infarction.jpg).

SHOCK CARDIOGÉNICO

DEFINICIÓN. ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

El shock cardiogénico (SC) se define como hipotensión persistente e hipoperfusión tisular de etiología cardíaca. La hipoperfusión tisular se manifiesta con taquicardia, oliguria, extremidades frías, alteración del estado mental y acidosis, en presencia de volumen intravascular y presión de llenado ventricular izquierda adecuados o elevados (presión telediastólica ventricular izquierda > 18 mm Hg). La hipotensión se define como presión sanguínea sistólica < 80-90 mm Hg o una media inferior a 30 mm Hg sobre la basal, durante un tiempo ≥ 30 minutos en ausencia de hipovolemia o cualquier otra causa que la justifique. También presenta importante disminución del índice cardíaco (< 1,8 l/min/m² sin soporte o < 2-2,2 l/min/m² con soporte hemodinámico) y una presión telediastólica ventricular derecha o presión de oclusión de arteria pulmonar > 10-15 mm Hg (Forrester, 1976).

La principal causa de SC es la CI aunque no sólo ésta es causa del mismo, existen otras patologías cardíacas que pueden provocar fallo tanto de cavidades derechas como cavidades izquierdas, llevando a la situación de SC, ver tabla 7 (Topalian, 2008).

ETIOLOGÍAS DEL SHOCK CARDIOGÉNICO**Infarto Agudo de Miocardio**

Fallo de bomba:

- Infarto extenso
- Pequeño infarto con gran disfunción ventricular izquierda
- Extensión del infarto
- Isquemia severa recurrente (reinfarto)
- Expansión del infarto

Complicaciones mecánicas:

- Ruptura de músculo papilar
- Ruptura septal o interventricular
- Ruptura de pared libre
- Taponamiento cardiaco

Infarto ventricular derecho

Otras condiciones

- Cardiomiopatías en estadio avanzado
- Miocarditis
- Contusión miocárdica
- Postquirúrgicos de cirugía cardiaca
- Shock séptico con severa depresión miocárdica
- Obstrucción al tracto de salida ventricular izquierdo:
 - Estenosis aórtica
 - Micardiopatía hipertrófica obstructiva
- Obstrucción al llenado ventricular izquierdo:
 - Estenosis mitral
 - Mixoma auricular izquierdo
- Regurgitación mitral aguda por ruptura de cuerda
- Insuficiencia aórtica aguda
- Tromboembolismo pulmonar masivo
- Micardiopatía de estrés o miocardiopatía de Tako-Tsubo
- Feocromocitoma
- Iatrogénica: Farmacológica

Tabla 7. Etiologías de SC.

El SC ocurre en torno al 7% de los pacientes con IAM (Holmes, 1995; Topalian, 2008; Goldberg, 2009), cifra que se ha mantenido estable en las últimas 3 décadas (Goldberg, 1999 a; Goldberg, 2009), actualmente está entre el 4-11% (Hasdai, 1999; Davies, 2001; Sanborn, 2004; Babaev, 2005) y parece que va en descenso con el uso de trombolisis (incluida la extrahospitalaria) (Steg, 2003) y con el ICP (Shavelle, 2005). Esta incidencia probablemente sea mayor, por los pacientes que mueren fuera del hospital sin un diagnóstico (Hollenberg, 1999).

Es una patología con mal pronóstico y mortalidad alta: 50-80% (Hochman, 1995; Hollenberg, 1999; Hochman, 2000; Babaev, 2005). A nivel hospitalario ronda el 60% para el registro SHOCK (SHould Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock) (Hochman, 2000) y según el NRMI la mortalidad hospitalaria va en descenso: del 60,3% en 1995 al 47,9% en 2004 (Babaev, 2005). Con una supervivencia aproximada del 50% en los pacientes revascularizados (Berger, 1999; Hochman, 2000; Shavelle, 2005). En los pacientes de las unidades coronarias la mortalidad esta en el 71,8% de los que evolucionan a SC durante la estancia hospitalaria mientras que los que eran admitidos en SC sólo mueren el 65,4% (De Luca, 2008).

El SC puede ocurrir tanto en el SCACEST como en el SCASEST, un 4,2% y 2,5% respectivamente según el GUSTO-IIb (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) (Holmes, 1999). Los pacientes con SCASEST y SC al parecer son más mayores, con DM, con el primer infarto, IC, problemas renales, operados de bypass, enfermedad vascular periférica y enfermedad de 3 vasos coronarios. La mortalidad al mes entre los paciente con SCACEST y SCASEST era similar, ver tabla 8 (Holmes, 1999; Jacobs, 2000).

FACTORES ASOCIADOS AL SC
Edad avanzada
Antecedents de IAM
Antecedents de IC congestiva
Presentar un IAM anterior en el momento del shock

Tabla 8. Factores asociados al SC.

PATOFISIOLOGÍA

La fisiopatología del SC es compleja. Suele ser el resultado de una alteración aguda o subaguda en la totalidad del sistema circulatorio. La disfunción de ventrículo izquierdo (VI) por isquemia suele ser la mayor causa de SC conllevando una alteración en la función tanto sistólica como diastólica; como consecuencia el resto del sistema circulatorio en el afán de compensar la situación deficitaria contribuye a la situación de shock. La hipoperfusión de extremidades y órganos vitales es evidencia de dicha situación y se puede medir con el lactato sérico (Reynolds, 2008; Thiele, 2010). Tras la isquemia hay una respuesta neuroendocrina para mantener el gasto cardiaco incrementando las resistencias periféricas e induciendo hipercinesia, por activación del sistema simpático y renina angiotensina. Estos provocan en el organismo taquicardia, vasoconstricción y retención de líquido traducido en edematización, que son mecanismos compensadores inicialmente pero que llegados a un punto son medidas poco favorables para la isquemia miocárdica ya que incrementan la frecuencia cardiaca y la contractilidad aumentando con ello el consumo de oxígeno y exacerbando la isquemia; el aumento de fluidos para conservar la precarga provoca congestión pulmonar e hipoxia y la vasoconstricción que ocurre para mantener la postcarga igualmente incrementa la demanda de oxígeno; todo ello crea un círculo vicioso que finalmente es responsables en parte del SC (Hollenberg, 1999). Los mecanismos compensatorios por vasoconstricción pueden suponer una ligera mejoría en la perfusión coronaria y periférica, pero a expensas de un aumento de la postcarga. Esta vasoconstricción puede ser contrarrestada por el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) que tiene lugar durante el SC. En estos pacientes, las resistencias vasculares sistémicas son muy bajas. Los niveles de óxido nítrico (ON) pueden estar alterados debidos a los defectos endoteliales y al desbalance entre su síntesis y su inhibición, quedando finalmente niveles inadecuados del mismo y produciendo toxicidad cardiaca e inotropismo negativo. De igual modo, otros marcadores inflamatorios como son la IL-6 (interleuquina) y el FNT- α (factor de necrosis tumoral) también parecen que contribuyen al fenómeno (Reynolds, 2008; Thiele, 2010).

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

El SC es una emergencia clínica que hay que diagnosticar de forma rápida para comenzar el tratamiento antes de que ocurran lesiones de órganos vitales y el shock sea irreversible. Por ello, es fundamental una historia clínica detallada, un examen físico exhaustivo y una serie de procedimientos diagnósticos específicos. Generalmente, la historia se presenta en el contexto de una isquemia de origen cardiaco, aunque hay que descartar que el shock se deba a otras causas como la hipovolemia, hemorragia, sepsis, tromboembolismo pulmonar, taponamiento cardiaco, disección aórtica o problemas valvulares.

Clínicamente, suelen ser pacientes con cierta palidez o cianosis, con piel fría y húmeda, extremidades hipoperfundidas y oliguria. La hipoperfusión que ocurre a nivel cerebral puede alterar el sensorio manifestándose con agitación y confusión. El pulso es rápido, casi imperceptible e irregular en caso de existir arritmias cardiacas en el contexto de la isquemia. Suele estar presente la ingurgitación yugular y los crepitantes pulmonares, aunque su ausencia no descarta el shock. En la auscultación los sonidos suelen ser débiles y suele asociarse un 3^{er} o 4^o ruidos o ambos. Si existe disfunción valvular mitral o ruptura del septo se oye un flujo de tipo murmullo más o menos continuo y suele orientar hacia una complicación de tipo mecánico (Hollenberg, 1999).

Se debe asociar a la exploración física pruebas complementarias del tipo ECG donde se observan lesiones de tipo isquémico o nuevo BRIHH, radiografía torácica, hemograma, bioquímica y enzimas cardiacas (Hollenberg, 1999).

En la actualidad la ecocardiografía es la técnica de elección para el diagnóstico de las complicaciones del IAM y las alteraciones existentes en el SC: alteraciones segmentarias de la contractilidad cardiaca, fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), complicaciones mecánicas, efusión pericárdica o disfunción del ventrículo derecho (VD) (Cheitlin, 2003; Nieminen, 2005). En el subestudio del registro SHOCK se ha visto por ecocardiografía una FEVI del 31% y que el 39,1% de los pacientes con SC tenían una IM moderada-severa que era un factor independiente de predicción de la supervivencia. Igualmente se puede observar una fracción de eyección ventricular derecha (FEVD) reducida, así como las alteraciones de contractilidad segmentaria y la hipercinesia de los segmentos remotos (36,6%) (Picard, 2003).

Quedando pruebas como la cateterización de la arteria pulmonar relegada a un segundo plano, usándose en situaciones donde no existe ecocardiografía o existen signos persistentes de

hipoperfusión e hipotensión mantenida en pacientes que ya están recibiendo tratamiento inotrópo y drogas vasopresoras (Menon, 2002; Antman, 2004). En la actualidad además es cuestionado su uso en pacientes críticos. En el GUSTO, el catéter de Swan-Ganz se usa en el 42,2% de los pacientes, con una mortalidad del 96,9% en los pacientes que lo han usado. Con valores de presión capilar pulmonar (PCP) de 20 mm Hg como punto de corte, cuando los valores aumentan o disminuyen la mortalidad aumenta o disminuye (Hasdai, 1999 a).

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO MÉDICO

INOTRÓPOS

El uso de drogas inotrópas como la dobutamina o la dopamina sirven para mejorar la hemodinámica (Nieminen, 2005) aunque no mejoran la supervivencia de estos pacientes, incluso se piensa que puede acelerar la disfunción miocárdica (Harding, 1994). Existen otros inotrópos nuevos en el mercado como el levosimendan que aunque de forma inicial no estaba recomendado en el SC parece que su uso puede ser beneficioso (Lehmann, 2004; Alhashemi, 2005). Las catecolaminas deben evitarse por incrementar la demanda de oxígeno y su potencial arritmogénico, aunque en estos pacientes su uso se reduce a la estabilización de la presión arterial y por tanto la dosis debe ser la mínima posible (Hollenberg, 1999). El uso de otros fármacos como los betabloqueantes, IECA, diuréticos, antagonistas del calcio, mórfico y vasodilatadores del tipo nitroglicerina (NTG) de forma inicial no están indicados e incluso parece que aceleran el proceso de SC (Antman, 2004; Reynolds, 2008), aunque en pacientes que previamente al IAM tomaban betabloqueantes, ácido acetilsalicílico (AAS), calcioantagonistas o hipolipemiantes su evolución a SC tras el evento isquémico es menor (Golberg, 2009). En cuanto a la vía aérea, siempre debe mantenerse permeable si es necesario con intubación otrotraqueal (IOT), para preservar un buen índice de oxigenación. También puede ser necesario el uso de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI), que en el caso del SC se debe usar con presión positiva al final de la inspiración (PEEP) porque disminuye la precarga y la postcarga y alivia el trabajo respiratorio (Reynolds, 2008).

FIBRINOLISIS

Su uso parece que está demostrado que disminuye la mortalidad en el IAM (FTT, 1994), sin embargo en el SC la reducción de la mortalidad es controvertida, quedando actualmente relegada en el SC en las guías de práctica clínica a una indicación I solo en el caso en el no sea oportuno el tratamiento invasivo (ICP o cirugía) (Antman, 2004) así como también se debe usar en circunstancias especiales como la no existencia de laboratorio de cateterismo o cuando los tiempos de retraso hasta el intervencionismo sean muy prolongados (Hollenberg, 1999). En el NRMI se ha visto que su uso tanto en IAM como en el SC ha descendido desde un 19,9% a un 5,6% entre 1995 y 2004 (Babaev, 2005). En el GISSI (Grupo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto) al mes tras el SC la mortalidad entre los tratados con fibrinolisis (estreptoquinasa) y el grupo placebo era similar (69,9% vs 70,1%) (GISSI, 1986). En el GUSTO-I la mortalidad era del 56% en tratados con estreptoquinasa y del 59% en tratados con alteplase (Holmes, 1995). La efectividad de la fibrinolisis tiene lugar cuando la presión arterial sanguínea sistólica está por encima de 100 mm Hg y con frecuencias cardíacas mayores de 100 latidos por minuto según el FTT (Fibrinolytic Therapy Trialists), aunque en este estudio también observan un pobre beneficio del tratamiento trombolítico en el SC (FTT, 1994). Dentro de los fibrinolíticos en el SC tampoco parece que existan grandes diferencias entre ellos. En el GUSTO-I se sugiere que el alteplase es más efectivo que la estreptoquinasa (SK) en la prevención del SC, y que la SK puede ser algo más efectiva en el SC (Holmes, 1995).

El uso conjunto de la fibrinolisis y el Balón de Contrapulsación Intraaórtico (BCIA) produce más beneficio que el uso de ambos por separado. La mortalidad del uso individual de cada uno es de un 70%, mientras que en su combinación la mortalidad disminuye al 32% (Stomel, 1994). También se obtienen resultados favorables a la combinación de ambos tratamientos en el registro SHOCK con una disminución de la mortalidad (46% vs 76%) (Sanborn, 2000). El estudio TACTIS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with Invasive or Conservative Strategy) se tuvo que interrumpir de forma prematura (a los 6 meses de su comienzo) por aumento de la mortalidad del tratamiento con fibrinolisis sola con respecto a la combinación con BCIA (80% vs 39%) (Ohman, 2005). Por otro lado, cuando el tratamiento trombolítico se administra a los pacientes con IAM antes de su llegada al hospital la incidencia posterior a SC bajaba desde un 11,5% a un 6,8% (Bjorklund, 2006).

BALÓN DE CONTRAPULSACIÓN INTRAAÓRTICO

No existe evidencia suficiente por los estudios que hay para creer que el BCIA aumenta la supervivencia (Li, 2007). Se puede elegir como primera opción de tratamiento, al igual que la fibrinolisis o el ICP (Antman, 2004; Nieminen, 2005), aunque ninguno de forma independiente

reduce la mortalidad en el SC. Al parecer con su uso en el IAM al que se le realiza ICP con BCIA se han visto una disminución de reoclusiones y eventos cardiacos (Mendes, 2005). En el NRMI-2 el BCIA era usado en el 31% de los SC, y se observó una ligera disminución en la mortalidad en los pacientes tratados conjuntamente con fibrinólisis (67% vs 49%) pero no se vio beneficio en los tratados conjuntamente con ICP (45% vs 47%) (Kurisu, 2003). Cuando la implantación del BCIA es precoz la mortalidad disminuye al mes y al año (Anderson, 1997).

TRATAMIENTO REVASCULARIZADOR

En el GUSTO-I los pacientes en SC tratados con ICP frente a los tratados con fibrinólisis morían al mes menos (43% vs 61%) (Holmes, 1995). De igual forma resultados similares se han obtenido en otros estudios (Berger, 1999; Hasdai, 1999 a; Goldberg, 1999 a). Aunque algunos tienen el problema de que los pacientes incluidos eran por lo general jóvenes y en condiciones de menor severidad. El registro SHOCK evalúa pacientes con IAM y SC que son tratados con tratamiento de revascularización precoz (bien ICP o cirugía). La mortalidad al mes del tratamiento invasivo era del 38% frente al 79% en el no invasivo, a los 6 meses era significativamente menor en el grupo tratado de forma invasiva con respecto al tratado médicamente (50,3% vs 63,1%, $p = 0,027$) y al año la diferencia entre revascularizados / no revascularizados en cuanto a supervivencia era de 46,7% vs 33,6% (GUSTO IIb, 1997; Hochman, 2001). En el SHOCK el 81% de los pacientes incluidos eran menores de 75 años y con un primer infarto, en donde la revascularización es muy precoz (a las 6 horas de sufrir la isquemia), sin embargo, la edad avanzada suponía un aumento de mortalidad de forma significativa (51,6% vs 3,3%) (Hochman, 2001). Existen otros estudios del registro SHOCK donde el ICP de forma precoz es eficaz en personas de edad avanzada (Dzavik, 2003) y con una mortalidad del 46% en pacientes con ≥ 75 años en SC y tratados con ICP (Hochman, 2000). Incluso con edades de ≥ 80 años el ICP precoz (8 horas de retraso desde el infarto) tienen una supervivencia del 47% y de estos al año sobreviven el 75% (Prasad, 2004). Parece demostrado que el ICP en el SC es beneficioso a cualquier edad y sus resultados son buenos tanto a corto como a largo plazo, incluso a 6 años desde la revascularización la supervivencia es alta (Hochman, 2006) y la calidad de vida es mejor en los pacientes con revascularización precoz (Ohman, 2005 b). El tratamiento con ICP se practica en el 64% de las ocasiones y la cirugía cardiaca en el 36% (Hochman, 1999), sin existir diferencias de supervivencia a largo plazo entre el ICP o la cirugía (Ohman, 2005 a).

A pesar de todo, los procedimientos invasivos continúan siendo infrutilizados en pacientes con SC (Hochman, 2000; Babaev, 2005). En el NRMI el ICP pasa de usarse un 27,4% en 1995

a sólo un 54,4% en 2004. La cirugía era usada en el 3,2%. Y posiblemente el aumento del uso de la revascularización ha sido lo que ha hecho que la mortalidad disminuya de un 60,3% en 1995 a un 47,9% en 2004 (Babaev, 2005).

SOPORTE CIRCULATORIO TOTAL

El soporte circulatorio se puede hacer de forma temporal con aparatos de asistencia ventricular externa o circulación extracorpórea. Teóricamente estos mecanismos interrumpen la espiral de isquemia, hipotensión y disfunción miocárdica, permiten recobrar el miocardio aturdido e hibernado y revierten el círculo vicioso neurohormonal. Teniendo como grandes limitaciones las complicaciones asociadas a la implantación, al propio aparato y al fallo multiorgánico (Reynolds, 2008). Son generalmente un puente hacia el trasplante cardiaco en los pacientes con SC (Hoefler, 2006). Para Leshnower et al (2006), el 74% de los 49 pacientes de su serie sobreviven al trasplante y el 87% de los trasplantados sobrevive al alta hospitalaria. Datos corroborados de forma más reciente en otros estudios (Potapov, 2008). Incluso se ha propuesto que el uso precoz de estas técnicas seguidas de trasplante rápido como alternativa a la revascularización urgente, aunque la decisión es controvertida parece que existen estudios donde la supervivencia mejora (Tayara, 2006). De cualquier modo, este tipo de tratamiento está limitado por la donación de órganos y la lista de espera para recibir dichos corazones.

PRONÓSTICO

Los pacientes en SC son complicados y por tanto su estancia media hospitalaria prolongada, aunque a lo largo del tiempo las cifras han ido descendiendo, entre 1992 y 1997 ha pasado de $11,5 \pm 16,0$ días a $8,6 \pm 9,3$ días; con una disminución tanto en los supervivientes ($23,3 \pm 19,5$ a $15,4 \pm 9,4$) como en los no supervivientes ($6,2 \pm 10,5$ a $4,1 \pm 6,0$) (Carnendran, 2001).

A pesar de los avances el pronóstico del SC sigue siendo malo. Pasando la mortalidad de estar entre el 70-80% en los años 70 al 50-60% en los años 90 y más del 50% en la actualidad. Recientemente, se ha visto que a los 6 años la supervivencia es del 62,4% y de estos el 44,4% habían sido tratados precozmente con ICP (Hochman, 2006). El SC es la causa del 60% de las muertes tras el uso de la fibrinólisis y es la primera causa de muerte en los pacientes

hospitalizados por IAM (Goldberg, 2001; Davies, 2001). La mayor parte de las muertes ocurre a las 48 horas del evento. Los pacientes tratados de forma conservadora la mortalidad es mayor: 70-80% (Goldberg, 2001; Carnendran, 2001) mientras que los tratados con ICP la mortalidad ronda el 60% (Klein, 2005). El 6% de los IAM evolucionan al SC. La supervivencia para la gente mayor al año y a los 5 años era del 38% y 24%, y para la gente joven del 57% y 52% (Tedesco, 2003).

Los predictores de mortalidad en el SC se pueden observar en la tabla 9 (Koreny, 2002; Lindholm, 2005).

PREDICTORES DE MORTALIDAD EN EL SHOCK CARDIOGÉNICO
Niveles de ácido láctico
Niveles de catecolaminas
Pico de CPK
Edad
Índice de motilidad parietal cardiaca
Reinfarto
La no administración de trombolisis
Fallo multiorgánico
Hallazgos clínicos:
Alteraciones del sensorio
Frialdad
Piel húmeda
Oliguria

Tabla 9. Predictores de mortalidad en el SC.

El pronóstico era mejor en los pacientes que ingresaban con SC que en los que evolucionaban con posterioridad (Hasdai, 1999 a). Según el registro SHOCK la supervivencia al año está relacionada con el número de vasos afectados y con la FEVI. La severidad de la regurgitación mitral empeora el pronóstico (Sanborn, 2003).

Según la American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR) hay una serie de variables relacionadas con mortalidad en el SC, ver tabla 10 (Klein, 2005).

**VARIABLES RELACIONADAS CON
MORTALIDAD EN EL SHOCK CARDIOGÉNICO**

Sexo femenino
Cifras de creatinina ≥ 2 mg/dl
Oclusión de la arteria coronaria descendente anterior
No uso de inhibidores de la glucoproteína IIb / IIIa durante el ICP
El no implante de stent intracoronario

Tabla 10. Variables relacionadas con la mortalidad en el SC.

El ICP reduce la mortalidad, pero también se han visto una serie de factores predictores de mortalidad en los pacientes tratados con ICP (Chan, 2002; Zeymer, 2004; Klein, 2005; Popitean, 2005; Sutton, 2005) que se pueden observar en la tabla 11.

PREDICTORES DE MORTALIDAD EN TRATADOS CON ICP

Falta de respuesta a inotrópos previo al ICP
Sexo femenino
Edad
Enfermedad multivaso
Lesión de la arteria coronaria descendente anterior
Trombolisis fallida
Retraso en el ICP
Retraso en apreciar los resultados del ICP (visto por flujo TIMI residual o niveles de blush)
No uso de doble antiagregación junto a los inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa
FEVI $< 0,30$
Cifras de creatinina ≥ 2 mg/dl
Existencia de marcadores inflamatorios

Tabla 11. Predictores de mortalidad en los pacientes con SC tratados con ICP. (TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction).

En los pacientes a los cuales no se les realiza ICP el uso de los inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa parece que reduce la mortalidad en el caso del SC (Hasdai, 2000) y este beneficio dura más allá del año (Huang, 2005). Y parece que el abciximab es el que presenta más beneficio en el subgrupo de pacientes con SCACEST y SC que se someten a ICP (Montalescot, 2001).

RUPTURA CARDIACA

La primera referencia bibliográfica sobre la ruptura cardiaca (RC) fue realizada por William Harvey en 1647 en su descripción del dolor precordial que sufría un caballero y que tras su muerte en la autopsia observó la RPL del corazón. Frank Nicholls en 1760 describió un “gran orificio” en la autopsia del rey Jorge II de Inglaterra, el cual murió de forma súbita. Los primeros que sugirieron la asociación de RC con la obstrucción de las arterias coronarias fueron los cirujanos ingleses Joseph Hodgron en 1850 y Richard Quain en 1851; apoyando dicha teoría de la oclusión coronaria trombótica, en la mayoría de los infartos, continuaron posteriormente Steven en 1884 y Krumbhaar en 1925. Las primeras referencias sobre reparación quirúrgica exitosa de la complicación corresponde al año 1972 y fueron realizadas por Montegut y Fitz-Gibbon, consistió en la resección del área necrótica y el cierre del defecto mediante un parche sintético, realizada bajo circulación extracorpórea (Duke, 1993).

La incidencia de RC es mayor para los SCACEST, un 0,9%; menor para los SCASEST, 0,17% y para la angina inestable, 0,25% (López-Sendón, 2010).

Las manifestaciones clínicas varían dependiendo del sitio de la ruptura. La muerte súbita, el SC y el taponamiento cardiaco son algunos signos clínicos de ruptura en el SCA. La muerte súbita es la presentación más común (60%), seguido del SC (20%). Generalmente es una complicación fatal, suele estar involucrado el VI en al menos el 20% de los casos (Sane, 2009). A nivel ecocardiográfico, la reducción de la función sistólica por debajo del 50% hace a los pacientes más proclives a complicaciones mecánicas. Esto sugiere que una reducción en el tamaño del infarto con una reperfusión precoz puede prevenir las rupturas (Gueret, 2008).

En los dos picos fundamentales de la RC, intervienen mecanismos fisiopatológicos diferentes. En las primeras 24 horas del evento isquémico, es independiente del depósito de colágeno en la pared ventricular y del desarrollo de la cicatriz. Se caracteriza por la apoptosis de los cardiomiocitos. A partir de las primeras 24 horas y sobre todo entre el 3^{er} y 5^o días, se relaciona más con la expansión y/o extensión del infarto y con un remodelado patológico, por una actividad inadecuada de las metaloproteasas que regulan la estructura y función de la matriz miocárdica. En esta fase predomina la infiltración neutrófila, la activación de las citoquinas y la degradación de la matriz de colágeno (Beranek, 2002; Jugdutt, 2003).

Parece que el daño a la matriz colágena en el IAM es un mecanismo primordial en la incidencia de RC (Gao, 2002; Fang, 2007). En los procesos de remodelado durante la fase

aguda postinfarto intervienen entre otras la familia de las proteasas y más concretamente las metaloproteinasas (MMP) que están reguladas por una serie de circuitos inhibitorios y excitadores. Son unas enzimas funcionalmente activas sobre los componentes de la matriz extracelular, dando como resultado una vez activadas la desnaturalización y degradación del colágeno (cuyo rol es dar resistencia a la pared ventricular frente a la ruptura) y de la matriz extracelular (Heymans, 1999; Creemers, 2001; Jugdutt, 2003). En la fase aguda, el aumento de actividad degradadora del colágeno, de forma temporal, provoca menos soporte estructural, distorsiona la arquitectura del tejido, adelgaza la pared y finalmente produce ruptura miocárdica. Pasados los 2-3 primeros días del infarto o fase crónica en un intento de curación natural del organismo aparece un incremento de los monocitos, fibroblastos y una nueva matriz extracelular se crea y se comienzan a depositar de nuevo proteínas, incrementando la fuerza de la zona dañada y protegiéndola eventualmente de la ruptura (Creemers, 2001; Jugdutt, 2003). Fang et al (2007), en su estudio experimental observaron el efecto de la inhibición de la MMP sobre la ruptura entre los dos sexos, y aunque la cantidad de colágeno total era similar en ambos géneros, los hombres tenían un 70% de reducción en puentes de colágeno lo que suponía una mayor fragilidad de la red colágena. El MMP-9 era probablemente el responsable del incremento de la degradación de los haces de colágeno como consecuencia de la gran inflamación que existía en el infarto en los varones. Hay que destacar que lo observado experimentalmente en el infarto femenino presentaba una menor severidad en la hemorragia intramural y un menor acúmulo de células inflamatorias comparado con los varones, sin embargo, a nivel clínico los riesgos de ruptura son mayores en las mujeres posiblemente por la existencia de factores de confusión o comorbilidades asociadas como la edad o los antecedentes de enfermedades previas como la DM o la HTA (Gao, 2005).

Generalmente, las rupturas cardiacas ocurren de forma rápida en zonas de expansión severa, en zonas de hemorragia intramural multifocal y en donde existe infiltración leucocitaria que suele ser la zona frontera con el tejido sano y en el tejido infartado. Es importante remarcar que la disminución de la fuerza contráctil en al área del infarto está presente desde el inicio del infarto a nivel experimental; cuando esta reducción es superior al 50% la ruptura es inminente (Gao, 2005), algo similar a lo que ocurre en los humanos (Reardon, 1997; McMullan, 2001). Comienza todo con la ruptura o erosión de la placa aterosclerótica y con la existencia de un trombo oclusivo (debajo del cual existe un trombo organizado no oclusivo) en el vaso culpable. Esto hace pensar que la RC durante el IAM ocurre al tiempo que se produce un nuevo evento isquémico causado por un nuevo episodio trombótico coronario (Takada, 2009).

También está implicada la activación neurohormonal y fundamentalmente el sistema renina-angiotensina. La enzima convertidora de angiotensina a nivel del tejido infartado está

activa produciendo localmente un incremento en la producción de angiotensina II (AT) como mecanismo para la reparación del tejido infartado. Por su parte la AT-II induce la transformación del factor β -1 de crecimiento, el cual estimula la fibrinogénesis (Solomon, 2002). Ichihara et al (2002), en su estudio murino observaron, que el déficit del receptor de AT-II tipo 2 conllevaba un descenso en el depósito de colágeno y un riesgo alto de RC. La activación neurohormonal por su parte, produce hipertensión que incrementa el estrés parietal local del VI a nivel de la zona adelgazada de dicho ventrículo donde se ha producido el remodelado que tiene lugar tras el IAM (Khalil, 2001).

Igualmente, se cree que existe un patrón genético que predispone a la RC. El polimorfismo en el gen promotor de la matriz de las MMP puede contribuir de forma individualizada a presentar susceptibilidades de tipo cardiovascular, probablemente a través de los efectos sobre el balance entre la síntesis y degradación de proteínas de la matriz extracelular (Ye, 2000). El polimorfismo en MMP-3, MMP-9 y MMP-12 se asocian con lesiones ateroscleróticas coronarias y aneurisma de aorta abdominal (Ye, 19995; Yoon, 1999; Jormsjö, 2000).

Generalmente, cuando hablamos de RC nos referimos al ventrículo y a las cavidades izquierdas. Sin embargo, también están descritas las rupturas de las aurículas y de las cavidades derechas. El infarto auricular fue detectado por primera vez en una autopsia efectuada por Clerc y Levy en 1925. En 1939, Langendorf observaba en un estudio necrópico un infarto de aurícula derecha (AD) y retrospectivamente alteraciones en el ECG compatibles con isquemia auricular. En 1942, Cushing publicó los hallazgos anatomopatológicos de 182 pacientes fallecidos por IAM ventricular. En el 17% de las autopsias encontraron un infarto auricular (27 de AD y 4 de aurícula izquierda (AI)). En 1948, Söderstrom analizaba 192 autopsias y encontraba que el 25% tenían signos de infarto auricular, localizados casi en su totalidad en la AD (46 infartos de AD de 47 pacientes con infarto auricular) (Vargas-Barrón, 2007). En general, es una entidad rara en clínica, y se cree que su incidencia global oscila entre el 0,7 y el 42%. La AD se ve envuelta aproximadamente 5 veces más que la izquierda, posiblemente debido a que existen diferencias en la difusión de oxígeno dentro del miocardio atrial, con un mayor flujo de sangre y por tanto de oxigenación en la AI (Neven, 2003). En el total de ambas aurículas el infarto de AD ocurre en el 81-89%. El infarto auricular aislado puede ocurrir, y cuando ocurre suele verse implicada fundamentalmente la AD. Generalmente el infarto de AD se asocia a hipertensión pulmonar con o sin lesiones coronaria asociadas, sin embargo, el infarto de AI suele asociarse a lesiones coronarias con placas inestables y suelen ser a menudo secundarios a infartos de la cara posterior del VI. En todo ello está implicada la variable irrigación de la zona auricular y en ocasiones la falta de colaterales (Rose, 2010). Estos pacientes presentan disconfort de tipo isquémico, arritmias paroxísticas supraventriculares

(fibrilación auricular de comienzo súbito, flutter auricular, ritmo auricular caótico, bradicardia sinusal o trastornos de la conducción aurículoventricular; raramente ocurre taquicardia sinusal), supradesnivelaciones del segmento P-R sobre todo en derivaciones derechas y alteraciones de la onda P, elevación enzimática cardíaca que indica isquemia miocárdica sin signos de infarto ventricular asociado y complicaciones como el fallo de bomba, embolismos pulmonares o la ruptura de la pared auricular (Alonso-Orcajo, 1994). Cuando se produce la ruptura el diagnóstico es ecocardiográfico observando efusión pericárdica y signos de taponamiento (Vicente, 1996; Wong, 1991; Vargas-Barrón, 2007).

La ruptura del VD, ocurre en torno al 0,44% en las series de autopsias (Shirani, 1994), aunque por ser una patología rara tiene pocas descripciones en la literatura (Schieman, 1988; Parro, 1996; Chen, 2004; Bouzas-Mosquera, 2007; Arat, 2007; Maron, 2009).

En definitiva, lo que se pretende en la siguiente revisión es actualizar los conceptos, diagnósticos y tratamientos sobre la RC y los fenómenos de expansión asociados en el contexto del IAM.

A pesar de todos los estudios experimentales animales y conocimientos clínicos que tenemos, no sabemos realmente la fisiopatología que lleva a la RC en el IAM. Cada vez se conocen más elementos implicados. En la respuesta inflamatoria sistémica del IAM, los elementos participantes como la citoquinas y demás sustancias proinflamatorias, parece que también intervienen en la degradación colágena y en la activación de los elementos de la matriz de la zona infartada que están implicados en la RC. Aún queda mucho por descubrir y mientras tanto existirán lagunas en el mecanismo fisiopatológico desencadenante de las complicaciones mecánicas. Para poder dar respuesta a preguntas como ¿por qué ocurre la ruptura, a igualdad de condiciones clínicas, en unos pacientes sí y en otros no?; ¿por qué no es predecible la RC? o ¿qué peso real tienen las comorbilidades y los tratamientos farmacológicos?.

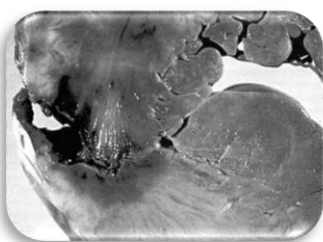


Figura 3. Imagen de necropsia de lugar de infarto y zona de ruptura cardíaca. Sacada de internet

(<http://www.fac.org.ar/ccvc/llave/c221/fig52.jpg>).

RUPTURA DE PARED LIBRE VENTRICULAR

DEFINICIÓN. EPIDEMIOLOGÍA

La ruptura de pared libre cardiaca aguda es una laceración transmural en el área del infarto que causa hipotensión brusca o muerte súbita debida a disociación electromecánica (DEM) y que produce la muerte por hemopericardio en menos de 30 minutos, el diagnóstico se realiza con técnicas de imagen como la ecocardiografía, o bien por cirugía o en el examen postmortem (Purcaro, 1997; Nakatani, 2003).

Es la segunda causa de muerte por IAM tras el SC (Sutherland, 1996; Wehrens, 2004). La incidencia es difícil de evaluar debido a la variabilidad entre las series, necropsias y los cambios terapéuticos temporales (Raitt, 1993; Becker, 1995). Las necropsias muestran incidencias del 4-24% en el contexto del IAM (Mather, 1956; Spiekerman, 1962; London, 1965; Björck, 1972). Y según las series en la era pretrombolítica la incidencia de RPL oscilaba entre un 2-7% (López-Sendón, 1992; Purcaro, 1997; Tanaka, 2002; Ikeda, 2004). Mientras que en la era fibrinolítica y sobre todo, con la introducción de la angioplastia esta cifra se disminuye de forma considerable; oscilando entre el 0,8-1,7%, es decir, llegando en muchas ocasiones a ser < 1% (Becker, 1996; Becker, 1999; Yip, 2003). Para los registros como el SHOCK, el HIJAMI (Heart Institute of Japan Acute Myocardial Infarction), el OACIS (Osaka Acute Coronary Insufficiency Study) o el GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) las cifras oscilan entre el 0,2 y el 2,7% (Slater, 2000; Tanaka, 2002; Nakatani, 2003; Kasanuki, 2005; López-Sendón, 2010); sin embargo, esas frecuencias son mayores en el caso del registro PPRIMM75 (Pronóstico del PRimer Infarto de Miocardio en Mayores de 75 años): un 8,9%, ya que los pacientes incluidos comprenden edades entre 75 y 96 años (Bueno, 2005). En general, esta reducción de cifras ocurre a lo largo de los años. Figueras et al (2008), en un periodo de seguimiento de 30 años (1977 a 2006), observaban una reducción de la ruptura de un 6,2% a un 3,2%.

En cuanto a la mortalidad por RPL del ventrículo infartado tiene lugar en el 7,3-27,5% de los pacientes fallecidos por IAM (Raitt, 1993; Becker, 1996; Becker, 1999; Yip, 2003). Y entre los pacientes que presentan la complicación la mortalidad es muy elevada como demuestran los diferentes registros: 60,7-91% (Slater, 2000; Bueno, 2005; López-Sendón, 2010). Hay que tener en cuenta que más de la mitad de las RC ocurren fuera del ámbito hospitalario con la clínica de SC y muerte súbita previa a la llegada al centro sanitario (Batts, 1990). Aproximadamente el 1,4% de los SC son por RPL según el registro SHOCK (Hochman, 2000).

Cronológicamente, tras el IAM, el 30-40% de las RC suelen ocurrir en las primeras 24 horas y entre el 50-85% en la primera semana (Holmes, 1995; Becker, 1995; Slater, 2000), no suele ser usual la ruptura más allá del 10º día (Raitt, 1993), en cuyo caso suele asociarse a pseudoaneurisma (Chen, 2004).

Posiblemente todas estas cifras recogidas de los diferentes estudios existentes estén infraestimadas, de ahí la variabilidad en los datos. Podríamos pensar que se debe a factores endémicos o de otra índole. Sin embargo, cabe la duda razonable de que el diagnóstico no se confirma de forma fehaciente, bien por imagen (ecocardiografía, cardiorresonancia o ventriculografía) o por necropsia / autopsia; entre otras razones porque creemos que en ocasiones ni se sospecha a nivel clínico, quedando con el diagnóstico de muerte súbita de otro probable origen, tanto a nivel hospitalario como extrahospitalario. Así mismo, no hemos encontrado documentos bibliográficos lo suficientemente destacables, por su metodología, número de pacientes, técnicas y confirmaciones diagnósticas ni por el estudio de la patología en sí; que nos aporten argumentos consistentes. Todo ello hace de la RC una patología que se mueve en un terreno movedizo por la falta de robustez de la bibliografía existente y las dudas que sigue generando, oscilando entre aproximaciones y en ocasiones “suposiciones”.

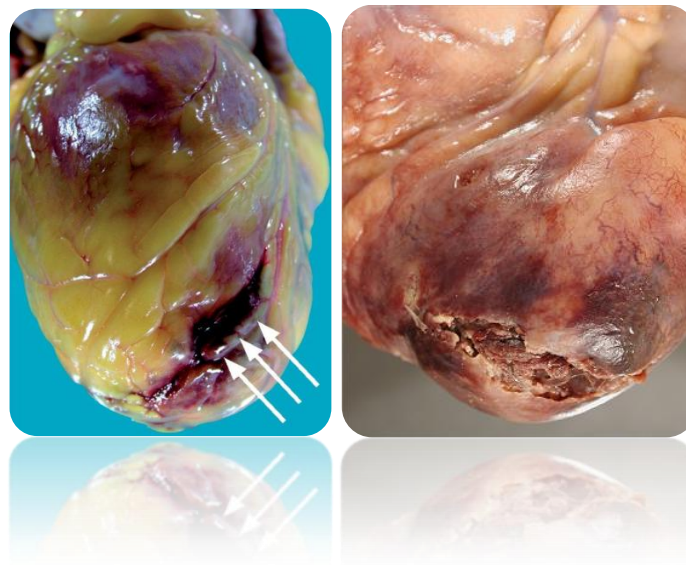


Figura 4. Ruptura de la pared libre cardiaca vista por necropsia. Imágenes sacadas de internet (<http://www.medicineonline.es/ficheros/images/62/62v10n37/grande/62v10n37-13139359fig3.jpg>) (<http://212.34.151.66/~elblogdeca/wp-content/uploads/2010/05/Infarto-Miocardio2.jpg>).

FACTORES ASOCIADOS

Los factores de riesgo más importantes relacionados con la rotura ventricular han sido descritos extensamente y se reflejan en tabla 12 (Oliva, 1993; Raitt, 1993; Sutherland, 1996; Wehrens, 2001; Moreno, 2002; Cheitlin, 2003; Wehrens, 2004; Gueret, 2008).

FACTORES ASOCIADOS A LA RUPTURA DE PARED LIBRE
Edad avanzada (> 65 años)
Sexo femenino
Primer infarto y sin angina previa
Lesión de un sólo vaso (generalmente oclusión total)
Ausencia de hipertrofia ventricular izquierda
Infarto transmural ($\geq 20\%$ de la pared)
FEVI < 50%
Localización anterior del infarto
Hipertensión arterial sin hipertrofia ventricular
Más frecuente en el ventrículo izquierdo que en el derecho o las aurículas
Más frecuente con fibrinólisis que con ICP
Administración de AINE o corticoides en la fase aguda
Ausencia de área de vasos colaterales extensa
Killip Kimball > 1

Tabla 12. Factores asociados a la RPL. (AINE: AntiInflamatorio No Esteroideo).

La asociación de fibrinolítico y RC ha sido objeto de debate durante largo tiempo. En los años 80 para el GISSI-I con la fibrinólisis parecía que existía una reducción de la mortalidad del 20% (GISSI, 1986). En los 90, Honan et al (1990) en su metaanálisis observaron el incremento de la mortalidad con el retraso en la administración de la fibrinólisis. Esto no pudo confirmarse en esa misma década en el estudio LATE (Late Assessment of Thrombolytic Efficacy) con el uso de Alteplasa (rt-PA) en las primeras 24 horas (Becker, 1995). El registro NRMI concluía que la incidencia de RC descendía con la administración de fibrinolítico, aunque era responsable de una mayor mortalidad precoz hospitalaria frente a los que no lo recibían (Becker, 1996). En el estudio TIMI-9A y 9B analizaron la incidencia de ruptura en 3.759 pacientes con

IAM al recibir fibrinólisis más antagonistas de la trombina, no evidenciando que la administración conjunta de heparina o hirudina al trombolítico aumentara la RC (Becker, 1999). Más recientemente, Solodky et al (2001), concluyeron que el uso de fibrinolítico estaba asociado de forma independiente con la aparición de RC. En general, parece que el uso precoz de fibrinólisis reduce la incidencia absoluta de RC. El problema reside en que la mayoría de los estudios incluyen pacientes “jóvenes” y existen pocos donde se analice lo que ocurre en los pacientes “mayores”. Algunos de ellos sugieren un incremento del riesgo con la edad (Solodky, 2001), particularmente en el sexo femenino e infartos de cara anterior (Becker, 1996; Solodky, 2001). El registro PPRIMM75, incluyeron a 706 pacientes con una edad ≥ 75 años y observaron que el tratamiento fibrinolítico incrementaba el riesgo de RPL en personas muy ancianas, mujeres y con su primer infarto sobre todo en las primeras 48 horas, fenómeno que no tiene lugar con el ICP o en el grupo no reperfundido (17,1% con fibrinólisis vs 7,9% sin la misma vs 4,9% con ICP, $p < 0,0001$) aunque en general a largo plazo aumentaba la supervivencia (Bueno, 2005) como ocurre en otros estudios (Berger, 2000; Stenestrand, 2003). A pesar de todo para Bueno et al (2005), en el caso en que no sea posible realizar otra terapia de reperfusión, como el ICP, se debe administrar la fibrinólisis antes de no realizar ninguna terapia reperfusora. Para el registro RISKS-HIA (Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admissions) el tratamiento fibrinolítico en mayores de 75 años a largo plazo (1 año) se asocia con menor mortalidad e incluso menor sangrado cerebral (Stenestrand, 2003).

En cuanto al tratamiento con ICP podemos observar que en la mayoría de estudios, registros y ensayos recomiendan que su realización sea precoz, aunque el beneficio también se obtiene pasadas 24 horas del inicio de los síntomas según el ensayo BRAVE (Beyond 12 hours Reperfusion AlternatiVE Evaluation) (Schömig, 2005). En el registro OACIS comparando el uso del ICP de forma tardía (> 12 horas), de forma precoz (< 12 horas) y los pacientes no reperfundidos se puede evidenciar una reducción de complicaciones mecánicas en el grupo de reperfusión tardía frente al no reperfundido de forma significativa ($p < 0,01$) y más concretamente la RPL era del 0,7% en el grupo de reperfusión precoz, 0,9% en la reperfusión tardía y 3,8% en los pacientes del grupo no reperfundido, mientras que la RS y la RMP era similar en los 3 grupos; incluso los pacientes tratados de forma precoz y los tratados de forma tardía cuando eran comparados, el descenso de RC era mayor en el grupo tratado más tardíamente posiblemente por la inhibición del remodelado ventricular (Nakatani, 2003). Moreno et al (2002), demostraron en su estudio que el riesgo de RC era menor con el ICP que con el tratamiento fibrinolítico en pacientes con IAM. Okino et al (2005), trataron a 3.066 pacientes con ICP primario o de rescate asociado o no con fibrinólisis y observaron que la RPL en pacientes con ICP primario con buen resultado angiográfico y sin uso de fibrinólisis asociada era de 0,4% ($p < 0,001$), cuando el tratamiento era el ICP con buen resultado angiográfico y

llevaba asociada la fibrinólisis la RPL era del 2,7% y cuando el resultado angiográfico era malo la RPL era del 4,9%; por tanto, el uso de la fibrinólisis contribuía a la RC en pacientes también sometidos a ICP aunque los resultados de reperfusión fueran aceptables. El ICP parece ser el tratamiento de elección para los pacientes octogenarios, sin embargo, según Wang et al (2006), hasta el 26% de los pacientes sometidos a ella morían por RPL posiblemente debido a que el 89% de ellos presentaban enfermedad multivaso con un TIMI previo a la intervención bajo o muy bajo (TIMI 0 en el 52%, TIMI 1 en el 20%, TIMI 2 en el 22% y solo el 6% TIMI 3), Killip-Kimball altos (grado 4 hasta el 43%) y FEVI bajas ($36 \pm 12\%$); asociando además tras el intervencionismo hasta un 4% de sangrado (mayor sangrado que en jóvenes).

La fibrinólisis es un tratamiento recomendado en los pacientes con SCACEST. El problema reside en la variabilidad de los tiempos de administración. La administración precoz no cabe duda en su eficacia, sin embargo, cuando estos tiempos se prolongan el beneficio disminuye. A pesar de todo, su administración parece ser beneficiosa incluso con tiempos alargadas. En el caso de la ruptura, la fibrinólisis en cualquier momento de la administración parece que la puede incrementar. No sabemos si la administración del fármaco sería lo más adecuado (¿fibrinólisis si / fibrinólisis no?) y sobre todo, en el caso de la administración el momento idóneo (¿precoz / tardío?).

El ICP se considera un tratamiento de reperfusión coronario más definitivo que la fibrinólisis. Aunque su efectividad, también suele ser tiempo dependiente. A pesar de lo que se puede creer, también parece conllevar riesgo de RC, particularmente cuanto mayor es el retraso y en ancianos. A pesar de ello, ¿debería ser el tratamiento de elección en el SCA, para intentar evitar la RC? y ¿tendría que ser el que se debe realizar en los ancianos?.

No siempre que la RPL ocurre la etiología es de causa isquémica (IAM), se sabe y están descritos casos de disfunciones miocárdicas con coronarias normales donde ocurren también estas complicaciones como es el caso de la miocardiopatía de estrés o Takotsubo (Akashi, 2004; Ohara, 2005; Mafriqi, 2006; Sacha, 2007; Shinozaki, 2007). La miocardiopatía de estrés es una patología cardíaca aguda y reversible, caracterizada por disfunción ventricular izquierda (en

ocasiones también derecha). De etiología desconocida. Se caracteriza por síntomas clínicos típicos de CI, elevación enzimática, alteraciones electrocardiográficas (supra desnivelaciones del ST, ondas T negativas, etc), morfología ecocardiográficas y ventriculográficas típicas (abalonamiento apical o forma de Takotsubo: olla de coger pulpos en japonés) y coronarias normales; suele asociar un desencadenante previo de tipo fisiológico o psicológico (de ahí el sobrenombre de miocardiopatía de estrés) (Maron, 2006). Se cree que en las situaciones de estrés, por la liberación en sustancias cardiotóxicas, se produce un isquemia transitoria miocárdica y como consecuencia aturdimiento cardiaco, cuando la zona afectada es grande, la disfunción puede llegar a ser severa y provocar IC incluso SC. Las regiones aturridas y fronterizas de irrigación limítrofes, pueden ser más susceptibles para la RC (Tsuchihashi, 2001; Shinozaki, 2007; Ruiz Bailén y Castillo Rivera, 2007).

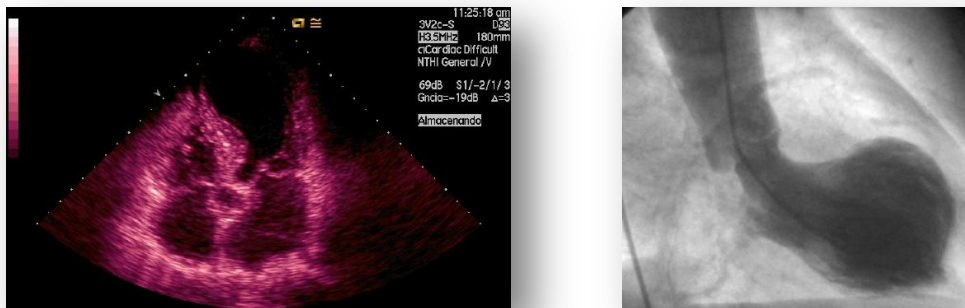


Figura 5. Imágenes cedidas por el Dr. Ruiz Bailén. En la figura de la izquierda se puede observar una ecocardiografía transtorácica (ETT) con un VI con morfología de abalonamiento apical típico del Takotsubo. En la figura de la derecha la imagen del mismo paciente durante la ventriculografía.

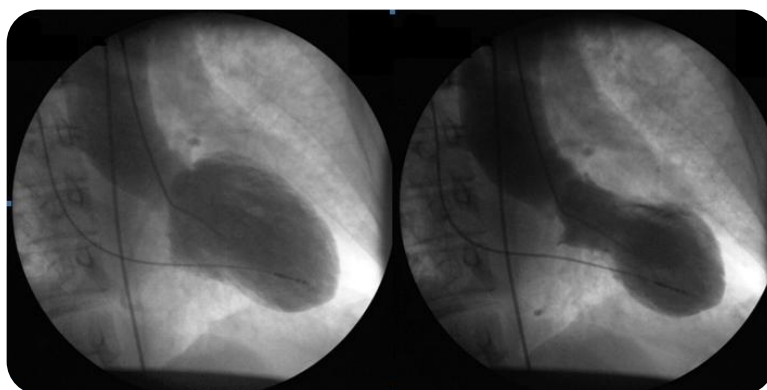


Figura 6. Imagen de ventriculografía donde se observa la morfología típica de abalonamiento apical del Takotsubo. Sacada de internet (<http://europace.oxfordjournals.org/content/early/2007/07/31/europace.eum155/F1.large.jpg>).

SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA

Los factores clínicos que facilitan la RPL se pueden ver en la tabla 13 (Figueras, 2000).

FACTORES CLÍNICOS QUE FACILITAN LA RPL
Edad avanzada
Killip-Kimball I-II
Dolor precordial persistente o recurrente
Retraso en la llegada al hospital (> 12-24 horas)
Hipertensión arterial persistente (> 10-24 horas)
Extensión del infarto
Expansión del infarto

Tabla 13. Factores clínicos asociados a la RPL.

La ruptura aguda tiene lugar en el 66,2% de las ocasiones (Tanaka, 2002). Suele ser en forma de hemopericardio súbito acompañado de síncope e hipotensión brusca, DEM y muerte por taponamiento cardiaco. En el raro caso de supervivencia del paciente, la clínica continúa con dolor precordial persistente o recurrente por irritación pericárdica y signos de hiperactividad adrenérgica (inquiétude, agitación, náuseas y vómitos repetitivos) (López-Sendón, 1992; Oliva, 1993; Figueras, 1998; Wehrens, 2004). Estos síntomas según Oliva et al (1993), en su estudio de 70 pacientes con ruptura del VI tenían una sensibilidad y especificidad alta; y todos juntos la presentan el 21% de las rupturas cardiacas. A todo esto se le puede asociar signos como bradicardia paradójica (por estimulación vagal) (Oliva, 1993), incremento de la presión venosa e ingurgitación yugular, pulso paradójico, signos de SC, arritmias o DEM (Purcaro, 1997; Birnbaum, 2003; Wehrens, 2004). La presencia de DEM tiene una importante sensibilidad y especificidad de RC en pacientes con su primer infarto y sin signos de IC (Figueras, 1995, 1996). Aunque también es muy frecuente la disfunción ventricular izquierda severa, y muerte por IC / SC (Antoni, 2010). Aproximadamente un tercio de los pacientes tienen una presentación subaguda, hasta un 33,8%, generalmente por disección progresiva del miocardio (Tanaka, 2002). En estos casos la clínica es insidiosa con dolor precordial persistente y recurrente, sugerente de pericarditis, estado nauseoso, agitación e IC derecha con deterioro hemodinámico progresivo (hipotensión inexplicada) (Raitt, 1993; Birnbaum, 2003).

Según Figueras et al (1998), hasta un 27,6% de los pacientes retrasan su llegada al hospital ≥ 24 horas tras la aparición de los primeros síntomas; bien por infravaloración sintomática o por infartos silentes y esto supone un aumento del riesgo de RC sobre todo en pacientes predispuestos. Algunos acuden con síntomas muy similares a los del infarto pero la falta de sutileza diagnóstica hace que no se detecte una RC inminente. En estos casos es habitual la administración del tratamiento trombolítico, que lo que hace es acelerar el deterioro clínico del paciente (Wehrens, 2001).

CLASIFICACIONES DE RUPTURAS DE PARED LIBRE CARDIACA

Existen unos tipos de RPL en relación con el tiempo de aparición, la forma de presentación y la morfología que se pueden ver en la tabla 14 (Figueras, 1995).

TIEMPO DE OCURRENCIA, FORMA DE PRESENTACIÓN Y MORFOLOGÍA

1- Tiempo de ocurrencia:

Ruptura precoz (≤ 48 h): Retraso en la admisión al hospital

Persistencia del dolor ($> 4-6$ h)

Hipertensión arterial aguda

Persistencia de elevación del ST

Ruptura tardía (> 48 h): Dolor precordial recurrente

Elevación persistente del ST

Esfuerzo físico importante

Expansión del infarto

Extensión del infarto

2- Forma de presentación:

Ruptura aguda: Taponamiento, signos de DEM o hipotensión severa

Ruptura subaguda: Moderado o severo derrame pericárdico:

Con taponamiento y compromiso hemodinámico

Sin taponamiento

3- Morfología:

Tipo I-II (precoz): Como resultado de una pequeña ruptura o erosión regional de la pared infartada, en las primeras 48 horas

Tipo III (tardía): Como consecuencia de expansión del infarto

Tabla 14. Descripción de las modalidades de presentación y morfología de la RPL.

Existen cuatro modelos de ruptura de pared cardiaca descritos por Sutherland et al (1996), ver tabla 15.

MODELOS DE RUPTURA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO
Tipo I: Desgarro directo del músculo en una dirección sin disección o infiltración sanguínea
Tipo II: Disección a través del músculo en múltiples direcciones con infiltrado sanguíneo
Tipo III: Ruptura abierta y cubierta por trombo o adhesión pericárdica
Tipo IV: Ruptura incompleta

Tabla 15. Distintas modalidades de ruptura ventricular.

Estos tipos de ruptura se encuentran más frecuentemente en la pared anterior o lateral del VI y más específicamente en la mitad del ventrículo a lo largo del eje desde la base al ápex (Veinot, 1995; Sutherland, 1996). El tipo I y el tipo II suelen ocurrir de forma precoz y se asocian a un peor pronóstico, mientras que el tipo III y el tipo IV ocurren de forma más tardía y presentan mejor evolución (Helmy, 2005).

Anatomopatológicamente, Takada et al (2006), evaluaron 50 autopsias de pacientes con RC por IAM. Observaron que las rupturas se veían en un 54% de las ocasiones cerca de la base del músculo papilar generalmente por infartos anteriores o anteroseptales; o en el área comprendida entre el septo y la pared libre en el 42% en caso de infarto lateral. Asentaban en el tercio medio del ventrículo llegando casi al epicardio y a la zona atrioventricular. El tamaño de la ruptura era mayor cerca del septo que en la base de los papilares ($2,1 \pm 1,0$ cm vs $1,5 \pm 1,1$ cm). También existían rupturas accesorias que eran observadas cerca del endocardio roto en el 44% de los casos. La mayoría de las rupturas comenzaron próximas a la base del papilar o en el área de encuentro o unión entre el septo (septo e inferoapical) y en la pared libre, teniendo una progresión rápida independientemente del tiempo de evolución del infarto.

Una teoría sobre la ruptura es la anatomía del VI y la inserción de los músculos papilares. Para Veinot et al (1995), en el 80% de sus estudios anatomopatológicos observaron que las rupturas ocurrían entre la inserción del músculo papilar y 1 cm de cada sitio de la inserción, posiblemente por el estrés al que están sometidas estas zonas y la disfunción de la zona isquémica. En general, el lugar de ruptura siempre está dentro del área de infarto, pero usualmente es excéntrica y localizada cerca de la unión con el miocardio normal.

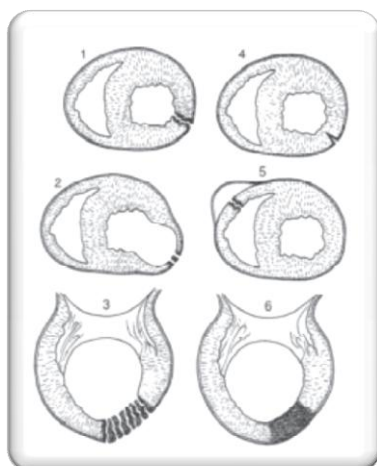


Figura 7. Tipos morfológicos de RPL ventricular.
Imagen sacada de internet

(<http://www.scielo.org.ar/img/revistas/rac/v77n5/a11fig1.gif>)

DIAGNÓSTICO

MARCADORES ANALÍTICOS

A nivel analítico existen predictores de RC. En general, son poco específicos. Como es la elevación de la proteína C reactiva (PCR); Ueda et al (1996), la midieron en 9 pacientes con RC y en 28 pacientes sin RC y observaron que con la complicación los niveles aumentaron de forma rápida en el día 2 del IAM y permanecían elevados a cifras > 20 mg/dl, sin embargo, en los pacientes sin ruptura los niveles no subieron de 10 mg/dl. Ikeda et al (2004), en su estudio de 1.296 IAM, el pico de PCR referían que era un fiable predictor de ruptura tardía ($p = 0,01$) pero no de ruptura precoz. La elevación del brain natriuretic peptide (BNP) según Arakawa et al (2001), en concentraciones superiores a 250 pg/ml era indicador de un incremento importante en el estrés parietal, sin embargo, este estudio sólo es la descripción de un caso y no existe casuística con más peso que respalde a este marcador como predictor de RC. En pacientes sometidos a ICP primario los niveles séricos de proteína amiloide A están elevados y parece que constituyen un predictor independiente de RC (Katayama, 2006).

ELECTROCARDIOGRAFÍA

Electrocardiográficamente, se observa DEM y bradicardia (López-Sendón, 1992; Birnbaum, 2003; Wehrens, 2004), aunque lo más habitual son los signos no específicos como los reflejados en la tabla 16 (López-Sendón, 1992; Oliva, 1993; Slater, 2000; Mittle, 2003).

HALLAZGOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS

Taquicardia sinusal
 Cambios en el ST-T no específicos
 Nuevas alteraciones en la conducción
 Elevación del ST persistente o recurrente
 Pseudonormalización de la onda T
 Elevación del segmento ST en aVL (infarto de miocardio anteroseptal)
 Nueva onda Q en al menos dos derivaciones

Tabla 16. Hallazgos electrocardiográficos inespecíficos en la RPL.

Figueras et al (1995), observaron que los pacientes que morían de ruptura por infarto, la elevación del segmento ST era mayor cuando la ruptura era precoz que cuando era tardía. Oliva et al (1993), demostraron que la elevación persistente del ST > 0,3 mV tuvo lugar en el 61% de los pacientes con RC y que una evolución anómala de la onda T ocurría en el 94% de las rupturas frente al 34% de los controles; todas estas alteraciones con una importante sensibilidad y especificidad. Yoshino et al (2000), observaron en 7 pacientes que sólo eran independientes los hallazgos del ECG encontrados como la nueva o recurrente elevación del ST en aVL en los pacientes con RC. Wehrens et al (2001), demostraron una asociación entre la taquicardia sinusal y la elevación del ST en V5 con inminente ruptura de la cara inferior.

ANGIOGRAFÍAS / VENTRICULOGRAFÍAS

A nivel coronariográfico, se asocia a enfermedad multivaso en el 80% de las ocasiones (Veinot, 1995; Sutherland, 1996). Las arterias más implicadas en la RC son la arteria coronaria descendente anterior (DA) en un 42% y la arteria coronaria circunfleja (Cx) en un 41%; frente a un 18% de la arteria coronaria derecha (CD) (Figueras, 1998).

De forma directa, angiográficamente se puede observar una extravasación de contraste con la realización de la ventriculografía (signo del calamar). El problema de este método diagnóstico es la necesidad de movilización de un paciente inestable a la sala de hemodinámica, y en ocasiones puede no verse la zona de ruptura si en el momento del estudio no existe un sangrado activo muy evidente (Weissman, 2006).

De forma indirecta, existen una serie de signos angiográficos que pueden predecir la ruptura inminente ventricular observada durante ICP primario. Rigatelli et al (2008), observaron

en el análisis retrospectivo de 348 angiografías que los pacientes con RC (3,16%) presentaban persistencia de contraste de morfología redondeada en la región de la ruptura (comprobada posteriormente con necropsia o TAC) y que con el análisis de regresión logística esto era un factor independiente de ruptura. Otro posible predictor de RC era según Sugiura et al (2003), el flujo TIMI. Ellos evaluaron las angiografías coronarias antes y después de ICP terapéutico y observaron que la presencia de un flujo anterógrado inadecuado (flujo TIMI < 3) en la zona infartada después de la reperfusión era un parámetro angiográfico que estaba relacionado con la RC. La inadecuada reperfusión de la zona infartada después del ICP se traducían en mayor severidad de la isquemia transmural, mayor miocardio en peligro y un aumento en el estrés parietal y por tanto más alto riesgo de RC.

ECOCARDIOGRAFÍA

La ecocardiografía es quizás, la mejor técnica para el diagnóstico de la RPL cardiaca, dada su amplia disponibilidad, exactitud y seguridad. Es importante la distinción entre la ruptura completa y la ruptura contenida (o ruptura aguda vs ruptura subaguda), esta última confiere cierta protección al sangrado libre dentro del pericardio y a la evolución a taponamiento cardiaco y esto es posible detectarlo con la ecocardiografía, aunque no es fácil y no siempre posible (Helmy, 2005; Hoffer, 2007). Generalmente lo que se observa es derrame pericárdico (hemopericardio), la no existencia del mismo prácticamente excluye el diagnóstico de RPL con un alto valor predictivo negativo, aunque hay que tener en cuenta que aproximadamente un 25% de los IAM pueden tener efusión pericárdica ligera (de ahí que el derrame pericárdico tiene un valor predictivo relativamente bajo) (Galve, 1986), diferenciándolo del producido en la RPL por la cuantía del derrame, la agudeza, y lo más sensible y específico por la observación de ecos en el interior del líquido libre pericárdico (característico de trombo en formación) junto con anomalías en el motilidad y una dilatación de la vena cava inferior sin colapso inspiratorio (López-Sendón, 1992; Raitt, 1993; Wehrens, 2004). El derrame suele ser de cuantía moderada-severa en el 28,81% (Figueras, 2002). El lugar exacto de ruptura se puede identificar por el adelgazamiento de la pared a ese nivel, más que por la visualización directa del desgarró que suele verse en pocas ocasiones y casi siempre con la ayuda del doppler color (Little, 2007) y el uso de contraste ecocardiográfico que facilitan la visualización del paso de sangre al pericardio (Mittle, 2003; Trindade, 2006). En roturas hiperagudas y clínica fulminante lo habitual es encontrar signos ecocardiográficos de taponamiento cardiaco incluso con derrame ligero, hasta en el 85% de las ocasiones. Cuando el llenado pericárdico es lento se puede apreciar un flujo diastólico ventricular de tipo restrictivo. Los signos de taponamiento pueden mejorar de forma transitoria o revertir si la zona rota es tapada y los pacientes sobreviven varias horas (Purcaro, 1997).

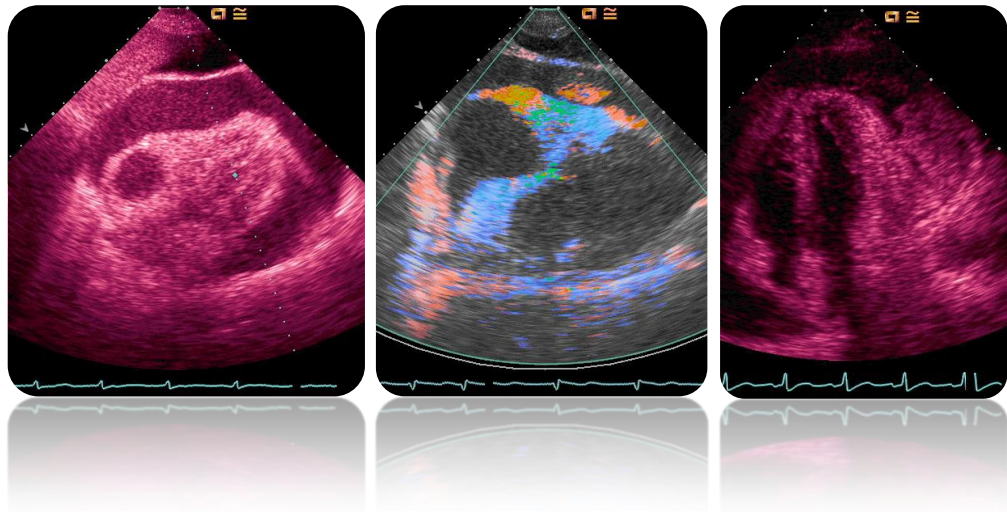


Figura 8. Imágenes de ruptura de pared libre cardiaca tras IAM gravadas de ETT. Cedidas por el Dr. Ruiz Bailén. A la izquierda se puede observar en proyección subcostal un derrame pericárdico severo que con signos de taponamiento (constatados con los doppler y las imágenes en movimiento). En el centro se observa otro derrame pericárdico y una imagen de trombo intrapericárdico que puede corresponder con la zona de ruptura (ruptura contenida), observada con doppler tisular. A la derecha en proyección cuatro cámaras, vemos otro derrame pericárdico severo y un gran hemotoma a nivel latero basal intrapericárdico.

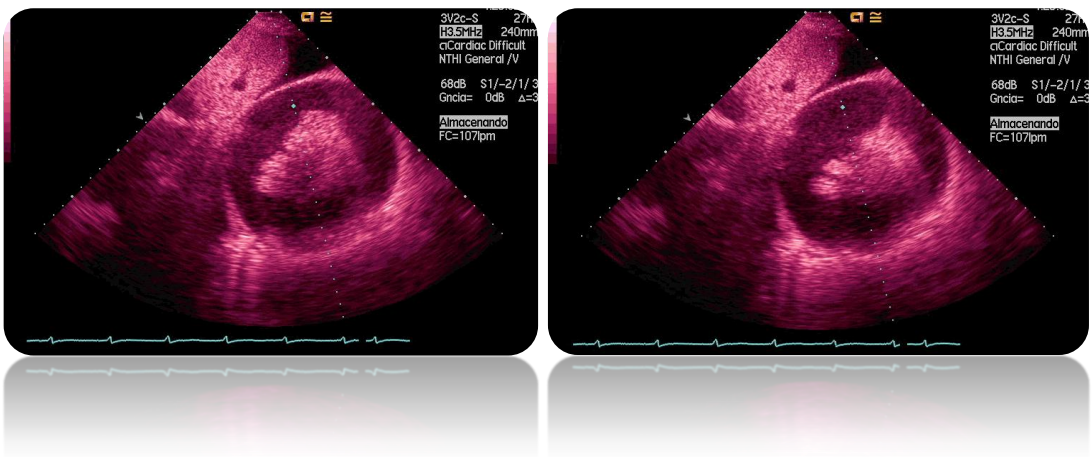
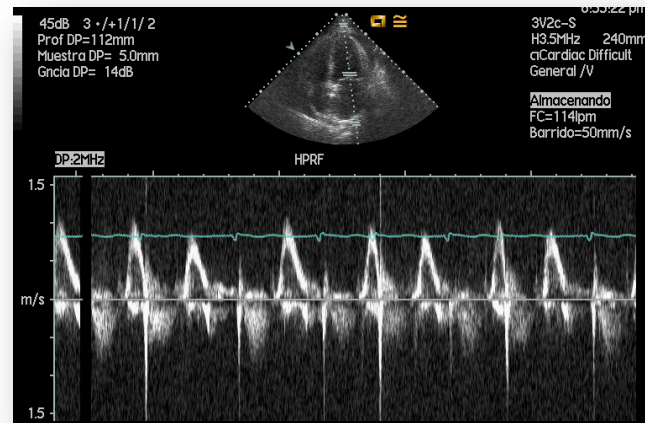


Figura 9. Imágenes de ETT vía subcostal en eje corto donde se puede apreciar el bamboleo cardiaco apical por derrame pericárdico severo secundario a RC. Aunque la secuencia es estática se trata de diferentes momentos en el tiempo del mismo paciente. Imágenes cedidas por el Dr. Ruiz Bailén.

Figura 10. Imagen en cuatro cámaras de flujo transmitral con signos de taponamiento cardiaco. Cedida por el Dr. Ruiz Bailén.



OTRAS TÉCNICAS DE IMAGEN

También se pueden usar otras técnicas cuando queden dudas o no se tenga acceso a ETT o ecocardiografía transesofágica (ETE) como son el TAC y la RNM (Wehrens, 2004). El TAC multicorte ayuda en la visualización del volumen de la grasa epicárdica. Ésta generalmente se acumula en el septo atrial dando lo que se llama una hipertrofia lipomatosa que está relacionada con alteraciones de las arterias coronarias, arritmias atriales y un aumento del riesgo de RC después de un IAM (Roberts, 1983; Shirani, 1993). Probablemente esto se deba a que la grasa es metabólicamente activa por la producción de hormonas, citoquinas y otras sustancias vasoactivas que producen disfunción de la función vascular endotelial (síndrome metabólico), pudiendo en ocasiones llegar a infiltrar el miocardio en los casos severos y alterar la funcionalidad de los vasos epicárdicos a los cuales rodean (como elemento protector de traumatismos en grasas epicárdicas normales) (Sarin, 2008). Disminuyendo la capacidad de relajación ventricular y alterando su función diastólica (Iacobellis, 2007).

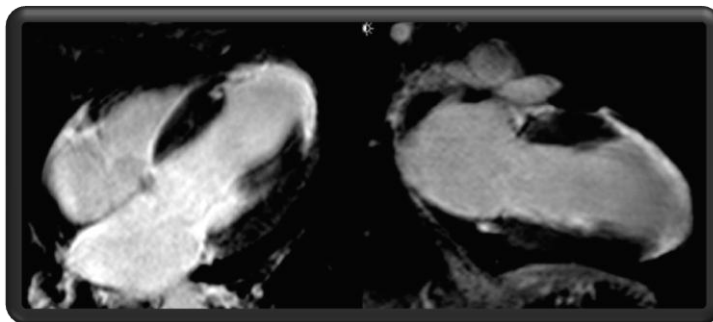


Figura 11. Imagen de cardiorresonancia. Sacada de internet

(<http://www.elsevier.es/ficheros/images/25/25v59nSupl.1/origen/25v59nSupl.1-13084446fig01.jpg>).

Como observamos, son varias las posibilidades de diagnóstico que se nos ofrecen en el caso de RC, el problema reside en: ¿Cuál es el “gold standard” para el diagnóstico de la ruptura cardiaca?. Esto, ¿nos puede llevar a error diagnóstico o a retraso en el mismo?.

TRATAMIENTO

Ante la sospecha y la visualización ecocardiográfica de hemopericardio, es urgente la realización de pericardiocentesis y en caso de confirmarse la presencia de sangre la estabilización hemodinámica del paciente con el uso de volumen, drogas vasoactivas, del BCIA (Antman, 2004) o de la membrana de oxigenación extracorpórea (Formica, 2005) como medidas de soporte previas a la cirugía urgente que es el tratamiento definitivo de la perforación miocárdica.

La técnica quirúrgica y el tipo de reparación dependen del tiempo de ruptura, la viabilidad del miocardio, el tipo de defecto y el estado clínico del paciente. En las rupturas agudas probablemente la mejor reparación sea el parche reforzado con suturas. En la ruptura subaguda la reparación puede ser con la aplicación de un parche con pegamento. La reparación quirúrgica también puede hacerse con sutura directa seguido de infartectomía y un cierre con parche, músculo o elementos sintéticos (Goretex o Teflón). De forma más reciente se usan parches de pericardio con o sin escisión del tejido necrótico y pegado con pegamento biológico y sutura al epicardio (Sutherland, 1996; Chen, 2004; Sakaguchi, 2008). El parche pericárdico debe tener las medidas adecuadas, uno de tamaño reducido que sólo se ciña al área de ruptura incrementa el riesgo de pseudoaneurisma, sin embargo, cuando cubren una gran área exponen al pericardio a los posible efectos tóxicos del pegamento y al riesgo de patología cardiaca de tipo restrictivo (Panagiotou, 2006). Los pacientes mayores suelen tener un alto riesgo quirúrgico e importante disfunción ventricular izquierda; en estos casos puede ser más favorable la opción no quirúrgica (Figueras, 1997), con tratamiento conservador, reposo en cama 1-2 semanas, control de la presión arterial (sistólicas < 120 mm Hg) y el uso de betabloqueantes (Figueras, 1997, 1998). O de forma urgente el uso de pegamentos biológicos administrados de forma percutánea (Chao, 2003). La rerruptura se puede prevenir con el uso del BCIA (McMullan, 2001).

Los índices de mortalidad general son elevados (24-35%); con una mortalidad hospitalaria del 50-60% (López-Sendón, 1992; Wehrens, 2001). Algo mejores para autores como Cánovas et al (2003), que es del 23,5% al mes, en el seguimiento de entre 1-4 años la mortalidad total es del 35,29% y destaca que los supervivientes no suelen presentar restricción ventricular izquierda.

En el caso de confirmación de la RC aguda, el tratamiento más efectivo es el quirúrgico emergente, en caso de la ruptura subaguda igualmente el tratamiento es el quirúrgico urgente. Tras revisar la literatura llama la atención la alta mortalidad tanto quirúrgica como postoperatoria. A pesar de ser conscientes de la gravedad de la situación en caso de RPL; sin embargo, ¿por qué estas cifras son tan elevadas?, ¿el retraso quirúrgico se debe a un fallo previo de diagnóstico?.

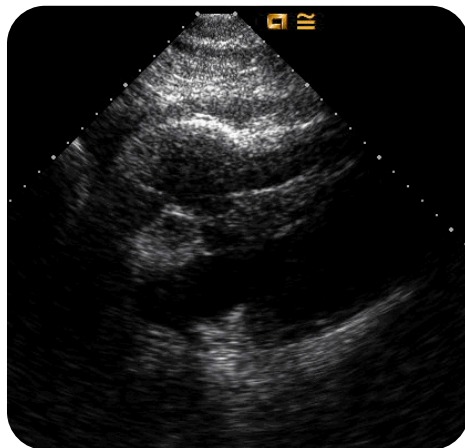
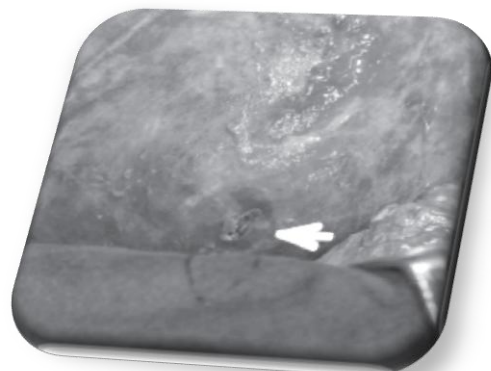


Figura 12, cedida por el Dr. Ruiz Bailén. Se observa en ETT y en proyección subcostal zona de ruptura cardiaca donde se ha administrado pegamiento biológico percutáneo.

Figura 13. Ruptura subaguda macroscópica. Imagen de necropsia. Sacada de internet

(<http://www.scielo.org.ar/img/revistas/rac/v77n5/a11fig6.gif>).



RUPTURA DE TABIQUE INTERVENTRICULAR O RUPTURA SEPTAL

EPIDEMIOLOGÍA

La ruptura del tabique interventricular (RTIV) en la era prefibrinolítica se observaba hasta en el 11% de las autopsias y en el 1-2% de los pacientes con IAM, con una mortalidad hospitalaria sin tratamiento del 90% y con tratamiento del 45% aproximadamente (Moore, 1986; Topaz, 1992). En la era de la reperfusión es la complicación menos frecuente de IAM, ocurre aproximadamente en el 0,2-0,4% (Crenshaw, 2000; Birnbaum, 2000). En general es inferior al 1% en los pacientes con SCACEST según el GUSTO-I. En la época pretrombolítica ocurría a los 3-5 días del comienzo de los síntomas, sin embargo, con el inicio de la administración de la trombolisis el pico de incidencia ocurre en las primeras 24 horas tras la infusión del tratamiento (Crenshaw, 2000; Menon, 2000 a). Para el registro SHOCK tiene lugar en el 3,9% de los SC (Hochman, 2000; 2001) y para el GUSTO-I ocurre en el 1% de los pacientes que llegan al hospital en SC de origen isquémico y en el 2% de los que evoluciona durante la estancia hospitalaria a SC (Holmes, 1995). Y en general, para los registros como el PPRIMM75, el HIJAMI, el OACIS o el GRACE las cifras oscilan entre el 0,26 y el 1,7% (Slater, 2000; Tanaka, 2002; Nakatani, 2003; Bueno, 2005; Kasanuki, 2005, López-Sendón, 2010). Con excepción del registro SHOCK que presenta frecuencias mayores (5,9%) (Menon, 2000).



Figura 14. Imagen de ruptura del septo interventricular. Sacada de internet

(<http://es.netlogstatic.com/p/oo/025/892/25892582.jpg>).

Se trata de una complicación poco frecuente, con baja incidencia y con un pobre pronóstico. Esto limita los conocimientos para determinar los factores asociados a su desarrollo. Muchos de los estudios existentes sobre RS en el IAM son realizados sobre poblaciones no seleccionadas, basados en ocasiones en series de casos, muchos de ellos son ensayos clínicos, diseñados la mayoría para evaluar, fundamentalmente, medidas terapéuticas y de otra índole, cometándose de esta forma sesgos de selección. Con los registros parece que ha sido posible identificar cifras aproximadas de mortalidad, morbilidad y algunas variables asociadas a dicha complicación, aunque también hay que ser conscientes de que los registros llevan inherentes sus propias limitaciones. Esto puede condicionar la variabilidad en los datos que se barajan y nos hace plantearnos cuales son los errores que entran en juego en estas valoraciones para que las cifras oscilen tanto, en ocasiones.

FACTORES ASOCIADOS

Los factores clínicos que predisponen la RS se pueden ver en la tabla 17 (Crenshaw, 2000; Birnbaum, 2000; Yip, 2004).

FACTORES QUE PREDISPONEN A LA RUPTURA INTERVENTRICULAR
Edad avanzada
Sexo femenino
Hipertensión
Ausencia de historia de tabaquismo
Localización de infarto en cara anterior
Ausencia de angina previa (Falta de desarrollo de una red colateral)
Taquicardia
Killip-Kimball 3-4
Fibrinolisis
Bajo índice de masa corporal

Tabla 17. Factores que predisponen a la RS.

Becker et al (1995; 1996), en el LATE observaban que la RS tenía lugar, sobre todo, en las primeras 24 horas, posiblemente porque la trombolisis en las primeras horas aceleraba el curso de la ruptura, aunque por otro lado se postulaba que prevenía la extensión transmural necrótica, a pesar del riesgo de ruptura. Rhydwen et al (2002), analizaban a 15 pacientes con IAM y tratamiento trombolítico; a 10 se les administraba de forma precoz (< 12 horas) y a 5 de forma tardía (> 12 horas) y observaron que los que recibían el tratamiento precoz sufrían RS antes (en las primeras 24 horas frente a los 5,5 días de los que recibían el tratamiento tardío; $p < 0,01$). Yip et al (2004), estudiaron a 1.321 pacientes con IAM a los que se les practicó ICP primario y 616 que no recibe tratamiento trombolítico y sí ICP electivo y observaron que el 0,23% de los pacientes que sufrieron ICP primario tuvieron RS a las $25,3 \pm 12,2$ horas, y los que recibieron ICP electivo el 2,9% tuvieron RS a las $71,1 \pm 64,2$ horas. Resultados concordantes con los del GUSTO-I (Crenshaw, 2000). En líneas generales, al parecer la restauración precoz y completa del flujo de la arteria culpable del infarto, bien por tratamiento trombolítico o ICP reduce los efectos del insulto isquémico sobre el miocardio, preserva la función ventricular, reduce la RS tardía y alarga la supervivencia (Yip, 2004).

El tratamiento fibrinolítico y el ICP, a pesar del beneficio que aportan a la CI, como contrapartida asocian el riesgo de las complicaciones mecánicas. En la RS también están descritos. Esto nos hace plantearnos, si es predecible esta complicación ante la administración del fibrinolítico o cuando se va a realizar el ICP y si realmente el beneficio supera el riesgo de la ruptura, ya que en el caso del RTIV la prevalencia de dicha complicación es baja.

En ocasiones no es la isquemia la que produce la ruptura sino disfunciones severas de origen no isquémico precedidas de un desencadenante de tipo estresante como el Takotsubo (Sakai, 2005; Izumi, 2008).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Clínicamente se suele manifestar con SC, edema agudo de pulmón (EAP) y un nuevo soplo de aparición pansistólico intenso y rudo en el borde paraesternal izquierdo inferior

acompañado de frémito y que no estaba presente previamente en la exploración física, aunque cuando hay fallo izquierdo asociado y disminución de la tensión arterial puede disminuir el murmullo del soplo de comunicación interventricular (CIV) (Kishon, 1993). En un 20-30% suelen asociar bloqueo aurículoventricular (BAV) completo, bloqueo de rama derecha del haz de His (BRDHH) asociado o no a hemibloqueos o fibrilación auricular (FA) posiblemente por la mayor implicación de la CD, sobre todo, en el caso de los bloqueos. En cuanto a la FA, para Figueras et al (1998 a), estaba presente hasta en el 72% de las RS y esto puede ser debido a la isquemia del nodo sinusal, posiblemente por la existencia de un gran área de infarto; porque estos pacientes podrían sufrir un reinfarcto previo a la ruptura o por la irritación que sufre el tejido de conducción con el aumento de la presión atrial debido a la sobrecarga de volumen.

La mortalidad es mayor cuando existe extensión al VD provocando el infarto de VD, con una mortalidad del 71% vs 29% y una $p < 0,001$ (Vargas-Barrón, 2005); en personas de edad avanzada o en IAM de localización inferior (Crenshaw, 2000).

Los pacientes con RS pueden asociar IM severa que en el caso de Birnbaum et al (2002) llegaba a ser del 20%; para otros solo estaba presente en el 7% (Harikrishnan, 2007).

LOCALIZACIÓN Y TIPOS RUPTURA SEPTAL

La RS ocurre habitualmente en la región más delgada o en el segmento miocárdico acinético, puede variar de longitud de uno a varios centímetros y puede ser simple (abertura directa) o compleja (más irregular o serpiginosa). En caso de IAM de localización anterior asienta usualmente cerca del ápex, mientras que en los IAM de localización inferior suelen localizarse cerca de la base de la pared libre ventricular izquierda y derecha. El tamaño del defecto determina la magnitud del cortocircuito izquierda-derecha (I-D) y la extensión del deterioro hemodinámico (Crenshaw, 2000; Vargas-Barrón, 2005). Con una mortalidad alta en los pacientes que presentan RS compleja (78% vs 38%, $p < 0,001$) (Vargas-Barrón, 2005).

En el caso del IAM anterior la localización suele ser apical, mientras que en los inferiores se asocian a perforación de la porción basal y tienen peor pronóstico que los de localización anterior (Crenshaw, 2000). Sufriendo SC más frecuentemente los IAM inferiores: 60% vs 20% de los anteriores, $p < 0,05$ (Moore, 1986). En general, la ruptura se produce en la zona más vulnerable del miocardio que sufre isquemia severa y donde no existe flujo colateral ni reserva miocárdica que lo precondicione (Vargas-Barrón, 2005). El tamaño del infarto es menor en caso de RS que cuando la ruptura es en la pared libre ($p < 0,05$) o cuando no hay ruptura ($p < 0,001$),

y la participación y disfunción del tabique es mayor cuando hay RS que en la RPL ($p < 0,05$) o no existe ruptura ($p < 0,05$) (Okabe, 1999).

DIAGNÓSTICO

ELECTROCARDIOGRAMA

La elevación del ST de forma persistente por lo general > 72 horas es un hallazgo común en pacientes con CIV postinfarto (Vargas-Barrón, 2005). Hay dos variables en el ECG que predicen la RTIV, por un lado la magnitud del descenso del ST en III y por otro la magnitud de la elevación de 0,4 a 0,5 mV en V2 ambos de forma significativa. El descenso del segmento ST en III puede significar la extensión inferoposteroapical de un IAM anterior y por otro lado la elevación $\geq 0,2$ mV en V2 se asocia con mayor alteración de la motilidad global y más disfunción inferoapical. Además puede significar una gran zona de infarto con mayor extensión apical (Birnbaum, 2000).

ECOCARDIOGRAFÍA

La ecocardiografía bidimensional puede mostrar la RS hasta en el 70% de los casos, pero con el uso del doppler color y la ETE la sensibilidad y especificidad llegan al 100% siendo por todo ello un método excelente para el diagnóstico (Fortin, 1991; Kishon, 1993; Vargas-Barrón, 2005). Pudiendo observar mediante los distintos planos, ejes y flujos la zona de ruptura (en caso de un IAM inferior se observa en el segmento posterior del septum interventricular basal y en el IAM anterior suele ser septoapical). En ocasiones muestra un trayecto muy sinuoso existiendo una relación entre la anchura del flujo comunicante y el tamaño de la ruptura. Siendo más frecuente la localización anterior del septo que la posterior (Okada, 2005). Se suele observar un jet o shunt I-D que comunica ambas cavidades, la localización de dicho shunt y la diferencia de presión entre ambas cámaras, con un patrón de sobrecarga de volumen del VD, dilatación de la cavidad, movimiento septal paradójico y disfunción sistólica derecha que marcan el pronóstico (Radford, 1986; Moore, 1986). Usualmente, las formas complejas de CIV se asocian con disección de hematomas intramiocárdicos (Vargas-Barrón, 2001). El uso de contraste ecocardiográfico o simplemente el suero salino agitado nos permiten ver la comunicación (Wilansky, 2007). La inserción de un catéter con balón en arteria pulmonar muestra altas saturaciones de oxígeno en la arteria pulmonar y en AD, sin embargo cuando el diagnóstico está hecho con ecocardiografía no es necesario la cateterización derecha para

confirmar dicho diagnóstico (Topalian, 2008). El tamaño de la ruptura suele estar entre 8-17,5 mm y una magnitud del shunt I-D entre 2,3-2,4 (Helmcke, 1990; Harikrishnan, 2007).

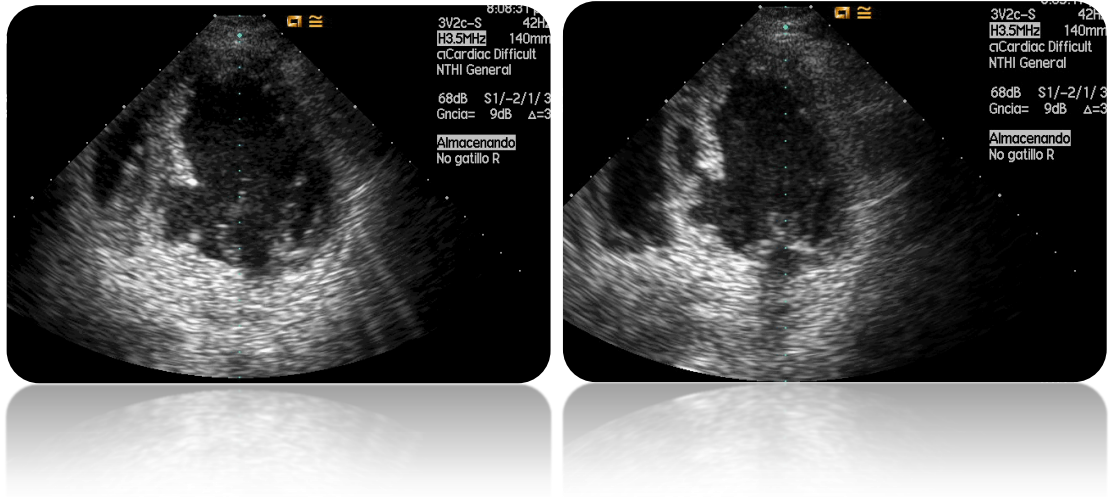


Figura 15. ETT en apical cuatro cámaras, donde se observa disección del tabique interventricular. Imágenes cedidas por el Dr. Ruiz Bailén.

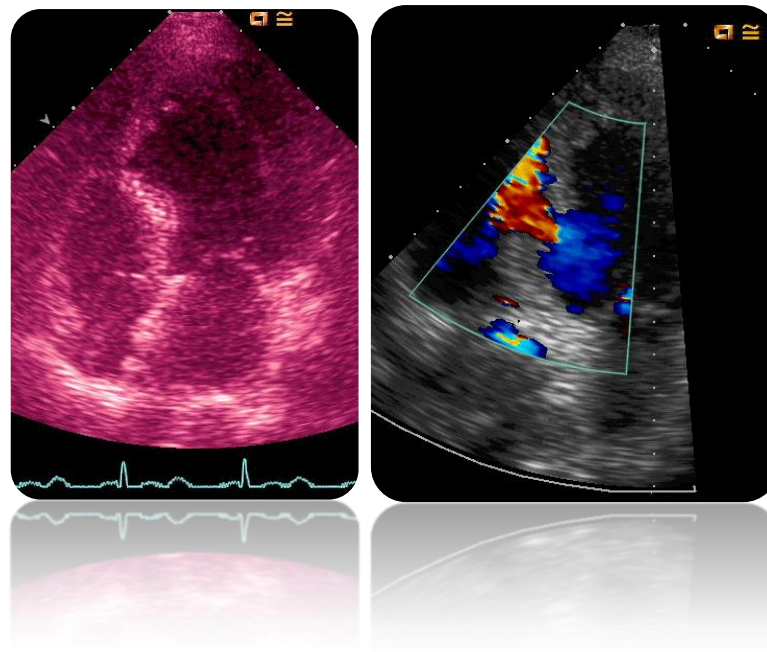


Figura 16. Cedidas por el Dr. Ruiz Bailen. A la izquierda, imagen de ETT en eje largo paraesternal, donde se aprecia zona septal media-apical adelgazada y con línea de continuidad. A la derecha en el mismo eje, zona de flujo sanguíneo (por doppler color) interventricular por lugar de ruptura a nivel septal medio.

ANGIOGRAFÍAS / VENTRICULOGRAFÍAS

A nivel ventriculográfico con contraste se puede observar el paso de dicho contraste de una cámara a otra siguiendo un gradiente de presión. Hasta en el 50% de los casos existe afectación de dos o más vasos, en estos casos suelen asociar afectación severa de la FEVI vista por ventriculografía. Puede producirse tanto en SCACEST de cara anterior o inferior (Crenshaw, 2000). Angiográficamente, los pacientes con RS suelen tener oclusión total del vaso culpable del IAM y mínimas colaterales en el 72% de los pacientes (Harikrishnan, 2007). Para Vargas-Barrón et al (2005), angiográficamente el 82% de sus pacientes tenían oclusión del vaso culpable al 100%. Según el GUSTO-I, la ruptura del septo ocurre frecuentemente en alteraciones de un solo vaso con flujo TIMI grado 0-1, un 57% con oclusión total y mínima circulación colateral (Crenshaw, 2000), siendo generalmente la arteria coronaria que está implicada la DA (Fortin, 1991; Kishon, 1993; Crenshaw, 2000; Vargas-Barrón, 2005).

El diagnóstico de la RS supone un reto, al igual que el resto de las complicaciones mecánicas, porque hay que sospecharlo clínicamente. La confirmación diagnóstica, también tiene su complejidad, por la rapidez en que debe realizarse, por las pruebas que podamos tener disponibles y la estabilidad del paciente. En estos casos la ecocardiografía en manos expertas podría hacer el diagnóstico de forma rápida y a la cabecera del enfermo, pero esto no siempre es posible. Nosotros, en este caso nos planteamos, ¿cuál es la mejor prueba de apoyo diagnóstico para la RS y en general para la RC?, ¿realmente se hace el diagnóstico precozmente o se hace tardíamente, cuando la situación hemodinámica del paciente es insostenible?.

TRATAMIENTO

En cuanto al tratamiento es la cirugía urgente la elección, siendo una recomendación de clase I de las guías de práctica clínica (Antman, 2004). La estabilización se puede hacer con BCIA, vasopresores y vasodilatadores (Menon, 2000 a; Antman, 2004). La mortalidad quirúrgica es alta y ocurre generalmente por SC. Más del 87% de los sometidos a cirugía

urgente mueren según el registro SHOCK y sólo un 4% sobreviven sin cirugía (Menon, 2000 a). En el GUSTO-I, la mortalidad quirúrgica frente a la médica era al mes y al año de 47% vs 94% y 53% vs 97% ($p < 0,001$), respectivamente. (Crenshaw, 2000). A los 30 días la mortalidad era del 73,8% según el GUSTO-I (Menon, 2002). Para Killen et al (1997), en su serie de 76 pacientes con RS con reparación quirúrgicamente al mes la mortalidad era del 49%. Vargas-Barrón et al (2005), obtuvieron una mortalidad quirúrgica del 50%. Para Poulsen et al (2008), la mortalidad al mes, al año y a los 5 años de seguimiento tras la cirugía eran del 71%, 48% y 32% respectivamente. Mantovani et al (2006), en sus 19 años de experiencia reparando RS observaron que el 52% de los operados son varones, los IAM de localización anterior son el 60% y los de localización inferior el 40%, con un retraso medio de 3 días desde la ruptura a la cirugía (la ruptura posterior necesita reparación antes), el uso de BCIA era necesario en el 56% de los pacientes y la técnica quirúrgica usada era la reparación mediante parche en el 90% y asociaba bypass coronario el 50% de los enfermos, la mortalidad global era del 36% (menor en el IAM anterior que en el inferior: 26,7% vs 50%) y una mortalidad a los 5 años del 76% (excluidas las muertes operatorias). También se han usado los mecanismos de asistencia ventricular percutáneos previos al cierre del defecto septal (Gregoric, 2008). Jeppsson et al (2005), recogieron a los pacientes quirúrgicos durante 7 años y observaron una mortalidad al mes del 41%. Como predictores independientes de la mortalidad precoz estaban la reparación urgente y las rupturas postquirúrgicas. A los 5 años la supervivencia era del 38%, pero limitada por el número de vasos enfermos, del shunt postoperatorio y de la insuficiencia renal postoperatoria. El grupo de Dalrymple-Hay et al (1998), se plantearon el tratamiento de reperfusión quirúrgica coronaria por by pass y el cierre de la comunicación, sin embargo, esta cirugía agresiva no supone un aumento en la supervivencia ni beneficio de la reperfusión en el mismo acto operatorio. Habitualmente tras la cirugía los pacientes suelen quedar con hasta un 40% de shunt residual que no compromete la vida (Okada, 2005). En general, los supervivientes quedan con una NYHA (New York Heart Association) clase II (Radford, 1981).

Existe la opción quirúrgica percutánea para pacientes inoperables o que deniegan la cirugía abierta. Se trata del uso de los Amplatzer, que están indicados sobre todo en rupturas subagudas y en IAM que llevan al menos 6 semanas de evolución, o shunt tras la cirugía con parche que es insuficiente por nueva área de isquemia (Szkutnik, 2003; Costache, 2007).

En ocasiones, no es raro encontrar la doble ruptura que se define como la coexistencia de 2 de las formas de RC (RS, RTIV o RMP) en el mismo paciente. Esto ocurre aproximadamente en el 0,3% de los infartos y lo más habitual es que ocurra de forma concomitante la RPL y la RS. Hasta el 13% de las RPL y el 16% de las RS vistos en autopsias asocian una doble ruptura (Tanaka, 2003). El diagnóstico debe hacerse con ecocardiografía

(Rentoukas, 2008) y debido a la alta mortalidad que conlleva, el tratamiento de elección es la reparación quirúrgica (Ide, 1993).

Parece que el tratamiento quirúrgico es el más adecuado para los pacientes que sufren RS. El conservador, quedaría relegado a un porcentaje pequeño de las RTIV (fundamentalmente, personas muy mayores y/o con alta morbimortalidad operatoria). Sin embargo, el éxito del tratamiento conservador es mucho menor que la del quirúrgico. A pesar de que esta apreciación resulta razonable, llama poderosamente la atención la alta mortalidad en los pacientes con RS. Nuestro planteamiento llegado a este punto, es si realmente estos pacientes están bien catalogados en su diagnóstico para no tener que llegar ni a la cirugía, ni a la situación de SC refractario y sobre todo, ¿por qué son tan largos los tiempos entre el diagnóstico y el quirófano?.

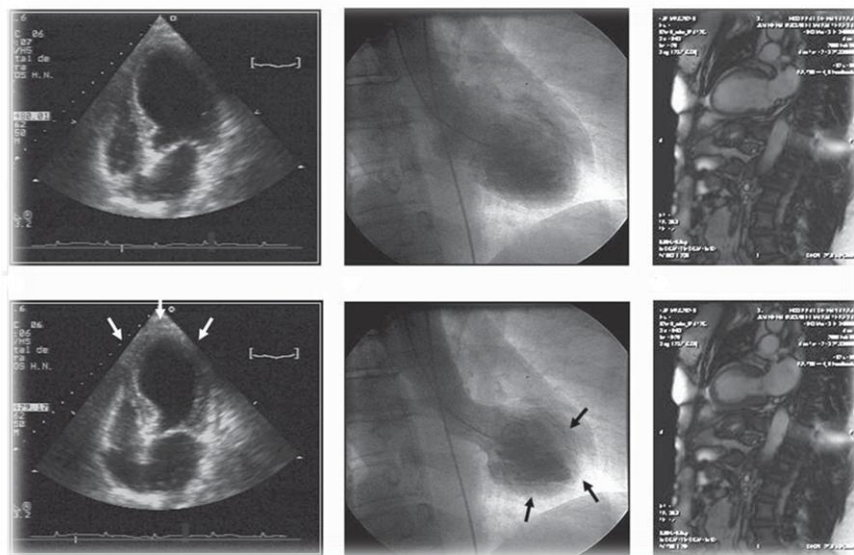


Figura 17. Imágenes de Takotsubo. A la izquierda ecocardiografía típica con “apical ballooning”, en el centro ventriculografía con el abalonamiento apical y la derecha imagen por cardiorresonancia. Sacada de internet

(<http://www.elsevier.es/ficheros/images/25/25v62n12/origen/25v62n12-13145657fig2.jpg>).

RUPTURA DE MÚSCULO PAPILAR

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Se trata de la ruptura de las proyecciones musculares cónicas que van de la pared de los ventrículos cardiacos hasta la cúspide de la válvula y que se encuentran unidos por cuerdas tendinosas. La ruptura total o parcial de un músculo papilar es una complicación poco frecuente de SC en el IAM pero de alta mortalidad. Ocurre en el 1-3% de los IAM (Russo, 2008). En el registro SHOCK el 6,9% de los pacientes con SC tenían severa regurgitación mitral (Hochman, 2000; Thompson, 2000). Esta complicación ocurre en el 87% de las ocasiones en los IAM de cara inferior y/o posterior y solo en el 34% de los IAM de cara anterior. Suele aparecer en las primeras 24 horas del evento isquémico y presenta una mortalidad del 50% si no se opera de forma inmediata (Nishimura, 2000) aunque en ocasiones puede aparecer días después (a los 3-5 días) (Topalian, 2008) hasta en un 75% de los casos (Figueras, 1997 a). Con un retraso de llegada al hospital del 55% en el grupo de pacientes con RMP frente al 8% del grupo control según Figueras et al (1997 a). El músculo posteromedial está implicado en el 75% de las rupturas, generalmente cuando ocurren IAM de la cara inferior. El músculo anterolateral se suele romper por IAM de cara anterolateral hasta en el 25% de las ocasiones, posiblemente porque el músculo anterolateral posee una doble irrigación coronaria por parte de las ramas de la arteria coronaria izquierda (arterias coronarias Cx y DA), en contraposición a la irrigación del posteromedial que suele ser única y viene fundamentalmente de la arteria descendente posterior que es rama de la arteria CD aunque en ocasiones puede nutrirse de una rama marginal de la arteria Cx (Voci, 1995; Sutherland, 1996; Nishimura, 2000; Wilansky, 2007). Para Figueras et al (1997 a) la arteria culpable es la CD en el 72% de las ocasiones y la Cx en el 28%; resultados similares a los de otros estudios (Calvo, 1997).



Figura 18. Ruptura de músculo papilar. Imagen sacada de internet (http://escuela.med.puc.cl/paginas/Cursos/tercero/AnatomiaPatologica/Imagenes_AP/Fotos120-129/121.jpg).

También se ha descrito la RMP del VD (válvula tricúspide). Es una patología rara, pero que de producirse puede causar insuficiencia tricuspídea masiva, insuficiencia severa del VD y alta mortalidad (Walter, 2009).

Las cuerdas de las dos valvas mitrales proceden de ambos músculos papilares y se hallan cruzadas. Cuando existe ruptura completa del tronco del músculo papilar pueden verse afectadas las dos valvas mitrales con el resultado de una IM súbita tan grave y severa que no suele ser tolerada. Sin embargo, la ruptura de una porción de un músculo papilar, habitualmente la parte proximal o la parte basal del músculo produce IM grave pero mejor tolerada, aunque en estos casos si no se realiza una reparación urgente el paciente acaba falleciendo (Hanlon, 1993; Moursi, 1996). La RMP tiene lugar con IAM relativamente pequeños en la mitad de las ocasiones y cuando se realizan las angiografías las lesiones coronarias observadas suelen ser modestas. Las FEVI, suelen estar conservadas, aproximadamente son del $46 \pm 15\%$; esta preservación de la contractilidad en contraposición a lo que ocurre en la RPL o la RS posiblemente facilite a la RMP la enorme sobrecarga que sufren los papilares (Calvo, 1997; Figueras, 1997 a). También ha sido descrita esta complicación en casos donde no existen lesiones oclusivas en los vasos epicárdicos como es el caso del Takotsubo (Chandrasegaram, 2007).

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

Se presenta como IC de intensidad progresiva o EAP hasta en el 81,8% de los pacientes y se sospecha con mayor certeza si el IAM es de cara inferior. En el 72,7% previa a la ruptura se precede de dolor precordial intenso y prolongado posiblemente, por fenómeno de extensión del infarto en más del 39% de los casos, junto con relevación del ST. Antes de la llegada al hospital, el 35% habían tenido ≥ 1 episodio de dolor precordial (Calvo, 1997; Figueras, 1997 a). Suele aparecer un soplo holosistólico de regurgitación mitral sin thrill acompañante (Birnbaum, 2002 a). También presentan una insuficiencia respiratoria importante secundaria al edema pulmonar (Calvo, 1997). Existen una serie de factores de riesgo clínicos que podrían predecir la evolución a RMP, ver tabla 18 (Figueras, 1997 a; Birnbaum, 2002 a).

FACTORES DE RIESGO CLÍNICOS DE RUPTURA DE MÚSCULO PAPILAR

Edad avanzada
Sexo femenino
IAM inferoposterior
Implicación de un solo vaso
La ausencia de diabetes
Hipertensión arterial

Tabla 18. Factores asociados a la RMP.

El diagnóstico diferencial del soplo debe hacerse con la RTIV y con soplos de IM funcional, en el contexto de un IAM. En ocasiones la tarea no es fácil y puede que no sepamos distinguir entre las patologías. En estos casos debemos apoyarnos en las pruebas de imagen como la ecocardiografía; o bien, el ya en desuso cateterismo derecho, donde se observa un salto oximétrico entre la sangre del VD y la de la arteria pulmonar (vista en la AD) en la RTIV, de forma que en los pacientes con IM no existe este escalón.

Con la ecocardiografía, en ocasiones se puede observar el movimiento prolapsante de una de las valvas con su entrada en la cavidad auricular en sístole e incluso una porción del músculo papilar desgarrado dentro de la aurícula acompañado de IM de grado intenso o masivo y con flujos regurgitantes de trayecto muy excéntrico, por lo general y que son difíciles de evaluar; y en ocasiones se ven roturas parciales (Hanlon, 1993; Moursi, 1996). Sin duda, la ETE es la modalidad más acertada para la confirmación de la ruptura; en un 65% se ve el músculo papilar que entra en la AI y en más del 90% se puede ver el movimiento amplio de la cuerda en el VI (Moursi, 1996). En casos de duda ecocardiográfica se pueden usar otros métodos de diagnóstico tipo escáner (Wilansky, 2007).

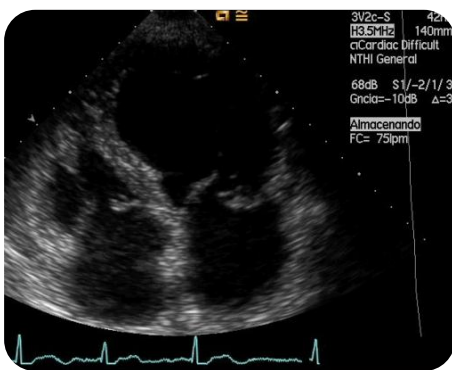


Figura 19. Imagen de ruptura de músculo papilar posterior, en proyección apical cuatro cámaras. Imagen cedida por el Dr. Ruiz Bailén.

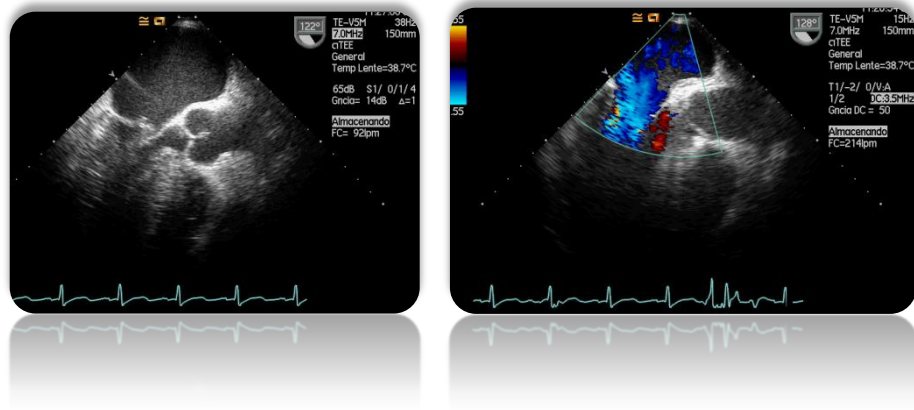


Figura 20. Eversión de P2 en ETE a la izquierda. La imagen de la derecha corresponde al mismo paciente visto con color (IM).



Figura 21. ETE. A la izquierda ruptura de vientre de músculo papilar. A la derecha ruptura de músculo papilar, signo de la serpiente. Imágenes cedidas por el Dr. Ruiz Bailén.

INSUFICIENCIA MITRAL FUNCIONAL

La IM funcional tras el IAM es el resultado de un proceso multifactorial local y global del remodelado del VI, con una prevalencia que oscila entre el 11 y el 59%. Conlleva un mal pronóstico por el incremento de la mortalidad y de IC persistente. Ver tabla 19 (Lamas, 1997; Birnbaum, 2002 a; Grigioni, 2005; Hillis, 2005; Bursi, 2006).

**MECANISMOS DE REGURGITACIÓN MITRAL
DESPUÉS DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO**

Cierre incompleto del área valvular
Dilatación del anillo con severa disfunción ventricular izquierda
Ruptura (parcial o completa) del músculo papilar
Ruptura de cuerda tendinosa
Empeoramiento de la insuficiencia mitral existente previamente

Tabla 19. Mecanismos de IM tras el IAM.

Clínicamente suele ser silente y los factores clínicos que se asocian a la RMP se pueden ver en la tabla 20 (Lamas, 1997; Birnbaum, 2002 a; Bursi, 2006).

**FACTORES DE RIESGO CLÍNICO DE
REGURGITACIÓN MITRAL**

Edad avanzada
Sexo femenino
Infarto agudo de miocardio previo
Enfermedad multivaso
Isquemia recurrente
Hipertensión y/o diabetes
Infarto de miocardio extenso
Insuficiencia cardiaca congestiva o Killip alto

Tabla 20. Factores de riesgo de IM.

El diagnóstico se hace con ecocardiografía tanto transtorácica como transesofágica y nos puede orientar sobre el mecanismos de la regurgitación y estimar el grado de regurgitación mitral. Por medio de la ecuación continua se puede saber el volumen regurgitante y el orificio efectivo regurgitante (Enriquez-Sarano, 1994, 1995; Zoghbi, 2003). También existen otros indicadores que con el doppler se pueden medir y que nos indican la severidad de la insuficiencia como son la vena contracta > 7 mm, el pico de velocidad E > 1,2 m/seg, una densa señal en el doppler continuo, flujo reverso de las venas pulmonares y la hipertensión pulmonar (Zoghbi, 2003).

En cuanto al manejo de esta situación va a depender de la severidad de la IM, de la función del VI y del alcance de las lesiones coronarias (Wilansky, 2007). Está demostrada la eficacia de fármacos como los betabloqueantes por su reducción de la regurgitación de tipo isquémico y por prevenir el remodelado ventricular (Capomolla, 2000) y los IECAs por su reducción de la postcarga y la prevención del remodelado ventricular (Perschbacher, 2004). Al igual que el beneficio de la reperfusión coronaria: fibrinólisis, ICP o cirugía (Trichon, 2003). Aunque en estos casos parece que también es efectivo el recorte de la cuerdas prolapsantes generalmente las centrales, mejorando con ello la apertura restrictiva y el grado de insuficiencia (Messas, 2001). O el uso de otras técnicas percutáneas como la implantación de parches guiados por ecocardiografía (Hung, 2002).

TRATAMIENTO

Es importante el diagnóstico precoz para comenzar un tratamiento médico agresivo de soporte con inotrópos, BCIA y vasodilatadores. Se debe realizar también la revascularización coronaria que mejora el pronóstico a largo plazo. Aunque la reparación quirúrgica urgente es indicación I según las guías (Antman, 2004). Desde el primer reemplazo valvular por RMP tras IAM en 1965 se han publicado bastantes casos y muchos con buenos resultados incluso realizando by pass coronarios en el mismo acto quirúrgico (Russo, 2008).

Se asocia a alta mortalidad hospitalaria. En el registro SHOCK, de los pacientes sometidos a cirugía urgente de reparación de la válvula sólo el 40% sobreviven, en contraposición a los que no reciben tratamiento quirúrgico que mueren el 71% (Thompson, 2000). La mortalidad es más alta en pacientes con infarto previo, en enfermos con enfermedad de 3 vasos, con RMP anterior previo al IAM. En RMP posterior mueren más los que presentan rupturas completas (Figueras, 1997 a).



Figura 22. Ruptura de músculo papilar. Imágenes sacadas de internet

(<http://www.medicineonline.es/ficheros/imagenes/62/62v10n37/grande/62v10n3713139359fig6.jpg>)

FENÓMENOS DE EXPANSIÓN CARDIACA

Las primeras referencias de estos fenómenos en la literatura datan de 1797 por Corvisart. En 1933 por primera vez Hunter y Benson describieron un aneurisma sacular (Giltner, 2007). Con posterioridad Roberts and Morrow en 1967 observaron en un paciente una gran cavidad aneurismática que le produce una IC con NYHA IV y eventos embólicos, el paciente muere en el acto quirúrgico por arritmias refractarias al intentar reparar el aneurisma. En 1975, Gueron et al describieron los casos de 23 pacientes con pseudoaneurismas tras infarto, concluían que la ruptura de los mismos era fatal y que su diagnóstico era siempre una indicación urgente de intervención quirúrgica. En ese mismo año, Vlodaver et al describieron a dos pacientes con IAM evolucionado y muerte súbita, en cuyas autopsias descubrieron el pseudoaneurisma y concluían que la mortalidad real de los pacientes podía ocurrir no solo por ruptura sino también por arritmias o eventos embólicos (Brown, 1997). En 1983 Epstein y Hutchins (1983), fueron los primeros que usaron el término aneurisma “subepicárdico” y describieron las características de los mismos: interrupción brusca del miocardio en el cuello del aneurisma, un cuello estrecho en relación con el diámetro del saco y tendencia a la ruptura espontánea.

EPIDEMIOLOGÍA

Estos fenómenos expansivos son una complicación frecuente en los pacientes que han sufrido un IAM, sobre todo, si se trata de infartos transmurales con elevación del segmento ST que afectan a la cara anterior y en los que no se ha obtenido una reperfusión precoz y eficaz. Los aneurismas ventriculares izquierdos se desarrollan en general en el 3,5-30% (dependiendo de si es previo o no a la era de la reperfusión) de los IAM de la pared anterior (Mackenzie, 1994; Gueret, 2008) y en particular en menos del 5% de todos los pacientes con SCACEST. En los pacientes que reciben fibrinólisis su incidencia baja considerablemente frente a quien no la recibe (7,2% vs 18,8%) (Tikiz, 2001). Los aneurismas verdaderos son mucho más frecuentes a nivel apical o anterolateral que los pseudoaneurismas (96% vs 27%) estando implicada la arteria DA en el 96% frente al 27% de los pseudoaneurismas (Friedman, 1995; Brown, 1997). Los pseudoaneurismas, por su parte, se suelen localizar hasta en un 43% a nivel inferior o posterolateral frente al 3% de los aneurismas (Brown, 1997; Yeo, 1998; Frances, 1998), seguida de la cara lateral (28%) y la región apical (24%) (Frances, 1998). En general, son fenómenos

que suelen ocurrir cuando existen pocas colaterales en la región isquémica, rara vez se encuentra un fenómeno expansivo en la enfermedad multivaso con colaterales extensas o cuando no está ocluida la DA (Weisman, 1988). La mortalidad del aneurisma ocurre entre el 3,3% y el 7,2% (Pasini, 1998; Premaratne, 1999) y en los pacientes con disfunción severa del VI ($FEVI \leq 0,2$), en pacientes con implicación de los músculos papilares o pacientes con IM esta mortalidad se incrementa, llegando hasta el 19% (Di Donato, 1995). El diagnóstico tras el IAM, cuando no se complica inicialmente, no es inmediato sino que se tarda una media de 4-6 meses en aparecer (Yeo, 1998).

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

Un pseudoaneurisma es una RPL miocárdica contenida por adherencias pericárdicas y comunicada con la cavidad ventricular. Cuando se produce una ruptura incompleta del corazón, el trombo organizado y el hematoma juntos con el pericardio sellan la zona rota ventricular evitando así el desarrollo de un hemopericardio. Con el tiempo, esa zona de trombo organizado y pericardio se puede convertir en un aneurisma falso (pseudoaneurisma) que mantiene la comunicación con la cavidad del ventrículo. Las paredes de los pseudoaneurismas están compuestas de elementos inestables como el hematoma organizado y el pericardio, careciendo de todos los elementos de la pared miocárdica original. Tienen un cuello de entrada estrecho, con una relación entre el diámetro del cuello y el diámetro máximo del pseudoaneurisma inferior a 0,5 cm. En contraste los aneurismas verdaderos tienen un cuello ancho y son zonas discinéticas del VI por adelgazamiento de la pared de una zona necrótica; y a diferencia del pseudoaneurisma siempre contienen algunos elementos miocárdicos como tejido fibroso, músculo necrótico y en ocasiones todo ello se entremezcla con miocardio viable (Brown, 1997).

Existe una variedad intermedia entre el aneurisma y el pseudoaneurisma, el falso pseudoaneurisma o pseudopseudoaneurisma. Se trata de una cavidad de cuello estrecho (similar al pseudoaneurisma) pero que contiene todas las capas cardiacas (Lakkireddy, 2005).

De acuerdo con la relación del diámetro del cuello con el diámetro aneurismático con el que comunican la clasificación es la siguiente (Ibáñez, 2007), ver tabla 21.

CLASIFICACIÓN

Divertículos: Cuello angosto y origen genético

Aneurismas: Cuello con diámetro superior al 40% del saco aneurismático. Etiología isquémica

Pseudoaneurisma: Cuello con diámetro inferior al 40%. Etiología isquémica

Tabla 21. Clasificación de los fenómenos de expansión cardiacos.



Figura 23. A la izquierda imagen sacada de internet de pseudoaneurisma ventricular izquierdo

(http://www.google.es/#hl=es&source=hp&q=imagen+de+heart+pseudoaneurysm+a4c&aq=f&aqi=&aql=&oq=&gs_rfai=&fp=8flbce86c992e5e). A la derecha imagen sacada de internet de aneurisma apical ventricular izquierdo (http://1.bp.blogspot.com/_KQUIpKXqw4/SdAw77CffUI/AAAAAAAAABvg/ZK28sSyUG58/s400/450142601_fcc98290e0.jpg).

FISIOPATOLOGÍA

La expansión del IAM es una distorsión localizada en la forma del corazón, afectando a la geometría, estructuras adyacentes y regiones remotas normales. Reciben una parte de cada volumen sistólico ventricular. Cuando el adelgazamiento y dilatación que ocurre en la región del infarto es desproporcionado, se puede acompañar por una alteración en la morfología entera del corazón, incluyendo su tamaño normal. Los cambios estructurales de la expansión del infarto suelen estar mediados por la reorganización de los miocitos en la pared cardiaca. El grosor del remodelado que ocurre con el fenómeno expansivo es resultado de una reagrupación de los haces de miocitos (Weisman, 1988).

Son varios los mecanismos sugeridos (Weisman, 1988):

- Ruptura celular.
- Hipertrofia de los miocitos por unión de los sarcómeros, produciendo alteraciones en el alargamiento de las fibras, aunque no siempre tiene lugar por la necrosis de los miocitos. Este mecanismo no produce la dilatación de forma inmediata.
- La necrosis de los miocitos contribuye al adelgazamiento y dilatación de la pared. La disminución celular no ocurre antes que el adelgazamiento de la expansión de la pared porque la expansión del infarto comienza antes que la destrucción del miocardio necrótico.
- La falta de irrigación al área del infarto provoca una reducción del espacio intercelular que contribuye al adelgazamiento de la pared.
- Cambios en la elongación de los miocitos pueden llevar a una dilatación de la cavidad.

El aneurisma se forma cuando la tensión intraventricular distiende al músculo cardiaco infartado no contráctil produciendo así su expansión, con una capa relativamente fina y débil de músculo necrótico y tejido fibroso, que se abomba cada vez que se contrae el corazón. Con el paso del tiempo, la pared del aneurisma se torna más fibrosa, pero se sigue abombando con la sístole, lo que convierte en inefectiva una cierta parte del volumen sistólico ventricular izquierdo durante cada sístole. El diámetro de los aneurismas suele oscilar entre 1-8 cm. El pericardio suprayacente suele estar densamente adherido a la pared del aneurisma, que incluso puede llegar a calcificarse en parte después de varios años. Los aneurismas ventriculares (en contraste con los pseudoaneurismas) se rompen rara vez poco después de formarse. La rotura tardía, cuando el aneurisma verdadero ha sido estabilizado mediante la formación de tejido fibroso denso en su pared, casi nunca tiene lugar. La formación de un aneurisma ventricular

tiene su base fisiopatológica en el remodelado ventricular. La fase precoz (primeras 72 horas) consiste en la expansión de la zona del infarto en relación con la degradación del colágeno, por medio de proteasas y MMP liberadas por los neutrófilos, dando como resultado el adelgazamiento de la pared y la dilatación ventricular. El remodelado tardío (pasadas 72 horas) involucra el VI como un todo, produciéndose hipertrofia y alteraciones en la arquitectura ventricular, con el fin de distribuir uniformemente el incremento del estrés parietal mientras la cicatriz de colágeno se estabiliza (Sutton, 2000; Jugdutt, 2003). Los factores implicados en la fisiopatología del remodelado ventricular implican la inducción de genes embrionarios, factores locales y sistémicos como: AT II, norepinefrina, endotelina-1, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factores de crecimiento semejante a insulina entre otros, factores que en ocasiones son potencialmente manipulables farmacológicamente.

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Etiológicamente parece que existen algunos factores comunes entre el aneurisma y el pseudoaneurisma. Ver tablas 22 y 23 (Mackenzie, 1994; Yeo, 1998; Marcos-Gómez, 2005):

ETIOLOGÍA DEL ANEURISMA VENTRICULAR	
Trastornos vasculares:	Enfermedad arterial coronaria
	Embolia coronaria
	Origen anómalo de la arteria coronaria izquierda
Trastornos no vasculares:	Sífilis
	Tuberculosis
	Enfermedad de Chagas
	Sarcoidosis
	Trauma no penetrante de tórax
	Aneurisma congénito

Tabla 22. Posibles etiologías no isquémicas del aneurisma ventricular.

ETIOLOGÍA DE LOS PSEUDOANEURISMAS
Cardiopatía isquémica
Traumatismos torácicos
Cirugía cardíaca
Infecciones
Congénitos

Tabla 23. Etiologías de los pseudoaneurismas.

Entre los factores que pueden promover la formación de fenómenos expansivos destacan los recogidos en la tabla 24 (Friedman, 1995; Figueras, 2001).

FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE FENÓMENOS EXPANSIVOS
La presencia de hipertensión subyacente
El uso de corticoides
El uso de antiinflamatorios no esteroideos
La administración tardía de fibrinólisis

Tabla 24. Factores asociados al desarrollo de fenómenos expansivos ventriculares.

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

Suelen ser fenómenos asintomáticos en más del 10% de las ocasiones (Frances, 1998) y a menudo son descubiertos de forma incidental por una prueba de imagen. Cuando dan clínica lo suelen hacer en forma de IC, dolor precordial recurrente que se puede asociar a hipotensión o disnea (Brown, 1997; Little, 2007); o taquiarritmias por la formación de circuitos de reentrada ventricular anómalos en el caso sobre todo de los aneurismas. Para los pseudoaneurismas, la ruptura suele ser sugerida inicialmente por el desarrollo de un shock súbito que suele conducir con rapidez a DEM debida a taponamiento pericárdico; la pericardiocentesis inmediata confirma

el diagnóstico. Los sacos contienen con frecuencia cantidades significativas de trombos antiguos y recientes, cuyas porciones superficiales pueden desprenderse y causar embolias arteriales, debido a la estanqueidad de flujo sanguíneo en el área no contráctil (Brown, 1997).

En la exploración física se observan una serie de signos que incluyen descenso de los sonidos cardíacos, soplos pansistólicos (por el paso de sangre a través del cuello estrecho), tercer tono, doble impulso apical (cuando el tamaño del sáculo es grande), roce pericárdico, elevación de la presión de llenado y arritmias cardíacas por alteración de la zona de tejido de conducción próxima en el caso de los pseudoaneurismas o del tejido cardíaco incluido en el aneurisma: bradicardia sinusal o ritmo nodal fundamentalmente (Brown, 1997; Frances, 1998).

En el ECG suelen existir anomalías no específicas. Sólo el 20-25% de los pacientes presentan, en las derivaciones precordiales, elevación persistente del segmento ST aunque, actualmente se sabe que la elevación persistente del ST en la zona del IAM presagia un infarto extenso y no necesariamente la formación de un fenómeno expansivo (Frances, 1998; Velasco, 1999).

La ecocardiografía bidimensional tiene una sensibilidad y especificidad superior al 90%. De fácil uso y rápido acceso (a la misma cabecera del enfermo), puede distinguir entre aneurisma y pseudoaneurisma, aunque cuando la cavidad está llena de trombos puede infraestimar el diámetro máximo. El pseudoaneurisma presenta una serie de características típicas a nivel ecocardiográfico además de la boca estrecha, como la trombosis de la cavidad, una pared de aspecto fibroso y un flujo continuo desde el ventrículo a la cavidad (Marcos-Gómez, 2005). Con el uso del doppler pulsado y continuo se puede observar la turbulencia del flujo a su paso por el orificio y con el doppler color la existencia de efusión pericárdica. Para Frances et al (1998), en su revisión de 290 casos la ecocardiografía en 2D con color y doppler pulsado sugieren la ruptura en el 85-90% de los pacientes, pero el diagnóstico definitivo sólo ocurre en el 35% de las ocasiones, siendo potenciado por el contraste ecocardiográfico. El aneurisma se define, desde el punto de vista ecocardiográfico, como una zona de acinesia con deformidad diastólica dirigida hacia fuera de la cavidad ventricular. La limitación principal de la ecocardiografía y demás métodos bidimensionales es el cálculo de volúmenes ventriculares, que queda distorsionado por el aneurisma. La técnica tridimensional es la mejor, sobre todo, en asimetrías de la geometría.

En general, podemos establecer el diagnóstico mediante ecocardiografía bidimensional y angiografía con contraste aunque la diferenciación entre aneurisma verdadero y pseudoaneurisma puede ser difícil a veces con cualquier técnica de imagen (Brown, 1997). En 1975, Roelandt et al, establecieron los criterios ecocardiográficos para diferenciar entre el

aneurisma verdadero y el falso; con posterioridad los criterios angiográficos y anatómicos han evolucionado. Actualmente, se acepta el pseudoaneurisma cuando la relación cuello-saco aneurismático es inferior al 40% del diámetro de la cavidad, presenta un ángulo agudo entre el ventrículo y la cavidad y existe flujo sistólico desde la cavidad ventricular al saco y viceversa en la diástole, aunque la especificidad para esta diferenciación es baja en sacos de localización inferior (Lascault, 1988). La imagen bidimensional permite apreciar el cuello del pseudoaneurisma y la cavidad formada por las adherencias pericárdicas, mientras que con el doppler color y con el doppler espectral pueden evaluarse la presencia de un flujo de entrada y salida en la cavidad pericárdica a través del desgarramiento miocárdico. Aunque el diagnóstico del pseudoaneurisma ventricular es anatomopatológico (Kumbasar, 2002; Narin, 2008) existen una serie de pruebas que nos orientan como la ventriculografía con contraste. Este tiende a concentrarse en el saco pseudoaneurismático donde está la sangre remansada, ayudando a la localización en el epicardio y distinguiendo entre el aneurisma y el pseudoaneurisma ventricular. El uso de radionúclidos observa un retraso en el llenado de la cámara patológica respecto a la ventricular normal. La cardioponancia determina bien el tamaño y la localización del pseudoaneurisma, distinguiendo entre las estructuras el pericardio, trombo y miocardio, potenciando su resolución con el uso de gadolinio por la detección de la presencia de músculo (Kumbasar, 2002). La TAC helicoidal también aporta información útil (Agramunt Lerma, 2002). En el caso de las ventriculografías el diagnóstico definitivo ocurre en el 87% y en el 53% de las RNM (Frances, 1998).

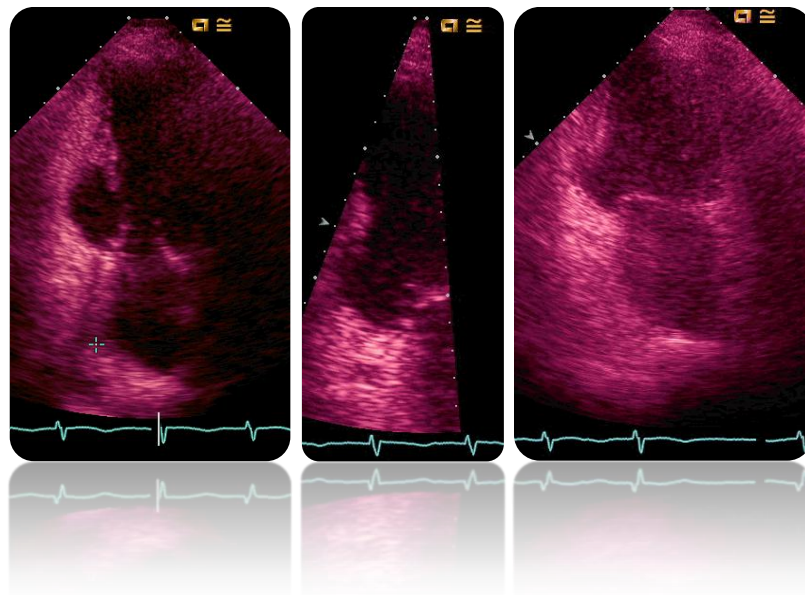


Figura 24. ETT con imagen sacular que puede corresponder con pseudoaneurisma inferobasal por IAM. Se puede observar en paraesternal dos cámaras. Corresponden a distintas tomas del mismo paciente. Imágenes cedidas por el Dr. Ruiz Bailén.

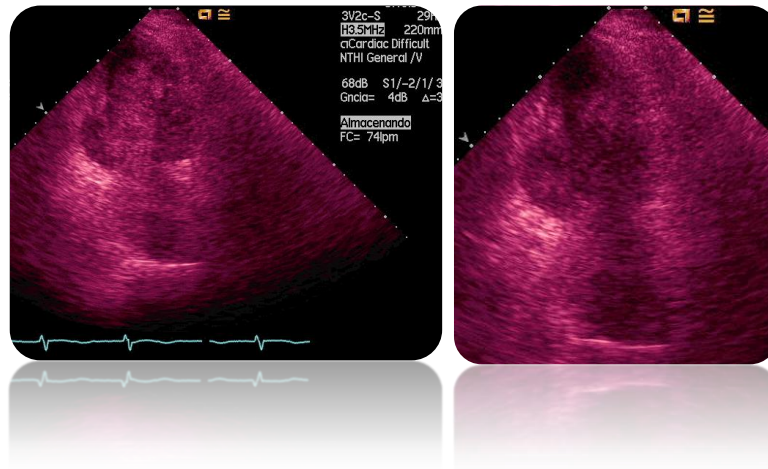


Figura 25. Se aprecia imagen pseudoaneurismática en eje paraesternal dos cámaras por ETT, del paciente de las imágenes anteriores, pero con varias secuencias con contraste ecocardiográfico. Imágenes también cedidas por el Dr. Ruiz Bailén.

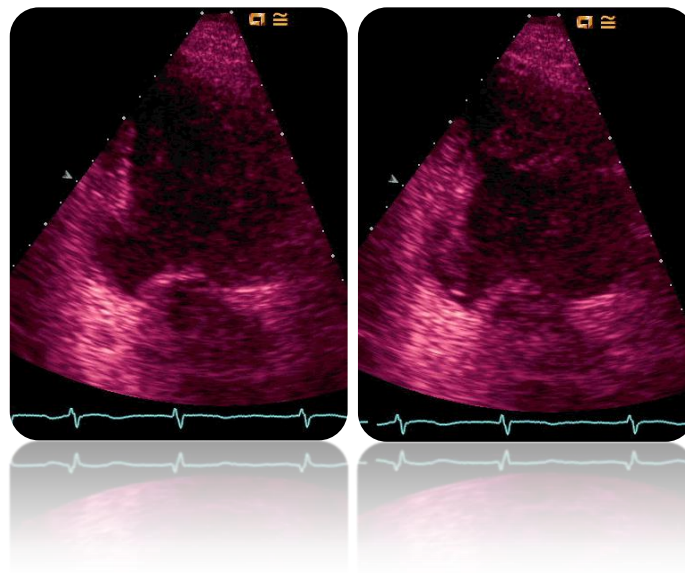


Figura 26. En la imagen de la derecha de forma detallada trombo dentro de la cavidad formada. Son secuencias distintas del mismo paciente previo. Imágenes igualmente cedidas por el Dr. Ruiz Bailén.

TRATAMIENTO

En cuanto al tratamiento quirúrgico:

- El pseudoaneurisma tiene un pronóstico peor que el aneurisma verdadero por la elevada tendencia a la ruptura por lo cual constituye una indicación quirúrgica independientemente del tamaño y de la sintomatología que pueda provocar. La primera referencia de tratamiento quirúrgico de pseudoaneurisma fue publicada por Smith et al en 1957. La cirugía se hace bien con resección o reparación con parche (Narin, 2008). Con una mortalidad postquirúrgica entre el 23-33% y aunque la actitud conservadora tiene relativamente buen pronóstico (Moreno, 2003), arroja una mortalidad superior al 50% en la primera semana (Purcaro, 1997; Frances, 1998).
- La reparación quirúrgica del aneurisma está indicada cuando hay sintomatología, siendo la supervivencia del 70% a los 5 años cuando la indicación fue la angina y del 50 % a los 5 años cuando fue indicada por IC. En general para la New York Association la supervivencia postquirúrgica es del 60% a los 5 años (Di Donato, 2001). Dentro de las técnicas quirúrgicas utilizadas se incluye la aneurismectomía, la colocación de un parche de dacrón, la plicatura, el cierre lineal y la reconstrucción geométrica (Sutton, 2000; Antman, 2004).

Tratamiento conservador:

Hay que valorar siempre el uso a largo plazo de anticoagulación para la prevención de la formación de trombos en las zonas ectásicas (Friedman, 1995; Moreno, 2003). Se debe considerar el tratamiento farmacológico para las taquiarritmias ventriculares que debe hacerse tras estudio electrofisiológico (Friedman, 1995).

Son determinantes para la prevención o atenuación del remodelado post-infarto la trombolisis precoz, la permeabilidad de vaso culpable del infarto, las condiciones de carga mecánica de la pared ventricular, la activación neurohormonal y los factores de crecimiento local (Sutton, 2000). Intervenciones terapéuticas con agentes trombolíticos, AAS, heparina, IECA o Bb pueden limitar el tamaño del infarto, reducir las fuerzas de cizallamiento entre el tejido sano y el necrótico, disminuyendo de forma significativa el remodelado tardío y de este modo evita el fenómeno expansivo (Friedman, 1995; Basu, 1997; Figueras, 2001; Nomoto,

2002). Se deben intentar un control estricto de la tensión arterial y evitar el uso de AINE y de corticosteroides porque favorecen la formación de aneurismas tras el infarto (Friedman, 1995).

Llama la atención la falta de estudios destacables, con series de pacientes lo suficientemente grandes para poder establecer y aportar más datos sobre la incidencia real, fisiopatología, morbimortalidad y factores asociados a estos fenómenos.

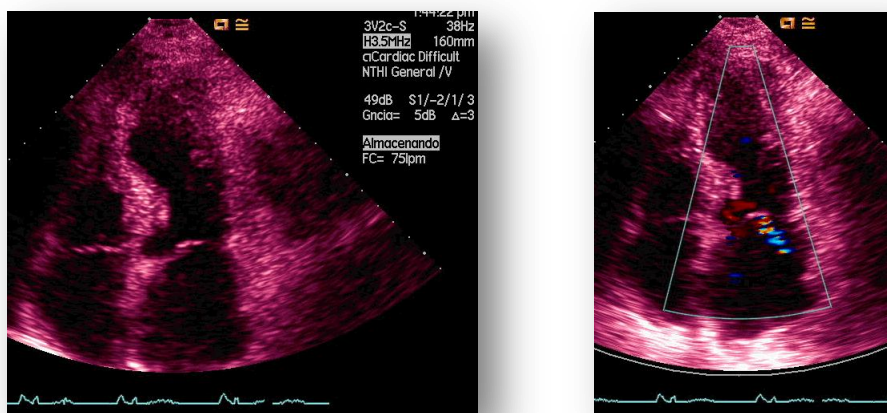


Figura 27. Aneurisma apical ventricular izquierdo. A la izquierda visto en eje paraesternal cuatro cámaras apical y a la derecha el mismo paciente y con color IM.

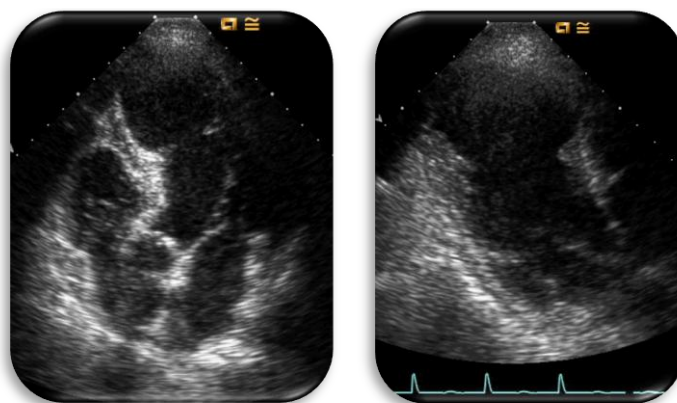


Figura 28. Pseudoaneurisma apical ventricular izquierdo. A la izquierda imagen de apical 5 cámaras donde además del saco aneurismático se ve el cuello del mismo y a la derecha el mismo paciente en proyección apical de 2 cámaras donde se observa la entrada al saco aneurismático. Imágenes cedidas por el Dr. Ruiz Bailén.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Sabemos que el IAM es una patología muy prevalente, que lleva asociada una gran morbimortalidad. Todo comienza con la inestabilidad de la placa de ateroma y la oclusión total o parcial de las arterias coronarias epicárdicas.

A la formación de dicha placa de ateroma ayudan factores intrínsecos como son la edad y el sexo; y otros que se van desarrollando a lo largo del tiempo como son la hipertensión arterial, la dislipemia, la diabetes mellitus, el tabaquismo, etc.

Los tratamientos de los que se disponen actualmente, son un arma poderosa para intentar la recanalización del vaso obstruido. Entre estos tratamientos contamos, en la era de la reperfusión, con la fibrinólisis y con el ICP. Ellos han permitido salvar muchos miocardios en riesgo tras los eventos isquémicos.

Las complicaciones mecánicas ocurren infrecuentemente en el desarrollo y evolución del IAM, sin embargo, su aparición va asociada a alta mortalidad sobre todo a corto, pero en caso de supervivencia también a largo plazo. Los mecanismos fisiopatológicos que desencadenan esta complicación, no están totalmente dilucidados, aunque se sabe que se imbrican múltiples factores locales y sistémicos.

Si miramos a la literatura, no existen en la actualidad estudios lo suficientemente concluyentes que nos aclaren la incidencia real de la ruptura cardíaca ni los factores que se asocian al desarrollo de la misma.

Son numerosos las series de casos que están publicadas, pero la mayoría con un número limitado de pacientes, con dudas sobre la inclusión diagnóstica y en ocasiones metodológicamente poco precisos.

Los ensayos clínicos, tratan la ruptura cardíaca en el contexto del estudio de “otra cosa”, es decir, fundamentalmente son diseñados para estudio de fármacos. Como podemos imaginar incluyen poblaciones muy variadas (IAM, angina inestable) y con criterios de selección y exclusión “estrictos”; no suele ser infrecuente la exclusión de personas añosas, poca homogeneización de sexos (desfavorable hacia el femenino) y sobre todo poblaciones afines al objetivo que se trata de estudiar. En definitiva, suelen asociar un sesgo de selección.

Los estudios experimentales existentes, son un buen planteamiento para intentar esclarecer fundamentalmente la fisiopatología y los posibles factores desencadenantes de las complicaciones mecánicas. El problema principal reside en que están realizados sobre modelos animales y la amplia mayoría de ellos además modificados genéticamente. Estos supone, pues, unas condiciones de estudio demasiado “ideales” y por lo tanto, simplemente orientativas si tratamos de extrapolarlas a la raza humana. De cualquier modo, a pesar del bajo nivel de evidencia de dichos estudios, nos sirven para poder sacar ciertas aproximaciones que nos sirven de apoyo a lo observado en humanos.

Los registros sobre poblaciones por su parte, nos suelen aportar una información clínica veraz, porque reflejan la práctica clínica real y habitual de nuestros medios. Suelen ser amplias cohortes, que podrían darnos importante información sobre lo que realmente tenemos en nuestra vida diaria. Tienen el inconveniente de los sesgos. En el caso de la ruptura cardiaca, nos encontramos, que no existen estudios sobre registros que traten de forma rigurosa a esta patología. Todo lo que existe sobre ella reflejado en las publicaciones, son visiones muy parceladas de las complicaciones mecánicas, perdiendo de esta forma una visión global de la misma. A nivel matemático, la mayoría utilizan las técnicas de regresión logística. Este es un buen método, puesto que lleva a aproximarse a la causalidad. Sin embargo, existen otros métodos estadísticos que pueden ayudar a disminuir los sesgos, como es el caso del propensity score analysis. Este nos permite disminuir los sesgos, al homogeneizar los distintos grupos, con lo que los resultados obtenidos por estos registros clínicos pueden obtener mayor capacidad para establecer causalidad y aproximarse a los hallazgos obtenidos de los ensayos clínicos.

Por tanto, el presente documento pretende evaluar la incidencia y los factores que se asocian al desarrollo de la ruptura cardiaca (ruptura de pared libre ventricular y ruptura septal) en los pacientes con SCACEST. El estudio se realizará sobre una cohorte, basada en el registro ARIAM, utilizando para el estudio estadístico el análisis de propensión.

Capítulo II



Objetivos

OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo fundamental es determinar los factores asociados a la ruptura cardiaca debida al SCACEST, tanto por ruptura de la pared libre ventricular como en la ruptura del tabique interventricular.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Conocer las características de nuestra población de pacientes complicados con ruptura de pared libre cardiaca y de comunicación interventricular.
2. Observar si la administración de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los betabloqueantes se comportan como variables protectoras frente al desarrollo de ruptura cardiaca.
3. Evaluar si la administración de fibrinólisis se comporta como variable independiente frente al desarrollo de ruptura cardiaca.

Capítulo III



Metodología

DISEÑO DEL ESTUDIO

TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio de tipo observacional, realizado sobre una cohorte con inclusión prospectiva y evaluación retrospectiva. El estudio se realiza sobre un registro hospitalario multicéntrico del Estado Español.

ASENTAMIENTO DEL ESTUDIO. REGISTRO ARIAM

El trabajo se ha realizado con los pacientes incluidos en el registro ARIAM (**A**nálisis del **R**etraso en el **I**nfarto **A**gudo de **M**iocardio). ARIAM es un proyecto multicéntrico español donde participan hospitales españoles y sudamericanos (Argentina, Brasil, Colombia, Cuba, Paraguay, Perú y Uruguay). En la actualidad abarca unos 129 hospitales de la red pública y privada del estado español e incluye aproximadamente a unos 142.000 pacientes, cifras que son ampliables de forma dinámica a lo largo del tiempo. Una de sus funciones es la de analizar de idéntica forma la atención sanitaria prestada en la fase inicial del SCA. Para el análisis se emplean criterios de control de calidad. Los pacientes se reclutan entre los que ingresan en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), Unidades de Cuidados Coronarios (UCC) o en las Unidades funcionales (urgencias y observación) que tengan al ingreso el diagnóstico de SCA, ya sea IAM o angina inestable (aunque el diagnóstico al alta no coincida con el del ingreso), siempre que el retraso entre el inicio de los síntomas y el ingreso en dichas unidades sea menor de 24 horas (se excluyen todos los pacientes con un retraso superior a 24 h). Por lo tanto, ante un paciente con dolor torácico que se sospecha que pueda ser isquémico, de más de 30 minutos, con alteraciones en el ECG, y que no cede con la nitroglicerina sublingual, hay que decidir de forma rápida, si es subsidiario de administrarle el tratamiento fibrinolítico (si no tenemos sistema de angioplastia inmediata). Esta decisión se toma en función de la priorización, que se realiza con una rápida historia clínica dirigida, una mínima interpretación del ECG, un listado de contraindicaciones absolutas y relativas para la fibrinólisis y la toma de constantes vitales básicas como la presión arterial y la frecuencia cardiaca (www.ariam.org).

El ARIAM ha superado varias auditorias como registro para el SCACEST (por parte de la empresa “IBM” y de la Agencia de Calidad de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía) (Saturno, 2000). Esto se ha conseguido porque aplica una metodología de trabajo muy similar a la que se utiliza en los procesos productivos de la industria. También ha hecho que sea posible que obtuviera en el año 1996 el Primer Premio Nacional Golden Helix “A la Mejora Continua de la Calidad Asistencial en la Sanidad Europea”, ver figura 29. Y que en el año 2009 se le concediera el premio de investigación dedicado a la Aplicabilidad Clínica, por la Junta de Andalucía, ver figura 30. En la actualidad, el registro ARIAM está patrocinado por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, y por la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) (www.ariam.org).

Figura 29. Premio Golden Helix de Calidad al Registro ARIAM.



Figura 30. Premio de investigación dedicado a la “Aplicabilidad Clínica edición 08” por la Junta de Andalucía.

El uso generalizado del fibrinolítico es un fenómeno relativamente reciente que ha modificado el tratamiento inicial y la morbimortalidad del IAM. Existe evidencia científica, en la que el beneficio de esta terapéutica es mayor cuanto más precozmente se administra, con el menor retraso posible entre el inicio de los síntomas y su administración. Por este motivo el registro ARIAM fue diseñado, para intentar mejorar la calidad terapéutica del SCA de forma rápida, correcta y segura, en especial el SCACEST con la administración de la fibrinólisis. (Aguayo de Hoyos, 2001).

Los registros proporcionan una información muy veraz puesto que sus datos son extraídos de la situación real, sin el sesgo de la selección de pacientes de los estudios de intervención o ensayos clínicos. Ayudan, por tanto, a determinar las necesidades de recursos, señalan la utilización correcta o incorrecta de los mismos y los resultados del tratamiento. Suponen una herramienta de mejora para la organización sanitaria, la asistencia médica y la valoración de la introducción de nuevas formas de tratamiento.

A principios de los años 90 surgieron los registros clínicos para evaluar el manejo del SCA. No existían publicaciones que reflejaran la situación de la CI y de este modo en 1994 surge el registro ARIAM, con la participación de 21 hospitales públicos de Andalucía Oriental y de la Comunidad de Murcia. Los objetivos que regían el nacimiento del registro ARIAM fueron:

- **Objetivos Primarios del registro ARIAM.**

- Administrar el tratamiento trombolítico al mayor número de pacientes posible, como mínimo, al 60% de los pacientes con IAM de menos de 24 horas de evolución.
- Reducir el retraso intrahospitalario en la aplicación del tratamiento trombolítico. Pacientes asignados a Prioridad I, menos de 30 min.
- Conseguir un índice de administración de trombolítico en la primera hora del 10%, y en las dos primeras horas del 50%.

- **Objetivos Secundarios del registro ARIAM.**

- Disponer de un Registro básico de CI aguda, común para todos los centros participantes.
- Diseñar un sistema común de evaluación del nivel de la calidad asistencial, que se ofrece en nuestros centros, al paciente isquémico agudo.

La evolución ha ido ocurriendo a lo largo de los años. Inicialmente (1994-1995), se realizó un análisis donde se evidenció que del problema principal estaba centrado en el retraso intrahospitalario debido a la demora ocurrida entre la hora de llegada al hospital hasta el inicio de la administración de la trombolisis, que era superior a 58 minutos. Posteriormente (1995-1997), se aplicaron y se evaluaron los resultados de las intervenciones y se definieron los

indicadores de calidad en el manejo intrahospitalario del paciente con SCA. A partir de 1998, se aceptan como rutinarios los indicadores de calidad en el manejo del paciente isquémico agudo, considerándose objetivos a alcanzar o a mantener según los centros. Se crean equipos de mejora en cada distrito formados por representantes del centro participante y de los sistemas de atención prehospitalaria para elaborar protocolos comunes, analizar retrasos prehospitalarios y mejorar el flujo de pacientes. Finalmente, se crea un modelo común de información al paciente isquémico con la intención de educar a los pacientes sobre factores de riesgo y fundamentalmente sobre la forma de actuar ante nuevos episodios.

ARIAM es un registro dinámico y prolongado en el tiempo. Este dinamismo permite modificar y adaptar la base de datos a los cambios surgidos (de tipo diagnóstico y terapéutico), por la incorporación de nuevas variables (datos que solo estarán disponibles a partir de la fecha de dicha incorporación) y por el aporte de nueva información de forma permanente. En la actualidad, los datos que se incluyen proceden de los registros hospitalarios de admisión, ECG, gráficas clínicas, estudios de imagen y de la anamnesis, según una hoja de recogida de datos elaborada en común acuerdo por todos los centros, de fácil obtención y que básicamente recoge datos de filiación, procedencia, forma de acceso al centro hospitalario, destino, tratamiento, complicaciones, diagnóstico al alta y horarios. Como herramienta fundamental de apoyo existe un soporte informático común que permite elaborar y mantener esta base de datos para poder extraer información útil sobre los indicadores de calidad (Ruiz Bailén, 2010).

Una de sus principales ventajas consiste en que permite analizar otros muchos factores o cuestiones que han surgido a posteriori o surgirán en un futuro, y no se limita exclusivamente a los objetivos que inicialmente llevaron a su creación que era “el analizar el retraso en la aplicación del tratamiento trombolítico en nuestro medio” (Saturno, 2000). Han sido publicados resultados sobre la mortalidad, arritmias, manejo, epidemiología e incluso ha permitido realizar comparaciones entre pautas de trombolisis (Ruiz Bailén, 2001, 2002, 2003, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009 a). Se han hecho análisis sobre las actuaciones en áreas específicas como las UCI, el área de urgencias y la extrahospitalaria (Aguayo de Hoyos, 2001). Ha evaluado los factores pronósticos y curso clínico en el infarto y sus complicaciones (Ruiz Bailén, 2001, 2002, 2003, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009 a; López Mesa, 2001; Mellado Vergel, 2005; Rosell-Ortiz, 2008).

En resumen, el proyecto ARIAM surge por la necesidad de mejora de la calidad a la asistencia de la CI aguda. Es una herramienta útil, ya que al tratarse de un Registro continuo y dinámico es un fiel reflejo de la realidad actual en el manejo del SCA; que además nos ayuda a evaluar la efectividad real de las distintas opciones terapéuticas en nuestro medio cotidiano.

ÁMBITO GEOGRÁFICO DEL ESTUDIO

El estudio queda por lo tanto restringido a los pacientes de todo el Estado Español. No se incluyen pacientes de Sudamérica, para intentar eliminar posibles sesgos.

PERIODO DE ESTUDIO

El período de estudio será desde el día uno de junio de 1996 hasta el día 31 de diciembre de 2005 (ambos días inclusive).

SEGUIMIENTO

Seguimiento al alta en la UCI / UCC. Se limita a la estancia en UCI o UCC, es decir, finaliza cuando el paciente es dado de alta de dicha unidad (UCI / UCC).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

La población de referencia o población incluida estaría formada por todos los pacientes incluidos en el registro ARIAM, que son ingresados en UCI o UCC, *con el diagnóstico de IAM*. El diagnóstico de IAM fue realizado al alta de UCI / UCC.

Para el presente estudio fueron seleccionados, del total de pacientes incluidos en el registro ARIAM, exclusivamente los pacientes que fueron diagnosticados de IAM. Como criterio de

inclusión se consideró que la variable del registro ARIAM denominada “diagnóstico al alta de UCI / UCC” fuese IAM. El IAM se define como la presencia de al menos dos de las siguientes situaciones: 1) dolor precordial de más de 30 minutos de duración, 2) signos electrocardiográficos e 3) incremento de la CPK, o de la Tn, al doble del valor de referencia del laboratorio local ([Thygesen, 2007](#)).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Serán excluidos aquellos pacientes con IAM incluidos en el registro ARIAM, en los que se desconozca si existió complicación mecánica. O aquellos catalogados de complicación mecánica pero con diagnóstico y/o manejo desconocido. También queda excluido de dicho estudio todo diagnóstico distinto a IAM.

VARIABLES ESTUDIADAS

Todas las variables estudiadas son extraídas del registro ARIAM.

VARIABLES DEPENDIENTES O VARIABLES RESULTADOS ESTUDIADAS

Ruptura cardíaca. La RC se define como la presencia de RPL o RTIV. El diagnóstico se establece durante la estancia del paciente en UCI / UCC por técnica de imagen, diagnóstico intraoperatorio o examen postmortem.

VARIABLES INDEPENDIENTES

Fuentes de Información:

Registro ARIAM.

Datos Registrados:

Se generó, inicialmente, un formulario elaborado en común y consensuado por todos los Centros participantes en el Proyecto ARIAM que ha sufrido modificaciones evolutivas a lo largo del tiempo.

Identificación:

Recoge datos personales y administrativos. Filiación, domicilio, teléfonos y número de Historia Clínica. No obstante dichos datos son manejados según la ley de protección de datos, estando totalmente disociados. (www.ariam.org).

- **Edad.** Variable continua, expresada en años completos.

- **Sexo.** Variable dicotómica con dos categorías: Mujer / Hombre.

- **Factores de riesgo cardiovasculares.** Recogidas como variables cualitativas dicotómicas (Sí/No).

- Tabaco. Variable cualitativa dicotómica (Sí/No). El valor Sí, cualquiera que sea el número de cigarrillos, puros o pipas, siempre que esté en activo.
- Exfumador. Variable cualitativa dicotómica (Sí/No). El valor Sí con cualquiera de las modalidades antes expresadas, siempre que lleve 3 meses sin fumar.
- Hipertensión arterial sistémica. Variable cualitativa dicotómica (Sí/No), confirmada en más de una ocasión esté en tratamiento o no.
- Hipercolesterolemia. Variable cualitativa dicotómica (Sí/No), confirmado con cifras de más de 250 mg de colesterol total en condiciones basales. No obstante no se cuantifica el nivel de colesterol total, ni el de sus variedades.
- Diabetes. Variable cualitativa dicotómica (Sí/No), si sigue tratamiento con antidiabéticos orales (ADO) o insulina.
- Historia familiar. Variable cualitativa dicotómica (Sí/No), si algún familiar directo ha tenido cardiopatía isquémica diagnosticada.

- **Eventos Coronarios previos.** Son variables cualitativas dicotómicas (Sí/No).

- IAM previo. Documentación previa escrita de IAM o bien el ECG sea demostrativo de necrosis antigua.

- **Datos del ingreso en UCI / UCC.**

- Días de estancia. Variable cuantitativa continua. Se expresa como el número de días, desde el ingreso hasta el alta de UCI / UCC. Se reflejan días completos.
- Localización del infarto. Variable cualitativa con 4 categorías:
 - Anterior.

- Ínfero-posterior.
 - Combinado.
 - Indeterminado.
- **Tratamientos utilizados.** Variables cualitativas dicotómicas (Sí/No). Hacen mención al uso de estos fármacos, no obstante se desconoce la dosis, el momento exacto (salvo la fibrinólisis), el fármaco exacto, dando sólo información del uso de dicho grupo de fármacos.
- Fibrinolíticos / Trombolíticos.
 - Heparina profiláctica.
 - Heparina terapéutica.
 - Betabloqueantes intravenosos.
 - Betabloqueantes orales.
 - Nitroglicerina intravenosa (IV).
 - Nitratos.
 - IECA.

Trombolisis.

Tratamiento trombolítico. Variable dicotómica (Sí/No), en respuesta a la administración de algún fármaco trombolítico.

- a) Trombolítico utilizado. Variable cualitativa.
- ✓ Estreptoquinasa.
 - ✓ rt-PA en pauta acelerada. Administración en 90 minutos mediante: un primer bolo de 15 mg; segundo bolo de 0,75 mg/Kg, (máximo de 50 mg), durante 30 minutos y tercero 0,5 mg/Kg, (máximo de 35 mg), durante 60 minutos.
 - ✓ rt-PA en pauta de doble bolo. Primero un bolo de 50 mg en 1-3 minutos; seguido a los 30 minutos de un segundo bolo de 50 mg, o de 40 mg si pesa menos de 60 Kg.
 - ✓ Anistreplasa (APSAC).
 - ✓ Urokinasa.
 - ✓ TNK-tPA (Tenecteplasa).
 - ✓ Otro trombolítico.

b) Criterios de eficacia de la trombolisis. Variable dicotómica (Sí/No). Comprenden las siguientes 5 variables dicotómicas (Sí/No) donde el valor Sí, se corresponde con los siguientes criterios de reperfusión:

- ✓ Electrocardiográficos. Descenso del ST mayor del 50% de la mayor elevación pretrombolisis.
- ✓ Enzimáticos. Si el pico de CPK se encuentra por debajo de las 12 horas desde el inicio de los síntomas.
- ✓ Clínicos. Desaparición del dolor en menos de 30 minutos.
- ✓ Arritmias de reperfusión. Cuando se constaten arritmias de reperfusión.

Automáticamente se crea un *score de reperfusión* que va de 0 a 4 puntos en función del número de criterios que presenta.

- **Evolución y complicaciones en UCI / UCC.**

- APACHE II. Variable cuantitativa discreta que mide la gravedad del pacientes en las primeras 24 horas del ingreso en UCI / UCC mediante una escala que puntúa el índice de gravedad: la escala APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation). Se escoge la peor puntuación de las primeras 24 horas (Knaus, 1985).
- Killip y Kimball. Variable cuantitativa que toma los valores de 1 a 4 según la clasificación de Killip y Kimball (clasificación de grados de IC en el IAM). Se toma el máximo valor que presenta durante la estancia en UCI / UCC (Killip, 1967).

Clasificación de Killip y Kimball:

- ✓ Killip 1: Sin IC. Sin descompensación cardiaca.
 - ✓ Killip 2: IC. Criterios clínicos de IC incluyendo crepitantes, galope S3 e hipertensión venosa.
 - ✓ Killip 3: IC severa. EAP.
 - ✓ Killip 4: SC.
- Complicaciones. Se consideran las complicaciones ocurridas tanto durante su estancia en UCI / UCC como las ocurridas en el área de Urgencias o extrahospitalariamente, siempre que se disponga de documentación sobre ellas.
 - ✓ *Complicaciones hemodinámicas.* Incluye las siguientes variables dicotómicas (Sí/No).

- Fracaso cardíaco derecho. Siempre que no sea debido a taponamiento, embolismo pulmonar u otro proceso no miocárdico.
- Shock cardiogénico. Definido como hipotensión con PAS < 90 mmHg durante más de 30 minutos que no responde inicialmente, oliguria, vasoconstricción periférica o cianosis (Ruiz-Bailén, 2008).
- ✓ *Complicaciones eléctricas*. Variables cualitativas dicotómicas (Sí/No) (Ruiz Bailén, 2003, 2006, 2007, 2009 a).
 - Fibrilación ventricular (FV). Variable cualitativa dicotómica (ausencia = 0 / presencia = 1). Puede ser primaria o secundaria o la suma de las dos.
 - Taquicardia ventricular (TV) sostenida. Incluyendo las multifocales.
 - Taquicardia supraventricular (TSV). Definida como cualquier taquicardia QRS estrecho.
 - El BAV de alto grado fue definido como el BAV de tercer grado o BAV de segundo grado que requieren implante de marcapasos provisional o definitivo.
- ✓ *Complicaciones clínicas*. Variable cualitativa dicotómica (Sí/No).
 - Encefalopatía anóxica. Aunque exista recuperación neurológica completa.
- ✓ *Complicaciones secundarias a técnicas*. Estas son siempre debidas a alguna técnica realizada durante su estancia en la Unidad. Comprenden variables cualitativas dicotómicas (Sí/No).
 - Reanimación cardiopulmonar (RCP).
 - Implante de marcapasos provisional.
 - BCIA.
 - ICP.
 - Cirugía cardiovascular.
- **Mortalidad en UCI**. Se considera ésta, como la muerte por cualquier causa (cardiovascular o no cardiovascular), siempre y cuando ésta ocurra durante su estancia en UCI / UCC.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con el análisis estadístico se pretende realizar un estudio exploratorio mediante la búsqueda de asociaciones y no se pretende en ningún caso formular un modelo “absoluta o universalmente predictivo”, o explicativo de la realidad, de ahí que se minimicen las consideraciones que tienen que ver con el ajuste de las curvas de función de la distribución de probabilidad de las distintas variables y que no se haga ningún análisis del diagnóstico de los modelos, entendiendo que para nuestros propósitos la regresión logística binaria consigue estimadores lo suficientemente robustos (Sánchez Cantalejo y Ramírez, 2000).

El estudio estadístico se ha realizado mediante:

- El paquete estadístico SPSS 15 versión española (SPSS® Inc. Chicago, Illinois) cuyo número de serie es propiedad de la FIBAO (Fundación de investigación biosanitaria de Andalucía Oriental), y de la Unidad de Apoyo a la Investigación del Complejo Hospitalario de Jaén.
- El R 2.9.1 statistical packages (versión libre GNU® system Free Software Foundation. Boston, MA 02110-1301, USA).

No se realizará estudio descriptivo de la población. Snedecor y Cochran (1989) propugnaron la no necesidad de realizar estudios univariantes, ante tamaños muestrales grandes, siendo suficiente con modelos multivariados. Esta teoría se basa en el bajo valor de los test de hipótesis, aplicados a poblaciones muy grandes. Ante “n” grande se tiende a la significación estadística, sin que esta realmente posea significación clínica. A pesar de todo lo dicho y sólo con idea exploratoria, se realizó el estudio univariante. El análisis univariante se utilizó para detectar asociaciones o diferencias entre los siguientes grupos: 1) ruptura cardiaca, 2) no ruptura cardiaca. Dicho análisis univariante se realizó mediante:

- El test de ANOVA o test de student, para el estudio de variables cuantitativas, tras evaluar la homocedasticidad de las varianzas mediante el test de Levene.
- La χ^2 de Pearson y el test exacto de Fisher fueron utilizados para comparar las variables cualitativas.

Se realizaron además los análisis multivariantes para como objetivo prioritario evaluar los factores relacionados con la ruptura cardiaca.

Se incluirán en el análisis multivariante todas las variables que presentaron diferencias estadísticamente significativas, o que fueron clínicamente relevantes. Serán determinadas en el análisis multivariante las odds ratios (OR), o razones de las ventajas de cada variable independiente y sus intervalos de confianza (IC.) al 95%. El análisis multivariante se realizó mediante regresión logística binaria, incluyéndose en él las distintas variables independientes que fueron estadística o clínicamente significativas. Se hace mediante métodos por pasos: el método de selección por pasos seleccionado “hacia delante”, el cual contrasta la entrada basándose en la significación del estadístico de puntuación y contrasta la eliminación basándose en la probabilidad del estadístico de la razón de verosimilitud, que se basa en estimaciones de la máxima verosimilitud parcial. La regresión logística binaria se realizó mediante el estadístico Wad y la puntuación eficiente de Rao. En algunas variables se estableció un conjunto de variables indicadoras o “variables dummy”. Se aplicó una prueba de la bondad del ajuste en relación a la clasificación, para determinar la calibración mediante el test de Hosmer-Lemeshow. *Se consideró la existencia de validez y una adecuada calibración, cuando el valor de la p, para el test de Hosmer-Lemeshow fue mayor de 0,2;* en el sentido que la hipótesis que se contrasta, es la existencia de diferencias entre las frecuencias de los casos observados y las frecuencias de los casos pronosticados. H_0 = El modelo es apropiado y H_1 = El modelo es inapropiado. El procedimiento consiste en dividir los casos en aproximadamente 10 clases y comparar para cada clase las frecuencias de los casos observados con los casos predichos, utilizando para ello χ^2 . Este procedimiento proporciona una medida global de la capacidad predictiva del modelo que no se basa en el valor de verosimilitud, sino en la predicción real de la variable dependiente. Una restricción en su uso es que se necesita contar con una muestra grande que asegure por lo menos cinco observaciones en cada grupo. Por otro lado la χ^2 es sensible al tamaño muestral y se puede encontrar significación estadística, en diferencias pequeñas, al aumentar el tamaño de la muestra. Para evaluar el ajuste global se han evaluado el coeficiente estadístico R^2 de Cox y Snell y el coeficiente R^2 de Nagelkerke cuyos valores máximos se aproximan a 1; y ha sido considerado adecuado, si estos son mayores a 0,1. Se evaluaron la existencia de variables confundentes o confusoras, y la posible interacción entre las distintas variables independientes. Se consideró como variable confusora la modificación de la “ β ” en un 10% en el análisis multivariante, o por el valor del estadístico de Mantel-Haenszel en el modelo bivariado. Se exploró la posible existencia de la paradoja de Simpson. Se evaluó el grado de influencia mediante el índice de *De Cook* y los residuos mediante el *Método de Student*. Además se hizo un estudio discriminativo, mediante el área bajo la curva “Receiver Operating Characteristic” (ROC), para evaluar el análisis multivariante.

Los datos numéricos se expresan con su media \pm desviación típica. Las variables cualitativas se expresan como números absolutos y porcentajes. El valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Al tratarse de un registro se presentan limitaciones debido a la posibilidad de sesgos y variables confusoras; por ello se utilizó el propensity score analysis. El propensity score (PS) se define como la probabilidad de recibir un tratamiento, condicionado a una serie de covariables (Rubin, 1997; Joffe, 1999). En ocasiones se ha traducido el término PS como “índice o análisis de propensión”, aunque sería más adecuado definirlo como la probabilidad condicionada de recibir un tratamiento, dado el resto de covariables. La idea de utilizar el PS es reducir la información de un amplio conjunto de variables confusoras en una única variable, de forma que podamos estratificar nuestra población en base a ésta, y así tengamos controladas todas las variables confusoras. De este modo, los individuos dentro de cada estrato son homogéneos respecto al resto de características medidas. El PS es la probabilidad condicionada que tiene cada individuo de la muestra de ser asignado al grupo de tratamiento, dado el resto de covariables. De esta forma, dos individuos (uno tratado y otro sin tratar) con el mismo PS tienen la misma probabilidad de pertenecer al grupo de los expuestos que al de los no expuestos, por lo que el hecho de pertenecer a uno u otro grupo, vendrá dado por el “azar”, en el cuasi-experimento que hemos creado. En definitiva, como homogeneiza los grupos a estudio con y sin el problema, simula matemáticamente un ensayo clínico (Rosenbaum, 1984; Rubin, 1997; Expósito Ruiz, 2008).

El PS, en un estudio observacional, puede ser estimado mediante un análisis discriminativo o con regresión logística. El inconveniente de usar el análisis discriminativo en esta estimación está en que la distribución de las covariables debe ser normal. Condición no necesaria en el caso de la estimación con regresión logística.

Una vez estimado el valor del PS, existen varios modelos para aplicarlo a un estudio:

- *Emparejamiento (matching).*

Para formar el casi experimento, se selecciona un control por cada caso tratado, pero en lugar de aparear teniendo en cuenta cada una de las covariables, se realiza en base a una única variable, el PS, que resume toda la información del resto. Del mismo modo que con la estratificación, los individuos que forman cada pareja tienen la misma probabilidad de recibir el tratamiento.

- *Estratificación.*

Agrupando los sujetos en estratos en base a sus valores de PS, de forma que sean directamente comparables. Los individuos dentro del mismo estrato tienen la misma probabilidad de recibir el tratamiento. Habitualmente se forman los

estratos en base a los quintiles del PS, ya que de esta forma se elimina un 90% del sesgo (Rosenbaum, 1984).

- *Modelo de regresión (covarianza).*

Consiste en formar un modelo de regresión multivariante que contenga la variable resultado (PS), y un conjunto de covariables relevantes. Mientras que en la estratificación y *matching* el ajuste de las covariables se hace antes de calcular el efecto del tratamiento, en el modelo de covarianza, el ajuste se hace de forma simultánea. Rubin (1997) demostró que un ajuste de covarianza puede incrementar el sesgo si las matrices de covarianza en los grupos de tratamiento y control son diferentes. Otro problema surge cuando la varianza en ambos grupos es muy distinta (normalmente mucho mayor en el grupo de los no tratados). Bajo estas circunstancias es más adecuado la estratificación o el *matching*, que un ajuste de covarianza (Expósito Ruiz, 2008).

En el presente estudio realizaremos el cálculo del propensity score analysis, y con posterioridad hemos realizado un modelo de estratificación y de regresión.

BIBLIOGRAFÍA, APOYO INFORMÁTICO Y NORMAS ÉTICAS

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La obtención de datos bibliográficos se ha realizado en las siguientes bases de datos:

- **Medline a través de Pubmed** (1956-2010). Medline es una base de datos bibliográfica que recopila 10 millones de referencias de artículos publicados en unas 5.000 revistas médicas (mayoritariamente anglosajonas).
- **Embase** (1980-2010). Es la versión automatizada del Excerpta Médica y tiene una mayor cobertura de revistas médicas europeas y asiáticas que Medline.

- **Índice Médico Español** (1971-2010). Base de datos del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, que recoge referencias bibliográficas de revistas médicas españolas.
- **The Cochrane Library**. La Colaboración Cochrane es una organización internacional, que tiene como objetivo preparar, mantener y divulgar revisiones sistemáticas sobre los efectos de la atención sanitaria. Se inició formalmente en 1992. Elabora un conjunto de bases de datos denominada “The Cochrane Library” que agrupa a las siguientes:
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR).
 - Database of abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE).
 - The Cochrane Controlled Trials Register (CCTR).
 - The Cochrane Review Methodology Database (CRMD).
- **Best Evidence**. Medicina basada en la evidencia del ACP Journal Club. Incluye 150 revistas médicas.

MOTOR DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Las palabras clave utilizadas han sido (en inglés y en español): infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, ruptura cardiaca, ruptura de pared libre, ruptura septal, ruptura del tabique interventricular, ruptura de músculos papilares, fenómenos de expansión, aneurisma ventricular, pseudoaneurisma ventricular, shock cardiogénico, mortalidad, registro, ensayo clínico, propensity score analysis, SCASEST, SCACEST, mortalidad, pronóstico, factores de riesgo, parada cardiaca.

PRESENTACIÓN DE CITAS BIBLIOGRÁFICAS E IMÁGENES

Las citas han sido referenciadas según las actuales normas de publicación del estilo de Harvard (<http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/ecimed/harvard.pdf>).

Las figuras ecocardiográficas expuestas proceden de las exploraciones ecocardiográficas realizadas y cedidas por el Dr. Manuel Ruiz Bailén, tras haber solicitado el consentimiento informado a los pacientes y de acuerdo a principios éticos y a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre. Así mismo se incorporan otras figuras extraídas de Internet, donde consta que son accesibles, libres y gratuitas. Las imágenes y gráficos que se incorporan al texto tienen dos orígenes:

- ❖ Creadas directamente para el desarrollo de esta tesis doctoral.
- ❖ Creadas por otros autores, que habiendo sido reproducidas completa o parcialmente, previa autorización del autor o de quien posea los derechos de reproducción.

APOYO INFORMÁTICO UTILIZADO

La edición del texto ha sido realizada con el paquete Microsoft Office 2010® cuyo número de serie pertenece al grupo “PAIDI” de investigación CTS 606. Se utilizarán los programas Word®, Power Point®, Microsoft Excel®, R Statical®, Adobe Acrobat®, CorelDRAW Graphics Suite X4® y el programa SPSS®.

NORMAS ÉTICAS

El registro y el presente estudio, siguen las actuales normas éticas y legales que rigen en nuestro Estado. Dicho registro se acoge a la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal y al Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

Tampoco existe ningún “conflicto de interés”, con organización privada.

Capítulo IV



Resultados

POBLACIÓN ESTUDIADA

Durante el periodo de estudio, que abarcaba desde uno de junio de 1996 hasta el 31 de diciembre de 2005, se incluyeron a 16.815 pacientes con el diagnóstico de IAM al alta de UCI / UCC. La ruptura cardiaca ocurrió en 477 pacientes, lo que suponía un 2,80% del total de infartos, de los cuales 377 presentaron ruptura de pared libre ventricular (2,21%) y 100 sufrieron ruptura septal (0,59%). Podemos observarlo gráficamente en las figuras 31, 32 y 33.

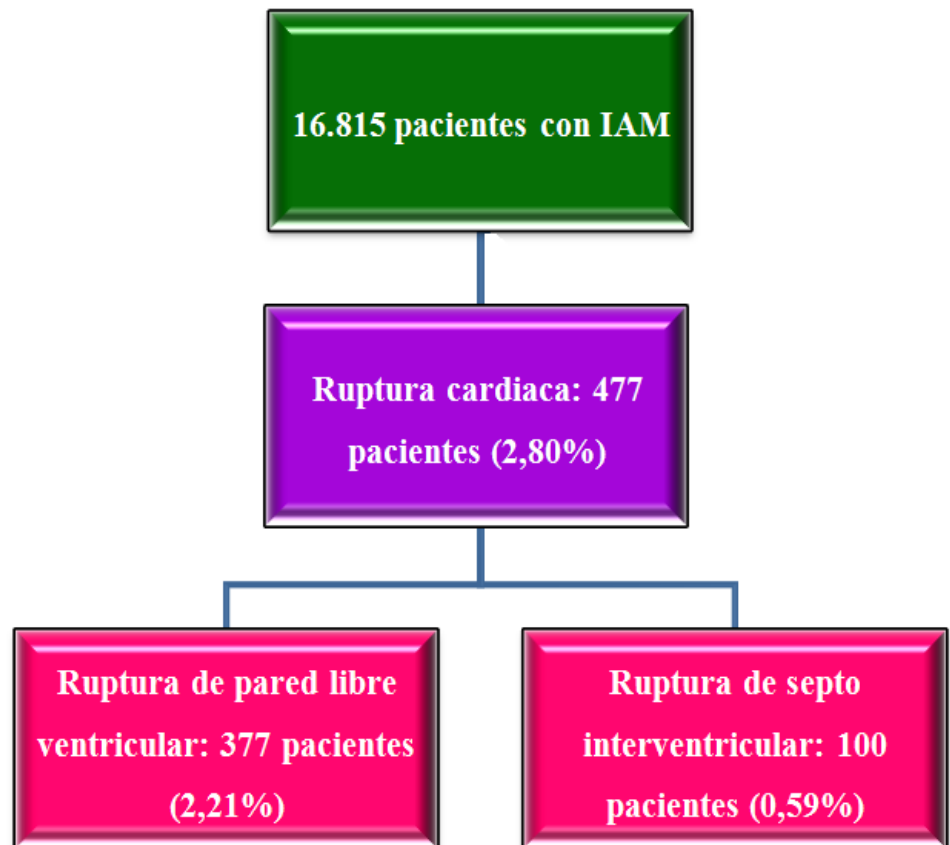


Figura 31. Diagrama con los pacientes incluidos en nuestro estudio y la selección final de la ruptura cardiaca.

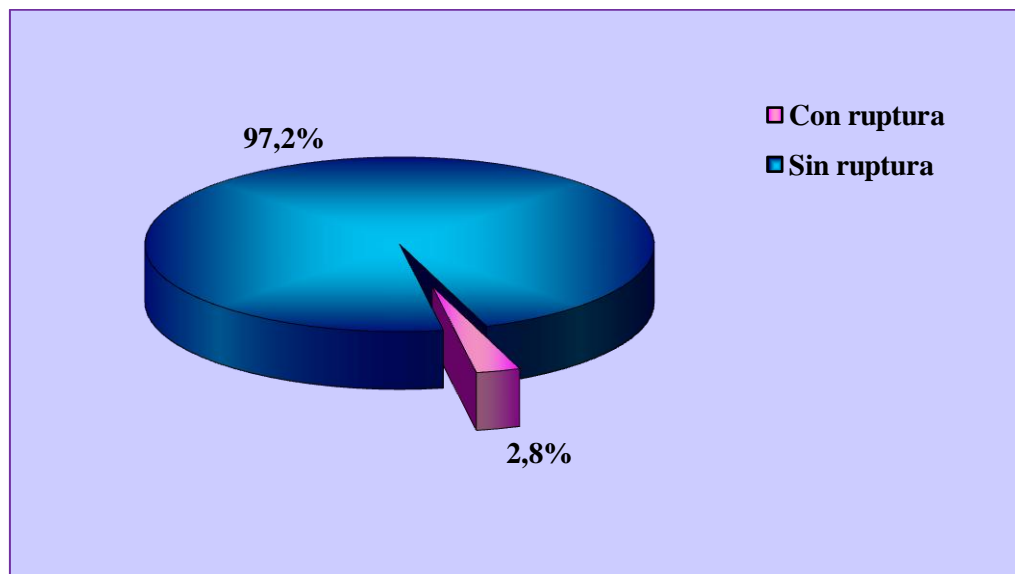


Figura 32. Distribución de la población estudiada, según tengan o no RC.

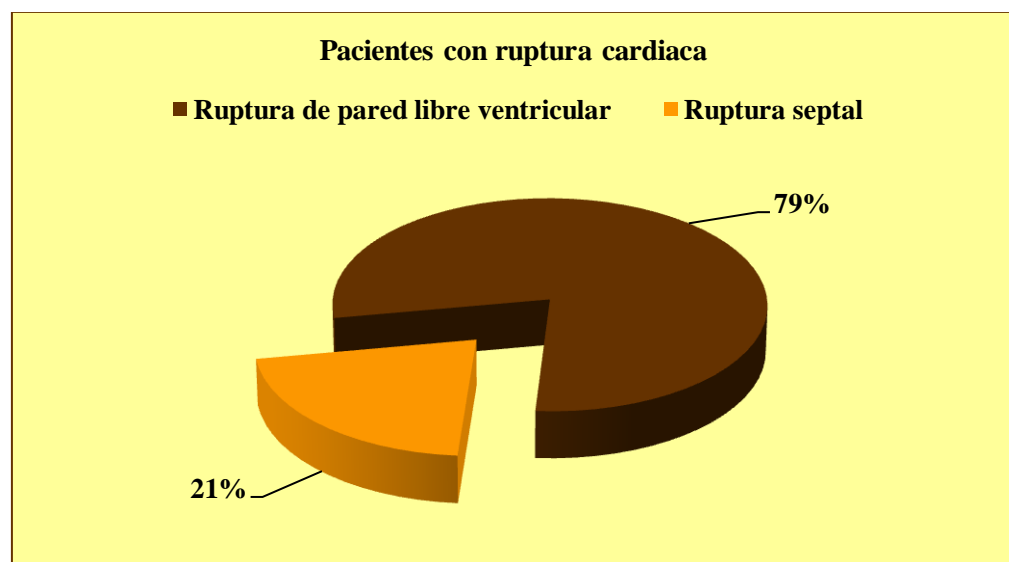


Figura 33. Distribución del tipo de RC en la población de estudio.

La tasa de mortalidad global de los pacientes con RC fue del 90,70%. Figura 34.

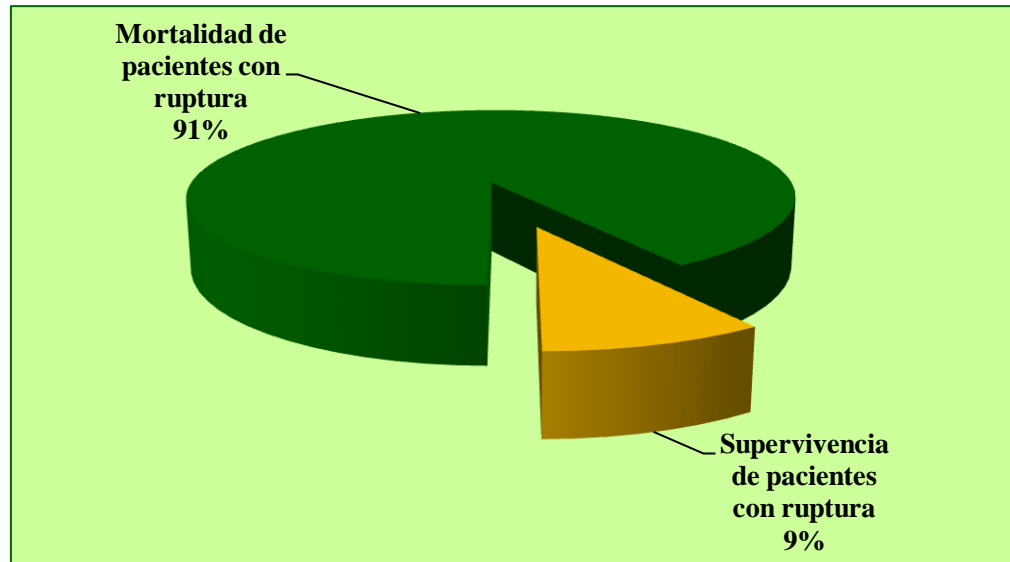


Figura 34. Mortalidad por ruptura en la población estudiada.

Entre los pacientes que murieron por ruptura cardiaca:

De los pacientes que presentaron ruptura del tabique interventricular, el 65,9% murieron por dicha causa

De los pacientes que presentaron ruptura de la pared libre ventricular, el 93,4% murieron por dicha causa

ESTUDIO UNIVARIANTE

Al evaluar las diferencias existentes entre los pacientes con y sin RC, encontramos las siguientes diferencias:

EDAD

El análisis univariante mostró una asociación significativa entre el incremento de la edad y la ocurrencia de la RC. Observándose que los pacientes que desarrollaron esta complicación tenían una edad media de $73,60 \pm 9,11$ años versus $65,10 \pm 12,28$ años de los pacientes que no la desarrollaron, $p < 0,001$. La edad presentó una OR cruda para la RC de 1,073; IC. al 95%: 1,063-1,083. Figura 35.

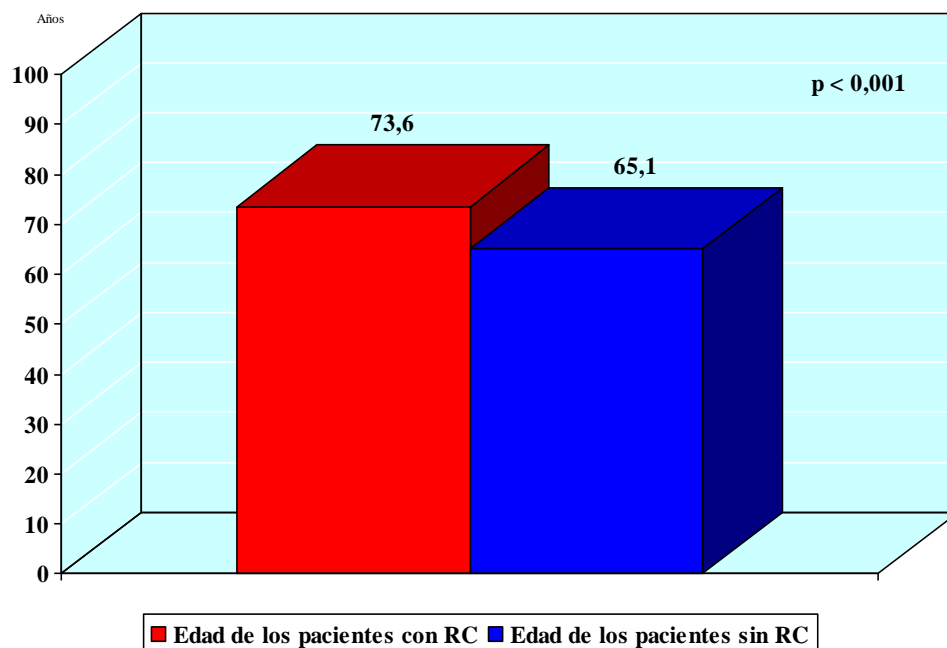


Figura 35. Distribución etaria según los pacientes presenten o no RC.

SEXO

El sexo femenino fue más susceptible de sufrir RC con una OR cruda para la RC de 2,269; IC. al 95%: 1,885-2,730; con una $p < 0,001$. Figura 36.

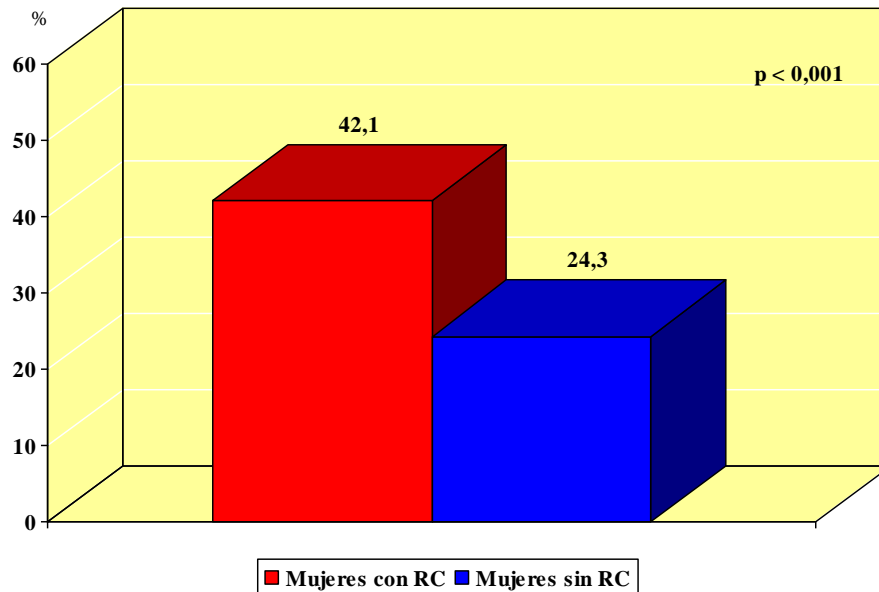


Figura 36. Distribución de la RC en el sexo femenino.

DURACIÓN DE ESTANCIA EN UCI / UCC

La duración en días de la permanencia en UCI / UCC fue mayor en el grupo de los pacientes que presentaron RC, la estancia media de estos pacientes fue de $5,93 \pm 57,49$ días frente a los $3,76 \pm 8,66$ días de los que no presentaron RC; con una $p = 0,0041$. Figura 37.

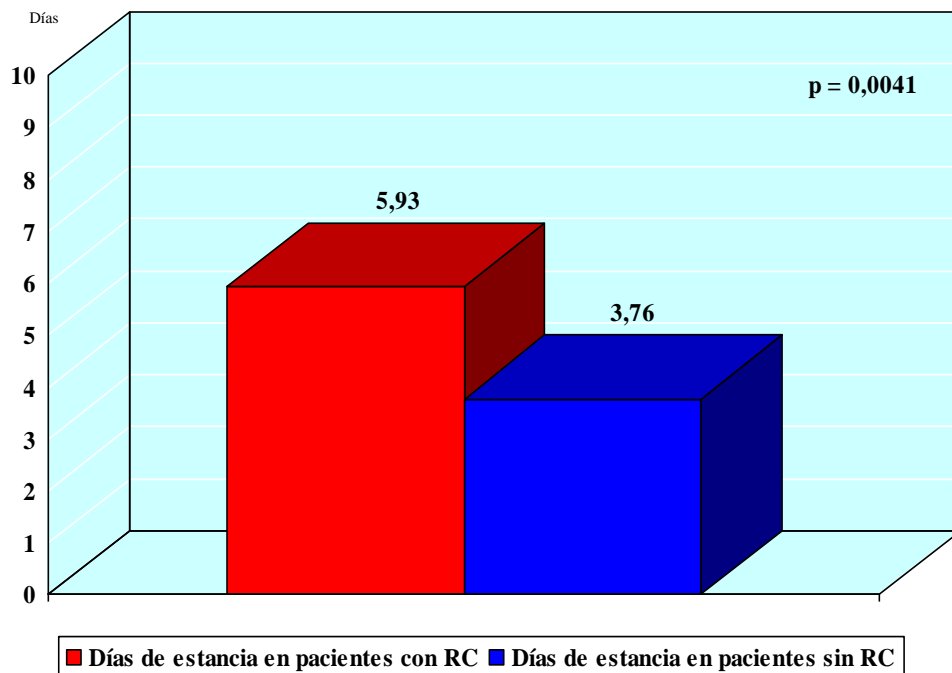


Figura 37. Duración en días de la estancia en UCI / UCC, según el paciente presente o no RC.

LOCALIZACIÓN DEL INFARTO

La localización del infarto mayormente relacionada con la RC fue el IAM de pared anterior y el IAM combinado, con una $p < 0,001$. Mientras que el IAM de cara ínfero-posterior y el no determinado se relacionaron de forma significativa con menor riesgo de RC ($p < 0,001$).
 Figura 38.

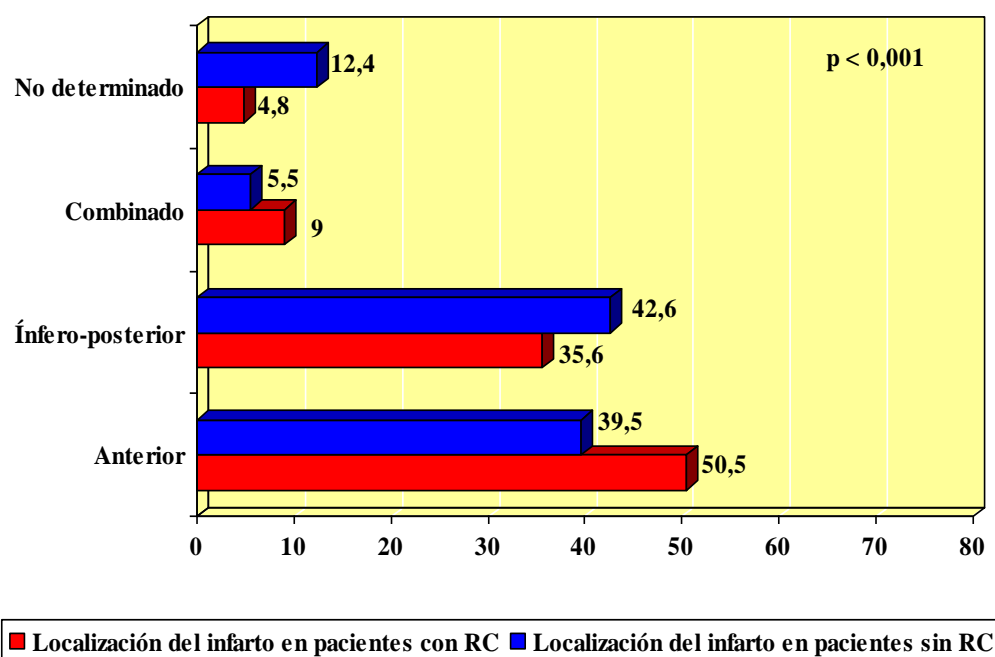


Figura 38. Localización del IAM, en relación a la RC.

VALORACIÓN DEL PACIENTE AL INGRESO

La valoración al ingreso (primeras 24 horas) del estado clínico del paciente, se realizaba mediante la clase Killip y Kimball y el APACHE II, mostrando que los pacientes con RC tienen peor clase Killip y peor APACHE.

KILLIP Y KIMBALL

Predominaba el Killip y Kimball de 2, 3 y sobre todo el Killip y Kimball de 4 puntos, es decir, el SC fue el que de forma más evidente se relacionaba con la RC; con una $p < 0,001$. Mientras que los pacientes que presentaban un Killip y Kimball de 1 punto se rompieron menos, con una $p < 0,001$. Figura 39.

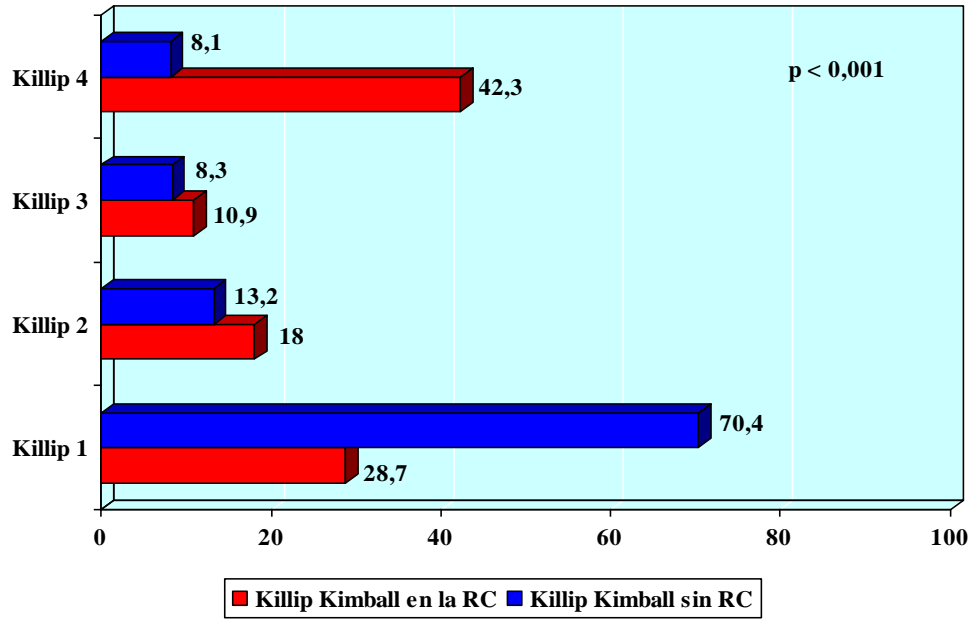


Figura 39. Distribución del Killip y Kimball de los pacientes al ingreso.

APACHE II

El APACHE II en las primeras 24 horas fue más alto en los pacientes con RC ($9,96 \pm 8,70$ puntos vs $18,83 \pm 15,09$ puntos; $p < 0,001$). Figura 40.

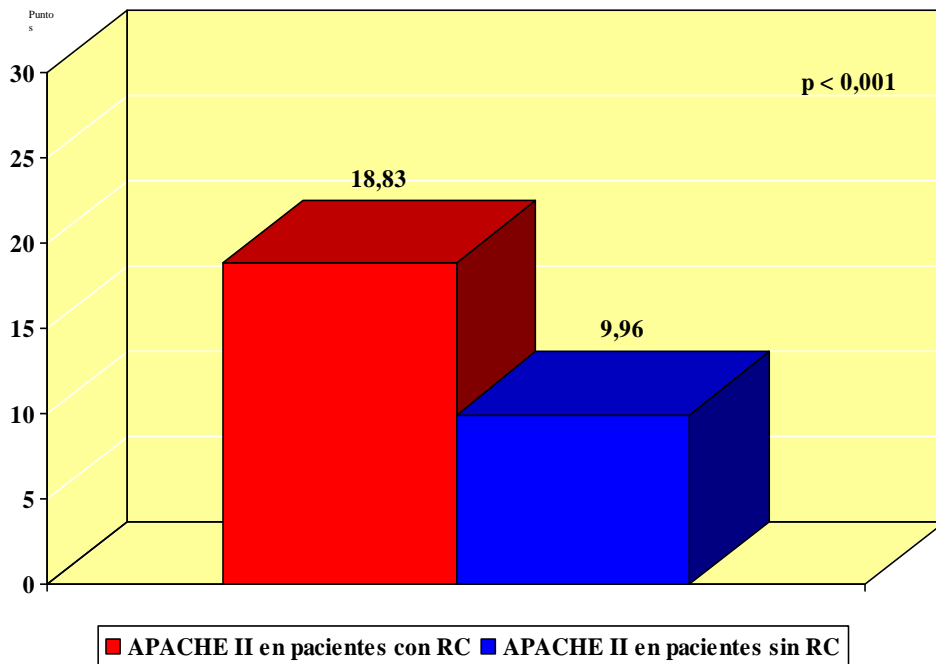


Figura 40. Distribución del APACHE II de los pacientes al ingreso.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y PATOLOGÍA PREVIA

Destacaba que la hipertensión arterial se presentaba más frecuentemente en los pacientes con RC, mientras que los pacientes que asociaban otros factores de riesgo como el tabaco o la dislipemia, mostraban menor RC. De igual modo, la historia familiar previa y los eventos isquémicos previos (tipo IAM), también se relacionaron más comúnmente con un incremento de RC. Ver tabla 25.

Variables	Sin ruptura	Con ruptura	<i>p</i>
Fumador	5818 (35,6%)	90 (18,9%)	<0,001
Exfumador	3470 (21,2%)	84 (17,6%)	0,056
Hipertensión arterial	7452 (45,6%)	249 (52,2%)	0,004
Hipercolesterolemia	5246 (32,1%)	113 (23,7%)	<0,001
Diabetes Mellitus	4674 (28,6%)	132 (27,7%)	0,658
Historia familiar	1179 (7,2%)	22 (4,6%)	0,030
Infarto previo	2811 (17,2%)	38 (8,0%)	<0,001
Historia de angor previo	3763 (23,0%)	96 (20,1%)	0,137

Tabla 25. Factores de riesgo asociados a la RC.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

En cuanto al tabaco; suponía en el estudio univariante un factor protector de la RC. Sin embargo, los exfumadores no mostraron significación estadística.

Por otro lado, destacaba que los pacientes hipertensos sufrieron RC más frecuentemente; mientras que otros factores como la dislipemia parecían ser elementos protectores; todos ellos con significación estadística. Figura 41.

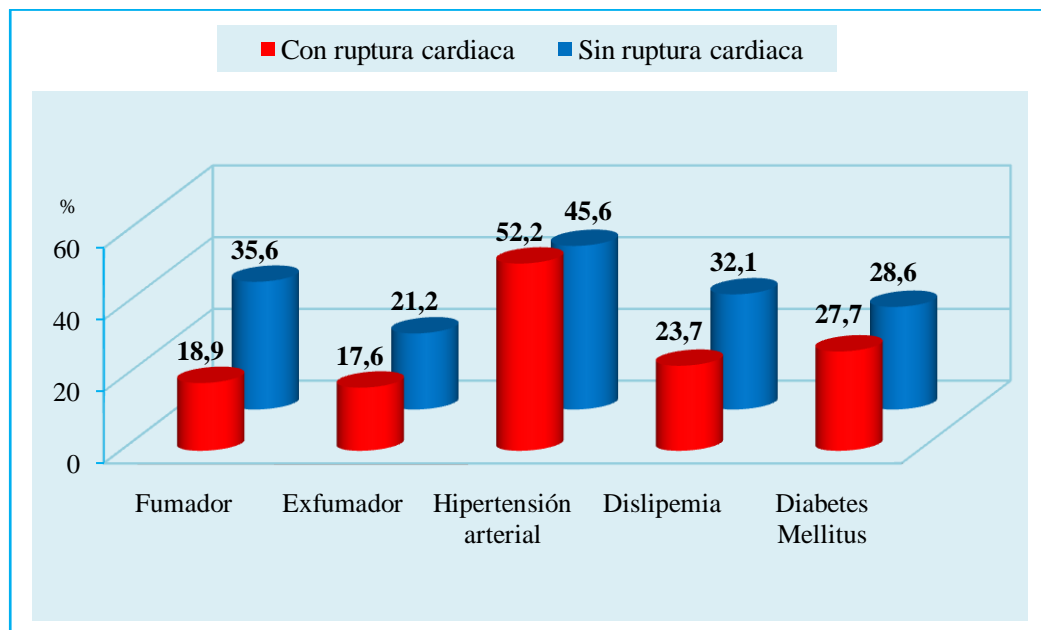


Figura 41. Agrupación de todos los factores de riesgo cardiovascular (%). Con significación estadística: la HTA ($p < 0,004$), la dislipemia ($p < 0,001$) y el tabaco ($p < 0,001$); sin significación estadística: la DM ($p = 0,658$) y los pacientes exfumadores ($p = 0,056$).

ANTECEDENTES DE PATOLOGÍA ISQUÉMICA PREVIA

En cuanto a los eventos previos de tipo isquémico, se obtuvo en el estudio univariante que la RC se presentaba más a menudo en los pacientes que tenían menos historial previo de infartos o una menor cantidad de sucesos de cardiopatía isquémica en su historia familiar previa. Los que presentaron antecedentes de episodios de angor, no obtuvieron significación estadística. Figura 42.

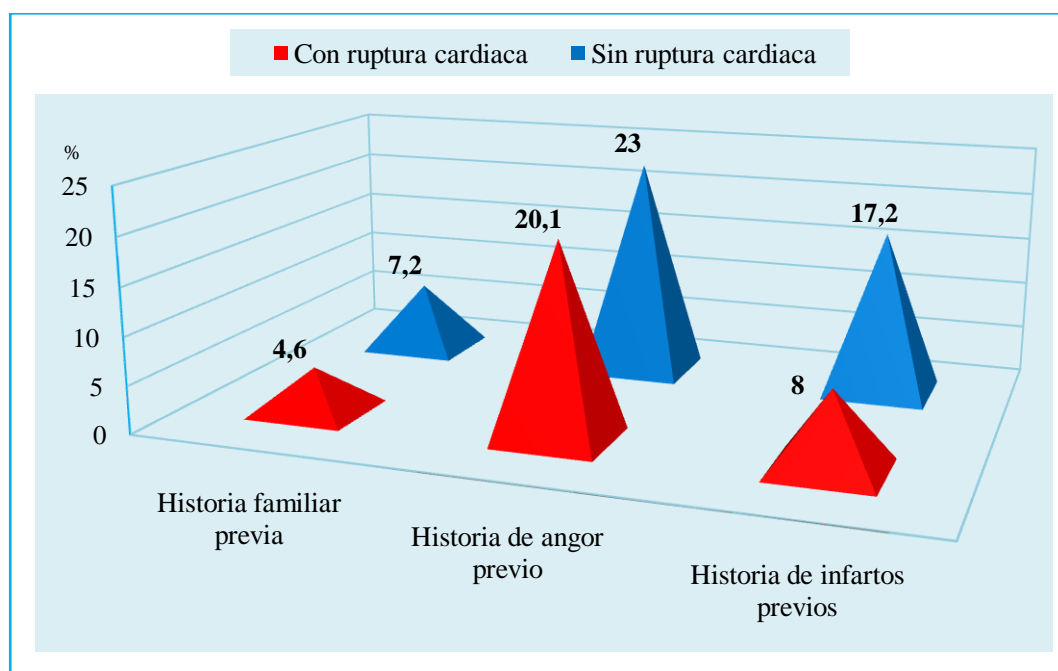


Figura 42. Comparación entre historia previa de eventos isquémicos (%). Con significación para la Hª familiar ($p < 0,030$) y la Hª de infartos previos ($p < 0,001$); sin significación estadística para la Hª de angor previo ($p = 0,137$).

COMPLICACIONES DURANTE SU INGRESO EN UCI / UCC

En el estudio univariante, los pacientes con RC tenían una mayor tendencia a asociar complicaciones durante su estancia en UCI / UCC, como la IC derecha, el desarrollo de SC y complicaciones eléctricas; así como una mayor necesidad de RCP y la aparición de encefalopatía anóxica. Ver tabla 26.

Variables	Sin ruptura	Con ruptura	<i>p</i>
IC derecha	395 (2,4%)	40 (8,4%)	<0,001
Shock cardiogénico	1569 (9,6%)	247 (51,8%)	<0,001
Trastornos eléctricos:			
<i>FV primaria</i>	722 (4,4%)	17 (7,1%)	0,049
<i>FV secundaria</i>	215 (1,3%)	14 (5,8%)	<0,001
<i>TV sostenida</i>	386 (2,4%)	35 (7,3%)	<0,001
<i>Persistencia del ST elevado</i>	382 (2,3%)	36 (7,5%)	<0,001
<i>TSV</i>	1502 (9,2%)	76 (15,9%)	<0,001
<i>Bloqueo cardiaco</i>	955 (5,8%)	58 (12,2%)	<0,001
RCP	1094 (6,7%)	246 (51,6%)	< 0,001
Encefalopatía anóxica	124 (0,8%)	8 (1,7%)	0,034

Tabla 26. Variables asociadas a ruptura cardiaca durante el ingreso en UCI/UCC.

COMPLICACIONES DE TIPO ELÉCTRICO

Se asociaban de forma significativa todas ellas con la RC. Figura 43.

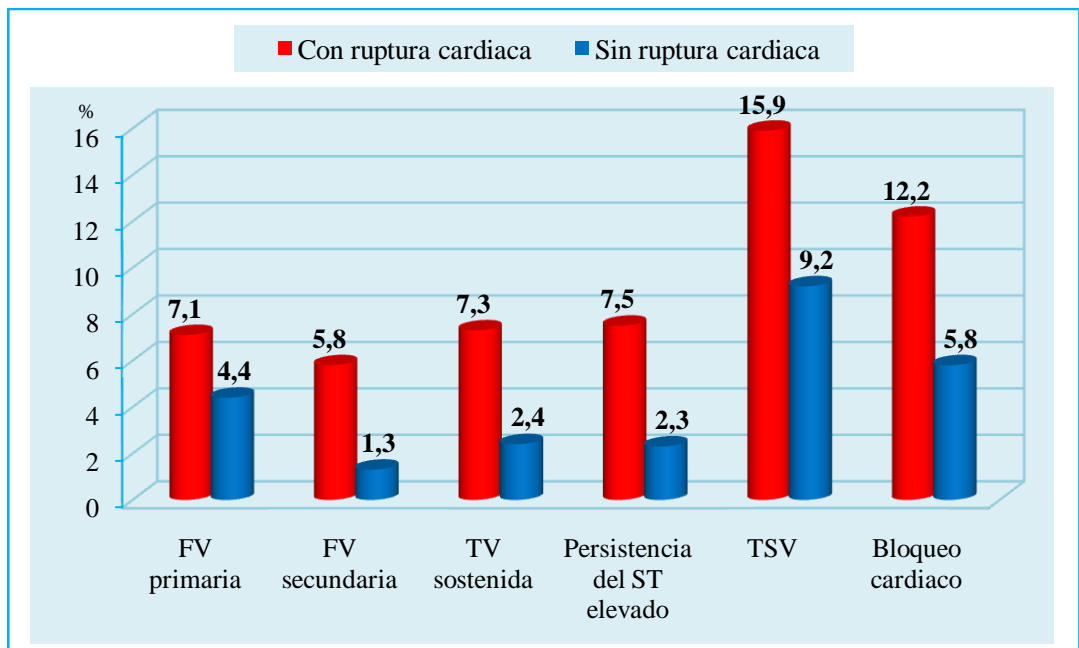


Figura 43. Complicaciones eléctricas asociadas a RC con *p* < 0,05 (%).

COMPLICACIONES DE TIPO CLÍNICO

Se asociaban todas de forma significativa a la ruptura cardiaca. Figura 44.

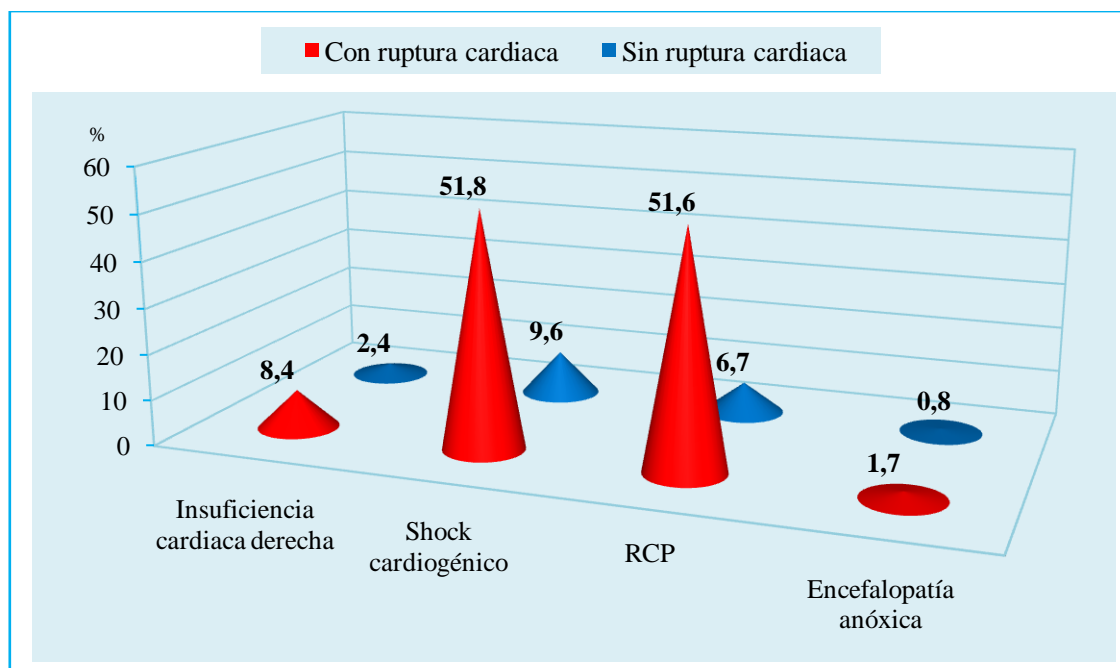


Figura 44. Complicaciones clínicas con $p < 0,05$ (%).

TIEMPOS DE RETRASO EN LAS ACTUACIONES

En este apartado destacaba una mayor tendencia al retraso en los tiempos de actuación en los pacientes que sufrieron RC, con significación estadística salvo para la variable puerta aguja, que no presentaba significación estadística. Se pueden ver resumidas en la siguiente tabla 27 y figura 45.

Variabes	Sin ruptura	Con ruptura	p
Inicio síntomas-Llegada a hospital	230,11 ± 263,60	409,64 ± 780,18	< 0,001
Puerta-Aguja	83,27 ± 151,00	77,97 ± 127,45	0,566
Inicio síntomas-Aguja	216,46 ± 175,90	258,40 ± 284,42	0,015
Puerta-ECG	16,10 ± 42,72	29,33 ± 111,78	< 0,001

Tabla 27. Tiempos de retrasos en minutos.

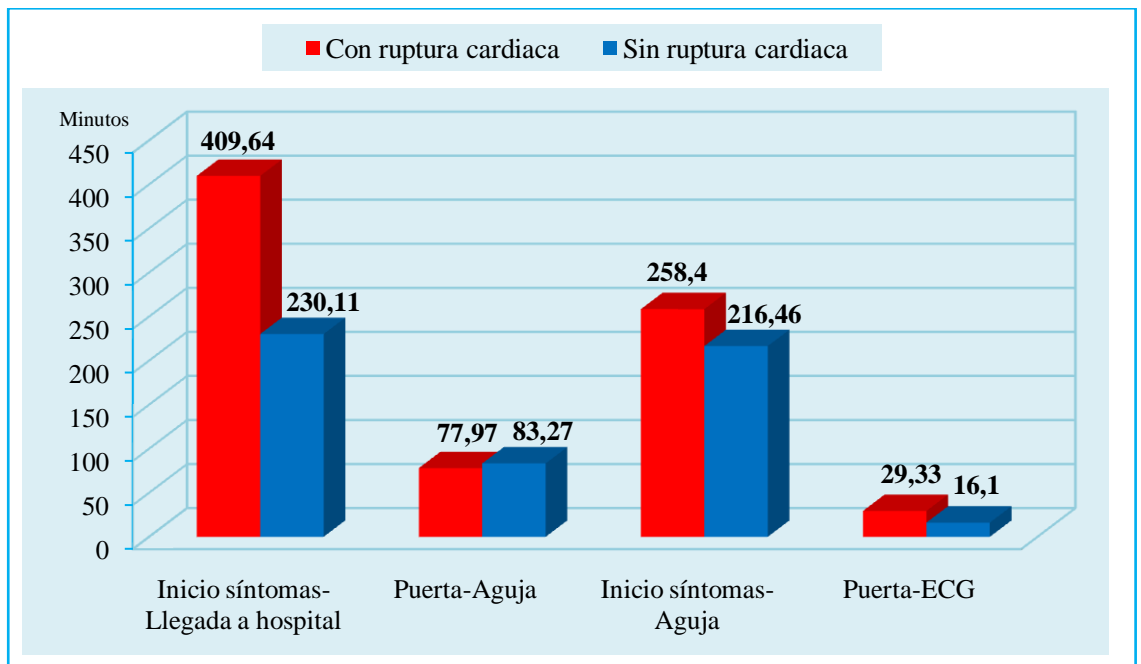


Figura 45. Tiempos de retraso (minutos). Todos con $p < 0,05$ menos la puerta aguja con $p = 0,566$.

MANEJO DE LOS PACIENTES CON INFARTO DURANTE SU ESTANCIA EN UCI / UCC

Solo 17 pacientes en el grupo de ruptura cardiaca tuvieron historia de cirugía cardiaca, un 3,56% del total de pacientes que sufrieron RC. Figura 46.

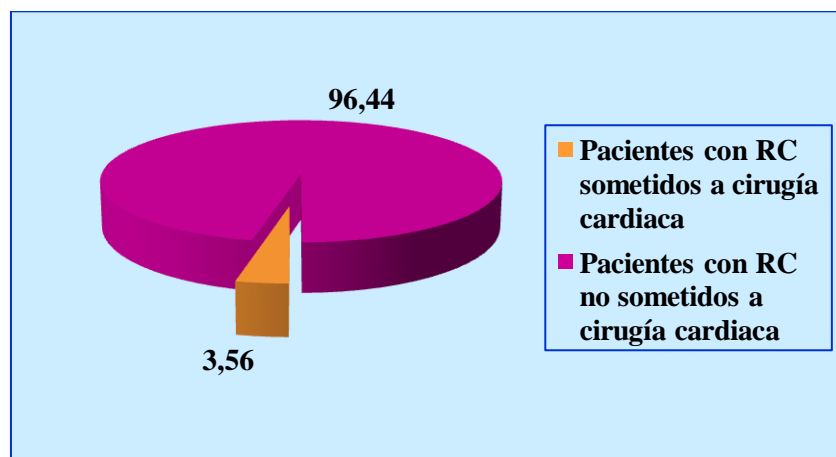


Figura 46. Distribución de pacientes sometidos a cirugía cardiaca (%).

TÉCNICAS REALIZADAS EN UCI / UCC

En cuanto a las técnicas realizadas en los pacientes durante su ingreso en UCI / UCC todas las variables fueron significativas para la RC menos la angiografía coronaria. Tabla 28 y figura 47.

Variables	Sin ruptura	Con ruptura	<i>p</i>
Ventilación mecánica	1251 (7,7%)	197 (41,3%)	< 0,001
BCIA	117 (0,7%)	29 (6,1%)	< 0,001
Marcapasos provisional	652 (4,0%)	55 (11,5%)	< 0,001
Swan-Ganz	402 (2,5%)	46 (9,6%)	< 0,001
Angiografía coronaria	1306 (8,0%)	49 (10,3%)	0,071
Examen postmorten	36 (2,6%)	12 (5,9%)	0,010

Tabla 28. Técnicas realizadas durante su ingreso en UCI/UCC.

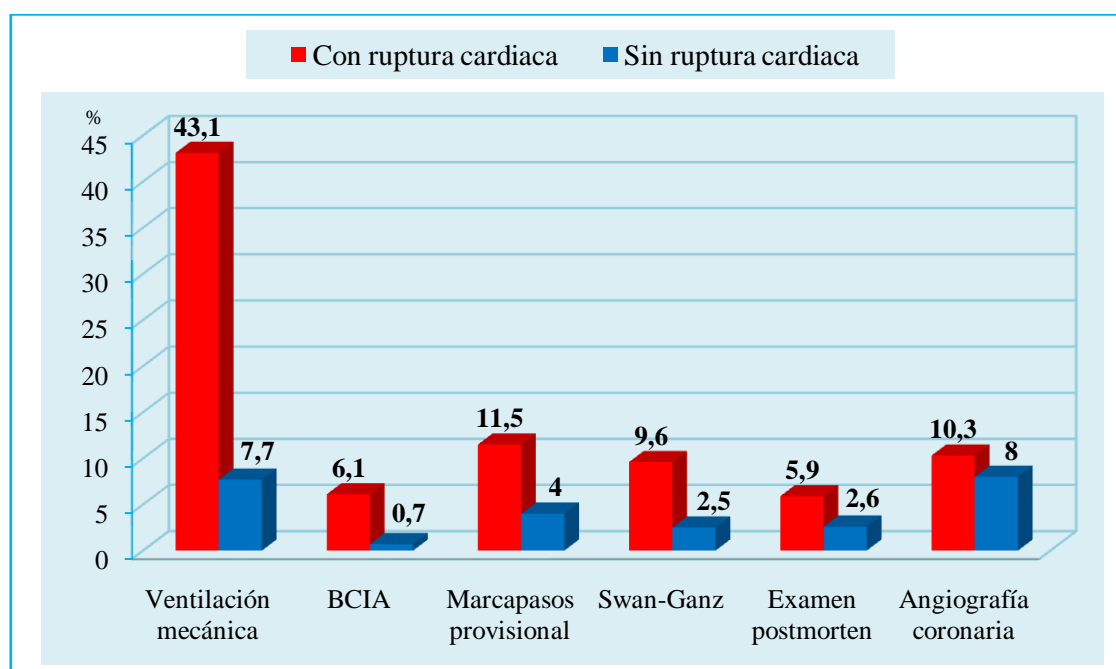


Figura 47. Manejo en cuanto a técnicas en UCI con significación estadística ($p < 0,05$) (%), salvo para angiografía coronaria que no obtiene significación estadística ($p = 0,071$).

TRATAMIENTOS APLICADOS

En la siguiente tabla se reflejan los tratamientos farmacológicos e intervencionistas (ICP), al que se sometieron los pacientes durante su ingreso en UCI / UCC. El tratamiento fibrinolítico se asociaba en mayor medida a la RC con significación estadística, mientras que los betabloqueantes, IECA y nitratos como tratamiento farmacológico y la angioplastia-stent y la angioplastia de rescate como tratamiento revascularizador invasivo se observaron que tendían a ser protectores de la RC. Ver tabla 29.

Variables	Sin ruptura	Con ruptura	p
Angioplastia-stent	607 (3,7%)	29 (6,1%)	0,008
Angioplastia primaria	240 (1,5%)	3 (1,2%)	1
Angioplastia de rescate	158 (13,0%)	3 (1,2%)	0,509
Fibrinólisis	7841 (48,0%)	294 (61,6%)	<0,001
Betabloqueante IV	1837 (11,2%)	29 (6,1%)	<0,001
Betabloqueante oral	7281 (44,6%)	83 (17,4%)	<0,001
Nitroglicerina IV	13312 (81,5%)	313 (65,6%)	<0,001
Nitratos	7345 (44,9%)	67 (14,0%)	<0,001
IECA	7584 (46,4%)	158 (33,1%)	<0,001

Tabla 29. Variables asociadas al tratamiento.

INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO

En el uso del ICP, los pacientes tratados con mayor asiduidad con angioplastia-stent presentaron menor cantidad de RC. Las demás variables (angioplastia primaria y angioplastia de rescate) no reflejaban significación estadística. Figura 48.

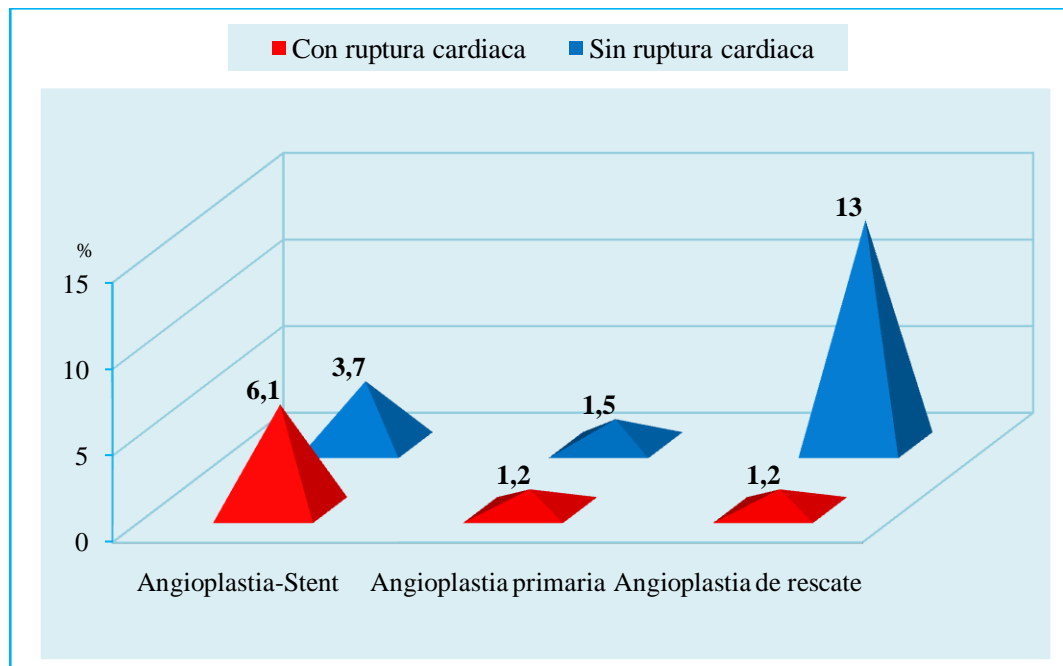


Figura 48. Observamos el porcentaje de pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo. Sólo es significativo estadísticamente el tratamiento con angioplastia-stent ($p < 0,008$). La angioplastia primaria y la de rescate tienen una $p = 1$ y $p = 0,509$ respectivamente (sin significación estadística).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

En el estudio univariante se observaba que los pacientes a los que les fue administrada la fibrinólisis fueron más proclives a presentar RC. Sin embargo, los pacientes que recibieron tratamientos como los betabloqueantes (orales e IV), IECA o nitritos (orales o IV) tenían menos eventos de RC y parecían ser fármacos que se comportaban como un factor protector. Todos de forma significativa. Figura 49.

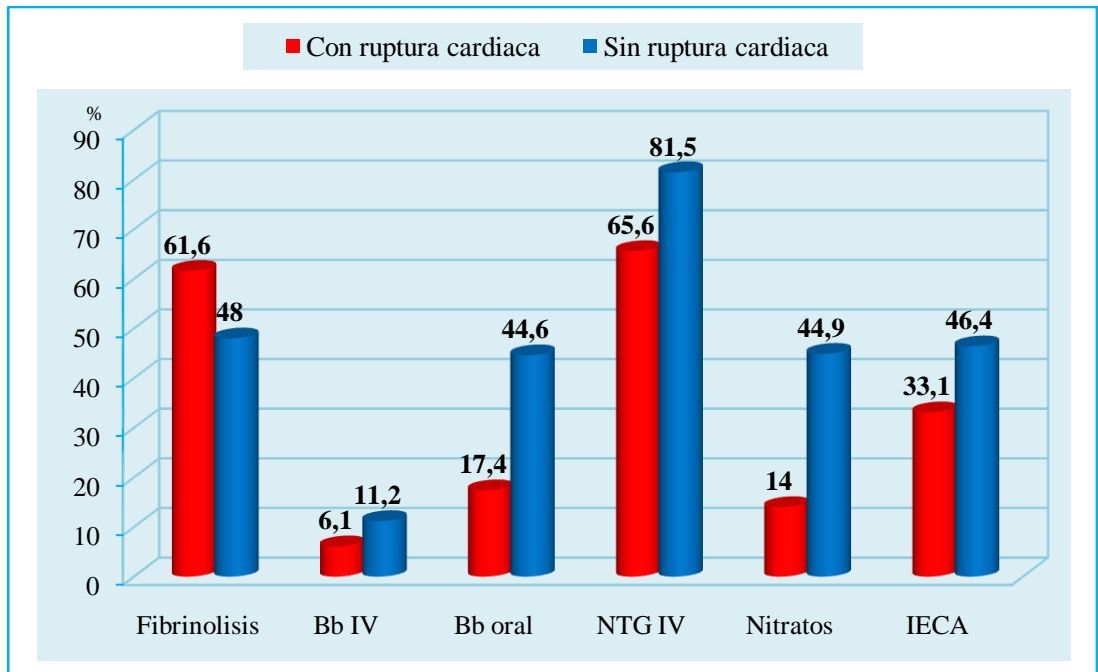


Figura 49. Tratamiento farmacológico administrado (todos con una $p < 0,05$) (%).

En el caso de la **FIBRINOLISIS**.

La eficacia de la fibrinolisis fue baja en la RC $0,80 \pm 1,17$ puntos, con respecto al grupo de pacientes que no se rompieron $1,79 \pm 1,33$ puntos, $p < 0,001$. Figura 50.

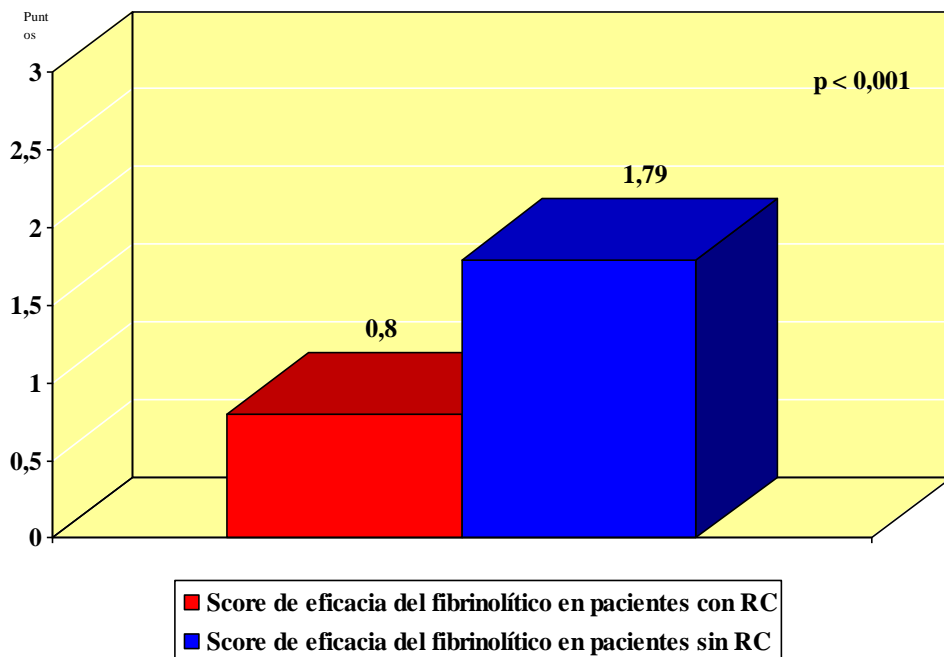


Figura 50. Distribución del score de eficacia de los pacientes sometidos a fibrinolisis.

El tipo de fibrinolítico que más se relacionaba con la ruptura fue la estreptocinasa y el grupo de otros. Otros, se relacionaron menos con la ruptura, como son el rtPA, APSAC y urokinasa. Todos ellos con una $p < 0,001$.

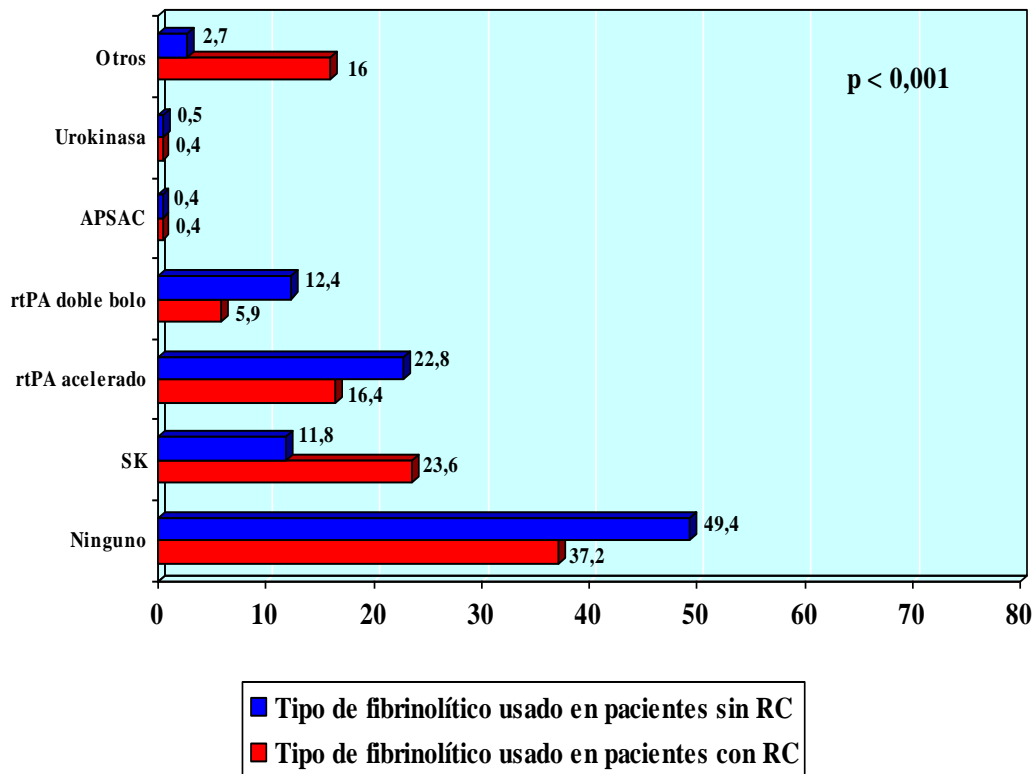


Figura 51. Distribución de tipo de fibrinolítico usado en los pacientes con SCACEST y RC.

ESTUDIO MULTIVARIANTE

El análisis multivariado se realizó mediante regresión logística binaria, considerando como variable dependiente el desarrollo de ruptura cardíaca. Modelo realizado con la pérdida de 142 pacientes (0,80%), obteniendo una tasa de correcta clasificación del 97,20%. P para la prueba de Hosmer-Lemeshow de 0,89. Se obtiene una R^2 de Cox y Snell: 0,322 y una R^2 de Nagelkerke: 0,699.

Este estudio encontró que las variables que permanecían asociadas de forma independiente a la ruptura cardíaca fueron:

- Los pacientes más mayores.
- Los pacientes con sexo femenino.
- Los pacientes que habían sufrido IAM de la cara anterior.
- Los pacientes que recibieron fibrinólisis.

Por otro lado, las variables que se asociaron de forma independiente como protectoras de la ruptura cardíaca fueron:

- La administración de betabloqueantes orales.
- La administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
- El antecedente de haber sufrido previamente infarto.

Ver tabla 30.

	β	<i>P</i>	OR ajustada	IC. del 95,0% para la OR	
				Bajo	Alto
Edad	0,047	0,0001	1,048	1,038	1,059
Sexo femenino	0,249	0,016	1,282	1,047	1,570
IAM anterior		0,0001	1		
IAM inferior	-0,262	0,015	0,769	0,622	0,951
IAM combinado	0,091	0,614	1,096	0,769	1,561
IAM no determinado	-0,927	0,0001	0,396	0,252	0,621
Fibrinólisis	0,565	0,0001	1,760	1,437	2,155
Bb orales	-0,512	0,0001	0,599	0,461	0,778
IECAs	-0,384	0,0001	0,681	0,550	0,843
IAM previo	-1,051	0,0001	0,349	0,247	0,494
Constante	-6,786	0,0001	0,001		

Tabla 30. Análisis multivariado. Variables predictoras de evolución a ruptura cardíaca.

El análisis discriminativo realizado para dicho modelo multivariante, muestra un área bajo la curva ROC de 0,855, (IC. al 95% de 0,839-0,889). Ver figura 52.

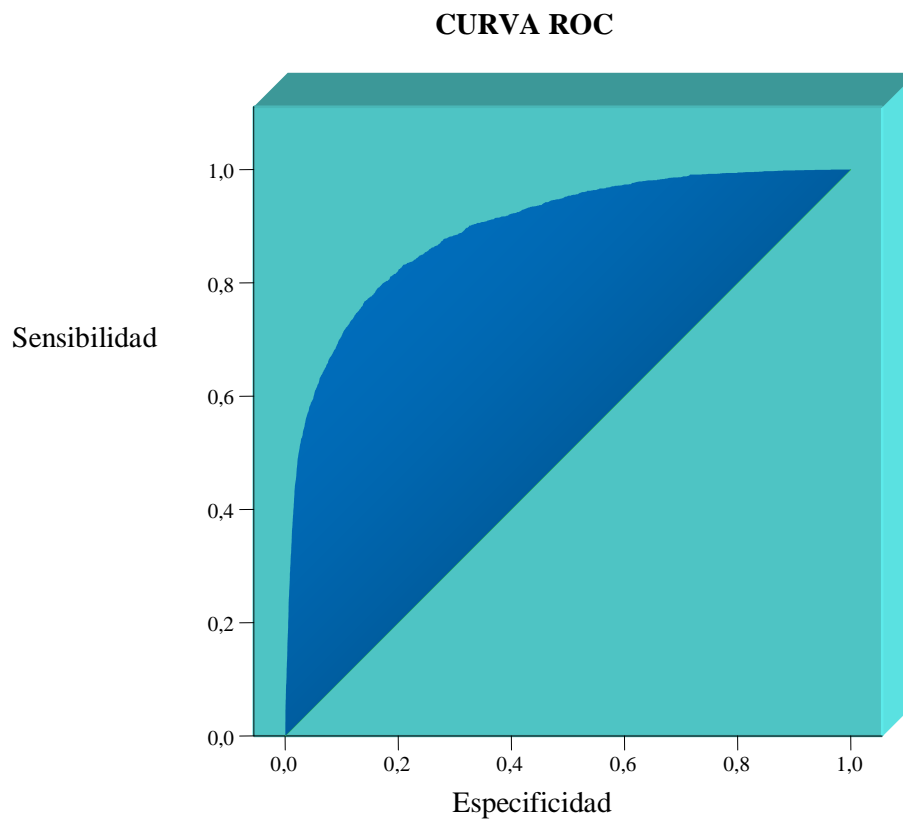


Figura 52. Área bajo la curva ROC para la génesis de ruptura cardiaca. Área = 0,855; IC. al 95%: 0,839-0,889.

PROPENSITY SCORE ANALYSIS

Dado que estamos en un estudio de cohortes, con sus posibles sesgos, se realizó un PS para evaluar el valor de la administración de la fibrinólisis, de los betabloqueantes, y de los IECA; así como el valor del sexo en el caso de la RC. El PS se realizó en dos formas:

- Mediante la evaluación de las diferencias en los distintos subgrupos o quintiles creados.
- Se realizó un nuevo análisis multivariante, considerando como variable dependiente, el desarrollo de RC.

En dicho análisis multivariante fueron incluidas todas las variables independientes detectadas en el anterior análisis multivariante (Tabla 30), y además se añadió una nueva variable, ésta nueva variable fue el PS. De este modo las OR obtenidas de las variables independientes con respecto a la variable dependiente (ruptura cardiaca), son ajustadas nuevamente por el PS.

FIBRINOLISIS

Respecto a la fibrinólisis, con el PS se confirmó que la incidencia de RC tuvo lugar en los subgrupos de pacientes que más tratamiento fibrinolítico recibieron, excepto para los subgrupos 4 y 5. En estos subgrupos, había varias diferencias atribuibles a las distintas probabilidades de recibir fibrinólisis. Los pacientes del subgrupo 4 y 5 eran más jóvenes y les fue administrada la fibrinólisis con menor retraso. Figura 53.

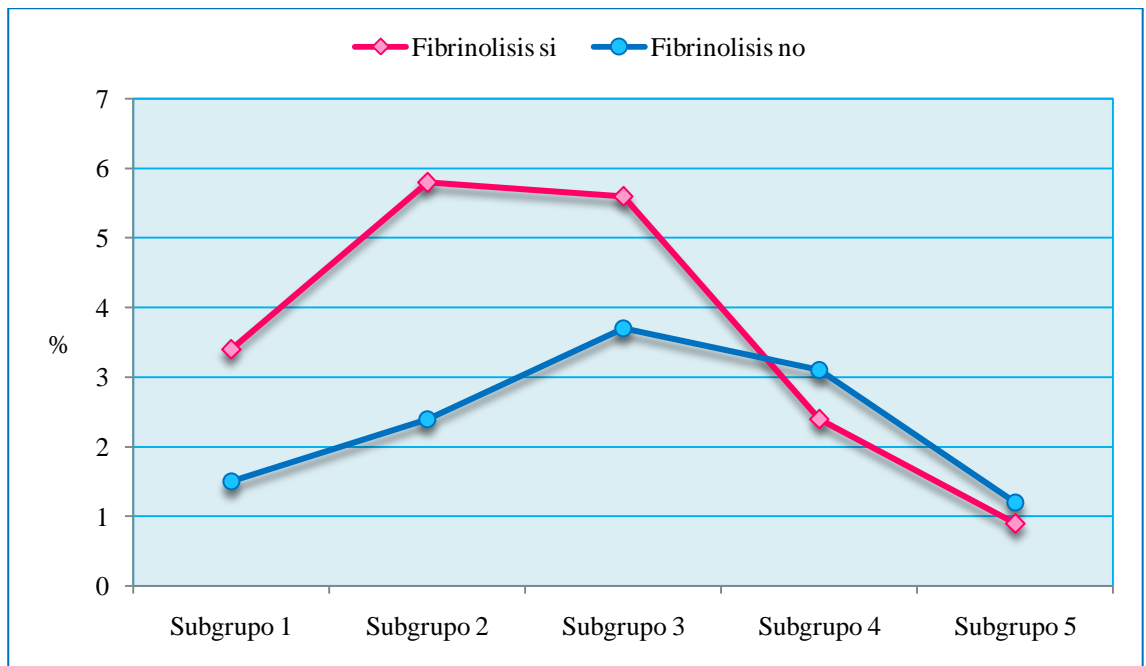


Figura 53. Comparación de RC entre pacientes que recibieron fibronólisis y no la recibieron según los grupos del PS.

Al realizar el nuevo análisis multivariante, incluyendo como nueva variable el PS, se observó que la trombolisis seguía manteniéndose asociada al desarrollo de RC con una OR ajustada de 1,432 (IC. al 95% de 1,128-1,870; $p < 0,0001$).

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA

El uso de IECA demostraba ser beneficioso. Con una baja incidencia de ruptura cardíaca en todos los subgrupos tratados. En el subgrupo 4 los pacientes presentaron una edad de 62,23 años en los pacientes tratados y 62,60 años en los pacientes no tratados. En el subgrupo 5 los pacientes presentaban una edad de 51 años para los pacientes tratados y 51,30 años para los pacientes no tratados. Sin embargo, en el subgrupo 1, la edad de los pacientes tratados era de 72 años y la de los no tratados de 71 años. Figura 54.

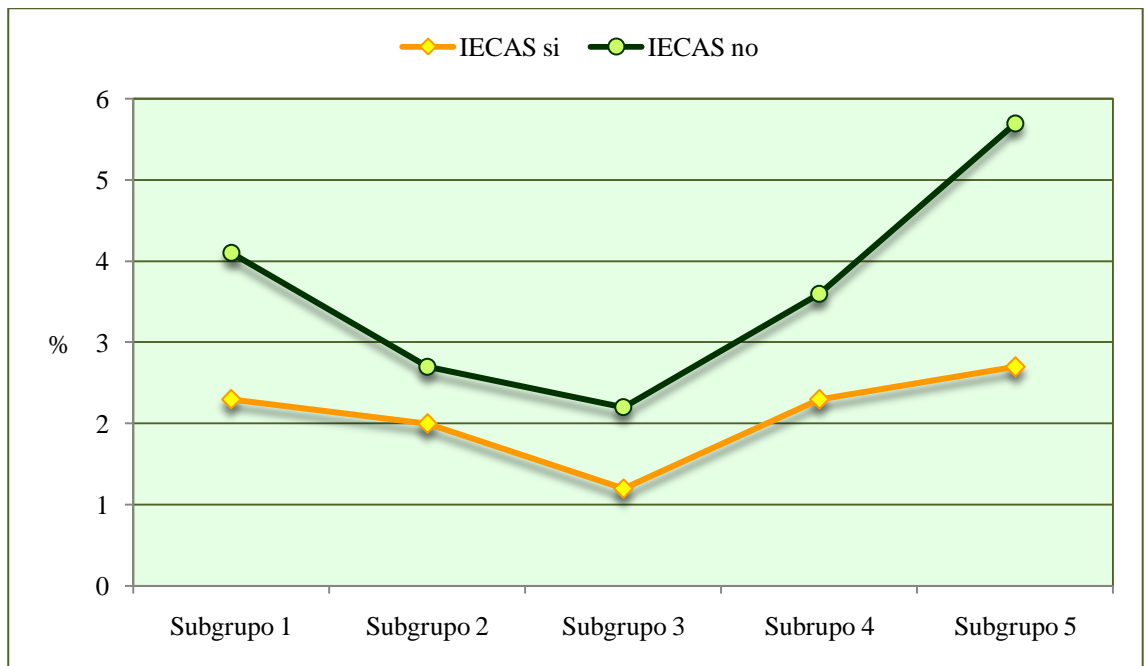


Figura 54. Comparación de RC entre pacientes que recibieron IECA y los que no lo recibieron, por PS.

Al realizar el nuevo análisis multivariante, incluyendo como nueva variable el PS, se observó que los IECA seguían manteniéndose asociada al desarrollo de RC con una OR ajustada de 0,738 (IC. al 95% de 0,701-0,811; $p < 0,0001$).

BETABLOQUEANTES

La administración de betabloqueantes orales se mostraba beneficiosa en todos los subgrupos estudiados. Aunque destacaba que su uso en los subgrupos 4 y 5 era relativamente bajo.

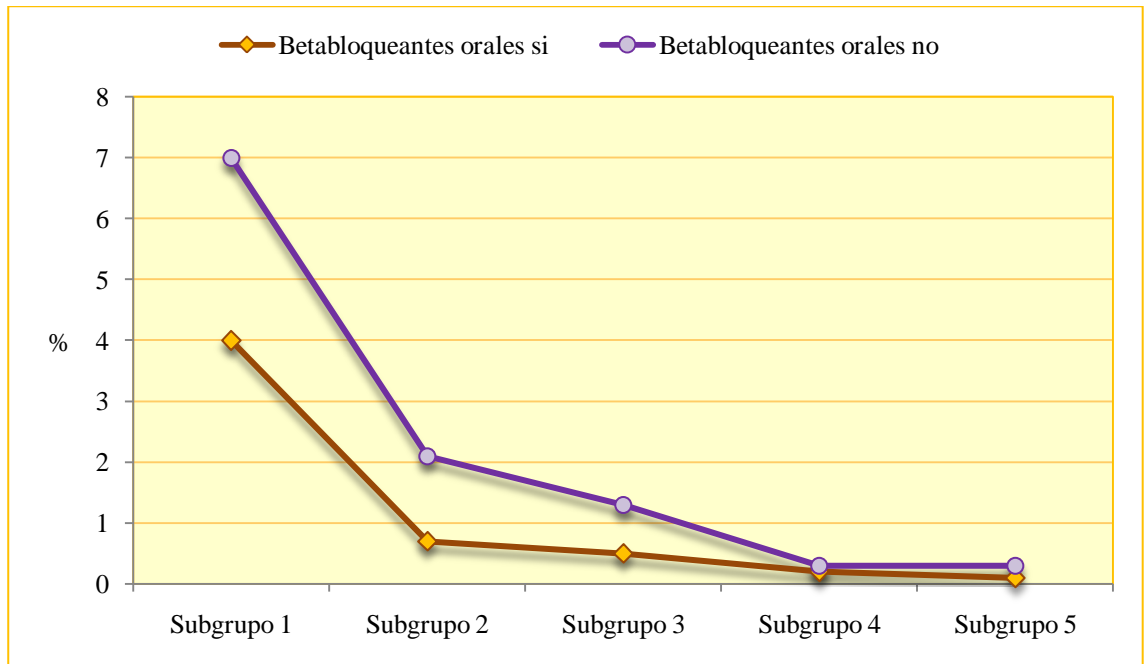


Figura 55. Comparación de RC entre pacientes que reciben betabloqueantes orales y no orales, por PS.

Al realizar el nuevo análisis multivariante, incluyendo como nueva variable el PS, se observó que los betabloqueantes seguían manteniéndose asociada al desarrollo de RC con una OR ajustada de 0,668 (IC. al 95% de 0,572-0,801; $p < 0,0001$).

SEXO

En términos de sexo, la incidencia de RC era inconfundiblemente alta entre mujeres, excepto en los subgrupos 4 y 5 (los grupos donde se incluían los pacientes más jóvenes), en los cuales la incidencia entre las mujeres era muy baja.

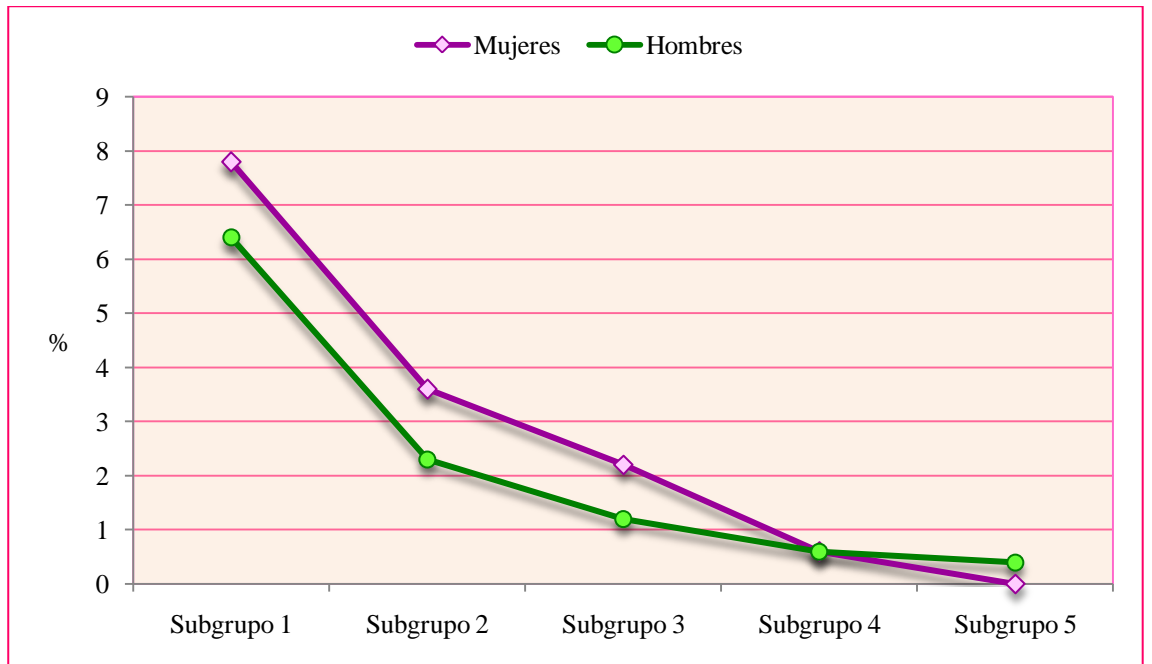


Figura 56. Comparación de RC entre mujeres y hombres, por PS.

Al realizar el nuevo análisis multivariante, incluyendo como nueva variable el PS, se observó que el sexo femenino seguía manteniéndose asociado al desarrollo de RC con una OR ajustada de 1,108 (IC. al 95% de 1,032-1,482; $p < 0,0001$).

Capítulo V



Discusión

REGISTRO ARIAM

El registro ARIAM es un elemento de gran importancia en el tratamiento y manejo en general de los pacientes coronarios ingresados en nuestras UCI / UCC. Recoge un número considerable de pacientes de hospitales de la red pública y privada de la mayoría de las comunidades autónomas españolas. Su objetivo inicial y fundamental fue el de mejorar la calidad de la asistencia, en especial, el tratar de administrar el tratamiento fibrinolítico lo más rápidamente posible, con la mayor seguridad y al mayor número posible de pacientes subsidiarios del mismo. Es un proyecto viable, no sólo por la continuidad de los hospitales participantes, sino por la sencillez de la recogida de datos. Es útil porque ha formado un lenguaje común en este tipo de pacientes (prioridades) y ha creado un modelo referencial de calidad asistencial de alto nivel. De tal modo que al ser un registro continuo ha permitido generar una de las mayores bases de datos del mundo.

Durante el tiempo que lleva dicho registro en funcionamiento se han recogido aproximadamente unos 142.000 pacientes diagnosticados de cardiopatía isquémica. La magnitud de esta cifra hace que ARIAM sólo sea comparable en volumen de pacientes a otros grandes registros como son el registro americano: “NRMI”, el registro israelí: “SPRINT” (Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial), el registro europeo alemán (60 minutos en el IAM); el registro japonés “HIJAMI” o el internacional GRACE (cooperan Europa, norte y sur América, Australia y Nueva Zelanda) (Rustige, 1997; Gottlieb, 2000; Kasanuki, 2005; Fonarow, 2009; López-Sendón, 2010). Sin duda, de todos ellos, el que más abarca en número de pacientes y posee una mayor dilatación en el tiempo es el americano, que sumados todos sus periodos (NRMI 1, 2, 3, 4 y 5) llegan a recoger actualmente a unos 2,000.000 de pacientes (Fonarow, 2009). A nivel del territorio español, existen otros registros sobre cardiopatía isquémica, sin embargo, ninguno de ellos superan en importancia ni número de pacientes incluidos al ARIAM. Destaca que el registro de tipo poblacional y carácter internacional “MONICA” (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease), incluye a cerca de 80.000 pacientes en un periodo de 5 años (1985-1990) (Tunstall-Pedoe, 1999).

De los pacientes incluidos en el registro ARIAM, en el periodo de estudio que nos lleva este trabajo (98.383 pacientes), se han seleccionado a 16.815 con el diagnóstico de IAM y que conocíamos de ellos si cumplían o no los criterios de ruptura cardiaca, bien por ruptura del tabique interventricular o por ruptura de la pared libre ventricular. Población que da solidez al

estudio, y que proporciona cifras importantes en volumen a las de otros registros clínicos que evalúan la RC por algún motivo, en el contexto del IAM, como se puede ver en la figura 57.

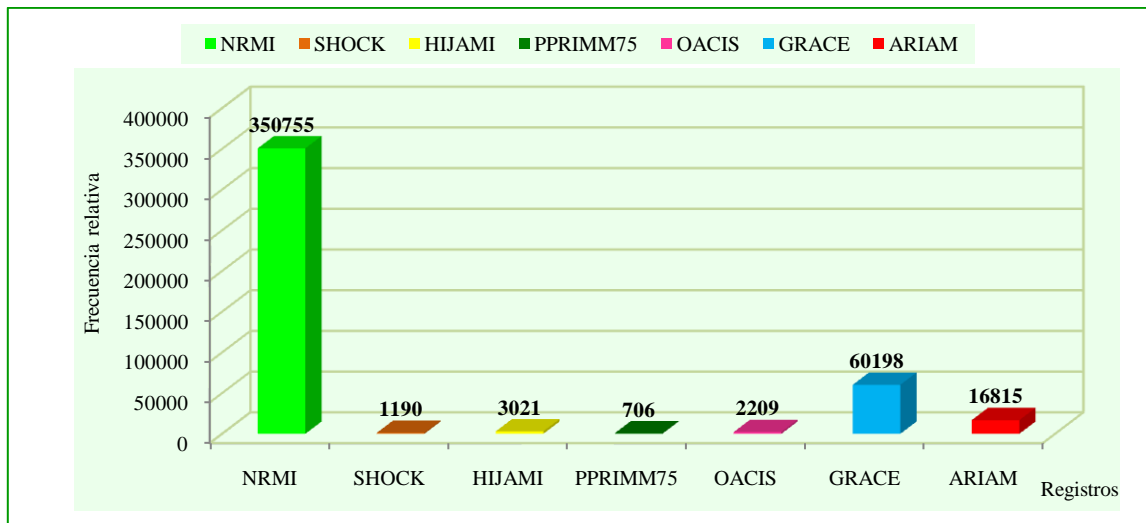


Figura 57. Número de pacientes incluidos con CI en los distintos registros donde se hace referencia a datos sobre RC, expresados en frecuencia relativa (Becker, 1996; Hochman, 2000; Nakatani, 2003; Kasanuki, 2005; Bueno, 2005; López-Sendón, 2010; Ruiz-Bailén, 2010 a).

De igual modo, ARIAM es comparable a otros registros en cantidad de pacientes con RC. En estos casos las cifras son variables según el registro que consultemos, debido a factores como la edad de los pacientes incluidos como es el caso del PPRIMM75 y en otros casos porque se incluyen las complicaciones debidas a la ruptura del músculo papilar (como un global de complicaciones mecánicas), como es el caso del NRMI y el OACIS y que nosotros no hemos estudiado en el presente manuscrito. Ver figura 58.

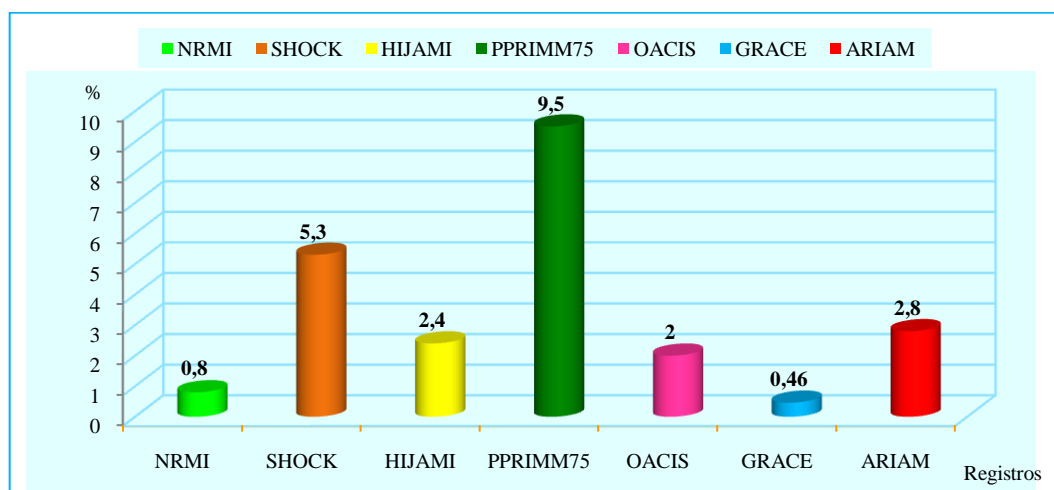


Figura 58. Muestra estudiada en los distintos registros donde se dan cifras (expresadas en porcentaje) sobre las complicaciones mecánicas (Becker, 1996; Hochman, 2000; Nakatani, 2003; Kasanuki, 2005; Bueno, 2005; López-Sendón, 2010; Ruiz-Bailén, 2010 a).

Para nosotros, como objetivo inicial no estaba el realizar ningún análisis descriptivo de la población. Dicha descripción sobre la población del ARIAM ya ha sido extensamente examinada, descrita y publicada (Saturno, 2000; López-Messa, 2001; Aguayo de Hoyos, 2001; Ruiz-Bailén, 2001, 2002, 2003, 2005, 2007, 2008, 2009 a, 2010 a; Arias Garrido, 2005). De este modo comprobamos que la población del ARIAM es bastante similar, en características epidemiológicas, factores de riesgo, tratamiento y mortalidad, a la de otros registros hospitalarios e incluso a la de los ensayos clínicos. En tabla 31, se puede objetivar las peculiaridades de dichos estudios en general en cuanto a número de pacientes incluidos, número de centros hospitalarios participantes y resultados de mortalidad en la CI.

	Año	N	Hospitales	Ámbito	A.I/IAM	Mortalidad
REGISTROS INTERNACIONALES:						
NRMI***	2004-2006	186.267	456	EEUU	IAM	8,4%
GRACE/CANRACE**	2004-2007	8.475	48	14 países	SCA	5%
Euro Heart Survey*	2000-2001	10.484	197	Internacional	SCA	Hasta un 10%
REGISTROS POBLACIONALES ESPAÑOLES:						
PRIMVAC⁺	1994-1995	2.377	17	España	IAM	13,9%/UCI
REGISTROS HOSPITALARIOS ESPAÑOLES:						
PRIAMHO II^{&}	2000 (mayo-diciembre)	6.221	58	España	IAM	16,5%/año
RICVAL^{&&}	1993-1994	1.124	8	España	IAM	16,9%/UCI
RIGA^{&&&}	1995 (febrero-julio)	778	19	España	IAM	-
DESCARTES^{&&&&}	2002 (abril-mayo)	1.877	45	España	SCASEST	7,8%/6 meses
TRIANA^{&&&&&}	2002 (abril-julio)	410	26	España	IAM	24,9%/1 mes
ARIAM^{&&&&&&}	1996-2003	14.096	129	España/Sudamérica	SCA/A.I	9%/UCI

Tabla 31. Características de distintos registros sobre CI (Cabadés, 1997^{&&}, 1999⁺; Freire, 2001^{&&&}; Arós, 2003[&]; Bardají, 2005^{&&&&&}; Bueno, 2005 a^{&&&&}; Lenderink, 2006^{*}; Ruiz Bailén, 2006^{&&&&&&}; Pride, 2009^{***}; Hutchinson-Jaffe, 2010^{**}) (A.I: Angina Inestable).

También podemos equiparar las distintas características relacionadas con los factores de riesgo en los diferentes registros tanto internacionales como nacionales, como se ve en la tabla 32.

	SPRINT	ALEMÁN	PRIMVAC	IBERICA	NRMI	ARIAM
Periodo de estudio	1981-1983	1992-1994	1994-1995	1997	1994	1996-2005
Nº pacientes	5.839	14.980	2.377	4.041	170.143	46.484
HTA	42,7%	33,5%	-	46,1%	-	49,7%
DM	23,5%	-	40,6%	17,6%	-	33,7%
Tabaco	27,6%	-	16,9%	43,4%	-	29,3%

Tabla 32. Factores de riesgo cardiovascular de los registros más importantes sobre CI (Greenland, 1991; Cabadés, 1997; Rustige, 1997; Becker, 1998, French, 2000; Fiol, 2001; Ruiz Bailén, 2008).

De igual modo, exponemos los tratamientos administrados a los pacientes en los registros, como se puede observar en la tabla 33.

	ARIAM	IBERICA	PRIMVAC	ALEMÁN	NRMI	SPRINT
AAS	92,2%	91,5%	87,0%	80,5%	80,0%	-
Heparina	67,8%	-	52,8%	-	82,3%	-
Betabloqueantes	32,0%	52,0%	17,0%	16,0%	31,8%	-
IECAS	42,8%	45,0%	26,8%	-	12,7%	-

Tabla 33. Tratamiento utilizado en los diferentes registros sobre CI (Greenland, 1991; Cabadés, 1997; Rustige, 1997; Becker, 1998, French, 2000; Fiol, 2001; Ruiz Bailén, 2008).

Los ensayos clínicos por su parte, suelen mostrar generalmente datos más favorables que los registros clínicos. Esto es debido a que los ensayos clínicos están diseñados para medir un determinado efecto. De forma habitual engloban a un amplio número de pacientes y además existe una selección de los mismos en cuanto a edad, calidad de vida previa, tiempo de

evolución del infarto, etc. No es de extrañar, por lo tanto que, las cifras de mortalidad que se manejan en dichos ensayos sean mejores habitualmente que las de los registros (en donde la información obtenida es de la situación real a nivel poblacional y/o hospitalaria y en general no se excluyen a los pacientes de alto riesgo como son los que tienen una edad avanzada, son de sexo femenino o tienen presencia de SC). De esta forma, en los ensayos clínicos se obtienen cifras de mortalidad similares entre ellos, que si revisamos el GUSTO V, el ASSENT 3 (AsseSsment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic) o el OASIS 6 (Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes) oscilan entre un 5,9%-6,5% (Topol, 2001; ASSENT-3, 2001; Yusuf, 2006). También hay que destacar que los datos que tenemos del registro ARIAM posiblemente no se acerquen totalmente a la realidad, al tratarse de un registro hospitalario. Los registros de carácter poblacional desvelan cifras muy superiores, como ocurre con el registro MONICA (Tunstall-Pedoe, 1994, 1999); que obtiene valores de mortalidad del 32%. Esto se debe a la inclusión de muertes extrahospitalarias precoces, atribuidas a la muerte súbita.

No existe ningún registro actualmente, que trate de forma específica la RC en el contexto de la CI de forma tan depurada, en cuanto a número de centros participantes, tiempo de evolución incluido, a nivel de diagnóstico y estadístico, como es el registro ARIAM (Ruiz Bailén, 2010 a). Cabe destacar que recientemente el registro GRACE, ha publicado los datos analizados mediante análisis multivariante y regresión logística de los pacientes con RC en el contexto del SCA, incluidos durante un periodo de 7 años (2000-2007) en los 117 hospitales de los 14 países participantes. Sin embargo, la rigurosidad en los criterios diagnósticos de la RC son dudosos y ya los mismos autores destacan la variabilidad en cuanto a la prevalencia de la complicación entre los diferentes hospitales participantes (López-Sendón, 2010). En el resto de registros los datos existentes suelen evaluar esta complicación de manera más indirecta. En ocasiones los datos obtenidos son similares a los que hemos analizado en el registro ARIAM, aunque en otras, al estudiar otro tipo de factores de forma específica (clínicos, etiopatogénicos, farmacológicos, etc) muestran cifras que difieren bastante del resto de registros, y en concreto, del que ocupa nuestro estudio. Con esta aclaración analizamos lo referente, sobre todo, a los factores de riesgo cardiovascular, la edad media, el sexo o los tratamientos realizados. También hay que tener en cuenta, que en algunos registros las cifras hacen referencia a las complicaciones mecánicas en global (RS, RPL y RMP), por ello los resultados pueden parecer dispares, ya que no es fácil separar lo referente a las distintas modalidades de ruptura a la hora de analizarlas. En la figura 59, se incluyen los registros donde se reflejan cifras de cada modalidad de RC. Existiendo diferencias importantes, en los datos manejados por el registro PPRIMM75, posiblemente debido a la edad de los pacientes.

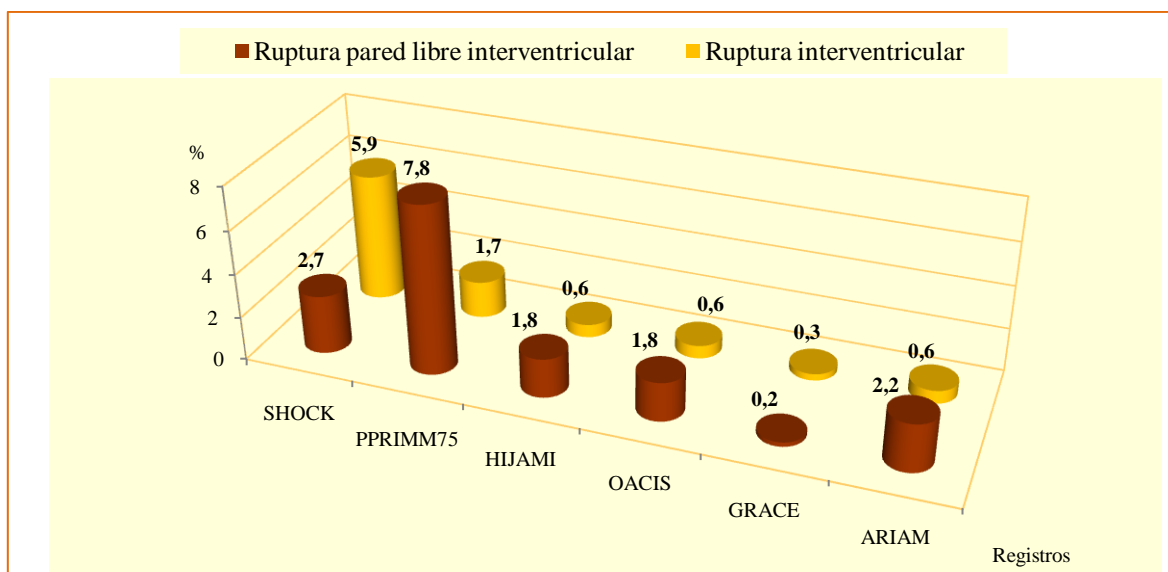


Figura 59. Comparación de los datos sobre RS y de RPL en los distintos registros, expresados en porcentaje (Slater, 2000; Menon, 2000 a; Nakatani, 2003; Kasanuki, 2005; Bueno, 2005; López-Sendón, 2010; Ruiz-Bailén, 2010 a).

En cuanto a la mortalidad, los datos quedan reflejados en la tabla 34. Destaca igualmente que hay heterogeneidad en los mismos, generalmente porque depende de cómo se hayan analizado, si en el contexto de la CI en general o en el contexto de la RC exclusivamente.

	NRMI	*SHOCK	PPRIMM75	HIJAMI	GRACE	ARIAM
RPL	-	60,7%	91%	1,4%	80%	93,4%
RTIV	-	87%	-	-	41%	65,9%
Ruptura global	0,8%	-	31%	-	58%	90,7%

Tabla 34. Datos de mortalidad de los distintos registros en pacientes con RC, expresados en porcentaje (Becker, 1996; *Slater, 2000; *Menon, 2000 a; Kasanuki, 2005; Bueno, 2005; López-Sendón, 2010; Ruiz-Bailén, 2010 a).

Sin embargo, en lo referente a la edad y el sexo, sí que hay más concordancia entre los distintos registros, con edades medias en la totalidad de todos ellos que rondan los 70 años y una clara prevalencia del sexo femenino, aproximadamente un 42%, en general. Ver las figuras 60 y 61.

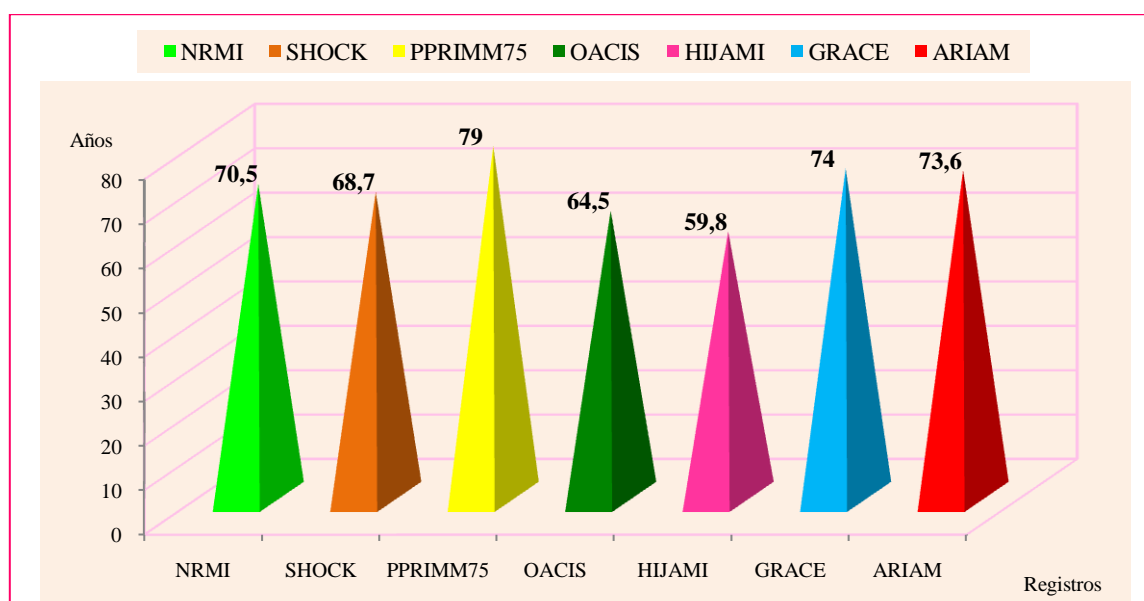


Figura 60. Datos de la edad media en años de los pacientes con RC en los registros (Becker, 1996; Hochman, 2000; Nakatani, 2003; Kasanuki, 2005; Bueno, 2005; López-Sendón, 2010; Ruiz-Bailén, 2010 a).

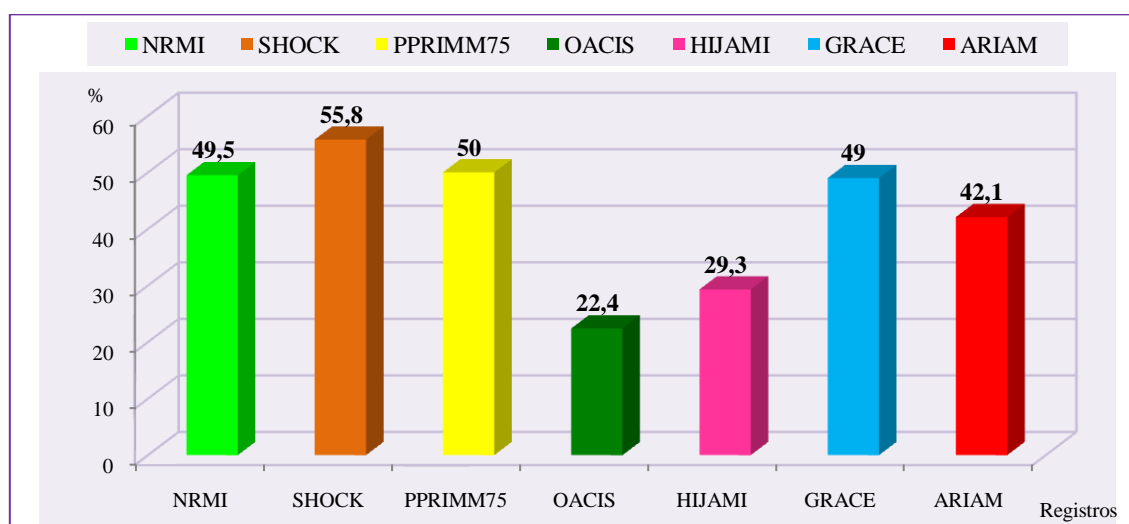


Figura 61. Sexo femenino en los registros que evalúan la RC, expresado en porcentaje (Becker, 1996; Hochman, 2000; Nakatani, 2003; Kasanuki, 2005; Bueno, 2005; López-Sendón, 2010; Ruiz-Bailén, 2010 a).

Los factores de riesgo y el tratamiento administrado son analizados en las tablas 35 y 36 sobre los registros; coincidiendo en general, con los datos obtenidos del ARIAM. Llama la

atención en comparación con los demás registros, la poca realización de coronariografías y angioplastias en nuestro estudio.

	HTA	DM	Dislipemia	Tabaco	Isquémica previa
SHOCK*	55,6%	14,8%	38,9%	52,4%	18,5%
SHOCK**	50%	17%	23%	35%	17%
PPRIMM75	52%	30,7%	-	22%	23,7%
OACIS	55,4%	36,4%	46,7%	66,3%	31,6%
HIJAMI	55%	36,5%	37,6%	53,6%	16,2%
GRACE	63%	25%	35%	47%	15%
ARIAM	52,2%	27,7%	23,7%	18,9%	28,1%

Tabla 35. Factores de riesgo cardiovascular de los distintos registros que evalúan la RC, datos expresados en porcentaje (Becker, 1996; *Slater, 2000; **Menon, 2000 a; Nakatani, 2003; Kasanuki, 2005; Bueno, 2005; López-Sendón, 2010; Ruiz-Bailén, 2010 a).

	Betabloqueantes	IECAs	Nitratos	Fibrinólisis	Angiografía / Angioplastia
NRMI	17,1%	-	92,1%	12,1%	-
SHOCK*	-	-	-	39,3%	60,8% / -
SHOCK**	-	-	-	43,6%	67,3 / 21%
PPRIMM75	36,7%	52,7%	68,7%	23,2%	39,1 / 23,2%
HIJAMI	32,2%	57,1%	61,3%	16,3%	72,1 / 58,1%
GRACE	52%	40%	-	24%	23,5 / 12,7%
ARIAM	44,6%	46,4%	44,9%	48%	9,2 / 4,9%

Tabla 36. Tratamiento recibido por los pacientes incluidos en los registros que evalúan, datos expresados en porcentaje la RC (Becker, 1996; *Slater, 2000; **Menon a, 2000; Kasanuki, 2005; Bueno, 2005; López-Sendón, 2010; Ruiz-Bailén, 2010 a).

En el presente estudio del registro ARIAM se observa que existe una incidencia de RC (RPL y RS) en el contexto del IAM del 2,80%; datos similares a los publicados en otros registros, en ensayos como el LATE o el TIMI 9 (Becker, 1995; 1999) o en series de pacientes (Figueras, 1998; Figueras, 2000). La frecuencia a lo largo del tiempo desde la primera

descripción de RC, han variado. Su incidencia ha sido más elevada, sobre todo, en la era prerperfusión y ha ido sufriendo una disminución importante con la introducción de la misma, tanto farmacológica como intervencionista, a partir de la década de los 90. Lo publicado así lo refleja a lo largo de todos estos años. Las primeras referencias de series de pacientes corresponden a la década de los 60, donde se hacía mención fundamentalmente a los datos recogidos de autopsias y/o necropsias. En el caso de la serie publicada por Spiekerman et al (1962), se les practicaba la autopsia a 30.000 personas, de las cuales 87 morían de infarto y en estas la incidencia de RC era del 24%. Maher et al (1956), encontraron una incidencia del 11,5%. London and London (1965), realizaron la necropsia de 1.001 pacientes con IAM, de los cuales el 4,70% murieron de RC. En la década de los 80 los datos publicados continuaban siendo elevados, para Reddy et al (1989) eran del 31% en las unidades coronarias. Sin embargo, a partir de los años 90 y de forma progresiva comenzaron a disminuir, coincidiendo con la reperusión miocárdica. Actualmente son oscilantes, según el registro, estudio o serie consultada. Incluso en ocasiones llegan a ser inferiores al 1% (Becker, 1995,1996, 1999; Yip, 2003; Crenshaw, 2000; Birnbaum, 2000). Aunque, las autopsias muestran una incidencia más elevada de dicha complicación. En el ensayo VALIANT (VALsartan In Acute myocrdial iNfarcTion) recientemente publicado, encontraron que un 12,4% de los 105 pacientes con IAM a los que se les practicó la autopsia habían fallecido por RC (Pouleur, 2010).

En el caso de la RPL cardíaca según el registro ARIAM es del 2,21% (Ruiz Bailén, 2010 a), coincide con los datos publicados en otros registros como el SHOCK, el HIJAMI o el OACIS y algunos autores (Slater, 2000; Tanaka, 2002; Nakatani, 2003; Kasanuki, 2005), para otros sin embargo, esas frecuencias eran mayores como es el caso de registro PPRIMM75; un 8,9%, donde los pacientes incluidos comprendían edades entre 75 y 96 años (Bueno, 2005) o el caso de Purcaro et al (1997) y de Ikeda et al (2004), un 6,56% y un 3,5% respectivamente; o muy inferiores como el caso del registro GRACE (López-Sendón, 2010); 0,2% o de autores como Gueret et al (2008) que las observaban sólo en un 0,8%.

Por su lado, la RS encontrada en nuestro estudio sobre el registro ARIAM es de un 0,59% (Ruiz Bailén, 2010 a), similares a los resultados observados en los registros PPRIMM75, HIJAMI, OACIS o GRACE (Nakatani, 2003; Kasanuki, 2005; Bueno, 2005; López-Sendón, 2010): 0,26-1,50% o por autores como Gueret et al (2008), Crenshaw et al (2000) y Birnbaum et al (2000): 0,2-0,6%. Raramente, en el caso de la RS, se obtuvieron cifras más elevadas como en el registro SHOCK donde Menon et al (2000), la observaban en un 5,9%.

En general podemos decir que, toda esa diversidad en los datos puede deberse a la falta de estudios tipo ensayo clínico y de registros hospitalarios o poblacionales que estudien en

particular la RC. La mayoría de los registros, estudios y series publicadas corresponden a subestudios o series con un número reducido de casos y en ocasiones sesgados como para sacar conclusiones certeras sobre esta patología.

Hemos de tener en cuenta que no es infrecuente que el diagnóstico de RC se base sólo en una sospecha clínica, y que la confirmación ecocardiográfica, ventriculográfica, por pruebas de imagen tipo cardiorresonancia o anatomopatológica no siempre se realiza. La consecuencia es la disparidad en los datos barajados. Se sabe que hay diferencias entre las distintas etapas de tratamiento de la CI. Parece clara la existente entre la era de la pre y de la reperfusión y dentro de la era de la reperfusión el tiempo puerta-aguja o el tiempo puerta-balón. No cabe duda, que la apertura precoz del vaso previene de la ruptura y su retraso la promueve. A nivel clínico en el caso de la RC, la rapidez con la que se desarrolla dicha complicación dificulta su diagnóstico precoz. La manifestación como muerte súbita extrahospitalaria es una realidad y una fuente numérica que habitualmente no se suele tener presente en los registros, ensayos ni demás estudios, ya que dichas muertes en este ámbito raramente se relacionan con las complicaciones mecánicas. A nivel hospitalario de igual modo, la manifestación como muerte súbita o SC de rápida evolución son también otra fuente de pacientes que suelen estar mal orientados o mal diagnosticados etiológicamente. La ausencia de protocolos de necropsias / autopsias en la práctica clínica habitual, es un agujero negro en las confirmaciones diagnósticas en nuestros días y en la actualidad sigue siendo un reto a la hora de la muerte, sobre todo, cuando el abanico de sospechas clínicas es amplio y poco claro. En la mayoría de los casos, la autopsia es la única manera de hacer un diagnóstico preciso y obtener una mejor evaluación de los mecanismos subyacentes de dichas muertes. Su no realización deja en el aire la causa de los fallecimientos quedando simplemente como muertes súbitas dentro de la CI, generalmente atribuidas a arritmias malignas. Sin embargo, los pacientes que son sometidos a necropsias tras el infarto, la frecuencia con la que se encuentra la ruptura del corazón es mayor que la que se publican en las series.

De modo que, suponemos que la diversidad de cifras que conocemos sea debida a todos estos motivos. Posiblemente estén infraestimados y la frecuencia sea superior a lo que sabemos según lo publicado.



Figura 58. Imagen cedida por el Dr. Ruiz Bailén. Proyección de eje corto donde se observa en corte de músculos papilares la ruptura del músculo papilar medial.

La incidencia real de complicaciones mecánicas no se conoce, ya que existe una gran variabilidad de cifras dependiendo de la serie consultada, del método diagnóstico utilizado (clínica, ecocardiografía, necropsia, etc), de los criterios de inclusión del estudio, registro o serie consultados y del momento a lo largo del tiempo de la realización de los mismos; con diferencias entre la era pre y de reperfusión. Por otro lado, no existen estudios diseñados exclusivamente sobre esta patología que arrojen datos aproximados consistentes, posiblemente por la complejidad en el diagnóstico tanto pre como hospitalario, y la rápida evolución a SC o muerte súbita.

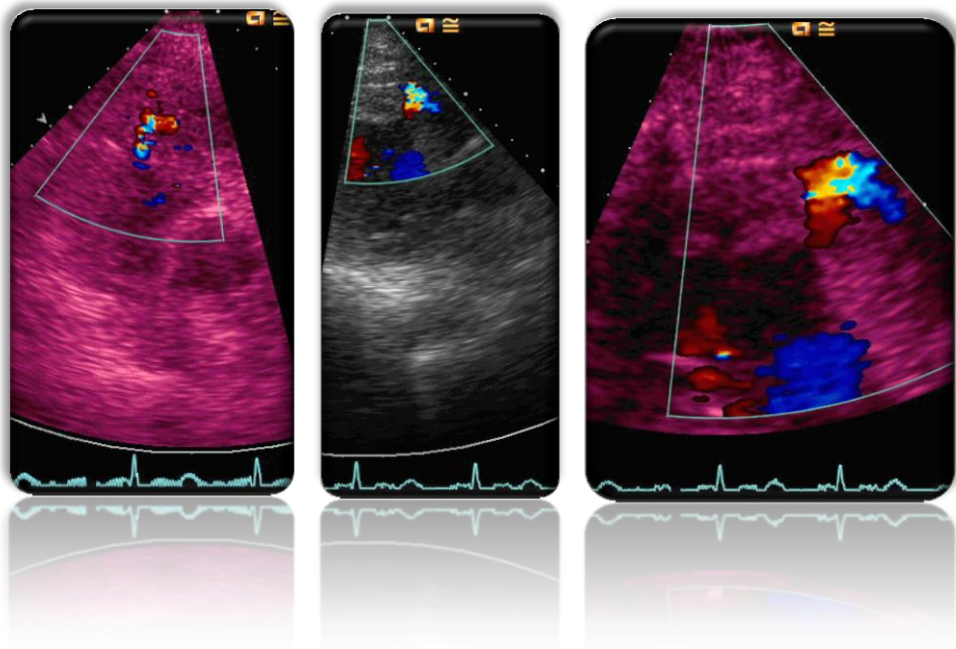


Figura 62. Imágenes cedidas por el Dr. Ruiz Bailén. Se observa con ETT por doppler color el flujo de la zona de ruptura septal. A la izquierda se ve con eje paraesternal apical dos cámaras la zona de flujo a nivel septal. En la zona central en eje corto paraesternal donde observamos la zona de disección del septo con el flujo a su través. A la derecha, tenemos el mismo eje de la figura central más ampliado.

PRECONDICIONAMIENTO CARDIACO

El miocardio de forma innata posee mecanismos adaptativos para resistir a la isquemia potencialmente letal. El preconditionamiento isquémico se refiere a la protección conferida al miocardio por episodios breves de isquemia subletal previos a la isquemia aguda grave. Existen también otros mecanismos protectores fisiológicos como son el desarrollo de vasos colaterales coronarios, la hibernación miocárdica, el aturdimiento miocárdico y el condicionamiento postisquémico. En el caso del preconditionamiento existen numerosos estudios en diversas especies animales que lo demuestran (Murry, 1986; Sumeray, 1998). Y también está documentado en humanos (Kloner, 1994). Este fenómeno es protector de otros como la lesión por reperfusión y las arritmias ventriculares en estos contextos. En general, su finalidad es la de reducir el tamaño del infarto en algún grado. Sin embargo, parece que para que esto ocurra, debe transcurrir un tiempo mínimo de isquemia como el observado en el estudio de Schulz et al (1998), donde episodios isquémicos menores a 2 minutos no reducían el tamaño del infarto, incluso cuando ocurrían varios episodios repetidos de corta duración, mientras que cuando dichos episodios duraban entre 3 y 10 minutos sí que se reducía el tamaño del infarto de forma significativa y progresiva (sin preconditionamiento se reducía el tamaño del infarto en un 17% y con preconditionamiento de 3-10 minutos de isquemia se reducían en un 9 y 2% respectivamente, según el tiempo). La protección que ejerce el preconditionamiento suele ser inmediata, pero esta modalidad tiene una vida corta y disminuye sus efectos tras 1-2 horas (Li, 1992). A las 12-24 horas existe una nueva fase de protección miocárdica, no tan poderosa como la que ocurre en la fase muy precoz pero que es prolongada en el tiempo y es lo que realmente conocemos como el preconditionamiento (Yellon, 1995).

La presencia de episodios de angor anteriores al desarrollo del infarto no son infrecuentes, y suponen un predictor pronóstico de supervivencia en los pacientes que han sufrido un IAM. Con cifras en este sentido variables, oscilando entre un 27-61%. Dichos episodios suponen una mayor preservación de la geometría ventricular y del remodelado ventricular, con un menor riesgo de formación de aneurismas ventriculares, fundamentalmente, en infartos de la cara anterior; es decir extensos. Y en definitiva, podrían prevenir directa o indirectamente la probabilidad de RC tanto a corto como a largo plazo, por evitar no sólo los fenómenos de remodelado ventricular sino también los de expansión y extensión miocárdica. El modo exacto de acción de dicho fenómeno preconditionante no está claro. Actualmente se cree que en ellos pueden estar implicadas sustancias varias como: las prostaciclina, la liberación de

adenosina, la activación de los canales de adenosíntrifosfato, la norepinefrina, ciertas proteínas relacionadas con el estrés (Anzai, 1994, 1995; Prêtre, 2000) y elementos de tipo inmunoinflamatorio como la PCR, las inmunoglobulinas, el complemento y la citoquinas como las IL o el FNT- α , liberadas secundariamente a la respuesta inflamatoria que ocurre durante los breves episodios de isquemia (Tokac, 2004).

También influye el flujo sanguíneo residual del miocardio dañado, que favorece la persistencia de células vivas en la zona subepicárdica de la zona infartada; estas células se podrían ver nutridas por dicho flujo, evitando así localmente los fenómenos expansivos y extensivos derivados de las fuerzas contráctiles del corazón sano y protegiendo de la isquemia al territorio frontera en riesgo (Anzai, 1994, 1995; Prêtre, 2000).

Dichos eventos isquémicos que preceden al infarto además favorecen la formación de circulación colateral miocárdica, que es otro parámetro que se cree puede estar implicado. La circulación colateral coronaria ocurre a nivel cardiaco como una forma de adaptación a la isquemia. Funcionan como puentes en las estenosis severas conectando zonas donde la circulación por la coronaria epicárdica correspondiente a dicha zona no puede irrigar su territorio, con zonas de mejor circulación. Son por lo tanto, una alternativa de suplencia sanguínea de un miocardio en riesgo por oclusión de la arteria epicárdica ayudando a preservar la función miocárdica en el seno de la oclusión crónica total (Werner, 2001). Los mecanismos por los que la isquemia induce la formación de vasos colaterales, son desconocidos. Se cree que están implicados células mitógenas de endotelio y de músculo liso (Fujita, 1996). Las colaterales, parece que influyen en distinto grado en la suplencia y flujo TIMI de la circulación coronaria, favoreciendo la existencia de estenosis oclusivas críticas de los vasos epicárdicos; evidenciándose de forma gráfica cuando a estos pacientes se les practica la angiografía del árbol coronario. Pero a su vez, ejercen un rol protector del daño miocárdico cuando la oclusión es total y en definitiva el infarto tiene lugar. Se cree que estos neovasos se pueden ver afectados tanto por el aumento de presiones ventriculares telediastólicas como por el descenso de presiones sistémicas, reduciendo o cerrando el diámetro de las colaterales más pequeñas; de este modo queda la duda de si realmente las colaterales ejercen una función suplente, ya que al estar implicados parámetros hemodinámicos en su capacidad de respuesta puede que en las situaciones de shock su función originaria no sea efectiva (Anzai, 1994, 1995; Prêtre, 2000). También se ha observado que después de la oclusión coronaria, el flujo proporcionado por los vasos colaterales puede ser adecuado para satisfacer las necesidades del miocardio en reposo, sin embargo, no suele ser suficiente para suplir las necesidades durante el ejercicio e incluso puede no prevenir la isquemia durante la oclusión. En un estudio realizado por Pohl et al (2001), sobre 450 pacientes con oclusión de algún vaso coronario y que fueron sometidos a ICP se

midieron el flujo de las colaterales y se vio que el 67% no tenía flujo suficiente para prevenir la isquemia miocárdica durante la oclusión. Hasta ahora se creía que las colaterales angiográficamente visibles en los humanos tenían un efecto beneficioso sobre el tamaño del infarto, la formación de aneurismas ventriculares y la viabilidad y función ventricular tras el infarto, como hemos comentado. Sin embargo, recientemente en el OAT (**O**cluded **A**rtery **T**rial) se ha visto que aunque las colaterales parecen asociarse a una disminución de la muerte ($p = 0,009$), IC grado III-IV ($p < 0,0001$) o ambos ($p = 0,0002$), no se asocian con menor riesgo de reinfarcto ni tampoco aseguran que la no revascularización o la revascularización tardía sea suplida por las mismas (Steg, 2010). Es decir, que a pesar de la existencia de dichos vasos neoformados la recanalización precoz e incluso tardía salva más miocardio que la presencia de colaterales.

Los vasos colaterales tienen una actividad vasoconstrictora precoz cuando son de paredes finas y están casi desprovistas de músculo liso, y otra tardía cuando están más desarrollados y tienen una muscular media gruesa. La relajación endotelio-dependiente está reducida precozmente después del desarrollo de las colaterales y puede necesitar hasta varios meses para convertirse en normal, esto supone la tendencia al vasoespasmo precoz tras la formación de los vasos. Mientras que la liberación del ON y la activación de los receptores beta adrenérgicos, existentes en la vasculatura colateral, pueden ser los responsables de la vasodilatación de las colaterales coronarias (Kinn, 1996; Frank, 1996). A nivel ecocardiográfico, se ha observado una pobre correlación entre la presencia de colaterales existentes angiográficamente y la preservación de la motilidad segmentaria. El segmento cardiaco correspondiente a la localización de dichos vasos neoformados, en pacientes con oclusión crónica de las arterias epicárdicas, a nivel ecocardiográfico (con contraste) pueden reflejar el estado de la perfusión microvascular cardiaca (Vernon, 1996). Esto contrasta con lo ocurrido a nivel clínico, donde las colaterales parece que reducen el tamaño del infarto, preservan mejor la FEVI postinfarto, reduce el riesgo de RC y previene la formación de dilataciones aneurismáticas (Nicolau, 1997; Lee, 2000).

Por tanto en función de lo que hemos dicho, puede ser que en contra de lo que siempre se ha creído las colaterales no sean funcionalmente tan efectivas y que realmente no siempre preconditionen tanto al miocardio como inicialmente se pensaba.

En general, se puede decir que la ausencia de isquemia previa al infarto se relaciona de forma inversa con la mortalidad en el caso de la RC. Hecho que hemos observado en la valoración de los parámetros de nuestro estudio univariante y que tras el análisis multivariante se observa como un factor independiente protector de la RC, es decir, se rompen menos los pacientes que han presentado cuadros isquémicos previos. Nosotros encontramos que la

isquemia puede preconditionar al miocardio en riesgo y evitar en algún grado el peligro de RC en el contexto del IAM. Esto coincide con lo observado por autores como Gürlek et al (2000), que estudiaron a 600 pacientes con infarto, los dividieron en dos grupos (los que sufrieron angina un mes antes y los que no) encontrando más rupturas en los pacientes que no tenían angina previa de forma no significativa (6,2% vs 3,2%). Anzai et al (1994), observaron que la presencia de cuadros anginosos previos al infarto se asociaban a una menor incidencia de RC (1% vs 17%, $p = 0,0001$). En el TIMI 9B, observaron que los pacientes que presentaron angina preinfarto al menos 24 horas antes reducían los eventos cardiacos graves como la mortalidad, la recurrencia del infarto, la IC o el SC (17%; $p = 0,03$) (Kloner, 1998). Kobayashi et al (1998), reclutaron a 2.264 pacientes con IAM y los dividieron en 2 grupos, según hubieran presentado angina previa al infarto o no; encontraron que la mortalidad hospitalaria era menor en el grupo de los pacientes con angina previa (6,9% vs 11,4%; $p < 0,01$) y que las muertes debidas a RC eran menos frecuentes en los pacientes con angina previa (1,4% vs 5,0%; $p < 0,01$).

En definitiva, los episodios de isquemia miocárdica previos al infarto, suponen un factor de protección de la ruptura por fenómenos no totalmente dilucidados, pero en los que se ven implicados fundamentalmente fenómenos inflamatorios y locales inherentes al infarto pero sobre todo el preconditionamiento cardiaco y la formación de colaterales.

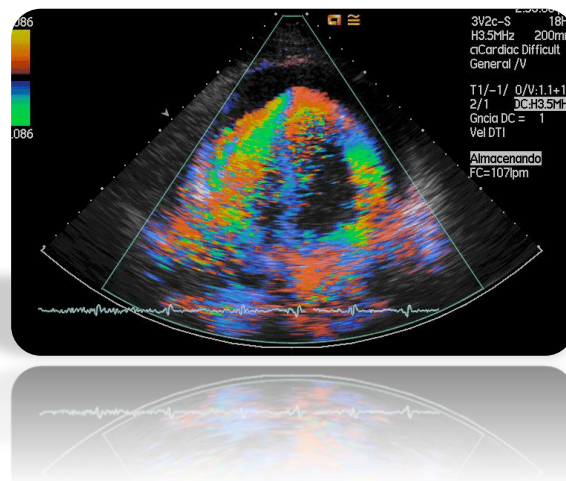


Figura 63. ETT con dopler tisular color. En eje paraesternal apical cuatro cámaras se observa derrame pericárdico secundario a ruptura cardiaca. Imagen reproducida con el permiso del Dr. Ruiz Bailén.

INSUFICIENCIA CARDIACA. SHOCK CARDIOGÉNICO

La insuficiencia cardiaca puede ser definida como una incapacidad del corazón para proporcionar la fuerza oportuna para expulsar la sangre y mantener la perfusión y los requerimientos necesarios de oxigenación para los tejidos, manteniendo al mismo tiempo las presiones de llenado normal. Produce alteraciones sistólicas, diastólicas y de remodelado. En la disfunción sistólica se altera la contractilidad cardiaca; en la disfunción diastólica se produce un llenado cardiaco anómalo y cuando tiene lugar el remodelado este es patológico con cambios en el volumen cardiaco, masa cardiaca y geometría del corazón. La insuficiencia cardiaca sistólica (ICS) se caracteriza por anomalías en la función sistólica (generalmente asocia disminución de la FEVI) generalmente por dilatación de la cámara cardiaca y remodelado excéntrico. La insuficiencia cardiaca diastólica (ICD) se caracteriza por volúmenes VI normales, remodelado concéntrico, capacidad sistólica VI normal y anomalías en la función de llenado ventricular (Aurigemma, 2004; Aurigemma, 2006). El remodelado que asocian afecta al VI y la AI, así como a los cardiomiocitos y a la matriz extracelular.

Los cardiomiocitos y la matriz extracelular requieren una mención especial en la IC. En la ICD los cardiomiocitos presentan un incremento del diámetro con o sin pequeñas variaciones en su longitud, correspondiendo a un incremento del grosor de la pared sin cambios en el volumen VI. En la ICS los cardiomiocitos están elongados con pequeñas alteraciones en el diámetro de la cámara, correspondiendo a un incremento en el volumen VI con pocos cambios en el grosor de la pared VI. En la ICD hay un aumento en la cantidad de colágeno con un incremento en los componentes de la matriz extracelular (Borbély, 2005; Aurigemma, 2006; van Heerebeek, 2006). Según Martos et al (2007), hay también evidencia serológica de un proceso de actividad fibrótica en el miocardio de los pacientes con ICD. En la ICS hay una degradación y disrupción de las fibrillas colágenas, al menos precozmente. En la etapa final de la ICS, se produce fibrosis por cicatrices isquémicas regionales que se traduce en un incremento en la fibrillas colágenas de la matriz extracelular (Borbély, 2005; Aurigemma, 2006; van Heerebeek, 2006).

Parece claro que la CI es uno de los motivos más habituales de IC. Con la evolución y debido a la persistencia de la isquemia, la distensibilidad falla estrepitosamente. Esto se podría explicar por la discrepancia entre las fuerzas existentes entre un miocardio normal junto con

regiones lesionadas con motilidad reducida o sin motilidad y los efectos metabólicos tisulares ocurridos de forma local. Este desbalance es transitorio. Tras una isquemia mantenida de 30-60 minutos ocurre el descenso de la distensibilidad diastólica (Varma, 2000; Varma, 2001). Con la reperfusión puede continuar, a pesar de haber restablecido el flujo tras el infarto. Durante la reperfusión, la disfunción diastólica del VI debido a la rigidez está incrementada. Con el tiempo, esta disfunción suele mejorar posiblemente por un fenómeno de aturdimiento diastólico postisquemia. Es importante el reconocimiento de este fenómeno ya que la reducción de la postcarga o la elevación de PCP tras el tratamiento de reperfusión en el IAM pueden reflejar un incremento en la rigidez del VI más que una reducción en la función contráctil (McKenney, 1994).

La disfunción cardíaca progresa a IC por mecanismos complejos imbricados entre ellos. El remodelado cardíaco suele formar parte de su curso clínico. Se define como una expresión genómica con consecuencias a nivel molecular, celular y cambios intersticiales; clínicamente se manifiesta con cambios en el tamaño, forma y función del corazón. Está influenciado por cargas hemodinámicas, actividades neurohormonales y otros factores poco estudiados aún. En general, el miocito es la principal célula cardíaca implicada en el proceso de remodelado. Otros elementos incluidos son el intersticio, los fibroblastos, el colágeno y la vasculatura coronaria; todos ellos están envueltos en los episodios de isquemia, necrosis celular y apoptosis (Cohn, 2000). En el proceso de remodelado frecuentemente ocurre un incremento en la masa miocárdica. El corazón ante estímulos responde bien incrementando su masa miocárdica o disminuyendo (atrofia) dicha masa con un rango dinámico al menos del 100% debido a la teoría de la plasticidad (Hill, 2008). El remodelado normal ocurre en respuesta a estímulos fisiológicos normales (embarazo, ejercicio). El remodelado patológico puede ocurrir por sobrecarga de presión, por sobrecarga de volumen o por un estímulo lesivo cardíaco como la isquemia miocárdica. De forma que los modelos de remodelado corresponderían según el tipo de remodelado como concéntrico, excéntrico o una mezcla de ambos como es el caso del IAM (Opie, 2006; Hill, 2008).

Los cardiomiocitos están terminalmente diferenciados y desarrollan la tensión de acortamiento. La matriz extracelular se encarga de distribuir la fuerza ejercida por los miocitos a través del colágeno tipo I y tipo III por las paredes ventriculares y evitar deformaciones de los sarcómeros. Durante el IAM tiene lugar la migración de macrófagos, monocitos y neutrófilos desde el interior de la zona infartada, esto inicia la señal intracelular y produce una activación neurohormonal desencadenando una respuesta inflamatoria local. Los cambios ocurridos en la microcirculación son determinados primariamente por la magnitud de pérdida de miocitos, la estimulación del sistema nervioso simpático y del sistema renina angiotensina aldosterona. Se puede ver modulada la severidad en función de nuevos eventos, activaciones neuroendocrinas, genotipos o tratamientos (Cohn, 2000).

En el infarto, el remodelado ocurre en varias etapas, tiene un comienzo rápido (primeras 72 horas del infarto) y continua progresando en una fase tardía (más allá de 72 horas). La fase precoz implica la expansión de la zona del infarto, el cual termina rápidamente en la RC o la formación de aneurisma ventricular (que a su vez también tiene riesgo de RC). El remodelado tardío implica de manera global al VI y se asocia a dilatación de la cámara, distorsión de su morfología e hipertrofia mural en un fenómeno tiempo dependiente. Este aumento de grosor ventricular aumenta la fuerza contráctil progresivamente llevando a una dilatación, alteración de la fuerza en la zona fibrótica y limítrofe y deteriorando finalmente la contractilidad cardiaca global (Sutton, 2000).

Los cambios funcionales asociados a la remodelación van dirigidos a la reparación del área de necrosis y a la formación de la escara, por lo tanto dichos cambios pueden ser considerados fisiológicos y de forma inicial como beneficiosos ya que van orientados a la regeneración celular de la pared ventricular para mantener la función cardiaca, sin embargo, se hace a costa de un incremento de los volúmenes (fundamentalmente telesistólicos y telediastólicos) del VI. La magnitud de estos cambios se relaciona con el tamaño del infarto. A nivel macroscópico el corazón remodelado cambia de morfología. Existen cambios geométricos, haciéndose menos elíptico y más esférico. Cambia la masa ventricular, la composición y el volumen. A nivel microscópico (celular y molecular) ocurre hipertrofia de los miocitos, necrosis, apoptosis, fibrosis, incremento de las fibrillas colágeno y proliferación de los fibroblastos. La liberación local de AT-II y su circulación actúa de un segundo mensajero y altera la expresión génica (Cohn, 2000; Ning, 2000). En la tabla 37, se puede ver resumido algunos de los cambios ocurridos a nivel fisiopatológico como respuesta a la agresión isquémica.

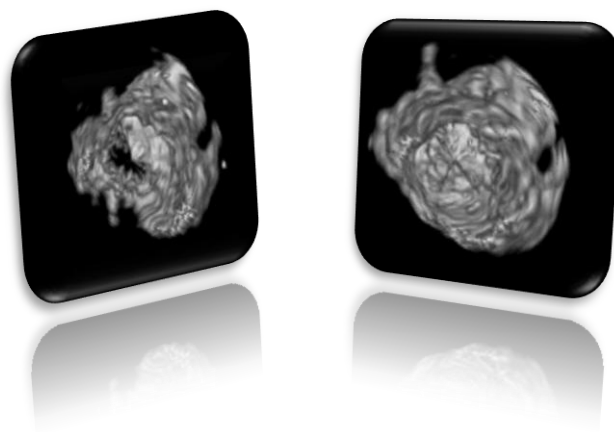


Figura 64. Imagen tridimensional de válvula mitral, tanto en sístole como en diástole, se observa el orificio valvular. Imagen cedida por el Dr. Ruiz Bailén.

CAMBIOS FISIOPATOLÓGICOS EN RESPUESTA A LA ISQUEMIA
<p>Disfunción sistólica y diastólica inmediata:</p> <ul style="list-style-type: none"> Reversible espontáneamente: Aturdimiento miocárdico Reversible al restaurar el flujo: Hibernación miocárdica Irreversible: Necrosis / Apoptosis <p>Formación de radicales libres:</p> <ul style="list-style-type: none"> Produce daño miocárdico sobre todo durante la reperfusión Produce estrés oxidativo, liberando citoquinas como los TNF <p>Incremento de activación neurohormonal:</p> <ul style="list-style-type: none"> Activa el sistema adrenérgico precoz, libera norepinefrina Perpetúa la activación de los sistemas neurohormonales Incrementa en el plasma los niveles de norepinefrina

Tabla 37. Cambios fisiopatológicos en respuesta a la isquemia.

En la fase precoz, la expansión del infarto resulta de la degradación del colágeno intercelular por proteasas séricas y la activación de las MMP liberadas por los neutrófilos existentes en la zona infartada (Cleutjens, 1995). La expansión ocurre a las pocas horas de la lesión, dando como resultado un adelgazamiento de la pared ventricular y su dilatación, conllevando un aumento del estrés parietal sistólico y diastólico. El incremento del estrés parietal, es un poderoso estímulo para la hipertrofia mediada por mecanorreceptores y transmitidas a señales intracelulares, particularmente vía AT-II, iniciando así la síntesis de unidades contráctiles. La respuesta adaptativa tiene lugar para preservar la función cardíaca, pero afecta a los territorios alejados de la zona del infarto. La expansión conlleva la deformación de la zona frontera y de los territorios remotos, alterando la contractilidad. La alteración de la circulación supone un estímulo al sistema adrenérgico, que libera sus catecolaminas, activa el sistema renina angiotensina aldosterona y estimula la producción de péptido atrial natriurético y de BNP. El aumento de la fracción de acortamiento y el aumento del tamaño cardíaco por el estímulo simpático producen una hipercinesia del tejido no infartado y compensación circulatoria temporal, mientras que los péptidos natriuréticos reducen el volumen intravascular y las resistencias sistémicas, normalizando el llenado ventricular y mejorando la función de bomba (Sutton, 2000).

En la fase tardía, el remodelado se basa en la hipertrofia de los miocitos y las deformaciones de la arquitectura ventricular para distribuir el incremento del estrés parietal más

uniformemente por la matriz extracelular a través de la escara colágena, estabilizar las fuerzas y preservar de nuevas deformidades (Sutton, 2000).

Esta estudiado de forma amplia en modelos animales el proceso de remodelado después del infarto, usando fundamentalmente inhibidores de las MMP genéticamente modificados. Rhode et al (1999), observaron en modelos murinos que la inhibición del amplio espectro de la matriz de las MMP disminuía de forma precoz la dilatación del VI. Heymans et al (1999), usando igualmente modelos experimentales animales, llegaron a la conclusión de que la MMP-9 participaba en la coordinación del proceso de remodelado miocárdico tras la isquemia y que cuando esta MMP estaba disminuida descendía la probabilidad de RC. Matsumura et al (2005), sugirieron en su estudio que la inhibición de la actividad de la MMP-2 mejoraba la supervivencia tras el IAM por prevenir la RC y retrasar el remodelado postinfarto por la reducción de la infiltración de macrófagos. En particular, fragmentos de fibronectina y laminina generados por la MMP-2 parecen ser críticos en la promoción del acúmulo de macrófagos en el IAM. Además, la sobreexpresión adenoviral del TIMP-1 (Tejido Inhibidor de las Metaloproteinasas) después del infarto retrasa la curación del infarto y protege completamente contra la RC (Heymans, 1999). En general, estos cambios que afectan de forma directa a la matriz extracelular miocárdica y que conlleva como hemos visto una disminución del colágeno; se traduce, no sólo en el caso extremo de la RC sino también en un deterioro de la función sistólica y diastólica y en definitiva a la progresión de IC en los corazones humanos (Kim, 2000).

A nivel clínico también tiene documentación amplia. En el GISSI-3 se mide la frecuencia con la que ocurre remodelado mediante ecocardiografía. Se estudiaron a 614 pacientes con un tamaño de infarto relativamente pequeño (26%). Se midió el volumen telediastólico (VTD) como marcador de remodelado y en los resultados se observaron que entre las 24-48 horas del inicio de los síntomas hasta el alta hospitalaria, el VTD cayó en un 26%, permanecía estable en el 23%, se incrementaba moderadamente en el 32% y se incrementaba más de un 20% en un 19% (remodelado severo precoz). Tras la salida del hospital y los 6 meses tras el IAM, el VTD cayó en un 31%, quedaba estable en el 25%, se incrementaba moderadamente en el 28% y aumentaba más del 20% en un 16% (remodelado severo tardío). Es decir, este remodelado tardío tras el infarto se asociaba con un deterioro global progresivo de la función VI y mayores anomalías de contractilidad de la pared (Giannuzzi, 2001).

La necrosis de los miocitos supone el detonante de una cascada de señales bioquímicas intracelulares que son las que inician y modulan los cambios regenerativos, los cuales incluyen dilatación, hipertrofia y la formación de una discreta escara colágena. El proceso de remodelado puede durar semanas o meses hasta que las fuerzas de distensión se contrabalancean con la resistencia a la tracción de dicha escara. Este balance está determinado por el tamaño,

localización, extensión del infarto, extensión del aturdimiento cardiaco, permeabilidad del vaso implicado, el uso de trombolíticos y factores cardiacos locales (Popović, 1996; Antoni, 2010). En un subestudio del GISSI-3, se sugería que los cambios electrocardiográficos que podían predecir el remodelado ventricular estaban relacionados con la onda T, de modo que la falta de resolución de la onda T negativa o la aparición tardía de nuevas ondas T negativas parecía que se asociaban con una menor recuperación de las alteraciones de la motilidad de pared y un mayor deterioro de la función ventricular (Bosimini, 2000). Antoni et al (2010), también observaron que la disfunción diastólica era un predictor independiente de evolución a IC por remodelado ventricular patológico, en su estudio realizado sobre 341 pacientes con IAM seguidos durante un año y a los que se les realizó ETT y se evaluó el pico sistólico longitudinal global con strain. La deceleración ≤ 140 ms identificaba aceptablemente el riesgo que tenían los pacientes de evolucionar a IC congestiva y muerte. En un metaanálisis (MeRGE-AMI: Meta-Analysis Research Group in Echocardiography Acute Myocardial Infarction) (MeRGE, 2008) de 12 ensayos clínicos prospectivos postinfarto (3.739 pacientes) mostraba que la presencia de un modelo de llenado restrictivo tras el IAM era un gran predictor de mortalidad.

El colágeno en estos procesos tiene un papel clave con su síntesis y degradación. El miocardio está formado por miocitos y está soportado por una red de tejido conectivo compuesto en gran parte de fibrillas de colágeno. El colágeno se forma en los fibroblastos intersticiales y se degrada por enzimas locales llamadas colagenasas como la matriz MMP. El significado de la síntesis y degradación del colágeno en el remodelado cardiaco y en definitiva, en la IC, tiene una serie de consideraciones. La triple hélice que forma la estructura colágena la hace resistente a la degradación proteolítica, excepto por las MMP, que se secretan en el interior de la matriz extracelular en forma latente (como proenzima). La activación de estas requiere la escisión proteolítica de su secuencia propeptídica, que es propia de cada especie (Mann, 1998). La degradación del colágeno comienza a las 3 horas del infarto y es inducida por las proteasas séricas como la plasmina y la relajación del MMP-8 por parte de los neutrófilos (Cleutjens, 1995). La digestión inicial del colágeno intercelular en la zona afecta es la responsable del retraso en las funciones de los miofilamentos necróticos causando la expansión del infarto (Olivetti, 1990). La actividad colagenolítica esta demarcada a las regiones que sufren lesión por inhibidores tisulares de las MMP. Estas son partículas de bajo peso molecular que neutralizan la degradación colágena (Mann, 1998). Estas sustancias están inducidas por la zona infartada a las 6 horas, llegando su pico al 2º día y retornando a la normalidad a los 14 días (Cleutjens, 1995). Su síntesis esta modulada por los niveles de MMP, para evitar de forma fisiológica que las MMP destruyan la matriz colágena, su aumento supone un desequilibrio entre MMP y estas sustancias.

Otro mecanismo que entra en juego es la apoptosis. Al parecer el aumento de la apoptosis contribuye a la disminución de los miocitos y a una progresiva disfunción VI en la IC crónica (Sharov, 1996). La importancia de este tipo de muerte celular en el remodelado cardiaco humano no está totalmente esclarecida. En las muestras de miocardio humano de pacientes con trasplante cardiaco, la apoptosis estaba incrementada (Olivetti, 1990). En modelos animales, el incremento de la apoptosis se asocia con mala respuesta a la sobrecarga de presión (Teiger, 1996). Y la inhibición de este proceso en los animales era beneficiosa (Foo, 2005). También estos procesos han sido observados en estudios experimentales animales postinfarto (Diwan, 2007; Whelan, 2007).

La liberación de AT-II tanto local como sistémica puede participar en el proceso de remodelado. A nivel local la zona dañada incrementa la liberación de AT-II desde los miocitos cardiacos. En el tejido cardiaco humano infartado dicha enzima está elevada en zona limitante del área necrótica (Hokimoto, 1996). Pero independientemente de la liberación local o sistémica, la AT-II promueve el remodelado cardiaco. El receptor de la AT-I se ha identificado en los fibroblastos y miocitos humanos y en corazones isquémicos (Hafizi, 1998; Matsusaka, 1999). Estos fibroblastos responden a la AT-II a través del receptor de la AT-I mediando en la síntesis de colágeno (Kawano, 2000). También actúa vía receptor de AT-I, la AT-II incrementa la síntesis proteica e induce hipertrofia en los miocitos cardiacos. En un estudio animal se evaluó el remodelado después del IAM en varios tipos de ratones con y sin el receptor de AT-1A. A las cuatro semanas tras el IAM existía un marcado remodelado, una dilatación VI, disfunción ventricular y fibrosis en los animales que no tenían dicho receptor (Harada, 1999). La aldosterona por su parte se encuentra incrementada por la AT-II, pudiendo participar en el remodelado. Los corazones contienen receptores mineralcorticoides y extractos de aldosterona tras el infarto, contribuyendo al remodelado postinfarto (Hayashi, 2001) y el hiperaldosteronismo secundario visto en la IC puede contribuir a la hipertrofia y a la fibrosis cardiaca (Lijnen, 2000).

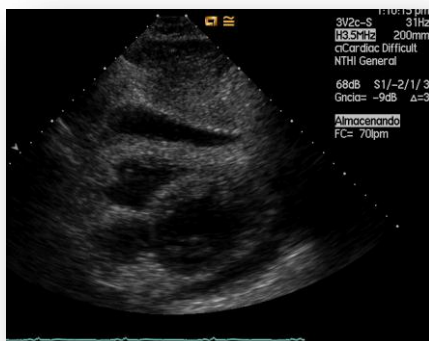


Figura 65. Ruptura apical con zona de hematoma a nivel de la zona rota, se observa derrame pericárdico. Se trata de una imagen de ETT subcostal. Cedida por el Dr. Ruiz Bailén.

Por tanto, tanto la disfunción sistólica como diastólica ocurridas en el SCA, y sobre todo el remodelado patológico secundario que tiene lugar tras la isquemia, predisponen al corazón para la ruptura. Los cambios sufridos a nivel de la matriz colágena hacen las paredes cardiacas más débiles y propensas a la ruptura. A esto se le une los defectos en la contractilidad y distensión de las cámaras del corazón, quedando zonas sometidas a grandes tensiones y otras poco servibles; las zonas de cizallamiento son los lugares perfectos para la formación de aneurismas / pseudoaneurismas y por tanto una mayor predisposición para la RC.

Sabemos que la principal complicación tras el IAM por su importancia pronóstica y por su frecuencia es la disfunción sistólica del VI, que puede producir desde signos leves-moderados de IC hasta SC (desde Killip 2 a Killip 4) como la expresión clínica más grave de la insuficiencia ventricular izquierda, y se asocia a un daño extenso de tipo necrótico en el miocardio del VI mayor del 40% (TRACE, 1994). Para el registro SHOCK la insuficiencia ventricular izquierda acontece en el 78,5% de los casos de SC asociado al infarto. La FEVI encontrada en el SC está en torno al 30%. Sin embargo, a pesar de la disfunción ventricular izquierda se produce una mejoría de la FEVI en los pacientes que sobreviven (Picard, 2003), incluso el 58% de los supervivientes al año tienen una NYHA clase I según el registro SHOCK (Holmes, 1999). El SC ocurre en el 4-11% de los IAM (Hasdai, 1999; Davies, 2001; Sanborn, 2004; Babaev, 2005). Los pacientes pueden presentar shock de forma inicial hasta en el 10% de las ocasiones (Davies, 2001) y el 58% evolucionan en las primeras 48 horas de la admisión hospitalaria. En las unidades coronarias según De Luca et al (2008), el 7,2% ingresaban con el diagnóstico de SC y el 73,2% evolucionaron durante su estancia en las mismas. El 30% entraron en SC entre el 2º y 5º día para el registro TRACE (TRAndolapril Cardiac Evaluation Study) (TRACE, 1994; Hasdai, 1999). En el registro SHOCK (Hochman, 1995), el 75% de los pacientes evolucionaron a SC a las 24 horas de la presentación del infarto, con una mediana de 7 horas. En el GUSTO (Holmes, 1995), el 11% de los pacientes tenían SC a la llegada y el 89% evolucionaron al mismo después de la admisión. Para el NRMI, el 8,6% de los SCACEST estaban en SC cuando llegaban al hospital (Babaev, 2005). Al parecer el SC según el NRMI, ocurría en pacientes más viejos (> 75 años), los que tenían un historial previo de hipertensión, dislipemia, los que eran diabéticos y el infarto era de cara anterior (Babaev, 2005). La disfunción ventricular severa con descenso de la FEVI y los grandes infartos tienen más riesgo

de evolucionar a SC (Hands, 1989; Leor, 1993). El infarto de localización anterior es el que provoca más frecuentemente SC, hasta en el 55%, seguido del infarto inferior: 46%, el posterior: 21%, y el resto en el 50% (Hochman, 1995; Hochman, 2000). Suelen ser pacientes angiográficamente multivasos en un 58%. Esto tiene su importancia porque en estos casos la hipercinesia compensadora de los segmentos remotos que ocurre en el IAM no existe (Hollenberg, 1999). Las lesiones coronarias en los pacientes con SC suelen ser severas. El 53,4% tienen enfermedad de 3 vasos y el 15,5% una estenosis significativa de la coronaria izquierda (Wong, 2000).

En el SC ocurren episodios de extensión de infarto, reoclusión de la arteria afectada, microinfartos por descenso de la perfusión coronaria e incremento de la demanda de oxígeno y embolizaciones intracoronarias (Hands, 1989; Leor, 1993). Los miocitos fronterizos son los que probablemente presentan más riesgo, mientras, las áreas adyacentes al infarto cobran mayor relevancia por presentar más peligro de isquemia. En particular, ocurre más frecuentemente en los pacientes con enfermedad multivaso porque presentan una reserva vasodilatadora limitada y una autoregulación alterada; como resultado de las cuales existe una depresión miocárdica marcada y una liberación catecolaminérgica con efecto cardiotóxico que contribuyen a una mayor disfunción. Todos estos sucesos juntos pueden limitar la respuesta hipercinética de los segmentos sanos compensadores. Las áreas no necróticas, viables pero no funcionales (zonas aturcidas y zonas hibernadas), participan a menudo con una mayor descompensación del infarto y con una mayor evolución a SC por anomalías del metabolismo a esos niveles (Bolli, 1998).

Existe evidencia según el registro SHOCK, que una quinta parte de los pacientes en SC por IAM desarrollan un SRIS que se caracteriza por: leucocitosis, fiebre y reducción de las resistencias sistémicas (Kohsaka, 2005). Posiblemente debido a la acción del ON y sus derivados. El SRIS en el SC es variable de unos pacientes a otros. Este tipo de respuesta se ve en el IAM en donde el incremento de los leucocitos es proporcional a la severidad del infarto (Buffon, 2002; Abbate, 2004). Así mismo, los linfocitos son la expresión del HLA-DR (Antígenos Humanos del Leucocito) y es un indicador de la activación de los linfocitos T en la región lejana del infarto desde la zona isquémica (Jordan, 1999). Por otro lado, la reperfusión coronaria induce una respuesta inflamatoria que reduce la cantidad de miocardio viable en las primera dos horas de la reperfusión, a través de mecanismos apoptóticos (Matsumura, 1998).

La patogénesis del SC puede estar relacionada con la extensión de la oclusión de la arteria coronaria implicada, la severidad de la isquemia y la necrosis secundaria producida, el daño microvascular celular, una pobre respuesta neuroendocrina y el daño causado por la reperfusión miocárdica. Todas las alteraciones metabólicas y bioquímicas producen tóxicos que provocan depresión miocárdica que alteran la relajación miocárdica y disminuyen la

distensibilidad cardíaca (Davies, 2001). Todo esto se suele manifestar como una disfunción diastólica miocárdica de llenado restrictivo con una disminución del tiempo de deceleración en la ecocardiografía con doppler transmitral; que ocurre en el 60,9% de los pacientes con SC y predice unas presiones de oclusión de arteria pulmonar > 20 mm Hg. Estas alteraciones junto con las disfunciones valvulares funcionales que aparecen en los SCA también pueden contribuir a la patogénesis de la disfunción cardíaca (Reynolds, 2006).

El SC ocurre por oclusión de algunas de las arterias coronarias generalmente la arteria DA proximal o lesiones multivaso con flujo TIMI grado 0-1, aunque también ocurre con menor frecuencia en caso de afectación de la arteria Cx o la arteria CD y en estos casos puede estar implicado el VD; en ocasiones existe hasta un tercio de pacientes donde no se observa vaso culpable del SC. Para el registro SHOCK, el 78% de los SC son enfermedad multivaso y siempre que está implicada la DA el SC tarda más en aparecer que cuando la responsable es la CD (Holmes, 1999). Siendo más frecuente la implicación de la DA o de lesiones multivaso en pacientes de mayor edad (Dzavik, 2003). Destaca que estos pacientes de forma mayoritaria no presentan colaterales, aunque esto no determina la supervivencia al año (Sanborn, 2003).

El SC es la máxima y más grave expresión de la IC. Destaca la gran respuesta inflamatoria que desencadena y la severa disfunción cardíaca que conlleva, en estas circunstancias el riesgo de RC se incrementa debido a la baja capacidad de respuesta cardíaca, por la enorme isquemia que produce y por la gran zona funcional inutilizada debido al aturdimiento / hibernación cardíaco que genera el IAM.

El infarto VD ocurre en aproximadamente el 5% de los IAM complicados con SC (Jacobs, 2003). Se presenta generalmente en el 30-50% de los pacientes con infarto inferoposterior de los cuales es clínicamente relevante en el 10% (Pfisterer, 2003). Ocurre con menor frecuencia en caso de infarto anterior, aproximadamente $\leq 10\%$ (Kinck, 1994). Suele tener mejor pronóstico que el infarto izquierdo, aunque pueden requerir mayor soporte terapéutico (Pfisterer, 2003) con especial cuidado en estos casos con la infusión de volumen ya que estos pacientes con IAM de VD y SC tienen unas presiones telediastólicas de VD medias > 20 mm Hg (Jacobs, 2003), por ello en estas circunstancias es importante la reperfusión coronaria precoz (Bowers, 1998).

La insuficiencia cardiaca derecha, se define como un síndrome clínico complejo que puede ser consecuencia de cualquier trastorno cardiaco estructural o funcional que deteriore la capacidad del VD de alcanzar un llenado o una eyección apropiados (Hunt, 2009). El síndrome clínico de IC derecha puede ser consecuencia de trastornos del miocardio, el pericardio, el endocardio, los vasos pulmonares o el parénquima pulmonar. Sin embargo, es la IC izquierda la que constituye la causa más frecuente de IC derecha. Tras la isquemia, existen factores que pueden contribuir a la progresión de la insuficiencia del VD. Destacamos la activación neurohormonal e inmunitaria. A escala molecular, el remodelado VD mal adaptado sufre un cambio de las isoformas de las proteínas contráctiles, una alteración del metabolismo cardiaco, cambios de las enzimas y los canales iónicos que intervienen en el acoplamiento de excitación-contracción del miocito, remodelado de la matriz extracelular, activación neurohormonal y de las citoquinas y puesta en marcha de mecanismos de apoptosis. De las neurohormonas que intervienen en la insuficiencia del VD, la evidencia existente es más sólida para la AT-II, las catecolaminas y los péptidos natriuréticos (Aidan, 2002; Sharma, 2003; Abbate, 2008; Bogaard, 2009). Aunque parece, que pueden actuar vías específicas en el remodelado del VD. Urashima et al (2008), demostraron que los genes podían regular de manera diferente el remodelado en presencia de la sobrecarga VD respecto a lo que ocurre en el VI con la misma sobrecarga.

La diferencia de expresión de genes en el corazón derecho y el izquierdo no resulta extraña si se tiene en cuenta los distintos orígenes embriológicos del VD y el VI y sus diferentes entornos fisiológicos. La interdependencia ventricular desempeña también un papel esencial en la fisiopatología de la IC derecha. Esta interdependencia ayuda a mantener la hemodinámica en los estadios iniciales de la IC derecha. Los estudios experimentales han indicado que, en ausencia de una dilatación del VD, la contracción sistólica del VI contribuye en un 20-40% a la generación de presión sistólica del VD. La interdependencia ventricular diastólica contribuye a la aparición de la disfunción sistólica del VI en los pacientes con IC derecha (Santamore, 1998). La disfunción ventricular derecha aguda, suele asociar insuficiencia ventricular derecha, disminución de la precarga VI, disminución del gasto cardiaco y SC. La dilatación del VD y el desplazamiento que sufre el tabique interventricular hacia el VI puede comprometer aún más la función VI y agravar el SC. La insuficiencia tricuspídea y la isquemia persistente pueden contribuir también a la progresión de la IC derecha (Topalian, 2008).

La insuficiencia ventricular derecha puede resultar de la alteración directa del funcionamiento del VD debido a la isquemia de los territorios inferiores después de la oclusión de la arteria CD, o secundaria a un aumento rápido de la postcarga debido al aumento del VI y sus presiones de llenado. Aunque también hay que tener en consideración que hasta un 13% de pacientes que sufren IAM, sin evidencia clara de infarto de VD, podrían tener un retraso en la recuperación de la funcionalidad VD debido al aturdimiento del ventrículo. La mortalidad de la

parte derecha por SC varía según los estudios entre el 23% al 53%, esta variabilidad probablemente sea debida a los diferentes grados de participación del VI (Russ, 2009; Ramzy, 2009). Con un incremento de las complicaciones mecánicas cuando este ventrículo está implicado, entre un 1,2-4% (RR de 3,01; IC. al 95%: 1,90-4,76; $p < 0,0001$) (RR: Riesgo Relativo) (Hamon, 2008).

En los pacientes con SCACEST que afecta al VD, debe conseguirse una reperusión rápida lo antes posible (Antman, 2004). Aunque el VD suele recuperarse aceptablemente tras un IAM, se ha demostrado que el tratamiento de reperusión mejora la FEVD y reduce la incidencia de complicaciones derivadas de la disfunción de dicho ventrículo (Bowers, 1998). La alteración de la función ventricular derecha tiene valor pronóstico. De Groote et al (1998), en una serie de 205 pacientes con IC clase II-III, la FEVD fue un predictor independiente de supervivencia (1-2 años); a los 2 años los que tenían una FEVD $\geq 0,35$ tenían menos riesgo de mortalidad y de necesidad de trasplante que los que tenían una FEVD $< 0,25$ (93% vs 59%). Se recomienda también el mantenimiento de la sincronía aurículoventricular, la corrección de la bradicardia y el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica con la carga de volumen apropiada o con el apoyo inotrópico necesario, según lo estipulado en las guías (Antman, 2004). Al parecer en el caso del VD, el ICP es más efectivo que el tratamiento trombolítico por mecanismos desconocidos (Hamon, 2008). En casos de disfunción izquierda, la disfunción del VD según el registro SHOCK no se asocia con menor supervivencia al año (Mendes, 2005).

Los IAM que se asocian a IC derecha y/o infarto del ventrículo derecho tienen mayor riesgo de RC, debido a la mayor disfunción que supone la afectación de las cavidades derechas sobre las izquierdas, al mayor riesgo de SC y a una mayor severidad en el mismo, así como mayor debilidad de las cavidades izquierdas en su armazón estructural y en sus fuerzas contráctiles, dejándolo más vulnerable para la complicación mecánica.

La asincronía ventricular izquierda tiene un efecto deletéreo sobre la función hemodinámica y el pronóstico de los enfermos con IC. Este fenómeno aparece frecuentemente en pacientes con IAM y se suele asociar al tamaño del infarto, el infarto anterior (como determinante de expansión y remodelado ventricular), factores como la HTA (Popović, 1996; Zhang, 2005) y al remodelado VI a los 6 meses (Mollema, 2007). Según el VALIANT la

asincronía ventricular era un predictor de mortalidad e IC, de manera que sugirieron que la contracción ventricular podía ser un importante determinante pronóstico de la función ventricular o las anomalías de contracción regionales (Sin, 2010). También es un fuerte predictor de evolución a remodelado cardiaco tras el infarto como demostraban Ko et al (2009) en su estudio o Zhang et al (2008). Para estos, la asincronía sistólica era también un predictor independiente de remodelado ventricular tras el IAM y su severidad dependía del tamaño del infarto (generalmente el asociado a la cara anterior). A nivel experimental y clínico la asincronía conllevaba un descenso en la contracción cardiaca, una disminución de la relajación, una reducción de la velocidad de llenado y un incremento en el consumo de energía miocárdica. De igual modo, la contracción asíncrona podía alterar la redistribución de la tensión de las fibras miocárdicas, el flujo de sangre y podía asociarse con anomalías en la perfusión miocárdica. Las anomalías en la contracción y relajación miocárdica parecían incrementar la carga mecánica, el trabajo miocárdico y potencialmente podrían empeorar la recuperación funcional tras el infarto (Sin, 2010). Las alteraciones del ritmo intermitentes antes de la isquemia o tras la reperfusión precoz pueden modular la cantidad de trabajo miocárdico y pueden proteger del preconditionamiento y del postcondicionamiento (Vanagt, 2006; Vanagt, 2007). La IC y un $QRS \geq 120$ msec se asocian con un incremento de la mortalidad. En el EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan), el 45% de los 2.962 pacientes incluidos con estas características, se observaba que la prolongación del QRS estaba asociada con un mayor incremento de la mortalidad (OR: 1,28; IC. al 95%: 1,10-1,49), con un seguimiento medio de 10 meses (Wang, 2008). El QRS prolongado suele producir asincronía por defectos en la conducción cardiaca. De igual modo, el BRIHH, frecuente en la CI, también asocia IC y alta mortalidad debido entre otras cosas a la asincronía que produce (Baldeasseroni, 2002), aunque en este caso no todos coinciden en que sea un predictor de mortalidad por sí mismo (Tabrizi, 2007). Si además se asocia a IM tras el infarto supone un empeoramiento de la sincronía, ya que la propia IM altera la estructura y función miocárdica (Amigoni, 2007). En los pacientes con ICD la contracción cardiaca asíncrona es relativamente frecuente y compromete aún más a un ventrículo que falla. Se suele identificar con el doppler tisular durante la diástole. La prevalencia de asincronía sistólica y diastólica en pacientes con ICD se pone de manifiesto en los estudios de tipo observacional de Yu et al (2007) y de Wang et al (2007), donde usando el doppler tisular, la asincronía sistólica y diastólica se observaba en el 33-39% y un 36-58% de pacientes con ICD respectivamente. Esta prevalencia era similar a la observada en pacientes con ICS.

La mortalidad en los pacientes con IC en el IAM suele ser elevada y el pronóstico incierto. En el registro GRACE estudiaron a 16.166 pacientes de los cuales 1.778 (13%) tenían IC Killip II o III en la admisión y estos sufrieron un incremento de mortalidad durante la

hospitalización (12% vs 2,9%; $p < 0,0001$) y a los 6 meses (8,5% vs 2,8%; $p < 0,0001$). La revascularización se asociaba con una menor mortalidad a los 6 meses (14% vs 23,7%; $p < 0,0001$; OR con IC. al 95% de 0,5 [IC.: 0,37-0,68]; $p < 0,0001$) (Steg, 2004).

En un metaanálisis, que incluía a 3.088 pacientes con FEVI del 32% \pm 8% y lesiones coronarias, seguidos durante 25 \pm 10 meses, se observó que en los pacientes donde existía viabilidad miocárdica y se revascularizaban existía una reducción en la mortalidad del 79,6% anual (16% vs 3,2%, χ^2 ; $p < 0,0001$ del grupo revascularizado con respecto al tratado medicamente) (Allman, 2002).

La mortalidad también se observó en el ensayo VALIANT donde se randomizaron a 14.703 pacientes con IC, disfunción VI severa (FEVI por ecocardiografía o ventriculografía $<$ 35% o por radionúclido $<$ 40%) o ambas en el IAM, con un seguimiento de 24,7 meses hubo 2.878 muertes, realizando la autopsia a una serie de casos clasificados como muerte súbita; en total a 398 pacientes (14% de los fallecidos). Se observó el tiempo transcurrido entre el infarto y el momento de la muerte. Se obtuvieron como causas de los fallecimientos: un 26,6% por IAM recurrente, 12,4% por RC y un 3,8% por fallo de bomba entre otras. Se observó que el IAM recurrente y la RC eran una alta proporción de muertes súbitas en el contexto del IAM y que ocurrían en el periodo precoz tras el infarto (primer mes), mientras que después de los 3 meses el porcentaje de muertes por arritmias era mayor ($\chi^2 = 23,3$; $p < 0,0001$) (Pouleur, 2010). Hallazgos similares a los encontrados en el ensayo OPTIMAAL (Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan) donde se randomizaron a 5.477 pacientes con IC o evidencia de disfunción ventricular tras IAM, se produjeron 946 muertes y las autopsias se realizaron a 180 paciente (19%) de los cuales el 37% estaban calificados de muerte súbita; encontraron que el 55% murieron por IAM recurrente de forma constante en el tiempo (Ørn, 2005).

La dilatación del VI tras el infarto no es infrecuente. Teniendo lugar lo que se denomina expansión del infarto, es decir, una forma de ruptura intramural del miocardio en la cual existe disrupción de las células miocárdicas normales provocando adelgazamiento y dilatación de la zona necrótica. Suele ocurrir más frecuentemente en los infartos transmurales y sobre todo en la cara anterior (infartos extensos); este fenómeno se desarrolla con rapidez (en los primeros 3 días) y puede progresar en pocos días o semanas independientemente de la necrosis miocárdica adicional o extensión del infarto, incrementando el riesgo de mortalidad y también de formación de aneurismas crónicos tardíos. White et al (1987), demostraron que los pacientes que morían durante el seguimiento tras el infarto tenían VTD elevados y FEVI bajas. Midieron el volumen ventricular, la FEVI y la severidad de la oclusión coronaria en 605 pacientes a los 1 y 2 meses tras su primer infarto o infarto recurrente, en el seguimiento de 78 meses murieron 101 pacientes, observaron que las variables que se asociaban a dichas muertes eran las mencionadas.

Esto podría interpretarse como que dichos volúmenes elevados podrían ser predictores de supervivencia después del infarto.

En múltiples estudios se ha sugerido que las alteraciones coronarias son un marcador para el incremento de la mortalidad y la rehospitalización en pacientes con IC. Para Fox et al (2001), el 52% (IC. al 95%: 43-61%) de pacientes con edad inferior a 75 años tenían IC infraestimada solamente con la clínica, ya que la angiografía detecta cuántos de estos se podrían beneficiar de la revascularización, recuperando el miocardio hibernado. El pronóstico de la IC en pacientes con disfunción sistólica ventricular está directamente relacionado con la extensión y severidad de las alteraciones coronarias. E incluso en el OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) se propugna que los pacientes con IC aguda y alteraciones coronarias con o sin alteraciones de la función ventricular sistólica sean revascularizados para evitar muertes tras el episodio agudo, al parecer con la revascularización la mortalidad de los pacientes en IC aguda que presentan lesiones se iguala a los que no la presentan (Rossi, 2008). Ya que según este mismo registro existe una alta prevalencia de IC en pacientes con preservación de la función sistólica ventricular (FEVI \geq 40%), aunque la mortalidad a los 60-90 días era similar a los pacientes con disfunción ventricular sistólica (9,5% vs 9,8%; $p = 0,459$) (Fonarow, 2007). En el ARGAMI-2 (ARGatroban in Acute Myocardial Infarction) se sugería que los pacientes con infarto y disfunción ventricular izquierda severa se podían beneficiar de cateterismo cardiaco y revascularización precoz frente a los pacientes sin dicha disfunción (Rott, 2001). En el caso del SC está demostrado que la revascularización precoz mejora el pronóstico de dichos pacientes como ha sido ampliamente estudiado en el registro SHOCK (Berger, 1999; Hochman, 1999). O en el ensayo DANAMI (DANish Trial in Acute Myocardial Infarction) donde se demostraba que la isquemia postinfarto, a pesar del tratamiento trombolítico, se beneficiaba del ICP (Madsen, 1997). Para Purek et al (2006), la supervivencia de los pacientes con IC y lesiones coronarias era menor en los pacientes sin dichas lesiones (48,7% vs 76,4%; $p = 0,0004$), de modo que el análisis de Cox realizado obtuvieron que la presencia de dichas lesiones incrementaba la mortalidad en un 25% (ratio 2,57 con IC. 95%: 1,50-4,39; $p = 0,001$), de ahí que se recomendara la revascularización temprana. Y para Owan et al (2006), de los 6.076 pacientes con IC seguidos durante 15 años, se observó que el 53% tenía una reducción de la FEVI y el 47% la preservaron, con una mejoría de la mortalidad entre los pacientes con FEVI baja pero no entre los que conservaban la FEVI (disfunción diastólica).

Se podría decir que la revascularización coronaria favorecería la mejoría de la IC fundamentalmente aguda tras isquemia en pacientes con disfunción ventricular, se cree que debido a la reducción del miocardio en riesgo y la rápida recuperación del miocardio aturdido, conllevando de forma secundaria una mejoría en la función sistólica y diastólica cardiaca y disminuyendo el remodelado ventricular (Allman, 2002; Mule, 2002).

La mortalidad es elevada en los pacientes con IAM e IC, como reflejan los estudios. La apertura precoz del vaso, favorece la no progresión a la IC y por tanto la probabilidad de evolucionar a RC.

El remodelado cardiaco junto a la disfunción sistólica y diastólica son importantes desencadenantes de IC y parece que contribuyen a la RC. En nuestro estudio, los pacientes que sufren RC suelen ser los que tienen IC, presentan EAP o SC. Cuando los pacientes que sufren IAM presentan IC, es decir, tiene un grado de Killip Kimball 2 o mayor (Killip, 1967); el riesgo de ruptura se eleva considerablemente. La explicación la hemos visto. Los cambios surgidos en la matriz extracelular, las áreas de fibrosis creadas, la extensión y localización del infarto (generalmente los de cara anterior, por ser los más extensos) y la disfunción, tanto sistólica como diastólica incluido el VD, en general tras el infarto son un caldo de cultivo perfecto para dicha complicación. En el caso del Killip 1 cabría destacar que en el estudio univariante hasta un 28,7% también se romperían; un porcentaje muy elevado que nos hace dudar del diagnóstico real de RC en esos casos, ya que la diferencia con el Killip 2 es destacable, pero en estos casos tiene su explicación por la IC.

Los estudios con autopsias han demostrado que el IAM es resultado de una ruptura o erosión espontánea de la placa y una posterior trombosis (Farb, 1996). Los estudios con IVUS (ultrasonidos intravasculares) han mostrado la lesión culpable de la ruptura de la placa en porcentajes variables en los pacientes con IAM (Hong, 2004). Esto genera una importante respuesta inflamatoria de tipo sistémico (Nian, 2004). Que se ve reflejada en una serie de marcadores celulares (Schwartz, 2003). Existen estudios donde se describen la existencia de estos marcadores celulares e inflamatorios asociados con el SCA. Blankenber et al (2002), evaluaron la concentración sérica de IL-18 y otros marcadores de inflamación en 1.229 pacientes con IAM y encontraron que la IL-18 era un factor independiente, que actuaba acelerando la vulnerabilidad de la placa aterosclerótica. Previamente Blankerberg et al (2001), habían evaluado los efectos de las moléculas adhesivas solubles en 1.246 pacientes con SCA, durante 2,7 años de seguimiento; y observaron que los niveles de sVCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule), sICAM-1 (Inter Cell Adhesion Molecule) y sE-selectina estaban significativamente relacionadas con el IAM. Chakhtoura et al (2000), evaluaron a 25 pacientes con SCA y encontraron complejas lesiones inestables con alta expresión del CD-63. Igualmente,

la PCR ha sido estudiada en múltiples trabajos; al parecer también está elevada en los procesos donde existe inflamación arterial, entre ellos el IAM (Lowe, 2001). De forma reciente, se ha visto experimentalmente, que interviene en procesos proinflamatorios y proapoptóticos, actuando sobre el remodelado postinfarto y estando implicada en la RC; ejerciendo su acción sobre la apoptosis, la infiltración macrófaga, la MCP-1 (Monocyte Chemotactic Protein) y la actividad de la MMP-9 del borde de la zona infartada (Takahashi, 2010). Singh et al (2010), en su revisión sobre biomarcadores pone de relieve otros también importantes y que son liberados igualmente en situaciones de vulnerabilidad de la placa en el IAM como son los MMP-9, el FNT- α o la IL-6 entre otros.

El score APACHE II (Knaus, 1985) sirve sobre todo para ver el nivel de gravedad en los procesos con SRIS. Visto así no debería ser válido para medir la gravedad del IAM, sin embargo, hay que tener en cuenta que esta patología cardíaca también forma parte de los procesos inflamatorios sistémicos, por lo tanto dicha escala de gravedad se puede aplicar para la CI (Ludwigs, 1995, Mercado-Martínez, 2010). En el estudio univariante obtuvimos un APACHE II elevado en los pacientes que sufren RC; concuerda con dicha escala ya que se trata de pacientes ingresados en UCI con un nivel de gravedad elevado. Debemos de tener en cuenta que según lo visto estos pacientes sufren fenómenos inflamatorios locales y generales que propician un alto índice de mortalidad.

En general, podemos decir que, la IC y la manifestación en su máxima expresión (SC) tienen lugar en los pacientes con IAM que sufren RC. Los cambios ocurridos a nivel cardíaco por la isquemia determinan la evolución a disfunción sistólica y diastólica cardíaca derecha e izquierda, remodelado cardíaco patológico y asincronía ventricular en un intento “fisiológico” por parte del corazón de compensar la agresión. Los mecanismos desencadenados de forma exacerbada a nivel local y sistémico en forma de respuesta inflamatoria, respuesta neurohormonal y celular, así como tras la reperfusión, provocan en el tejido de soporte cardíaco cambios estructurales severos que favorecen las complicaciones mecánicas directamente o a través de la formación de fenómenos expansivos.

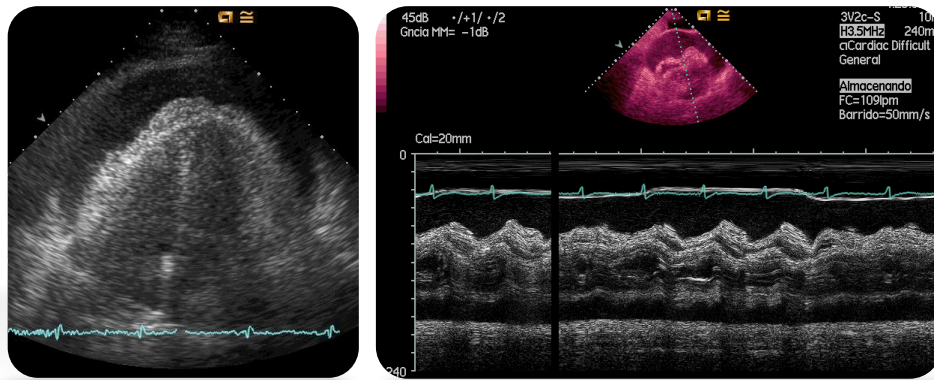


Figura 66. Imágenes de ETT. A la izquierda un plano paraesternal cuatro cámaras, donde se aprecia hematoma en zona de ruptura (apical) y derrame pericárdico. A la derecha plano subcostal en modo M, se puede ver el derrame pericárdico y los signos de taponamiento (movimiento bamboleante fundamentalmente de cavidades derechas). Imágenes cedidas por el Dr. Ruiz Bailén.

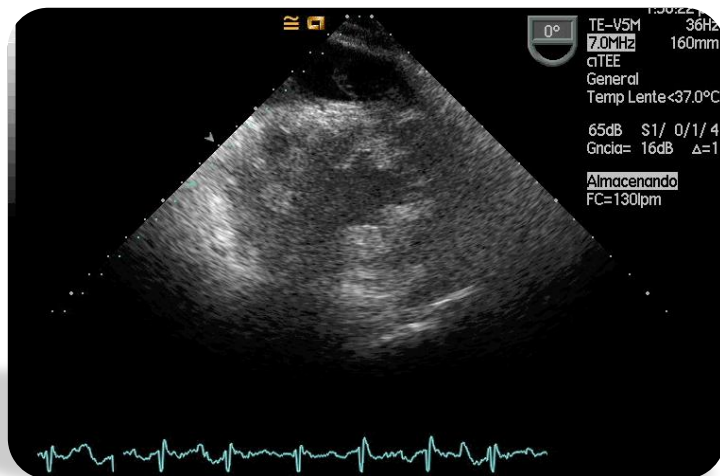


Figura 67. ETE en eje corto donde se observa a 0° derrame pericárdico con fibrina en su interior. Imagen cedida por el Dr. Ruiz Bailén.

ARRITMIAS

Las arritmias cardiacas en el contexto del SCA y fundamentalmente las arritmias ventriculares pueden comprometer la vida. Existe una larga experiencia en dichas arritmias sobre todo en el SCACEST. En el GUSTO I de los 40.895 pacientes incluidos tratados con fibrinolisis, la incidencia de TV sostenida o FV fue del 10,2% (3,5% evolucionaron a TV; 4,1% a FV y 2,7% a ambos), aproximadamente el 80-85% de estas arritmias ocurrían en las primeras 48 horas (Newby, 1998). En el ARIAM, donde se incluyeron a 17.761 pacientes con IAM; el 5,4% evolucionó a FV (FV primaria el 4,1% y FV secundaria el 1,3%), con un pobre pronóstico en los pacientes donde aparecía (31,8% de mortalidad); ocurría fundamentalmente en necrosis amplias y en pacientes con un retraso en el uso de trombolisis. En estos contextos la FV primaria podría ser un indicador de lesión severa y fallo de bomba, mientras que la FV secundaria se relacionaría mayormente con una lesión miocárdica extensa debido a una gran disfunción miocárdica (Ruiz-Bailén, 2003).

Las arritmias en el proceso del IAM resultan de una compleja interacción de múltiples factores, incluida la propia isquemia miocárdica, elementos inflamatorios, la necrosis, la reperfusión, el proceso de curación y la formación de la escara y/o fibrosis miocárdica. Todos estos factores producen los mecanismos que inician las arritmias y las perpetúan. La patogenia de estos fenómenos tiene varias etapas. Generalmente las arritmias ventriculares ocurren más a menudo de forma precoz, en las primeras 48-72 horas del infarto y no es habitual que se prolonguen a la fase crónica, es decir, el pronóstico no es malo y no necesitan tratamiento a largo plazo. Sin embargo, las acontecidas de forma tardía suelen tener un sustrato arritmogénico establecido, necesitan de un tratamiento crónico y van asociadas a un elevado riesgo de muerte súbita.

Los mecanismos de la formación de las arritmias son variados. El daño sufrido por el miocardio, es el sustrato para desencadenar circuitos de reentrada. Generalmente las arritmias graves están asociadas a grandes infartos y rápidos fenómenos de dilatación y remodelado ventricular, debidos posiblemente al estrés ventricular y elementos de retroalimentación electromecánicos adaptados patológicamente (Hansen, 1990; Popović, 1997). La influencia de otros factores como el disbalance entre electrolitos, la disfunción del sistema nervioso autónomo, la isquemia perpetuada de forma silente, la alteración de la función ventricular izquierda y la elevación plasmática de ácidos grasos libres también influyen en su desarrollo.

Cambios en el potencial de membrana y en la entrada y salida de flujos iónicos durante el potencial de acción llevan a alteraciones de la conducción, del periodo refractario y del automatismo de las células musculares cardíacas. Un incremento en la dispersión del QT, refleja alteraciones de la repolarización ventricular entre el miocardio normal y el tejido isquémico. La reperfusión precoz previene esta inestabilidad arritmógena (Janse, 1989; Yunus, 1996; Endoh, 1997).

La zona central de la isquemia tiene grandes alteraciones, que consisten en un descenso de la velocidad del impulso y un incremento en el periodo refractario. Las áreas de miocardio normal circundante tienen incrementada la velocidad de impulso (debido a las catecolaminas) y un acortamiento del periodo refractario. El tejido isquémico de la zona frontera del infarto tiene cambios electrofisiológicos intermedios entre los dos previos (zona patológica y zona sana). En estas alteraciones interviene activamente la difusión del potasio en las células del área isquémica hacia el miocardio normal. A nivel experimental, la isquemia de la zona borderline al mes del infarto podría ser más arritmogénica que la zona isquémica en sí (Cinca, 1997). Los cambios en las características del potencial de acción elevado causan una reducción en la velocidad de conducción en el 50% durante los primeros 5-10 minutos de la isquemia. Si la isquemia continúa produce una lesión irreversible con una reducción en la conducción de impulsos entre las células (Janse, 1989).

Las arritmias en la fase aguda ocurren en los primeros 30 minutos. A nivel experimental estas arritmias han demostrado una distribución bimodal. En los primeros 2-10 minutos, con el pico en los primeros 5 minutos. Existe una conducción lenta y un retraso de la activación en el subepicardio, coincidiendo con las disfunciones del potencial de membrana. La reentrada suele ser el mecanismo principal en esta primera fase, que a veces puede iniciarse con un latido ventricular adelantado. El origen de estos eventos suele ser un mecanismo focal que activa secundariamente la despolarización y el automatismo anormal. Como se ha demostrado en modelos caninos (Kaplinsky, 1979; Arnar, 1997). En una fase más tardía entre los 10-60 minutos, los mecanismos no están totalmente dilucidados, pero pueden reflejar automatismos anómalos inducidos por el estrés parietal del VI o por incremento de catecolaminas tras los primeros 15-20 minutos. Estos sugieren que las arritmias tras los primeros minutos-horas del infarto son el resultado de mecanismos arritmogénicos, resultantes de la isquemia y con una capacidad de muerte súbita baja (Coronel, 2002).

Las arritmias en la fase tardía, en las 6-72 horas, se observa frecuentemente TV no sostenida, ritmo idioventriculares y extras ventriculares adelantados. Se cree que el retraso de las arritmias se debe a la indemnidad de las células de Purkinje localizadas en el subendocardio, que muestra anomalías en el automatismo (Sugi, 1985; Janse, 1989). Estas células tienen un

incremento de la sensibilidad a catecolaminas y el retraso a las arritmias puede ser provocado por el estímulo del sistema nervioso simpático. En modelos animales se sugiere que cuatro días después del infarto, se produce una evolución a fibrosis, con una marcada alteración en la distribución de los puentes de unión intercelular debido al rápido remodelado del miocardio. Esta falta de uniformidad en la conducción puede producir fenómenos de reentrada (Peters, 1997).

Las arritmias en la fase crónica, más allá de las 72 horas, supone la fase de curación del infarto. Ocurren fundamentalmente TV monomórficas sostenidas, generalmente suelen asociarse a infartos con disfunciones ventriculares severas con FEVI \leq 30% (DiMarco, 1985). En general, la TV monomórficas sostenidas suelen tener su origen en mecanismos de reentrada. A nivel experimental, la evidencia de que en la fase subaguda y la crónica tras el infarto ocurra esto se debe a la fibrosis dejada por la cicatriz del infarto mezclado con áreas de miocardio viable que puede proporcionar el desencadenante para la reentrada (Wit, 1982). Los potenciales tardíos y la lenta conducción puede ocurrir en áreas con potenciales de acción normales, y la conducción enlentecida se debe a la alteración entre los puentes de unión de las conexiones intercelulares a través del colágeno de la cicatriz, resultando una conducción heterogénea (Ursell, 1985). En estas alteraciones también participa el remodelado ventricular izquierdo que tras el infarto produce efectos estructurales en el miocardio que puede ser otro factor patogénico de las arritmias ventriculares. En el ensayo SAVE (Survival And Ventricular Enlargement), se realiza ETT a las 24 horas, al año y a los dos años en 263 pacientes; el tamaño, la masa muscular y la función estaban relacionados con la incidencia de TV y extras ventriculares (St John, 2003).

La teoría inflamatoria también entra en juego en la generación de arritmias en el contexto de la isquemia. Aún existen muchas lagunas que expliquen totalmente su funcionamiento. Los niveles crecientes de marcadores inflamatorios y procoagulantes liberados durante el infarto parece que tienen capacidad arritmogénica tanto precoz como tardía. Ejercen esta función bien como sustancias acompañantes y/o como factores desencadenantes independientes. Son marcadores del tipo: IL-1, IL-6, IL-8, FNT- α , PCR, MMP-9, TIMP-1, etc, que podrían tener valor clínico, ya que servirían para identificar a los pacientes con alto riesgo de arritmias (Elmas, 2008; Yalta, 2009).

Los aneurismas ventriculares secundarios al infarto, son otro posible foco de arritmias ventriculares, que pueden dar origen a muerte súbita. Los mecanismos fundamentales que intervienen en estos procesos son la isquemia miocárdica y un incremento del estrés miocárdico que pueden aumentar el desencadenante del automatismo. Por otro lado, la localización del miocardio tiene una zona límite heterogénea con una mezcla de tejido fibrótico, células

inflamatorias y células musculares dañadas y desorganizadas. La taquicardia por reentrada puede evolucionar cuando dos o más zonas eléctricas heterogéneas conducen a diferente velocidad con periodos refractarios diferentes (Harken, 1993).

La escara tisular generada por el infarto consiste en una amalgama de fibras de colágeno con una densidad y remodelado particular, junto con las gruesas paredes de los vasos sanguíneos que ocupan dicho espacio isquémico. Estos tejidos son visibles con la realización de la RNM en las distintas secuencias y realizados o no (según su viabilidad y tiempo de evolución) con el uso de contraste IV con gadolinio. De modo que la captación tardía de contraste en el IAM se puede atribuir a un aumento en la membrana extracelular por pérdida de su integridad y a un retraso en el lavado de los medios de contraste extracelulares. A nivel microvascular se distingue por una fuga lenta de contraste a nivel intravascular comparado con la extracelular generalmente por obstrucción microvascular local (a nivel de la zona isquémica), por alto gradiente de presión en el intersticio debido al edema y un lento proceso de convección comparado con la difusión pasiva. En los infartos subagudos, existe menos pronunciación de estos fenómenos, ya que en esta fase del infarto los miocitos se han reemplazado por tejido regenerado como los fibroblastos y células inflamatorias, con poca microvasculatura en la periferia del infarto. En el caso de los infartos crónicos, los miocitos han evolucionado a una densa escara necrótica con escasos microvasos. Estas fases del infarto se pueden pues distinguir perfectamente con esta técnica de imagen (Saeed, 2006). La valoración de la escara resultante del infarto puede predecir con gran acierto la tendencia a la dilatación ventricular (Kaandorp, 2007) y la evolución a remodelado ventricular (Ørn, 2007). El retraso en la captación de la imagen por RNM puede exactamente determinar las características del mapa electroanatómico de localización subendocárdica. Los sitios críticos de arritmias postinfarto se ha visto que suelen estar confinados a dichas áreas de retraso. La información sobre la escara en la RNM puede localizar dichos puntos arritmógenos por un mapeo del voltaje de las áreas electroanatómicas. La escasa cantidad de músculo superviviente en el tejido fibrótico cicatrizal subendocárdico parecen ser los responsables del inicio de las señales eléctricas que inician las arritmias, observándose en su interior fundamentalmente y en menor medida en la periferia potenciales de membrana aislados (Desjardins, 2009).

El sistema nervioso autónomo tiene también su papel. El exceso de actividad simpática comparada con la actividad vagal puede ser un importante factor en la génesis de arritmias ventriculares durante el infarto (St John, 2003). El desbalance autónomo puede incrementar la bomba Na^+/K^+ ATPasa y exaltar la conductancia del sodio en la membrana celular produciendo hiperpolarización de la membrana. De ahí la importancia de los betabloqueantes como tratamiento para la prevención de este fenómeno (Freemantle, 1999). Pero de forma indirecta también parece jugar su papel el sistema parasimpático, la reducción de su tono afectan a la

sensibilidad de los barorrefletores y a la variabilidad de la frecuencia cardíaca (que es un reflejo de la reducción de la actividad vagal) y esto se relaciona con un aumento de TV monomórficas sostenidas y con muerte súbita durante los primeros 6-12 meses tras el infarto (Farrell, 1991).

Las anomalías en la innervación cardíaca se asocian con una distribución no homogénea de las fibras simpáticas en el infarto. Las regiones necróticas y con gran escara o fibrosis muestran una mayor denervación miocárdica. Mientras que las otras regiones para compensar tienen una mayor innervación simpática y posiblemente como resultado de la lesión nerviosa existan nuevas innervaciones patológicas. Se ha visto que los pacientes con grandes disfunciones cardíacas tras el infarto tienen zonas de hiperinnervación donde se observa un incremento de las fibras nerviosas simpáticas en las regiones perivasculares y en la periferia del miocardio lesionado (Cao, 2000).

La FA en el IAM es la arritmia supraventricular más común, ocurre en el 4,4-21,9% de todos los pacientes. En muchos estudios, dicha arritmia, se asocia con un incremento de la edad y las comorbilidades de los pacientes (como el incremento de la presión arterial, ACV, etc), sexo femenino, clase Killip elevada (más de 2 puntos), disfunción ventricular izquierda severa e IAM extenso (Pang, 2009; Lau, 2010). También parece que se asocia a IM, incremento de arritmias ventriculares y bloqueos de rama tanto derecha como izquierda. Aunque la aparición de FA parece que no está relacionada con la localización del IAM. Su presencia se asocia a un pobre pronóstico y a un aumento de la mortalidad hospitalaria (Pizetti, 2001).

En el GUSTO-I, se mostraba que la FA en el IAM tratado con trombolisis asociaba de forma independiente un mayor riesgo de ACV y de mortalidad a los 30 días (Crenshaw, 1997). En el TRACE (TRAndolapril Cardiac Evaluation Study) se observaba que en los pacientes con un gran IAM, la aparición de FA en el hospital estaba independientemente relacionada tanto con la mortalidad hospitalaria como a largo plazo (Pedersen, 1999). En el GISSI-3, los pacientes mayores fueron el predictor independiente más importante de esta arritmia (GISSI-3, 1994). Y con posterioridad el mismo ensayo observaba que la FA era un indicador de pobre pronóstico tras el IAM tanto a corto como a largo plazo con cifras de mortalidad elevadas; a nivel hospitalario del 12,6% vs 5% entre quienes presentaban FA y no la presentaban con un RR de 1,98 con un IC. al 95%: 1,67-2,34 y a los 4 años de seguimiento con una mortalidad con un RR de 1,78 con un IC. al 95%: 1,60-199 (Pizetti, 2001). En el SPRINT, la revascularización precoz suponía una reducción de la incidencia de FA durante el IAM, un 6,7% de los que recibían trombolisis presentaban FA comparado con el 10,8% de los que no la recibían (Eldar, 1998). Y en el GRACE se dice que el SCACEST es el que más prevalentemente presenta FA, hasta un 43% frente al SCASEST (39%) y la angina inestable (18%) (Mehta, 2003). Lau et al (2010),

igualmente mostraban una gran severidad en la FA de inicio, sobre todo en el SCACEST (6,5%) frente al resto de SCA de bajo y alto riesgo (1,6% y 4,6%, respectivamente).

En cuanto a la revascularización parece que no existen diferencias importantes entre el uso de fibrinólisis o la apertura del vaso con ICP. Se sabe que a los pacientes que sufren FA en el seno del IAM se les practica menos angiografías incluso en presencia de SCACEST, y cuando se les practica suelen ser más multivaso o presentan lesiones muy severas de la arteria coronaria izquierda, posiblemente por ser añosos (como hemos apuntado previamente) y con las consabidas comorbilidades añadidas (Lau, 2009; 2010). Los mecanismos por los que ocurre esto, no son conocidos totalmente. Por un lado, se sabe por estudios en animales que la isquemia atrial provocada promueve una conducción lenta como sustrato del mantenimiento de la FA, a pesar del periodo refractario auricular (Sinno, 2003). Por otro lado, la isquemia miocárdica provoca disfunción a nivel ventricular y secundariamente esto tiene una repercusión sobre la aurícula distendiéndola, produciendo inflamación pericárdica y cambios en el sistema neurohormonal y nervioso autonómico; probablemente todo ello genere un ambiente proclive a la evolución de FA por heterogeneidad eléctrica (Sanders, 2003; Lau, 2010). Destaca la asociación a una respuesta inflamatoria sistémica, los pacientes con FA en el seno del SCA tiene una elevación de la PCR destacada (Aronson, 2007; Hwang, 2009). La propia FA causa compromiso de la perfusión coronaria, esto se ve agravado durante el SCA. El flujo diastólico coronario en la FA se ve reducido y se acrecienta por el ritmo ventricular irregular, como consecuencia se produce una reducción del flujo de reserva coronaria (Kochiadakis, 2002; Lau, 2010). Incluso posiblemente, también exista una base genética que predisponga a esta arritmia en el seno de la isquemia cardiaca (Lau, 2010).

En general, puede que estas arritmias supraventriculares (y en concreto la FA) sean solamente el reflejo una gran isquemia, de una disfunción VI importante con evolución a IC / SC o una gran inestabilidad eléctrica. Su mera presencia es un detonante que puede acelerar la RC.

Las arritmias lentas también ocurren frecuentemente en el SCA. Las bradiarritmias en el SCA ocurren en un 0,3-18% en forma de disfunción del nodo sinusal, BAV de alto grado o bloqueo de rama. La disfunción del nodo se presenta como bradicardia sinusal o parada sinusal. El BAV de primer grado ocurre en un 4-13% de los pacientes con SCA y ocurre por alteraciones atriales, del nodo AV, ramas de Hiss o del sistema de Tawara. El BAV de segundo o tercer grado se ve frecuentemente a las 24 horas de comienzo del SCA, suelen ser transitorias y tienden a desaparecer en unas 72 horas. El BAV de tercer grado suele ser transitorio en el caso de IAM ínferoposterior y permanente en el caso del IAM anterior. Por su parte el bloqueo de rama izquierda ocurre en un 10-15% de los SCA y el bloqueo de rama derecha es más habitual

(2/3 frente a 1/3 del de rama izquierda) (Trappe, 2010). En el caso de los bloqueos, se suelen asociar a mayor mortalidad, ocurren sobre todo, los de alto grado por un incremento del tono vagal y son resultado de una necrosis miocárdica en el nodo AV y en el miocardio expuesto que conlleva la zona del infarto. En el caso de los bloqueos de rama en el contexto del IAM suele indicar una lesión severa proximal de la arteria coronaria izquierda, esto supone a nivel cardiaco una gran zona de miocardio en riesgo. Lo más común es la oclusión proximal de dicha arteria coronaria hacia la primera rama septal produciendo BRDHH (QRS \geq 0,12 seg) con o sin bloqueo fascicular izquierdo. Cuando ocurre el BRDHH en la CI el pronóstico es peor, sobre todo, si se acompaña de hemibloqueo izquierdo (Newby, 1996; Go, 1998; Sgarbossa, 1998; Harpaz, 1999). Conllevando de forma secundaria mayor asincronía y más alto grado de IC (baja frecuencia y alta demanda metabólica) (Trappe, 2010).

En definitiva, las bradiarritmias, son un exponente de amplias zonas isquémicas y de grandes regiones cardiacas altamente subsidiarias de evolucionar a isquemia durante el IAM (áreas estancas de miocardio aturcido / hibernado, en definitiva “pseudoisquémico”). Asocian no sólo un alto potencial de mortalidad sino también mayor grado de asincronía e IC y por tanto un riesgo elevado de RC.

El preconditionamiento isquémico tiene su capítulo en las arritmias del infarto. Al parecer, los pacientes que sufren isquemias previas tienen un riesgo menor de sufrir arritmias que los que sufren isquemia aguda sin preconditionamiento previo, debido a la supervivencia de las células con isquemia crónica en un ambiente hostil desarrollando métodos de supervivencia propios (Coronel, 1997).

Las arritmias de reperfusión suelen ocurrir minutos después de la apertura del vaso, posiblemente por depleción de ATP. Son una manifestación de la lesión de reperfusión. Está influenciada su aparición por la severidad y duración de la isquemia. Es un concepto energía dependiente y puede iniciarse desde el miocardio en riesgo o sano y no desde la zona necrótica. Suelen relacionarse sobre todo con los tratamientos de reperfusión como la fibrinolisis y el ICP, que pueden ser responsables de arritmias ventriculares graves en este contexto (Berger, 1993).

En los pacientes que sufren RC, la presencia de arritmias se debe a una mezcla de todos los fenómenos anteriores, resaltar el desarrollo de zonas arritmogénicas añadidas y que son además elementos potencialmente frágiles y con tendencia a la ruptura, nos referimos a las zonas de expansión cardiaca como es el caso de los aneurismas, nada infrecuentes en el contexto de la RC. Así mismo, la ruptura suele ocurrir en infartos extensos y las amplias zonas de fibrosis donde se producen gran liberación de sustancias proinflamatorias e inflamatorias, como elementos igualmente arritmogénicos y que desencadenan un remodelado ventricular

patológico e incluso una asincronía ventricular, retrasando la motilidad de los distintos segmentos cardiacos, los cuales tienen estímulos eléctricos diferentes unos respecto de los otros. La escara fibrótica, suele albergar elementos supervivientes en su interior que generan potenciales eléctricos que pueden iniciar las arritmias. Y en general, la propia severidad de la isquemia en estos pacientes, hacen que sean proclives al desarrollo de arritmias. Aunque, certeramente no se sabe si realmente en todo este contexto el debut es la RC y esto desencadena la arritmia o si realmente es la arritmia la que ocurre primero en el contexto del infarto y secundariamente se desencadena la RC. Nosotros observamos en el estudio univariante que los pacientes que se rompían más tenían más arritmias; creemos que la propia isquemia desarrollaría todo lo que hemos visto anteriormente y apoyaría la mayor facilidad para desarrollar las arritmias en la RC.

Podemos decir, que las arritmias (tanto supra como ventriculares malignas) en el contexto de la RC están relacionadas con el propio infarto y la isquemia miocárdica que desencadena, el tamaño de la lesión cardiaca, el remodelado y asincronía ventricular, la fibrosis residual, la disfunción cardiaca resultante y su evolución a IC / SC, la respuesta inflamatoria, los trastornos postreperfusión y la formación de aneurismas ventriculares. Las bradiarritmias conllevan un mayor riesgo de asincronía e IC, facilitando de este modo también, la tendencia a la complicación mecánica.

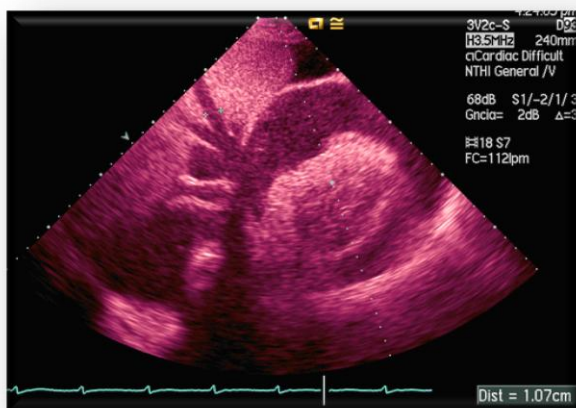


Figura 68. ETT en eje paraesternal subcostal donde se aprecia derrame pericárdico severo con signos de taponamiento cardiaco (medición de venas suprahepáticas). Imagen cedida por el Dr. Ruiz Bailén.

EDAD Y SEXO

Se sabe por los estudios experimentales que, existe una progresiva y acelerada apoptosis en los corazones de los animales viejos, causando lesiones en los miocitos cardiacos (James, 1998); junto con un incremento del tejido fibroso intersticial e hipertrofia de las células miocárdicas (Annoni, 1998). Con esta tendencia fisiopatológica, se observa que los corazones añosos de los animales son más susceptibles de lesión tras la reperfusión (Azhar, 1999) y exhiben una reducción en la recuperación de la contractilidad debido a la isquemia y a la hipoxia (Headrichk, 1998).

En humanos con el paso de los años, existe igualmente una pérdida de células miocárdicas de sostén, con una considerable expansión del espacio intersticial y una hipertrofia de las células miocárdicas. Ecocardiográficamente, se objetiva que las medidas del VI permanecen similares hasta edades avanzadas, no así el grosor de las paredes que tiende a incrementarse entre los 25 y los 80 años en un 30%; esto predispone a una disminución en la contracción y relajación cardiaca, que unido a una reducción importante a la respuesta del estímulo a los betaadrenérgicos supone un mayor riesgo de RC en los pacientes mayores, aunque el tamaño del infarto sea similar o más pequeño que el de las personas jóvenes (Maggioni, 1993). Con el paso del tiempo se producen cambios en el sistema cardiovascular. Las arterias coronarias son vuelven más proclives a la dilatación, tortuosidad, calcificación, sufren un incremento en la rigidez y en definitiva tienden a una mayor severidad de la aterosclerosis coronaria. También asocian una mayor disfunción endotelial. La vasodilatación mediada por el endotelio se altera debido a la reducción de la disponibilidad del ON; esta disfunción contribuye directamente en la patogénesis y progresión de la lesión coronaria y provoca una reducción fisiológica adaptativa de su capacidad de reserva en respuesta a los requerimientos incrementados de oxígeno. Esta disminución de la capacidad fisiológica ocurre a todos los niveles del organismo; incremento de la precarga y la postcarga por la mayor dificultad de contracción-relajación cardiaca, una reducción de la expansión pulmonar, una reducción de la función renal, menor respuesta catecolaminérgica, mayor predisposición a sufrir enfermedades por peor funcionamiento del sistema inmunológico (neumonías, embolias) o por condiciones inflamatorias crónicas (artritis, lesiones periodontales, etc); estas últimas por estar mediadas por sustancias proinflamatorias del tipo citoquinas como la IL-6 o el FNT- α . A nivel clínico, todo ello se une a múltiples comorbilidades (mayor tendencia a la DM, a la HTA, a la hipercolesterolemia, síndrome metabólico y consumo de fármacos) (Taddei, 1995); que pueden

contribuir a la alta incidencia de enfermedad multivaso más propia de los ancianos. Como consecuencia tiene lugar un incremento en la evolución a SC (mayor tendencia a Killip 3-4) y una mayor dificultad en la revascularización tanto farmacológica como percutánea (Jeroudi, 1990). Los cambios propios de la edad sobre la estructura y función cardíaca, incluyen la capacidad de reserva cardíaca, que contribuye a un mayor incremento de complicaciones como son la IC, FA, BAV, SC y RC. Los ancianos tienen incrementada la frecuencia de despolarizaciones ventriculares prematuras en el contexto del IAM, y parece que tienen disminuido la incidencia de FV primaria, no se sabe realmente porque ocurre esto, puede que sea debido a una disminución con la edad al estímulo adrenérgico (Rich, 2006). Por otro lado, los corazones de los ancianos son más propensos a la lesión isquémica porque tienen deteriorado el fenómeno de preconditionamiento. El incremento de la apoptosis de los miocitos en respuesta a la isquemia, disminuye la angiogénesis y reduce la liberación de ciertas proteínas relacionadas con el estrés provocando una disminución de los beneficios preconditionantes (Abete, 1997). Esto se traduce en un descenso angiográfico de la presencia de colaterales que cuando existen suelen presentar un menor flujo TIMI (Anversa, 1998). En un estudio realizado sobre 1.934 pacientes a los que se le realizaron angiografías a las 72 horas del infarto, se observó que la prevalencia en el descenso de las colaterales fue llamativa con la edad, pasando de un 47,9% en los pacientes < 50 años a un 34% en los ≥ 70 años ($p < 0,001$) (Kurotobi, 2004). Teniendo en cuenta todo lo anterior, el retraso en la reperusión de los infartos en los enfermos mayores supone un error importante, porque la precocidad se puede traducir en un gran beneficio (mayor que en los jóvenes) al evitar que se transforme en una gran lesión miocárdica, con mayor tendencia al SC, el reinfarto, la RC, las arritmias malignas y en definitiva a un peor pronóstico tanto a largo pero sobre todo a corto plazo con un índice de mortalidad muy elevado (Maggioni, 1993). En el subgrupo de análisis del TACTICS-TIMI 18 se mostraba que los beneficios de la revascularización precoz era mayor en los pacientes de mayor edad con alto riesgo (Bach, 2004).

También asocian otras complicaciones como son los ictus y un aumento del riesgo de sangrado intracraneal, de ahí que se prefiera de elección el tratamiento revascularizador percutáneo, en especial en el caso de los ancianos (Metha, 2004). En el registro ARIAM se observaba que los pacientes ancianos tenían más riesgo de hemorragias intracraneales (HIC). Se estudiaron a 17.111 pacientes con IAM sometidos a fibrinólisis de los cuales el 0,9% sufrieron dicha complicación. La edad (en todos los grupos estudiados) era uno de los factores asociados de forma independiente a la hemorragia cerebral según el estudio multivariante (Ruiz-Bailén, 2005). Ver figura 69.

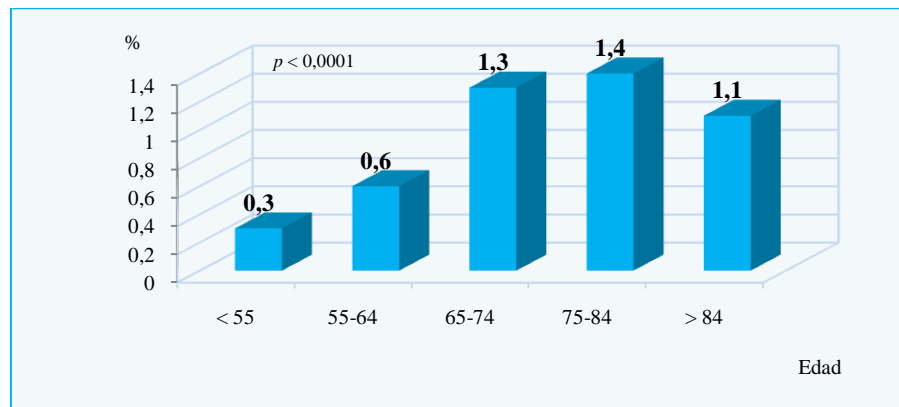


Figura 69. Incidencia por grupos de edad de HIC del registro ARIAM. Sacado del artículo: Ruiz-Bailén, 2005. Reproducido con el permiso del Dr. Ruiz Bailén.

La edad asocia de forma fisiológica cambios en el sistema hemostático como el incremento de los factores de coagulación (V, VIII, IX, XIIIa, fibrinógeno y factor de von Willebrand), incremento de la actividad de las plaquetas, aumento de la IL-6 (incrementa el fibrinógeno, el PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor), PCR y la agregación plaquetaria), incremento en el número de adipocitos (incrementa el PAI-1, IL-6, FNT- α , angiotensinógeno y complemento) y el incremento de los inhibidores endógenos de la angiogénesis (PAI-1, factor 4 plaquetelar, α_2 antiplasmina). Esto supone una alteración entre la trombosis y la fibrinólisis endógena, a favor de la trombosis. El resultado suele ser la tendencia trombógena sobre la placa de aterosclerosis coronaria que tienen los ancianos, mientras que la capacidad de lisar trombos está deteriorada. Estos cambios en el sistema de hemostasia igualmente pueden contribuir a la reducción de la eficacia del tratamiento fibrinolítico e incrementar el riesgo hemorrágico como hemos visto por la asociación de fármacos antiagregantes, anticoagulantes y fibrinolíticos unidos en el momento del infarto (Rich, 2006).

Destacar que la edad también es un motivo de mayor retraso y menor tratamiento, se puede decir que en general los ancianos son peor tratados. Barakat et al (1999), encontraron que los mayores de 70 años tenían menos probabilidad de recibir fibrinólisis o tratamiento con betabloqueante que los menores de 60 años con una OR de 0,63 (IC. al 95%: 0,45-0,88) para la trombolisis y 0,25 (IC. al 95%: 0,16-0,37) para los betabloqueantes. El ICP se ha mostrado como beneficioso en los pacientes de alto riesgo con IAM, incluidos los pacientes mayores (Berger, 1999 a; Antoniucci, 1999). Aunque son tratados con terapia de reperfusión menos frecuentemente que los pacientes jóvenes (Barron, 1998) y a menudo excluidos para los ensayos clínicos randomizados (Gurwitz, 1992; Lee 2001). El impacto de la edad sobre el remodelado del VI y la subsiguiente IC tras el ICP no está totalmente dilucidado (Guagliumi, 2004; Ferrari,

2006). Existen algunos estudios experimentales que demuestran los efectos adversos de la edad sobre la función cardíaca y sobre el remodelado después del infarto (Gould, 2002; Bujak, 2008). En el estudio de Carrabba et al (2009), donde incluyeron a 512 pacientes con IAM a los que realizaron ETT al mes y a los 6 meses tras recibir ICP y los dividieron en dos grupos (los menores de 70 años y los de 70 años o más), en el grupo de los mayores a los 6 meses el remodelado era mayor (34% vs 25%, $p = 0,041$), con menor recuperación de la FEVI y del índice score de motilidad ($p = 0,00002$) y el índice de IC tardía era más elevado (35% vs 17%, $p < 0,0001$); se observó que los factores que permanecían independientes para el remodelado era el índice score de motilidad ($p < 0,0001$), el tamaño del infarto ($p < 0,0001$) y el VTD ($p < 0,0001$), mientras que los predictores de IC tardía fueron el índice score de motilidad (OR: 2,7; IC. al 95%: 1,624-4,514), la dilatación ventricular (OR: 2,13; IC. al 95%: 1,404-3,233), el tamaño del infarto (OR: 1,12; IC. al 95%: 1,037-1,215) y la edad (OR: 1,064; IC.: 1,044-1,085). Se obtenía igualmente una dilatación VI mayor secundaria al remodelado ventricular tras el ICP que en los pacientes jóvenes (34% vs 25%). De modo que, parece que los pacientes mayores a pesar de la revascularización pueden quedar con mayor grado de IC y de remodelado ventricular patológico en función del tamaño del infarto y de la disfunción regional sistólica que presenten. Es decir, que los ancianos tienen una capacidad de adaptación cardíaca menor tras la isquemia y un menor efecto compensatorio del remodelado. Posiblemente la disminución de miocitos y la susceptibilidad a la lesión por reperfusión microvascular contribuyan, en parte, al descenso de la recuperación de la función sistólica en los mayores. Así como la falta de recuperación no sólo de la zona isquémica sino también de de la zona aturdida.

El factor protector cardíaco en la premenopausia es bien conocido en el sexo femenino. A nivel experimental, se observa en la fase aguda y subaguda del infarto, que esta protección se debe a un mayor control del importante proceso inflamatorio precoz (menor infiltración neutrófila), una mayor respuesta de reparación fibrótica por una reducción de la degradación de la matriz colágena y una mayor hipertrofia muscular con una mayor capacidad reparadora de los miofibroblastos; todo ello unido a una mayor neovascularización en la zona frontera del infarto que permite una mejor conservación de la función cardíaca postinfarto y una menor dilatación ventricular izquierda (Naeim, 1972; Wang, 2007 a). Sin embargo, a partir de la menopausia, estos factores de protección varían y se unen además al aumento de comorbilidades en el sexo femenino. En modelos experimentales se observa que, aparece una mayor respuesta inflamatoria local, que provoca una elevada activación de la matriz de MMP y un daño importante a la matriz colágena (Fang, 2007). También se observan diferencias en la composición de la matriz extracelular de los vasos (fundamentalmente de la elastina y el colágeno), provocando mayor rigidez de los vasos en el sexo femenino con el paso del tiempo (Qiu, 2007). La neovascularización también sufre una reducción debido al déficit del factor de crecimiento

vascular endotelial; se trata de un agente angiogénico potente que se activa en el miocardio humano tras situaciones de isquemia por privación sanguínea que es estimulado por las hormonas sexuales femeninas (Lee, 2000 a). Todo esto supone un aumento en el riesgo de sufrir isquemia a pesar de detectar menor extensión aterosclerótica de lo esperable y de tener una menor severidad de obstrucción de arterias coronarias visualizadas angiográficamente, aunque finalmente se puede traducir clínicamente en SC y un aumento de complicaciones mecánicas (Hochman, 1999). Por tanto, el papel de los estrógenos postinfarto es fundamental. Hay que tener en cuenta, que el miocardio está sometido a un proceso de reparación dinámica después del infarto, que está regulado por factores mecánicos, hormonales y también diferencias de tipo genético (Sane, 2009). Esto se traduce en un remodelado cardíaco. En la fase aguda postinfarto la rápida dilatación del VI y la expansión del infarto contribuyen a la RC. Sin embargo, en estudios animales se ha observado que la influencia de las hormonas sexuales femeninas participan no sólo en la respuesta inflamatoria y en el proceso de reparación miocárdica sino también de forma activa en el remodelado postinfarto tanto precoz como tardío (Cavasin, 2003). En definitiva, la integridad del corazón y la función hemodinámica dependen de la estabilidad biomecánica de la matriz extracelular. Esta integridad puede estar comprometida por una inflamación excesiva y un miocardio débil y dilatado tras el infarto (Cavasin, 2006). Hay que destacar que a nivel terapéutico, el sexo femenino recibe un peor tratamiento médico e intervencionista que el sexo masculino, según el NRMI-1, las mujeres reciben menos frecuentemente betabloqueantes, AAS, heparina y trombolítico que los varones, de igual modo el ICP también eran menos prescrito en las mujeres y todo los tratamientos administrados se hacían con un mayor retraso (Chandra, 1998). De modo que, no es de extrañar que las mujeres y en particular las añosas, estén más predispuestas a la RC.

En nuestro estudio univariante observamos que los pacientes de edad avanzada y las mujeres sufrían más RC. Confirmándose en el análisis multivariante, la edad y el sexo femenino eran variables que permanecían asociadas de forma independiente a la ruptura. El PS por su parte al eliminar más del 90% de los sesgos debidos a las covariables usadas para estimar la estratificación (Rosenbaum, 1984), corrobora que el sexo femenino se asocia de forma independiente a un mayor riesgo de RC. En otro registro como es el SHOCK observaban que las mujeres con SC tenían una alta incidencia de complicaciones mecánicas respecto a los hombres (79,3% vs 66,9%; $p < 0,001$) (Wong, 2000). El deterioro fisiológico de la edad junto con el desajuste hormonal igualmente fisiológico del sexo femenino hace a estos grupos de pacientes susceptibles de RC en el SCA, mediados por complejos mecanismos fisiopatológicos. Destacamos que en nuestro trabajo tras un potente análisis estadístico, el sexo aparece como un elemento asociado a la RC. Esto es importante porque no existen estudios donde esto se asevere con tanta solidez y esté apoyado con las matemáticas.

Los cambios fisiológicos propios de la edad y del componente hormonal sobre todo del sexo femenino, juegan un papel importante en el aumento del miocardio en riesgo de los pacientes que sufren IAM, de tal modo que la edad avanzada y las mujeres, fundamentalmente, postmenopáusicas son grupos susceptibles para sufrir RC.

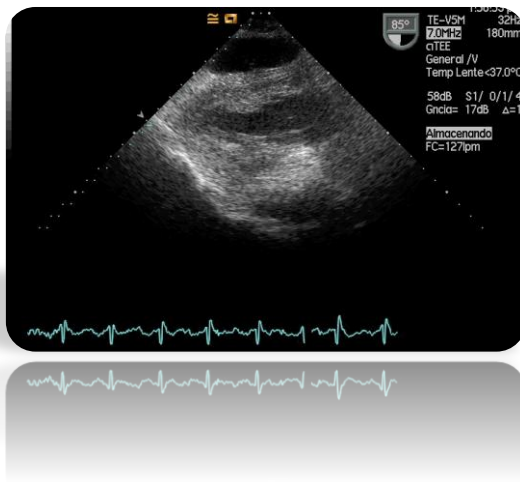
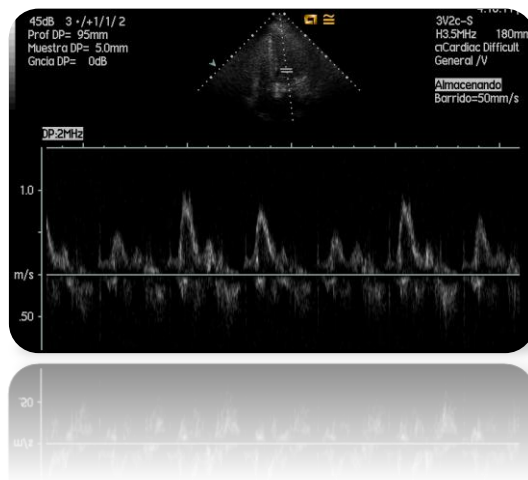


Figura 70. Imagen de ETE en eje paraesternal largo transgástrico, donde se observa derrame pericárdico con restos de fibrina en su interior.

Figura 71. ETT donde se observa variabilidad de las ondas en el doppler transmitral cogido en eje de cuatro cámaras cardiacas. Indicativo de taponamiento cardiaco con dicha valoración hemodinámica. Es el mismo paciente de la imagen superior, ambas cedidas por el Dr. Ruiz Bailén.



TRATAMIENTO DE REPERFUSIÓN: FIBRINOLISIS E INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO

Clásicamente la fibronolisis ha sido asociada a la evolución de RC, motivo por el cual se ha considerado una opción de tratamiento sujeto a controversia (Massel, 1993; Pollak, 1997).

La mayoría de los estudios tipo ensayo clínico que hacen referencia a la RC, es en el contexto del estudio de algún fármaco asociado a la reperfusión. Si revisamos dichos ensayos observamos como en el GISSI-I, se establecía la relación entre el tiempo de retraso de tratamiento fibrinolítico con SK tras 12 horas del comienzo de los síntomas con el riesgo de sufrir RC ($p = 0,03$); en dicho estudio se incluían a 11.712 pacientes, y concluía que los mayores beneficios con menores tasas de complicaciones tenían lugar cuando la infusión del fármaco era precoz. Así mismo, los pacientes que recibían SK experimentaban una reducción en la mortalidad global a los 21 días de un 10,7% frente al grupo control (13%) ($p = 0,0002$) (GISSI, 1986). En el ensayo FTT se randomizaron a 58.000 pacientes con tratamiento lítico vs placebo encontrándose paradójicamente una pronta mortalidad asociada con el tratamiento fibrinolítico debido a RC (FTT, 1994). En el ensayo LATE se randomizaron a los pacientes con la administración rt-PA para infartos de 6 a 24 horas después del comienzo de los síntomas y se obtuvo como resultado que había mayor tendencia a un incremento de RC comparado con el grupo placebo (Becker, 1995). En el TIMI 9 A y B, sin embargo, no se observaba mayor riesgo de RC tras la administración del fibrinolítico asociando anticoagulantes tipo heparina o hirudina (Becker, 1999).

En los registros como el NRMI, se estudiaron a más de 350.000 pacientes con IAM, de los cuales 122.243 recibieron tratamiento fibrinolítico, encontraron un pico de ruptura precoz, a las 24-48 horas. (Becker, 1996).

En el metaanálisis de Honan et al (1990), se sugería que la lisis rápida reducía el riesgo de RC (OR: 0,4 a 7 horas) y la lisis tardía incrementaba dicho riesgo (OR: 3,2 a 17 horas). Al parecer el tratamiento trombolítico ejercía un efecto beneficioso sobre la supervivencia, disminuyendo dicho efecto cuando el tratamiento se retrasaba. Transcurridas las primeras 6 horas tras el inicio de los síntomas, el tratamiento trombolítico tardío posiblemente favorecería

la necrosis, por lo tanto, el inicio retrasado en el tiempo de la lisis podría conducir a una disección transmural hemorrágica y RC. Esto quedaba reflejado en su análisis matemático, la línea de regresión de la OR para la RC era $> 1,0$ para el tratamiento administrado con > 11 horas tras los síntomas; mientras que la línea de regresión de la OR para la mortalidad no llegaba a $1,0$ hasta pasadas las 21 horas del inicio de los síntomas.

De todos modos, a pesar de que la RC es alta con el tratamiento fibrinolítico, este parece disminuir en general las cifras de mortalidad: de un 12,9% a un 5,9% ($p < 0,001$). Es decir, que el riesgo de ruptura asociado a la trombolisis puede ser grande por un retraso entre el inicio de los síntomas y su administración. La administración tardía favorece la RC, mientras que la precoz protege de la misma y conlleva una menor tasa de complicaciones graves; por lo tanto, el beneficio es tiempo dependiente, aunque, la administración tardía también es beneficiosa ya que reduce la mortalidad pero con mayor riesgo de complicaciones, particularmente de RC (Becker, 1996).

En cuanto al sexo existe mayor mortalidad en mujeres que reciben fibrinolisis en el IAM respecto a los hombres. En el TIMI-2, la mortalidad mujer-varón era de 9% vs 4% (RR: 1,54; $p = 0,01$); con más prevalencia de morbilidades asociadas en el caso de la mujeres, como la DM, la HTA o la IC congestiva (Becker, 1994). En el NRMI-1, la mortalidad también era mayor en el sexo femenino 6,8% respecto al masculino 3% ($p < 0,001$); asociando en este caso el bajo peso corporal (< 70 kg) como factor independiente de RC (Becker, 1995 a). En el GISSI-2, se encontró también asociación entre el sexo femenino, la edad avanzada y la muerte por RC (Maggioni, 1993). En el TIMI 9 A y B, se mostraba un incremento del riesgo de muerte en mujeres con infarto debido a la ruptura, de forma independiente en el análisis multivariante (Becker, 1999). Aunque, hay que destacar que en varios estudios existe un incremento de RC en el sexo femenino en ausencia de tratamiento fibrinolítico (Becker, 1996; Crenshaw, 2000). Curiosamente, llama la atención que en la mayoría de dichos estudios el sexo femenino sufre mayor demora en el tiempo de administración del trombolítico respecto al sexo masculino.

La edad es otro factor importante que influye en la reperfusión con trombolisis, que depende también del tiempo de administración en estas edades (Crenshaw, 2000; Moreno, 2002; Nakatani, 2003). Según el RIKS-HIA, la fibrinolisis reduce la mortalidad al año en pacientes mayores de 75 años (Stenestrand, 2003). Sin embargo, parece que incrementa el riesgo de RC, en ancianos a corto-medio plazo (Ayanian, 2000; Thiemann, 2000). Thiemann et al (2000), observaron que los pacientes con edades entre 76 y 86 años que recibían terapia trombolítica tenían una mayor mortalidad a los 30 días con un RR de 1,38 (IC. al 95%: 1,12-1,71; $p = 0,003$); y que existía un aumento de la mortalidad en el subgrupo femenino del 60%. El GISSI-2, observó un incremento de RC por muerte súbita en pacientes tratados con trombolisis. En los

mayores de 70 años y muerte súbita hospitalaria el 86% tenía la complicación mecánica, comparado con el 19% de pacientes en similar situación pero menores de 60 años (Maggioni, 1993). De igual modo en el PPRIMM75, detectaron un incremento de RC en gente mayor lo cual no podía explicarse sólo por la reperfusión coronaria farmacológica, ya que este riesgo también ocurría en pacientes que eran sometidos a angioplastia primaria; la incidencia de RC era del 17,1% en los ancianos que recibían fibrinolisis, frente al 4,9% de quienes recibían ICP o al 7,9% de quienes no recibían reperfusión ($p < 0,0001$) (Bueno, 2005).

La predisposición a la ruptura precoz al recibir trombolisis puede deberse a la susceptibilidad del armazón colágeno en el infarto, la degradación del colágeno mediado por la plasmina y la rápida activación de la MMP; todo ello puede debilitar la matriz del tejido conectivo de soporte, contribuyendo al proceso de la ruptura. El fibrinolítico, potencia los efectos fisiológicos de la cascada de la coagulación, actúa formando complejos histoquímicos con el plasminógeno y así produce su activación para que se logre el paso de plasminógeno a plasmina. La plasmina de forma natural actúa rompiendo los puentes de colágeno, haciendo que no se repare el tejido infartado y volviéndolo frágil. El porque la RC ocurre sólo en cierto grupo de pacientes, podría ser debido a que existe un incremento en la formación de plasmina en estos grupos como ocurre en los pacientes de bajo peso corporal (incluso cuando el fármaco se administra ajustado por peso) y a que la matriz extracelular que contiene al colágeno por sí misma es diferente entre ambos sexos y sobre todo con la edad avanzada (Whittaker, 1991; Peuhkurinen, 1991, 1996; Charney, 1992, Becker, 1999).

La hemorragia del infarto, se define groseramente como una hemorragia visible del miocardio, coexistiendo con extensas áreas de necrosis. Si la hemorragia del infarto es un requisito que favorece la ruptura, la administración concomitante del tratamiento fibrinolítico puede facilitar los efectos de la necrosis transmural. Se cree que la ruptura es resultado directo de la extensión de la hemorragia por el miocardio a través de la disección de planos de necrosis y del miocardio no necrótico (Maher, 1956; Mathey, 1982). Se barajan varios mecanismos por los que el tratamiento lítico contribuye a esta complicación. Por un lado, la necrosis del miocardio y la patología de la microvasculatura residual de la matriz extracelular que queda tras el infarto; que puede ser potenciada por el efecto del fibrinolítico y como resultado originar la hemorragia. Esto puede asociar al lugar infartado una zona hemorrágica, que ejerce un efecto deletéreo sobre el tejido miocárdico reperfundido (Mathey, 1982). Por otro lado, la propia trombolisis da una gran área de lesión de reperfusión y una zona extensa de tipo inflamatorio en la zona del infarto. El edema, la migración celular y la respuesta inflamatoria creada debilitan la fuerza de la zona dañada de la pared miocárdica (Ohnishi, 1995). Y otro de los mecanismos implicados en el incremento de incidencia de RC, es la inhibición de la síntesis de colágeno y la estimulación de la plasmina con la trombolisis; la plasmina es una enzima proteolítica la cual incrementa la colagenólisis a través de mecanismos directos y la activación de colagenasas

tisulares latentes. En definitiva, todo ello puede potenciar una hemorragia intramiocárdica la cual puede hacer al corazón susceptible de ruptura (Okino, 2005).

Otros mecanismos importantes que pueden contribuir a la diferencia entre los métodos de reperfusión están relacionados con la recanalización incompleta de la arteria o arterias relacionadas con el infarto. La tasa de permeabilidad de los vasos con el ICP es mayor y mejor que con el tratamiento farmacológico: 93-98% (ICP) vs 50-60% a la hora de administrada la fibrinólisis o del 70-85% al alta con el fármaco, esto se traduce en una mayor recuperación del miocardio infartado, una disminución de la superficie del infarto y un mecanismo preventivo de la ruptura, con una tasa de reducción de complicaciones mecánicas en pacientes con SCACEST, según el GUSTO, de un 86% en el grupo del ICP 2,20% frente al 0,31% del grupo tratado con trombolisis; $p < 0,001$ (Kinn, 1997). La angioplastia primaria puede ser, por tanto, un factor protector de las complicaciones mecánicas comparado con la trombolisis (Berger, 1999 a). En el OACIS, se concluye que la reperfusión tardía (> 12 horas del inicio de los síntomas) con ICP es protector de la complicaciones mecánicas, aunque menos que la precoz y más que la reperfusión fallida (incidencia de complicaciones mecánicas en el grupo de reperfusión precoz, tardía y no reperfusión: 1,4% vs 1,8% vs 5%; $p < 0,01$) (Nakatani, 2003). Esto también se observaba en el estudio de Moreno et al (2002), en donde la incidencia de RPL era 1,8% vs 3,3% en pacientes tratados con ICP frente a la trombolisis ($p = 0,686$). Es decir, existe controversia en la eficacia de la reperfusión tardía. Sin embargo, hay que ser conscientes que un gran número de pacientes con SCACEST cuando llegan al hospital tienen un tiempo de evolución largo desde la presentación de los síntomas, en ocasiones de más de 12 horas, y estos suponen un reto con difícil solución. La fibrinólisis es tiempo dependiente, ya que su eficacia se reduce conforme pasan las horas desde el inicio del cuadro y transcurridas las primeras 12 horas su eficacia es mucho menor (con el alto riesgo de complicaciones que conlleva). El ICP también resta eficacia su retraso, sin embargo, no deja de ser un tratamiento más eficaz que la fibrinólisis, aunque para muchos, tras las primeras 24 horas de la isquemia posiblemente los beneficios disminuyan, ya que se cree que el daño cardíaco está establecido. Pero más allá de 12 horas existe tejido viable (aturdido o hibernado) por factores como el preconditionamiento, la persistencia de flujo residual en la arteria coronaria o las colaterales. Y aunque, la mayoría de estudios, registros y ensayos recomiendan que la realización de la reperfusión sea precoz, el beneficio también se obtiene pasadas 24 horas del inicio de los síntomas incluso 48 horas del inicio de los síntomas en el caso del ICP según el ensayo BRAVE-2 (Schömig, 2005). En uno de sus estudios dividieron a los pacientes de forma randomizada en dos grupos (uno los que trataron invasivamente y otro conservadoramente entre las 12 y 48 horas de los síntomas iniciales), en el seguimiento midieron el tamaño final del infarto por SPECT (Single-Photon Emission Computed Tomography) y observaron que el tamaño era significativamente menor en los pacientes asignados al grupo del ICP: 8,0% (2,0-16,0%) vs 12,0% (3,2-25,0%), del grupo con ICP y con

fibrinólisis respectivamente; $p < 0,001$ (Parodi, 2006). Sin embargo, y en contraposición a lo publicado por el BRAVE, posteriormente se observaba que el ICP después de 24 horas en pacientes asintomáticos no tenía beneficio sobre la mortalidad y por tanto, era improbable que redujera tanto miocardio en riesgo y que disminuyera el riesgo de RC (Menon, 2009). Esto mismo también era confirmado por autores como Yagi et al (2004), que dividieron en dos grupos a pacientes con edades comprendidas entre 75 y 85 años (483 pacientes) para tratamiento conservador y para ICP de entre 1.855 IAM, no encontrando mayor riesgo de RC entre ambos grupos (5% para terapia reperfusora vs 6% para tratamiento conservador, $p = 0,93$), ni la mortalidad hospitalaria entre ambos grupos era significativa (19% vs 23%, $p = 0,25$). Esto puede ser debido a la selección de los pacientes que se someten al ICP y el momento en que se realiza, de modo que, cuando los pacientes se seleccionan de forma tardía en condiciones de estabilidad y en isquemias pequeñas, parece plausible que el tratamiento intervencionista no aporte tanto beneficio sobre la isquemia ya que puede que no exista tanto miocardio en riesgo; incluso puede reportar los efectos deletéreos de la técnica. De igual modo, la selección de pacientes con isquemias muy severas, multivasos importantes y con vasos en flujo TIMI 0/1, es mucho más difícil producir beneficio fundamentalmente tardío e incluso precoz porque puede que la apertura de los vasos sea imposible y si se consiguen abrir su flujo sea insuficiente para mejorar el miocardio viable (Menon, 2009).

A nivel celular, a los pocos minutos del restablecimiento del flujo, la entrada abundante de oxígeno estimula la liberación de radicales libres, tanto en los pacientes sometidos a trombolisis como los sometidos a ICP o a cirugía cardíaca (Moens, 2005). Tras el tratamiento revascularizador, sobre todo fibrinolítico, los pacientes con disfunción endotelial y fenómeno de no reflow pueden sufrir RC (Honan, 1990). Sugiura et al (2003), vieron que el flujo anterógrado inadecuado (TIMI < 3) hacia la zona del infarto tras la reperfusión era el parámetro angiográfico más importante para la RPL. De tal modo, que se puede decir que la inadecuada reperfusión a la zona del infarto tras el tratamiento de reperfusión (tanto fibrinolítico como intervencionista) puede causar más daño transmural del miocardio en riesgo, con mayor riesgo de padecer un alto estrés parietal y en definitiva todo ello se traduce en mayor riesgo de RC.

Los hallazgos de nuestro estudio soportan la teoría de la reperfusión precoz como un factor protector de la complicación mecánica. Observamos como un gran retraso en la administración de fibrinólisis era observada en la subclase del PS análisis con alta incidencia de ruptura. El tratamiento fibrinolítico cuando está indicado y fundamentalmente de forma precoz, es una forma efectiva de prevenir las complicaciones mecánicas. Sin embargo, no existen diferencias en cuanto al ICP primario ni de rescate, posiblemente porque en el periodo de

estudio que ocupa, dicha técnica no estaba lo suficientemente extendida como para sacar conclusiones.

En cuanto al fibrinolítico utilizado, en nuestro estudio univariante obtuvimos que la SK era el que más porcentaje de RC presentaba. Este hallazgo podría parecer paradójico con lo que los ensayos clínicos muestran. En el GISSI-I, se randomizaban a 11.712 pacientes tras 12 horas de sospecha de IAM, utilizando la SK ($1,5 \times 10^6$ unidades en 60 minutos). Se evaluó a los 21 días la mortalidad hospitalaria, y se observó que era significativamente inferior en el grupo que recibió tratamiento con SK (10,7% vs 13% del grupo control). El grado de beneficio se relacionaba con la precocidad en la administración (GISSI, 1986). Incluso este beneficio parece que duraba en el tiempo. En un seguimiento a 10 años, se comprobó que había 19 vidas salvadas por cada 1.000 pacientes tratados con SK (Franzosi, 1998).

En el ISIS-2, se obtuvieron similares resultados. Incluían a 17.000 pacientes con clínica de IAM en las primeras 24 horas y vio lo que ocurría con la administración de AAS sola, SK sola o la combinación de ambas. Se evidenció por primera vez que la AAS reducía la mortalidad, pero en el caso de la SK observaron que también reducía la mortalidad en las 5 semanas de seguimiento tras el IAM (ISIS-2, 1998).

Tanto en el GISSI como en el ISIS no se demostró que la fibrinólisis con SK aumentara el riesgo de RC. Sin embargo, en algunos estudios se pone de manifiesto que en las edades avanzadas el uso de SK aumenta el riesgo de RC (Schroder, 1987; Honan, 1990; Maggioni, 1993). Posiblemente por el incremento de la degradación colágena en los mayores (Peuhkurinen, 1996).

Los pacientes que presentan RC en nuestro estudio tienen una media de edad superior a los 70 años. La SK se suele utilizar más frecuentemente en los ancianos por el menor riesgo de HIC que posee. También existe mayor retraso en la administración del tratamiento en los mayores. Todo ello unido puede hacer a los pacientes de nuestro estudio más susceptible de RC con la administración de la SK. Posiblemente, porque lo que estamos midiendo es la edad y no el fármaco en sí.

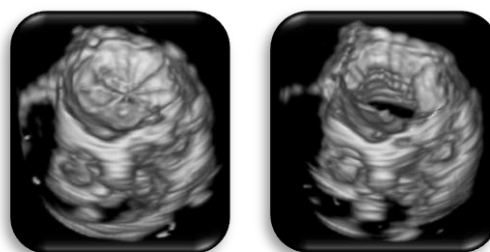


Figura 72. Reconstrucción de válvula mitral en 3D. Se puede observar a la izquierda la morfología de la válvula mitral y a la derecha la válvula abierta. Imagen cedida por Dr. Ruiz Bailén.

La finalidad de la terapia de reperfusión es la de promover la apertura del vaso o vasos coronarios ocluidos; este gesto tiene como objetivo el reducir las complicaciones derivadas del miocardio infartado y prevenir las del miocardio en riesgo; en definitiva de mejorar el pronóstico en los pacientes con IAM. Por lo tanto, la posibilidad de RC, en general, también disminuye con su aplicación.

Por su parte, el tratamiento fibrinolítico precoz después de un IAM mejora la supervivencia de los pacientes y desciende el riesgo de RC. En caso de que la administración del tratamiento fibrinolítico sea tardía igualmente mejora la supervivencia pero puede incrementar el riesgo de RC. Por lo tanto, a pesar de este riesgo, es recomendable la administración del fibrinolítico aunque sea de manera tardía.

Por otro lado, se sigue pensando, que el ICP es un tratamiento más efectivo en el IAM y que evita la complicación más temida de la fibrinólisis como es el sangrado (incluido el cerebral), en particular en los ancianos y el sexo femenino.

Aunque la lesión por reperfusión puede observarse tanto con la utilización de trombolíticos como con el uso de la angioplastia primaria, es probable que el éxito de ambos métodos estén vinculados con el tiempo de instauración del tratamiento; de forma que la reperfusión tardía tanto farmacológica como intervencionista, predispongan a mayor riesgo hemorrágico, mayor fallo de reperfusión y en definitiva a mayor riesgo de RC.

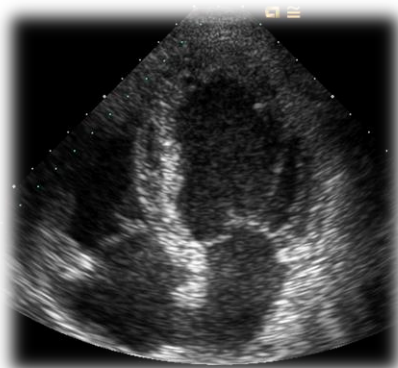


Figura 73. Imagen de disección septal vista por ETT en eje paraesternal cuatro cámaras. Imagen cedida por el Dr. Ruiz Bailén.

LESIÓN POSTREPERFUSIÓN

La lesión por reperfusión ocurre tras la restauración del flujo sanguíneo después de producirse un evento isquémico y afecta tanto al miocardio, a los vasos como a la parte electrofisiológica produciendo disfunción. Las manifestaciones de dicho efecto incluyen: arritmias de reperfusión, disfunción microvascular por daño en el endotelio celular, aturdimiento miocárdico y muerte celular e infarto. La pronta restauración del flujo sanguíneo limita el tamaño del infarto y reduce la mortalidad, paradójicamente y de forma no infrecuente, el retorno de dicho flujo puede resultar dañino y producir dicha complicación; que es más probable cuanto más se retrase la apertura del vaso. Después de sufrir la oclusión de una arteria coronaria, el tamaño del infarto depende principalmente de la extensión del territorio distal al vaso culpable donde está la placa (área de riesgo), la presencia y magnitud del flujo residual (oclusión subtotal, colaterales) y la duración de la isquemia. Por lo tanto, es importante el reconocimiento de la oclusión trombótica de la arteria coronaria responsable de la lesión celular miocárdica que se suele extender desde el subendocárdio al epicardio, este fenómeno es tiempo dependiente, de ahí la importancia de la reperfusión precoz. Estas modalidades de reperfusión incluyen la trombolisis, el ICP y el by pass aortocoronario. La lesión por reperfusión ha sido observada en todas ellas. Por eso en los pacientes con SCACEST el objetivo fundamental es abrir el vaso de forma precoz. Evitar la muerte celular tras infarto es casi imposible a pesar de la rapidez en la realización del ICP o de la administración de trombolisis prehospitalaria, quedando la mayoría de los pacientes con una gran área en riesgo. Pero no hay que olvidar que también se pueden evitar muertes celulares cardíacas secundarias a oclusión coronaria transitoria que interfieren con los mecanismos de isquemia reperfusión celular (Moens, 2005; Rodríguez-Sinovas, 2007).

A nivel fisiopatológico existe una reducción de la energía con una disminución en los niveles de ATP, una transición de uso de energía aeróbica a anaeróbica, un acúmulo de productos metabólicos anaeróbicos y una reducción de pH intracelular. Todos estos eventos producen una alteración importante en la estructura del miocito, sobre todo, a nivel del sarcolema y de la mitocondria, produciendo serias alteraciones en los flujos de calcio intracelulares. Inicialmente tiene un carácter reversible, sin embargo, cuando la isquemia se prolonga en el tiempo los daños son irreparables y tiene lugar la muerte celular. En el periodo entre la reversibilidad y la inviabilidad celular, la célula se vuelve muy sensible a la restauración del flujo sanguíneo y es cuando ocurre el fenómeno que estamos describiendo. En este proceso

participan numerosos factores. La disfunción mitocondrial es uno de ellos. Debido al daño celular y de las organelas de la membrana. La mitocondria suele ser impermeable a la mayoría de los iones y elementos nocivos, sin embargo, en la isquemia se elevan los niveles de calcio intramitocondrial, se reducen las concentraciones de adenina y el estrés oxidativo produce más isquemia. Todo esto produce una alteración en el equilibrio habitual mitocondrial volviéndola permeable a través de los poros. Si de forma masiva se abren dichos poros ocurre una despolarización completa mitocondrial, edema y ruptura de la membrana externa mitocondrial; elementos que son incompatibles con la vida celular. Estos poros y megacanales están inhibidos durante la isquemia por acidosis, pero en la reperfusión se abren produciendo una sobrecarga de Ca^{2+} , estrés oxidativo y normalización del pH (Rodríguez-Sinovas, 2007). El calcio, es un elemento que parece puede tener más importancia de la que pensaba en el proceso reparador de reperfusión del IAM; para Kren et al (2010), en su estudio en cerdos a los que se les practicaba la autopsia, parece que existía un importante y precoz depósito extracelular que podía condicionar la lesión. También interviene la hipercontractilidad de los miocitos, observados a los pocos minutos de la reperfusión, en los cuales el sarcolema está roto y la geometría celular acortada. La hipercontracción de los cardiomiocitos como causa de muerte celular durante la reperfusión ha sido estudiada ampliamente pero no se conocen realmente sus mecanismos. Puede deberse a unos disturbios metabólicos previos a la isquemia que se agravan en los primeros minutos de la reperfusión por flujos de calcio-sodio en el sarcolema o a bajos niveles de concentración de ATP. Los picos de calcio transitorios causan un descontrol en la activación de la maquinaria de la contractilidad dando como resultado una hipercontracción. El otro mecanismo asociado es la reperfusión inducida por el acortamiento celular basado en la rigidez previa, que es calcio independiente. Esta rigidez ocurre cuando se recobra el metabolismo muy lentamente. Y en contraposición a lo que ocurre con la hipercontractilidad calcio dependiente, en la rigidez no calcio dependiente existen muy pocos factores que influyan sobre este segundo mecanismo. El estado de hipercontractilidad se puede propagar de unas células a otras debido a la fragilidad de las mismas y a la disfunción de la bomba de sodio que deja vías de unión entre las células y de este modo un intercambio Na^+/Ca^+ intercelular. De esta forma se explica la muerte de los cardiomiocitos en las zonas de necrosis. Cuando se limitan estas uniones entre las células se acota el tamaño del infarto. De igual modo, la reducción de estas zonas de intercambio supone un mecanismo preconditionante. Se puede decir, que en general, la hipercontractilidad de los miocitos da lesión en la reperfusión por cambios en el citoesqueleto dando como resultado muerte celular y ruptura de las uniones intercelulares durante la hipercontracción que continua generando más lesión tisular tras la restauración del flujo (Rodríguez-Sinovas, 2007). El papel del oxígeno y de los radicales libres también está implicado. A los pocos minutos del restablecimiento del flujo, la oxigenación estimula la liberación de radicales libres que provoca descenso de la actividad antioxidante haciendo muy

vulnerable al miocardio. Los fosfolípidos y las proteínas de la membranas alterados por los radicales libres producen daño miocárdico postreperusión y producen fallo en la integridad de la membrana quedando vulnerable y tendente a la necrosis y muerte. Otro mecanismo es la liberación endotelial de factor activador de plaquetas, que atrae a más neutrófilos y amplifica la producción de más radicales libres y en general mayor daño por reperusión (Moens, 2005). También interviene la apoptosis, como respuesta a un daño molecular limitado. Otros elementos que intervienen son la agregación leucocitaria, la activación plaquetelar y la activación del complemento. Por su parte los polimorfonucleares se acumulan en los microvasos no reperfundidos contribuyendo al “no reflow”, estos liberan proteasas y elastasas que rompen la membrana celular causándole la muerte, además por sus propiedades hematológicas contribuyen al atrapamiento capilar produciendo tapones microvasculares. Las plaquetas a nivel local se agregan y depositan produciendo microembolias que son responsables de la lesión de reperusión por disfunción microvascular con espasmos, congestión, trombosis y enlentecimiento del flujo coronario. Finalmente el complemento también se activa, sobre todo la cascada final, lesionando el endotelio e incapacitándolo para liberar vasodilatadores como el ON, de modo que la liberación de vasoconstrictores y la reducción de la perfusión microvascular genera apoptosis tanto en la zona del infarto como en la región frontera; también induce directamente lesión celular por incremento de la permeabilidad celular, liberación de histamina y activación del factor plaquetar y de los neutrófilos (Rodríguez-Sinovas, 2007; Murphy, 2008).

A nivel clínico tras la reperusión tiene sus consecuencias como son el aturdimiento miocárdico, la arritmia de reperusión, la muerte celular y la disfunción endotelial y microvascular incluido el fenómeno de no reflow. El aturdimiento miocárdico, es una disfunción postisquemia prolongada que persiste tras la reperusión en ausencia de daño irreversible. Suele ser el resultado de un metabolismo anaerobio persistente tras la reperusión. Se puede encontrar después de la reperusión de un miocardio globalmente isquémico, en isquemias parciales o en la reperusión (ICP, trombosis, angina inestable, miocardiopatía de estrés, etc). Se asocia con lesión microvascular. Las arritmias de reperusión pueden ser letales. En humanos lo más común es el ritmo idioventricular. Sin embargo, son la taquicardia ventricular y la FV las mayores causas de muerte súbita una vez restaurado el flujo sanguíneo coronario. Se cree que en estos procesos arritmógenos en el contexto de la reperusión juegan un papel fundamental la liberación del oxígeno derivado de los radicales libres, la disfunción mitocondrial, la muerte celular miocítica y la necrosis. La contracción de los miocitos (bandas de contracción necrótica) se ha visto que son la causa primaria de la lesión necrótica de los mismos durante la fase aguda (minutos) de la reperusión. Posteriormente (minutos a horas) se unen a los fenómenos de necrosis la apoptosis. La disfunción endotelial ocurre a nivel del vaso

coronario. Se define esta como el deterioro de la vasodilatación endotelial dependiente cuando la respuesta a la vasoconstricción es exagerada. En estas circunstancias se liberan potentes vasoconstrictores como la endotelina-1 y radicales libres que incrementan la vasoconstricción coronaria y reducen el flujo sanguíneo. En estos casos es fácil la expresión de fenómenos trombóticos donde están implicados la activación de plaquetas y neutrófilos. Suele asociarse con el tratamiento de revascularización y se manifiesta a nivel ECG con una restauración incompleta del segmento ST. Y a nivel clínico con una mayor incidencia de IAM por alteración del remodelado ventricular, RC y muerte (Moens, 2005; Rodríguez-Sinovas, 2007; Murphy, 2008). El no reflow miocárdico se ha clasificado de dos formas. Un no reflow estructural, confinado a los microvasos en un miocardio necrótico, con una desintegración estructural irreversible. Y un no reflow funcional con una microvasculatura intacta y que ocurre por espasmos y/o microembolizaciones (Galiuto, 2004). Pero en definitiva, es una forma de reperfusión fallida que puede llevar a la muerte celular cardíaca.

La isquemia postreperusión es un complejo fenómeno que tiene lugar tras la apertura del vaso coronario ocluido, y a pesar de dicha apertura la respuesta fisiopatológica y clínica puede ser contraria a lo que inicialmente se piensa. Cuando el sufrimiento ultraestructural es severo la reanudación del flujo puede provocar lesiones isquémicas más severas de las existentes y exponer el miocardio cardíaco a una mayor lesión isquémica que contribuye en cualquiera de sus formas a un mayor riesgo de RC.

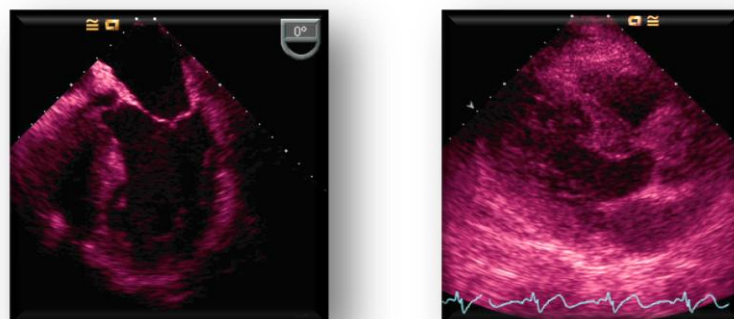


Figura 74. Desgarro septal visto en el mismo paciente por ETT y por ETE.

FÁRMACOS CARDIOPROTECTORES

En el análisis multivariante del registro ARIAM se muestra que la RC está inversamente asociada a los IECA y los betabloqueantes, lo que sugiere que estos fármacos tienen un posible efecto protector. El uso del PS disminuye la existencia de sesgos, por lo tanto este estudio podría aportar causalidad entre la administración de estos fármacos y la RC. Es decir, aporta la fuerte posibilidad causal de un beneficio en la administración de betabloqueantes e IECA frente a la RC y por lo tanto frente a la mortalidad. Dicho beneficio está claro en todos los quintiles (subgrupos estratificados). El explicar a nivel fisiopatológico o incluso farmacológico dicho efecto es más complejo, siendo realmente incomprendido; posiblemente sean las propiedades de estos fármacos los que con sus múltiples mecanismos de acción actúen a diversos niveles, reduciendo de esta forma el riesgo de complicaciones mecánicas. Entre estas posibilidades están los efectos antiinflamatorios de los betabloqueantes, el efecto neuromodulador de los betabloqueantes y de los IECA, el remodelado beneficioso de dichos fármacos o la disminución de las MMP que generan lesión postreperusión. En general, los efectos probablemente están en relación a sus propiedades neurohormonales, aunque no se debe olvidar que además ejercen un efecto beneficioso físico, con disminución de la tensión y estrés parietal ventricular, controlan la isquemia residual y limitan los mecanismos epicárdicos-pericárdicos implicados en la RC, como ahora iremos viendo.

La administración de fármacos como los betabloqueantes y los IECA reducen el riesgo de ruptura tras la administración de fibrinólisis. En el TIMI 9, los pacientes que experimentaban ruptura precoz, solían ser los que menos habían recibido tratamiento con betabloqueantes orales e IECA, en comparación con los que presentaban ruptura tardía (Becker, 1999). En general, los pacientes que en algún momento sufren RC, suelen ser los que menos fármacos de este tipo reciben, frente a los que sobreviven.

A las pocas horas de producirse el infarto comienza en las zonas de necrosis miocárdica una marcada reducción de las fibras colágenas. La rápida expansión del infarto y el adelgazamiento de la zona infartada predisponen a la RC, como una manifestación precoz de la pérdida importante de colágeno, dilatación ventricular con o sin formación aneurismática, y de forma tardía como una estructura colágena debilitada (Peuhkurinen, 1991; Whittaker, 1991). Los fármacos cardioprotectores actúan a muy diversos niveles, protegiendo a los pacientes con IAM del riesgo de complicaciones mecánicas.

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA

En cuanto a los IECA, su acción principal es como tratamiento preventivo del remodelado y de la expansión del IAM por disminuir el estrés parietal; al disminuir el VTD, mejorar la FEVI y reducir el tamaño del infarto. Tienen un efecto beneficioso sobre la lesión por reperfusión e incrementan el umbral arritmogénico disminuyendo al número de TV y FV. Su administración se asocia con una importante disminución de la mortalidad en los pacientes que han sufrido infarto con FEVI bajas (generalmente por debajo del 0,4), IC o infartos anteriores. Existen numerosos estudios sobre esto, tanto en los pacientes que presentan signos congestivos como los que no, así como los que comienzan el tratamiento antes y después del infarto (Køber, 1995; Ambrosini, 1995; Wehrens, 2004; Pedrazzini, 2008). Su acción sobre la fracción de eyección ha sido ampliamente estudiada. En el ensayo SAVE, donde se incluían a 2.231 pacientes tras 3-16 días de seguimiento del IAM y con FEVI inferiores al 0,4; se randomizaron los pacientes a la toma de 50 mg de Captopril y al grupo placebo. Tras 42 meses de seguimiento, el grupo del Captopril presentaba un 19% menos de mortalidad, un 37% menos de incidencia de IC y un 22% menos de recurrencia de IAM (Pfeffer, 1992). Similares hallazgos en cuanto a mortalidad y muerte súbita se encontraron en el ensayo TRACE, donde se randomizaron 4 mg de Trandopril frente a placebo en 1.749 pacientes entre el 3^{er} y 7^o día del infarto en pacientes con FEVI $\leq 0,35$. En el seguimiento a 2-4 años se observaba que existía un 25-30% de reducción de mortalidad, muerte súbita y progresión a IC (Køber, 1995). Cuando la FEVI $> 0,4$ tras el infarto, como ocurre en el estudio de Johnson et al (1997), se examinó al Ramipril (en 20 pacientes frente a 15 del grupo placebo) observándose que el IECA en estos casos también era beneficioso ya que provocaba una disminución del grosor de la pared ventricular izquierda y de la masa cardiaca a los 3 meses. Este descenso de la masa permanecía en el tiempo y se asociaba con una disminución de la mortalidad.

En el ensayo AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy), se estudiaron a 2.006 pacientes con IC, randomizándolos a placebo y Ramipril entre el 3^{er} y 10^o día postinfarto. A los 15 meses se observó un descenso del 6% de la mortalidad (AIRE, 1993). En un segundo estudio del ensayo AIRE observaban que el Ramipril reducía la evolución a IC severa en un 23% y un 30% de evolución a muerte súbita, además se asociaba con un beneficio de supervivencia a largo plazo mantenido (Cleland, 1997). Hall et al (1997), estudiaron a 603 pacientes, tras 59

meses de tratamiento con Ramipril se evidenció que la mortalidad se reducía en un 36% con respecto al grupo placebo.

En los pacientes con infartos de cara anterior extensos, se estudió la posibilidad del beneficio sobre la extensión del infarto. En el ensayo SMILE (Survival Myocardial Infarction Long-term Evaluation) se randomizaron a 1.556 pacientes con SCACEST de la cara anterior sin tratamiento fibrinolítico, en las primeras 24 horas recibieron 7,5 mg de Zofenopril frente a placebo durante 6 semanas. Observaron una reducción de la mortalidad y de la IC en un 10,6%, cifra que se mantenía al año: un 10% frente al grupo placebo: 14% (Ambrosioni, 1995).

Tras el tratamiento fibrinolítico, encontramos varios ensayos como el FAMIS (Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study) que randomizaron a 285 pacientes con IAM anterior y fibrinólisis, dándoles 10 o 20 mg de Fosinopril diarios frente al placebo; a los 3 meses del seguimiento mejoraron las presiones telediastólicas y los volúmenes sistólicos con menos clínica de IC que en el grupo placebo, aunque no significativamente; sin embargo a los 2 años la mortalidad y la clase NYHA III/IV eran significativamente más bajas en el grupo Fosinopril (18% vs 27%; $p < 0,04$) (Borghi, 1998). La mortalidad fue evaluada en el CATS (CAptopril and Thrombolysis Study); que examinaba el uso de Captopril tras 6 horas de la fibrinólisis en 298 pacientes. Aunque no pudo demostrar que el rápido tratamiento con Captopril disminuyera la dilatación ventricular y el descenso de la incidencia de IC al año (van Gilst, 1996). En un metaanálisis, se llegaba a la conclusión que los efectos de los IECA tras la fibrinólisis eran inconsistentes por la falta de número de pacientes de los estudios, se incluían a 845 pacientes a los que se les habían realizado ecocardiografías; finalmente se evidenciaba que no existía una repercusión significativa en los volúmenes sistólicos y diastólicos a nivel ecocardiográfico comparados con los grupos placebo, aunque sugerían que la dilatación ventricular era menor en los pacientes reperfundidos (de Kam, 2000).

En el caso de la muerte súbita, la mejoría de la función ventricular y la reducción en la incidencia de IC en los pacientes con infarto descende dicho riesgo. Esto está apoyado por algunos ensayos (Køber, 1995; Cleland, 1997; Domanski, 1999) pero no por otros (Swedberg, 1992). En un metaanálisis de 15.104 pacientes quienes a los 14 días habían recibido tratamiento con IECA, tenían una reducción significativa del riesgo de mortalidad por eventos cardiovasculares (OR: 0,82; [0,70-0,97]) y muerte súbita (OR: 0,85; [0,76-0,94]) (GISSI-3, 1994). Son varios los mecanismos que contribuyen a la disminución de la muerte súbita; la disminución de la actividad simpática, la mejoría de la función ventricular por reducción en el remodelado del ventrículo, de la dilatación del mismo y un descenso en la recurrencia del IAM.

Los IECA tienen un efecto beneficioso sobre el perfil hemodinámico y neurohumoral, previenen de la dilatación ventricular, regulan el remodelado y modulan el tono adrenérgico. Para el GISSI-3 reducen las muertes prematuras cardiacas en el contexto del infarto, sobre todo, las debidas a RC (Pedrazzini, 2008). De igual modo inhiben el efecto que tiene la AT-II sobre la formación y ruptura de la placa aterosclerótica. La acción de la PG-E₂ (Prostaglandina) y la MMP-1 sobre el receptor de la AT₂ y ciclooxigenasa que incrementan la lesión vascular. Su inhibición con los IECA sobre la activación del receptor de la AT₂ y de la producción de PG-E₂ y MMP-1 que junto con fármacos como la AAS reducen la mortalidad por eventos cardiacos (Kim, 2005).

En general, se podría decir que la acción de los IECA en la RC, se debe a los efectos beneficiosos de dichos fármacos sobre los distintos puntos tratados previamente (FEVI, IC, postfibrinólisis, en el contexto de infartos extensos sobre todo los anteriores y en la reducción de la muerte súbita incluyendo en esta no sólo las arritmias sino también las complicaciones mecánicas) por mecanismos variados como la acción sobre la lesión postreperusión, sobre la isquemia establecida, la limitación de la respuesta inflamatoria, el efecto neurohormonal y sobre el sistema renina angiotensina, teniendo como resultado una disminución de la tensión parietal, remodelado cardiaco y una disminución de las complicaciones relacionadas con todos los mecanismos descritos.

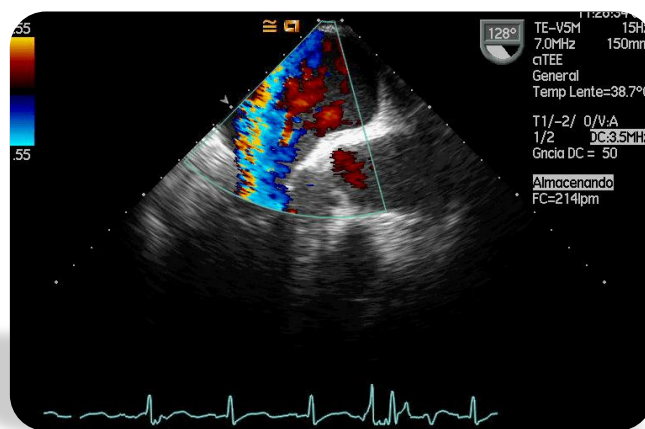


Figura 75. Imagen cedida por el Dr. Ruiz Bailén de una ETE donde se observa una IM severa con efecto Coanda.

BETABLOQUEANTES

Los betabloqueantes son usados por sus marcadas propiedades anti-isquémicas en el caso del IAM. Son capaces de descender la mortalidad en un 30% no sólo en el evento agudo del infarto sino años después de sufrido éste. Ejercen su acción a distintos niveles. Actúan descendiendo las necesidades de oxígeno por reducción de la frecuencia cardiaca, la presión sanguínea sistémica y la contractilidad miocárdica; de este modo desciende el dolor precordial, el tamaño del infarto y las arritmias ventriculares. Disminuyen el automatismo, incrementado el umbral de activación electrofisiológico y descendiendo la conducción. La bradicardia prolonga la diástole y mejora de esta forma la perfusión diastólica coronaria reduciendo el umbral de activación. Producen una reducción en el remodelado y mejoría de la función hemodinámica ventricular izquierda, así como una mejoría de la función VI diastólica con menor tendencia al patrón restrictivo (Freemantle, 1999; Poulsen, 1999; López-Sendón, 2004). También inhiben los efectos derivados de la activación simpática reactivos al bajo gasto, así como los cambios preateromatosos y ateromatosos provocados por las catecolaminas. La acción a nivel local de las zonas ateromatosas es importante. Mantiene permeable el endotelio vascular actuando sobre las lipoproteínas, reduciendo la permeabilidad endotelial a las mismas; previene la esterificación y depósito de células espumosas activando la acetiltransferasa del colesterol en la pared arterial; precipita los LDL con los proteoglicanos de la pared arterial; favorece flujos de calcio dentro de las áreas de ateroma; promueve el recambio endotelial preateromatoso; disminuye la velocidad turbulenta sanguínea sobre todo por las áreas más estenóticas; disminuye la ruptura de la placa de ateroma y consecuentemente la trombosis coronaria; y controla la actividad plaquetelar. En definitiva, en el contexto isquémico, pueden inhibir la formación ateromatosa, reducir la formación de la placa, actuar sobre la formación del coágulo y sobre la trombosis coronaria (Cruickshank, 1990; Sipahi, 2007).

La administración de Bb se sigue de una reducción de la morbimortalidad en el IAM que queda reflejado en múltiples ensayos clínicos. En la era prefibrinolisis la mortalidad era del 10-15% en los pacientes tratados con estos fármacos, asociado en general a una reducción del tamaño del infarto (Yusuf, 1985; MIAMI, 1985; ISIS-1, 1986). Pero en la era de la reperfusión los beneficios han aumentado y la mortalidad ha disminuido en un 40% con el uso de los Bb (Freemantle, 1999; Silvet, 2003). Los efectos beneficiosos de la mortalidad son producidos en parte por la disminución que ejercen sobre la muerte súbita. En una revisión de 13 ensayos clínicos la muerte súbita disminuía de un 5 a un 3% (reducción del RR del 30 al 47%) (Freemantle, 1999).

En los pacientes que reciben reperusión tanto fibrinolítica como intervencionista han sido ampliamente estudiados el uso de estos fármacos. En una revisión retrospectiva de 200.000 pacientes se objetivaba una disminución de mortalidad en los pacientes que recibían fibrinólisis y Bb (11,8% en quienes reciben Bb vs 19,6% de quienes no lo reciben, RR: 0,6 [0,57-0,63]) (Gottlieb, 1998). En el ensayo COMMIT / CCS2 (C**l**Opidogrel and M**e**toprolol in M**y**ocardial I**n**farction T**r**ial) se estudiaron a 46.000 pacientes con IAM, la mitad habían recibido fibrinólisis, aunque no había beneficio en la mortalidad precoz con Bb IV; sin embargo, la estabilización de la hemodinámica parecía ser un buen determinante de la respuesta al fármaco, los pacientes que lo recibían con inestabilidad hemodinámica incrementaban la mortalidad, no así los que estaban estables hemodinámicamente que muy al contrario disminuían la mortalidad. Sin embargo, parece que no tenía efectos importantes sobre la RC (0,9% vs 1,0%; OR de 0,86 con IC. al 95%: 0,71-1,04; $p = 0,11$) (Chen, 2005).

En los pacientes que son sometidos a ICP el efecto de los Bb según los ensayos clínicos randomizados es beneficioso (Faxon, 2004). En el ensayo CADILLAC (C**o**ntr**o**lled A**b**ciximab and D**e**vice I**n**vestigation to L**o**wer L**a**te A**n**gioplasty C**o**mplikations) donde se incluyeron a 2.082 pacientes, se observaba aparentemente beneficio con la administración de Bb preprocedimiento intervencionista. Al mes los pacientes que habían recibido el Bb previo al ICP presentaban menor mortalidad (1,5 vs 2,8%) (Halkin, 2004). De igual modo, la mortalidad disminuía con la administración de Bb tras el ICP. En un análisis de 2.442 pacientes que habían sufrido ICP; 1.661 recibieron Bb tras ICP y 781 no, a los 6 meses los que habían recibido el fármaco presentaban menos mortalidad (2,2 vs 6,6%, OR ajustada 0,43 [0,26-0,73]; $p = 0,0016$) (Kernis, 2004).

En cuanto a la muerte súbita y en concreto la RC en el ISIS-1 (I**n**ternational S**t**udy of I**n**farct S**u**r**v**ival) el grupo tratado con Bb, morían un total de 20 pacientes por RC y DEM frente a los 54 del grupo sin el tratamiento; por un lado por el control de la frecuencia y de la tensión arterial y por otro por la disminución de las necesidades de oxígeno del miocardio (efecto anti-isquémico) y el efecto sobre el remodelado cardíaco, fundamentalmente cuando su introducción es precoz (primeras 24 horas) (ISIS-1, 1988).

Por otro lado, el efecto beneficioso de los Bb ha sido visto por Anzai et al (2003), los cuales sugirieron que disminuían la respuesta inflamatoria; esto se traducía en una reducción de las cifras de la PCR sérica (mientras que su elevación era un predictor de expansión del infarto y de RC). Y el pretratamiento con Bb, de forma reciente ha sido estudiado en el registro AMIS plus (A**c**ute M**y**ocardial I**n**farction in S**w**itzerland), donde se veía que reducía el número de eventos cardiovasculares mayores durante la hospitalización en comparación con los grupos que

no la recibían (Cuculi, 2010). También se ha visto que actúa sobre la lesión postreperusión y previene el no reflow por preservación de las uniones endoteliales tras el infarto (Zhao, 2007).

En el caso de los Bb existen situaciones de contraindicaciones relativas, que en ocasiones aún hoy en día, hacen que no se prescriban dichos fármacos. En el caso del EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica) y el asma también son efectivos. Chen et al (2001), en el estudio que realizaron de tipo observacional no randomizado incluían a 54.962 pacientes con edades aproximadas a los 65 años, los Bb se asociaban a una disminución de la mortalidad al año en los pacientes con asma / EPOC que no tenían tratamiento con betaagonistas (RR: 0,85 [0,73-1,00], comparado con los que no usaban Bb), y no había diferencias de supervivencia entre quienes usaban los betaagonistas. Gottlieb et al (1998), en una revisión de 200.000 pacientes diagnosticados con infarto de la Cooperative Cardiovascular Project, se hizo un seguimiento de 2 años donde se observaba que la supervivencia de los pacientes que asociaban EPOC era más alta entre los tratados con Bb (83 vs 72%). Salpeter et al (2002), en el ensayo clínico que diseñaron randomizaron los efectos de los Bb sobre los parámetros de función pulmonar en pacientes con hiperreactividad bronquial moderada, observaron que los Bb cardiosselectivos no producían efectos adversos sobre la función pulmonar. Es importante destacar que algunos pacientes no son tratados con Bb porque se cree que son EPOC, aunque no tienen un diagnóstico de confirmación con pruebas funcionales. En el estudio de Egred et al (2005), sólo 15 de 94 pacientes con IAM y diagnosticados de EPOC eran tratados con Bb, aunque el 38% nunca habían tenido una exploración física pulmonar ni habían sido sometidos a pruebas funcionales respiratorias.

En el caso de la disfunción VI y de la IC los beneficios de los Bb tras el IAM han sido descritos antes del uso de los IECA en diferentes ensayos clínicos (Hjalmarson, 1983; MIAMI, 1985; ISIS-1, 1986). Sin embargo, la evidencia apoya el uso concomitante en estos casos de los Bb junto a los IECA como es el caso de los ensayos SAVE y SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) en pacientes con disfunción VI asintomática (Vantrimpont, 1997; Exner, 1999) y en el ensayo AIRE en el caso de IC, ya que el uso del Bb en estos casos disminuye el número de eventos cardiovasculares (Spargias, 1999). También se observó una reducción de la mortalidad en el Cooperative Cardiovascular Project en pacientes con FEVI entre el 20-49% o por debajo del 20% (Gottlieb, 1998). En el ensayo VALIANT se incluían a 14.703 pacientes con IAM en disfunción sistólica o IC, se observó que la mortalidad era menor a los 3 años en los tratados con Bb tanto antes como después de la randomización o ambos (30,7; 25,9 y 35,1% respectivamente) (Califf, 2009). Los efectos de los Bb en pacientes con disfunción VI también era estudiada en el ensayo CAPRICORN (Carvedilol Post-Infarct Survival Control in LV Dysfunction), que incluía a 2.000 pacientes con FEVI \leq 40% y que tras

el infarto recibían IECA y se randomizaban a la toma de Carvedilol o a placebo. En 1,3 años de seguimiento, el Carvedilol no reducía todas las causas de mortalidad o problemas cardiovasculares de la hospitalización, pero sí reducía todas las causas de mortalidad y los eventos secundarios a infartos (Dargie, 2001).

En general, se puede decir que los pacientes que sufren infartos suelen ser mayores y por lo tanto, con múltiples factores de riesgo asociados (HTA, diabetes, EPOC, IC por patología cardíaca previa, etc); esto sugiere que fármacos como los Bb no se usan en dichos pacientes pensando en el posible efecto perjudicial, sin valorar los muchos efectos beneficiosos. En realidad no existe, en general contraindicaciones absolutas en estos casos y los beneficios en el caso del infarto son infinitamente mayores sobre todo en el subgrupo de pacientes mayores debido precisamente a los factores de riesgo. Todos estos contratiempos, hacen que la administración farmacológica sea deficiente y el riesgo de complicaciones cardíacas como la RC sea más probable que ocurra.

Para nosotros en el ARIAM, hemos encontrado que tanto el IECA como el Bb previenen de la RC. Es el primer trabajo que observa esta protección, mediante análisis estadísticos importantes. La acción de dichos fármacos sobre los mecanismos enzimáticos, sobre la respuesta inflamatoria y en definitiva en las funciones del remodelado ventricular hace que los mecanismos celulares, histológicos y estructurales del armazón cardíaco estén protegidos de los efectos destructivos de los mecanismos naturales que desencadenan el proceso de RC.

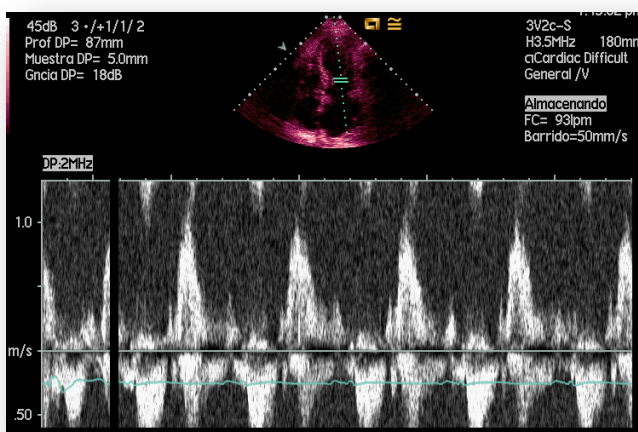


Figura 76. Se puede observar en ETT proyección cuatro cámaras con doppler transmitral, imagen de restricción. Imagen cedida por Dr. Ruiz Bailén.

OTROS FÁRMACOS

NITRITOS

Los nitritos controlan la presión arterial disminuyendo el estrés sobre el VI, dando cierta protección contra la RC. Pollak et al (1994), investigaron en un estudio caso control retrospectivo los efectos de los nitratos tanto orales como intravenosos en el primer día del infarto y observaron las rupturas cardíacas que acontecían. De los 91 pacientes que sufrieron ruptura y de los 182 controles sin ruptura en el entorno del IAM, vieron que el riesgo de la complicación mecánica era un 30% más baja en los pacientes que recibieron nitratos (OR cruda: 0,62; OR ajustada: 0,73; $p = 0,038$).

ESTATINAS

Se trata de fármacos cardioprotectores. En el ARIAM, se obtuvieron un 2,6% de RC en los pacientes con CI que no tomaban estatinas vs 0,7% de RC en los pacientes con tratamiento con estatinas de forma precoz en el SCA, con una $p < 0,001$ y una OR cruda para las estatinas de 0,256 (IC. al 95% de 0,204-0,321) (Ruiz Bailén, 2010). El beneficio de las estatinas parece bien demostrado en múltiples facetas de la patología cardiovascular. Actualmente, no cabe duda del papel que juegan en el IC tanto sistólica como diastólica de tipo coronario y en IC sin implicación coronaria; disminuyendo la mortalidad en todos estos casos (Cleland, 2007). En particular, en el SC, su uso está más discutido. En el NRMI, existe evidencia de disminución en la incidencia de SC y RC (Fonarow, 2005). También en el ARIAM, se han descrito esos mismos hallazgos; es decir, el descenso de la mortalidad por SC (incluida la RC) con la administración de estatinas (Ruiz Bailén, 2008). En general, se cree que el efecto cardioprotector de las estatinas es el responsable en la disminución de la incidencia y mortalidad en el caso de la IC / SC; por diferentes mecanismos. Evitando el remodelado ventricular patológico asociado a la CI y de forma indirecta ejerciendo, por tanto, su influencia sobre la FEVI. A nivel local, por la estabilización de la placa de ateroma. Impidiendo la lesión postreperusión que ocurre en la CI. Actuando sobre el origen de las arritmias cardíacas o mejorando la microcirculación coronaria (Ruiz Bailén, 2009 a). La influencia sobre la respuesta neurohumoral y el SRIS, son otros de los elementos sobre los que ejerce su acción las estatinas en general y en particular en el SC, debido a sus efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios sistémicos (Guisasola, 2009). Parece que disminuyen la PCR en sangre (Downs, 1998), el TNF- α o la IL-6 (Brookes, 2009). De igual modo, reducen el acúmulo de macrófagos en el ateroma e inhiben la producción de las metaloproteínas por parte de los macrófagos activados (Aikawa, 2001). La disminución de las

metaloproteínas, como hemos remarcado previamente de forma amplia, repercute sobre el tejido de soporte cardiaco. Su déficit incrementa los efectos de dicha falta (Hayashidani, 2002). En el caso de la RC, podríamos pensar que todos los efectos beneficiosos de estos fármacos pueden proteger de dicha complicación, la reducción del SRIS, la acción sobre la IC / SC (remodelado y FEVI), la actuación en el caso de la lesión postreperusión, la estabilización de las arritmias cardiacas en la CI o la acción concreta sobre la matriz extracelular a través de las metaloproteínas dando estabilidad al soporte cardiaco, nos hacen pensar que las estatinas deberían de ser un arma farmacológica “necesaria” en el SCA incluso en la fase aguda (Ruiz Bailén, 2010).

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS Y CORTICOIDES

El uso de fármacos como los AINE o los corticoesteroides se han asociado con el riesgo de RC, sin embargo, no en todos los estudios se obtienen resultado concluyentes, por eso su uso es bastante controvertido.

El MILIS (Multicenter Investigation of Limitation of Infarct Size) estudiaba pacientes que recibían esteroides previos a la RC y observaban que estos pacientes sólo tenían un ligero incremento de ruptura no significativa (2,5% de rupturas en el grupo que recibe esteroides vs 1,6% de rupturas del grupo que recibe AINE) (Pohjola-Sintonen, 1989). Un metaanálisis analizaba más de 3.000 pacientes con IAM y que recibían corticoides, sin terminar de encontrar una relación definitiva entre su uso y el incremento de RC, aunque parece que tenían mayor tendencia a la ruptura los que recibían los corticoides (Giugliano, 2003). El mecanismo no está totalmente esclarecido pero se cree que los corticoides se acumulan en el intersticio cardiaco produciendo alteraciones en la estructura de la matriz extracelular y favoreciendo los mecanismos del remodelado, provocando de forma secundaria IC y mayor facilidad de ruptura ventricular (Chai, 2010).

En el ExTRACT-TIMI 25 (Enoxaparina and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment) se estudiaban a pacientes con SCACEST tratados con un fibrinolítico y aspirina. Se incluyeron a 20.479 pacientes de los cuales el 2,8% recibieron AINE siete días previos y se observó a los 30 días del IAM lo que ocurría. Obtuvieron un aumento de eventos isquémicos recurrentes (OR ajustada: 1,44; IC. al 95%: 1,01-2,07; $p = 0,047$), mayor mortalidad (OR: 1,29; IC. al 95%: 1,00-1,66; $p = 0,051$) y un aumento de episodios de IC severa y de shock (OR: 1,29; IC. al 95%: 1,02-1,65; $p = 0,037$). La explicación puede ser el desplazamiento que sufre la AAS sobre los receptores de la ciclooxigenasa (COX) frente a los AINE, interfiriendo el mecanismo protector que ejerce la AAS en el SCA (Gibson, 2009). La COX-1 y la COX-2 actúan sobre la hemostasia vascular. A nivel de las plaquetas, la COX-1

activa la síntesis del tromboxano, promueve la agregación plaquetaria, vasoconstricción y proliferación del músculo liso. En el endotelio, la COX-2 activa efectos contrabalanceados; incrementa las prostaciclina, las cuales producen vasodilatación e inhiben al tromboxano y por lo tanto inhiben la agregación plaquetaria. La AAS inactiva a la COX-1 irreversiblemente y de esa manera reduce los eventos cardiovasculares, pero el resto de AINES inhiben en mayor o menor grado a la COX-1 y la COX-2. Esto puede producir un aumento de efectos contraproducentes como son la HTA, la tendencia a la expansión cardiaca y la CI. Estos efectos adversos se pueden potenciar en los pacientes más mayores debido al riesgo aumentado que presentan de IC.

En un metaanálisis se estudió el riesgo de evolución a IC en pacientes tomadores crónicos de estos fármacos frente a quienes no los tomaban de forma crónica y se observaba que estaba incrementado el riesgo de IC en los tomadores de AINE, con un porcentaje que oscilaba entre el 30 y el 100% (Scott, 2008).

Aunque otros no observan en sus estudios asociación entre el incremento de riesgo de IAM e IC (Mangoni, 2010).

El uso de fármacos corticoesteroides y de AINE, parece que interfieren en los procesos de reparación tisular, disminuyen el preconditionamiento cardiaco, retrasan la cicatrización y la formación de la escara, impiden el remodelado cardiaco y favorecen la expansión cardiaca de la zona isquémica; con todo ello se incrementa el riesgo de RC (Bulkley, 1974; Silverman, 1987; Khalil, 2001). La disparidad en estos resultados podrían explicarse por las diferencias en la demografía del paciente, la falta de estudios estadísticos poderosos, la duración del seguimiento, las comorbilidades de los pacientes y las medicaciones concomitantes; de modo que todos ellos podrían llevar a una mala interpretación de datos precisos.

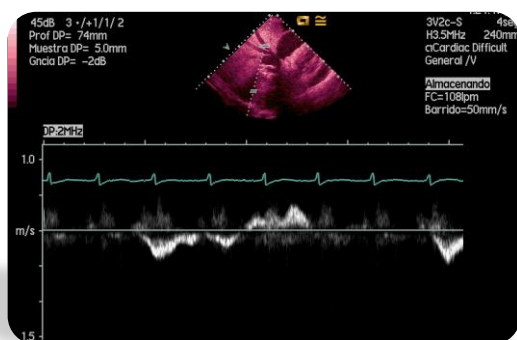


Figura 77. ETT proyección subcostal. Se observan los flujos de la vena suprahepática en paciente con derrame pericárdico secundario a RC. Flujos invertidos, indicativos de taponamiento cardiaco. Imagen cedida por el Dr. Ruiz Bailén.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Existe una alta incidencia de HTA entre los pacientes con RC, sobre todo en los hipertensos sin hipertrofia ventricular izquierda significativa, por ello se cree que el incremento de la contracción de la pared ventricular puede ser un elemento protector. Para Abrignani et al (2005), en su estudio de 4.994 pacientes con IAM admitidos en UCI, los pacientes hipertensos frente a los no hipertensos presentaban menor cantidad de RC (0,1% vs 0,9%, $p = 0,02$; OR: 0,13; IC.: 0,02-0,09), menor SC (4,0% vs 11,6%, $p < 0,01$), así como menor cantidad de arritmias y de mortalidad (6,2% vs 17,8%, $p < 0,001$). Tanto el GISSI-2 (Fresco, 1996) como el GUSTO-I (GUSTO, 1993; Lee, 1995), demostraron con análisis multivariantes un aumento de la mortalidad en los individuos con hipertensión e IAM por contribuir esta a fallo ventricular izquierdo, arritmias cardíacas, angina inestable postinfarto y reinfartos. Resultados tan dispares se pueden deber a las diferencias fisiopatológicas que produce la hipertensión sobre los vasos coronarios o por fallo en la homogeneidad a la hora de escoger a los pacientes en los estudios realizados.

Las alteraciones de las arterias coronarias es la causa más común de morbimortalidad en los pacientes con hipertensión. Por incremento tanto de los niveles de la presión sistólica como de la diastólica (van den Hoogen, 2000), aunque la hipertensión a expensas de la diastólica mejora la perfusión coronaria, a la larga es perjudicial. La relación entre la hipertensión y las alteraciones coronarias es compleja. La hipertensión induce daño en la pared de las arterias coronarias y esto puede contribuir a la evolución de la placa aterosclerótica, por medio de complejos mecanismos que están en la génesis de la hipertensión como son la disfunción endotelial, la resistencia a la insulina, la activación del tono simpático, la obesidad y la diabetes (Lewington, 2002). Generalmente la severidad de la aterosclerosis coronaria es grande en los pacientes con hipertensión, desarrollándose circulación colateral a lo largo del tiempo, por este motivo en los hipertensos son más frecuentes los infartos no Q; con mejores resultados inicialmente pero no a largo plazo (Jonas, 1999). El infarto en estos pacientes produce un remodelado estructural adverso de la vasculatura coronaria intramural y de la matriz colágena, secundario a crecimiento de miocitos y no miocitos, quedando una baja reserva de flujo

coronario (Weber, 2001) y una disminución de la capacidad de elongación de las fibras miocárdicas (Naeim, 1972), favoreciendo el ambiente para que se produzca la RC.

La HTA suele ocurrir habitualmente en personas de mayor edad y generalmente es más frecuente en el sexo femenino (Lee, 1995; Vasan, 2002). La hipertensión causa cambios estructurales en el VI, lo cual puede impactar en el remodelado y la evolución a IC después de IAM. En una serie de 1.093 pacientes, el 68% que se sometieron a un muestreo neurohormonal y se evaluó la función VI el primer y cuarto día y tres meses después del infarto. Se compararon a los normotensos con los hipertensos, estos tenían un mayor incremento de volumen VI a los 5 meses, mientras que los normotensos mejoraban su FEVI a los cinco meses. El antecedente de hipertensión estaba asociado con un mayor incremento de IC teniendo mayor necesidad de hospitalización en los 2 años de seguimiento (Richards, 2002). En modelos animales de hipertensión e IC, el incremento de expresión de los MMP coincide con la transición de hipertrofia a IC (Iwanaga, 2002). La hipertrofia ventricular de los pacientes hipertensos envuelve al crecimiento de los miocitos y no miocitos produciendo un remodelado estructural de la pared intramural de la vasculatura coronaria y de la matriz extracelular. El colágeno tipo I es el que suele predominar en el miocardio normal y las personas que tienen hipertensión, aportando una gran resistencia para aguantar la deformación tisular. Necesitándose grandes presiones o grandes deformidades patológicas para provocar la ruptura ventricular. Cuando la fibrosis secundaria a la hipertensión está establecida la regresión total de la misma es casi imposible, quedando un tejido fibrótico a expensas de fibras colágenas tipo I. La degradación colágena es necesaria, la activación de la regresión de dichas fibras por enzimas proteolíticas y el remodelado de la matriz extracelular están envueltos en la reparación latente del miocardio de los hipertensos (Weber, 2001). Los depósitos colágenos y el balance entre el MMP-1 y los TIMP-1 son diferentes en el miocardio de los pacientes hipertensos con ICS e ICD, suele existir un exceso en la degradación del colágeno que conlleva sobre todo mayor afectación sistólica y dilatación ventricular, intercedidos por mediadores inflamatorios, neurohormonas y péptidos bioactivos. Las señales mecánicas enviadas por el estrés de la pared ventricular inducen la liberación del MMP-1 que conlleva una reducción del colágeno en los cardiomiocitos por degradación. Esto compromete la función sistólica por alteraciones en la geometría ventricular, por asincronía debido a alteración en las conexiones de la matriz y por enlentecimiento en el deslizamiento de los cardiomiocitos que empeoran las condiciones de trabajo ventricular (López, 2006). De igual modo, existe un componente inflamatorio, se sabe que la IL-18 (citoquina proinflamatoria y proaterogénica) se asocia con la inestabilidad de la placa de los hipertensos por aumentar la secreción de IFN- γ (Interferón) y MMP, factores que a su vez también inestabilizan la placa y alteran la matriz colágena (Hernesniemi, 2009). En definitiva,

promueven la IC por un remodelado patológico y predisponen al miocardio por todos los cambios sufridos a una mayor fragilidad y tendencia a la RC.

En el estudio univariante que hemos realizado, encontramos que los pacientes hipertensos tienen mayor tendencia a la ruptura, creemos que debido a que los hipertensos suelen ser personas más mayores, generalmente de sexo femenino, con afectación multivaso de larga evolución, una respuesta inflamatoria crónica y con un remodelado ventricular establecido a causa de la hipertensión, con tendencia a tener un tejido fibrótico, con una matriz extracelular alterada y con las fibras colágenas más desestructuradas de lo normal, por todo ello posiblemente son personas con más tendencia a la RC a pesar de que el infarto que se produzca no sea muy grande.

Los hipertensos suelen ser de mayor edad, tienen mayor tendencia a la enfermedad multivaso y a la IC por remodelado ventricular motivos que alteran la estructura de la matriz extracelular cardiaca y los predisponen a la RC.

DIABETES MELLITUS

Los diabéticos tienen peculiaridades particulares ante la CI. La características de la placa aterosclerótica es diferente, siendo más vulnerable, con diferente composición (más rica en contenido graso) y con un incremento del estado inflamatorio (Hong, 2009).

En los pacientes diabéticos el acondicionamiento cardíaco juega un papel importante. En los modelos de estudio donde se utiliza el flujo cero, la isquemia producida a pesar de la severidad, son más propensos a mostrar una mayor recuperación de la misma (Paulson, 1997). El tiempo de evolución de la diabetes también puede influir en la extensión de la lesión cardíaca, en dichos estudios experimentales con animales a los que se les produce diabetes, inicialmente son más resistentes a los efectos de la isquemia que cuando el tiempo de evolución es más elevado (Tosaki, 1996; Paulson, 1997).

En cuanto a las colaterales, los pacientes que tienen diabetes presentan menos efectos favorables que los que no la tienen. Existe más mortalidad y más complicaciones en los pacientes que sufren infarto, incluida más angina postinfarto y más IC congestiva. Posiblemente todo esto se deba a que los diabéticos tienen menos colaterales. En el estudio de Abaci et al (1999), 306 pacientes con diabetes fueron sometidos a ICP, observando que tenían menor score

de colaterales que los no diabéticos (2,41 vs 2,60; $p < 0,034$) sugiriendo un pobre desarrollo de dichos vasos en los diabéticos. El mecanismo por el que ocurre parece ser la respuesta celular de los monocitos al VEGF-A (Vascular Endothelial Growth Factor) que parece que está disminuida en los diabéticos, siendo esta sustancia una importante formadora de colaterales (Waltenberger, 2000). La VEGF y la hipoxia favorecen la liberación de HIF-1 α (Factor Inducible por la Hipoxia), se ha visto que ambos están disminuidos en las biopsias ventriculares realizadas a los pacientes diabéticos sometidos a by pass coronario (Marfella, 2004). Sin embargo, para otros esto no es así, encuentran buen desarrollo de colaterales. Además, observan que los diabético suelen ser pacientes más viejos, con predominio del sexo femenino y a nivel angiográfico suelen ser más multivaso, presentan lesiones culpables muy distales con arterias de menor calibre y con menor capacidad de reperusión efectiva a igualdad de flujo tras la misma en comparación con los no diabéticos, lo que sugiere alteración en el flujo microvascular (Angeja, 2002). La severidad de la estenosis de los vasos coronarios en los diabéticos respecto a los no diabéticos es más evidente y con carácter moderado (suelen presentar entre un 50 y un 75% de estrechamiento) (50,6% vs 30,3%; $p < 0,001$); con un patrón multivaso y lesiones muy distales (Henry, 1997).

Los niveles de glucosa parecen que en los diabéticos son otro determinante para el tamaño del infarto. Al parecer el control estricto de la glucemia reduce las consecuencias microvasculares propias de la diabetes. Y su elevación aumenta notablemente el riesgo de isquemia. En un metaanálisis de 95.000 pacientes, demostraron que el riesgo de efectos adversos cardiovasculares aumentó en pacientes con las glucemias elevadas (Coutinho, 1999), mientras que el control intensivo de las mismas reduce el riesgo de isquemia en un 16% (UKPDS, 1998). Para Kersten et al (2000), en su estudio en perros, demostraron que el tamaño del infarto estaba linealmente relacionado con la concentración de glucosa en sangre en los animales diabéticos y en los que tenían hiperglucemia aguda, aboliéndose el efecto protector del preconditionamiento isquémico en estas circunstancias.

En general, se puede decir, que las alteraciones del flujo microvascular de los pacientes diabéticos, condicionan en parte el preconditionamiento cardiaco de dichos pacientes, de modo que ante episodios de isquemia repetidos y en la mayoría de los casos asintomáticos clínicamente, suponen un ambiente hostil más o menos constante, al que el miocardio está acostumbrado. De modo que ante los episodios de isquemia severos tenemos un corazón con mayor preparación frente a los fenómenos isquémicos. También pueden influir las colaterales, que a pesar de lo controvertido de su utilidad, pueden suponer en la mayoría de los casos una ayuda ante los episodios de sufrimiento miocárdico. De igual modo, un control estricto de la glucemia aporta una protección para la severidad de la lesión, generalmente cuando el IAM ha sido detectado y el paciente es controlado en unidades como la UCI / UCC.

En nuestro estudio univariante, curiosamente los pacientes con diabetes eran menos propensos a la RC, posiblemente, por todos estos motivos. La existencia de mayor acondicionamiento ante la diabetes puede que sea el “factor protector” para dichos pacientes ante la ruptura.

El acondicionamiento y las características peculiares que infiere la diabetes en los pacientes que la sufren pueden ser los que condicionan las características necesarias para que la RC ocurra en menor medida en estos pacientes.

TABACO / FUMADORES

Es sabida la asociación entre el tabaco y la alta incidencia de aterosclerosis coronaria, IAM y muerte súbita (Wilhelmsen, 1988). Posiblemente por la predisposición que tienen los fumadores inducidos por el tabaco a estados de hipercoagulabilidad (particularmente de fibrinógeno alto) (Fuster, 1981; FitzGerald, 1988), elevación de frecuencia cardíaca y presión arterial. También por la tendencia arritmógena debida al efecto catecolaminérgico de la nicotina (Tachmes, 1978). Igualmente el tabaco, promueve bajos grados de inflamación, liberando sustancias inflamatorias (como la PCR y el fibrinógeno) y produciendo una respuesta inflamatoria en el organismo (Wannamethee, 2005). Todo ello asociado al estado de vasoconstricción coronaria e hipoxemia inducidos por los niveles elevados de monóxido de carbono de los fumadores (Wald, 1973; Maouad, 1984; Martin, 1984). Si asociamos todos estos factores, los fumadores deberían ser más proclives a morir más de CI. Sin embargo, existe un efecto paradójico del tabaco, de modo que, los fumadores parece que mueren menos en la CI. Sobre esto se han propuesto varias explicaciones (Sauer, 2002). Por un lado, que los fumadores son más jóvenes, con menos comorbilidades y lesiones coronarias menos severas (FitzGerald, 1988; Wilhelmsen, 1988; LaCroix, 1991), suelen tener generalmente afectación monovaso y la extensión de las lesiones ateroscleróticas son menores si las comparamos con las de los no fumadores (Sukiennik, 2007). También actúa como acondicionante cardíaco y estimulante de la formación de circulación colateral (Perera, 2006; Koerselman, 2007). Por otro lado, favorece la reperfusión espontánea por acción del fibrinolítico sobre el trombo en la fase precoz (Ramsdale, 1985). Al parecer los fumadores, tienen una mejor fibrinólisis sistémica, con mayor respuesta a la reperfusión (suelen conseguir mejor flujo TIMI) y mejor pronóstico que los no fumadores, debido posiblemente a la diferente composición del trombo en los fumadores

respecto de los no fumadores, con compuestos más susceptibles a la trombolisis y por lo tanto, mejores resultados de recanalización (Barbash 1995; Purcell, 1999). Los pacientes fumadores son mejor tratados farmacológicamente según el registro GRACE, al parecer en ellos se hace un mayor uso hospitalario de tratamientos farmacológicos, como la AAS, los trombolíticos, los inhibidores de la IIb-IIIa, Bb y estatinas con respecto a los no fumadores (Himbert, 2005).

Los exfumadores, al igual que los fumadores, tienen menor mortalidad. En el OACIS los fumadores eran los que menos morían a largo plazo (3,0% vs 5,2%; $p = 0,032$); los exfumadores fueron identificados como predictores independientes de reducción de mortalidad (RR: 0,39; IC. al 95%: 0,20-0,77) (Kinjo, 2005). Posiblemente por mecanismos similares a los de los fumadores.

Lo hallado en el análisis univariante de nuestro estudio, es que los fumadores tenían reducida la capacidad de RC. Creemos que es debido a la asociación con pacientes más jóvenes, con lesiones de menor severidad y con afectación posiblemente monovaso; el propio acondicionamiento que ejerce el tabaco sobre el organismo (por condiciones de mayor hipoxemia) mantenga al miocardio cardiaco de estos pacientes más preparado para agresiones mayores isquémicas y como resultado el riesgo de ruptura sea menor.

En el caso del tabaco, los pacientes que sufren IAM suelen ser de menor edad, con afectación monovaso y menor severidad de las lesiones, condiciones que pueden hacer menos proclives a estos pacientes para la RC.

DISLIPEMIA / HIPERCOLESTEROLEMIA

La hipercolesterolemia siempre se ha relacionado con la placa de ateroma. Es un elemento favorecedor de la inestabilidad de dicha placa y responsable en parte de eventos isquémicos agudos a nivel cardiaco, a nivel cerebral, vascular periférico y promotor de la demencia, entre otras cosas. Por otro lado, se podría pensar que la disminución de las cifras de colesterol sería un factor protector de mortalidad por dichos eventos, sin embargo, nada más lejos de la realidad. Supone un factor de mortalidad secundaria a comorbilidad y sobre todo indicador de gran fragilidad. Suele ser sinónimo de malnutrición y alteraciones crónicas con componente inflamatorio. La liberación de citoquinas proinflamatorias como la IL-6 han mostrado un descenso del colesterol total sérico por reducción de la producción de lipoproteínas, con reducción del contenido de colesterol de las lipoproteínas participantes y con

un incremento del catabolismo de dichas lipoproteínas. Este fenómeno, en ocasiones, no es infrecuente observarlo fundamentalmente en los pacientes mayores (Aronow, 2010).

Sin embargo, en el estudio univariante del registro ARIAM, de los pacientes que sufren RC se ha visto que son menos hipercolesterolémicos (se rompen menos los que tienen el colesterol elevado). Resulta paradójico este hallazgo. La apreciación general, sería la opuesta. Como hemos visto la hipocolesterolemia no es sinónimo de protección cardiovascular sino más bien lo contrario, signo de la existencia de un proceso inflamatorio grave, en definitiva de una alta morbimortalidad.

Mientras que la HTA y la DM son más comunes en los grupos de mayor edad en los pacientes con IAM no ocurre lo mismo en los pacientes fumadores y en los hipercolesterolémicos; siendo estos últimos factores de riesgo más comunes en pacientes mayores pero también es muy prevalente en los pacientes más jóvenes. La ruptura de la placa aterosclerótica suele estar detrás del IAM y en estos pacientes suele tratarse de la ruptura de una placa con una capa fibrosa sobre un gran core lipídico; esta placa tiene complejas morfologías y se vuelve más vulnerable con el aumento de tamaño y con el grado de estenosis. Otro mecanismo que ocurre sobre dicha placa es la erosión de las células endoteliales sobre su superficie rica en proteoglicanos y las células del músculo liso adyacente a la luz. Todo ello, la hace diferente del resto de placas de ateroma. Por tanto, podríamos decir que, los pacientes hipercolesterolémicos que sufren IAM suelen ser más jóvenes, con placas ateroscleróticas con complejas morfologías y que finalmente se traducen en mayor cantidad de lesiones coronarias y de alta severidad (generalmente oclusiones totales) (Yasuda, 2001). Se ha visto que la hipocolesterolemia puede ser un factor independiente de riesgo coronario en los hombres, pero no en las mujeres. Generalmente se observa mayormente en hombres jóvenes, esto puede ser debido a la menor cantidad de HDL (High Density Lipoprotein) colesterol existente en los varones respecto a las mujeres (Nishiyama, 2010).

Por lo tanto, podríamos decir que los pacientes hipercolesterolémicos son más jóvenes, con mayor predominio del sexo masculino y generalmente con menor cantidad de HDL colesterol, con placas ateroscleróticas de características particulares. Todo esto nos haría pensar que la RC tenga lugar en pacientes con colesterol más elevado, si tenemos en cuenta que se trata de pacientes jóvenes y generalmente de predominio del sexo femenino, el colesterol puede estar elevado a expensas del HDL (que es protector de eventos cardiovasculares), de modo que sorprendentemente, los pacientes con colesterol elevado en este caso se romperían menos.

La hipercolesterolemia supone menor riesgo de RC, posiblemente por ser un factor de riesgo cardiovascular no sólo propio de personas añosas sino que su aparición también tiene lugar frecuentemente en personas jóvenes. Con mayor predilección por el sexo masculino y en menor proporción por el femenino (que tiene más tendencia a la elevación del componente HDL). Si tenemos presente, que la RC es más habitual en personas mayores y mujeres, podríamos pensar que los resultados obtenidos en nuestro estudio sean “sorprendentes” al encontrar al colesterol como “protector” de la RC.

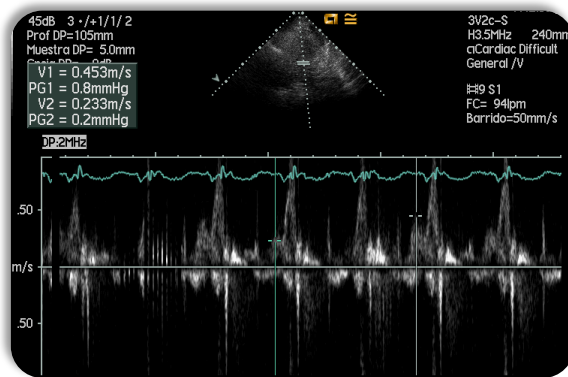


Figura 78. Con doppler pulsado se observa importante variabilidad indicativo de taponamiento cardiaco. Junto con las de abajo son imágenes de ETT, reproducidas con el permiso del Dr. Ruiz Bailén.

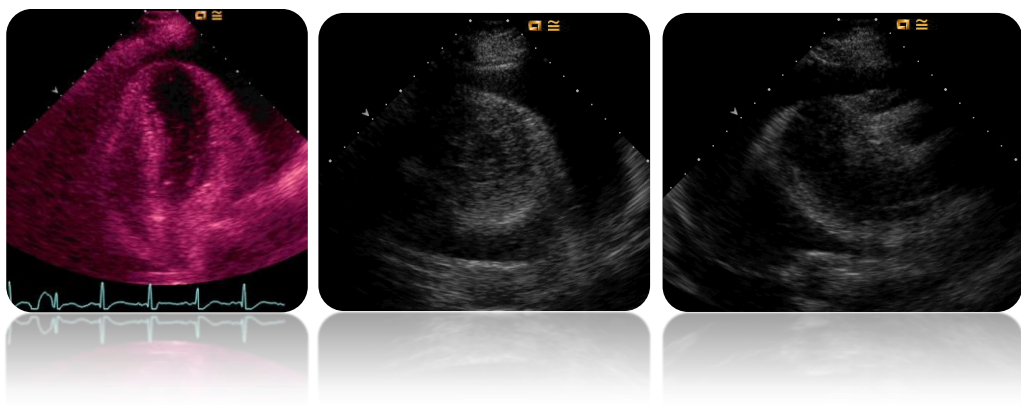


Figura 79. A la izquierda, eje paraesternal cuatro cámaras. En el centro eje corto y a la derecha eje largo paraesternal. En todas ellas se ve el derrame pericárdico.

MORTALIDAD Y MORBILIDAD

La morbimortalidad ha disminuido progresivamente a lo largo de los años. El mayor predictor de complicaciones mecánicas, sin duda alguna, es el fallo en una adecuada reperusión y la ausencia de una apertura precoz del vaso. El riesgo de ruptura miocárdica en los ensayos con tratamiento fibrinolítico está inversamente relacionado con la presencia de flujo TIMI-3, esto quiere decir que cuanto antes se abra el vaso menos posibilidad de ruptura existe (Kinn, 1997). En general, el tratamiento fibrinolítico o el ICP suponen el mejor componente en la disminución de las complicaciones mecánicas relacionadas con el SCA (Nakatani, 2003; Gueret, 2008). Figueras et al (2008), en el estudio que realizaron con un seguimiento de 30 años observaron una reducción del 94% al 75% en la mortalidad, aunque este estudio es cuestionable a nivel metodológico, sin embargo, sí que puede poner de manifiesto en cuanto a mortalidad este descenso, posiblemente porque en el periodo que abarcaron incluyeron tanto la era pre como reperusión. Hayashi et al (2005), estudiaron a un total de 1.247 pacientes con IAM en el periodo de tiempo comprendido desde 1975 a 2001; durante el mismo las muertes debidas a RC descendieron significativamente de un 9,8% a un 2,8% ($p < 0,001$), con un descenso progresivo en el curso de los 5 subperiodos estudiados. De los pacientes tratados con reperusión murieron por RC el 2,8% mientras que los no reperfundidos murieron el 5,2% por ruptura. La supervivencia tras la ruptura también mejoró y pasó a ser de un 0% al inicio a un 30% en el último periodo estudiado. Es decir, que la mortalidad hospitalaria debida a la RC se redujo desde 1993 y la supervivencia aumentó desde 1988. Todos estos cambios también pueden ser debidos a un incremento en el uso de fármacos cardioprotectores, mejor control de las cifras tensionales y demás factores de riesgo asociados. Pero sobre todo, la reperusión es la que pone de manifiesto la reducción de mortalidad. Según el NRMI, en 1996, las muertes debidas a RC eran responsables del 12,1% de muertes hospitalarias entre los 122.243 pacientes registrados que recibían tratamiento trombolítico frente al 6,1% de los 228.517 pacientes no tratados con trombolisis, sugiriendo que la RC es una complicación importante de este tratamiento (Becker, 1996). En el metaanálisis de Honan et al (1990), quienes detalladamente evaluaron la incidencia de RC con respecto al tiempo transcurrido desde el inicio del IAM hasta la administración de la terapia trombolítica, vieron que la incidencia de RC se reducía significativamente cuando el tratamiento se administraba antes de las 7 horas de transcurridos los primeros síntomas (OR: 0,4; IC. al 95%: 0,17-0,93); el incremento o descenso de las incidencias variaba cuando el

tratamiento se administraba pasadas las primeras 11 horas tras el inicio del dolor (OR: 0,93; IC. al 95%: 0,53-1,60) y el incremento era indiscutible cuando la administración tenía lugar pasadas las 17 horas (OR: 3,21; IC. al 95%: 1,10-10,1). El motivo era que la trombolisis coronaria hacía mejor el efecto con un tiempo desde el inicio de los síntomas de 6 horas o menos, contribuyendo en este tiempo a la reducción de la RC. Para Ikeda et al (2004), la ruptura tiene lugar en el 3,5% de los 1.296 infartos tratados entre 1992 y 2002, aunque la incidencia era sólo del 0,6% entre los tratados con tratamiento de reperfusión. En definitiva, la reducción en la mortalidad a lo largo del tiempo se pone de manifiesto en los estudios, debido fundamentalmente al adelanto en el tratamiento de reperfusión coronaria precoz.

Sabemos que la ruptura subaguda es una complicación del IAM que se define como una ruptura gradual o incompleta del área del infarto con un lento o repetitivo sangrado en el saco pericárdico, causando taponamiento cardiaco de forma progresiva o recurrente. En ausencia de reparación quirúrgica, la muerte por ruptura masiva ocurre en un periodo de tiempo que va desde 30 minutos a 5 días después de la primera señal clínica de la complicación. La ruptura aguda es una ruptura transmural en el área del infarto que causa la muerte por hemopericardio en menos de 30 minutos. Sólo por definición vemos que la ruptura subaguda sería tratable quirúrgicamente con un mayor rango de tiempo y con posiblemente mejores resultados quirúrgicos (Purcaro, 1997). Los índices de mortalidad perioperatoria, en el caso de la RPL, son elevados y suelen estar por encima del 40%, con frecuencias variables según los resultados de las diferentes series (López-Sendón, 1992; Wehrens, 2001) y en el seguimiento está por encima del 35% (Cánovas, 2003). Las complicaciones tras la cirugía dependen, en parte, de la técnica quirúrgica usada, destacan la deformidad de la geometría ventricular, el sangrado postoperatorio o la aparición de pseudoaneurismas, entre otras (Sutherland, 1996). Simplemente en el total de la CI la mortalidad por RPL es del 20% (Reddy, 1989; Becker, 1996). Para la ruptura subaguda la mortalidad perioperatoria era del 33% y debida fundamentalmente al sangrado y al SC; con complicaciones en los 5 años aproximadamente, relacionadas con la CI (Purcaro, 1997).

En el caso de la RS, la mortalidad también es elevada, más del 87% de los sometidos a cirugía fallecen pero en gran parte debido al SC según el registro SHOCK. Sólo sobreviven el 4% de los no operados (Menon, 2000 a). En el registro de cirugía cardiaca sueco obtuvieron una mortalidad en la RS al mes del 41%, en este tiempo las causas de fracaso eran debidas a la reparación quirúrgica urgente (RR: 4,2; IC. al 95%: 2,0-8,9; $p < 0,001$) y a la re-ruptura (RR: 2,1; IC. al 95%: 1,3-3,4; $p = 0,002$). La supervivencia acumulada a los 5 años era del 38%, si el paciente sobrevivía en los primeros 30 días la supervivencia a los 5 años llegaba al 67%. Como predictores de mortalidad después del primer mes estaban las anastomosis coronarias concomitantes debido a las lesiones coronarias existentes previamente (RR: 1,5; IC. al 95%:

1,2-2,0; $p = 0,001$) y los shunt residuales postoperatorios (RR: 2,7; IC. al 95%: 1,4-5,4; $p = 0,004$) (Jeppsson, 2005). Poulsen et al (2008), observaron que la mortalidad al mes, al año y a los 5 años era del 71%, 48% y 32%, respectivamente. Para el GUSTO-I, la mortalidad al mes y al año tras la cirugía septal eran del 47% y 53% respectivamente; mientras que para el tratamiento conservador la mortalidad se incrementaba enormemente (un 94% y un 97%, respectivamente); todo ello con $p < 0,001$ (Crenshaw, 2000).

También destaca que en el caso de estas graves complicaciones los tiempos de sospecha diagnóstico-quirófono son elevados. Haddadin et al (2009), tenían en el caso de la RPL como media $2,9 \pm 1,1$ horas de demora desde el diagnóstico hasta la cirugía y que en algunos subgrupos de pacientes confesaban que podían transcurrir más de 9 horas, incluso llegaban hasta las 21 ± 15 horas. Y Purcaro et al (1997), observaron en el caso de la ruptura subaguda una mediana de 5 horas (rango: 1-16 horas). Tiempos que se deben considerar inaceptables, ante esta patología. El retraso en la llegada al hospital, la disponibilidad y/o preparación de los quirófanos y del equipo quirúrgico o el exceso de confianza en la “estabilidad” del paciente (en ocasiones mal valorado o con poca conciencia de la gravedad) son algunos de los motivos de estos retrasos. Las cifras en general son elevadas y oscilantes en sus valores según los registros y series consultadas. Existe diferencia entre la RPL y la RS. Podría parecer que la mortalidad en la RPL es menor, pero hay que tener en cuenta que los que llegan a cirugía son fundamentalmente las rupturas subagudas, la RPL aguda raramente sobrevive a la situación y casi nunca llega al quirófono y si lo hace la situación hemodinámica es tan severamente comprometida que no superan la agresión quirúrgica. La RS, provoca una situación clínica de shock, pero tiene más facilidad para entrar en quirófono; a pesar de todo, la mortalidad es también muy elevada sobre todo por la situación de shock refractario que los pacientes presentan. Por otro lado, hemos de tener en cuenta que la patología que tratamos no es muy prevalente dentro de la CI, y que en general, la cantidad de cirugías realizadas es muy reducida, los resultados postquirúrgicos, por tanto, oscilan dependiendo desgraciadamente de la experiencia del centro. En ocasiones son diferencias sustanciales como podemos observar; la mortalidad precoz en centros pequeños ronda el 54%, en los medianos es del 39% y en los centros de mayor experiencia del 36% (Jeppsson, 2005).

La mortalidad de nuestro estudio es elevada; 90,70%. Con cifras más elevada para los que tenían RPL frente a los que tenían RS (93,4% vs 65,9% respectivamente). Ante todo, lo que más destaca es que sólo fueron sometidos a cirugía cardiaca el 3,56% de los pacientes que sufrieron RC. Realmente, esto supone una mala opción de tratamiento, ya que posiblemente se llega a esta situación por fallos de diagnóstico de la complicación o bien por retrasos en la apertura del vaso y en la administración de fármacos cardioprotectores tipo betabloqueantes,

IECA, AAS, etc. Por lo tanto los factores implicados pueden ser variados. La urgencia quirúrgica que conlleva la RC, obliga a una intervención inmediata; evidentemente en centros que posean la infraestructura oportuna para realizar dichas intervenciones y el personal lo suficientemente entrenado en dichas técnicas. Supone una sospecha y diagnóstico rápidos, con una puesta en acción muy acelerada, en cuanto al tratamiento inicial tanto farmacológico (drogas vasoactivas), intervencionista (pericardiocentesis) y de apoyo circulatorio (BCIA); como finalmente, el quirúrgico. Una reducción en los tiempos de diagnóstico-quirófono, que habitualmente no bastan para salvar la vida al paciente, por la emergencia de la situación; son claves para el éxito de la cirugía. En último lugar el tener en cuenta, la alta mortalidad operatoria y postoperatoria inherente no sólo a la gravedad de las lesiones sino a la situación de SC refractario. Todo en conjunto hace que, aunque el tratamiento quirúrgico sería en los casos más graves (ruptura aguda) el más efectivo, en la práctica diaria las actuaciones y los resultados son otros. Y posiblemente esto suponga unos resultados quirúrgicos tan malos, que contribuyen entre otras cosas a aumentar las cifras de mortalidad en las complicaciones mecánicas en nuestro medio. También merece mención, la ruptura contenida (subaguda), que podría suponer una reducción de la mortalidad de las RC, sin embargo, la realidad no es así. Los tiempos de actuación para el diagnóstico y las intervenciones quirúrgicas son mayores, es decir, da más margen en la actuación; y debería tener mayor índice de cirugía (tratamiento más efectivo); pero sin embargo, la realidad es otra y estos pacientes suponen un mayor tiempo de estancia en UCI. Nosotros en nuestro estudio univariante hemos comprobado dichos tiempos, lo lógico sería pensar que los pacientes con ruptura aguda tuvieran una mortalidad alta y con una evolución muy rápida (tiempos de estancia cortos), cuando observamos tiempos tan elevados suponemos que las rupturas son más habitualmente subagudas y que el diagnóstico de las mismas es tardío (la mortalidad sigue siendo alta y los tratamientos quirúrgicos escasos), pero con tiempos de encamamiento en UCI / UCC elevados. Mortalidad en estos casos que debería ser evitable.

La mortalidad en la RC desvela cifras muy elevadas. La gravedad de la complicación y la falta de diagnóstico y tratamiento urgentes hacen que los datos sean tan desfavorables. En el caso de la ruptura subaguda, la incidencia de muerte también es muy elevada, pero estos pacientes disparan los tiempos de estancia en UCI / UCC, en un subgrupo de enfermos en los que se podría evitar la mortalidad con diagnósticos y actuaciones quirúrgicas urgentes.

LIMITACIONES DE ESTE ESTUDIO

En el registro hospitalario ARIAM no están incluidos todos los hospitales de la geografía de España con UCI / UCC, que atienden al SCA, aunque su representación sea lo bastante amplia tanto por el número de hospitales como por su distribución a lo largo de toda la geografía nacional. Cada hospital tiene sus criterios de inclusión de pacientes. No todos los hospitales participan en todos los periodos del registro, e incluso durante algunos periodos todos los pacientes con SCA pueden que no hayan sido incluidos, a pesar de no existir criterios de exclusión. Para conocer la efectividad o impacto real de cualquier intervención mediante un estudio o registro es preciso incluir a todos los pacientes con la patología estudiada o que la muestra sea lo suficientemente representativa de la población sobre la que se pretenda extrapolar las conclusiones, es lo que se conoce como *validez externa* del registro. El registro ARIAM comparativamente está en mejor situación que otros estudios basados en registros españoles de SCA, no sólo en el número de hospitales incluidos sino en el número de casos registrados, a pesar de no haber conseguido una inclusión consecutiva completa. Otra cualidad de un registro es su *validez interna* o fiabilidad de los datos recogidos. Para la calidad de un registro es importante su validación y verificación a través de un observador preferentemente independiente. En este caso el diagnóstico de SCA, no ha sido validado de forma independiente o sistemáticamente corroborado por un segundo observador. Esto implica la inclusión de pacientes que no tuvieran infarto, sino angina inestable o la no inclusión de pacientes con angina inestable que finalmente eran infartos verdaderos. Sin embargo, hay que decir, que recientemente el ARIAM ya ha tenido una validación y control de calidad por una auditoría externa independiente. Por tanto, la comprobación de la validez interna y externa, así como la comparación de nuestros resultados con los obtenidos en otros estudios nos permitirá confirmar si las relaciones encontradas son debidas realmente a la causalidad.

La participación de los hospitales en el registro es voluntaria. Esto puede crear un sesgo, ya que los centros participantes pueden tener una mayor motivación que pudiera verse manifestada en algunas variables como un menor tiempo de retraso en la aplicación de la trombolisis desde la llegada del paciente. La medida de los tiempos de retraso y la mejora en la atención eran uno de los objetivos primitivos en el origen del proyecto ARIAM, pudiendo constituir una fuente de sesgos frente a los centros en que no se recoge el ARIAM, logrando menores retrasos.

Es un estudio observacional, por lo tanto no se pueden establecer un relación causa efecto definitiva como ocurre con los ensayos clínicos randomizados, pero sí pueden encontrarse relaciones de algunas variables, en especial al pretender, un estudio de asociaciones o exploratorio de las variables asociadas a la RC y hallar la fuerza de relación en términos de la magnitud de las razones de ventajas u oportunidades para la ruptura (OR ajustadas).

Hay una posible pérdida de pacientes que son los transferidos a un hospital de referencia de tercer nivel para cirugía cardíaca, en el caso de hospitales de menor nivel. Esto puede explicar que los resultados, especialmente en términos de mortalidad, puedan ser falsos.

El registro en el cual el estudio está basado no era diseñado específicamente para evaluar la ruptura cardíaca. Esto, puede hacer que existan una falta de exhaustividad en la evaluación de ciertas variables, que en principio podrían considerarse necesarias para la realización de este estudio (momento de RC, método diagnóstico utilizado, pacientes sometidos a cirugía cardíaca, etc); pero que consideramos que aunque podrían mejorar la información del estudio, no son necesarias para los objetivos propuestos.

Hacer hincapié, en los métodos diagnósticos utilizados. Hoy no existe un patrón oro diagnóstico para la RC. Pero lo preocupante es que en ocasiones éste se basa sólo en la sospecha clínica, quedando los pacientes catalogados de dicha complicación pero sin una confirmación con imagen del tipo ecocardiografía, ventriculografía con contraste o cardiorresonancia, posiblemente por esa falta de criterios con una prueba líder. La menos invasiva y rápida sería la ecocardiografía, que es posible realizar incluso a la cabecera del enfermo, pero no siempre la preparación del clínico es lo suficientemente buena como para llegar a ser experto o tener un entranamiento y/o conocimientos medios, y en ocasiones es muy difícil o casi imposible localizar las zonas de ruptura, incluso en profesionales entrenados.

Por otro lado, en este largo recorrido desde el inicio del estudio, nos propusimos intentar de manera retrospectiva recopilar datos adicionales, no recogidos en el actual registro, de los pacientes de los distintos centros participantes en el ARIAM a nivel nacional donde se realiza Cirugía Cardíaca. Nuestro objetivo era ver que tipo de técnica de reparación quirúrgica se habían empleado y los resultados intraoperatorios, hospitalarios y tras el alta en un seguimiento en el tiempo en cuanto a mortalidad fundamentalmente. Para ello calculamos que “n” deberíamos incluir en este sentido para que los resultados que obtuviéramos tuvieran significación estadística. Incluso diseñamos un test validado para intentar retrospectivamente ver lo que ocurrió con dichos pacientes tras su alta hospitalaria. De forma inicial intentamos hacerlo pidiendo la participación de los colaboradores del ARIAM en los diferentes centros, sin embargo, la respuesta fue pobre (sobrecarga de trabajo, poca motivación, etc). Posteriormente

nos lo replanteamos decidiendo mi propio desplazamiento hacia esos centros, con el consentimiento previo de dichos colaboradores y del hospital, para facilitarme el acceso al historial de los pacientes. La respuesta fue desigual, y en ocasiones tras la llegada a los centros las trabas burocráticas y organizativas hicieron que finalmente desecháramos la idea inicial. Hubiera sido interesante, porque no existe a nivel mundial ningún registro que estudie cardiopatía isquémica que tenga esos datos de forma tan exhaustiva como pretendíamos. Por otro lado, este contratiempo nos hizo reflexionar sobre el origen del ARIAM, como herramienta altruista y la dificultad de mantenerla en el tiempo y el espacio. Quizás en la actualidad, una vez que este registro lleva un rodaje de décadas, la forma de prolongarlo a lo largo de los años y que responda realmente a las necesidades de calidad necesarias, sea dotarlo de la profesionalidad que requiere.

La evolución de los pacientes estaba limitada a la duración de su estancia en la UCI / UCC y no se hace seguimiento en el tiempo a todo el episodio hospitalario.

Los pacientes con IAM no admitidos en la UCI / UCC no eran incluidos, y aunque este grupo puede ser una minoría, esto puede ser significativo y puede ser una fuente de sesgos de pacientes, particularmente en los pacientes mayores y en poblaciones de alto riesgo (mayor gravedad). Este factor es dependiente de los criterios de ingreso de las distintas UCI / UCC o del nivel de ocupación de la UCI / UCC en cada momento y de la disponibilidad de camas en estas unidades.

La extensión en el tiempo del estudio es amplia, de 10 años, existiendo la posibilidad de que se produzcan cambios en las definiciones y clasificaciones del SCA y de las variables manejadas, con las numerosas implicaciones asociadas que esto conlleva. Todos estos cambios, a lo largo de los años, afectan a la población que se incluyen en el registro, y por lo tanto, a los resultados de los estudios en cuanto a las tasas de incidencia, los factores de riesgo, el curso clínico y el manejo; según las novedades recomendadas y las nuevas publicaciones que salen a la luz.

También existen diferencias entre los distintos centros participantes a la hora de afrontar el tratamiento de la ruptura cardiaca, fundamentalmente en cuanto a la disposición de recursos técnicos y de profesionales de técnicas diagnósticas como la ecocardiografía o de servicios de Cirugía Cardiaca. Aunque estas desventajas, pueden hacer que exista una aproximación fiable a la realidad de la variabilidad existentes en el Estado Español (hospitales de primer, segundo o tercer nivel). Esto evita los sesgos producidos si solamente se seleccionan unos pocos centros no representativos y así se podrá generalizar los hallazgos encontrados.

Todas estas limitaciones se tratan de mitigar con el PS análisis, como la necesidad de una gran muestra y la existencia de covariables no observadas (Rubin, 1997), estas limitaciones eran minimizadas en estos casos con un resultado de las características del registro ARIAM. Esta metodología no pretende sustituir al estudio randomizado, se trata de una aproximación a los resultados que pueden ser obtenidos en un estudio randomizado. Los resultados de este estudio concuerdan con los obtenidos por el análisis de regresión multivariado, confirmando la veracidad de los resultados obtenidos, con la novedad de que las covariables observadas eran balanceadas, haciendo comparaciones entre grupos homogéneos con respecto al tratamiento considerado en cada caso.

VENTAJAS DE ESTE ESTUDIO

En nuestro estudio no se han establecido criterios explícitos de exclusión de pacientes como es el caso de la edad avanzada, a diferencia de lo que ocurre en la mayoría de ensayos clínicos y registros. Tan sólo se ha exigido como criterio de inclusión, el de ingreso del paciente en la UCI / UCC. Esto nos va a permitir sacar conclusiones más fiables.

Este estudio se basa en un registro hospitalario que incluye un número elevado de hospitales, y por lo tanto de pacientes, de toda la geografía española. El total de pacientes incluidos es muy elevado en comparación con otros registros, sobre todo españoles. Son pocos los internacionales que lo superan en número de pacientes, como es el caso del NRMI.

El estudio nos muestra la oportunidad de conocer la situación actual de la ruptura cardíaca que ocurre en España, en nuestras UCI / UCC, y los factores asociados a su desarrollo. Es, por tanto, un buen reflejo de la realidad clínica que ocurre con el paciente con SCA que ingresan en las UCI / UCC. Se puede llevar a cabo porque no sufre numerosas selecciones de pacientes y de centros participantes. La realidad que muestra tampoco se puede obtener con los ensayos clínicos, ya que estos someten al paciente al protocolo del estudio, modificando las condiciones reales que se producen en el manejo del paciente. Va a ser el conocimiento de la práctica cotidiana lo que nos va a permitir detectar la mala praxis y los errores cometidos fuera de las recomendaciones publicadas. Todo ello nos ofrece un amplio campo de reflexión sobre los cambios en nuestras actitudes y actuaciones para detectar los pacientes coronarios con tendencia a la ruptura o con ruptura cardíaca establecida, para poder actuar de forma precoz y urgente.

APLICABILIDAD DEL ESTUDIO A LA PRÁCTICA CLÍNICA

1. Conocer la cifra aproximada y la frecuencia en que ocurre la RC en los pacientes con SCA durante su estancia en UCI / UCC. Su conocimiento permite diagnósticos precoces y tratamientos urgentes. El estudio nos ofrece información sobre la realidad clínica española en este tema. Es el primer estudio existente que evalúa la ruptura cardiaca en la fase aguda del SCA.
2. Conocer el perfil de los pacientes que sufren RC. Este conocimiento nos va a permitir estar atentos y buscar dicha complicación con los signos clínicos y los medios diagnósticos que poseemos.
3. Conocer si existe variación en el número de complicaciones mecánicas, para saber la evolución a lo largo de los años. Ser conocedores de las deficiencias en recursos diagnósticos y de tratamiento, planteando políticas de mejoras.

RESUMEN DEL ESTUDIO

Los resultados obtenidos del estudio afianzan las sospechas que teníamos de forma intuitiva sobre la ruptura cardiaca a nivel nacional. Al evaluar a los enfermos en su fase aguda del IAM nos aporta datos muy fiables sobre lo que ocurre con esta complicación en estos pacientes.

La RC como hemos visto puede ser una patología dentro del SCA de muy difícil diagnóstico. La falta de sospecha clínica, la rápida evolución en los casos agudos, la infravaloración diagnóstica por la evolución subclínica de la modalidad subaguda, la “¿falta?” de pruebas diagnósticas o su infrutilización (bien por la inexperiencia del facultativo como en el caso de la ecocardiografía, la no disponibilidad física de las mismas como en el caso de la RNM o la dificultad de traslado del paciente inestable a una sala de radiología), hacen que dicha entidad se convierta en ocasiones en una “bomba” que fácilmente nos explota en las manos sin darnos cuenta, el problema es el resultado final (cuando somos conscientes de lo que teníamos delante de nuestros ojos) que suele ser el fallecimiento del paciente en situación de shock cardiogénico refractario o disociación electromecánica irreversible.

Hemos obtenido una incidencia de dicha enfermedad en España (2,8%). Esta cifra la creemos fiable, por ser un registro y porque es similar a las obtenidas por otros registros y autores. Sin embargo, creemos que esta cifra puede ser mayor; pacientes mal catalogados y que no entraran en el pool de RC o los diagnosticados de la complicación pero que realmente dudamos que lo fueran como son los que presentan un Killip Kimball de 1, que según nuestro estudio hasta el 28,7% presentaban RC.

También hemos podido ver cuáles eran los factores asociados a su desarrollo, mediante potentes valoraciones estadísticas. De modo que podríamos afirmar que elementos como el sexo y la fibrinólisis provocarían la RC. Esto supone una llamada de atención en la discriminación que en ocasiones ocurre en el sexo femenino, “las mujeres con cardiopatía isquémica en general son peor tratadas” y específicamente con dicha complicación sufren mayor retraso en todos los tiempos y tratamientos.

Por otro lado, el tratamiento farmacológico precoz con betabloqueantes e IECA serían elementos protectores contra la misma. Esto supone una llamada de atención en cuanto al diagnóstico precoz y el tratamiento farmacológico administrado.

El 3,56% de los pacientes del ARIAM son sometidos a cirugía cardiaca. El tratamiento quirúrgico en esta patología es el tratamiento definitivo y más efectivo. Lo llamativo es que los datos quirúrgicos son irrisorios. Esto nos hace preguntarnos donde está realmente el fallo a nivel quirúrgico. El retraso en el diagnóstico clínico y la falta de experiencia de los centros de referencia (dada la baja prevalencia de la complicación) provocan retrasos en la entrada de quirófano y los resultados postquirúrgicos suelen ser nefastos.

En definitiva, la altísima mortalidad que hemos observado, es un elemento inquietante, que debería despertar en el clínico la conciencia para sospechar con toda celeridad dicha complicación.

Capítulo VI



Conclusiones

CONCLUSIONES GLOBALES

La ruptura cardiaca ocurre fundamentalmente en una población de edad avanzada y predominantemente en el sexo femenino.

Son los infartos de localización anterior (es decir, los más extensos), en los que ocurre más frecuentemente la ruptura cardiaca.

A nivel farmacológico el uso de la fibrinólisis hace más propensos a los pacientes a la ruptura cardiaca.

CONCLUSIONES ESPECÍFICAS

1. La población con ruptura cardiaca se caracteriza por ser más ancianos, con predominio del sexo femenino y con infartos anteriores extensos. Los antecedentes isquémicos previos (tipo infarto y/o angina) suponen un elemento protector frente a la ruptura cardiaca.
2. Se consideran como factores farmacológicos protectores de la ruptura cardiaca la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y de betabloqueantes.
3. Se evidencia la fibrinólisis como el tratamiento de reperfusión coronaria que tiene mayor riesgo de producir ruptura cardiaca.

Capítulo VII



Bibliografía

1. Abaci A, Oğuzhan A, Kahraman S, et al (1999). Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 99:2239-2242
2. Abbate A, Bonanno E, Mauriello A, et al (2004). Widespread Myocardial Inflammation and Infarct-Related Artery Patency. *Circulation* 110:46-50
3. Abbate A, Bussani R, Sinagra G, et al (2008). Right ventricular cardiomyocyte apoptosis in patients with acute myocardial infarction of the left ventricular wall. *Am J Cardiol* 102:658-662
4. Abete P, Ferrara N, Cacciatore F, et al (1997). Angina-induced protection against myocardial infarction in adult and elderly patients: a loss of preconditioning mechanism in the aging heart? *J Am Coll Cardiol* 30:947-954
5. Abrignani MG, Dominguez LJ, Biondo G, et al (2005). In-Hospital complications of acute myocardial infarction in hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 18:165-170
6. Agramunt Lerma M, Blanc García E, Martí-Bonmatí (2002). Helical CT in left ventricular pseudoaneurysm rupture. *Rev Esp Cardiol* 55:1201
7. Aguayo de Hoyos E, Reina Toral A, Ruiz Bailén M, et al (2001). Pre-hospital care in acute coronary syndromes. Experience of the ARIAM group. *Aten Primaria* 27:478-483
8. Aidan P, Bolger BS, Sharma R, et al (2002). Neurohormonal Activation and the Chronic Heart Failure Syndrome in Adults with Congenital Heart Disease. *Circulation* 106:92-99
9. Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, et al (2001). An HMGCoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation* 103:276-283
10. AIRE (1993). Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 342:821-828
11. Akashi YJ, Tejima T, Sakurada H, et al (2004). Left Ventricular Rupture Associated with Takotsubo Cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 79:821-824
12. Alhashemi JA (2005). Treatment of Cardiogenic Shock with Levosimendan in Combination with Beta-Adrenergic Antagonists. *Br J Anaesth* 95:648-650
13. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, et al (2002). 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* 39:1151-1158
14. Alonso-Orcajo N, Izquierdo-García F, Simarro E (1994). Atrial rupture and sudden death following atrial infarction. *Int J Cardiol* 46:82-84
15. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, et al (2000). Myocardial Infarction Redefined-A Consensus Document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 36:959-969
16. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B (1995). The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators, *N Engl J Med* 332:80-85

17. Amigoni M, Meris A, Thune JJ, et al (2007). Mitral regurgitation in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both: prognostic significance and relation to ventricular size and function. *Eur Heart J* 28:326-333
18. Anderson RD, Ohman EM, Holmes DR Jr, et al (1997). Use of Intraaortic Balloon Counterpulsation in Patients Presenting with Cardiogenic Shock: Observations from the GUSTO-I Study. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 30:708-715
19. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al (2007). ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): Developed in Collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation* 116:e148-304
20. Angeja BG, de Lemos J, Murphy SA, et al (2002). Impact of diabetes mellitus on epicardial and microvascular flow after fibrinolytic therapy. *Am Heart J* 144:649-656
21. Annoni G, Luvara G, Arosio B, et al (1998). Age-dependent expression of fibrosis-related genes and collagen deposition in the rat myocardium. *Mech Ageing Dev* 101:57-72
22. Antman E, Anbe DT, Armstrong PW, et al (2004). ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction- Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 44:671-719
23. Antoni ML, Mollema SA, Atary JZ, et al (2010). Time course of global left ventricular strain after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 31:2006-2013
24. Antonucci D, Valenti R, Santoro GM, et al (1999). Systematic primary angioplasty in octogenarian and older patients. *Am Heart J* 138:670-674
25. Anzai T, Yoshikawa T, Asakura Y, et al (1994). Effect on short-term prognosis and left ventricular function of angina pectoris prior to first Q-wave anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 74:755-759
26. Anzai T, Yoshikawa T, Asakura Y, et al (1995). Preinfarction angina as a major predictor of left ventricular function and long-term prognosis after a first Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 26:319-327
27. Anzai T, Yoshikawa T, Takahashi T, et al (2003). Early use of beta-blockers is associated with attenuation of serum C-reactive protein elevation and favorable short-term prognosis after acute myocardial infarction. *Cardiology* 99:47-53
28. Anversa P, Kajstura J (1998). Ventricular myocytes are not terminally differentiated in the adult mammalian heart. *Circ Res* 83:1-14

29. Apple FS, Murakami MM (2005). Cardiac troponin and creatine kinase MB monitoring during in-hospital myocardial reinfarction. *Clin Chem* 51:460-463
30. Arakawa N, Nakamura M, Endo H, et al (2001). Brain Natriuretic Peptide and Cardiac Rupture after Acute Myocardial Infarction. *Intern Med* 40:232-236
31. Arat N, Sökmen Y, Ilkay E (2007). Isolated right ventricular rupture: a rare complication of myocardial infarction. *Acta Cardiol* 62:413-416
32. Arias Garrido JJ, González Lobato I, Rodríguez Zarallo A, et al (2005). Prospective study of time saved by prehospital fibrinolysis in ACS with ST-segment elevation. *Med Clin (Barc)* 124:75
33. Arnar DO, Bullinga JR, Martins JB (1997). Role of the Purkinje system in spontaneous ventricular tachycardia during acute ischemia in a canine model. *Circulation* 96:2421-2429
34. Aronow W, Frishman WH (2010). Management of hypercholesterolemia in older persons for the prevention of cardiovascular disease. *Cardiol Rev* 18:132-140
35. Aronson D, Boulos M, Suleiman A, et al (2007). Relation of C-reactive protein and new-onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 100:753-757
36. Arós F, Cuñat J, Loma-Orsorio A, et al (2003). Management of myocardial infarction in Spain in the year 2000. The PRIAMHO II study. *Rev Esp Cardiol* 56:1165-1173
37. ASSENT-3 (2001). Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of Tenecteplase in combination with Enoxaparin, Abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 358:605-613
38. Aurigemma GP, Gaasch WH (2004). Clinical practice. Diastolic heart failure. *N Engl J Med* 351:1097-1105
39. Aurigemma GP, Zile MR, Gaasch WH (2006). Contractile Behavior of the Left Ventricle in Diastolic Heart Failure: With Emphasis on Regional Systolic Function. *Circulation* 113:296-304
40. Ayanian JZ, Braunwald E (2000). Thrombolytic therapy for patients with myocardial infarction who are older than 75 years. Do the risk outweigh the benefits?. *Circulation* 101:2224-2226
41. Azhar G, Gao W, Liu L, et al (1999). Ischemia-reperfusion in the adult mouse heart influence of age. *Exp Gerontol* 34:699-714
42. Babaev A, Frederick PD, Paste DJ, et al (2005). Trends in Management and Outcomes of Patients with Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. *JAMA* 294:448-454
43. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, et al (2004). The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-STsegment elevation acute coronary syndromes. *Arch Intern Med* 141:186-195
44. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al (2002). Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 143:398-405
45. Barakat K, Wilkinson P, Deaner A, et al (1999). How should age affect management of acute myocardial infarction? A prospective cohort study. *Lancet* 353:955-959

46. Barbash GI, Reiner J, White HD, et al (1995). Evaluation of paradoxical beneficial effects of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: mechanism of the "smoker's paradox" from the GUSTO-I trial, with angiographic insights. *Global Utilization of Streptokinase and Tissue-Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol* 26:1222-1229
47. Bardají A, Bueno H, Fernández-Ortiz A, et al (2005). Type of treatment and short-term outcome in elderly patients with acute myocardial infarction admitted to hospitals with a primary coronary angioplasty facility. The TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio en Ancianos) Registry. *Rev Esp Cardiol* 58:351-358
48. Barron HV, Bowlby LJ, Breen T, et al (1998). Use of reperfusion therapy for acute myocardial infarction in the United States: data from the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Circulation* 97:1150-1156
49. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al (2007). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of the European Society of Cardiology. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *Eur Heart J* 28:1598-1660
50. Basu S, Senior R, Raval U, et al (1997). Beneficial effects of intravenous and oral carvedilol treatment in acute myocardial infarction. A placebo-controlled, randomized trial. *Circulation* 96:183-191
51. Batts KP, Ackermann DM, Edwards WD (1990). Postinfarction Rupture of the Ventricular Free Wall: Clinicopathologic Correlates in 100 Consecutive Autopsy Cases. *Hum Pathol* 21:530-535
52. Becker RC, Terrin M, Ross R, et al (1994). Comparison of clinical outcomes for women and men after acute myocardial infarction. The Thrombolysis in Myocardial Infarction Investigators. *Ann Intern Med* 120:638-645
53. Becker RC, Charlesworth A, Wilcox RG, et al (1995). Cardiac Rupture Associated with Thrombolytic Therapy: Impact of Time to Therapy in the Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) Study. *J Am Coll Cardiol* 25:1063-1068
54. Becker RC, Gore JM, Rubison M, et al (1995 a). Association between body weight and in-hospital clinical outcome following thrombolytic therapy: a report from the National Registry of Myocardial Infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2:231-237
55. Becker R, Gore JM, Lambrew C, et al (1996). A Composite View of Cardiac Rupture in the United States National Registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 27:1321-1326
56. Becker RC, Burns M, Gore JM, et al (1998). Early assessment and in-hospital management of patients with acute myocardial infarction at increased risk for adverse outcomes: a nationwide perspective of current clinical practice. The National Registry of Myocardial Infarction (NRMII-2) Participants. *Am Heart J* 135:786-796
57. Becker RC, Hochman JS, Cannon CP, et al (1999). Fatal Cardiac Rupture Among Patients Treated with Thrombolytic Agents and Adjunctive Thrombin Antagonists: Observations from the Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction 9 Study. *J Am Coll Cardiol* 33:479-487
58. Beranek JT (2002). Pathogenesis of Postinfarction Free Wall Rupture. *Int J Cardiol* 84:91-92

59. Berger PB, Ruocco NA; Ryan TJ, et al (1993). Incidence and significance of ventricular tachycardia and fibrillation in the absence of hypotension or heart failure in acute myocardial infarction treated with recombinant tissue-type plasminogen activator: results from the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Phase II trial. *J Am Coll Cardiol* 22:1773-1779
60. Berger PB, Tuttle RH, Holmes DR Jr, et al (1999). One-Year Survival among Patients with Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock, and its Relation to Early Revascularization: Results from the GUSTO-I Trial. *Circulation* 99:873-878
61. Berger AK, Schulman KA, Gersh BJ, et al (1999 a). Primary coronary angioplasty vs thrombolysis for the management of acute myocardial infarction in elderly patients. *JAMA* 282:341-348
62. Berger AK, Radford MJ, Wang Y, et al (2000). Thrombolytic Therapy in Older Patients. *J Am Coll Cardiol* 36:366-374
63. Björck G, Morgensen L, Nyquist O, et al (1972). Studies of myocardial rupture with cardiac tamponade in acute myocardial infarction. I. Clinical features. *Chest* 61:4-6
64. Birnbaum Y, Wagner GS, Gates KB, et al (2000). Clinical and Electrocardiographic Variables Associated with Increased Risk of Ventricular Septal Defect in Acute Anterior Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 86:830-834
65. Birnbaum Y, Fishbein MC, Blance C, et al (2002). Ventricular Septal Rupture after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 347:1426-1432
66. Birnbaum Y, Chamoun AJ, Conti V, et al (2002 a). Mitral Regurgitation Following Acute Myocardial Infarction. *Coron Artery Dis* 13:337-344
67. Birnbaum Y, Chamoun AJ, Anzuini A, et al (2003). Ventricular Free Wall Rupture Following Acute Myocardial Infarction. *Coron Artery Dis* 14:463-470
68. Bjorklund E, Stenestrand U, Lindbäck J, et al (2006). Pre-Hospital Thrombolysis Delivered by Paramedics is Associated with Reduced Time Delay and Mortality in Ambulance-Transported Real-Life Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 27:1146-1152
69. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, et al (2001). Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation* 104:1336-1342
70. Blankenberg S, Tiret L, Bickel C, et al (2002). Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation* 106:24-30
71. Bogaard HJ, Abe K, Noordegraaf AV, et al (2009). The Right Ventricle under Pressure. Cellular and Molecular Mechanisms of Right-Heart Failure in Pulmonary Hypertension. *CHEST* 135:794-804
72. Bolli R (1998). Why Myocardial Stunning is Clinically Important. *Basic Res Cardiol* 1998;93:169-172
73. Borbély A, van der Velden J, Papp Z, et al (2005). Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. *Circulation* 111:774-781
74. Borghi C, Marino P, Zardini P, et al (1998). Short- and long-term effects of early fasinopril administration in patients with acute anterior myocardial infarction undergoing intravenous

- thrombolysis: results from the Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study. FAMIS Working Party. *Am Heart J* 136:213-225
75. Bosimini E, Giannuzzi P, Temporelli PL, et al (2000). Electrocardiographic Evolutionary Changes and Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction. Results of the GISSI-3 Echo Substudy. *J Am Coll Cardiol* 35:127-135
 76. Bouzas-Mosquera A, Barge-Caballero E, Calviño-Santos R, et al (2007). Biventricular Rupture with Extracardiac Left-to-Right Shunt in the Setting of an Acute Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 28:2426
 77. Bowers TR, O'Neill WW, Grines C, et al (1998). Effect of Reperfusion on Biventricular Function and Survival after Right Ventricular Infarction. *N Engl J Med* 338:933-940
 78. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al (2002). ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *Circulation* 106:1893-1900
 79. Brookes ZLS, McGown CC, Reilly CS. (2009). Statins for al: the new premed? *Br J Anaesth* 103:99-107
 80. Brown SL, Gropler RJ, Harris KM (1997). Distinguishing left ventricular aneurysm from pseudoaneurysm. A review of the literature. *Chest* 111:1403-1409
 81. Bueno H, Martínez-Sellés M, Pérez-David E, et al (2005). Effect of Thrombolytic Therapy on the Risk of Cardiac Rupture and Mortality in Older Patients with First Acute Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 26:1705-1711
 82. Bueno H, Bardají A, Fernández-Ortiz A, et al (2005 a). Management of non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes in Spain. The DESCARTES (Descripción del Estado de los Síndromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal ESpañol) study. *Rev Esp Cardiol* 58:244-252
 83. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, et al (2002). Widespread Coronary Inflammation in Unstable Angina. *N Engl J Med* 347:5-12
 84. Bujak M, Kweon HJ, Chatila K, Li N, et al (2008). Aging-related defects are associated with adverse cardiac remodeling in a mouse model of reperfused myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 51:1384-1392
 85. Bulkley BH, Roberts WC (1974). Steroid therapy during acute myocardial infarction. A cause of delayed healing and of ventricular aneurysm. *Am J Med* 56:244-250
 86. Bursi F, Enriquez-Sarano M, Jacobsen SJ, et al (2006). Mitral Regurgitation: A Review. *Am J Med* 119:103-112
 87. Buyschaert I, Carruthers KF, Dunbar DR, et al (2010). A variant at chromosome 9p21 is associated with recurrent myocardial infarction and cardiac death after acute coronary syndrome: The GRACE Genetics Study. *Eur Heart J* 31:1132-1141

88. Cabadés A, Valls F, Echanove I, et al (1997). The RICVAL study. Acute myocardial infarct in the city of Valencia. Data on 1,124 patients during the first twelve months of the registry (December, 1993--November, 1994). *Rev Esp Cardiol* 50:383-396
89. Cababés A, Echanove I, Cebrián J, et al (1999). The characteristics, management and prognosis of the acute myocardial infarct patient in the Valencian Community in 1995: the results of the PRIMVAC Registry (The Registry Project of Acute Myocardial Infarct in Valencia, Alicante and Castellón). As representatives of the PRIMVAC investigators. *Rev Esp Cardiol* 52:123-133
90. Cabadés O'Callaghan A (2007). The REGICOR registry and the epidemiology of myocardial infarction in Spain: forging a path. *Rev Esp Cardiol* 60:342-345
91. Califf RM, Faxon DP (2003). Need for Centers to Care for Patients with Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 107:1467-1470
92. Califf RM, Lokhnygina Y, Velazquez EJ, et al (2009). Usefulness of beta blockers in high-risk patients after myocardial infarction in conjunction with captopril and/or valsartan (from the VALsartan In Acute Myocardial Infarction [VALIANT] trial). *Am J Cardiol* 104:151-157
93. Calvo FE, Figueras J, Cortadellas J, et al (1997). Severe Mitral Regurgitation Complicating Acute Myocardial Infarction. Clinical and Angiographic Differences between Patients with and without Papillary Muscle Rupture. *Eur Heart J* 18:1606-1610
94. Cánovas SJ, Lim E, Dalmau MJ, et al (2003). Midterm Clinical and Echocardiographic Results with Patch Glue Repair of Left Ventricular Free Wall Rupture. *Circulation* 108(suppl II):II237-240
95. Cao JM, Fishbein MC, Han JB, et al (2000). Relationship between regional cardiac hyperinnervation and ventricular arrhythmia. *Circulation* 101:1960-1969
96. Capomolla S, Febo O, Gnemmi M, et al (2000). Beta-Blockade Therapy in Chronic Heart Failure: Diastolic Function and Mitral Regurgitation Improvement by Carvedilol. *Am Heart J* 139:596-608
97. Carnendran L, Abboud R, Sleeper LA, et al (2001). Trends in Cardiogenic Shock: Report from the SHOCK Study. The Should we Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock?. *Eur Heart J* 22:472-478
98. Carrabba N, Parodi G, Valenti R (2009). Comparison of Effects of Primary Coronary Angioplasty on Left Ventricular Remodeling and Heart Failure in Patients < 70 versus ≥ 70 Years with Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardio* 104:926-931
99. Casscells W, Naghavi M, Willerson JT (2003). Vulnerable Atherosclerotic Plaque: A Multifocal Disease. *Circulation* 107:2072-2075
100. Cavin MA, Sankey SS, Yu AL, et al (2003). Estrogen and testosterone have opposing effects on chronic cardiac remodeling and function in mice with myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 284:H1560-1569
101. Chai W, Hofland J, Jansen PM, et al (2010). Steroidogenesis vs. steroid uptake in the heart: do corticosteroids mediate effects via cardiac mineralocorticoid receptors?. *J Hypertens* 28:1044-1053

102. Chakhtoura EY, Shamoony FE, Haft JJ, et al (2000). Comparison of platelet activation in unstable and stable angina pectoris and correlation with coronary angiographic findings. *Am J Cardiol* 86:835-839
103. Chan AW, Chew DP, Bhatt DL, et al (2002). Long-Term Mortality Benefit with the Combination of Stents and Abciximab for Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 89:132-136
104. Chandra NC, Ziegelstein RC, Rogers WJ, et al (1998). Observations of the treatment of women in the United States with myocardial infarction: a report from the National Registry of Myocardial Infarction-I. *Arch Intern Med* 158:981-988
105. Chandrasegaram MD, Celermajor DS, Wilson MK (2007). Apical Ballooning Syndrome Complicated By Acute Severe Mitral Regurgitation with Left Ventricular Outflow Obstruction- Case Report. *J Cardiothorac Surg* 2:14
106. Chao HH, Torchiana DF (2003). BioGlue: albumin/glutaraldehyde sealant in cardiac surgery. *J Card Surg* 18:500-503
107. Charney RH, Takahashi S, Zhao M, et al (1992). Collagen loss in a stunned myocardium. *Circulation* 85:1483-1490
108. Cheitlin M, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al (2003). ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography- Summary Article: A Report of The American College Of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Coll Cardiol* 42:954-970
109. Chen J, Radford MJ; Wang Y, et al (2001). Effectiveness of beta-blocker therapy after myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J Am Coll Cardiol* 37:1950-1956
110. Chen SS, Ruengsakulrach P, Dick RJ, et al (2004). Post-Infarct Left Ventricular Free Wall Rupture-Not Always a Lethal Complication of Acute Myocardial Infarction. *Heart Lung Circ* 13:26-30
111. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al (2005). Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 366:1622-1632
112. Cinca J, Blanch P, Carreno A, et al (1997). Acute ischemic ventricular arrhythmias in pigs with healed myocardial infarction: comparative effects of ischemia at a distance and ischemia at the infarct zone. *Circulation* 96:653-658
113. Cleland JG, Erhardt L, Murray G, et al (1997). Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. A report from the AIRE Study Investigators. *Eur Heart J* 18:41-51
114. Cleland JG, Abdellah AT, Khaleva O, et al (2007). Clinical trials update from the European Society of Cardiology Congress 2007: 3CPO, ALOFT, PROSPECT and statins for heart failure. *Eur J Heart Fail* 9:1070-1073

115. Cleutjens JP, Kandala JC, Guntaka RV, et al (1995). Regulation of collagen degradation in the rat myocardium after infarction. *J Mol Cell Cardiol* 27:1281-1292
116. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N, et al (2000). Cardiac Remodeling-Concepts and Clinical Implications: A Consensus Paper from an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 35:569-582
117. Coronel R, Wilms-Schopman FJ, Janse MJ (1997). Profibrillatory effects of intracoronary thrombus in acute regional ischemia of the in situ porcine heart. *Circulation* 96:3985-3991
118. Coronel R, Wilms-Schopman FJ, deGroot JR (2002). Origin of ischemia-induced phase 1b ventricular arrhythmias in pig hearts. *J Am Coll Cardiol* 39:166-176
119. Costache VS, Chavanon O, Bouvaist H, et al (2007) Early Amplatzer Occluder Closure of a Postinfarct Ventricular Septal as a Bridge to Surgical Procedure. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 6:503-504
120. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, et al (1999). The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 22:233-240
121. Creemers EE, Cleutjens JP, Smiths JF, et al (2001). Matrix Metalloproteinase Inhibition after Myocardial Infarction. A New Approach to Prevent Heart Failure?. *Circ Res* 89:201-210
122. Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, et al (1997). Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *J Am Coll Cardiol* 30:406-413
123. Crenshaw B, Granger C, Birnbaum Y, et al (2000). Risk Factors Angiographic Patterns and Outcomes in Patients with Ventricular Septal Defect Complicating Acute Myocardial Infarction: GUSTO-I (Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries) Trial Investigators. *Circulation* 101:27-32
124. Cruickshank JM (1990). Beta-blockers, plasma lipids, and coronary heart disease. *Circulation* 82(3 Suppl):II60-65
125. Cuculi F, Radovanovic D, Pedrazzini G, et al (2010). Is pretreatment with Beta-blockers beneficial in patients with acute coronary syndrome?. *Cardiology* 115:91-97
126. Dalrymple-Hay MJR, Langley SM, Sami SA, et al (1998). Should Coronary Artery Bypass Grafting be Performed at the Same Time as Repair of a Post-Infarct Ventricular Septal Defect?. *Eur J Cardiothorac Surg* 13:286-292
127. Damani SB, Topol EJ (2007). Future Use of Genomics in Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 50:1933-1940
128. Dargie HJ (2001). Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 357:1385-1390
129. Davies CH (2001). Revascularization for Cardiogenic Shock. *QJM* 94:57-67
130. De Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C, et al (1998). Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 32:948-954

131. Di Donato M, Sabatier M, Montiglio F, et al (1995). Outcome of left ventricular aneurysmectomy with patch repair in patients with severely depressed pump function. *Am J Cardiol* 76:557-561
132. de Kam PJ, Voors AA, van den Berg MP, et al (2000). Effect of very early angiotensin-converting enzyme inhibition on left ventricular dilation after myocardial infarction in patients receiving thrombolysis: results of a meta-analysis of 845 patients. FAMIS, CAPTIN and CATS Investigators. *J Am Coll Cardiol* 36:2047-2053
133. De Luca G, Savonitto S, Greco C, et al (2008). Cardiogenic Shock Developing in the Coronary Care Unit in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Cardiovasc Med* 9:1023-1029
134. Desjardins B, Crawford T, Good E, et al (2009). Infarct Architecture and Characteristics on Delayed Enhanced Magnetic Resonance Imaging and Electroanatomic Mapping in Patients with Post-Infarction Ventricular Arrhythmia. *Heart Rhythm* 6:644-651
135. DiMarco JP, Lerman BB, Kron IL, et al (1985). Sustained ventricular tachyarrhythmias within 2 months of acute myocardial infarction: results of medical and surgical therapy in patients resuscitated from the initial episode. *J Am Coll Cardiol* 6:759-768
136. Diwan A, Krenz M, Syed FM, et al (2007). Inhibition of ischemic cardiomyocyte apoptosis through targeted ablation of Bnip3 restrains postinfarction remodeling in mice. *J Clin Invest* 117:2825-2833
137. Domanski MJ, Exner DV, Borkowf CB, et al (1999). Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 33:598-604
138. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al (1998). Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 279:1615-1622
139. Duke M (1993). An Historical Review of Rupture of the Heart. *Conn Med* 57:91-96
140. Dzavik K, Sleeper LA, Cocke TP, et al (2003). Early Revascularization is associated with Improved Survival in Elderly Patients with Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock: a Report from the SHOCK Trial Registry. *Eur Heart J* 24:828-837
141. Egred M, Shaw S, Mohammad B, et al (2005). Under-use of beta-blockers in patients with ischaemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *QJM* 98:493-497
142. Eldar M, Canetti M, Rotstein Z, et al (1998). Significance of paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era. SPRINT and Thrombolytic Survey Groups. *Circulation* 97:965-970
143. Elmas E, Hölzer L, Lang S, et al (2008). Enhanced proinflammatory response of mononuclear cells to in vitro LPS-challenge in patients with ventricular fibrillation in the setting of acute myocardial infarction. *Cytokine* 43:138-142
144. Endoh Y, Kasanuki H, Ohnishi S, et al (1997). Influence of early coronary reperfusion on QT interval dispersion after acute myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol* 20:1646-1653

145. Enriquez-Sarano M, Seward JB, Bailey KR, et al (1994). Effective Regurgitant Orifice Area: a Noninvasive Doppler Development of an Old Hemodynamic Concept. *J Am Coll Cardiol* 23:443-451
146. Enriquez-Sarano M, Miller F, Hayes S, et al (1995). Effective Mitral Regurgitant Orifice Area: Clinical use and pitfalls of the Proximal Isovelocity Surface Area Method. *J Am Coll Cardiol* 25:703-709
147. Epstein JI, Hutchins GM (1983). Subepicardial aneurysms: a rare complication of myocardial infarction. *Am J Med* 75:639-644
148. Exner DV, Dries DL, Waclawiw, MA, et al (1999). Beta-adrenergic blocking agent use and mortality in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a post hoc analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 33:916-923
149. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) (2001). *JAMA* 285:2486-2497
150. Expósito Ruiz M, Ruiz Bailén M, Pérez Vicente, S, et al (2008). Use of the propensity score methodology in health care research. *Rev Clin Esp* 208:358-360
151. Fang L, Gao XM, Moore XL, et al (2007). Differences in Inflammation, MMP Activation and Collagen Damage Account for Gender Differences in Murine Cardiac Rupture Following Myocardial Infarction. *J Mol Cell Cardiol* 43:535-544
152. Farb A, Burke AP, Tang AL, et al (1996). Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 93:1354-1363
153. Farrell TG, Paul V, Cripps TR, et al (1991). Baroreflex sensitivity and electrophysiological correlates in patients after acute myocardial infarction. *Circulation* 83:945-952
154. Faxon DP (2004). Beta-blocker therapy and primary angioplasty: what is the controversy?. *J Am Coll Cardiol* 43:1788-1790
155. Ferrari R. Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction Investigators (2006). Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) study. *Arch Intern Med* 166:659-666
156. Figueras J, Curos A, Cortadellas J, et al (1995). Relevance of Electrocardiographic Findings, Heart Failure, and Infarct Site in Assessing Risk and Timing of Left Ventricular Free Wall Rupture During Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 76:543-547
157. Figueras J, Curós A, Cortadellas J, et al (1996). Reliability of Electromechanical Dissociation in the Diagnosis of Left Ventricular Free Wall Rupture in Acute Myocardial Infarction. *Am Heart J* 131:861-864
158. Figueras J, Cortadellas J, Evangelista A, et al (1997). Medical Management of Selected Patients with Left Ventricular Free Wall Rupture during Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 29:512-518

- 159.Figueras J, Calvo F, Cortadellas J, et al (1997 a). Comparison of Patients with and without Papillary Muscle Rupture during Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 80:625-627
- 160.Figueras J, Cortadellas J, Calvo F, et al (1998). Relevance of Delayed Hospital Admission on Development of Cardiac Rupture during Acute Myocardial Infarction: Study in 225 Patients with Free Wall, Septal or Papillary Muscle Rupture. *J Am Coll Cardiol* 32:135-139
- 161.Figueras J, Cortadellas J, Soler-Soler J (1998 a). Comparison of Ventricular Septal and Left Ventricular Free Wall Rupture in Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 81:405-496
- 162.Figueras J, Cortadellas J, Soler-Soler J (2000). Left ventricular free wall rupture: clinical presentation and management. *Heart* 83:499-504
- 163.Figueras J, Cortadellas J, Domingo E, et al (2001). Survival Following Self-Limited Left Ventricular Free Wall Rupture During Myocardial Infarction. Management Differences between Patients with or without Pseudoneurysm Formation. *Int J Cardiol* 79:103-111
- 164.Figueras J, Juncal A, Carballo J, et al (2002). Nature and Progression of Pericardial Effusion in Patients with a First Myocardial Infarction: Relationship to Age and Free Wall Rupture. *Am Heart J* 144:251-258
- 165.Figueras J, Alcalde O, Barrabés JA, et al (2008). Changes in Hospital Mortality Rates in 425 Patients with Acute ST-Elevation Myocardial Infarction and Cardiac Rupture over a 30-Year Period. *Circulation* 118:2783-2789
- 166.Fiol M, Cabadés A, Sala J, et al (2001). Variability in the in-hospital management of acute myocardial infarction in Spain. IBERICA Study (Investigación, Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda). *Rev Esp Cardiol* 54:443-452
- 167.FitzGerald GA, Oates JA, Nowak J (1988). Cigarette smoking and hemostatic functions. *Am Heart J* 115:267-271
- 168.Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, et al (2005). Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol* 96:611-616
- 169.Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al (2007). Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients With Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure. A Report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 50:768-777
- 170.Fonarow GC, French WJ, Frederick PD (2009). Trends in the use of lipid-lowering medications at discharge in patients with acute myocardial infarction: 1998 to 2006. *Am Heart J* 157:185-194
- 171.Foo RS, Mani K, Kitsis RN, et al (2005). Death begets failure in the heart. *J Clin Invest* 115:565-571
- 172.Formica F, Corti F, Avalli L, et al (2005). ECMO Support for the Treatment of Cardiogenic Shock due to Left Ventricular Free Wall Rupture. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 4:30-32
- 173.Forrester JS, Diamond G, Chatterjee K, et al (1976). Medical Therapy of Acute Myocardial Infarction by Application of Hemodynamic Subsets (Second of Two Parts). *N Eng J Med* 295:1404-1413

174. Fortin DF, Sheikh KH, Kisslo J (1991). The Utility of Echocardiography in the Diagnostic Strategy of Postinfarction Ventricular Septal Rupture: A Comparison of Two-Dimensional Echocardiography versus Doppler Color Flow Imaging. *Am Heart J* 1991;121(1 Pt 1):25-32
175. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, et al (2001). Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 22: 221-236
176. Frances C, Romero A, Grady D (1998). Left Ventricular Pseudoaneurysm. *J Am Coll Cardiol* 32:557-561
177. Frank MW, Harris KR, Ahlin KA, et al (1996). Endothelium-derived relaxing factor (nitric oxide) has a tonic vasodilating action on coronary collateral vessels. *J Am Coll Cardiol* 27:658-663
178. Franzosi MG, Santoro E, De Vita C, et al (1998). Ten-year follow-up of the first megatrial testing thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: Results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivena nell'Infarto-1 study. The GISSI Investigators. *Circulation* 98:2659-2665
179. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al (1999). beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 318:1730-1737
180. Freire E, Muñoz J, Castro A. (2001). Analysis of the appropriate use of -blockers post-infarction. *Rev Esp Cardiol* 54:1277-1282
181. French WJ (2000). Trends in acute myocardial infarction management: use of the National Registry of Myocardial Infarction in quality improvement. *Am J Cardiol* 85:B5-9
182. Fresco C, Avanzini F, Bosi S, et al (1996). Prognostic value of a history of hypertension in 11,483 patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. GISSI-2 Investigators. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivena nell'Infarto Miocardico. *J Hypertens* 14:743-750
183. Friedman BM, Dunn MI (1995). Postinfarction ventricular aneurysms. *Clin Cardiol* 18:505-11
184. FTT (1994). Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 343:311-322
185. Fujita M, Ikemoto M, Kishishita M, et al (1996). Elevated basic fibroblast growth factor in pericardial fluid of patients with unstable angina. *Circulation* 1996;94:610-613
186. Furman MI, Dauerman HL, Goldberg RJ, et al (2001). Twenty-Two Year (1975-1997) trends in the incidence, in hospital and long-term case fatality rates from initial Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: a multi-hospital, community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol* 37:1571-1580
187. Fuster V, Chesebro JH, Frye RL, et al (1981). Platelet survival and the development of coronary artery disease in the young adult: effect of cigarette smoking, strong family history and medical therapy. *Circulation* 63:546-551
188. Galiuto L (2004). Optimal therapeutic strategies in the setting of post-infarct no reflow: the need for a pathogenetic classification. *Heart* 90:123-125

189. Galve E, García del Castillo H, Evangelista A, et al (1986). Pericardial Effusion in the Course of Myocardial Infarction: Incidence, Natural History, and Clinical Relevance. *Circulation* 73:294-299
190. Gao XM, Dilley RJ, Samuel CS, et al (2002). Lower Risk of Postinfarct Rupture in Mouse Heart Overexpressing β_2 -Adrenergic Receptors: Importance of Collagen Content. *J Cardiovasc Pharmacol* 40:632-640
191. Gao XM, Xu Q, Kiriazis H, et al (2005). Mouse Model of Post-Infarct Ventricular Rupture: Time Course, Strain- and Gender-Dependency, Tensile Strength, and Histopathology. *Cardiovasc Res* 65:469-477
192. Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E, et al (2001). Heterogeneity of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: Results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-3 Echo Substudy. *Am Heart J* 141:131-138
193. Gibson CM, Pride YB, Aylward PE, et al (2009). Association of non-steroidal anti-inflammatory drugs with outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with fibrinolytic therapy: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *J Thromb Thrombolysis* 27:11-17
194. Gil M, Martí H, Elosúa R, et al (2007). Análisis de la tendencia en la letalidad, incidencia y mortalidad por infarto de miocardio en Girona entre 1990-1999. *Rev Esp Cardiol* 60:349-356
195. Giltner A, Marelli D, Halpern E, et al (2007). Subepicardial Aneurysm with Impending Cardiac Rupture: A Case of Antemortem Diagnosis and Review of the Literature. *Clin Cardiol* 30:44-47
196. GISSI (1986). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet* 22:397-402
197. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico (1994). *Lancet* 343:1115-1122
198. Giugliano GR, Giugliano RP, Gibson CM, et al (2003). Meta-analysis of corticosteroid treatment in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 91:1055-1059
199. Go AS, Barron HV, Rundle AC, et al (1998). Bundle-branch block and in-hospital mortality in acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *Ann Intern Med* 129:690-697
200. Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, et al (1999). A Two-Decades (1975 to 1995) Long Experience in the Incidence, in-Hospital and Long-Term Case-Fatality Rates of Acute Myocardial Infarction: a Community-Wide Perspective. *J Am Coll Cardiol* 33:1533-1539
201. Goldberg RJ, Samad NA, Yarzabski J, et al (1999 a). Temporal Trends in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 340:1162-1168
202. Goldberg RJ, Gore JM, Thompson CA, et al (2001). Recent Magnitude of and Temporal Trends (1994-1997) in the Incidence and Hospital Death Rates of Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction: the Second National Registry of Myocardial Infarction. *Am Heart J* 141:65-72

203. Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, et al (2009). Thirty-Year Trends (1975 to 2005) in the Magnitude of Management of, and Hospital Death Rates Associated with Cardiogenic Shock in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 119:1211-1219
204. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA (1998). Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 339:489-497
205. Gottlieb S, Goldbourt U, Boyko V, et al (2000). Mortality trends in men and women with acute myocardial infarction in coronary care units in Israel. A comparison between 1981-1983 and 1992-1994. For the SPRINT and the Israeli Thrombolytic Survey Groups. *Eur Heart J* 21:284-295
206. Gould KE, Taffet GE, Michael LH, et al (2002). Heart failure and greater infarct expansion in middleaged mice: a relevant model for postinfarction failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282:H615-621
207. Greenland P, Reicher-Reiss H, Goldbourt U, et al (1991). In-hospital and 1-year mortality in 1,524 women after myocardial infarction. Comparison with 4,315 men. *Circulation* 83:484-491
208. Gregoric ID, Bieniarz MC, Arora H, et al (2008). Percutaneous Ventricular Assist Device Support in a patient with a postinfarction ventricular septal defect. *Tex Heart Inst J* 35:46-49
209. Grigioni F, Detaint D, Avierinos J, et al (2005). Contribution of Ischemic Mitral Regurgitation to Congestive Heart Failure after Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 45:260-267
210. Guagliumi G, Stone GW, Cox DA, (2004). Outcome in elderly patients undergoing primary coronary intervention for acute myocardial infarction: results from the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *Circulation* 110:1598-1604
211. Gueret P, Khalife K, Jobic Y, et al (2008). Echocardiographic assessment of the incidence of mechanical complications during the early phase of myocardial infarction in the reperfusion era: a French multicentre prospective registry. *Arch Cardiovasc Dis* 101:41-47
212. Guisasola MC, Dulín E, Almendral J, et al (2009). Reduction of heat shock protein antibody levels by statin therapy. *Lipids* 44:317-324
213. Gürlek A, Turhan S, Altin T, et al (2000). How previous angina influences early prognosis of patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Risk* 7:135-139
214. Gurwitz JH, Col NF, Avorn J (1992). The exclusion of the elderly and women from clinical trials in acute myocardial infarction. *JAMA* 268:1417-1422
215. GUSTO (1993). An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med* 329:673-682
216. GUSTO IIb (1997). A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. *N Engl J Med* 336:1621-1628
217. Haddadin S, Milano AD, Faggian G, et al (2009). Surgical treatment of postinfarction left ventricular free wall rupture. *J Card Surg* 24:624-631

218. Hafizi S, Wharton J, Morgan K, et al (1998). Expression of Functional Angiotensin-Converting Enzyme and AT1 Receptors in Cultured Human Cardiac Fibroblasts. *Circulation* 98:2553-2559
219. Halkin A, Grines CL, Cox DA, et al (2004). Impact of intravenous beta-blockade before primary angioplasty on survival in patients undergoing mechanical reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 43:1780-1787
220. Hall AS, Murray GD, Ball SG (1997). Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Acute Infarction Ramipril Efficacy. Lancet* 349:1493-1497
221. Hamon M, Agostini D, Le Page O, et al (2008). Prognostic impact of right ventricular involvement in patients with acute myocardial infarction: Meta-analysis. *Crit Care Med* 36:2023-2033
222. Hands ME, Rutherford JD, Muller JE, et al (1989). The In-Hospital Development of Cardiogenic Shock after Myocardial Infarction: Incidence, Predictors of Occurrence, Outcome and Prognostic Factors. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol* 14:40-6
223. Hanlon JT, Conrad AK, Combs DT, et al (1993). Echocardiographic Recognition of Partial Papillary Muscle Rupture. *J Am Soc Echocardiogr* 6:101-103
224. Hansen DE, Craig CS, Hondeghem LM (1990). Stretch-induced arrhythmias in the isolated canine ventricle. Evidence for the importance of mechanoelectrical feedback. *Circulation* 1990;81:1094-1105
225. Harada K, Sugaya T, Murakami K, et al (1999). Angiotensin II type 1A receptor knockout mice display less left ventricular remodeling and improved survival after myocardial infarction. *Circulation* 100:2093-2099
226. Harding SE, Brown LA, Wynne DG, et al (1994). Mechanisms of Beta Adrenoceptor Desensitization in the Failing Human Heart. *Cardiovasc Res* 28:1451-1460
227. Harikrishnan S, Tharakan J, Titus T, et al (2007). Ventricular Septal Rupture Following Myocardial Infarction: Clinical, Haemodynamic, Angiographic Profile and Long-Term Outcome. *Int J Cardiol* 120:279-280
228. Harken AH (1993). Surgical treatment of cardiac arrhythmias. *Sci Am* 269:68-74
229. Harpaz D, Behar S, Gottlieb S, et al (1999). Complete atrioventricular block complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol* 34:1721-1728
230. Hasdai D, Holmes DR Jr, Topol EJ, et al (1999). Frequency and Clinical Outcome of Cardiogenic Shock during Acute Myocardial Infarction among Patients Receiving Reteplase or Alteplase. Results from GUSTO-III. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. *Eur Heart J* 20:128-135
231. Hasdai D, Holmes DR Jr, Califf RM, et al (1999 a). Cardiogenic Shock complicating Acute Myocardial Infarction: Predictors of Death. GUSTO Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue-Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *Am Heart J* 138(1 Pt 1):21-31

232. Hasdai D, Harrington RA, Hochman JS, et al (2000). Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Blockade and outcome of Cardiogenic Shock Complicating Acute Coronary Syndrome without Persistent ST-Segment Elevation. *J Am Coll Cardiol* 36:685-692
233. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, et al (2001). Relationship between transcatheter extraction of aldosterone and left ventricular remodeling in patients with first acute myocardial infarction: extracting aldosterone through the heart promotes ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 38:1375-1382
234. Hayashi T, Miyataka M, Kimura A, et al (2005). Recent decline in hospital mortality among patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 69:420-426
235. Hayashidani S, Tsutsui H, Shiomi T, et al (2002). Fluvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, attenuates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction. *Circulation* 105:868-873
236. Headrick JP (1998). Aging impairs functional, metabolic, and ionic recovery from ischemia-reperfusion and hypoxia-reoxygenation. *J Moll Cell Cardiol* 30:1415-1430
237. Helmcke F, Mahan EF 3rd, Nanda NC, et al (1990). Two-Dimensional Echocardiography and Doppler Color Flow Mapping in the Diagnosis and Prognosis of Ventricular Septal Rupture. *Circulation* 1990;81:1775-1783
238. Helmy TA, Nicholson WJ, Lick S, et al (2005). Contained Myocardial Rupture: a Variant Linking Complete and Incomplete Rupture. *Heart* 91:e13
239. Henry P, Makowski S, Richard P, et al (1997). Increased incidence of moderate stenosis among patients with diabetes: substrate for myocardial infarction?. *Am Heart J* 134:1037-1043
240. Heras M, Marrugat J, Arós F, et al (2006). Reduction in Acute Myocardial Infarction Mortality over a Five-Year Period. *Rev Esp Cardiol* 59:200-208
241. Hernesniemi JA, Karhunen PJ, Oksala N, et al (2009). Interleukin 18 gene promoter polymorphism: a link between hypertension and pre-hospital sudden cardiac death: the Helsinki Sudden Death Study. *Eur Heart J* 30:2939-2946
242. Heymans S, Lutun A, Nuyens D, et al (1999). Inhibition of Plasminogen Activators or Matrix Metalloproteinases Prevents Cardiac Rupture but Impairs Therapeutic Angiogenesis and causes Cardiac Failure. *Nat Med* 5:1135-1142
243. Hill JA, Olson EN (2008). Cardiac Plasticity. *N Engl J Med* 358:1370-1380
244. Hillis GS, Moeller JE, Pellikka PA, et al (2005). Prognostic Significance of Echocardiographically Defined Mitral Regurgitation Early after Acute Myocardial Infarction. *Am Heart J* 150:1268-1275
245. Himbert D, Klutman M, Steg G, et al (2005). Cigarette smoking and acute coronary syndromes: a multinational observational study. *Int J Cardiol* 100:109-117
246. Hjalmarson A, Herlitz J, Holmberg S, et al (1983). The Göteborg metoprolol trial. Effects on mortality and morbidity in acute myocardial infarction. *Circulation* 67:126-32
247. Hochman JS, Boland J, Sleeper LA, et al (1995). Current Spectrum of Cardiogenic Shock and Effect of Early Revascularization on Mortality. Results of an International Registry. SHOCK Registry Investigators. *Circulation* 91:873-881

- 248.Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, et al (1999). Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes Iib Investigators. *N Engl J Med* 341:226-232
- 249.Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA, et al (2000). Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction-Etiologies, Management and Outcome: A Report from the SHOCK Trial Registry. *SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock?*. *J Am Coll Cardiol* 36(3 suppl A):1063-1070
- 250.Hochman JS, Sleeper LA, White HD, et al (2001). One-Year Survival Following early Revascularization for Cardiogenic Shock. *JAMA* 285:190-192
- 251.Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al (2006). Early Revascularization and Long-Term Survival in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction. *JAMA* 295:2511-2515
- 252.Hoefer D, Ruttman E, Poelzl G, et al (2006). Outcome Evaluation of the Bridge-to-Bridge Concept in Patients with Cardiogenic Shock. *Ann Thorac Surg* 82:28-33
- 253.Hoffer E, Materne P, Lecoq E, et al (2007). Incomplete Myocardial Rupture Following Inferior Myocardial Infarction: a case report. *Int J Cardiol* 116:e27-28
- 254.Hokimoto S, Yasue H, Fujimoto K, et al (1996). Expression of angiotensin-converting enzyme in remaining viable myocytes of human ventricles after myocardial infarction. *Circulation* 94:1513-1518
- 255.Hollenberg SM, Kavisnsky CJ, Parrillo JE (1999). Cardiogenic Shock. *Ann Intern Med* 131:47-59
- 256.Holmes DR Jr, Bates ER, Kleiman NS, et al (1995). Contemporary Reperfusion Therapy for Cardiogenic Shock: The GUSTO-I Trial Experience. The GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 26:668-674
- 257.Holmes DR, Berger PB, Hochman JS, et al (1999). Cardiogenic Shock in Patients with Acute Ischemic Syndromes with and without ST-Segment Elevation. *Circulation* 100:2067-2073
- 258.Honan MB, Harrell FE, Reimer KA, et al (1990). Cardiac Rupture, Mortality and the Timing of Thrombolytic Therapy: A Metaanalysis. *J Am Coll Cardiol* 16:359-367
- 259.Hong MK, Mintz GS, Lee CW, et al (2004). Comparison of coronary plaque rupture between stable angina and acute myocardial infarction: a three-vessel intravascular ultrasound study in 235 patients. *Circulation* 110:928-933
- 260.Hong YJ, Jeong MH, Choi YH, et al (2009). Plaque characteristics in culprit lesions and inflammatory status in diabetic acute coronary syndrome patients. *J Am Coll Cardiol Img* 2:339-349
- 261.Huang R, Sacks J, Thai H, et al (2005). Impact of Stents and Abciximab on Survival from Cardiogenic Shock treated with Percutaneous Coronary Intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 65:25-33

262. Hung J, Guerrero JL, Handschumacher MD, et al (2002). Reverse Ventricular Remodeling Reduces Ischemic Mitral Regurgitation. Echo-Guided Device Application in the Beating Heart. *Circulation* 106:2594-2600
263. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al (2009). 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 53:e1-90
264. Hutchinson-Jaffe AB, Goodman SG, Yan RT, et al (2010). Comparison of baseline characteristics, management and outcome of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in versus not in clinical trials. *Am J Cardiol* 106:1389-1396
265. Hwang HJ, Ha JW, Joung B, et al (2009). Relation of inflammation and left atrial remodeling in atrial fibrillation occurring in early phase of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 29 (en prensa)
266. Iacobellis G, Leonetti F, Singh N, et al (2007). Relationship of epicardial adipose tissue with atrial dimensions and diastolic function in morbidly obese subjects. *Int J Cardiol* 115:272-273
267. Ibáñez J, Sosa F, Verón G, et al. "Falso pseudoaneurisma del Ventrículo izquierdo". *Rev Argent Cardiol* 2007;75:398-401
268. Ichihara S, Senbonmatsu T, Price E, et al (2002). Targeted Deletion of Angiotensin II type 2 Receptor Caused Cardiac Rupture after Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 106:2244-2249
269. Ide H, Ino T, Mizuhara A, et al (1993). Successful Repair of Combined Ventricular Septal Rupture and Free Wall Rupture. *Ann Thorac Surg* 55:762-763
270. Ikeda N, Yasu T, Kubo N, et al (2004). Effect of Reperfusion Therapy on Cardiac Rupture after Myocardial Infarction in Japanese. *Circ J* 68:422-426
271. Isbell DC, Kramer CM (2005). Cardiovascular magnetic resonance: structure, function, perfusion, and viability. *J Nucl Cardiol* 12:324-336
272. ISIS-1 (1986). Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet* 2:57-66
273. ISIS-1 (1988). Mechanisms for the Early Mortality Reduction Produced by Beta-Blockade Started Early in Acute Myocardial Infarction: ISIS-1. ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1:921-923
274. ISIS-2 (1988). Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 2:349-360
275. Iwanaga Y, Aoyama T, Kihara Y, et al (2002). Excessive Activation of Matrix Metalloproteinases Coincides With Left Ventricular Remodeling During Transition From Hypertrophy to Heart Failure in Hypertensive Rats. *J Am Coll Cardiol* 39:1384-1391
276. Izumi K, Tada S, Yamada T (2008). A Case of Takotsubo Cardiomyopathy Complicated by Ventricular Septal Perforation. *Circ J* 72:1540-1543

277. Jacobs AK, Franch JK, Col J, et al (2000). Cardiogenic Shock with Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction: A Report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock?. *J Am Coll Cardiol* 36(3 suppl A):1091-1096
278. Jacobs AK, Leopold JA, Bates E, et al (2003). Cardiogenic Shock Caused by Right Ventricular Infarction: A Report from the SHOCK Registry. *J Am Coll Cardiol* 41:1273-1279
279. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, et al (2000). It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 102:1216-1220
280. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS (2006). Biomarkers in Acute Cardiac Disease. *J Am Coll Cardiol* 48:1-11
281. James TN (1998). Normal and abnormal consequences of apoptosis in the human heart. *Annu Rev Physiol* 60:309-325
282. Janse MJ, Wit AL (1989). Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction. *Physiol Rev* 69:1049-1169
283. Jeppsson A, Liden H, Johnsson P, et al (2005). Surgical Repair of Post Infarction Ventricular Septal Defects: a National Experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 27:216-221
284. Jeroudi MO, Kleiman NS, Minor ST, et al (1990). Percutaneous transluminal coronary angioplasty in octogenarians. *Ann Intern Med* 113:423-428
285. Joffe MM, Rosenbaum PR (1999). Invited commentary: propensity scores. *Am J Epidemiol* 150:327-333
286. Johnson DB, Foster RE, Barilla F, et al (1997). Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy affects left ventricular mass in patients with ejection fraction > 40% after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 29:49-54
287. Jonas M, Grossman E, Boyko V, et al (1999). Relation of early and one-year outcome after acute myocardial infarction to systemic arterial blood pressure on admission. *Am J Cardiol* 84:162-165
288. Jordan JE, Zhao ZQ, Vinten-Johansen J (1999). The Role of Neutrophils in Myocardial Ischemia Reperfusion Injury. *Cardiovas Res* 43:860-878
289. Jormsjö S, Ye S, Moritz J, et al (2000). Allele-Specific Regulation of Matrix Metalloproteinase-12 Gene Activity is Associated with Coronary Artery Luminal Dimensions in Diabetic Patients with Manifest Coronary Artery Disease. *Circ Res* 86:998-1003
290. Jugdutt BI (2003). Ventricular Remodeling after Infarction and the Extracellular Collagen Matrix: When is Enough Enough?. *Circulation* 108:1395-1403
291. Kaandorp TAM, Lamb HJ, Viergever EP, et al (2007). Scar tissue on contrast-enhanced MRI predicts left ventricular remodelling after acute infarction. *Heart* 93:375-376
292. Kaplinsky E, Ogawa S, Balke C, et al (1979). Two periods of early ventricular arrhythmia in the canine acute myocardial infarction model. *Circulation* 60:397-403
293. Kasanuki H, Honda T, Haze K, et al (2005). A large-scale prospective cohort study on the current status of therapeutic modalities for acute myocardial infarction in Japan: Rationale and initial results of the HIJAMI Registry. *Am Heart J* 150:411-418

294. Katayama T, Nakashima H, Takagi C, et al (2006). Serum Amyloid A Protein as a Predictor of Cardiac Rupture in Acute Myocardial Infarction Patients Following Primary Coronary Angioplasty. *Circ J* 70:530-535
295. Kawano H, Do YS, Kawano Y, et al (2000). Angiotensin II has multiple profibrotic effects in human cardiac fibroblasts. *Circulation* 101:1130-1137
296. Kernis SJ, Harjai KJ, Stone GW, et al (2004). Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty?. *J Am Coll Cardiol* 43:1773-1779
297. Kersten JR, Toller WG, Gross ER, et al (2000). Diabetes abolishes ischemic preconditioning: role of glucose, insulin, and osmolality. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 278:H1218-1224
298. Khalil ME, Heller EN, Boctor F, et al (2001). Ventricular Free Wall Rupture in Acute Myocardial Infarction. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 6:231-236
299. Killen DA, Piehler JM, Borkon AM, et al (1997). Early Repair of Postinfarction Ventricular Septal Rupture. *Ann Thorac Surg* 63:138-142
300. Killip T 3rd, Kimball JT (1967). Treatment of Myocardial Infarction in a Coronary Care Unit. A Two Year Experience with 250 Patients. *Am J Cardiol* 20:457-464
301. Kim HE, Dalal SS, Young E, et al (2000). Disruption of the myocardial extracellular matrix leads to cardiac dysfunction. *J Clin Invest* 106:857-866
302. Kim MP, Zhou M, Wahl LM (2005). Angiotensin II increases human monocyte matrix metalloproteinase-1 through the AT2 receptor and prostaglandin E2: implications for atherosclerotic plaque rupture. *J Leukoc Biol* 78:195-201
303. Kim RJ, Farzaneh-Far A (2009). The diagnostic utility of cardiovascular magnetic resonance in patients with chest pain, elevated cardiac enzymes and non-obstructed coronary arteries. *Rev Esp Cardiol* 62:966-971
304. Kinck JW, Ryan TJ (1994). Right Ventricular Infarction. *N Engl J Med* 330:1211-1217
305. Kinjo K, Sato H, Sakata Y et al (2005). Impact of smoking status on long-term mortality in patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 69:7-12
306. Kinn JW, Altman JD, Chang MW, et al (1996). Vasomotor responses of newly developed coronary collateral vessels. *Am J Physiol* 271:H490-497
307. Kinn JW, O'Neill WW, Benzuly KH, et al (1997). Primary angioplasty reduces risk of myocardial rupture compared to thrombolysis for acute myocardial infarction. *Cathet Cardiovasc Diagn* 42:151-157
308. Kishon Y, Iqbal A, Oh J, et al (1993). Evolution of Echocardiographic Modalities in Detection of Postmyocardial Infarction Ventricular Septal Defect and Papillary Muscle Rupture: Study of 62 Patients. *Am Heart J* 126(3 Pt 1):667-675
309. Klein LW, Shaw RE, Krone RJ, et al (2005). Mortality after Emergent Percutaneous Coronary Intervention in Cardiogenic Shock Secondary to Acute Myocardial Infarction and Usefulness of a Mortality Prediction Model. *Am J Cardiol* 96:35-41
310. Kloner RA, Shook T, Antman EM, et al (1998). Prospective Temporal Analysis of the Onset of Preinfarction Angina versus Outcome an Ancillary Study in TIMI-9B. *Circulation* 97:1042-1045

311. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al (1985). APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13:818-829
312. Ko JS, Jeong MH, Lee MG (2009). Left Ventricular Dyssynchrony after Acute Myocardial Infarction is a Powerful Indicator of Left Ventricular Remodeling. *Korean Circ J* 39:236-242
313. Kobayashi Y, Miyazaki S, Itoh A, et al (1998). Previous Angina Reduces In-Hospital Death in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 81:117-122
314. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al (1995). A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 333:1670-1676
315. Kochiadakis GE, Skolidis EI, Kalebubas MD, et al (2002). Effect of acute atrial fibrillation on phasic coronary blood flow pattern and flow reserve in humans. *Eur Heart J* 23:734-741
316. Koerselman J, de Jaegere PP, Verhaar MC, et al (2007). Coronary collateral circulation: The effects of smoking and alcohol. *Atherosclerosis* 191:191-198
317. Kohsaka S, Menon V, Lowe AM, et al (2005). Systemic Inflammatory Response Syndrome after Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. *Arch Intern Med* 165:1643-1650
318. Koreny M, Karth GD, Geppert A, et al (2002). Prognosis of Patients who Develop Acute Renal Failure during the First 24 hours of Cardiogenic Shock after Myocardial Infarction. *Am J Med* 112:115-119
319. Korosoglou G, Labadze N, Hansen A, et al (2004). Usefulness of real-time myocardial perfusion imaging in the evaluation of patients with first time chest pain. *Am J Cardiol* 94:1225-1231
320. Kren L, Meluzin J, Pavlovsky Z, et al (2010). Experimental model of myocardial infarction: Histopathology and reperfusion damage revisited. *Pathol Res Pract* 206:647-650
321. Krumholz HM, Wang Y, Chen J, et al (2009). Reduction in Acute Myocardial Infarction Mortality in the United States: Risk-Standardized Mortality Rates from 1995-2006. *JAMA* 320:767-773
322. Kumbasar B, Wu KC, Kamel IR, et al (2002). Left ventricular true aneurysm: diagnosis of myocardial viability shown on MR imaging. *ARJ Am J Roentgenol* 179:472-4
323. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, et al (2003). Effect of Intraaortic Balloon Pumping on Left Ventricular Function in Patients with Persistent ST Segment Elevation after Revascularization for Acute Myocardial Infarction. *Circ J* 67:35-39
324. Kurotobi T, Sato H, Kinjo K, et al (2004). Reduced collateral circulation to the infarct-related artery in elderly patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 44:28-34
325. LaCroix AZ, Lang J, Scherr P, et al (1991). Smoking and mortality among older men and women in three communities. *N Engl J Med* 324:1619-1625
326. Lakkireddy DR, Khan IA, Nair CK, et al (2005). Pseudo-pseudoaneurysm of the left ventricle: a rare complication of acute myocardial infarction--a case report and literature review. *Angiology* 56:97-101

- 327.Lamas G, Mitchell G, Flaker G, et al (1997). Clinical Significance of Mitral Regurgitation after Acute Myocardial Infarction. Survival and Ventricular Enlargement Investigators. *Circulation* 96:827-833
- 328.Laraudogoitia Zaldumbide E, Pérez-David E, Larena JA, et al (2009). The value of cardiac magnetic resonance in patients with acute coronary syndrome and normal coronary arteries. *Rev Esp Cardiol* 62:976-983
- 329.Larrañaga N, Moreno, C, Basterretxea M, et al (2009). Incidence of acute myocardial infarction in the Spanish EPIC cohort. *An Sist Sanit Navar* 32:51-59
- 330.Larson DM, Menssen KM, Sharkey SW, et al (2007). "False-positive" cardiac catheterization laboratory activation among patients with suspected ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 298:2754-2760
- 331.Lascault G, Reeves F, Drobinski G (1988). Evidence of the inaccuracy of standard echocardiographic and angiographic criteria used for the recognition of true and "false" left ventricular inferior aneurysms. *Br Heart J* 60:125-127
- 332.Lau DH, Huynh LT, Chew DP, et al (2009). Prognostic impact of types of atrial fibrillation in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 104:1317-1323
- 333.Lau DH, Alasady M, Brooks AG, et al (2010). New-onset atrial fibrillation and acute coronary syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 8:941-948
- 334.Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al (1995). Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 91:1659-1668
- 335.Lee CW, Park SW, Cho GY, et al (2000). Pressure-derived fractional collateral blood flow: a primary determinant of left ventricular recovery after reperfused acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 35:949-955
- 336.Lee SH, Wolf PL, Escudero R, et al (2000 a). Early expression of angiogenesis factors in acute myocardial ischemia and infarction. *N Eng J Med* 342:626-633
- 337.Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, et al (2001). Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA* 286:708-713
- 338.Lehmann A, Lang J, Boldt J, et al (2004). Levosimendan in Patients with Cardiogenic Shock Undergoing Surgical Revascularization: A Case Series. *Med Sci Monit* 10:MT89-93
- 339.Lenderink T, Boersma E, Gitt AK, et al (2006). Patients using statin treatment within 24 h after admission for ST-elevation acute coronary syndromes had lower mortality than non-users: a report from the first Euro Heart Survey on acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 27:1799-1804
- 340.Leor J, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, et al (1993). Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction in Patients without Heart Failure on Admission: Incidence, Risk Factors, and Outcome. SPRINT Study Group. *Am J Med* 94:265-273
- 341.Leshnower BG, Gleason TG, O'Hara ML, et al (2006). Safety and Efficacy of Left Ventricular Assist Device Support in Postmyocardial Infarction Cardiogenic Shock. *Ann Thorac Surg* 81:1365-1370

342. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al (2002). Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 360:1903-1913
343. Li YW, Whittaker P, Kloner RA (1992). The transient nature of the effect of ischemic preconditioning on myocardial infarct size and ventricular arrhythmia. *Am Heart J* 123:346-353
344. Li JL, Xue H, Wang BS, et al (2007). Effect of Prolonged Intra-Aortic Balloon Pumping in Patients with Cardiogenic Shock Following Acute Myocardial Infarction. *Med Sci Monit* 13:CR270-274
345. Lijnen P, Petrov V (2000). Induction of cardiac fibrosis by aldosterone. *J Mol Cell Cardiol* 32:865-879
346. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, et al (2001). Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol* 38:979-986
347. Lindholm MG, Boesgaard S, Torp-Pedersen C, et al (2005). Diabetes Mellitus and Cardiogenic Shock in Acute Myocardial Infarction. *Eur J Heart Fail* 7:834-839
348. Little SH, Ramasubbu K, Zoghbi WA (2007). Real-Time 3-Dimensional Echocardiography Demonstrates Size and Extent of Acute Left Ventricular Free Wall Rupture. *J Am Soc Echocardiogr* 20:538.e1-3
349. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al (2009). Heart Disease and Stroke Statistics 2009 Update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 119:e21-181
350. London RE, London SB (1965). Rupture of the heart: a critical analysis of 47 consecutive autopsy cases. *Circulation* 31:202-208
351. López B, González A, Querejeta R, et al (2006). Alterations in the Pattern of Collagen Deposition May Contribute to the Deterioration of Systolic Function in Hypertensive Patients with Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 48:89-96
352. López Messa JB, Andrés De Llano JM, Berrocal De La Fuente CA, et al (2001). Characteristics of acute myocardial infarction patients treated with mechanical ventilation. Data from the ARIAM Registry. *Rev Esp Cardiol* 54:851-859
353. López-Sendón J, González A, López de Sá E, et al (1992). Diagnosis of Subacute Ventricular Wall Rupture after Acute Myocardial Infarction: Sensitivity and Specificity of Clinical, Hemodynamic and Echocardiographic Criteria. *J Am Coll Cardiol* 19:1145-1153
354. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, et al (2004). Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 25:1341-1362
355. López-Sendón J, Gurfinkel EP, Esteban López de Sa E, et al (2010). Factors related to heart rupture in acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events. *European Heart Journal* 31:1449-1456
356. Lowe GD, Yarnell JW, Rumley A, et al (2001). C-reactive protein, fibrin D-dimer, and incident ischemic heart disease in the Speedwell study: are inflammation and fibrin turnover linked in pathogenesis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21:603-610

357. Ludwigs U, Hulting J (1995). Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scoring system in acute myocardial infarction: a prospective validation study. *Crit Care Med* 23:854-859
358. Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, et al (2003). Case Definitions for Acute Coronary Heart Disease in Epidemiology and Clinical Research Studies: A Statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 108:2543-2549
359. Mackenzie JW, Lemole GM (1994). Pseudoaneurysm of the left ventricle. *Tex Heart Inst J* 21:296-301
360. Macrae AR, Kavsak PA, Lustig V, et al (2006). Assessing the requirement for the 6-hour interval between specimens in the American Heart Association Classification of Myocardial Infarction in Epidemiology and Clinical Research Studies. *Clin Chem* 52:812-818
361. Madsen JK, Grande P, Saunamäki K, et al (1997). Danish Multicenter Randomized Study of Invasive Versus Conservative Treatment in Patients With Inducible Ischemia After Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction (DANAMI). *Circulation* 96:748-755
362. Mafrici A, Proietti R, Fusco R, et al (2006). Left Ventricular Free Wall Rupture In A Caucasian Female With Takotsubo Syndrome: A Case Report And A Brief Literature Review. *J Cardiovasc Med* 7:880-883
363. Maggioni AA, Maseri A, Fresco C, et al (1993). Age-Related Increase in Mortality among Patients with First Myocardial Infarctions Treated with Thrombolysis. The Investigators of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-2). *N Engl J Med* 329:1442-1448
364. Maher JF, Mallory GK, Laurenz GA (1956). Rupture of the heart myocardial infarction. *N Engl J Med* 255:1-10
365. Mahnken AH, Koss R, Katoh M, et al (2005). Assessment of myocardial viability in reperfused acute myocardial infarction using 16-slice computed tomography in comparison to magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 45:2042-2047
366. Mangoni AA, Woodman RJ, Gaganis P, et al (2010). Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of incident myocardial infarction and heart failure, and all-cause mortality in the Australian veteran community. *Br J Clin Pharmacol* 69:689-700
367. Mann DL, Spinale FG (1998). Activation of matrix metalloproteinases in the failing human heart: breaking the tie that binds. *Circulation* 98:1699-1702
368. Mantovani V, Mariscalco G, Leva C, et al (2006). Surgical Repair of Post-Infarction Ventricular Septal Defect: 19 Years of Experience. *Int J Cardiol* 108:202-206
369. Maouad J, Fernández F, Barrillon A, et al (1984). Diffuse or segmental narrowing (spasm) of the coronary arteries during smoking demonstrated on angiography. *Am J Cardiol* 53:354-355
370. Marcos-Gómez G, Merchán-Herrera A, Gómez-Barrado JJ, et al (2005). Silent left ventricular pseudoaneurysm and rupture to a second pseudoaneurysm. *Rev Esp Cardiol* 58:1127-1129

371. Marfella R, Esposito K, Nappo F, et al (2004). Expression of angiogenic factors during acute coronary syndromes in human type 2 diabetes. *Diabetes* 53:2383-2391
372. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al (2006). Contemporary Definitions And Classification Of The Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement From The Council On Clinical Cardiology, Heart Failure And Transplantation Committee; Quality Of Care And Outcomes Research And Functional Genomics And Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; And Council On Epidemiology And Prevention. *Circulation* 113:1807-1816
373. Maron BA, Kollandaivelu K, Rhee DK, et al (2009). Echocardiographic Rupture of Right Ventricular Wall Rupture during Inferior Wall Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 103:1478-1480
374. Marrugat J, Elosúa R, Martí H (2002). Epidemiology of Ischaemic Heart Disease in Spain: Estimation of the Number of Cases and Trends from 1997 to 2005. *Rev Esp Cardiol* 55:337-346
375. Martin JL, Wilson JR, Ferraro N, et al (1984). Acute coronary vasoconstrictive effects of cigarette smoking in coronary heart disease. *Am J Cardiol* 54:56-60
376. Martos R, Baugh J, Ledwidge M, et al (2007). Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction. *Circulation* 115:888-895
377. Massel D (1993). How sound is the evidence that thrombolysis increases the risk of cardiac rupture?. *Br Heart J* 69:284-287
378. Mathey DG, Schofer J, Kuck KH, et al (1982). Transmural hemorrhagic myocardial infarction after intercoronary streptokinase. Clinical, angiographic and necropsy findings. *Br Heart J* 48:546-551
379. Matsumura K, Jeremy RW, Schaper J, et al (1998). Progression of Myocardial Necrosis during Reperfusion of Ischemic Myocardium. *Circulation* 97:795-804
380. Matsusaka T, Katori H, Inagami T, et al (1999). Communication between myocytes and fibroblasts in cardiac remodeling in angiotensin chimeric mice. *J Clin Invest* 103:1451-1458
381. Matsumura S, Iwanaga S, Mochizuki S, et al (2005). Targeted Deletion or Pharmacological Inhibition of MMP-2 Prevents Cardiac Rupture after Myocardial Infarction in Mice. *J Clin Invest* 115:599-609
382. McKenney PA, Apstein CS, Mendes LA, et al (1994). Increased left ventricular diastolic chamber stiffness immediately after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 24:1189-1194
383. McMullan MH, Maples MD, Kilgore TL Jr, et al (2001). Surgical experience with left ventricular free wall rupture. *Ann Thorac Surg* 71:1894-1898
384. Medrano Albero MJ, Boix Martínez R, Cerrato Crespán E, et al (2006). Incidencia y Prevalencia de Cardiopatía Isquémica y Enfermedad Cerebrovascular en España: Revisión Sistemática de la Literatura. *Rev Esp Salud Pública* 80:5-15
385. Mendes LA, Picard MH, Sleeper LA, et al (2005). Cardiogenic Shock: Predictors of outcome base don Right and Left Ventricular size and Function at Presentation. *Coron Artery Dis* 16:209-215

386. Menon V, Slater JN, White HD, et al (2000). Acute Myocardial Infarction Complicated by Systemic Hypoperfusion without Hypotension: Report of the SHOCK Trial Registry. *Am J Med* 108:374-380
387. Menon V, Webb JG, Hillis LD, et al (2000 a). Outcome and Profile of Ventricular Septal Rupture with Cardiogenic Shock after Myocardial Infarction: A Report from the SHOCK Trial Registry. Should we Emergently Revascularize Occluded Coronaries in Cardiogenic Shock?. *J Am Coll Cardiol* 36(3 Suppl A):1110-1116
388. Menon V, Hochman JS (2002). Management of Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction. *Heart* 88:531-537
389. Menon V, Pearte CA, Buller CE, et al (2009). Lack of benefit from percutaneous intervention of persistently occluded infarct arteries after the acute phase of myocardial is time independent: insights from Occluded Artery Trial. *Eur Heart J* 30:183-191
390. Mercado-Martínez J, Rivera-Fernández R, Aguilar-Alonso E, et al (2010). APACHE-II score and Killip class for patients with acute myocardial infarction. *Intensive Care Med* 36:1579-1586
391. MeRGE (2008). Meta-Analysis Research Group in Echocardiography (MeRGE) AMI Collaborators. Independent Prognostic Importance of a Restrictive Left Ventricular Filling Pattern after Myocardial Infarction an Individual Patient Meta-Analysis: Meta-Analysis Research Group in Echocardiography Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 117:2591-2598
392. Messas E, Guerrero JL, Handschumacher MD, et al (2001). Chordal Cutting: A New Therapeutic Approach for Ischemic Mitral Regurgitation. *Circulation* 104:1958-1963
393. Mehta RH, Dabbous OH, Granger CB, et al (2003). Comparison of outcomes of patients with acute coronary syndromes with and without atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 92:1031-1036
394. Mehta RH, Sadiq I, Goldberg RJ, et al (2004). Effectiveness of primary percutaneous coronary intervention compared with that of thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 147:253-259
395. MIAMI (1985). Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. The MIAMI Trial Research Group. *Eur Heart J* 6:199-226
396. Mittle S, Makaryus A, Mangion J (2003). Role of Contrast Echocardiography in the Assessment of Myocardial Rupture. *Echocardiography* 20:77-81
397. Moens AL, Claeys MJ, Timmermans JP, et al (2005). Myocardial ischemia/reperfusion-injury, a clinical view on a complex pathophysiological process. *Int J Cardiol* 100:179-190
398. Mollema SA, Liem SS, Suffoletto MS, et al (2007). Left ventricular dyssynchrony acutely after myocardial infarction predicts left ventricular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 50:1532-1540
399. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al (2001). Platelet Glycoprotein IIb-IIIa Inhibition with Coronary Stenting for Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 344:1895-1903
400. Moore CA, Nygaard TW, Kaiser DL, et al (1986). Postinfarction Ventricular Septal Rupture: the Importance of Location of Infarction and Right Ventricular Function in Determining Survival. *Circulation* 74:45-55

401. Moreno R, López-Sendón J, García E, et al (2002). Primary Angioplasty Reduces the Risk of Left Ventricular Free Wall Rupture Compared with Thrombolysis in Patients with Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 39:598-603
402. Moreno R, Gordillo E, Zamorano J, et al (2003). Long term outcome of patients with postinfarction left ventricular pseudoaneurysm. *Heart* 89:1144-6
403. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al (2007). National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation* 115:e356-375
404. Moursi M, Bhatnagar S, Vilacosta I, et al (1996). Transesophageal Echocardiographic Assessment of Papillary Muscle Rupture. *Circulation* 94:1003-1009
405. Mule JD, Bax JJ, Zingone B, et al (2002). The beneficial effect of revascularization on jeopardized myocardium: reverse remodeling and improved long-term prognosis. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 22:426-430
406. Murphy E, Steenbergen C (2008). Mechanisms Underlying Acute Protection from Cardiac Ischemia-Reperfusion Injury. *Physiol Rev* 88:581-609
407. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA (1986). Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 74:1124-1136
408. Myocardial Infarction Redefined-A Consensus Document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction (2000). *Eur Heart J* 21:1502-1513
409. Naeim F, de la Maza L, Robbins SL (1972). Cardiac rupture during myocardial infarction. A Review of 44 cases. *Circulation* 45:1231-1239
410. Nagahavi M, Libby P, Falk E, et al (2003). From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient: A Call for New Definitions and Risk Assessment Strategies: Part I. *Circulation* 108:1664-1672
411. Nagahavi M, Libby P, Falk E, et al (2003 a). From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient: A Call for New Definitions and Risk Assessment Strategies: Part II. *Circulation* 108:1772-1778
412. Nakatani D, Sato H, Kinjo K, et al (2003). Effect of Successful Late Reperfusion by Primary Coronary Angioplasty on Mechanical Complications of Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 92:785-788
413. Narin C, Ege E, Ozkara A, et al (2008). Surgical treatment of postinfarction pseudoaneurysms of the left ventricle. *J Card Surg* 23:294-298
414. Neven K, Crijns H, Gorgels A (2003). Atrial Infarction: a neglected Electrocardiographic Sign with Important Clinical Implications. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14:306-308
415. Newby KH, Pisanó W, Krucoff MW, et al (1996). Incidence and clinical relevance of the occurrence of bundle branch block in patients treated with thrombolytic therapy. *Circulation* 94:2424-2428
416. Newby KH, Thompson T, Stebbins A, et al (1998). Sustained ventricular arrhythmias in patients receiving thrombolytic therapy: incidence and outcomes. The GUSTO Investigators. *Circulation* 98:2567-2573

417. Nian M, Lee P, Khaper N, et al (2004). Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling. *Circ Res* 94:1543-1553
418. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, et al (2005). Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 26:384-416
419. Ning XH, Zhang J, Liu J, et al (2000). Signaling and Expression for Mitochondrial Membrane Proteins during Left Ventricular Remodeling and Contractile Failure after Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 36:282-287
420. Nishimura R, Gersh B, Schaff HV (2000). The Case for an Aggressive Surgical Approach to Papillary Muscle Rupture Following Myocardial Infarction: "From Paradise Lost to Paradise Regained". *Heart* 83:611-613
421. Nishiyama S, Watanabe T, Arimoto T, et al (2010). Trends in coronary risk factors among patients with acute myocardial infarction over the last decade: the Yamagata AMI registry. *J Atheroscler Thromb* 17:1-10
422. Nomoto T, Nishina T, Miwa S, et al (2002). Angiotensin-converting enzyme inhibitor helps prevent late remodeling after left ventricular aneurysm repair in rats. *Circulation* 106(12 suppl):I115-119
423. Ohara Y, Hiasa Y, Hosokawa S, et al (2005). Left Ventricular Free Wall Rupture In Transient Left Ventricular Apical Ballooning. *Circ J* 69:621-623
424. Ohman EM, Nanas J, Stomel RJ (2005). Thrombolysis and Counterpulsation to Improve survival in myocardial infarction by hypotension and suspected Cardiogenic Shock or heart failure: results of the TACTIS trial. *J Thromb Thrombolysis* 19:33-39
425. Ohman EM, Chang PP (2005 a). Improving Quality of Life after Cardiogenic Shock. Do More Revascularization!. *J Am Coll Cardiol* 46:274-276
426. Ohnishi Y, Butterfield MC, Saffitz JE, et al (1995). Deleterious effects of a systemic lytic state on reperfused myocardium. Minimization of reperfusion injury and enhanced recovery of myocardial function by direct angioplasty. *Circulation* 92:500-510
427. Okabe M, Fukuda K, Arakawa K (1999). Postmortem Evaluation of Morphologic Changes in the Infarcted Myocardium that Predict Ventricular Septal Rupture in Acute Anteroseptal Infarction. *Jpn Circ J* 63:485-489
428. Okada H, Nishida M, Murakami M, et al (2005). Surgical Treatment for Complications of Acute Myocardial Infarction. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 53:74-77
429. Okino S, Nishiyama K, Ando K, et al (2005). Thrombolysis Increases the Risk of Free Wall Rupture in Patients with Acute Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *J Interven Cardiol* 18:167-172
430. Oliva P, Hamill SC, Edwards WD (1993). Cardiac Rupture a Clinically Predictable Complication of Myocardial Infarction: Report of 70 Cases with Clinicopathologic Correlations. *J Am Coll Cardiol* 22:720-726

431. Olivetti G, Capasso JM, Sonnenblick EH, et al (1990). Side-to-Side Slippage of Myocytes Participates in Ventricular Wall Remodeling Acutely After Myocardial Infarction in Rats. *Circ Res* 67:23-34
432. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, et al (2006). Controversies in ventricular remodelling. *Lancet* 367:356-367
433. Ørn S, Cleland JG, Romo M, et al (2005). Recurrent infarction causes the most deaths following myocardial infarction with left ventricular dysfunction. *Am J Med* 118:752-758
434. Ørn S, Manhenke C, Anand IS, et al (2007). Effect of Left Ventricular Scar Size, Location, and Transmurality on Left Ventricular Remodeling With Healed Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 99:1109-1114
435. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al (2006). Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 355:251-259
436. Panagiotou M, Koletsis EN, Markakis K, et al (2006). Chinese-Hat Patch Glue Repair of Incomplete Apical Ventricular Rupture. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 5:197-199
437. Pang PS, Gheorghide M (2009). Special cases in acute heart failure syndromes: atrial fibrillation and wide complex tachycardia. *Heart Fail Clin* 5:113-123
438. Parodi G, Ndrepepa G, Kastrati A, et al (2006). Ability of mechanical reperfusion to salvage myocardium in patients with acute myocardial infarction presenting beyond 12 hours after onset of symptoms. *Am Heart J* 152:1133-1139
439. Parro A Jr, Carlos Da Silveira L, Francischetti A, et al (1996). Echocardiographic Features of Ventricular Septal Rupture with Right Ventricular Aneurysm After Acute Myocardial Infarction. *Echocardiography* 13:303-308
440. Pasini S, Gagliardotto P, Punta G, et al (1998). Early and late results after surgical therapy of postinfarction left ventricular aneurysm. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 39:209-215
441. Patel MR, Chen AY, Peterson ED, et al (2006). Prevalence, Predictors, and Outcomes of Patients with Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Insignificant Coronary Artery Disease: results from the Can Rapid risk stratification of unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with early implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) initiative. *Am Heart J* 152:641-647
442. Paulson DJ (1997). The diabetic heart is more sensitive to ischemic injury. *Cardiovasc Res* 34:104-112
443. Pedersen O, Bagger H, Kober L, et al (1999). The occurrence and prognosis significance of atrial fibrillation/flutter following acute myocardial infarction. TRACE study group. *Eur Heart J* 20:748-754
444. Pedrazzini G, Santoro E, Latini R, et al (2008). Causes of Death in Patients with Acute Myocardial Infarction Treated with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: Findings from the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto (GISSI)-3 Trial. *Am Heart J* 155:388-394

445. Perera D, Postema P, Rashid R et al (2006). Does a well developed collateral circulation predispose to restenosis after percutaneous coronary intervention? An intravascular ultrasound study. *Heart* 92:763-767
446. Perschbacher JM, Reeder GS, Jacobsen SJ, et al (2004). Evidence-based therapies for myocardial infarction: secular trends and determinants of practice in the community. *Mayo Clin Proc* 79:983-91
447. Peters NS, Coromilas J, Severs NJ, et al (1997). Disturbed connexin43 gap junction distribution correlates with the location of reentrant circuits in the epicardial border zone of healing canine infarcts that cause ventricular tachycardia. *Circulation* 95:988-996
448. Peuhkurinen KJ, Ristli L, Melkko JT, et al (1991). Thrombolytic therapy with streptokinase stimulates collagen breakdown. *Circulation* 83:1969-1975
449. Peuhkurinen K, Risteli L, Jounela A, et al (1996). Changes in Interstitial Collagen Metabolism During Acute Myocardial Infarction Treated with Streptokinase or Tissue Plasminogen Activator. *Am Heart J* 131:7-13
450. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al (1992). Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 327:669-677
451. Pfisterer M (2003). Right Ventricular Involvement in Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *Lancet* 362:392-294
452. Picard MH, Davidoff R, Sleeper LA, et al (2003). Echocardiographic Predictors of Survival and Response to Early Revascularization in Cardiogenic Shock. *Circulation* 107:279-284
453. Pizetti F, Turazza FM, Franzosi MG, et al (2001). Incidence and Prognosis Significance of Atrial Fibrillation in Acute Myocardial Infarction: the GISSI-3 data. *Heart* 86:527-532
454. Plan Integral de Cardiopatía Isquémica 2004-2007 (2003). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo
455. Pohjola-Sintonen S, Muller JE, Stone PH, et al (1989). Ventricular septal and free wall rupture complicating acute myocardial infarction: experience in the Multicenter Investigation of Limitation of Infarct Size. *Am Heart J* 117:809-818
456. Pohl T, Seiler C, Billinger M, et al (2001). Frequency Distribution of Collateral Flow and Factors Influencing Collateral Channel Development. Functional Collateral Channel Measurement in 450 Patients with Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 38:1872-1878
457. Pollak H, Mlczoch J (1994). Effect of nitrates on the frequency of left ventricular free wall rupture complicating acute myocardial infarction: a case-controlled study. *Am Heart J* 128:466-471
458. Pollak H (1997). Thrombolysis, the risk of rupture and other risks. *J Am Coll Cardiol* 29:221-222
459. Popitean L, Barthez O, Rioufol G, et al (2005). Factors Affecting the Management of Outcome in Elderly Patients with Acute Myocardial Infarction Particularly with Regard to Reperfusion. Data from the French Regional RICO Survey. *Gerontology* 51:409-415

460. Popović AD, Nesković AN, Marinković J, et al (1996). Acute and Long-Term Effects of Thrombolysis after Anterior Wall Acute Myocardial Infarction with Serial Assessment of Infarct Expansion and Late Ventricular Remodeling. *Am J Cardiol* 77:446-450
461. Popović AD, Nesković AN, Pavlovski K, et al (1997). Association of ventricular arrhythmias with left ventricular remodelling after myocardial infarction. *Heart* 77:423-427
462. Potapov EV, Loforte A, Weng Y, et al (2008). Experience with over 1000 Implanted Ventricular Assist Devices. *J Card Surg* 23:185-194
463. Pouleur AC, Barkoudah E, Uno H, et al (2010). Pathogenesis of Sudden Unexpected Death in a Clinical Trial of Patients With Myocardial Infarction and Left Ventricular Dysfunction, Heart Failure, or Both. *Circulation* 122:597-602
464. Poulsen SH, Jensen SE, Egstrup K (1999). Effects of long-term adrenergic beta-blockade on left ventricular diastolic filling in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 138:710-720
465. Poulsen SH, Præsthholm M, Munk K, et al (2008). Ventricular Septal Rupture Complicating Acute Myocardial Infarction: Clinical Characteristics and Contemporary Outcome. *Ann Thorac Surg* 85:1591-1596
466. Prasad A, Lennon RJ, Rihal CS, et al (2004). Outcome of Elderly Patients with Cardiogenic Shock Treated with Early Percutaneous Revascularization. *Am Heart J* 147:1066-1070
467. Premaratne S, Razzuk AM, Koduru SB, et al (1999). Incidence of postinfarction aneurysm within one month of infarct. Experiences with sixteen patients in Hawaii. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 40:473-476
468. Prêtre R, Rickli H, Ye Q, et al (2000). Frequency of collateral blood flow in the infarct-related coronary artery in rupture of the ventricular septum after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 85:497-499
469. Pride YB, Canto JG, Frederick PD, et al (2009). Outcomes among patients with ST-segment-elevation myocardial infarction presenting to interventional hospitals with and without on-site cardiac surgery. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2:574-582
470. Purcaro A, Costantini C, Ciampani N, et al (1997). Diagnostic Criteria and Management of Subacute Ventricular Free Wall Rupture Complicating Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 80:397-405
471. Purcell IF, Newall N, Farrer M (1999). Lower cardiac mortality in smokers following thrombolysis for acute myocardial infarction may be related to more effective fibrinolysis. *QJM* 92:327-333
472. Purek L, Laule-Kilian K, Christ A, et al (2006). Coronary artery disease and outcome in acute congestive heart failure. *Heart* 92:598-602
473. Qiu H, Depre C, Vatner SF (2007). Sex Differences in Myocardial Infarction and Rupture. *J Mol Cell Cardiol* 43:532-534
474. Radford MJ, Johnson RA, Daggett WM, et al (1981). Ventricular Septal Rupture: a Review of Clinical and Physiologic Features and an Analysis of Survival. *Circulation* 64:545-553
475. Raff GL, Chinnaiyan KM (2009). The role of coronary CT angiography in triage of patients with acute chest pain. *Rev Esp Cardiol* 62:961-965

476. Raitt MH, Kraft CD, Gardner CJ, et al (1993). Subacute Ventricular Free Wall Rupture Complicating Acute Myocardial Infarction. *Am Heart J* 126:946-955
477. Ramsdale DR, Faragher EB, Bray CL, et al (1985). Smoking and coronary artery disease assessed by routine coronary arteriography. *Br Med J (Clin Res Ed)* 290:197-200
478. Ramzy IS, O'Sullivan CA, Lam YY, et al (2009). Right ventricular stunning in inferior myocardial infarction. *Int J Cardiol* 136: 294-299
479. Reardon MJ, Carr CL, Diamond A, et al (1997). Ischemic Left Ventricular Free Wall Rupture: Prediction, Diagnosis, and Treatment. *Ann Thorac Surg* 64:1509-1513
480. Reddy SG, Roberts WC (1989). Frequency of rupture of the left free wall or ventricular septum among necropsy cases of fatal acute myocardial infarction since introduction of coronary care units. *Am J Cardiol* 63:906-911
481. Rentoukas EI, Lazaros GA, Kaoukis AP, et al (2008). Double Rupture of Interventricular Septum and Free Wall of the Left Ventricle, as a Mechanical Complication of Acute Myocardial Infarction: a case report. *J Med Case Reports* 2:85
482. Reynolds HR, Anand SK, Fox JM, et al (2006). Restrictive Physiology in Cardiogenic Shock: Observations from Echocardiography. *Am Heart J* 151:890.e9-15
483. Reynolds HR, Hochman JS (2008). Cardiogenic Shock. Current Concepts and Improving Outcomes. *Circulation* 117:686-697
484. Rhode LE, Ducharme A, Arroyo LH, et al (1999). Matrix Metalloproteinase Inhibition Attenuates Early Left Ventricular Enlargement after Experimental Myocardial Infarction in Mice. *Circulation* 99:3036-3070
485. Rhydwen GR, Charman S, Schofield (2002). Influence of Thrombolytic Therapy on the Patterns of Ventricular Septal Rupture after Acute Myocardial Infarction. *Postgrad Med J* 78:408-412
486. Rich MW (2006). Epidemiology, clinical features, and prognosis of acute myocardial infarction in the elderly. *AJGC* 15:7-11
487. Richards AM, Nicholls MG, Troughton RW, et al (2002). Antecedent hypertension and heart failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 39:1182-1188
488. Rigatelli G, Cardaioli P, Dell'Avvocata F, et al (2008). Peculiar Angiographic Predictors of Impending Left Ventricular Rupture after Primary Coronary Angioplasty. *Cardiovasc Revasc Med* 9:235-237
489. Roberts WC, Robertes JD (1983). The floating heart or the heart too fat to sink: analysis of 55 necropsy patients. *Am J Cardiol* 52:1286-1289
490. Rodríguez-Sinovas A, Abdallah Y, Piper HM, et al (2007). Reperfusion injury as a therapeutic challenge in patients with acute myocardial infarction. *Heart Fail Rev* 12:207-216
491. Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, et al (2000). Temporal Trends in the Treatment of over 1.5 Million Patients with Myocardial Infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. *J Am Coll Cardiol* 36:2056-2063
492. Rose KL, Collins KA. Left atrial infarction (2010). A case report and review of the literature. *Am J Forensic Med Pathol* 31:1-3

493. Rosenbaum PR, Rubin DB (1984). Reducing bias in observational studies using subclassification on the propensity score. *J Am Statist Assoc* 79:516-524
494. Rossi JS, Flaherty JD, Fonarow GC, et al (2008). Influence of coronary artery disease and coronary revascularization status on outcomes in patients with acute heart failure syndromes: A report from OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure). *Eur J Heart Fail* 10:1215-1223
495. Rott D, Behar S, Hod H, et al (2001). Improved survival of patients with acute myocardial infarction with significant left ventricular dysfunction undergoing invasive coronary procedures. *Am Heart J* 141:267-276
496. Rouleau JL, Talajic M, Sussex B, et al (1996). Myocardial Infarction Patients in the 1990s: Their Risk Factors, Stratification and Survival in Canada: The Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) Study. *J Am Coll Cardiol* 27:1119-1127
497. Rubin DB (1997). Stimating causal effects from large data sets using propensity scores. *Ann Intern Med* 127:757-763
498. Ruiz-Bailén M, Aguayo de Hoyos E, Serrano-Córcoles MC, et al (2001). Efficacy of thrombolysis in patients with acute myocardial infarction requiring cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med* 27:1050-1057
499. Ruiz Bailén M, Aguayo de Hoyos E, Ramos-Cuadra JA, et al (2002). Influence of age of management and clinical evolution of patients with acute myocardial infarction of Spanish population. *Int J Cardiol* 85:285-296
500. Ruiz-Bailén M, Aguayo de Hoyos E, Ruiz-Navarro S, et al (2003). Ventricular fibrillation in acute myocardial infarction in Spanish patients: Results of the ARIAM database. *Crit Care Med* 31:2144-2151
501. Ruiz-Bailén M, de Hoyos EA, Reina-Toral A, et al (2004). Paradoxical effect of smoking in the Spanish population with acute myocardial infarction or unstable angina: results of the ARIAM Register. *Chest* 125:831-840
502. Ruiz-Bailén M, Brea-Salvago JF, de Hoyos EA, et al (2005). Post-thrombolysis intracerebral hemorrhage: data from the Spanish Register ARIAM. *Crit Care Med* 33:1829-1838
503. Ruiz-Bailén M, Pola Gallego MD, Expósito Ruiz M, et al (2006). Atrioventricular block in unstable angina. Results of the ARIAM registry. *Med Intensiva* 30:432-439
504. Ruiz-Bailén M, Macías-Guaras I, Rucabado-Aguilar L, et al (2007). Mean length of stay and prognosis in unstable angina. Results from the ARIAM database. *Med Clin (Barc)* 128:281-290
505. Ruiz Bailén M, Rucabado-Aguilar L, Castillo-Rivera AM, et al (2008). Cardiogenic shock in acute coronary syndrome in the Spanish population. *Med Sci Monit* 14:PH46-57
506. Ruiz-Bailén M, Rucabado-Aguilar L, Galindo-Rodríguez S, et al (2009). Administration of intrapericardial tissue adhesive after cardiac rupture and cardiac tamponade. *Int J Cardiol* 6 (en prensa)
507. Ruiz-Bailén M, Gallego de Guzmán MD, Rucabado-Aguilar L, et al (2009 a). Sustained ventricular arrhythmias in unstable angina patients: results of the ARIAM database. *Med Sci Monit* 15:CR280-289

508. Ruiz-Bailén M, Expósito-Ruiz M, Castillo-Rivera, AM, et al (2010 a). Heart rupture predictors in Spanish myocardial infarction patients: evaluation using propensity score analysis. *Med Sci Monit* 16:PH49-56
509. Ruiz Bailén M, Castillo Rivera A. Disfunción miocárdica reversible ante patología crítica no cardiaca. Insuficiencia cardiaca. Editorial Medikamed 2007. Barcelona
510. Ruiz Bailén, M. Administración de estatinas durante la fase aguda del infarto agudo de miocardio. ISBN: 978-84-8439-512-6. Editorial Universidad de Jaén. Jaén 2010
511. Russ MA, Prondzinsky R, Carter JM, et al (2009). Right ventricular function in myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: Improvement with levosimendan. *Crit Care Med* 37:3017-3023
512. Russo A, Suri RM, Grigioni F, et al (2008). Clinical Outcome after Surgical Correction of Mitral Regurgitation due to Papillary Muscle Rupture. *Circulation* 118:1528-1534
513. Rustige J, Schiele R, Burczyk U, et al (1997). The 60 minutes myocardial infarction project. Treatment and clinical outcome of patients with acute myocardial infarction in Germany. *Eur Heart J* 18:1438-1446
514. Sacha J, Maselko J, Wester A, et al (2007). Left Ventricular Apical Rupture Caused By Takotsubo Cardiomyopathy-Comprehensive Pathological Heart Investigation. *Circ J* 71:982-985
515. Saeed M, Weber O, Lee R, et al (2006). Discrimination of Myocardial Acute and Chronic (Scar) Infarctions on Delayed Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging With Intravascular Magnetic Resonance Contrast Media. *J Am Coll Cardiol* 48:1961-1968
516. Sakaguchi G, Komiya T, Tamura N, et al (2008). Surgical Treatment for Postinfarction Left Ventricular Free Wall Rupture. *Ann Thorac Surg* 85:1344-1347
517. Sakai K, Ochiai H, Katayama N, et al (2005). Ventricular Septal Perforation in a Patient with Takotsubo Cardiomyopathy. *Circ J* 69:365-367
518. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE (2002). Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 137:715-725
519. Sanborn TA, Sleeper LA, Bates ER, et al (2000). Impact of Thrombolysis, Intra-Aortic Balloon Pump Counterpulsation, and their Combination in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. *SHould we Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock?*. *J Am Coll Cardiol* 36(3 Suppl A):1123-1129
520. Sanborn TA, Sleeper LA, Webb JG, et al (2003). Correlates of On-year Survival in Patients with Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction: Angiographic Findings from the SHOCK Trial. *J Am Coll Cardiol* 42:1373-1379
521. Sanborn TA, Feldman T (2004). Management Strategies for Cardiogenic Shock. *Curr Opin Cardiol* 19:608-612
522. Sánchez Cantalejo, Ramírez E. Repercusión logística en Salud Pública. Escuela Andaluza de Salud Pública (Serie monografías nº 26), Granada 2000

- 523.Sanders P, Morton JB, Davidson NC, et al (2003). Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: electrophysiological and electroanatomic mapping in humans. *Circulation* 108:1461-1468
- 524.Sane DC, Mozingo WS, Becker RC (2009). Cardiac rupture after myocardial infarction: new insights from murine models. *Cardiol Rev* 17:293-299
- 525.Sans S, Puigdefábregas A, Paluzie G, et al (2005). Increasing Trends of Acute Myocardial Infarction in Spain. The MONICA-Catalonia Study. *Eur Heart J* 26:505-515
- 526.Santamore WP, Dell'Italia LJ (1998). Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Prog Cardiovasc Dis* 40:289-308
- 527.Sarin S, Wenger C, Marwaha A, et al (2008). Clinical Significance of Epicardial Fat Measured Using Cardiac Multislice Computed Tomography. *Am J Cardiol* 102:767-771
- 528.Saturno PJ, Felices F, Segura J, et al (2000). Reducing time delay in the thrombolysis of myocardial infarction: an internal quality improvement project. ARIAM Project Group. Análisis del Retraso en Infarto Agudo de Miocardio. *Am J Med Qual* 15:85-93
- 529.Sauer WH, Berlin JA, Strom BL, et al (2002). Cigarette yield and the risk of myocardial infarction in smokers. *Arch Intern Med* 162:300-306
- 530.Schieman G, Wolf P, Podolin R, et al (1988). Rupture of the Ventricular Septum and Right Ventricle Complicating Acute Myocardial Infarction. *Am Heart J* 116:560-562
- 531.Schömig A, Mehilli J, Antonucci D, et al (2005). Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA* 293:2865-2872
- 532.Schröder R, Neuhaus KL, Leizorovicz A, et al (1987). A prospective placebo-controlled double-blind multicenter trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (ISAM): long-term mortality and morbidity. *J Am Coll Cardiol* 9:197-203
- 533.Schulz R, Post H, Vahlhaus C, et al (1998). Ischemic preconditioning in pigs: a graded phenomenon: its relation to adenosine and bradykinin. *Circulation* 98:1022-1029
- 534.Schwartz RS, Bayes-Genis A, Lesser JR, et al (2003). Detecting vulnerable plaque using peripheral blood: inflammatory and cellular markers. *J Interv Cardiol* 16:231-242
- 535.Scott PA, Kingsley GH, Scott DL (2008). Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiac failure: meta-analyses of observational studies and randomised controlled trials. *Eur J Heart Fail* 10:1102-1107
- 536.Sgarbossa EB, Pinski SL, Topol EJ, et al (1998). Acute myocardial infarction and complete bundle branch block at hospital admission: clinical characteristics and outcome in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol* 31:105-110
- 537.Sharma R, Bolger AP, Li W, et al (2003). Elevated circulating levels of inflammatory cytokines and bacterial endotoxin in adults with congenital heart disease. *Am J Cardio* 15:188-193
- 538.Sharov VG, Sabbah HN, Shimoyama H (1996). Evidence of Cardiocyte Apoptosis in Myocardium of Dogs with Chronic Heart Failure. *Am J Pathol* 148:141-149

539. Shavelle DM, Rasouli ML, Frederick P, et al (2005). Outcome in Patients Transferred for Percutaneous Coronary Intervention (a National Registry of Myocardial Infarction 2/3/4 Analysis). *Am J Cardiol* 96:1227-1232
540. Shinozaki K, Tamura A, Abe Y, et al (2007). Left Ventricular Free Wall Rupture In Takotsubo Cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 115:e3-4
541. Shirani J, Roberts WC (1993). Clinical, electrocardiographic and morphologic features of massive fatty deposits ("lipomatous hypertrophy") in the atrial septum. *J Am Coll Cardiol* 22:226-238
542. Shirani J, Berezowski K, Roberts WC (1994). Out-of-Hospital Sudden Death from Left Ventricular Free Wall Rupture during Acute Myocardial Infarction as the First and only Manifestation of Atherosclerotic Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 73:88-92
543. Silverman HS, Pfeifer MP (1987). Relation between use of anti-inflammatory agents and left ventricular free wall rupture during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 59:363-364
544. Silvet H, Spencer F, Yarzebski J, et al (2003). Community wide trends in the use and outcomes associated with beta-blockers in patients with acute myocardial infarction: the Worcester Heart Attack Study. *Arch Intern Med* 163:2175-2183
545. Sin SH, Hung CL, Uno H, et al (2010). Mechanical Dyssynchrony after Myocardial Infarction in Patients with Left Ventricular Dysfunction, Heart Failure, or Both. *Circulation* 121:1096-1103
546. Singh V, Martinezclark P, Pascual M, et al (2010). Cardiac biomarkers – the old and the new: a review. *Coron Artery Dis* 21:244-256
547. Sinno H, Derakhchan K, Libersan D, et al (2003). Atrial ischemia promotes atrial fibrillation in dogs. *Circulation* 107:1930-1936
548. Sipahi I, Tuzcu EM, Wolski KE, et al (2007). Beta-blockers and progression of coronary atherosclerosis: pooled analysis of 4 intravascular ultrasonography trials. *Ann Intern Med* 147:10-18
549. Slater J, Brown RJ, Antonelli TA, et al (2000). Cardiogenic Shock Due to Cardiac Free-Wall Rupture or Tamponade after Acute Myocardial Infarction: A Report from the SHOCK Trial Registry. SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock?. *J Am Coll Cardiol* 36(3 Suppl A):1117-1122
550. Snedecor GW, Cochran WG (1989). Statistical Methods. IOWA, State University press
551. Solodky A, Behar S, Herz I, et al (2001). Comparison of Incidence of Cardiac Rupture among Patients with Acute Myocardial Infarction treated by Thrombolysis versus Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. *Am J Cardiol* 87:1105-1108
552. Solomon SD, Pfeffer MA (2002). Renin-Angiotensin System and Cardiac Rupture after Myocardial Infarction. *Circulation* 106:2167-2169
553. Spargias KS, Hall AS, Greenwood DC, et al (1999). beta blocker treatment and other prognostic variables in patients with clinical evidence of heart failure after acute myocardial infarction: evidence from the AIRE study. *Heart* 81:25-32
554. Spiekerman RE, Brandenburg JT, Achor RW, et al (1962). The spectrum of coronary heart disease in a community of 30,000. A clinicopathologic study. *Circulation* 25:57-65

555. St John Sutton M, Lee D, Rouleau JL, et al (2003). Left ventricular remodeling and ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *Circulation* 107:2577-2582
556. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, et al (2003). Impact of Time to Treatment on Mortality After Prehospital Fibrinolysis or Primary Angioplasty: Data from the CAPTIM Randomized Clinical Trial. *Circulation* 108:2851-2856
557. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, et al (2004). Determinants and Prognostic Impact of Heart Failure Complicating Acute Coronary Syndromes Observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation* 109:494-499
558. Steg G, Kerner A, Mancini J, et al (2010). Impact of Collateral Flow to the Occluded Infarct-Related Artery on Clinical Outcomes in Patients with Recent Myocardial Infarction: A Report from the Randomized Occluded Artery Trial. *Circulation* 121:2724-2732
559. Stenestrand U, Wallentin L; Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admissions (RISK-HIA) (2003). Fibrinolytic Therapy in Patients 75 Years and Older with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. One-Year Follow-up of a Large Prospective Cohort. *Arch Intern Med* 163:965-971
560. Stomel RJ, Rasak M, Bates ER (1994). Treatment Strategies for Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock in a Community Hospital. *Chest* 105:997-1002
561. Sugi K, Karagueuzian HS, Fishbein MC, et al (1985). Spontaneous ventricular tachycardia associated with isolated right ventricular infarction, one day after right coronary artery occlusion in the dog: studies on the site of origin and mechanism. *Am Heart J* 109:232-244
562. Sugiura T, Nagahama Y, Nakamura S, et al (2003). Left Ventricular Free Wall Rupture after Reperfusion Therapy for Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 92:282-284
563. Sukiennik A, Koziński M, Dębska-Kozińska K, et al (2007). Smokers versus non-smokers undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty: The impact of clinical and procedural characteristics on in-hospital mortality. *Cardiol J* 14: 482-492
564. Sumeray MS, Yellon DM (1998). Characterisation and validation of a murine model of global ischaemia-reperfusion injury. *Mol Cell Biochem* 186:61-68
565. Sutherland FWH, Guell FJ, Pathi FL, et al (1996). Postinfarction Ventricular Free Wall Rupture: Strategies for Diagnosis and Treatment. *Ann Thorac Surg* 61:1281-1285
566. Sutton MG, Sharpe N (2000). Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction: Pathophysiology and Therapy. *Circulation* 101:2981-2988
567. Sutton AG, Finn P, Hall JA, et al (2005). Predictors of outcome after Percutaneous Treatment for Cardiogenic Shock. *Heart* 91:339-344
568. Swedberg K, Held P, Kjeksus J, et al (1992). Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 327:678-684
569. Szkutnik M, Bialkowski J, Kusa J, et al (2003). Postinfarction Ventricular Septal Defect Closure with Amplatzer Occluders. *Eur J Cardiothorac Surg* 23:323-327
570. Tabrizi F, Englund A, Rosenqvist M, et al (2007). Influence of left bundle branch block on long-term mortality in a population with heart failure. *Eur Heart J* 28:2449-2455

571. Tachmes L, Fernández RJ, Sackner MA (1978). Hemodynamic effects of smoking cigarettes of high and low nicotine content. *Chest* 74:243-245
572. Taddei S, Virdis A, Mattei P, et al (1995). Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation* 91:1981-1987
573. Takada A, Saito K, Murai T, et al (2006). Endocardial Tears and Rupture Tracts of Left Ventricular Ruptures during Acute Myocardial Infarction: An Autopsy Study of 50 Out-of-Hospital Sudden Death Cases. *Pathol Res Pract* 202:857-862
574. Takada A, Saito K, Murai T, et al (2009). Pathological Evaluation of Coronary Lesions in cases of Cardiac Rupture During Acute Myocardial Infarction: An Autopsy Study of 148 Out-of-Hospital Sudden Death Cases. *Pathol Res Pract* 205:241-247
575. Takahashi T, Anzai T, Kaneko H, et al (2010). Increased C-reactive Protein Expression Exacerbates Left Ventricular Dysfunction and Remodeling after Myocardial Infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 299:H1795-1804
576. Tanaka K, Sato N, Yasutake M, et al (2002). Clinical Course, Timing of Rupture and Relationship with Coronary Recanalization Therapy in 77 Patients with Ventricular Free Wall Rupture Following Acute Myocardial Infarction. *J Nippon Med Sch* 69:481-488
577. Tanaka K, Sato N, Yasutake M, et al (2003). Clinicopathological Characteristics of 10 Patients with Rupture of Both Ventricular Free Wall and Septum (Double Rupture) after Acute Myocardial Infarction. *J Nippon Med Sch* 70:21-27
578. Tayara W, Starling RC, Yamani MH, et al (2006). Improved Survival After Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock with Circulatory Support and Transplantation: Comparing Aggressive Intervention with Conservative Treatment. *J Heart Lung Transplant* 25:504-509
579. Tedesco JV, Williams BA, Wright RS, et al (2003). Baseline Comorbidities and Treatment Strategy in Elderly Patients are Associated with Outcome of Cardiogenic Shock in a Community-Based Population. *Am Heart J* 146:472-478
580. Teiger E, Dam TV, Richard L, et al (1996). Apoptosis in Pressure Overload-induced Heart Hypertrophy in the Rat. *J Clin Invest* 97:2891-2897
581. Thiele H, Allam B, Chatellier G, et al (2010). Shock in acute myocardial infarction: the cape horn for trials?. *Eur Heart J* 31:1828-1835
582. Thiemann DR, Coresh J, Schulman SP, et al (2000). Lack of benefit of intravenous thrombolysis in patients with myocardial infarction who are older than 75 years. *Circulation* 101:2239-2246
583. Thompson CR, Buller CE, Sleeper, LA, et al (2000). Cardiogenic Shock due to Acute Severe Mitral Regurgitation Complicating Acute Myocardial Infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we use emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shock?. *J Am Coll Cardiol* 36:1104-1109
584. Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al (2007). Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 50:2173-2195

585. Tikiz H, Balbay Y, Atak R, et al (2001). The effect of thrombolytic therapy on left ventricular aneurysm formation in acute myocardial infarction: relationship to successful reperfusion and vessel patency. *Clin Cardiol* 24:656-662
586. Tokac M, Özdemir A, Yazici M, et al (2004). Is the beneficial effect of preinfarction angina related to an immune response?. *Jpn Heart J* 45:205-215
587. Topalian S, Ginsberg G, Parrillo JE (2008). Cardiogenic Shock. *Crit Care Med* 36 suppl:S66-74
588. Topaz O, Taylor AL (1992). Interventricular Septal Rupture Complicating Acute Myocardial Infarction: from Pathophysiologic Features to the Role of Invasive and Noninvasive Diagnosis Modalities in current Management. *Am J Med* 93:683-688
589. Topol EJ, Yadav JS (2000). Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 101:570-580
590. Topol EJ, GUSTO V Investigators. (2001). Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 357:1905-1914
591. Topol EJ, Kereiakes DJ (2003). Regionalization of Care for Acute Ischemic Heart Disease: a Call for Specialized Centers. *Circulation* 107:1463-1466
592. Tosaki A, Engelman DT, Engelman RM, et al (1996). The evolution of diabetic response to ischemia/reperfusion and preconditioning in isolated working rat hearts. *Cardiovasc Res* 31:526-536
593. TRACE (1994). The Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study: Rationale, Design, and Baseline Characteristics of the Screened Population. The TRACE Study Group. *Am J Cardiol* 73:C44-50
594. Trappe HJ (2010). Tachyarrhythmias, bradyarrhythmias and acute coronary syndromes. *J Emerg Trauma Shock* 3:137-142
595. Trichon BH, Glower DD, Shaw LK, et al (2003). Survival after Coronary Revascularization, with and without Mitral Valve Surgery, in Patients with Ischemic Mitral Regurgitation. *Circulation* 108(Suppl 1):II103-110
596. Trindade ML, Tsutsui JM, Rodrigues AC, et al (2006). Left Ventricular Free Wall Impeding Rupture in Post-Myocardial Infarction Period Diagnosed by Myocardial Contrast Echocardiography: Case Report. *Cardiovasc Ultrasound* 4:7
597. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, et al (2001). Transient Left Ventricular Apical Ballooning without Coronary Artery Stenosis: A Novel Heart Syndrome Mimicking Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 38:11-18
598. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, et al (1994). Myocardial Infarction and Coronary Deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration Procedures, Event Rates, and Case-Fatality Rates in 38 Populations from 21 Countries in Four Continents. *Circulation* 90:583-612
599. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, et al (1999). 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* 353:1547-1557
600. Ueda S, Ikeda U, Yamamoto, K, et al (1996). C-Reactive Protein as a Predictor of Cardiac Rupture after Acute Myocardial Infarction. *Am Heart J* 131:857-860
601. UKPDS (1998). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352:837-853
602. Urashima T, Zhao M, Wagner R, et al (2008). Molecular and physiological characterization of RV remodeling in a murine model of pulmonary stenosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 295:H1351-1368
603. Ursell PC, Gardner PI, Albala A, et al (1985). Structural and electrophysiological changes in the epicardial border zone of canine myocardial infarcts during infarct healing. *Circ Res* 56:436-451
604. van den Hoogen PC, Fesckens EJ, Nagelkerke NJ, et al (2000). The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *N Engl J Med* 342:1-8
605. van Gilst WH, Kingma JH, Peels KH, et al (1996). Which patient benefits from early angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction?. Results of one-year serial echocardiographic follow-up from the Captopril and Thrombolysis Study (CATS). *J Am Coll Cardiol* 28:114-121
606. van Heerebeek L, Borbély A, MD; Niessen HW, et al (2006). Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation* 113:1966-1973
607. Vanagt WY, Cornelussen RN, Poulina QP, et al (2006). Pacing-induced dys-synchrony preconditions rabbit myocardium against ischemia/reperfusion injury. *Circulation* 114(1 suppl):I264-269
608. Vanagt WY, Cornelussen RN, Baynham TC, et al (2007). Pacing-induced dyssynchrony during early reperfusion reduces infarct size. *J Am Coll Cardiol* 49:1813-1819
609. Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun CC, et al (1997). Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) study. SAVE Investigators. *J Am Coll Cardiol* 29:229-236
610. Vargas-Barrón J, Roldán FJ, Romero-Cárdenas A, et al (2001). Two and Three-Dimensional Transesophageal Echocardiographic Diagnosis of Intramyocardial Dissecting Hematoma after Myocardial Infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 14:637-640
611. Vargas-Barrón J, Molina-Carrión M, Romero-Cárdenas A, et al (2005). Risk Factors, Echocardiographic Patterns, and Outcomes in Patients with Acute Ventricular Septal Rupture during Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 95:1153-1158
612. Vargas-Barrón J, Romero-Cárdenas A, Roldán FJ, et al (2007). Infarto Agudo de Aurícula y Ventrículo Derechos. *Rev Esp Cardiol* 60:51-66
613. Varma N, Eberli FR, Apstein CS (2000). Increased diastolic chamber stiffness during demand ischemia: response to quick length change differentiates rigor-activated from calcium-activated tension. *Circulation* 101:2185-2192

614. Varma N, Eberli FR, Apstein CS (2001). Left ventricular diastolic dysfunction during demand ischemia: rigor underlies increased stiffness without calcium-mediated tension. Amelioration by glycolytic substrate. *J Am Coll Cardiol* 37:2144-2153
615. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al (2002). Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study. *JAMA* 287:1003-1010
616. Veinot JP, Walley VM, Wolfsohn AL, et al (1995). Postinfarct Cardiac Rupture Free Wall Rupture: the Relationship of Rupture site to Papillary Muscle Insertion. *Mod Pathol* 8:609-613
617. Velasco AA, García Espino FA, Navarro Robles, et al (1999). Identificación de factores clínico-angiográficos asociados con aneurisma de ventrículo izquierdo en pacientes con infarto de cara anterior. *Rev Mex Cardiol* 10:20-24
618. Vernon SM, Camarano G, Kaul S, et al (1996). Myocardial contrast echocardiography demonstrates that collateral flow can preserve myocardial function beyond a chronically occluded coronary artery. *Am J Cardiol* 78:958-960
619. Vicente T, Piñar E, Pascual D, et al (1996). Atrial Rupture Secondary to Infarction. Echocardiographic Diagnosis. *Rev Esp Cardiol* 49:609-611
620. Voci P, Bilotta F, Caretta Q, et al (1995). Papillary Muscle Perfusion Pattern. A Hypothesis for Ischemic Papillary Muscle Dysfunction. *Circulation* 91:1714-1718
621. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, et al (2003). Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet* 361:374-379
622. Wald N, Howard S, Smith PG, et al (1973). Association between atherosclerotic disease and carboxyhaemoglobin levels in tobacco smokers. *Br Med J* 1:761-765
623. Walter JR, Mousavi N, Horlick E, et al (2009). Tricuspid Valvular Papillary Muscle Rupture with Intractable Hypoxia: a rare Complication Post MI. *J Am Soc Echocardiogr* 22:863.e1-3
624. Waltenberger J, Lange J, Kranz A (2000). Vascular endothelial growth factor-A-induced chemotaxis of monocytes is attenuated in patients with diabetes mellitus: A potential predictor for the individual capacity to develop collaterals. *Circulation* 102:185-190
625. Wang YC, Hwang JJ, Hung CS, et al (2006). Outcome of Primary Percutaneous Coronary Intervention in Octogenarians with Acute Myocardial Infarction. *J Formos Med Assoc* 105:451-458
626. Wang J, Kurrelmeyer KM, Torre-Amione G, et al (2007). Systolic and Diastolic Dyssynchrony in Patients with Diastolic Heart Failure and the Effect of Medical Therapy. *J Am Coll Cardiol* 49:88-96
627. Wang F, Keimig T, He Q, et al (2007 a). Augmented healing process in female mice with acute myocardial infarction. *Gen Med* 4:230-247
628. Wang NC, Maggioni AP, Konstam MA, et al (2008). Clinical implications of QRS duration in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *JAMA* 299:2656-2666

629. Wannamethee SG, Lowe GD, Shaper AG, et al (2005). Associations between cigarette smoking, pipe/cigar smoking, and smoking cessation, and haemostatic and inflammatory markers for cardiovascular disease. *Eur Heart J* 26:1765-1773
630. Weber KT (2001). Cardioreparation in hypertensive heart disease. *Hypertension* 38(part2):588-591
631. Wehrens XH, Doevendans PA, Widdershoven JW, et al (2001). Usefulness of Sinus Tachycardia and ST-Segment Elevation in V(5) to Identify Impending Left Ventricular Free Wall Rupture in Inferior Wall Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 88:414-417
632. Wehrens XH, Doevendans PA (2004). Cardiac Rupture Complicating Myocardial Infarction. *Int J Cardiol* 95:285-292
633. Weisman HF, Bush DE, Mannisi JA, et al (1988). Cellular mechanisms of myocardial infarct expansion. *Circulation* 78:186-201
634. Weissman G, Kwon CC, Shaw RK, et al (2006). Free-Wall rupture of the myocardium following infarction: a changing clinical portrait in the reperfusion era: a case report. *Angiology* 57:636-642
635. Wenger NK (2004). You've come a long way, baby: cardiovascular health and disease in women: problems and prospects. *Circulation* 109:558-560
636. Werner GS, Ferrari M, Betge S, et al (2001). Collateral function in chronic total coronary occlusions is related to regional myocardial function and duration of occlusion. *Circulation* 104:2784-2790
637. Whelan RS, Mani K, Kitsis RN (2007). Nipping at cardiac remodeling. *J Clin Invest* 117:2751-2753
638. White HD, Norris RM, Brown MA, et al (1987). Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 76:44-51
639. Whittaker P, Boughner DR, Kloner RA (1991). Role of collagen and acute myocardial infarction expansion. *Circulation* 84:2123-2134
640. Wilansky S, Moreno CA, Lester SJ (2007). Complications of Myocardial Infarction. *Crit Care Med* 35(8 suppl):S348-S354
641. Wilhelmsen L (1988). Coronary heart disease: epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. *Am Heart J* 115:242-249
642. Wit AL, Allessie MA, Bonke FI, et al (1982). Electrophysiologic mapping to determine the mechanism of experimental ventricular tachycardia initiated by premature impulses. Experimental approach and initial results demonstrating reentrant excitation. *Am J Cardiol* 49:166-185
643. Wiviott SD, Morrow DA, Giugliano RP, et al (2003). Performance of the Thrombolysis in Myocardial Infarction Risk Index for Early Acute Coronary Syndrome in the National Registry of Myocardial Infarction: a simple risk index predicts Mortality in both ST and non-ST Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 41:365A
644. Wong AK, Marais HJ, Jutzy K, et al (1991). Isolated Atrial Infarction in Patients with Single Vessel Disease of the Sinus Node Artery. *Chest* 100:255-256

645. Wong SC, Sanborn T, Sleeper LA, et al (2000). Angiographic Findings and Clinical Correlates In Patients With Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction: A Report From The SHOCK Trial Registry. SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock?. *J Am Coll Cardiol* 36(3 suppl A):1077-1083
646. Yagi M, Nakao K, Honda T, et al (2004). Clinical characteristics and early outcomes of very elderly patients in the reperfusion era. *Int J Cardiol* 94:41-46
647. Yalta K, Yilmaz MB, Turgut II, et al (2009). Markers of inflammation and thrombin generation: Additional guides in determining the therapeutic strategy for malign ventricular arrhythmias after an acute myocardial infarction?. *Int J Cardiol* 4 (en prensa)
648. Yasuda T, Shimizu M, Ino H, et al (2001). Coronary Lesion Morphology and Prognosis in Young Males with Myocardial Infarction with or without Familial Hypercholesterolemia. *Jpn Circ J* 65:247-250
649. Ye S (2000). Polymorphism in Matrix Metalloproteinase Gene Promoters: Implication in Regulation of Gene Expression and Susceptibility of Various Diseases. *Matrix Biol* 19:623-629
650. Yellon DM, Baxter GF (1995). A "second window of protection" or delayed preconditioning phenomenon: future horizons for myocardial protection?. *J Mol Cell Cardiol* 27:1023-1034
651. Yeo TC, Malouf JF, Oh JK, et al (1998). Clinical profile and outcome in 52 patients with cardiac pseudoaneurysm. *Ann Intern Med* 128:299-305
652. Yip HK, Wu CJ, Chang HW, et al (2003). Cardiac rupture complicating acute myocardial infarction in the direct percutaneous coronary intervention reperfusion era. *Chest* 124:565-571
653. Yip HK, Fang CY, Tsai KT, et al (2004). The Potential Impact of Primary Percutaneous Coronary Intervention on Ventricular Septal Rupture Complicating Acute Myocardial Infarction. *Chest* 125:1622-1628
654. Yoon S, Tromp G, Vongpunsawad S, et al (1999). Genetic Analysis of MMP3, MMP9, and PAI-1 in Finnish Patients with Abdominal Aortic or Intracranial Aneurysms. *Biochem Biophys Res Commun* 265:563-568
655. Yoshino H, Yotsukura K, Yano K, et al (2000). Cardiac Rupture and Admission Electrocardiography in Acute Anterior Myocardial Infarction: Implication of ST Elevation in aVL. *J Electrocardiol* 33:49-54
656. Yu CM, Zhang Q, Yip GWH, et al (2007). Diastolic and Systolic Asynchrony in Patients with Diastolic Heart Failure. A Common but Ignored Condition. *J Am Coll Cardiol* 49:97-105
657. Yunus A, Gillis AM, Duff HF, et al (1996). Increased precordial QTc dispersion predicts ventricular fibrillation during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 78:706-708
658. Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al (1985). Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 27:335-371
659. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364:937-952

660. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al (2006). Effects of Fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 295:1519-1530
661. Zeymer U, Vogt A, Zahn R, et al (2004). Predictors of in-Hospital Mortality in 1333 Patients with Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention (PCI): Results of the Primary PCI Registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). *Eur Heart J* 25:322-328
662. Zhang Y, Chan AK, Yu CM, et al (2005). Left ventricular systolic asynchrony after acute myocardial infarction in patients with narrow QRS complexes. *Am Heart J* 149:497-503
663. Zhang Y, Yip GW, Chan AKY, et al (2008). Left ventricular systolic dyssynchrony is a predictor of cardiac remodeling after myocardial infarction. *Am Heart J* 156:1124-1132
664. Zhao J, Yang Y, You S (2007). Carvedilol preserves endothelial junctions and reduces myocardial no-reflow after acute myocardial infarction and reperfusion. *Intern J Cardiol* 115:334-341
665. Zimetbaum PJ, Josephson ME (2003). Use of the Electrocardiogram in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 348:933-940
666. Zoghbi W, Enriquez-Sarano M, Foster E, et al (2003). Recommendations for the Evaluation of Severity of Native Valvular Regurgitation with two-dimensional and Doppler Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 16:772-802



Anexo

INVESTIGADORES Y HOSPITALES DEL PROYECTO ARIAM

HOSPITAL	INVESTIGADORES
ANDALUCÍA	
Hospital Torrecárdenas, Almería.	JF. Martínez Coronel, F. Barredo, S. Martínez Escobar
Empresa Pública Hospital de Poniente, El Ejido, Almería.	M. Ruiz Bailén, JA. Ramos Cuadra, A. Cárdenas Cruz, J. Fierro Rosón.
Hospital de la Inmaculada, Huercal-Overa, Almería.	FJ. Rodríguez Pérez, FJ. Delgado Vílchez, J. Córdoba Escames, A. Ruiz Valverde
Hospital Punta Europa, Algeciras, Cádiz.	P. Cobos Castellanos, J. Rodríguez Medina
Hospital Puerta del Mar, Cádiz.	A. Sánchez Rodríguez, A. Gordillo
Hospital Naval San Carlos, Cádiz.	JL. García Moreno, F. Herrera Morillas
Hospital de Jerez, Jerez de la Frontera, Cádiz.	J. Arias Garrido, A. Rodríguez Zarallo, L. Vallejo Sánchez
Hospital Universitario Puerto Real, Puerto Real, Cádiz.	JC. Rodríguez Yáñez, J. Gil Cebrián
Hospital de la Cruz Roja, Ceuta.	ML. Centeno
Hospital Infanta Margarita, Cabra, Córdoba.	C. de la Fuente Martos, R. Toro Sánchez, P. Lara Aguayo
Hospital de la Cruz Roja, Córdoba.	A. Guerrero Arjona
Hospital Reina Sofía, Córdoba.	F. Dios Torronteras, N. Martín Montes
Hospital Valle de los Pedroches, Pozoblanco, Córdoba.	E. Lopera Lopera, F. Contreras Molina, JM. Molina Cantero
Hospital Comarcal de Baza, Baza, Granada.	JL. Bellot Iglesias, MI. Rodríguez Higuera, P. Ramos Fernández
Hospital Clínico, Granada.	F. Barranco Ruiz, S. Shiaffino Cano, JM. Torres Ruiz
Hospital Virgen de las Nieves, Granada.	E. Aguayo de Hoyos, A. Reina Toral, M. Colmenero Ruiz, MM. Jiménez Quintana
Hospital Santa Ana, Motril, Granada.	JM. Mercado Martínez, I. Macías Guarasa
Hospital Alto Guadalquivir, Andújar, Jaén.	MA. Fernández Sacristán, E. del Campo Molina, A. Bayona Gómez
Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén, Jaén.	LI. Rucabado Aguilar, JL. Muñoz Muñoz, E. Castillo Lorente
Hospital Princesa de España, Jaén.	A. Carrillo
Hospital de San Agustín, Linares, Jaén.	A. de Molina Ortega, JA. Camacho Pulido, A. Montijano Vizcaíno, B. Jurado Lara, JM. Jiménez Sánchez

Hospital San Juan de la Cruz, Úbeda, Jaén.	A. Bartolomé Sanz, MM. Sánchez Zorrilla
Hospital Comarcal, Antequera, Málaga.	A. Varela López, G. Quesada García, M. Zaheri Beryanaki, A. Vázquez Vicente
Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga.	JA. Ferriz Martín, T. García Paredes, JC. Escudero Valera, M. Álvarez Bueno, JJ. Rodríguez García
Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.	MV. de la Torre Prados, A. Soler García, J. Merino Vega, C. Reina Artacho, I. Fernández García, A. García Alcántara, L. Ruiz del Fresno.
Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga.	JA. Arboleda, R. Siendones, J. Prieto de Paula, Y. Fernández Jurado
Hospital de la Serranía, Ronda, Málaga.	JJ. Mateo Sánchez, JM. García Álvarez, A. Pouillet Brea
Hospital de La Axarquía, Vélez-Málaga, Málaga.	A. García García, F. Castillo Guerrero
Hospital Comarcal, Melilla.	F. Ríos
Hospital Nuestra Señora de la Medec, Osuna, Sevilla.	B. Maza, R. Enamorado
Hospital Vigil de Quiñones, Sevilla.	J. Fajardo López-Cuervo
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.	J. Maraví Petri, A. García Lombardo, J. Jiménez Jiménez
Clínica Santa Isabel, Sevilla	J. Fajardo López-Cuervo, FJ. Saldaña González
ARAGÓN	
Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza.	E. Civeira, I. Gutiérrez Cía., J. González Cortijo
Hospital Royo Vilanova, Zaragoza.	G. Olivar Duplá
ASTURIAS	
Hospital de San Agustín, Avilés, Asturias.	JM. Vega
Hospital de Cabueñes, Gijón, Asturias.	JA. Lapuerta, M. González
Hospital Valle del Nalón, Sama de Langreo, Asturias.	J. Megido
BALEARES	
Hospital Verge del Toro, Mahó, Illes Balears.	R. Fernández-Cid Bouza, MA. González López
Hospital de Ibiza, Ibiza, Illes Balears.	E. Bartual Lobato, E. Escudero Cuadrillero, P. Medina
CANARIAS	
Hospital General de Fuerteventura, Las Palmas, Canarias.	C. de la Rubia de Gracia, F. Cabeza Cabeza, P. Ventura Ventura, L. Fajardo Feo
CASTILLA-LEÓN	
Hospital Santos Reyes, Aranda de Duero,	P. Cancelo Suarez

Burgos.	
Hospital General Yagüe, Burgos.	A. Montón Rodríguez, M. Arroyo García, A. Zabalegui Pérez
Hospital Santiago Apóstol, Miranda de Ebro, Burgos.	J. Armentia Fructuoso
Hospital del Bierzo, Ponferrada, León.	Z. Ferreras Páez, C. Ruiz Pardo, F. Cañizares Castellanos, Ch. Martínez Jiménez, B. Álvarez Martínez, JJ. Sandoval Garzón
Hospital Río Carrión, Palencia.	JB. López Messa, C. Berrocal de la Fuente, LC. de San Luis González
Hospital General de Segovia, Segovia.	JJ. Cortina Gómez, P. Ancillo García, MA. Taberna Izquierdo
Hospital General de Soria, Soria.	P. Medina Santaolalla
Hospital Río Hortega, Valladolid.	JJ. Sanz Hernán, A. Muriel Bombín
Hospital Virgen de la Concha, Zamora.	A. Caballero Zirena
CATALUÑA	
Hospital Parc Tauli, Sabadell, Barcelona.	F. Baigorri González, A. Ochagavia Calvo
Hospital de Barcelona, Barcelona.	J. Costa Terradas, S. Pons Massanes
Hospital Calella y Blanes, Calella, Barcelona.	C. Sala
Hospital de Granollers, Granollers, Barcelona.	P. Velasco, S. Armengol
Hospital Creu Roja, L'Hospitalet, Barcelona.	A. López Pérez, L. Oussedick Mas, J. Berrade Zubiri, A. Rovira i Plarromani
Centre Hospitalari-U. Coronaria Manresa, Manresa, Barcelona.	JM. Alcoberro Pedrola, P. Laguardia Serrano
Hospital de Mataró, Mataró, Barcelona.	X. Balanzo Fernández, J. Gil Valera
Hospital de Terrassa, Terrassa, Barcelona.	J. Amador Amerigo, M. Valdés Puig
Hospital Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona.	J. Nava
Hospital General de Catalunya, Sant Cugat, Barcelona.	RM. Díez Boladeras, A. León Regidor
Hospital Arnau de Vilanova, Lleida.	M. Piqué Gilart, B. Balsera Garrido, S. Rodríguez Ruiz
Hospital Santa María, Lleida.	J. Falip Cuñat
Hospital La Aliança, Lleida.	C. Barberá Realp
Hospital Sant Joan, Reus, Tarragona	I. Vallverdú
Hospital Joan XXIII, Tarragona.	S. Alonso, J. Mariné, J. Rello

Hospital Verge de la Cinta, Tortosa, Tarragona.	R. Claramonte Porcar, I. Forcadell Ferré, G. Masdeu Eixarch
Hospital de Sant Pau i Santa Tecla de Tarragona, Tarragona.	Y. del Castillo Durán, P. Espinosa Valencia, P. Jubert Montaperto
GALICIA	
Hospital Juan Canalejo, A Coruña.	S. Calvo Barros, P. Jiménez Gómez, JM. Gulias López
Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol, A Coruña.	J. González Tutor, CJ. Fernández González (hasta 2000)
Hospital Xeral-Calde, Lugo.	AM. Ferreiro González, ML. Martínez Rodríguez
Hospital Cristal Piñor, Ourense.	A. Díaz Lamas, R. Rodríguez Álvarez-Granados
Hospital Nosa Señora Nai, Ourense	E. Rodríguez García, MJ. de la Torre Fernández
Hospital de Montecelo, Pontevedra.	C. Míguez Baños, A. País Almozara
Hospital do Meixoeiro, Vigo, Pontevedra.	D. Vila Fernández
Hospital Xeral-Cies, Vigo, Pontevedra.	J. Fandiño Pena (hasta 2000), S. López Astray (desde 2002)
MADRID CENTRO	
Hospital General La Mancha-Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real.	A. Canabal
Hospital General de Cuenca, Cuenca.	L. Navarro, JC. Pérez
Hospital General de Guadalajara, Guadalajara.	C. Armendariz
Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid.	E. de la Fuente
Fundación Hospital Alcorcón, Alcorcón, Madrid.	S. Temprano Vázquez
Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid.	F. del Nogal Sáez, J.Rebollo Ternero, J. López Martín
Clínica ICE, Madrid.	T. Grau
Clínica Moncloa, Madrid.	JJ. Oñoro Cañavera, V. Gómez Tello, JL. Moreno Hurtrez
Hospital de la Princesa, Madrid.	E. Cereijo
Hospital del Aire, Madrid.	JD. García
Hospital La Paz, Madrid.	P. López Lorente
Hospital Militar Gómez Ulla, Madrid.	JL. Soria
Hospital Universitario San Carlos, Madrid.	J. Miquel
Sanatorio Nuestra Señora del Rosario, Madrid.	A. García de la Gándara, S. García Plaza, V. Barrio Nebreda
Hospital de Móstoles, Mostoles, Madrid.	FJ. Goizueta

Hospital Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina, Toledo.	M. Quintana, A. Simón Martín, J. González Rodríguez, P. López
Hospital Nuestra Señora del Rosario, Toledo.	S. García Plaza, V. Barrio Nebreda
Hospital Virgen de la Salud, Toledo.	M. Rodríguez, L. Marina Martínez
MURCIA	
Hospital Virgen del Rosell, Cartagena, Murcia.	J.A. Melgarejo, FJ. Gil
Hospital Fundación, Cieza, Murcia.	P. Piñera
Hospital Rafael Méndez, Lorca, Murcia.	S. Nicolás Franco, J. Rodríguez
Hospital La Arrixaca, Murcia.	A. Sánchez, G. Torres, FA. Jaime
Hospital General Universitario, Murcia.	F. Felices Abad, C. Palazón Sánchez, EL. Palazón Sánchez, JC. Pardo Talavera, E. Mira Sánchez, C. Sánchez Álvarez, J. Segura Cuenca
Hospital Morales Meseguer, Murcia.	A. Carrillo Alcaraz, P. Jara
NAVARRA	
Hospital García Orcoyen, Estella, Navarra.	F. Sos
Hospital Virgen del Camino, Pamplona, Navarra.	A. Manrique
PAÍS VASCO	
Hospital Santiago Apostol, Vitoria-Gasteiz.	JA. Urturi Matos
Hospital de Galdakao, Vizcaya.	G. Hernando
RIOJA	
Hospital San Millán, Logroño, La Rioja.	FJ. Ochoa
VALENCIA	
Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy, Alicante.	F. Guardiola Navarro, A. Roche (hasta 1998)
Clínica Benidorm, Benidorm, Alicante.	L. Gómez, A. Pérez
Clínica Vistahermosa, Alicante.	M. Pérez Avilés, F. Ballenilla Antón, R. Nogueira Collado
Hospital General Universitario, Alicante.	J. Cánovas Robles, C. García-Romeu García (hasta 06.2001), M. Díaz Barranco (desde 03.2002), C. Ruiperez Cebrián (desde 03.2002)
Sanatorio Perpetuo Socorro, Alicante	F. Coves Orts, T. Arce Arias
Hospital Marina Alta, Denia, Alicante.	C. Ortega Andrés (desde 2001), J. Cardona Peretó, P. Marzal Sorolla
Hospital Universitario de Elche, Elche, Alicante.	J. Latour Pérez (desde 01.2001), FJ. Coves Orts (desde 01.2001), A. Mota López, JA. Martín (1996-1997)

Hospital Comarcal de Elda, Elda, Alicante.	JA. Rodríguez, JA. Martín, E. de Miguel Balsa
Hospital Comarcal Vega Baja, Orihuela, Alicante.	MD. Martínez, D. Olivares Toledo
Hospital Universitario de San Juan, San Juan, Alicante.	G. Pérez Planelles
Hospital San Jaime, Torrevieja, Alicante.	A. Alcalá López, JL. Espinosa Berenguer, E. Herrero Gutiérrez
Hospital Comarcal de Villajoyosa-Benidorm, Villajoyosa, Alicante.	F. Criado Rodríguez (hasta 2000), JM. Carrasco Barea (hasta 2000)
Hospital General de Castellón, Castellón.	J. Madero, A. Ferrandiz, A. Belenguer Muncharaz
Hospital de la Rivera, Alcira, Valencia.	C. Antón Tomás
Hospital Francesc Borja, Gandía, Valencia.	J. Miñana Lorente
Hospital Comarcal de Sagunto, Valencia.	R. Calvo Embuena
Hospital 9 de Octubre, Valencia.	M. Simó
Hospital Clínico Universitario, Valencia.	R. Oltra Chorda (Hasta 2000)
Hospital General Arnau de Vilanova, Valencia.	M. García Sanz, M. Francés Sempere
Hospital General Dr. Peset, Valencia.	Ll. Miralles Serrano
Hospital Militar, Valencia.	M. Rico Sola, M. Roig Dasi
Hospital Universitario La Fe, Valencia.	R. Clemente García, J. Cuñat de la Hoz, MP. Fuset Cabanes
Hospital Lluís Alcanyis, Xàtiva, Valencia.	JL. Martín Ruiz, V. Borillo Moles, S. Ferrandis Borrás

SECRETARÍA DEL PROYECTO ARIAM

Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga.	JM. Álvarez Bueno, JJ. Rodríguez García, E. Torrado González, J. Benítez Parejo
Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga: Ángel García Alcántara	

Modificado de la fuente: Investigadores ARIAM. Disponible en: <http://www.ariam.net/inves/investigadores.xls> (Citado 25 mayo 2003).

CIUDAD	HOSPITAL	NOMBRE	APELLIDOS
ALMERÍA	UCI. Inmaculada	Francisco	Barredo Acedo
ALMERÍA	UCI. Inmaculada	José	Córdoba Escámez
ALMERÍA	UCI. Inmaculada	Dolores	Ocaña Fernández
ALMERÍA	UCI. Inmaculada	Francisco J	Rodríguez Pérez
ALMERÍA	UCI. Inmaculada	Daniel	Sánchez Ortega
ALMERÍA	UCI. Poniente	Antonio	Cárdenas Cruz
ALMERÍA	UCI. Poniente	Javier	Fierro Rosón
ALMERÍA	UCI. Poniente	Sofía	García Ordóñez
ALMERÍA	UCI. Poniente	Emilio	Robles-Musso Castillo
ALMERÍA	UCI. Torrecárdenas	Ana	Calderón Rodríguez
ALMERÍA	UCI. Torrecárdenas	Cecilia	Carbayo Górriz
ALMERÍA	UCI. Torrecárdenas	José Carlos	Martín Rubí
ALMERÍA	UCI. Torrecárdenas	Dolores María	Mayor García
ALMERÍA	UCI. Torrecárdenas	José Ángel	Ramos Cuadra
ALMERÍA	UCI. Torrecárdenas	Rocío	Rodríguez Castaño
CÁDIZ	MI. San Fernando	José Luis	García Moreno
CÁDIZ	SCCU Jerez	José Julián	Arias Garrido
CÁDIZ	SCCU Jerez	Manuel	Gracia Romero
CÁDIZ	SCCU. Algeciras	Pedro	Cobo Castellano
CÁDIZ	UCI. H. La Línea	Luis	Vallejo Sánchez
CÁDIZ	UCI. Puerta del Mar	Mikel	Celaya López
CÁDIZ	UCI. Puerta del Mar	José Manuel	Jiménez Moragas
CÁDIZ	UCI. Puerta del Mar	Rocío	Monterosso Pintado
CÁDIZ	UCI. Puerta del Mar	Juan José	Ravina Sanz
CÁDIZ	UCI. Puerta del Mar	José	Rubio Quiñones
CÁDIZ	UCI. Puerta del Mar	Antonio	Sánchez Heredia
CÁDIZ	UCI. Puerta del Mar	Ángel Custodio	Sánchez Rodríguez
CÁDIZ	UCI. Puerto Real	Juan Carlos	Rodríguez Yáñez
CÁDIZ	UCI. Puerto Real	Francisco José	Romero Bermejo
CÁDIZ	UCI. Puerto Real	Juan Manuel	Sánchez Crespo
CÓRDOBA	SCCU. Pozoblanco	Mª José	Fernández Pérez
CÓRDOBA	SCCU. Pozoblanco	José Carlos	Llamas Reyes
CÓRDOBA	SCCU. Pozoblanco	Juan Carlos	Luque Moscoso
CÓRDOBA	SCCU. Pozoblanco	Margarita	Luque Santos
CÓRDOBA	SCCU. Pozoblanco	Juan Antonio	Panadero de Manuel
CÓRDOBA	UCI. Cabra	Eduardo	Aguilar Alonso
CÓRDOBA	UCI. Cabra	Mª Carmen	de la Fuente Martos
CÓRDOBA	UCI. Cabra	Pedro	Lara Aguayo
CÓRDOBA	UCI. Cabra	Fuensanta	Soriano Rodríguez
CÓRDOBA	UCI. Hospital Montilla	Rafael	Artacho Ruíz
CÓRDOBA	UCI. Hospital Montilla	Emilio	del Campo Molina
CÓRDOBA	UCI. Hospital Montilla	Francisco J.	García Delgado
CÓRDOBA	UCI. Hospital Montilla	José Antonio	Guzmán Pérez
CÓRDOBA	UCI. Hospital Montilla	Manuel	López Obispo
CÓRDOBA	UCI. Hospital Montilla	Manuel	López Pérez
CÓRDOBA	UCI. Reina Sofía	Rafael	León López
CÓRDOBA	UCI. Reina Sofía	Mª Nieves	Parias Ángel
GRANADA	PICA	María	Segovia Linares
GRANADA	PICA	Juan Miguel	Torres Ruiz
GRANADA	SCCU. Virgen de las Nieves	Eduardo	Aguayo de Hoyos
GRANADA	SCCU. Virgen de las Nieves	Manuel	Colmenero Ruiz

GRANADA	SCCU. Virgen de las Nieves	Rafael	de la Chica Ruiz Ruano
GRANADA	SCCU. Virgen de las Nieves	Remedios	Díaz Contreras
GRANADA	SCCU. Virgen de las Nieves	Manuel	García Delgado
GRANADA	SCCU. Virgen de las Nieves	Francisco	Manzano Manzano
GRANADA	SCCU. Virgen de las Nieves	Rafael	Melgares
GRANADA	SCCU. Virgen de las Nieves	Antonio	Reina Toral
GRANADA	SCCU. Virgen de las Nieves	Antonio	Reina Toral
GRANADA	SCCU. Virgen de las Nieves	Araceli	Sánchez
GRANADA	UCI. Clínica Inmaculada	Andrés	Estivill Torrús
GRANADA	UCI. Hospital Baza	José Luis	Bellot Iglesias
GRANADA	UCI. Motril	Matilde	Arias Díaz
GRANADA	UCI. Motril	Miguel Ángel	Díaz Castellanos
GRANADA	UCI. Motril	Andrés	Estivill Torrús
GRANADA	UCI. Motril	Raimundo	García del Moral Martín
GRANADA	UCI. Motril	Javier Ignacio	Martín López
GRANADA	UCI. San Cecilio	José Luis	Ballesteros
GRANADA	UCI. San Cecilio	Fernando	Barranco Ruiz
GRANADA	UCI. San Cecilio	Alberto	Fernández Carmona
GRANADA	UCI. San Cecilio	Rosario	Fernández Fernández
GRANADA	UCI. San Cecilio	José Carlos	Frías Pareja
GRANADA	UCI. San Cecilio	Francisco	González Marín
GRANADA	UCI. San Cecilio	Daniel	Magaña Noguera
GRANADA	UCI. San Cecilio	Susana	Narbona Gálido
GRANADA	UCI. San Cecilio	Lorena	Olivencia Peña
GRANADA	UCI. San Cecilio	Ana	Rallo Bonor
GRANADA	UCI. San Cecilio	Rosario	Ramírez Puerta
GRANADA	UCI. San Cecilio	Santiago	Schiaffino Cano
GRANADA	UCI. San Cecilio	M ^a Eugenia	Yuste Osorio
HUELVA	SCCU H. Juan Ramón Jiménez	Manuel	Castillo Quintero
HUELVA	SCCU H. Juan Ramón Jiménez	Pedro	Domínguez García
HUELVA	SCCU H. Juan Ramón Jiménez	Hipólito	González Piñero
HUELVA	SCCU H. Juan Ramón Jiménez	Aurora	Hierro Delgado
HUELVA	SCCU H. Juan Ramón Jiménez	Mario	Márquez Fernández
HUELVA	SCCU H. Juan Ramón Jiménez	M ^a Pilar	Ponce Ponce
HUELVA	SCCU H. Juan Ramón Jiménez	María	Sánchez Santamaría
HUELVA	SCCU H. Juan Ramón Jiménez	Antonia	Tristancho Garzón
HUELVA	UCI Riotinto	Alejandra	Álvarez Sáiz
HUELVA	UCI Riotinto	Osama	Barakat Shrem
HUELVA	UCI Riotinto	Jesús	Carbajal Guerrero
HUELVA	UCI Riotinto	Pedro	Ortega Zarza
HUELVA	UCI Riotinto	Enrique	Pino Moya
HUELVA	UCI Riotinto	Isidro	Romero Barroso
HUELVA	UCI. Infanta Elena	Juan Carlos	Martínez Cejudo
JAÉN	CCU. San Agustín	José Antonio	Camacho Pulido
JAÉN	CCU. San Agustín	Agustín	de Molina Ortega
JAÉN	CCU. San Agustín	Bartolomé	Jurado Lara
JAÉN	LCU. Alto Guadalquivir	Alfonso Jesús	Bayona Gómez
JAÉN	SCCU. H. Jaén	Manuela	Expósito Ruiz
JAÉN	SCCU. H. Jaén	Juan F.	Machado Casas
JAÉN	SCCU. H. Jaén	Antonia	Morante Valle
JAÉN	SCCU. H. Jaén	José Antonio	Rodríguez Puche

JAÉN	SCCU. H. Jaén	Manuel	Ruiz Bailén
JAÉN	UCI. San Juan Cruz	Ángel	Bartolomé Sanz
MÁLAGA	Secretaria	Josele	Benítez Parejo
MÁLAGA	Secretaria	Daniel	Magaña Noguera
MÁLAGA	UCI Carlos Haya	José Miguel	Álvarez Bueno
MÁLAGA	UCI Carlos Haya	Rocío	Aragonés Manzanares
MÁLAGA	UCI Carlos Haya	Emilio	Curiel Balsera
MÁLAGA	UCI Carlos Haya	José Carlos	Escudero Valera
MÁLAGA	UCI Carlos Haya	Mª Dolores	Fernández Zamora
MÁLAGA	UCI Carlos Haya	Julio Antonio	Ferriz Martin
MÁLAGA	UCI Carlos Haya	Teresa	García Paredes
MÁLAGA	UCI Carlos Haya	Gabino	Jiménez Pérez
MÁLAGA	UCI. Antequera	Antonio	Varela López
MÁLAGA	UCI. Axarquía	Mónica	Delange van der Kroft
MÁLAGA	UCI. Axarquía	Carmen	Martos Rodríguez
MÁLAGA	UCI. Axarquía	Javier	Merino Vega
MÁLAGA	UCI. Costa del Sol	José Andrés	Arboleda Sánchez
MÁLAGA	UCI. Costa del Sol	María Isabel	Fernández García
MÁLAGA	UCI. Costa del Sol	Yolanda	Fernández Jurado
MÁLAGA	UCI. Costa del Sol	Francisco Javier	García Rodríguez
MÁLAGA	UCI. Costa del Sol	Francisco J.	Lobato Mandueño
MÁLAGA	UCI. Costa del Sol	Juan Francisco	Prieto de Paula
MÁLAGA	UCI. Costa del Sol	Irma	Slimobich
MÁLAGA	UCI. Costa del Sol	Benito	Zayas
MÁLAGA	UCI. Ronda	José María	García Gálvez
MÁLAGA	UCI. Ronda	José Ignacio	Mateo Sánchez
MÁLAGA	UCI. Xanit	Rocío	Aragonés Manzanares
MÁLAGA	UCI. Xanit	Juan Pablo	de Rojas Román
MÁLAGA	UCI. Xanit	Manuel J.	Delgado Amaya
MÁLAGA	UMI Hosp. Virgen Victoria	Nombre de prueba	Apellidos de prueba
MÁLAGA	UMI Hosp. Virgen Victoria	José	del Río Mata
MÁLAGA	UMI Hosp. Virgen Victoria	María Antonia	Estecha Foncea
MÁLAGA	UMI Hosp. Virgen Victoria	Ángel	García Alcántara
MÁLAGA	UMI Hosp. Virgen Victoria	Agustín	Hernández Bayo
MÁLAGA	UMI Hosp. Virgen Victoria	Jorge Vidal	Hernández Rodríguez
MÁLAGA	UMI Hosp. Virgen Victoria	Luis	Ruiz del Fresno
MÁLAGA	UMI Hosp. Virgen Victoria	José María	Ruiz San Basilio
MÁLAGA	UMI Hosp. Virgen Victoria	Irma	Slimovich
MÁLAGA	UMI Hosp. Virgen Victoria	Nicolás	Zamboschi
MÁLAGA	UMI. San Antonio	Rocío	Aragonés Manzanares
MÁLAGA	UMI. San Antonio	Mª Dolores	Arias
MÁLAGA	UMI. San Antonio	Juan Pablo	de Rojas Román
MÁLAGA	UMI. San Antonio	Manuel J.	Delgado Amaya
SEVILLA	NISA Sevilla-Aljarafe	Esperanza	Fernández García
SEVILLA	NISA Sevilla-Aljarafe	Manuel	Pérez Alé
SEVILLA	NISA Sevilla-Aljarafe	María José	Román Millán
SEVILLA	NISA Sevilla-Aljarafe	José Ignacio	Sánchez Olmedo
SEVILLA	UCI Infanta Luisa	Auxiliadora	Caballero García

SEVILLA	UCI. Merced	Daniel	Del Toro Espinosa
SEVILLA	UCI. Merced	Ladis Rene	Enamorado Interiano
SEVILLA	UCI. Merced	Irma	Slimobich
SEVILLA	UCI. Santa Isabel	Juan	Fajardo López-Cuervo
SEVILLA	UCI. Valme	Tamara	Contreras del Pino
SEVILLA	UCI. Valme	Dolores	Herrera Rojas
SEVILLA	UCI. Valme	María	Marín Herrero
SEVILLA	UCI. Valme	Alejandro	Úbeda Iglesias
SEVILLA	UCP Macarena	Francisco	González
		Javier	Fernández
SEVILLA	UCP Macarena	Rafael	Hidalgo
SEVILLA	Virgen del Rocío	María	Cuaresma
SEVILLA	Virgen del Rocío	Rafael	Hinojosa Pérez
SEVILLA	Virgen del Rocío	Ángel	Sánchez González
ZARAGOZA	Hospital Clínico Universitario	Emilia	Civeira
ZARAGOZA	Hospital Clínico Universitario	Luis Mariano	Giner
ZARAGOZA	Hospital Clínico Universitario	Luis	Martín Villén
ZARAGOZA	Hospital Clínico Universitario	Emilia	Civeira Murillo
ZARAGOZA	Hospital Clínico Universitario	Nuria	Sánchez Donoso
ZARAGOZA	Hospital MAZ (Mutua de Zaragoza)	Isabel	Yuste Serrano
ASTURIAS	UCI. San Agustín-Avilés	María	Rengell Jiménez
ASUNCIÓN	Hospital Central IPS	Guillermo Valentín	Oviedo Pereirsa
CIUDAD REAL	UCI Santa Bárbara	Manuela	Cid Cumplido
GUADALAJARA	Universitario Guadalajara	Elena	Yáñez Parareda
BURGOS	Hospital General Yagüe	Juan Manuel	Durán
BURGOS	Hospital General Yagüe	Antonio José	Montón Rodríguez
LEÓN	C.A. León	Carlos	Cuellas Ramón
PALENCIA	C. A. Palencia	Antonio	Álvarez Ruíz
PALENCIA	C. A. Palencia	José María	Asín
PALENCIA	C. A. Palencia	Juan	López Messa
PALENCIA	C. A. Palencia	José	Soques Valles
SALAMANCA	Clínico de Salamanca	Pedro	Pabón Osuna
SALAMANCA	Clínico de Salamanca	Ignacio	Santos Rodríguez
SEGOVIA	Hospital General de Segovia	Pablo	Ancillo García
VALLADOLID	Universitario Valladolid	Carolina	Hernández Luis
VALLADOLID	Hospital del Río Hortega	Rubén	Herrán Monge
VALLADOLID	Hospital del Río Hortega	Mercedes	Lara Calvo
VALLADOLID	Hospital del Río Hortega	Mª Jesús	Rollán Gómez
VALLADOLID	Hospital del Río Hortega	Juan José	Sanz Hernán
ZAMORA	Virgen de la Concha	Antonio	Álvarez Terrero
ZAMORA	Virgen de la Concha	Ana	Caballero Zirena
ZAMORA	Virgen de la Concha	José Antonio	Ortíz de Murúa
BARCELONA	Althaia Xarxa Manresa	Josep M.	Alcoverro Pedrola
BARCELONA	Hospital de Terrasa	Joaquín	Amador Amerigo
BARCELONA	Hospital de Terrasa	Fernando	Jara Clemente
BARCELONA	Hospital General de Catalunya	Alejandra	Fernández Trujillo
BARCELONA	Hospital General de Catalunya	Cristina	Fortia Palahi
BARCELONA	Hospital General de Granollers	Pablo	Velasco Condado
BARCELONA	Hospitalet	Julián	Berrade Zubiri
BARCELONA	Parc Taulí	Xaime	García Nogales
BARCELONA	Parc Taulí	Chelo	Guía Rambla

BARCELONA	Parc Taulí	Ana	Ochagavía Calvo
LÉRIDA	UCI Arnau de Vilanova	Manel	Piqué Gilart
LÉRIDA	UCI Clínica Ponent	Carme	Barbera Realp
TARRAGONA	Hospital de Tortosa Verge de la Cinta	Ramón	Claramonte Porcar
TARRAGONA	Hospital de Tortosa Verge de la Cinta	Gonzalo	Sirgo
MELILLA	UCI. Melilla	Francisco	Ríos Ortíz
CIUDAD DE LA HABANA	Sistema integrado de Urgencias Medicas	Regla Yordanka	Torres Vidal
ALICANTE	Hospital de Levante	Victoria	Ortola Vercher
ALICANTE	Hospital General de Área Elda	Sonia	Pérez Quesada
ALICANTE	Hospital General Marina Alta	Juan	Cardona Peretó
ALICANTE	Hospital General Marina Alta	José Miguel	Guzmán de Damas
ALICANTE	Hospital General Universitario de Alicante	José	Cánovas Robles
ALICANTE	Hospital General Universitario de Alicante	Miguel	Delgado Lacosta
ALICANTE	Hospital General Universitario de Alicante	Mónica	Díaz Barranco
ALICANTE	Hospital General Universitario de Alicante	Francisco Ángel	Jaime Sánchez
ALICANTE	Hospital General Universitario de Elche	Francisco	Coves Orts
ALICANTE	Hospital General Universitario de Elche	Eva	de Miguel Balsa
ALICANTE	Hospital General Universitario de Elche	Jaime	Latour Perez
ALICANTE	Hospital Universitari Sant Joan	Cristina	Molla Jiménez
ALICANTE	Marina Baixa	José	Vaya Moscardó
ALICANTE	Marina Baixa	M ^a Concepción	Zazo Sanchidrián
CASTELLÓN	Hospital Comarcal de Vinarós	Ferrán	Barrachina Albert
CASTELLÓN	Hospital Comarcal de Vinarós	Carmen	Lorente Cogollos
CASTELLÓN	Hospital Comarcal de Vinarós	Amparo	Oliva
CASTELLÓN	Hospital Comarcal de Vinarós	Rocío	Peña Cortegano
CASTELLÓN	Hospital Comarcal de Vinarós	Gema	Salinas Reyes
CASTELLÓN	Hospital Comarcal de Vinarós	M ^a Carmen	Santarrufina Lluçh
CASTELLÓN	Hospital de la Plana	Concepción	Moragues Ribes
CASTELLÓN	Hospital de la Plana	Elena	Porcar Rodado
CASTELLÓN	Hospital General de Castellón	Susana	Altaba Tena
CASTELLÓN	Hospital General de Castellón	Patricia	Casero Roig
CASTELLÓN	Hospital General de Castellón	Amparo	Ferrándiz Selles
CASTELLÓN	Hospital General de Castellón	Bárbara	Vidal Tejedor
CASTELLÓN	Provincial Castellón	Javier	Madero Pérez
VALENCIA	Casa de Salud	Mónica	Talavera Peregrina
VALENCIA	Hospital Arnau de Vilanova	Mercedes	García Sanz
VALENCIA	Hospital de Sagunto	Regina	Calvo Embuena
VALENCIA	Hospital Francesc de Borja	Joaquín	Minyana
VALENCIA	Hospital Francesc de Borja	Jesús	Torres Tortajada
VALENCIA	Hospital General de Requena	Carlos	Folgado Bisbal
VALENCIA	Hospital Universitario La Fe	Remedios	Clemente García
VALENCIA	Hospital Universitario La Fe	José	Cuñat de la Hoz
VALENCIA	Hospital Universitario La Fe	María Paz	Fuset Cabanes
VALENCIA	Hospital Universitario La Fe	Isabel	Madrid López
VALENCIA	Hospital Universitario La Fe	Manuel	Palomo Navarro
VALENCIA	Hospital Universitario La Fe	Karla	Vacacela Córdoba

VALENCIA	Hospital Universitario La Fe	Esther	Villareal Tello
BADAJOS	UCI Mérida	Marcelo	Pérez Arriaga
CÁCERES	Hospital San Pedro de Alcántara	Eduardo	Corchero Rodríguez
CÁCERES	Hospital Virgen del Puerto	Eva	Guerra Nevado
LUGO	Complejo Hospitalario Xeral-Calde	Rebeca	Álvarez Lata
LUGO	Complejo Hospitalario Xeral-Calde	María Luisa	Martínez Rodríguez
LUGO	Complejo Hospitalario Xeral-Calde	M ^a Victoria	Nespereira Jato
OURENSE	Complejo Ourense	María José	de la Torre Fernández
OURENSE	Complejo Ourense	Román	Rodríguez Álvarez
OURENSE	Hospital Santa María Madre	Francisco J.	Cid López
PONTEVEDRA	Hospital do Meixoeiro	Dolores	Vila Fernández
BALEARES	Can Misses	Elena	Bartual Lobato
BALEARES	Can Misses	Jesús	González Sánchez
BALEARES	Clínica USP Palmaplanas	Raúl	Vicho Pereira
LAS PALMAS	Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín	Luis	Faleh Pérez
LAS PALMAS	Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín	Diego	Guerrero Arrate
LAS PALMAS	Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín	Benjamín	Hurtado Ruiz
LAS PALMAS	Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín	Olivia	Reta Pérez
LAS PALMAS	Insular Las Palmas	Jesús Vicente	Galván Sasía
LAS PALMAS	Insular Las Palmas	José	Huidobro Ubierna
LAS PALMAS	Insular Las Palmas	Ayose	Pérez Miranda
LAS PALMAS	Insular Las Palmas	Noelia	Rivero Rivero
SANTA CRUZ DE TENERIFE	Hospital Nuestra Señora de la Candelaria	Jesús	Martín Miranda
SANTA CRUZ DE TENERIFE	Hospital Nuestra Señora de la Candelaria	Antonio	Servando Díaz
LIMA	Instituto del Corazón	Patricia	Rebaza Miyasato
MADRID	Fuenlabrada	Mercedes	Rubio Regidor
MADRID	Hospital del Sureste	Ana	de Pablo Hermida
MADRID	Hospital Severo Ochoa	Frutos	del Nogal Sáez
MADRID	Hospital Universitario Príncipe de Asturias	Cristina	Martínez Díaz
MADRID	Móstoles	Francisco Javier	Goizueta Adame
MADRID	Móstoles	Teresa	Honrubia Fernández
MADRID	Móstoles	Usuario	Usuario
MADRID	SEMICYUC	M ^a José	Cuesta
MADRID	Uci Del Tajo	Rafael	Blancas Gómez-Casero
MADRID	UCI Henares	Inés	Torrejón Pérez
MADRID	UCI Infanta Leonor	Paloma	Rico Cepeda
MADRID	UCI Infanta Sofía	Eugenia	de la Fuente O'Connor
CIUDAD BUENOS AIRES	Hospital Algerich	Alejandro	García Escudero
CIUDAD BUENOS AIRES	Instituto Alexander Fleming	Maximiliano	de Abreu
MONTEVIDEO	Sociedad Uruguaya de Cardiología	Juan Miguel	Martí Ottado
MURCIA	Hospital Rafael Méndez	Carlos Luís	Albacete Moreno
MURCIA	Hospital Rafael Méndez	Silvestre	Nicolás

MURCIA	Morales Messeguer	Manuel José	Párraga Ramírez
MURCIA	UCI. Reina Sofía	Isabel	Cremades Navalón
MURCIA	UCI. Reina Sofía	José Luis	Espinosa Berenguel
MURCIA	UCI. Reina Sofía	Francisco	Felices Abad
MURCIA	UCI. Reina Sofía	María Jesús	Gómez Ramos
MURCIA	UCI. Reina Sofía	África	López Ferrer
MURCIA	UCI. Reina Sofía	Fátima	Martínez Lozano
MURCIA	UCI. Reina Sofía	Lisa	Ortín Kanich
ÁLAVA	Hospital Santiago Apóstol	José Antonio	Urturi Matos
BUENOS AIRES	UCI Gandulfo	Carina	Esain
LA MOJANA	Hospital de Sucre	William	Sierra

Investigadores adscritos al proyecto ARIAM entre los años 2006 y 2009. Registro ARIAM. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. SEMCYUC.

SECRETARÍA DEL PROYECTO ARIAM

Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga: Ángel García Alcántara

