UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA

TESIS DOCTORAL

NUEVOS MARCADORES DEL REMODELADO INVERSO EN PACIENTES CON MIOCARDIOPATÍA DILATADA NO ISQUÉMICA DE RECIENTES DIAGNÓSTICO.

Javier Elduayen Gragera

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS.

Conformidad de los directores:

Fdo: Dr. Juan Manuel Nogales Asensio. Fdo: Dr. Jose Ramón López Mínguez

2017

AGRADECIMIENTOS.

A mis padres, por enseñarme que el trabajo, la sinceridad y la fuerza de voluntad pueden hacerte llegar lo lejos que quieras, y sin los que no sería la persona que soy y que deseo ser.

A mis hijos Javier, Marcos y Raúl, por darme la alegría y la sonrisa de un niño cada día.

A mi mujer, amiga y compañera Verónica, por completarme de una forma desinteresada, con su apoyo y compañía cada día, formando un equipo para lo bueno y para lo malo capaz de enfrentarse a todo.

A mis buenos amigos, entre ellos Francisco Javier, por su confianza plena en mi persona.

A mis directores de tesis, el Dr. Juan Manuel Nogales Asensio por su apoyo incondicional, su tiempo desinteresado, y por ser el modelo al que cualquiera desearía aspirar, y el Dr. José Ramón López Mínguez por sus conocimientos y sabiduría trasmitidos cada día buscando la excelencia.

A mis compañeros de la Unidad de Insuficiencia cardíaca, el Dr. Javier Doncel Vecino y el Dr. León Martínez de la Concha por su participación en las jornadas de trabajo maratonianas.

A todos mis profesores, tutores, educadores que me enseñaron sus virtudes y le permanente búsqueda de la superación individual.

RESUMEN.

- ABSTRACT.

Objectives: This study aimed to evaluate the performance of cardiac magnetic resonance, cardiac biomarkers, and echocardiography values to predict LVRR in individuals with recent-onset dilated cardiomyopathy.

Background: LVRR is a marker of a favorable prognosis in individuals with recent-onset DCM.

Methods: A total of 48 patients with recent-onset DCM underwent echocardiography, and cardiac magnetic resonance measurements, and measures of biomarkers (BNP and Tp I_{us}) and cardiological examination at baseline, at 6, and 12 months. Cardiac magnetic resonance was also repeated at 12 months. LVRR was defined as an absolute increase in left ventricular ejection fraction from ≥ 10% to a final value of ≥35% accompanied by a decrease in left ventricular end-diastolic dimension ≥10% at 12 months of follow-up. We perform a case-control study.

Results: LVRR was observed in 24 individuals (50%). At baseline, a lower extent of late gadolinium enhancement (OR 0.001 IC 95% 0.00-0.01), lower level of BNP (OR 0.93 IC 95% 0.942-0.585), S´value (OR 42.1 (IC 95% 1.6-1092.5), PSAP level (OR 0.764 IC 95%: 0.652-0.894) was associated with LVRR. Lower extend of late gadolinium enhancement was the strongest predictor of LVRR.

Conclusions: Cardiac magnetic resonance, tisular echocardiography values and serial BNP testing provide a better prediction of LVRR in recent-onset DCM.

- RESUMEN.

Objetivos: El objetivo del estudio fue evaluar la capacidad predictora de los parámetros clínicos, ecocardiográficos, de RMC y de ciertos biomarcadores en el desarrollo de remodelado inverso en pacientes con MCDRD.

Introducción: el remodelado inverso es un marcador de buen pronóstico en los pacientes con MCDRD.

Métodos: realizamos un estudio de casos y controles con un total de 48 pacientes con MCD de novo a los que se realizó al inicio examen clínico, ecocardiografía, determinación de algunos biomarcadores (BNP y Tp I_{us}) y RMC. Se realizó un seguimiento a los 6 y 12 meses, con repetición de la RMC a los 12 meses. Definimos RIVI como un aumento de la FEVI inicial ≥10% para un valor final de FEVIi≥35%.

Resultados: El RIVI se observó en el 50% de pacientes. Basalmente, la extensión de gadolinio (OR 0.001 IC 95% 0.00-0.01), el menor valor de la PSAP (OR 0.764 IC 0.652-0.894), de onda S´ en el eco-doppler tisular (OR 42.1 IC 95% 1.6-1092.5) y del BNP (OR 0.93 IC 95% 0.942-0.585) se asociaron con el desarrollo de RIVI. En el análisis multivariante la menor extensión de gadolinio fue el predictor más potente asociado al RI.

Conclusiones: la RMC, los valores tisulares ecocardiográficos y el valor del BNP son buenos predictores de desarrollo de RI en paciente con MCDRD.

GLOSARIO.

ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO.

2D	Bidimensional.
AI	Aurícula izquierda.
ARA2	Antagonista del receptor de angiotensina 2.
A-V	Aurículo-ventricular.
BNP	Péptido natriurético cerebral.
CRT-D	Resincronizador-desfibrilador.
DAI	desfibrilador automático implantable.
DTDVi	Diámetro telediastólico.
ECG	Electrocardiograma.
FE	Fracción de eyección.
FEVi	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
IAM	Infarto agudo de miocardio.
IC	Insuficiencia cardíaca.
IM	Insuficiencia mitral.
IECA	Inhibidor de la enzima covertidora de la angiotensina.
MCD	Miocardiopatía dilatada.
MCDI	Miocardiopatía dilatada idiopática.
MCDRD	Miocardiopatía dilatada de reciente diagnóstico.
R-A-Ald	Sistema Renina angiotensina aldosterona.
RF	Radiofrecuencia.
RM	Resonancia magnética.
RMC	Resonancia magnética cardíaca.

SCASEST	Síndrome coronario agudo sin elevación de ST.
T	Tesla.
TDE	Tiempo de desaceleración de la onda E.
TP I	Troponina I.
TP I_{us}	Troponina I ultrasensible.
TRI	Tiempo de relajación isovolumétrica.
TSVD	Tracto de salida del Ventrículo derecho.
VD	Ventrículo derecho.
VI	Ventrículo izquierdo.
RIVI, LVRR	Remodelado inverso del VI.

ÍNDICE.

ÍNDICE.

AGRADECIMIENTOS 4

RESUMEN 7

GLOSARIO 11

ÍNDICE 15

INTRODUCCIÓN 21

1. Miocardiopatías. 22

1.1. Miocardiopatía dilatada idiopática. 22

1.1.1. Etiología y fisiopatología de la Miocardiopatía Dilatada. 23

1.1.2. Presentación clínica. 26

1.1.3. Pronóstico. 27

1.1.4. Tratamiento. 28

2. Fisiología y concepto de la función ventricular. 30

2.1. Función sistólica. 30

2.1.1. Concepto. 30

2.1.2. Determinantes sistólicos. 32

2.2. Función diastólica. 34

2.2.1. Concepto. 34

2.2.2. Fases de la diástole. 34

2.2.3. Determinantes diastólicos. 35

2.2.4. Parámetros diastólicos. 38

3. Diagnóstico por imagen en la Miocardiopatía Dilatada. 40

3.1. Resonancia Magnética. 40

3.1.1. Conceptos generales. 40

3.1.2. Equipo de resonancia y concepto de frecuencia. 40

3.1.3. Aspectos generales en la realización del estudio. 41

3.1.4. Secuencias principales obtenidas en los estudios. 42

- Secuencia de sangre negra. 42
- Secuencia de sangre blanca. 43
- Secuencia de cuantificación de flujo. 43
- Realce tardío. 44

3.1.5. Aplicaciones clínicas. 45

3.1.5.1. Cardiopatía isquémica. 45

3.1.5.2. Miocardiopatía dilatada. 46

3.1.5.3. Miocardiopatía no compactada. 46

3.1.5.4. Amiloidosis. 46

3.1.5.5. Enfermedad por sobrecarga de Hierro. 47

3.1.5.6. Miocarditis. 47

3.2. Ecocardiografía. 47

3.2.1. Modo M. 48

3.2.2. Bidimensional 48

3.2.3. Evaluación Doppler. 49

3.2.4. Valoración de la función diastólica. 49

3.2.5. Patrones de función diastólica. 51

4. BNP. 55

5. Troponina I_{us}. 56

6. Remodelado inverso. 57

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS. 60

1. Hipótesis general. 60

2. Objetivos. 61

2.1. Objetivo general. 61

2.2. Objetivos específicos. 61

2.2.1.Objetivos principales. 61

2.2.2.Objetivos secundarios. 61

MATERIALES Y MÉTODOS. 63

1. Diseño del estudio. 64

2. Población del estudio. 64

3. Protocolo del estudio. 65

4. Estudio ecocardiográfico. 65

5. Resonancia cardíaca de alta resolución. 66

6. Electrocardiografía 67

7. Coronariografía. 67

8. Laboratorio. 67

9. Análisis estadístico y procedimiento. 68

10. Variables recogidas. 69

RESULTADOS. 74

1. Características basales. 75

2. Parámetros relacionados con ECG y Ecocardiograma basal. 77

3. Parámetros relacionados con la Resonancia cardíaca y laboratorio basal. 78

4. Gráficos de distribución y medidas de asociación (OR). 79

5. Cambios en los parámetros en el seguimiento a 6meses. 85

6. Cambios en los parámetros en el seguimiento a 12 meses. 86

7. Gráficos de las variables asociadas en el modelo de regresión log. bin. 86

8. Análisis multivariante y curva ROC. 88

DISCUSIÓN. 94

CONCLUSIONES. 102

LIMITACIONES 106

BIBLIOGRAFÍA. 109

INTRODUCCIÓN.

1. MIOCARDIOPATÍAS.

Las miocardiopatías se definen como enfermedades del músculo cardiaco caracterizadas por la alteraciones en el tamaño de las cámaras cardiacas, en el grosor de la pared ventricular o por una contracción anormal en ausencia de enfermedad coronaria, hipertensión arterial, enfermedad valvular o cardiopatía congénita que lo justifique [1, 2.]

Aunque el diagnóstico requiere la exclusión de estos factores etiológicos, sus características son a menudo distintivas como para permitirnos realizar un diagnóstico definitivo.

Actualmente se consideran una causa importante de morbimortalidad. Si bien la enfermedad arterial coronaria constituye la causa más frecuente de insuficiencia cardíaca congestiva, se intenta evitar el uso del término miocardiopatía isquémica, pues en este caso el problema fundamental radica en las arterias coronarias y no en el miocardio.

Se han descrito tres formas fundamentales de miocardiopatías según la alteración funcional: miocardiopatía dilatada, miocardiopatía hipertrófica y miocardiopatía restrictiva. Existen otras dos formas menos frecuentes: miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho y miocardiopatía no clasificada [1,2].

1.1. MIOCARDIOPATÍA DILATADA IDIOPÁTICA.

El término de MCDI se refiere a la presencia de dilatación y disfunción sistólica ventricular izquierda de causa incierta o de mecanismo desconocido. El diagnóstico se alcanza al finalizar un proceso de exclusión de causas identificables, como son la miocarditis, los tóxicos o y las enfermedades metabólicas.

La MCDI es un motivo frecuente de consulta por insuficiencia cardiaca y la causa más importante de trasplante cardiaco [3].

En la mayoría de los casos se sospecha de un origen genético, y entre un 20 y un 50% de casos es posible poner de evidencia afectación familiar [4-9].

Dentro del término de MCD tradicionalmente se han incluido, además, una serie de enfermedades y síndromes que cursan con dilatación y disfunción del ventrículo izquierdo, como la miocardiopatía dilatada secundaria a fármacos del tipo de las antraciclinas, a tóxicos como el alcohol etílico, el hipotiroidismo, o la que se produce en determinados contextos

como el postparto; en todos ellas el mecanismo no está claramente establecido. Es posible que en alguno de estos casos la enfermedad sea consecuencia de la acción de un agente tóxico sobre un miocardio vulnerable genéticamente.

La prevalencia de la enfermedad en los adultos se estima en 1:3.000 individuos [9, 10] con una incidencia en torno al 0,5:10.000 al año [9, 10]. La afectación familiar cuando se realiza un estudio sistemático con ecocardiograma llega a ser de hasta un 50% [6, 8, 9].

Es una enfermedad que afecta con más frecuencia a adultos y a lactantes en el primer año de vida. La incidencia anual cae significativamente tras el primer año y se mantiene así durante la primera década, para incrementarse de nuevo en la segunda y tercera década de la vida [10].

1.1.1. ETIOLOGÍA Y FISOPATOLOGÍA DE LA MIOCARDIOPATÍA DILATADA.

En los casos en los que se sospecha el origen genético, el patrón de herencia predominante, al igual que en otras miocardiopatías, es el autosómico dominante, aunque existen otros casos en los que se sospecha herencia recesiva (cuando hay consanguinidad en la familia), herencia ligada al sexo y herencia maternolineal. Es posible que diferentes factores ambientales compartidos por los miembros de una misma familia puedan tener un papel en el desarrollo del fenotipo. Múltiples agentes tóxicos o infecciosos pueden actuar como desencadenantes o aceleradores del desarrollo de la enfermedad. Así, no es infrecuente encontrar casos de miocardiopatía dilatada postparto, etílica y en relación con antineoplásicos en una misma familia [3].

Es importante descartar el antecedente de miocarditis antes de establecer el diagnóstico de MCDI. En ocasiones es difícil establecer la causalidad de un agente infeccioso.

La alteración cardiaca suele aparecer de forma aislada, aunque en ocasiones se asocia a afectación muscular esquelética (distrofias musculares), neurológica u otras afectaciones sistémicas [11-13]. En estos casos, es posible establecer la causa específica. Hasta la fecha se han identificado mutaciones en 25 genes diferentes que codifican proteínas del citoesqueleto, proteínas del sarcómero, de las uniones intercelulares (desmosomas), de la membrana celular, de los canales iónicos y de las mitocondrias. El mecanismo por el cual estas proteínas mutadas producirían la enfermedad sería a través de la alteración en la generación y/o transmisión de la fuerza contráctil en la fibra miocárdica, lo cual puede acompañarse de cambios en determinadas vías de señalización celular y la inducción de apoptosis.

A pesar de que se han identificado múltiples genes, la heterogeneidad molecular es importante en esta enfermedad y el éxito del estudio genético actualmente no es superior al 20% [14]. La causa genética en el resto de casos se encontraría en genes todavía no identificados. Existen determinadas características clínicas que pueden orientar hacia a un gen causal concreto, como por ejemplo en las mutaciones en el gen que codifica una proteína de la membrana nuclear (LMNA A/C) que se asocian con alteraciones del sistema de conducción, y un alto riesgo de arritmias ventriculares, y por consiguiente de muerte súbita. El estudio del gen de la LMNA A/C en este contexto identificaría la alteración molecular que causa la enfermedad en hasta un 50% de casos [2, 15, 16]. Las mutaciones en este gen causan alteraciones extracardíacas constituyendo parte de un síndrome como la distrofia muscular de Emery-Dreifuss, la distrofia de caderas y cinturas, la lipodistrofia familiar tipo 2B, la displasia mandibuloacral o la progeria de Hutchinson-Gilford [1, 17].

Otros genes importantes implicados en la MCDI son los genes sarcoméricos. Las alteraciones en las proteínas sarcoméricas son causa tanto de MCH como de MCD, de hecho alguna mutación concreta es capaz de producir ambos fenotipos en una misma familia. Se estima que el 10% de los casos de MCDI son causados por mutaciones en los genes de la cadena pesada de la β-miosina (MYH7), proteína C de unión a la miosina (MYBPC3) y troponina T (TNNT2) principalmente. Las mutaciones en estos genes se han asociado también con otras miocardiopatías como la miocardiopatía restrictiva (Troponina I, TNNI3), la miocardiopatía espongiforme con o sin MCD (MYH7) y defectos septales congénitos (principalmente actina, ACTC) [18, 19] (Imagen 1).

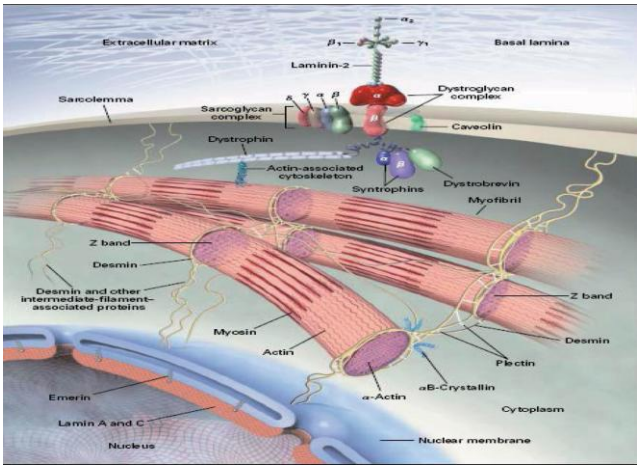

Figura1: Proteínas del citoesqueleto relacionadas con MCD.

De lo comentado anteriormente se desprende la idea de que existen ciertas características clínicas, en ocasiones sutiles, que podrían orientar a un diagnóstico genético específico.

En los casos esporádicos el diagnóstico etiológico en la MCD puede ser más difícil de establecer. Aquí, el antecedente de un cuadro clínico compatible con una infección viral semanas o meses previos al diagnóstico nos puede orientar hacia una causa infecciosa. Existe una larga lista de agentes virales, bacterianos, hongos y parásitos que pueden producir una dilatación y disfunción ventricular izquierda.

Los virus son la causa más frecuente de miocarditis en los países occidentales siendo el parvovirus B19, los adenovirus, el virus coxsackie tipo B, otros enterovirus, el virus de la influenza A, el virus herpes 1 y 6, el citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr [32, 33]. En pacientes provenientes de determinadas zonas de Centroamérica y Sudamérica es importante descartar la enfermedad de Chagas producida por el Tripanosoma Cruzi, que es la causa más importante de dilatación ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca en las regiones endémicas [34].

En el proceso de exclusión de causas secundarias de MCD es importante descartar algunos tóxicos de uso frecuente en nuestro país como la cocaína, que de forma crónica puede asociarse al desarrollo de MCD. La dilatación y disfunción son consecuencia de fenómenos de isquemia miocárdica recurrente por espasmo, aterosclerosis y trombosis coronaria por cocaína [35,36].

El daño miocárdico directo y la activación del sistema neurohormonal parecen ser los mecanismos etiopatogénicos de la MCD etílica [37].

La hemocromatosis es causa de MCD por efecto tóxico del hierro en el miocardio. La MCD en este caso, puede ser secundaria a diferentes procesos hematológicos y sus tratamientos crónicos con transfusiones y/o suplementos de hierro de forma crónica, o tener una causa genética directa (gen HFE) y transmitirse de forma recesiva. No obstante es una enfermedad rara en nuestro país y relativamente frecuente en los países del norte de Europa.

La doxorubicina y la daunorubicina son agentes anticancerosos eficaces que pueden producir MCD en sujetos susceptibles a través de la producción de radicales de oxígeno, desestructuración mitocondrial y desacoplamiento de la cadena de transporte electrónico [38, 39.]

La miocardiopatía periparto es una causa rara de MCD que se produce en el último mes de embarazo y primeros meses postparto [40,41]. Su patogenia es en gran parte desconocida, habiéndose implicado diferentes mecanismos inflamatorios e inmunológicos. Puede ser grave con tasas de complicaciones severas de hasta un 20%, llegando a precisar un trasplante cardiaco o falleciendo por insuficiencia cardiaca. En el resto de casos, se recupera la función ventricular parcial o totalmente transcurridos unos meses. El cuadro clínico recurre con frecuencia en caso de nuevos embarazos, de ahí la importancia del consejo ginecológico.

La sarcoidosis puede presentarse como una MCD asociada a trastornos de conducción AV, aunque es excepcional que se presente como enfermedad cardiaca aislada [42-44].

1.1.2. PRESENTACIÓN CLÍNICA.

El curso clínico de la MCD es diferente dependiendo de cuál sea su causa. En la MCDI en la que se ha llegado a este diagnóstico por exclusión de otras factores como la participación de tóxicos, fármacos, agentes infecciosos etc., y en los que se sospecha una causa genética, la evolución es generalmente lenta y progresiva. Con frecuencia la disfunción sistólica es bien tolerada mientras la FE sea superior al 40%, y la sintomatología aparece cuando cae por debajo de este valor o aparecen situaciones clínicas descompensadoras como la presencia de fibrilación auricular o concurrencia de otra enfermedad o situación que impliquen el aumento de la demanda cardiocirculatoria (procesos infecciosos, intervenciones quirúrgicas, alteraciones endocrinas, etc.).

El síntoma predominante es la disnea de esfuerzo secundaria al aumento de presión telediastólica ventricular izquierda y capilar pulmonar. Puede haber palpitaciones por arritmias supraventriculares o ventriculares. Los signos y síntomas de fallo derecho, como los edemas son más frecuentes en las descompensaciones y en las formas avanzadas. Los síntomas de bajo gasto como la fatigabilidad, astenia, sudoración son característicos de formas evolucionadas de insuficiencia cardiaca.

En la exploración física en las formas iniciales es anodina. Puede auscultarse un soplo holosistólico de insuficiencia mitral por dilatación del anillo cuando existe dilatación importante del ventrículo izquierdo. La auscultación de un tercer ruido y galope, así como otros signos de fallo izquierdo como los crepitantes en la auscultación pulmonar, la ingurgitación yugular, la hepatomegalia y los edemas son característicos de las descompensaciones de insuficiencia cardiaca.

La radiografía de tórax permite en muchos casos sospechar el diagnóstico al mostrar aumento de la silueta cardiaca o signos de insuficiencia cardiaca como la redistribución vascular apical o el aumento de la trama intersticial o alveolar cuando existe congestión pulmonar.

El ECG es con frecuencia normal en las fases iniciales de la enfermedad. Puede observarse alteraciones de la conducción A-V de forma precoz en las formas de MCDI producidas por mutaciones del gen de la laminina o cuando se asocia a enfermedad neuromuscular (desmina), en el resto de casos, los trastornos de conducción, fundamentalmente el bloqueo de rama izquierda, son hallazgos tardíos en la evolución de la enfermedad.

La biopsia cardiaca, probablemente infrautilizada en nuestro país, es de utilidad en algunos casos para descartar enfermedades de depósito (amiloidosis), infiltración (sarcoidosis, hemocromatosis) o en casos de evolución rápidamente progresiva (miocarditis células gigantes), donde el diagnóstico etiológico pueda acompañarse de un tratamiento específico o una valoración pronóstica diferente [54].

1.1.3. PRONÓSTICO.

El pronóstico en la MCD y en la insuficiencia cardiaca ha mejorado de forma llamativa con la introducción de nuevos agentes farmacológicos, con el desarrollo de la terapia de resincronización cardiaca y con la implantación de desfibriladores.

En la década de los 80 se publicaban series con mortalidad al año en pacientes adultos sintomáticos con MCDI avanzada del 25% y del 50% a los 5 años [1, 10].

Los trabajos recientes ofrecen cifras del 20% de mortalidad a los 5 años en los casos de MCDI avanzada.

Del grupo de pacientes con MCDI avanzada la complicación más frecuente es la evolución al trasplante cardiaco o en su defecto la muerte por fallo cardiaco en las dos terceras partes de los casos. Algo más de un tercio de los que fallecen lo hacen de muerte súbita [55, 56].

Los fenómenos tromboembólicos son causa frecuente de complicaciones y muerte.

El pronóstico es peor en los casos de MCD en los que se identifican mutaciones en la laminina o en genes desmosómicos relacionados con la miocardiopatía arritmogénica,

comparado con los que no presentan estas alteraciones moleculares o tienen mutaciones en genes sarcoméricos o citoesqueléticos [15, 57].

Los niños con formas severas tienen un pronóstico peor que los adultos, con tasas de mortalidad al año de hasta el 70%. La presencia de hipertrabeculación en el ventrículo izquierdo si parece ser indicador de mayor riesgo de complicaciones en la edad pediátrica pero no lo es tanto en la edad adulta [58].

1.1.4. TRATAMIENTO.

El tratamiento busca mejorar los síntomas y prevenir las complicaciones.

Los diuréticos de asa se emplean con frecuencia para conseguir retornar al estado de normovolemia en las descompensaciones.

La espironolactona es un fármaco antagonista de la aldosterona que reduce la mortalidad un 30% en adultos en clase funcional NYHA IV con FE < 35% [59]. Sin embargo la eplerenona se la consideraba una buena alternativa a espironolactona cuando aparecen efectos secundarios [60], pero actualmente está ampliamente aceptado su utilización para pacientes con FE≤35% y clase funcional NYHA≥II tanto para pacientes isquémicos como no isquémicos [61].

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina son fármacos centrales en el tratamiento de la MCD independientemente de la etiología [1].

Existen multitud de trabajos que han demostrado que los IECAs mejoran los síntomas, reducen los ingresos y la mortalidad asociada a insuficiencia cardiaca [62]. Además, retrasan la progresión de la enfermedad en los asintomáticos.

Es importante alcanzar las dosis que han demostrado beneficio en los estudios [63]. La mayoría de los pacientes toleran bien el tratamiento si el incremento se produce de forma lenta.

Los antagonistas del receptor de la angiotensina II producen un efecto similar a los IECAs en el eje renina angiotensina aldosterona pero con un mejor perfil de tolerancia. Los resultados apoyan su uso como alternativa a los IECAs en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca.

El bloqueo simpático beta con carvedilol, con metoprolol y bisoprolol ha demostrado beneficio en la reducción de la mortalidad por fallo cardiaco y muerte súbita en pacientes en clase funcional II y III de la NYHA [64, 65]. Los betabloqueantes suelen ser bien tolerados cuando se inician a dosis muy bajas y el incremento se realiza de forma paulatina.

Existe algún estudio randomizado que compara la eficacia para el control de los síntomas del nevibolol y carvedilol con resultados similares [66], aunque no existe estudios con grandes poblaciones que evalúe el pronóstico con uno y otro tratamiento en la miocardiopatía dilatada no isquémica.

Los betabloqueantes no deben iniciarse en las descompensaciones.

La digoxina mejora los síntomas pero no la mortalidad [67].

El riesgo de tromboembolismo en la MCD es generalmente bajo. La tasa anual de embolismo sistémico se estima en un 1-3% [68]. La anticoagulación debe plantearse además de cuando existe fibrilación auricular, en los casos en los que se evidencia trombo en la ecocardiografía o en la resonancia y valorarse en ciertos casos con disfunción ventricular moderada-severa. La presencia de hipertrabeculación en el ventrículo izquierdo implica un riesgo aumentado por lo que el umbral para iniciar tratamiento anticoagulante en estos casos debe ser más bajo (disfunción sistólica moderada) [45].

El uso de fármacos antiarrítmicos en la MCD está limitado por su potencial proarritmia en estos pacientes [69]. En el estudio más importante hasta la fecha (SCD-HeFT, Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial), no se demostró beneficio de la amiodarona en la mortalidad. El desfibrilador en este trabajo redujo la mortalidad global en un 23% [55].

A pesar de su falta de efecto en la mortalidad, la amiodarona es útil para el control de arritmias supraventriculares y en ocasiones para el tratamiento de arritmias ventriculares en pacientes con desfibrilador.

La incorporación de la resincronización de la contracción cardiaca por medio de dispositivos capaces de estimular de forma coordinada ambos ventrículos supone una incorporación terapéutica muy importante en los últimos años. La resincronización en pacientes con bloqueo de rama izquierda ha demostrado una reducción marcada en los síntomas en una proporción significativa de pacientes que se acompaña de reducciones en la mortalidad por fallo cardiaco y por muerte súbita [70-74].

El trasplante cardiaco continúa siendo el tratamiento final en los casos de fallo cardiaco avanzado que no responden al tratamiento médico o la resincronización. Su uso viene limitado por el reducido número de donantes (200-300 casos anuales en nuestro país) y por la enfermedad vascular del injerto. Este hecho ha llevado al desarrollo de sistemas mecánicos de asistencia como la asistencia ventricular, el Berlin Heart o la membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO), que hasta la fecha constituyen opciones terapéuticas útiles [75].

2. FISIOLOGÍA Y CONCEPTOS DE FUNCIÓN VENTRICULAR.

2.1. FUNCIÓN SISTÓLICA.

2.1.1. CONCEPTO.

El corazón tiene como función primordial la eyección de sangre hacia la circulación general para que llegue a todos los tejidos del organismo. Esta misión la lleva a cabo en sístole el VI, mientras el derecho impulsa la sangre hacia la circulación pulmonar donde se oxigena.

La propiedad intrínseca fundamental que permite esta acción es la contractilidad de las fibras ventriculares.

El miocardiocito posee en su estructura celular la capacidad de acortar el sarcómero, unidad básica de contracción. Esto se logra acercando entre sí los filamentos de actina y miosina, o mejor, deslizando el primero sobre el segundo, lo que provocará la contracción miocárdica.

La entrada de calcio iónico en la célula y su liberación desde el retículo sarcoplásmico es esencial para iniciar y regular esta contracción.

Merece la pena antes de proseguir recordar que la división de la función ventricular entre sistólica y diastólica no deja de ser un artilugio que no corresponde a la realidad de la mecánica del corazón. Por una parte la división cronológica del ciclo cardíaco entre sístole y diástole no tiene una verdadera frontera entre ambas. Convencionalmente se acepta el cierre valvular aórtico como el fin de la sístole y el inicio del tiempo diastólico, pero el proceso de activación del miocito ya ha concluido para entonces y el declive de la presión intraventricular ya se ha iniciado, por lo que los límites temporales entre ambas fases no son fácilmente definibles. (Figura 2).

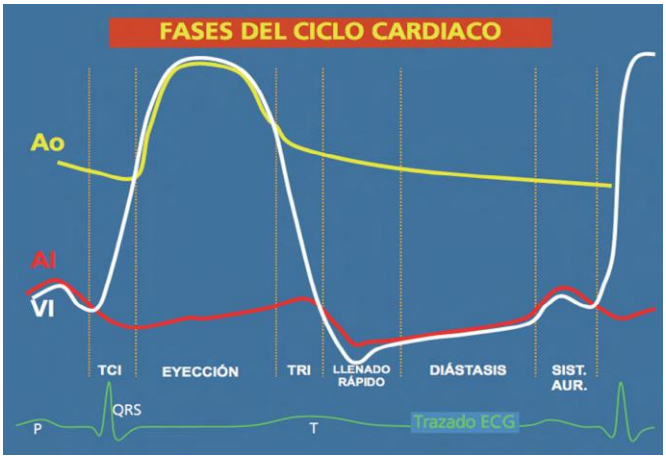

Figura 2: Curvas de presión de Aorta, VI, AI y ECG

Por otra parte las tres propiedades fundamentales que rigen el miocardio son la contractilidad, la relajación y la distensibilidad.

Si bien la relajación y la distensibilidad son consideradas propiedades diastólicas, tienen poca relación o dependencia entre ambas, aunque las dos modulan el llenado ventricular.

Por el contrario contractilidad y relajación sí tiene muchísima relación entre sí y actualmente se conoce bien de qué manera el fin de la contracción influye sobre la capacidad y la velocidad a la que sobreviene la relajación. Tan es así que algunos autores proponen que se divida el ciclo ventricular en la fase biológicamente activa que sería la de la contracción-relajación y la puramente pasiva donde la propiedad que regiría su funcionamiento sería la distensibilidad.

En cualquier caso cabe recordar que más allá de divisiones convencionales, el corazón es un órgano que se contrae, se relaja y se distiende y que la finalidad primordial del estudio de la función ventricular es conocer como realiza estas tres funciones, para poder entender mejor y ayudar al corazón insuficiente.

Las células miocárdicas se disponen a su vez en haces a los que llamamos fibras.

La disposición espacial de estas fibras es fundamental para que la contracción de cada célula redunde positivamente en el acortamiento de las cavidades ventriculares y en la propulsión de la sangre.

La estructura en doble hélice de las fibras es fundamental para la distribución de la carga y la eficacia de la contracción global del músculo. Asimismo la contrapuesta y oblicua dirección de las fibras endocárdicas con respecto a las epicárdicas son las responsables de que la rotación del miocardio basal sea opuesta a la apical lo que implica un cierto grado de torsión ventricular izquierda que aumentará también la energía contráctil y provocará liberación de la misma durante el inicio de la diástole.

La contractilidad como función cardíaca fundamental se mide in vitro como modelos de relación tensión-fuerza o como fuerza-velocidad de acortamiento, lo que implica que únicamente sea evaluable en modelos de experimentación teóricos. En el ser vivo es imposible su valoración independiente de todas las circunstancias que la modulan.

2.1.2. DETERMINANTES SISTÓLICOS.

Siendo la contractilidad la propiedad fundamental de la función sistólica, su acción viene condicionada por la precarga y la postcarga; estos dos conceptos ensamblan el músculo cardíaco con el torrente circulatorio que le antecede y lo continúa.

La precarga es la fuerza de estiramiento a que se someten las fibras en estado de relajación, y viene dada por el aflujo sanguíneo a las aurículas, vía venas pulmonares en el corazón izquierdo y vía cavas en el derecho. A mayor presión venosa en ambos lados mayor precarga y mayor estiramiento previo del músculo.

La ley de Frank-Starling establece que la fuerza contráctil aumenta con la longitud inicial de la fibra por lo que a mayor precarga mayor fuerza sistólica desarrollada. La medición precisa de la precarga nos la dará el estrés telediastólico ventricular.

En el corazón sano la precarga es el condicionante mayor de la fuerza de contracción; por contra en el miocardio enfermo, la influencia del estiramiento previo es menor pudiendo incluso llegar a desaparecer.

La postcarga es la fuerza que se opone al acortamiento del músculo; viene dada por la resistencia que el sistema ofrece a la eyección de la sangre. A mayor postcarga menor velocidad de acortamiento de la fibra.

Las resistencias vasculares y de la válvula aórtica son los principales responsables de la cuantía de la postcarga. Una estenosis valvular aórtica o la hipertensión arterial implican un aumento de la misma y por ende, una dificultad a la eyección de la sangre.

Por contra la existencia de una insuficiencia mitral significativa implica una reducción de la postcarga que facilitará el vaciado ventricular hasta tal punto que puede enmascarar una afectación intrínseca de la contractilidad miocárdica.

La frecuencia cardíaca es también un determinante de la función cardíaca por dos motivos; a mayor frecuencia mayor número de contracciones por minuto lo que redunda lógicamente en el gasto cardíaco.

Pero por otra parte a mayor frecuencia se acorta la diástole, se reduce el tiempo de llenado con lo que el volumen telediastólico y el eyectivo tienden a disminuir.

La sinergia o grado de sincronía de la contracción de las fibras es un factor fundamental para que el volumen eyectivo sea el adecuado. El remodelado ventricular secundario a diversas cardiopatías o los trastornos intramiocárdicos de conducción puede alterar la sinergia de contracción y afectar seriamente la función sistólica. El bloqueo avanzado de la rama izquierda del haz de his con frecuencia condiciona una asincronía intraventricular que reduce la eficacia de la contracción.

En algunas condiciones hemodinámicas como la constricción pericárdica o en el postoperatorio de cirugía cardíaca puede exacerbarse el llamado “fenómeno de interdependencia ventricular”. Sabiendo que ambos ventrículos además del espacio existente en el saco pericárdico, comparten el septo interventricular y la banda muscular alta de la doble hélice de Torrent Guasp, es comprensible que el aumento inspiratorio de llenado ventricular derecho afecte negativamente al llenado izquierdo y viceversa; en condiciones normales esta interdependencia es poco relevante pero en situaciones como las antedichas puede llegar a ser importante.

No se debe olvidar que muchas afectaciones miocárdicas son de clara distribución asimétrica. No sólo la isquémica, paradigma de cardiopatía segmentaria, sino la miocardiopatía hipertrófica, miocarditis o las secundarias a trastornos de conducción tienen una desigual incidencia en los distintos tramos ventriculares por lo que el estudio de la función sistólica debe implicar específicamente el análisis de los diferentes segmentos del ventrículo.

2.2. FUNCIÓN DIASTÓLICA.

2.2.1. CONCEPTO.

En los últimos años hemos averiguado que un porcentaje importante de casos de insuficiencia cardíaca presentan parámetros de función sistólica normales; esto es especialmente frecuente en los pacientes más ancianos donde pueden llegar a ser cerca de la mitad de los casos. Esta amplia casuística de pacientes ha motivado que la función diastólica haya sido revisada en las dos últimas décadas con especial interés.

Se ha definido la diástole de muchas maneras; una de las más afortunadas pertenece al cardiólogo Richard Nishimura: "Un entramado de acontecimientos relacionados entre sí que condicionan el llenado ventricular".

Si bien la función primordial del corazón es la eyección de la sangre hacia la periferia, ésta no podría llevarse a cabo de no haberse llenado previamente y acomodado a unas presiones adecuadas para las cámaras cardíacas, para la circulación pulmonar y el sistema venoso central.

2.2.2. FASES DE LA DIÁSTOLE.

Si bien la diástole se inicia realmente en el momento en que la presión sistólica alcanza su pico e inicia su descenso, a efectos prácticos se considera su inicio en el momento en que se cruzan las presiones de VI y aorta y se cierra la válvula aórtica.

De ahí, hasta que se abre la válvula mitral es el período de relajación isovolumétrica, durante el cual la presión ventricular va cayendo sin que exista cambio de volumen en el VI.

En el momento en que se cruza con la presión auricular izquierda se abre la válvula mitral.

Una vez abierta la mitral, la sangre entra veloz en el ventrículo en la llamada fase de llenado rápido y cuya rapidez estará en función de los determinantes de la función diastólica. A continuación se llega a una fase de llenado más lento o diástasis cuya existencia y duración dependerá de la FC, a menor FC más duración del ciclo y mayor tiempo de diástasis. (Figura 3).

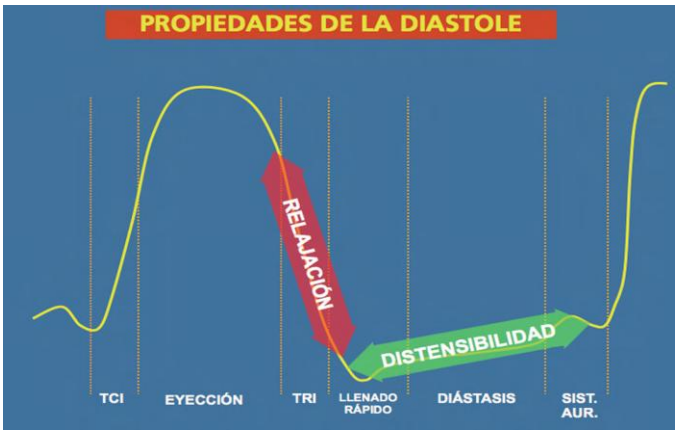

Figura 3: Fases de la diástole y su relación con la presión VI.

Por último se llega a la contracción auricular que implica un nuevo impulso al llenado de VI forzado por el aumento de presión en la aurícula poco antes del inicio de la sístole ventricular. Normalmente aporta un 20% del llenado total. Esta fase no existirá en casos en que no exista contracción auricular efectiva por ausencia de onda P o por fibrilación auricular.

2.2.3. DETERMINANTES DIASTÓLICOS.

Así como la sístole tiene una propiedad fundamental, la contractilidad, y el resto de factores son condicionantes de esta, en el caso del llenado ventricular existen dos propiedades intrínsecas y bien diferenciadas del miocardio ventricular que marcan la diástole: la relajación y la distensibilidad [81].

La relajación puede definirse como el proceso de desactivación celular por el que el calcio regresa al retículo sarcoplásmico, separándose de la troponina C e inhibiendo la interacción entre la actina y la miosina.

Esta acción es facilitada por enzimas celulares como el SERCA2 que a su vez está modulada por la fosforilación de la proteína fosfolamban.

La relajación es un proceso costoso que implica consumo de energía. Afecta a la primera parte de la diástole, TRI y llenado rápido.

En caso de alteración de la relajación, ésta prolonga su duración y afecta también a la diástasis.

Cuando la relajación está intacta y se produce con rapidez, puede generar presiones intraventriculares negativas al inicio de la diástole y provocar efecto de succión lo que contribuye enormemente a facilitar el llenado sin elevación de las presiones auriculares [82]. Esto ocurre en personas jóvenes y bajo los efectos de la estimulación beta-adrenérgica.

La relajación se relaciona con el nivel de calcio citoplasmático, con la contractilidad, la postcarga y las propiedades viscoelásticas del miocardio. Disminuye claramente con la edad y se afecta en casos de hipertrofia patológica, cardiopatía isquémica, sobrecargas de presión, toma de beta bloqueantes o antagonistas del calcio.

La distensibilidad ventricular hace referencia a las propiedades pasivas del miocardio ventricular, el ventrículo como material inerte y no biológico.

Se puede definir como la relación entre el incremento de volumen y el incremento generado de presión:

Distensibilidad = DV/ DP

Su inversa sería la Rigidez definida como:

DP/ DV

En el miocardio ventricular, la relación entre Volumen y Presión no es lineal sino exponencial lo que implica que a mayor grado de llenado menor distensibilidad (mayor incremento de presión por unidad de volumen) [83].

Los factores que condicionan la distensibilidad son la hipertrofia miocárdica, el porcentaje de tejido fibroso y la geometría ventricular; a mayor esfericidad mejor distensibilidad.

Las patologías que contribuyen al aumento de la rigidez ventricular son las hipertrofias patológicas, la fibrosis, la necrosis, el remodelado, los procesos infiltrativos, la irradiación y las alteraciones del colágeno.

Conceptualmente se puede definir la relajación como la pendiente de descenso de la presión sistólica ventricular: cuanto más rápida y abrupta tanto mejor para el individuo.

Por contra la distensibilidad se definiría como la pendiente de ascenso diastólico de la presión ventricular: cuanto más lenta y suave mejor.

Pese a que diversas enfermedades o procesos pueden alterar a ambas, debe insistirse en que la alteración de la relajación y la disminución de la distensibilidad son dos trastornos de diferente fisiopatología y pronóstico.

La aurícula izquierda es la antesala de la bomba de eyección que es el VI.

Su función consiste en almacenar la sangre antes de su entrada en el ventrículo, y en su contracción que termina de llenar la cavidad ventricular, lo que antes se llamó la "patada auricular".

La importancia de su aportación como elemento contráctil depende en buena parte de cómo se haya desarrollado el llenado rápido y de la necesidad de complementarlo.

En sujetos jóvenes con buena relajación, el porcentaje del llenado secundario a la contracción auricular no debe ser superior al 25% del total.

La distensibilidad de la aurícula influirá directamente en su capacidad de reservorio y en el mantenimiento de las presiones de llenado.

El ritmo cardíaco dilucida si hay o no sístole auricular y en qué momento del ciclo se produce. En caso de fibrilación auricular no tendremos contracción auricular y en caso de bloqueo A-V o de taquicardia ventricular, la sístole auricular no estará adecuadamente acoplada a la sístole ventricular.

La FC condiciona de manera importante el llenado ventricular; en caso de bradicardia existirá diástasis que puede ayudar a completar el llenado en casos de mala relajación.

Por contra durante la taquicardia, la duración del ciclo se reduce a expensas de la diástasis que desaparece; el llenado rápido y la contracción auricular se acercan hasta crear una sola onda y la alteración de la relajación puede llegar a impedir el llenado adecuado del ventrículo o bien, obligar a hacerlo a expensas de un aumento exagerado de presiones de llenado.

Los condicionantes mecánicos de la diástole pueden resumirse en dos: una extrínseco como es el pericardio y otro intrínseco que es la válvula mitral.

La excesiva rigidez pericárdica o su plétora en caso de taponamiento, van a dificultar muy gravemente el llenado de los ventrículos y a aumentar retrógradamente las presiones.

La afectación reumática de la válvula mitral sigue siendo la causa más frecuente de estenosis mitral que va a provocar dificultad de llenado y elevación de presiones preventriculares.

En los últimos tiempos la estenosis de venas pulmonares provocada por intento de ablación percutánea de las mismas es otra causa, yatrógena en este caso, de dificultad de llenado.

2.2.4. PARÁMETROS DIASTÓLICOS.

Los parámetros utilizados para valoración de la función diastólica han ido variando históricamente según la tecnología utilizada en su estudio. En general y dada la complejidad de la diástole no han sido tan claramente establecidos como los parámetros sistólicos.

El parámetro considerado estándar para la valoración de la relajación es la constante de tiempo de relajación conocida por Tau (t) y que se define como el tiempo de caída de la presión ventricular isovolumétrica extrapolada hasta un valor de 0. Su medición implica el estudio invasivo de la presión ventricular y un soporte matemático que facilite la extrapolación de la curva.

La derivada negativa del descenso de la presión respecto al tiempo (- dP/dt) es también un parámetro indicativo del estado de la relajación, aunque más influido pos las condiciones de carga.

El TRI que mide el tiempo entre el cierre aórtico y la apertura mitral tiene correlación negativa con el estado de la relajación (a mayor TRI peor relajación) si bien esta relación se pierde al existir elevación de la presión auricular porque acortará el TRI.

La valoración de la distensibilidad ventricular exige la obtención de curvas diastólicas de presión-volumen. (Figura 4).

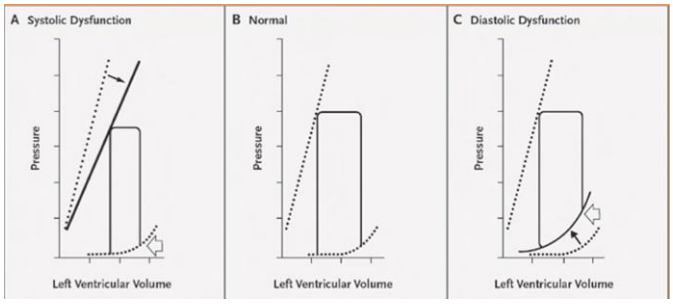

Figura 4: Curvas de presión-Volumen en el fallo sistólico, normal y fallo diastólico (A, B y C)

Ello no sólo implica la realización de estudio hemodinámico invasivo sino la obtención simultánea de registro de presión y ventriculografía de contraste para obtener la presión y el volumen ventricular en varios momentos puntuales del llenado. Para ello se deben utilizar un tipo especial de catéteres capaces de inyectar contraste y registrar presiones simultáneamente.

El estudio requiere despreciar la primera parte del llenado rápido para evitar la influencia de la relajación y centrarse en la diástasis y tiempo de contracción auricular para lo que se precisa frecuencias cardíacas lentas.

Si conseguimos varios puntos diastólicos de presión-volumen podremos definir la curva, casi siempre exponencial durante la diástasis y que a veces pierde dicha cualidad tras la contracción auricular.

El índice de rigidez ventricular ha sido considerado como el parámetro más fidedigno de la rigidez de la cámara y por tanto de su inversa, la distensibilidad. El cálculo del mismo es matemáticamente complicado. Este hecho, junto con la complejidad del estudio hemodinámico frente a la accesibilidad y la nula existencia de complicaciones secundarias al procedimiento, han colocado a los estudios de imagen como la piedra angular para el conocimiento de la función diastólica.

3. DIAGNÓSTICO POR IMAGEN EN LA MIOCARDIOPATÍA DILATADA.

3.1. RESONANCIA CARDÍACA.

3.1.1. CONCEPTOS GENERALES.

La resonancia magnética (RM) es un fenómeno por el cual los núcleos atómicos con un número impar de protones o neutrones pueden absorber selectivamente energía de ondas de radiofrecuencia (RF) a su frecuencia de resonancia, al ser sometidos a un campo electromagnético. En cardiología, la imagen por RM se basa en las propiedades magnéticas del núcleo del hidrógeno (H1), que es muy abundante en el organismo. Es una técnica muy segura y versátil, ya que permite obtener información anatómica y funcional, así como caracterización tisular, incluyendo viabilidad miocárdica. Todo ello ha contribuido al incremento de sus aplicaciones clínicas en los últimos años.

3.1.2. EQUIPOS DE RESONANCIA Y CONCEPTO DE SECUENCIA.

El elemento principal del equipo de RM es un imán capaz de generar un campo magnético constante. Para la RM cardiaca se utilizan imanes con intensidades de campo superior a 1 Tesla (T), habitualmente de 1.5 y 3 T. Cuando el paciente entra en el imán, sus núcleos de hidrógeno se alinean con el eje del campo magnético y "precesan", es decir, giran sobre su eje a una determinada frecuencia, que constituye su frecuencia de resonancia. Este movimiento de precesión puede sufrir sutiles cambios de orientación por la aplicación de pulsos de ondas de RF y gradientes magnéticos. Tras su aplicación, los protones tienden a volver a su estado de equilibrio inicial, lo que se denomina proceso de relajación, liberando a su vez una señal que se puede procesar, mediante análisis de Fourier, y obtener una imagen de la distribución espacial de los protones dentro del cuerpo. (Figura 5)

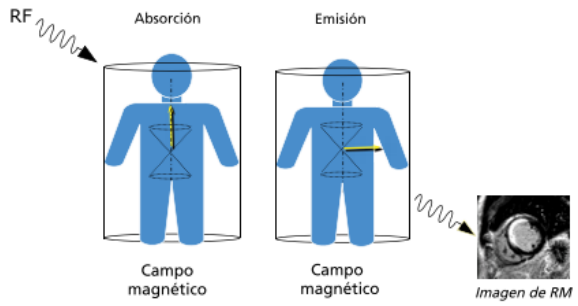

Figura 5: Obtención de imágenes en RM

Una secuencia es una combinación estandarizada de pulsos y gradientes de una determinada magnitud y en un determinado orden.

Los estudios de RM están compuestos de series de secuencias.

Las secuencias pueden estar diseñadas para resaltar las diferencias de los tejidos en su tiempo de relajación longitudinal (T1) o tiempo de relajación transversal (T2), lo que nos permite manipular el contraste entre diferentes estructuras y realizar estudios de caracterización tisular. Dos tipos de secuencias a conocer:

• Secuencias potenciadas en T1: los tejidos con T1 corto, como la grasa, aparecen hiperintensos. Los contrastes derivados del gadolinio que se emplean en RM cardiaca también acortan el T1 (las zonas con contraste brillan).

• Secuencias potenciadas en T2: en estas secuencias las estructuras que contienen agua (edema o inflamación) van a mostrar una señal más intensa que las restantes.

3.1.3. ASPECTOS GENERALES EN LA REALIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS.

Los estudios de RM cardiaca son técnicamente complejos porque tanto el movimiento respiratorio como el cardiaco afectan a la calidad de las imágenes.

Con las mejoras tecnológicas recientes, la rapidez de adquisición de la mayor parte de las secuencias ha mejorado y suele encontrarse entre 5-10 segundos. Por tanto, se pueden realizar en apnea. Para algunas secuencias especialmente largas como las secuencias de coronarias o pacientes no colaboradores o anestesiados se pueden utilizar secuencias específicas de sincronismo respiratorio llamadas navegadores.

La información para cada imagen se obtiene en varios ciclos cardiacos, lo que se denomina adquisición segmentada. Por ello, tener un buen método de sincronismo ECG cardiaco es esencial. La irregularidad del intervalo RR puede afectar a la calidad de las imágenes.

Cuando el paciente se coloca en el imán, habitualmente con una antena multicanal flexible que rodea el tórax, y se obtiene un buen registro ECG, se puede comenzar el estudio, que suele durar 30-45’.

La mayor parte de los estudios cardiacos necesitan contraste derivado del gadolinio que se administra por una vía periférica.

3.1.4. SECUENCIAS PRINCIPALES OBTENIDAS EN LOS ESTUDIOS.

Un estudio cardiaco estándar comienza con una serie de imágenes localizadoras en planos estándar (axial, coronal, sagital). A partir de ellas, generalmente con una secuencia funcional en modo cine, se definen una serie de planos similares a los obtenidos en ecocardiografía. También se puede definir cualquier otra orientación que nos interese (plano de ventrículo derecho, grandes vasos, etc.). (Figura 6).

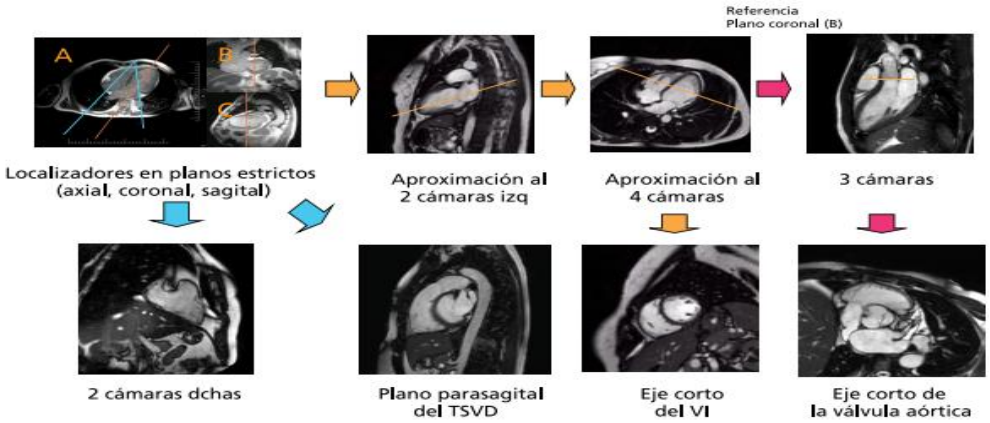

Figura 6: Planificación de un estudio de RM

En función del tipo de estudio cardiaco, se utilizará un determinado protocolo de secuencias. Las más habituales son:

- **Secuencias de sangre negra**.

  Las secuencias empleadas actualmente son secuencias rápidas de eco de espín. Sirven para obtener imágenes anatómicas (pericardio, masas cardiacas, estudio de displasia del VD, etc.). En estas secuencias, los protones en estructuras estáticas o poco móviles como el miocardio producen señal en las imágenes, mientras que los de la sangre, que salen rápidamente del corte que se está adquiriendo y por tanto no se ven expuestos a los dos pulsos de RF incluidos en la secuencia, no producen señal. Útil para valorar edema. (Figura 7).

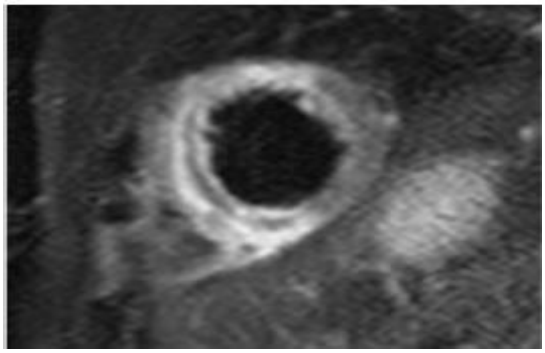

Figura 7: Secuencia de sangre negra con imagen de edema epi y endocárdico.

- **Secuencias de sangre blanca.**

Se trata de secuencias tipo eco de gradiente, que son más rápidas que las anteriores. En estas secuencias la sangre brilla más que el miocardio y se delimita de forma muy precisa el borde endocárdico. Por ello, su aplicación más importante es el modo cine, para ver imágenes del corazón en movimiento y analizar la contracción miocárdica. La resolución temporal y espacial es buena (en torno a 30 ms y con un tamaño de pixel aproximadamente de 2x2 mm).

Para medir los volúmenes ventriculares y la masa, se obtiene una serie de cortes en eje corto que cubren el VI desde la base hasta el ápex y se analizan en una estación de trabajo.

Existen métodos automáticos y manuales de medición del borde endocárdico y se aplica el método análisis de Simpson o suma de discos para calcular volúmenes ventriculares y parámetros derivados (fracción de eyección, gasto cardiaco) así como la masa miocárdica. Este método tiene una excelente reproducibilidad (errores estándar en torno al 5% en tamaño y función sistólica) por lo que es muy adecuado para ensayos clínicos y estudios seriados [76].

- **Secuencia de cuantificación de flujo (contraste de fase).**

Estas secuencias se basan en que una estructura en movimiento (generalmente la sangre) a través de un gradiente magnético produce un cambio de fase en el movimiento de los protones que es proporcional a la velocidad. En las imágenes resultantes esta diferencia de fase se traduce en diferencia de intensidad de señal. Por tanto, la intensidad de señal de cada voxel refleja la velocidad a la que éste se mueve.

La correlación de las medidas de flujo sanguíneo por este método con otras técnicas invasivas y no invasivas es excelente [77].

A partir de estos datos de velocidad se pueden obtener calcular el gradiente de presión entre dos cámaras aplicando la ecuación de Bernouilli simplificada ($P = 4v^2$) y también calcular el flujo a través un vaso (Flujo = área del vaso x velocidad de los vóxeles). Son especialmente útiles para el estudio de valvulopatías y de cortocircuitos intracardiacos (relación flujo pulmonar/sistémico).

- **Realce tardío.**

Los contrastes derivados del gadolinio se comportan como marcadores del espacio intersticial. En el miocardio sano el espacio intersticial es muy pequeño por la gran compactación de los sarcómeros y por lo tanto se acumula poco contraste. En cambio, en cualquier situación en el que aumenta el espacio intersticial miocárdico (infarto de miocardio agudo y crónico, miocarditis, cualquier patología en la que aparezca fibrosis miocárdica) existirá un aumento de la concentración de gadolinio por unidad de volumen de tejido y estas zonas serán hiperintensas en las secuencias potenciadas en T1.

Las imágenes deben adquirirse tras pasar al menos 10’ de la administración de 0.1-0.2 mmol/kg de un contraste derivado del gadolinio, para que la mayor parte del contraste se haya lavado de la sangre.

La secuencia incluye también un pulso de inversión-recuperación para suprimir la señal del miocardio sano y acentuar las diferencias de intensidad de señal entre las regiones sanas (de color negro) y enfermas (de color blanco).

Esta técnica, aparentemente tan sencilla, ha revolucionado la RM cardiaca. Actualmente es la técnica más precisa para el diagnóstico del infarto de miocardio y la viabilidad miocárdica.

El estudio de la distribución del realce permite también el diagnóstico, y la estratificación de riesgo de múltiples miocardiopatías y de la miocarditis. (Figura 8).

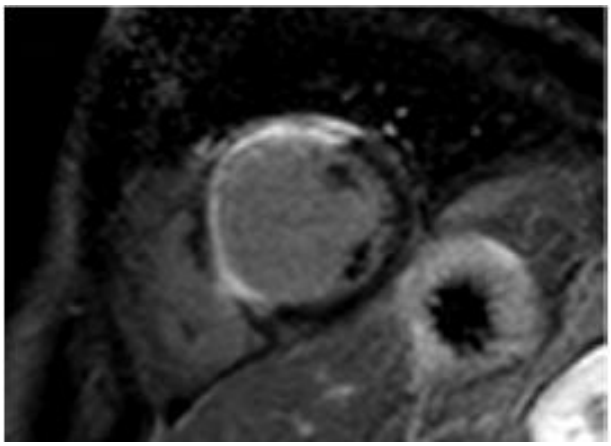

Figura 8: Secuencia de realce tardío transmural anterior

3.1.5. APLICACIONES CLÍNICAS FUNDAMENTALES DE LA RM EN CARDIOLOGÍA.

3.1.5.1. CARDIOPATIA ISQUÉMICA.

El infarto de miocardio se puede detectar de forma muy fiable en cualquier momento de su evolución mediante la técnica de realce tardío. Como se comentó previamente, las zonas necróticas retienen el contraste y se ven de color blanco. Existe una correlación casi perfecta entre el área de realce de la RM y la región con daño irreversible demostrado mediante técnicas de anatomía patológica en modelos experimentales [78].

En el IAM, el área en riesgo tras una oclusión coronaria se puede medir con secuencias de sangre negra potenciada en T2, porque el miocardio con isquemia severa se edematiza y brilla en este tipo de imágenes.

El realce tardío permite obtener información desconocida hasta ahora por otras técnicas. Se ha demostrado que las escaras necróticas pueden ser heterogéneas, con zonas de escara densa y otras de densidad intermedia ("zona gris") en que existe una mezcla de miocitos necróticos y viables. La existencia de zona gris se asocia a un mayor riesgo arrítmico [79].

3.1.5.2. MIOCARDIOPATÍA DILATADA.

La RM permite medir de forma precisa los volúmenes ventriculares izquierdos, la fracción de eyección y también la función ventricular derecha; todo ello puede ser útil para el seguimiento y para valorar la respuesta al tratamiento.

Un aspecto clave en el estudio de estos pacientes es el diagnóstico diferencial entre la MCD isquémica y no isquémica. Establecer claramente el diagnóstico tiene relevancia clínica, porque la MCD isquémica tiene peor pronóstico, requiere medidas de prevención secundaria y en algunos casos se puede beneficiar de revascularización coronaria. Tradicionalmente se ha utilizado la angiografía coronaria para este fin, pero a raíz de los resultados de estudios con RM y realce tardío se ha visto que existen tanto falsos positivos (es decir, lesiones coronarias que no justifican la disfunción ventricular) como falsos negativos (es decir, pacientes con realce tardío isquémico, compatible con infartos silentes, y arterias coronarias sin lesiones).

3.1.5.3. MIOCARDIOPATIA NO COMPACTADA.

La RM permite definir muy bien las trabéculas y recesos presentes en esta enfermedad y puede ser muy útil para establecer el diagnóstico y diferenciarla de otras entidades que afectan el ápex (MCH apical, fibrosis endomiocárdica). Se ha definido un cociente entre las porciones no compacta/compacta de 2.3 para diferenciarla de otras enfermedades que pueden presentar cierto grado de hipertrabeculación [79].

3.1.5.4. AMILOIDOSIS.

La infiltración miocárdica por amiloide es muy frecuente en los pacientes con amiloidosis sistémica y produce un aumento de espesores de ambos ventrículos, así como en ocasiones de ambas aurículas y septo interventricular. El gadolinio se acumula de forma muy llamativa en el tejido afecto por lo que mediante la técnica de realce tardío el diagnóstico de afectación cardiaca por amiloidosis se puede realizar con mucha seguridad. Característicamente, en estos pacientes la cinética del gadolinio es patológica y produce ausencia de señal en la cavidad ventricular en las secuencias de realce tardío (el T1 miocárdico es más corto que el de la cavidad ventricular, lo que no sucede en ninguna otra cardiopatía). El patrón característico es una hipercaptación subendocárdica global en anillo [79].

3.1.5.5. ENFERMEDADES POR SOBRECARGA DE HIERRO.

La introducción de secuencias que permiten valorar el contenido del hierro del miocardio mediante la cuantificación del tiempo de relajación transversal del miocardio (T2*) se ha convertido en el patrón oro de diagnóstico y de control de la respuesta al tratamiento con quelantes del hierro [79].

3.1.5.6. MIOCARDITIS.

Tradicionalmente el diagnóstico de la miocarditis ha sido difícil, basado en la biopsia endomiocárdica, que presenta muchas limitaciones por la afectación parcheada del miocardio. La RM ha modificado sustancialmente esta situación y, generalmente, permite establecer el diagnóstico con seguridad y diferenciarlo de otras entidades.

Se recomienda un protocolo combinado para detectar:

- Edema/inflamación con secuencias potenciadas en T2.
- Hiperemia, comparando la intensidad de señal entre miocardio y músculo esquelético precozmente tras la administración de contraste.
- Necrosis con técnica de realce tardío. Típicamente se observa un patrón parcheado subepicárdico o mesocárdico, lo que permite el diagnóstico diferencial de los eventos isquémicos que nunca respetan el subendocardio. Es frecuente la localización lateral o inferolateral, aunque la localización depende del tropismo del virus [79].

3.2. ECOCARDIOGRAFÍA.

La ecocardiografía doppler es una técnica básica en cardiología. Se basa en el principio físico de la emisión de ultrasonidos hacia el corazón, los cuales se reflejan en las diferentes estructuras produciendo los ecos de retorno que procesan los ecógrafos. En los últimos años se ha producido un avance fundamental en esta técnica. De forma habitual utilizamos tres modalidades de estudio: modo M, ecografía bidimensional y Doppler con sus diferentes modalidades.

3.2.1. MODO M.

Es la primera modalidad de estudio introducida a finales de los años 70, siendo superada por las otras modalidades referidas.

Con esta técnica, el movimiento de los ecos reflejados se registra de forma continua, pudiendo obtener el registro en diferentes estructuras a explorar.

Su principal ventaja es la excelente resolución espacial y la propia representación temporal del movimiento parietal del ventrículo izquierdo.

Las guías actuales recomiendan no utilizar las medidas lineales para el cálculo sistemático de la FEVI y el volumen ventricular, pues sólo se valora la función de una región ventricular y no la función global. Solamente está justificada su aplicación en pacientes sin alteraciones de la contractilidad segmentaria [80].

3.2.2. ECOCARDIOGRAFÍA BIDIMENSIONAL.

La ecocardiografía 2D tiene importantes ventajas respecto al modo M en el estudio de la función ventricular. Esta técnica permite una valoración global de la contractilidad del VI y facilita una correcta orientación espacial que evita errores de angulación en la medición de los diámetros ventriculares.

La FEVi puede calcularse utilizando un único plano (métodos monoplanares) o dos planos perpendiculares (métodos biplanares). Los primeros son más sencillos pero exigen ciertas hipótesis matemáticas que no siempre son correctas, y, además, no evalúan adecuadamente los volúmenes ventriculares en presencia de alteraciones segmentarias de la contractilidad.

Es importante que la FEVi tome parte de una valoración exhaustiva y global de la función sistólica del VI. Un valor numérico aislado puede no informar de una distribución regional importante como en el caso de la existencia de aneurismas [80].

- **Método de Simpson.**

Es el método bidimensional para el cálculo de la FEVi recomendado por las Sociedades de Ecocardiografía.

Se calcula la FEVi con la fórmula de Simpson o fórmula de los discos para el cálculo de volúmenes. El método biplanar permite valorar la FEVi en pacientes con alteraciones

de la contractilidad segmentaria pues no asume la existencia de ningún patrón geométrico determinado.

3.2.3. Evaluación Doppler.

La valoración funcional del VI por Doppler se basa en la información derivada de las velocidades de los flujos, sin necesidad de medir el tamaño ventricular, evitando así, las hipótesis geométricas. Tienen la limitación de no aportar información anatómico-funcional del VI.

- **Doppler tisular del anillo mitral.**

Nos permite analizar la velocidad sistólica miocárdica del VI en el eje longitudinal con la determinación de la onda S´. El valor medio del anillo mitral medial y lateral se correlaciona significativamente con la FEVi.

En las diferentes series publicadas el punto de corte que identifica a los pacientes con disfunción VI (FEVI < 50%) varía entre 6.9 a 8cm/s [80].

3.2.4. Valoración de la función diastólica.

En el análisis de la función diastólica se utilizan diferentes métodos, de cuya combinación resultará el éxito en la valoración.

- **Aurícula izquierda.**

La cuantificación del tamaño de la misma mediante ecografía bidimensional y modo M en el plano paraesternal eje largo, junto con la cuantificación del volumen mediante planimetría en plano apical 4 cámaras y 2 cámaras nos permiten encontrar la dilatación de la AI que refleja los efectos de presiones de llenado crónicamente elevadas, marcador de disfunción diastólica pero hallazgo que se puede ver en otras patologías.

- **Modo M – Doppler color: velocidad de propagación.**

  Por la combinación de ambas técnicas podemos obtener una buena valoración de las velocidades de los flujos.

  Para obtener el registro, en el plano apical 4 cámaras colocaremos la línea del modo M a través del tracto de entrada del VI, lo más paralelo posible al flujo de llenado mitral, y bajaremos la velocidad Nyquist al límite más bajo que nos permite obtener en color azul el flujo central que es el de mayor velocidad, generando así una imagen característica en forma de llama.

  Se recomienda utilizar una velocidad entre 100 y 200mm/s.

  La forma más sencilla es trazar la pendiente que conecta la línea de aliasing desde el plano valvular mitral.

  Lo normal es la obtención de un valor mayor de 50cm/s. Cuando existe una alteración en la relajación los valores son inferiores.

- **Patrón de llenado mitral.**

  Se obtiene en un plano apical 4 cámaras colocando el volumen de muestra del Doppler pulsado en la zona ventricular de cierre de los velos mitrales.

  En el flujo mitral podemos distinguir dos ondas. La onda E corresponde al llenado rápido que en sujetos normales presenta aceleración y desaceleración relativamente rápida. El tiempo de desaceleración de la onda E (TDE) se define como el tiempo que existe entre el pico de la onda E y el final de la misma. La onda A corresponde al flujo tardío y es menor que la E. La relación E/A será mayor de 1. Con el envejecimiento fisiológico hay un enlentecimiento del VI con la consiguiente reducción gradual de la onda E y el aumento de la onda A y del TDE.

  Resulta interesante conocer el comportamiento del llenado mitral con la maniobra de Valsalva, con la que conseguiremos un aumento de la presión intratorácica disminuyendo así la presión de la AI, y por tanto, de la precarga del VI. Si se realiza correctamente la onda E puede disminuir un 20%.

- **Flujo venoso pulmonar.**

  En un plano apical 4 cámaras en el que veamos alguna vena pulmonar, ayudándonos con el doppler color, obteniendo el registros a una velocidad entre 50 y 100 mm/s.

  El flujo muestra dos ondas de llenado. La onda sistólica (S) que pude presentar dos componentes; el primero por la relajación de la AI y el segundo cuando la sístole ventricular desplaza el anillo mitral hacia el ápex. La segunda onda es la diastólica (D) que se produce por la apertura de la válvula mitral coincidiendo con el inicio de la onda E. Posteriormente con la contracción auricular se produce un flujo retrógrado hacia las venas pulmonares que dé lugar a la onda Ar.

  La onda S es mayor que la D y la onda Ar tiene menor tamaño y duración que la onda A.

  Existen diferentes condiciones que influyen en cada una de las ondas, teniendo en cuente que es a la onda D a la que van a afectar en mayor cantidad las condiciones del VI como son el llenado o la distensibilidad del mismo.

- **Presión arterial pulmonar.**

  Puede ser utilizada para inferir la elevación de las presiones de llenado del VI en ausencia de patología pulmonar.

  PSAP= 4 (v pico de la IT)^2 + PAD.

- **Doppler tisular.**

  Nos permite determinar la velocidad del movimiento del miocardio. La variante más usada es el Doppler pulsado, que nos proporciona información cuantitativa del movimiento de la pared (velocidad, aceleración y desplazamiento) con una alta calidad de señal pero con una resolución espacial limitada.

  Una vez disponemos del plano apical con una adecuada visualización del anillo mitral, situaremos el volumen de muestra en dicho anillo lateral o septal en el plano 4 cámaras, intentando que la alineación se a lo más paralela posible.

En un paciente normal, el registro obtenido consta de una onda sistólica (S´) de movimiento del anillo hacia el ápex y dos ondas diastólicas que se alejan del ápex, una segunda onda diastólica precoz (E´) y una tercera onda diastólica tardía (A´). En pacientes sanos, la onda E´ es de mayor velocidad que la A´, y, a su vez, es mayor a nivel lateral, de ahí que se aconseje obtener un promedio.

La alteración en la relajación produce una disminución de la velocidad diastólica precoz E´ y de la relación E´/A´, considerando patológicos valores en el anillo lateral inferiores a 8cm/s en adultos e inferiores a 10 en adolescentes.

Esta técnica presenta la gran ventaja de ser menos dependiente de la precarga, siendo por ello de gran utilidad para diferenciar los patrones de llenado.

En los patrones restrictivos, las dos ondas diastólicas (E´ y A´) son de muy baja velocidad, siendo este hecho importante para diferenciar la fisiología restrictiva de la pericarditis constrictiva.

El cociente entre la onda E mitral y la onda E´ del doppler tisular del anillo mitral nos ofrece una buena estimación de las presiones de llenado del VI.

Si utilizamos la E´ septal un cociente E/E´ menor de 8 se asocia a presiones de llenado normales, mientras que si es mayor de 15 estarán elevadas. En el rango entre las dos deberemos utilizar otras técnicas para ayudarnos.

También se ha objetivado una buena relación entre el cociente E/E´ y los valores del BNP [80].

3.2.5. Patrones de la función diastólica.

- **Patrón normal.**

Se caracteriza por una onda E prominente con aceleración rápida y desaceleración gradual.

La onda A es menos por el menos volumen auricular al final del llenado temprano y por tanto la relación E/A es mayor de 1.

La onda E´ será mayor de 8 en el anillo lateral.

El flujo venoso pulmonar presenta una onda S mayor que la D.

- **Patrón de relajación lenta (alteración de la relajación).**

Por la disminución en la velocidad en la relajación de las fibras, la amplitud de la onda E se reduce.

Por otro lado, la contracción auricular comienza antes de que se complete la relajación ventricular, y en consecuencia, el volumen de la aurícula al final del llenado temprano es mayor de los normal, lo cual, a su vez, incrementa el volumen de eyección auricular. Generando una onda A de mayor amplitud.

Las mediciones muestran una relación E/A menor de 1 y un TDE mayor de 40ms.

Este patrón es frecuente en ancianos y en pacientes con cardiopatía isquémica, hipertensiva e hipertrófica.

La velocidad en el Doppler tisular es menor 8 y en el flujo venoso pulmonar vernos una disminución de la onda D y de su tiempo de desaceleración.

- **Patrón de llenado pseudonormal.**

Conforme aumenta la disfunción diastólica con el consiguiente descenso del gasto, se van a estimular diferentes sistemas que van a generar un aumento en la retención de hidrosalina (entre ellos destacar el sistema renina-angiotensina-aldosterona), lo cual nos genera un aumento de la presión en la AI.

Este aumento en la presión en la AI, acorta el TRI, aumenta la amplitud de la onda E y disminuye la onda A por reducción en la compliance ventricular.

Esto genera un patrón muy parecido al normal, siendo en este patrón fundamental los parámetros que me determinan la función diastólica como son: cambio a patrón tipo I con Valsalva, dilatación AI, aumento en la PSAP, una onda D pulmonar mayor que S con aumento en la Ar y un ratio E/E´ mayor de 12 en el anillo lateral.

- **Patrón restrictivo.**

  El incremento importante en la presión de la AI genera un acortamiento muy marcado en el TRI, con un TDE muy acortado por la escasa compliance del VI y una reducción importante de la onda A.

  Este patrón presenta un valor pronóstico pues se asocia a una significativa reducción de la mortalidad. De característica la relación E/A es mayor de 2, el TDE inferior a 160ms, ratio E/E´ mayor de 12 con un aumento marcado de la onda D y Ar en el flujo venoso pulmonar.

  Los signos congestivos son característicos en este patrón, de ahí que la PSAP esté también muy aumentada.

  En ese patrón podemos encontrar dos variantes:

  - Modificable.

    Al realizar la maniobra de Valsalva puedo cambiar este patrón al pseudonormal, lo que nos indica que este patrón pude regresar a otro con mejor pronóstico con el uso de diuréticos.

  - Fijo.

    Propio de la restricción del VI.

    (Figura 9)

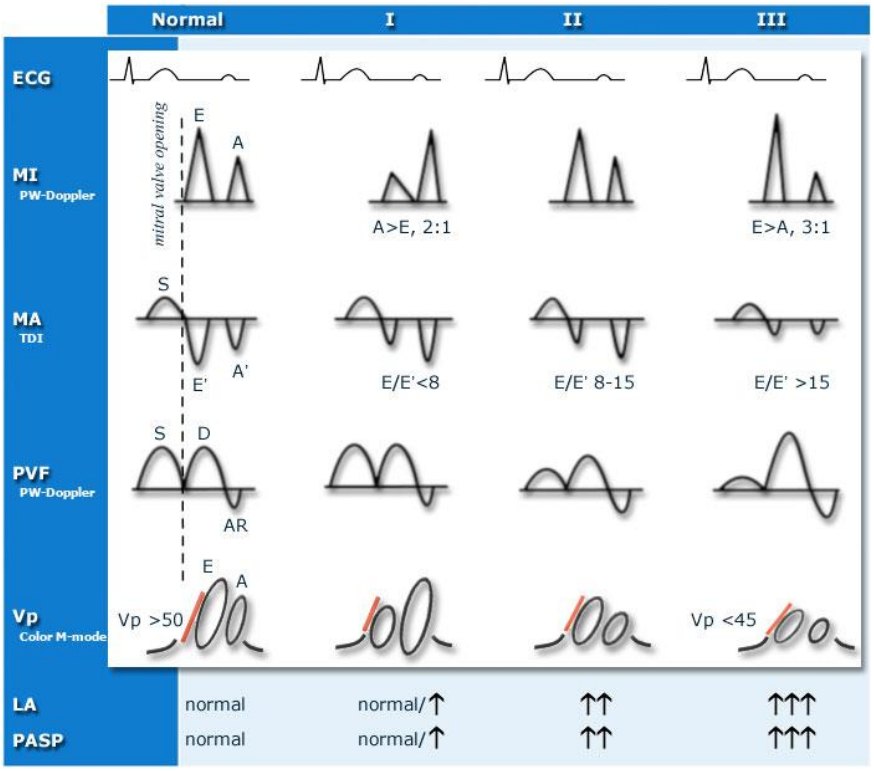

Figura 9: Patrones de función diastólica.

4. BNP.

Los sistemas de los péptidos natriuréticos influyen en el equilibrio hidrosalino, y por tanto actúan en la regulación de la presión de trabajo del VI.

El BNP o péptido natriurético cerebral es una hormona natriurética identificada en el cerebro pero relacionada y segregada por el corazón, particularmente por los ventrículos. Es una prohormona que se rompe en la parte activa de 32 aminoácidos y la parte terminal de 76 aminoácidos, el NT-proBNP.

También está descrito el ANP producido y secretado por las aurículas pero no es utilizado en la práctica clínica habitual.

La secreción de estos péptidos está estimulada, y por tanto tendrán un valor más elevado en plasma, en la IC sintomática y asintomática, en respuesta al aumento en las presiones de llenado, de ahí su utilidad diagnóstica y pronóstica.

El BNP tiene un efecto diurético, natriurético e hipotensor; inhibe el sistema R-A-Ald, la secreción de endotelina y la actividad simpática.

En el nivel de BNP de los pacientes existe cierta variabilidad, por lo que debemos tener en cuenta ciertas condiciones que pueden elevarlo, como son: la insuficiencia renal, la obesidad, la enfermedad cardíaca valvular, la coronariopatía, la hipertensión pulmonar y la sepsis [84,85 y 86].

5. TROPONINA I_{US}.

El complejo de las troponinas está formado por tres proteínas estructurales distintas (troponina I, C y T) que se localizan en el filamento fino del aparato contráctil del músculo, regulando la interacción dependiente del calcio entre la miosina y la actina.

Las isoformas T e I son las únicas que se expresan exclusivamente en el músculo cardiaco, por lo que se han convertido en el nuevo patrón de referencia. Los niveles de referencia y por tanto el umbral diagnóstico de cada una de ellas varían y dependen de cada laboratorio. Sin embargo, no existen diferencias clínicas relevantes entre la troponina T y la troponina I. Recientemente se han introducido ensayos de alta sensibilidad para la determinación de troponinas, con una mayor precisión que los tradicionales, aumentando la sensibilidad de la prueba para la detección de IAM, a expensas de cierta menor especificidad respecto a los ensayos tradicionales [87].

Las troponinas de alta sensibilidad han revolucionado la asistencia al SCASEST acortando los tiempo de decisión en urgencias, y por tanto los tiempos hasta inicio de tratamiento efectivo.

Aportan además información pronóstica y forman parte de las escalas de la estratificación de riesgo.

A pesar de la precisión cada vez mayor en las técnicas de detección de necrosis miocárdica, se han observado elevaciones aparentemente falsas de la troponina en pacientes en los que posteriormente la coronariografía no demostró estenosis en las arterias epicárdicas. Sin embargo, estas elevaciones de troponinas en pacientes con clínica sugestiva de angina y sin enfermedad coronaria no deben ser menospreciadas, sino que han de considerarse como marcadores de riesgo. En varios estudios se ha demostrado el peor pronóstico de estos pacientes con respecto a los que no elevan troponinas (tasas de mortalidad del 5% frente al

0%), mostrando un pronóstico similar a los pacientes con enfermedad coronaria documentada y troponinas negativas (angina inestable) [88].

A su vez, estas elevaciones pueden deberse a otros procesos cardiacos tales como la insuficiencia cardiaca congestiva, en la que se han detectado elevaciones sin enfermedad coronaria, pero de nuevo hablan de peor pronóstico en estos pacientes.

Aunque las determinaciones de las troponinas se consideran muy específicas de lesión miocárdica, se han descrito elevación de las mismas en procesos extracardiacos, como la hemorragia subaracnoidea, ictus, neumonía grave, tromboembolismo pulmonar, sepsis y procesos multisistémicos complicados. Estas elevaciones de troponinas reflejan disfunción ventricular izquierda y fracaso multiorgánico, más que una enfermedad coronaria subyacente [89].

También se encuentran niveles elevados de troponinas en pacientes asintomáticos con insuficiencia renal terminal, en ausencia de patología cardiaca inestable. Estas detecciones parecen estar relacionadas con la uremia, ya que afecta a la liberación y depuración de las troponinas. Es más frecuente la detección de troponina T que I en estos pacientes, pero ambas predicen la mortalidad [90]. Es probable que esto refleje una patología multifactorial en los pacientes con insuficiencia renal grave, como la disfunción cardiaca, la hipertrofia ventricular o infartos subclínicos.

6. REMODELADO INVERSO.

Como hemos visto la MCD es una enfermedad muy heterogénea, en la que a pesar de los avances aparecidos, el pronóstico a 10 años sigue siendo inferior al 60%, apareciendo el fallecimiento después de varias exacerbaciones. De ahí que resulte difícil establecer en un paciente con un diagnóstico de novo la posible evolución que puede presentar.

Estos pacientes naive presentan un potencial importante del llamado *remodelado inverso*, definido este concepto como una mejoría en la FEVi mayor o igual a del 10% hasta un valor final mayor del 35%, con la consiguiente reducción del DTDVI en un 10% o más [91].

En esta población, la aparición de RIVI puede ser atribuido a la desaparición de la causa junto con la respuesta al tratamiento pautado, asociando su existencia a un pronóstico más favorable, de ahí la importancia de conocer indicadores que nos puedan marcar su desarrollo en los seguimientos.

Su fisiopatología aun es desconocida si bien la utilización de la Resonancia con la técnica del realce tardío para valorar la extensión del daño frente al edema en las miocarditis nos aporta nuevos horizontes en este concepto [91].

En este sentido los nuevo biomarcadores del tipo del BNP y la troponina I_{us} pueden ayudarnos a conocer la base de este mecanismo, o, al menos, poder predecir su desarrollo en los seguimientos, pues es de todos conocido su relación con la apoptosis de los miocardiocitos, el estrés parietal, etc.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

1. HIPÓTESIS GENERAL.

Los biomarcadores de función ventricular y daño miocárdico, los parámetros ecocardiográficos de función sistólica y diastólica y la resonancia magnética basal pueden predecir la evolución hacia remodelado inverso en paciente con diagnóstico de MCDRD.

2. OBJETIVOS.

2.1. Objetivo general.

Evaluar la utilidad de los biomarcadores, la RMC y el estudio ecocardiográfico completo como predictores del remodelado inverso al año de seguimiento en pacientes con diagnóstico de MCDRD.

2.2. Objetivos específicos.

2.2.1. Objetivos principales.

- Evaluar y demostrar la importancia de la Resonancia Cardíaca en los pacientes con MCD, en especial la búsqueda del RIVI.
- Establecer la importancia y las implicaciones de los biomarcadores en la demostración del RIVI.
- Demostrar la utilidad de los marcadores ecocardiográficos en la evolución favorable hacia el RIVI.
- Estudio completo de la función diastólica en la miocardiopatía dilatada y su implicación en el desarrollo de RIVI.

2.2.2. Objetivos secundarios.

- Demostrar la importancia del cumplimiento terapéutico en los pacientes con MCD.
- Valorar la implicación económica en la predicción del RIVI.

MATERIALES Y MÉTODOS.

1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Realizamos un estudio de casos-controles de base secundaria u hospitalaria con selección de casos incidentes, es decir, que los casos se seleccionaron a medida que se producían, y que los controles se seleccionaron de forma emparejada por edad y factores de riesgo cardiovascular.

2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO.

Se consideraron elegibles todos los pacientes que ingresaban con semiología sugestiva de insuficiencia cardíaca y que presentaban los criterios de inclusión mostrados a continuación, y que no tenían ninguno de los criterios de exclusión referidos más abajo.

Criterios de Inclusión.

- Edad mayor de 16 años y menor de 75 años.
- Signos y síntomas sugestivos de insuficiencia cardíaca.
- Dilatación ventricular izquierda con disfunción ventricular establecida en el ecocardiograma (DTDVi > 33mm/m en varones, DTDVi >32mm/m en mujeres y FEVi menor o igual al 45%).
- Ausencia de los criterios de exclusión.

Criterios de exclusión.

- Abuso de drogas y/o consumo de alcohol previo al ingreso.
- Exclusión del uso de fármacos cardiotóxicos previos.
- Función tiroidea anormal previa.
- Evidencia de taquiarritmias previas o crisis hipertensiva que pudieran haber sido el origen del cuadro clínico.
- Ausencia de enfermedad coronaria y/o valvular previa o en el diagnóstico.

3. PROCOLO DEL ESTUDIO.

A los pacientes que fueron seleccionados para su inclusión en el estudio se les realizó una historia clínica completa prestando especial atención a la búsqueda de la presencia de factores de Riesgo cardiovascular, clase funcional NYHA al ingreso, con un examen físico que incluyó la toma de los signos vitales (frecuencia cardíaca, tensión arterial), realización de electrocardiograma, ecocardiografía, pruebas de laboratorio para la determinación de biomarcadores (Troponina $I_{Us,}$ BNP), hormonas tiroideas, serologías para los principales patógenos cardiotropos, coronariografía y resonancia cardíaca de alta resolución (3 Teslas).

Se optimizó el tratamiento para la Insuficiencia cardíaca con disfunción ventricular según las guías de práctica clínica vigentes en el momento del estudio (2012), ajustando la dosis de los mismos a la máxima tolerada por el paciente.

En los seguimientos realizados a los 6 y 12 meses se repitió la historia clínica, con el examen físico, la determinación de los biomarcadores y la realización del ecocardiograma.

El ***remodelado inverso*** lo definimos como un aumento absoluto en la FEVi ≥ 10% a un valor final de FEVi ≥45%, acompañado por una disminución en el DTDVi ≥ 10% con respecto al valor inicial en el estudio ecocardiográfico realizado a los 12 meses.

4. ESTUDIO ECOCARDIOGRÁFICO.

El estudio ecocardiográfico fue realizado por los miembros del equipo que conforman la Unidad de Insuficiencia Cardíaca del Servicio de Cardiología del Infanta Cristina, siguiendo las directrices establecidas para las medidas por la Sociedad Europea de Ecocardiografía, con un equipo ViVid 3 GE Healthcare.

Se obtuvieron los siguientes parámetros al inicio y en los seguimientos realizados en el estudio:

- DTDVi en modo 2D en milímetros.
- FEVi mediante el Método de Simpson biplano.
- Tamaño de la aurícula izquierda en paraesternal eje largo.
- Valoración semicuantitativa de la IM en la escala: ninguna, trivial, ligera, moderada y severa (grados 0, I, II, III y IV respectivamente).

- Estimación de la función diastólica mediante el patrón de llenado mitral con la cuantificación mediante doppler pulsado del valor de las ondas E, A en metros por segundo y el tiempo de desaceleración de la onda E en milisegundos.

- Obtención mediante la técnica del Doppler tisular del valor de las ondas E´, A´ y S en al anillo mitral, y onda S en el anillo tricúspide en centímetros por segundo.

- Medición de las ondas Sistólica y Diastólica pulmonar en metros por segundo.

- Valor de los ratios E/A ,E/E´ y S/D pulmonar

- Valor del TAPSE mediante modo M en los anillos tricuspídeo en milímetros.

- Estimación en la PSAP en milímetros de mercurio según el valor de la velocidad máxima de la regurgitación tricuspídea, sumándole la estimación de la presión en la aurícula derecha según el tamaño y comportamiento con los movimientos fásicos respiratorios de la Vena cava inferior, tal y como es recomendado en las guías americanas y europeas de ecocardiografía.

5. RESONANCIA CARDÍACA DE ALTA RESOLUCIÓN.

El equipo utilizado fue uno de 3 Tesla (Achieva, Philips Medical Systems) en la Clínica San Miguel de Badajoz.

Se realizó el estudio en tiempo real para la localización de planos de interés y con sincronización cardíaca y respiratoria. Se utilizó una antena cardíaca específica multicanal y las imágenes se adquirieron mediante multitransmisión.

El estudio anatomo-funcional se efectuó con secuencias Eco de Gradiente Balancec TFE, adquiridas al final de la espiración, empleando un tiempo de repetición (TR) de 3,5 ms, un tiempo de eco (TE) de 1,8 ms y un ángulo de 60º .

Se seleccionaron los planos de cuatro cámaras, dos cámaras de VI y VD, TSVI y TSVD y eje corto desde la base hasta el ápex de ambos ventrículos.

Los volúmenes de los ventrículos se miden mediante el método Simpson.

Se obtuvieron secuencias Stir para la determinación de edema, y las secuencias de realce tardío se realizaron con la secuencia de eco de gradiente potenciada en T1 a los 12-15 minutos desde la administración intravenosa de una dosis de gadolinio de 0,2 mmol/kg.

6. ELECTROCARDIOGRAFÍA.

Se realizó un electrocardiograma estándar de 12 derivaciones en el que descartamos la existencia de taquiarritmias que pudieran ser la causa de la dilatación con disfunción ventricular izquierda. Se midió la anchura del QRS en milisegundos desde el inicio de la onda Q al final de la onda S.

7. CORONARIOGRAFÍA.

Se realizó coronariografía a todos los pacientes que ingresaban con dilatación y disfunción ventricular como técnica establecida como "gold standard" en la bibliografía con el fin de descartar el origen isquémico en la dilatación con disfunción ventricular. La vía de abordaje fue la radial derecha, vía de referencia actual al representar menor número de complicaciones fundamentalmente de tipo vascular. Se obtuvieron las proyecciones estándar en el estudio de la coronaria derecha e izquierda, y en los casos en los que no encontramos lesiones coronarias, fueron incluidos en el estudio. Los catéteres utilizados fueron los habituales Judkins curvas R (derecho) y L (izquierdo) 3.5.

8. ESTUDIO DE LABORATORIO.

El valor del BNP fue obtenido a partir de muestra de sangre por enzimoinmunoanálisis de quimioluminiscencia, teniendo como valor de referencia los 100 pg/ml, teniendo como valor normal todos aquellos inferiores a esta cifra.

En el caso de la determinación de Troponina I_{us} (ultrasensible) obtuvimos el resultado por enzimoinmunoanálisis con reacción de quimioluminiscencia teniendo como valor de referencia mínimo de 0.06 pg/ml, considerando positivos valores mayores de este límite.

Al no disponer en nuestro medio de la técnica de la biopsia endomiocárdica, a pesar de resultar la técnica gold standard con la aplicación de los criterios de Dallas en el estudio anatomopatológico para descartar la miocarditis, realizamos serologías con determinación de los niveles de Ig M y de Ig G con la posible seroconversión en ésta última de los principales virus cardiotropos (Adenovirus, Virus de Epstein-Barr, Citomegalovirus, Virus Coxsackie, Parvovirus B19, Herpesvirus humano tipo 6 y Virus Echo) con el objetivo de evidenciar la

existencia de una infección aguda por dichos virus que nos pudiera explicar una miocarditis como origen del cuadro cardíaco.

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y PROCESAMINETO DE LOS DATOS.

Realizamos inicialmente un análisis descriptivo de la muestra, expresando las variables categóricas en forma de frecuencia y porcentaje, utilizando para su comparación la prueba Chi cuadrado o el Test exacto de Fisher. Las variables cuantitativas fueron expresadas en forma de medidas de centralización (media y mediana) y de dispersión (desviación típica y rango). Se empleó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para estimar la normalidad en la distribución en las variables.

La asociación entre variables cuantitativas se realizó mediante la comparación de medias (prueba T de Student y Análisis de la Variancia). Si la prueba de normalidad estuviera francamente alterada con la prueba de Shapiro Wilk, se recurrió a la realización de pruebas no paramétricas, U de Mann-Whitney y Test de Kruscal-Walis.

Se realizaron estudios de correlación entre variables cuantitativas con la prueba de correlación de Pearson, y en el caso de alteraciones en la vulnerabilidad de la normalidad, se aplicó la prueba de correlación ordinal de Spearman.

El análisis de regresión logística univariada se utilizó para estudiar la asociación entre las variables basales y la presencia o no de remodelado ($P<0.10$ se consideró significativo para la interacción). Las variables en las que obtuvimos un valor P menor de 0.10 en este análisis fueron incluidas en un modelo de regresión logística multivariante (método stepwise con $P<0.05$ para entrar y $P>0.10$ para salir) para ver la influencia de las mismas en la presencia de remodelado.

Todos los análisis se consideraron significativos con valores $p<0.05$. Se calcularon los intervalos de confianza al 95%. El análisis estadístico se realizó con el paquete PAWS Statistics 17.1.

10. VARIABLES RECOGIDAS.

A continuación se muestran las variables recogidas a modo de resumen en diferentes tablas.

- Tabla 1. Variables basales.

Variables	Tipo	Medida
Edad	Cuantitativa	Años
Sexo varón	Categórica binaria	Si/No
HTA	Categórica Binaria	Si/No
Tabaco	Categórica Binaria	Si/No
Dislipemia	Categórica Binaria	Si/No
Antecedentes Familiares de Cardiopatía	Categórica Binaria	Si/No
Diabetes mellitus	Categórica Binaria	Si/No

- Tabla 2. Variables clínicas.

Variables	Tipo	Medida
Clase Funcional NYHA	Cuantitativa ordinal	Sin medida
IECA	Categórica Binaria	Si/No
ARA2	Categórica Binaria	Si/No
Beta Bloqueante	Categórica Binaria	Si/No
Eplerenona	Categórica Binaria	Si/No
Diuréticos de asa	Categórica Binaria	Si/No
Tensión arterial sistólica	Cuantitativa	mmHg
Tensión arterial diastólica	Cuantitativa	mmHg
Frecuencia cardíaca	Cuantitativa	mmHg
Anchura del QRS	Cuantitativa	ms

- Tabla 3. Variables ecográficas.

Variables	Tipo	Medida
Diámetro telediastólico	Cuantitativa	mm
FEVi	Cuantitativa	%
Tamaño de la AI	Cuantitativa	mm
Insuficiencia mitral (grado)	Cuantitativa ordinal	Sin medida
Onda E	Cuantitativa	m/s
TDE	Cuantitativa	m/s
Onda A	Cuantitativa	m/s
Onda E´	Cuantitativa	cm/s
Onda A´	Cuantitativa	cm/s
Onda S´	Cuantitativa	cm/s
Ratio E/A	Cuantitativa	Sin medida
Ratio E/E´	Cuantitativa	Sin medida
Onda S tricúspide	Cuantitativa	cm/s

PSAP	Cuantitativa	mmHg
Onda S en venas pulmonares	Cuantitativa	m/s
Onda D en venas pulmonares	Cuantitativa	m/s
Ratio S/D en venas pulmonares	Cuantitativa	Sin medida

- Tabla 4. Variables de laboratorio.

Variables	Tipo	Medida
BNP	Cuantitativa	pg/ml
Troponina I_{us}	Cuantitativa	pg/ml

- Tabla 5. Variables obtenidas en la Resonancia cardíaca.

Variable	Tipo	Medida
Extensión del Realce tardío	Cuantitativa	%
Ratio de Edema miocárdico	Cuantitativa	Sin medida

RESULTADOS.

Un total de 48 pacientes con el diagnóstico de MCDRD cumplieron los criterios y fueron incluidos en el estudio entre los meses de Junio de 2009 y Enero 2012.

1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES.

En la recogida de las variables basales en los dos grupos del estudio de casos y controles no se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

	Todos (N=48)	**Sin Remodelado (N=24)**	**Con remodelado (N=24)**	**P**
Edad	52,4±11,3	52,1±10,7	52,7±12,1	0,857
Sexo masculino	34 (70,8%)	17 (70,8%)	17 (70,8%)	1,000
HTA	10 (20,8%)	5 (20,8%)	5 (20,8%)	1,000
Dislipemia	6 (12,5%)	3 (12,5%)	3 (12,5%)	1,000
Tabaco	12 (25,0%)	6 (25,0%)	6 (25,0%)	1,000
DM	10 (20,8%)	5 (20,8%)	5 (20,8%)	1,000
Antec. Familiares	2 (4,2%)	1 (4,2%)	1 (4,2%)	1,000

Tabla 7. Variables basales de los pacientes con y sin remodelado.

Consideramos antecedentes familiares, los antecedentes de cardiopatía isquémica y muerte súbita, presentado dos pacientes antecedentes de cardiopatía isquémica precoz, uno en cada grupo estudiado.

La frecuencia cardíaca media de los todos pacientes fue 87,0±3.4, con un valor p de comparación de ambos grupos de 0.187, no siendo esta diferencia no significativa desde el punto de vista estadístico.

Las cifras de tensión arterial sistólicas y diastólicas de los pacientes fueron 122.5±69.8 y 69.8±6.35 siendo los valores p entre los grupos de 0.38 y 1 respectivamente por lo que son muy homogéneas en ambos grupos.

Existe un mayor número de pacientes varones en ambos grupos siendo similar la distribución en los dos.

El 100% de los pacientes recibió tratamiento óptimo para la insuficiencia cardíaca con un 100% de pacientes bajo IECA/ARA2 y Betabloqueantes.

El 90% de los pacientes recibió tratamiento con antagonista de la aldosterona, con un 75% de uso de eplerenona y un 25% de espironolactona.

En relación con las dosis utilizadas de los fármacos, utilizamos la dosis máxima tolerada por cada enfermo en el seguimiento. Concretamente, el 93% recibió la dosis máximas recomendada por los estudios para cara cada IECA/ARA2 y el 70% recibió las máxima dosis recomendada por los estudios para el carvedilol. En la toma de antagonistas de la aldosterona, alcanzamos la dosis máxima en el 10% de los pacientes. Estos porcentajes son muy similares en los grupos estudiados, no existiendo diferencias significativas entre los mismos.

2. PARÁMETROS RELACIONADOS CON EL ELECTROCARDIOGRAMA Y ECOCARDIOGRAMA BASAL.

	Todos	Sin remodelado	Con remodelado	P
		Electrocardiograma basal		
Anchura QRS (mseg)	92,3±8,9	96,5±10,2	88,1±4,5	0,001
		Ecocardiograma basal		
DTD (mm)	61,1±1,7	61,0±1,5	61,1±1,9	0,837
FEVI (%)	33,4±4,8	33,8±4,2	33,0±5,3	0,592
AI (mm)	39,2±3,2	39,9±2,8	38,4±3,4	0,113
Septo (mm)	8,4±0,8	8,4±0,8	8,4±0,8	1,000
Pared posterior (mm)	8,6±0,8	8,6±0,9	8,6±0,9	1,000
Insuf. Mitral				1,000
Grado II	30 (62,5%)	15 (62,5%)	15 (62,5%)	
Grado III	16 (33,3%)	8 (33,3%)	8 (33,3%)	
Grado IV	2 (4,2%)	1 (4,2%)	1 (4,2%)	
TAPSE (mm)	14,6±1,4	14,0±1,1	15,3±1,4	0,001
Onda E (m/seg)	2,0±0,2	2,0±0,2	2,0±0,2	1,000
TDE (mseg)	157,6±5,6	154,9±5,3	160,3±4,6	<0,001
Onda A (m/seg)	1,1±0,2	1,1±0,2	1,1±0,2	1,000
Ratio E/A	1,8±0,5	1,8±0,6	1,8±0,6	1,000
Onda E' (cm/seg)	7,5±1,7	5,9±0,5	9,1±0,5	<0,001
E/E'	27,8±7,2	33,8±4,9	21,8±2,7	<0,001
A'	8,1±0,6	7,9±0,5	8,2±0,6	0,063
Onda S' (cm/seg)	8,3±1,8	6,8±1,1	9,8±0,9	0,024
Onda S pulmonary (m/seg)	0,6±0,1	0,5±0,1	0,6±0,1	<0,001
Onda D pulmonary (m/seg)	0,8±0,1	0,8±0,1	0,8±0,1	0,305
Ratio S/D	0,7±0,1	0,7±0,1	0,8±0,1	<0,001
TDI VD (cm/seg)	12,6±1,7	12,6±1,7	12,6±1,7	1,000
PSAP (mmHg)	54,9±5,0	57,5±4,3	52,2±4,2	0,001

Tabla 8: Parámetros relacionadas con el electrocardiograma, ecocardiograma basal

En relación a las variables obtenidas del estudio electrocardiográfico y ecocardiográfico, podemos observar que ambos grupos son muy homogéneos en relación al DTD, la FEVI, el grosor de los espesores y la gradación cualitativa de la insuficiencia mitral al ingreso, pues no existen diferencias significativas entre ambos.

Ambos grupos presentaban unos valores muy similares en las ondas E y A del llenado mitral, encontrando diferencias significativas en el TDE, con un valor más próximo al límite bajo de la normalidad en el grupo con remodelado presente.

En los parámetros tisulares, existieron diferencias estadísticamente significativas en los grupos con/sin remodelado en la onda E´, en el ratio E/E´ por consiguiente y en la onda S´ del VI.

También existieron diferencias significativas en los valores del TAPSE, estimación de la PSAP, onda S en venas pulmonares y ratio D/D en venas pulmonares.

3. PARÁMETROS RELACIONADOS CON LA RESONANCIA Y EL LABORATORIO.

	Todos	**Sin remodelado**	**Con remodelado**	**P**
		Parámetros de Resonancia Magnética		
Extensión gadolinio (%)	4,1±3,4	7,2±1,8	1,0±0,5	<0,001
Ratio edema	1,6±0,3	1,5±0,3	1,7±0,3	0,162
		Parámetros analíticos basales		
BNP (pg/ml)	885,7±120,0	971,4±67,9	800,0±97,2	0,001
Troponina I (pg/ml)	1,8±0,4	1,8±0,5	1,8±0,5	1,000

Tabla 9: Parámetros de resonancia y laboratorio.

En el caso de los parámetros obtenidos del estudio de laboratorio y con resonancia magnética, existió relación significativa con la presencia de remodelado en la extensión de gadolinio y en el valor medio de BNP.

Ambos grupos presentaban niveles normales de hormonas tiroideas y de filtrado glomerular.

En ninguno de los pacientes apareció una serología positiva en forma de IgM o seroconversión para los virus cardiotropos productores de miocarditis. En el seguimiento, salieron del estudio 8 pacientes en los que se dio esta circunstancia.

4. GRÁFICOS DE DISTRIBUCIÓN Y MEDIDA DE ASOCIACIÓN PARA LAS VARIABLES BASALES SIGNIFICATIVAS.

A continuación mostramos los gráficos con las distribuciones de los pacientes para aquellas variables basales que resultaron significativas en su asociación con la presencia de remodelado, y los valores de las odds ratio con sus intervalos de confianza para el 95% de confianza.

- **QRS.**

  OR: 0,734 (IC95%: 0,613 a 0,881).

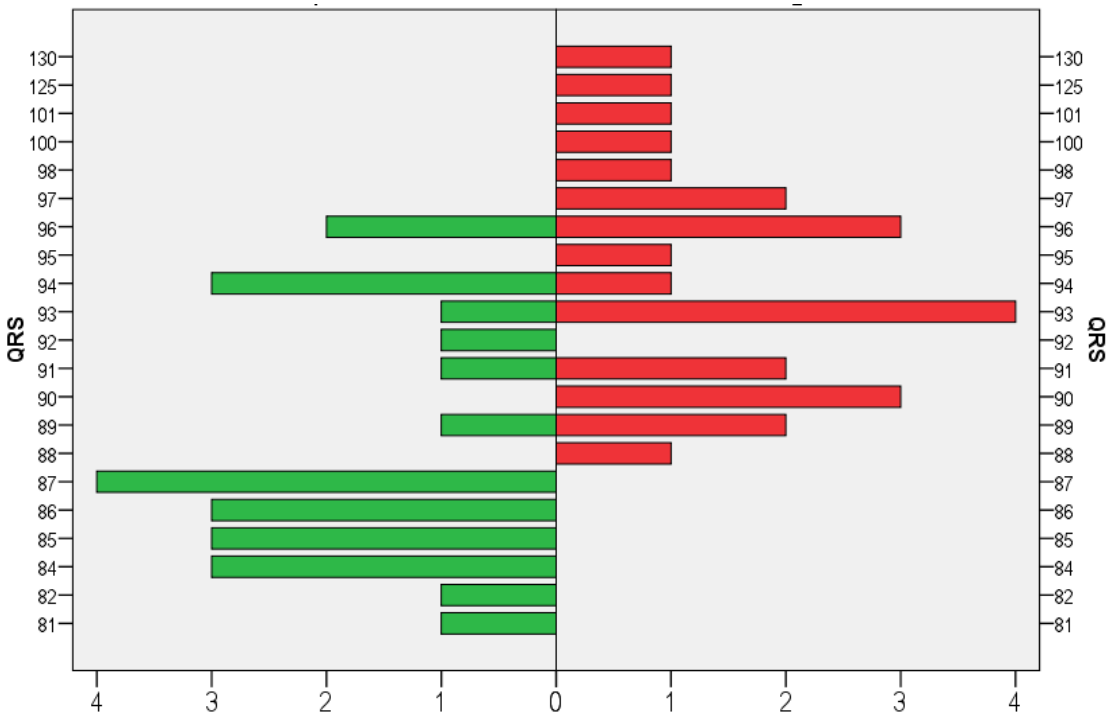

Figura 10: Distribución de los pacientes según el valor de QRS en los grupos con remodelado (verde) y sin remodelado (rojo)

- **TAPSE.**

OR: 2,245 (IC95%: 1,307 a 3,858).

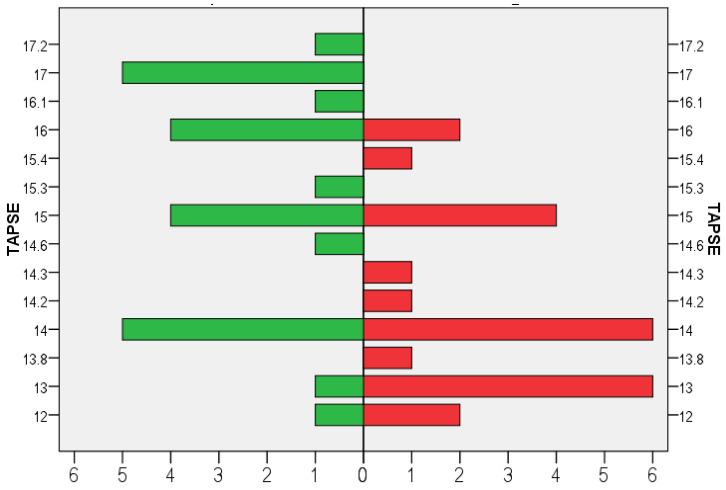

Figura 11: Distribución de los pacientes según el valor de TAPSE en los grupos con remodelado (verde) y sin remodelado (rojo)

- **TDE**

OR: 1,252 (IC95%: 1,085 a 1,446).

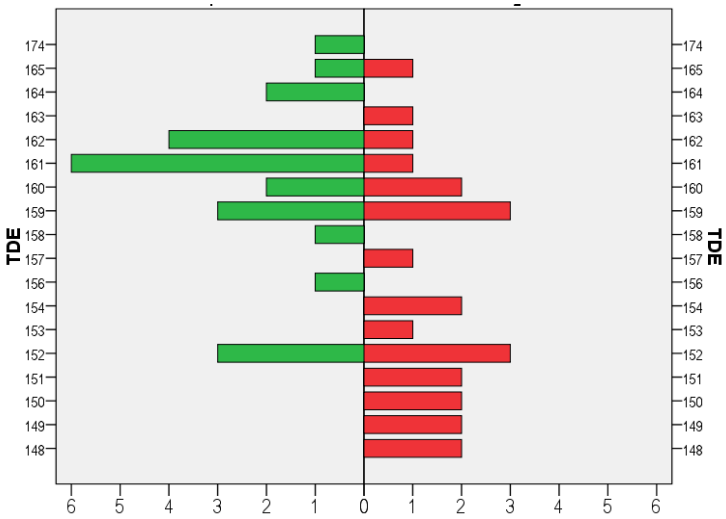

Figura 12: Distribución de los pacientes según el valor de TDE en los grupos con remodelado (verde) y sin remodelado (rojo)

- **Onda E'.**

OR 0,010 (IC 95%: 0,001 a 0,100)

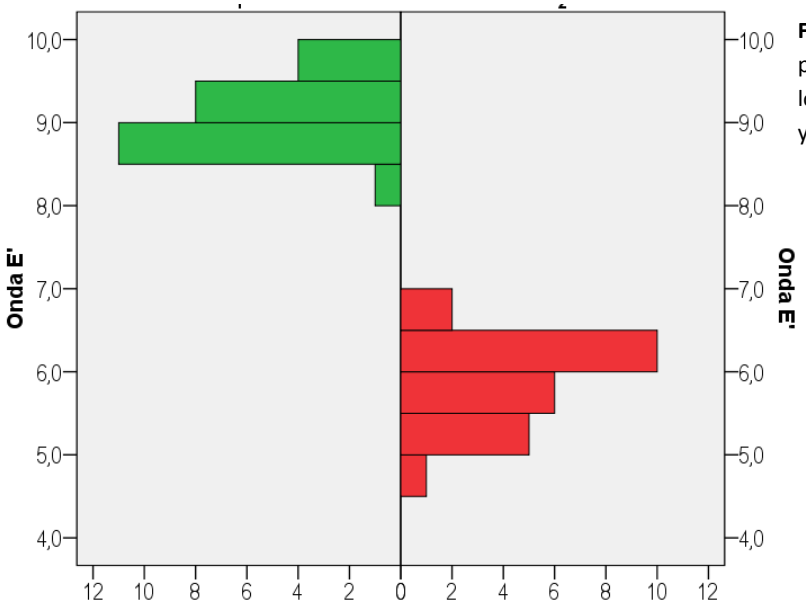

Figura 13: Distribución de los pacientes según el valor de E´ en los grupos con remodelado (verde) y sin remodelado (rojo)

- **Relación E/E´.**

OR 0,493 (IC 95%: 0,321 a 0,758)

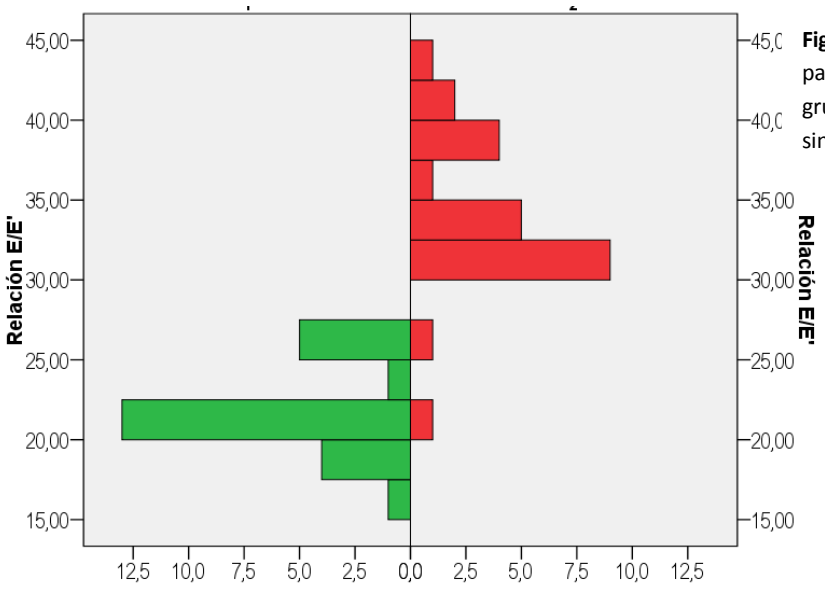

Figura 14: Distribución de los pacientes según la ratio E/E´ en los grupos con remodelado (verde) y sin remodelado (rojo)

- **Onda S´.**

OR 42,1 (IC 95%: 1,6 a 1092,5).

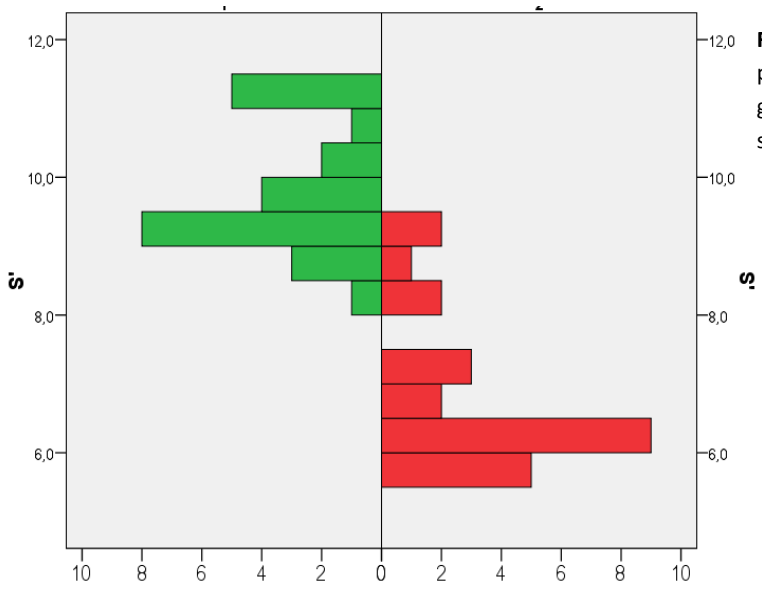

Figura 15: Distribución de los pacientes según la onda S´ en los grupos con remodelado (verde) y sin remodelado (rojo)

- **Onda S pulmonary.**

OR: 256 (IC 95%: 20.5-2348).

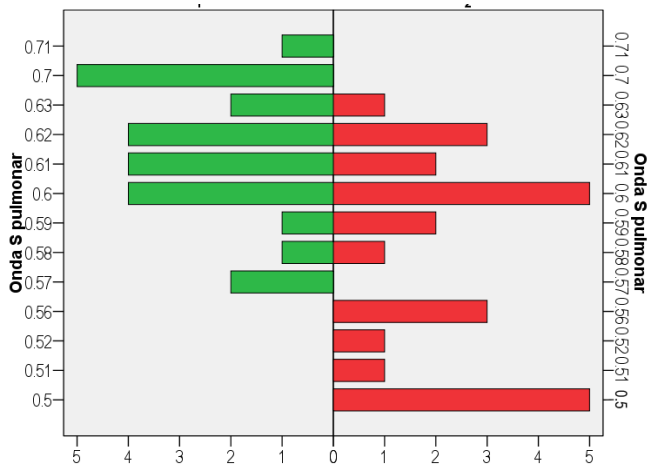

Figura 16: Distribución de los pacientes según la onda Sp en los grupos con remodelado (verde) y sin remodelado (rojo)

- **Ratio S/D pulmonary.**

OR 36.8 (IC 95%: 2.4-956.2).

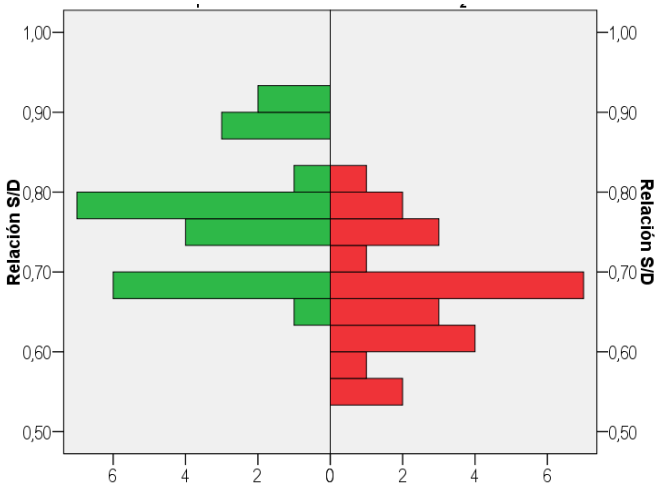

Figura 17: Distribución de los pacientes según la ratio S/D p en los grupos con remodelado (verde) y sin remodelado (rojo)

- **PSAP.**

OR: 0,764 (IC95%: 0,652 a 0,894)

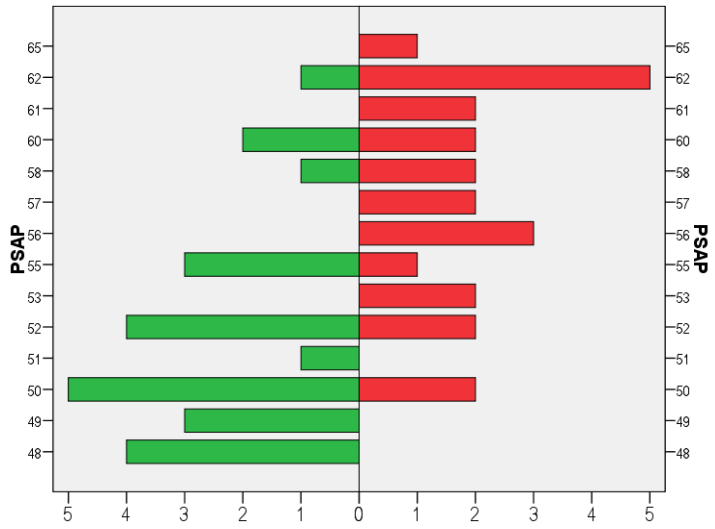

Figura 18: Distribución de los pacientes según la ratio PSAP en los grupos con remodelado (verde) y sin remodelado (rojo)

- **BNP.**

OR 0,963 (IC95%: 0,942 a 0,985).

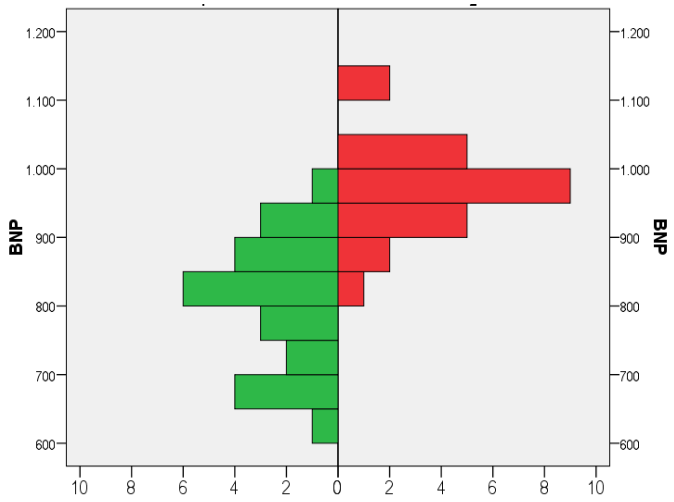

Figura 19: Distribución de los pacientes según el valor del BNP en los grupos con remodelado (verde) y sin remodelado (rojo)

- **EXTENSIÓN DEL GADOLINIO.**

OR: 0.001 (IC 95% : 0.00-0.01)

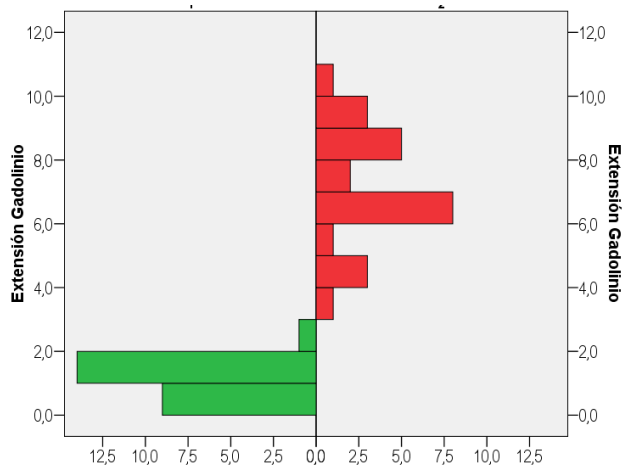

Figura 20: Distribución de los pacientes según la extensión del gadolinio en los grupos con remodelado (verde) y sin remodelado (rojo)

5. CAMBIOS EN LOS PARÁMETROS EN EL SEGUIMIENTO A 6 MESES.

En el seguimiento a los 6 meses, en la mayoría de las variables analizadas encontramos diferencias muy significativas desde el punto de vista estadístico. Sólo en los valores de la onda A obtenida por doppler no aparecieron estas diferencias.

	Todos	Sin remodelado	Con remodelado	P
Parámetros ecocardiográficos a los 6 meses				
DTD (mm)	59,0±2,3	60,6±1,1	57,5±1,9	<0,001
FEVI (%)	38,0±5,9	33,7±4,2	42,3±3,8	<0,001
TAPSE (mm)	15,1±1,7	14,0±1,1	16,3±1,3	<0,001
Onda E (m/seg)	1,4±0,4	1,7±0,1	1,0±0,1	<0,001
TDE (mseg)	172,2±17,1	157,3±3,8	187,0±11,0	<0,001
Onda A (m/seg)	1,1±0,2	1,1±0,2	1,2±0,2	0,584
Ratio E/A	1,3±0,4	1,6±0,4	0,9±0,1	<0,001
Onda E' (cm/seg)	7,9±2,1	5,9±0,5	9,9±0,9	<0,001
E/E'	20,1±9,9	29,5±3,7	10,7±1,5	<0,001
A'	8,1±0,6	7,9±0,5	8,3±0,6	0,013
Onda S' (cm/seg)	8,6±2,1	6,8±1,1	10,3±1,0	<0,001
Onda S pulmonary (m/seg)	0,7±0,1	0,6±0,0	0,7±0,1	<0,001
Onda D pulmonary (m/seg)	0,8±0,1	0,8±0,0	0,7±0,1	<0,001
Ratio S/D	0,8±0,1	0,7±0,1	1,0±0,0	<0,001
TDI VD (cm/seg)	12,8±2,3	12,1±2,9	13,5±1,3	0,040
PSAP (mmHg)	44,7±7,6	57,5±4,3	31,8±3,7	<0,001
Parámetros bioquímicos a los 6 meses				
BNP (pg/ml)	506,2±326,0	821,1±75,0	191,3±67,4	<0,001

Tabla 10: Variables ecocardiográficas y bioquímicas a los 6 meses.

6. CAMBIOS EN LOS PARÁMETROS EN EL SEGUIMIENTO A 12 MESES.

En el seguimiento a los 12 meses, volvimos a encontrarnos en la mayoría de las variables analizadas encontramos diferencias muy significativas desde el punto de vista estadístico. Las variables referentes a la estimación del llenado mitral (onda E, A y TDE) fueron similares en ambos grupos.

	Todos	Sin remodelado	Con remodelado	P
Ecocardiograma a los 12 meses				
DTD (mm)	57,1±4,0	60,6±1,3	53,6±2,3	<0,001
FEVI (%)	43,8±11,2	33,8±4,2	53,8±5,3	<0,001
TAPSE (mm)	15,4±2,0	14,0±1,1	16,9±1,5	<0,001
Onda E (m/seg)	0,8±0,1	0,8±0,1	0,8±0,1	1,000
TDE (mseg)	203,5±15,4	203,5±15,5	203,5±15,5	1,000
Onda A (m/seg)	1,0±0,1	1,0±0,1	1,0±0,1	1,000
Ratio E/A	0,8±0,1	0,8±0,1	0,8±0,1	1,000
Onda E' (cm/seg)	8,4±2,8	5,9±0,5	11,0±1,3	<0,001
E/E'	11,1±3,8	14,5±2,3	7,7±1,0	<0,001
A'	8,2±0,6	7,9±0,5	8,5±0,6	0,001
Onda S' (cm/seg)	9,0±2,5	6,8±1,1	11,1±1,3	<0,001
Onda S pulmonary (m/seg)	0,7±0,1	0,7±0,1	0,8±0,1	<0,001
Onda D pulmonary (m/seg)	0,8±0,1	0,8±0,1	0,7±0,1	<0,001
Ratio S/D	1,0±0,2	0,8±0,1	1,1±0,1	<0,001
TDI VD (cm/seg)	13,6±2,0	12,6±1,7	14,6±1,8	<0,001
PSAP (mmHg)	36,8±13,4	48,5±8,3	25,2±3,4	<0,001
Parámetros de Resonancia Magnética a los 12 meses				
Extensión gadolinio (%)	4,1±3,4	7,2±1,8	1,0±0,4	<0,001
Ratio edema	1,1±0,1	1,0±0,1	1,1±0,1	0,001
Parámetros analíticos a los 12 meses				
BNP (pg/ml)	161,4±132,2	282,8±64,7	40,1±28,8	<0,001
Troponina I (pg/ml)	0,3±0,4	0,6±0,3	0,0±0,0	<0,001

Tabla 11: Parámetros relacionadas con el ecocardiograma, resonancia magnética y bioquímicos a los 12 meses.

Con respecto al valor basal, para las variables FEVi, DTD, TAPSE, onda E, onda E´, ratio E/E´, Extensión de Gadolinio, BNP y Tp I_{us}, se produjo una reducción significativa del mismo en los pacientes que presentaron remodelado en el seguimiento a 12 meses, presentando su asociación en el modelo de regresión logística binaria.

Este cambio lo podemos ver más claramente en los siguientes gráficos en los que mostramos los valores medios con sus intervalos de confianza al 95% en las visitas realizadas en el seguimiento (basal, 6 meses y 12 meses):

- **FEVi.**

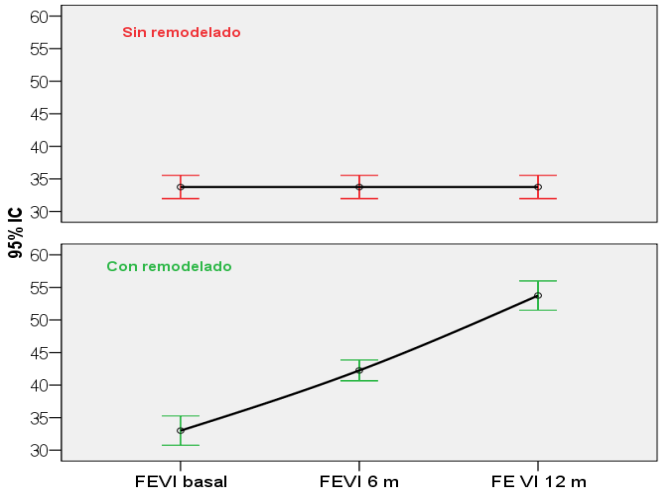

Figura 21: Cambio en la FEVi durante los seguimiento en pacientes con/sin remodelado

- **DTD.**

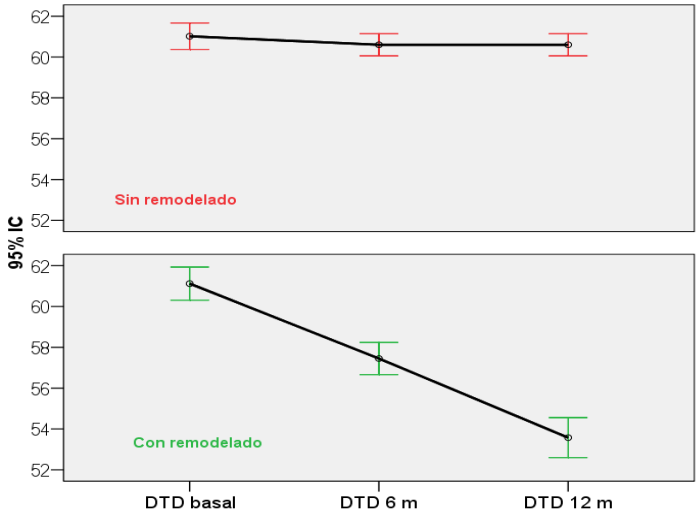

Figura 22: Cambio en el DTD durante los seguimiento en pacientes con/sin remodelado

- **TAPSE**

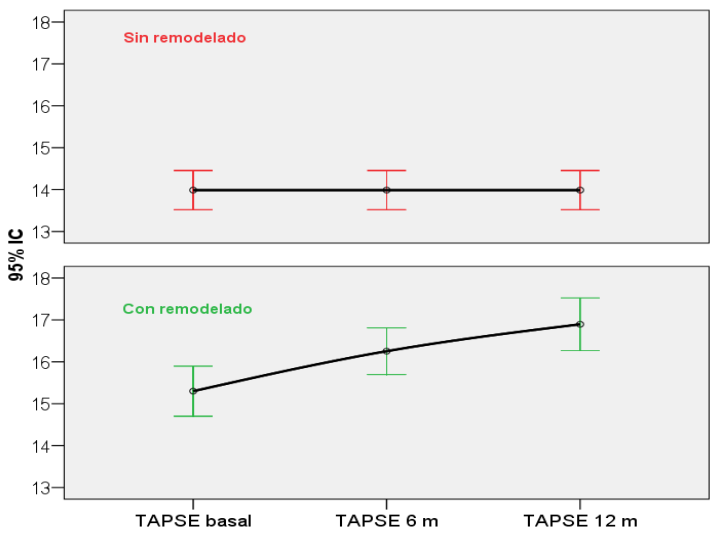

Figura 23: Cambio en el TAPSE durante los seguimiento en pacientes con/sin remodelado

- **Onda E**

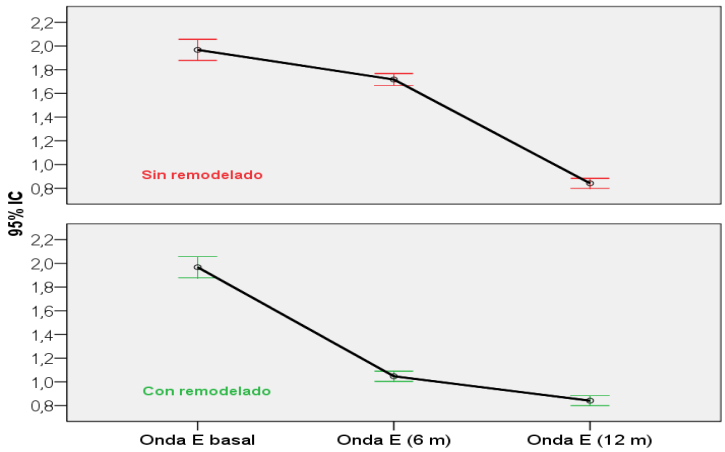

Figura 24: Cambio la onda E durante los seguimiento en pacientes con/sin remodelado

- **Onda E´.**

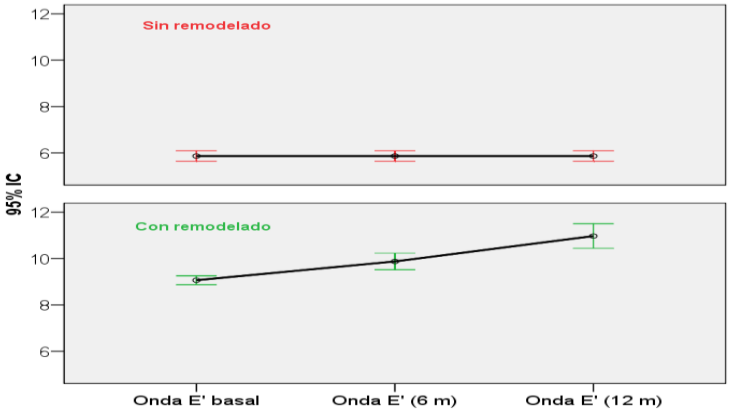

Figura 25: Cambio la onda E´ durante los seguimiento en pacientes con/sin remodelado

- **Ratio E/E´.**

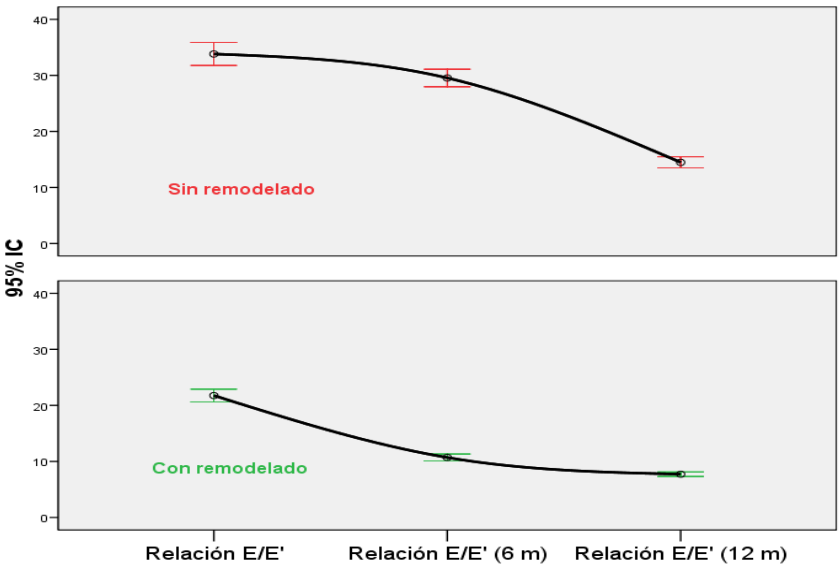

Figura 26: Cambio en el ratio E/E´ durante los seguimiento en pacientes con/sin remodelado

- **BNP.**

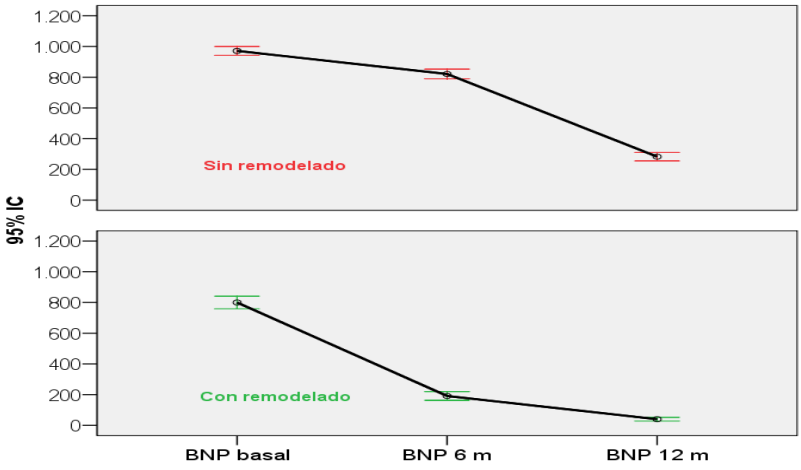

Figura 27: Cambio en el valor del BNP en los seguimiento en pacientes con/sin remodelado

- **Tp $I_{us.}$**

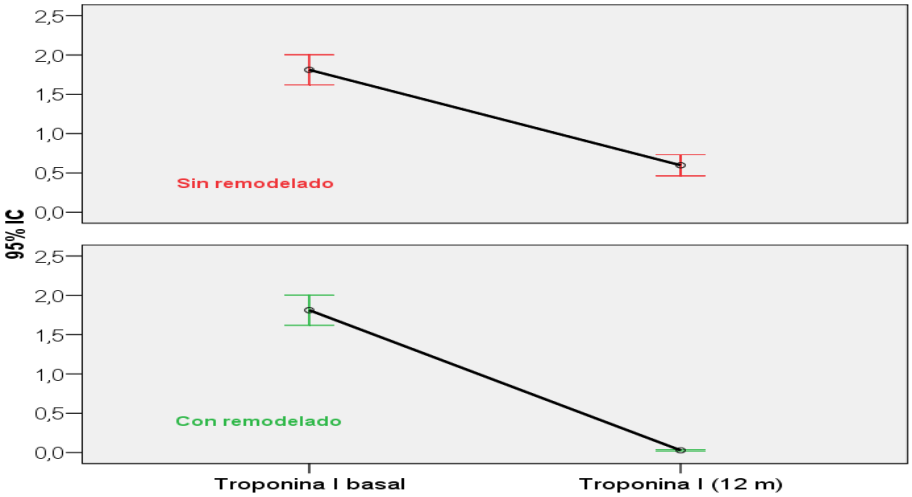

Figura 28: Cambio en el valor de Tp $_{Ius}$ en los seguimiento en pacientes con/sin remodelado

- **Extensión de gadolinio.**

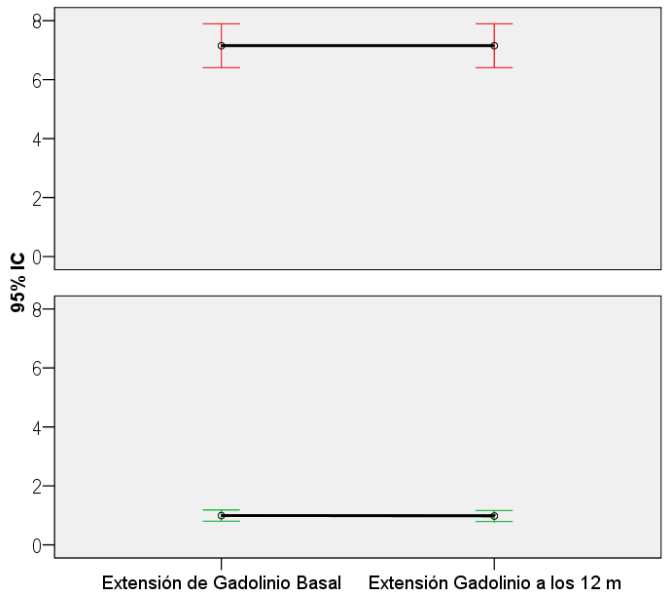

Figura 29: Cambio en la extensión de gadolinio en los seguimiento en pacientes con/sin remodelado

6. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

En el análisis multivariante, sólo se asoció de forma independiente la extensión de gadolinio con la presencia del remodelado.

En este gráfico podemos ver los valores de FEVi en función de la extensión de gadolinio a los 12 meses, según exista o no remodelado:

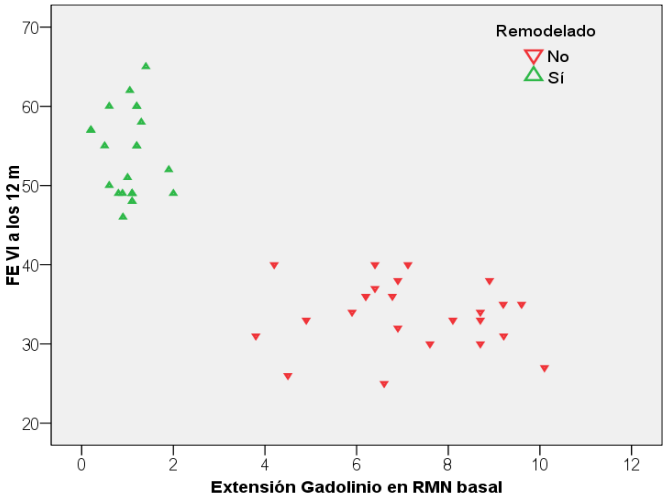

Figura 30: valores de FEVI a los 12m en relación con la extensión de gadolino en los grupos con/sin remodelado.

Análisis RCO de la extensión de gadolinio en RMN basal en la predicción del remodelado:

- AUC: 0,76 (IC95%: 0,61 a 0,87).
- Punto de corte óptimo: 0,5 (Se: 100%; Sp: 51,1%; VPN: 100%; VPP: 4,2%).

El BNP puede resultar útil para la predicción del No Remodelado, como nos muestra la siguiente curva ROC:

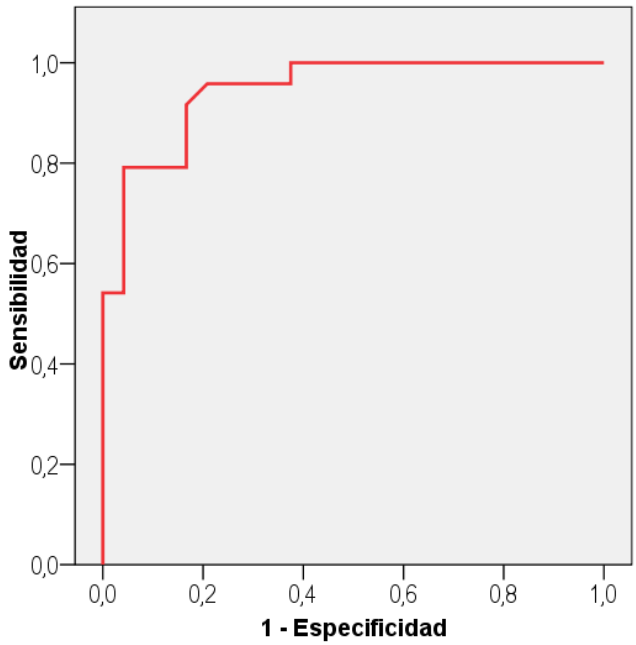

Figura 31: Curva ROC del BNP en la predicción del no remodelado

Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite superior	Límite inferior
,945	,030	,000	,887	1,004

DISCUSIÓN.

La MCD es una enfermedad heterogénea con diversas etiologías como origen y, aunque el pronóstico ha mejorado en las últimas décadas con la introducción de los avances terapéuticos, sigue siendo pobre [91].

Disponemos de muchas novedades terapéuticas en forma de moléculas nuevas para los tratamientos diarios, pero también dispositivos que han ayudado a disminuir la incidencia de muerte súbita de estos pacientes como son el DAI, y en los casos más complejos el CRT-D [91]. Pero no debemos olvidar que todos estos avances tienen un peso económico importante en el presupuesto sanitario.

De ahí la importancia de poder contar con parámetros accesibles que nos permitan, al principio del diagnóstico, poder predecir una buena respuesta al tratamiento y una mejoría en la función ventricular, hecho que no sólo nos permitiría un ahorro a nivel económico al poder prescindir de los dispositivos mencionados, sino también una información que, al trasmitirla al paciente, le podría proporcionar seguridad y tranquilidad, mejorando el cumplimiento terapéutico.

Estos parámetros por el contrario, también nos mostraría aquellos enfermos en los que iba a resultar difícil la recuperación, pudiendo ser más agresivos en nuestras aptitudes terapéuticas, y anticiparnos al posible desarrollo de complicaciones fatales que aparecen en el seguimiento de los enfermos.

El estudio de Kubanet [91] ha sido el primer estudio de RIVI comparando con la presencia de realce tardío, BNP seriados y el uso de biopsia endomiocárdica, siendo en este sentido superior a otros mencionados [92,93] en las variables incluidas. En nuestro caso, nuestra mayor diferencia es que incluimos estos parámetros, junto con una amplia variedad de parámetros ecocardiográficos que muestran la importancia de nuestro estudio. Si bien, Kubanet et al [91] incluyen la biopsia endomiocárdica, comentar en este punto que los criterios Dallas no han demostrado jugar ningún papel en la predicción del RIVI [95].

El concepto de remodelado inverso fue descrito por primera vez en 1985 [94] pero refiriéndose a pacientes con miocarditis activa, hecho diferenciador con nuestro estudio, pues dicha etiología se consideró como un criterio de exclusión. En un estudio de 1994 encontró el RIVI en un 27% en pacientes que habían sido sometido a trasplante cardíaco en la era pre betabloqueantes [94]. En los estudios más recientes de Kubaneck [91] y Giorgio Masci [92] encontraron un 45% y un 38% de pacientes con RIVI, teniendo unos criterios de inclusión y

exclusión similares a nuestro estudio, pero con la diferencia de que nosotros no podemos establecer una incidencia de RIVI pues se trata de un estudio de casos y controles en el que queremos comparar variables que se asocien en casos incidentes con el RIVI. A nuestro favor comentar que nuestras poblaciones son homogéneas por completo en las características basales, lo cual nos otorga fuerza en los resultados que obtenemos. En los estudios más importantes en este sentido [91,92], a pesar de no existir diferencias significativas entre los grupos, no son grupos exactamente iguales como los nuestros.

El tratamiento farmacológico ha aumentado la incidencia de RIVI en la población general [96,97] y en pacientes con MCDRT [98]. A favor de nuestro estudio recalcar los altos porcentajes de dosis máximas recomendadas por las guías para IECA/ARA2 y betabloqueantes, junto con el alto porcentaje de pacientes con antagonistas de la aldosterona en forma en su mayoría de eplerenona. Concretamente podemos ver un 90% y un 84% respectivamente en los estudios mencionados de uso de betabloqueante y un 55% y 90% respectivamente de pacientes con la dosis máxima de IECA/ARA [91, 92]. Esta diferencia es aun más impactante en el uso de antagonista de aldosterona, pues en los estudios mencionados es la espironolactona la más representada en un 80% y 45% respectivamente. Esta diferencia en el tipo y porcentaje de utilización en fármacos de conocida actividad antifibrótica [61] puede explicar hechos importantes como son el mantenimiento en los valores de la extensión de gadolinio en el seguimiento tanto en los casos como en los controles, a diferencia con los estudios mencionados.

Aunque el tamaño muestral es reducido (48 pacientes), los tamaños encontrados en la bibliografía son similares al nuestro [91,92]. La serie de Jin-Oh Choi fue más numerosa, pues se incluyeron 253 pacientes [93], y se trata de un estudio retrospectivo, como el nuestro, encontrando el RIVI en un 38% de pacientes. En esta serie encontramos un 89%, 70% y 59% de uso de betabloqueantes, IECA/ARA y espironolactona [93], sin mención de porcentaje de dosis máximas. Estos porcentajes se encuentran lejos de los conseguidos en nuestro estudio, sobre todo en lo que a uso de antagonistas de la aldosterona se refiere, y apoya la importancia de conseguir el tratamiento óptimo de los pacientes con MCD.

En los estudios más recientes publicados en la búsqueda de RIVI [91, 92, 93], encontramos diversos parámetros que se han relacionado con la aparición de RIVI en el seguimiento de los pacientes con MCD, pudiendo destacar entre ellos, la presencia de realce y la modificación en los valores de BNP [91, 92, 93], siendo sólo el ratio E/E´ el único representado en la ecocardiografía

[91]. Este punto es principalmente relevante en nuestro estudio, pues incluimos un gran número de variables obtenidas en un estudio ecocardiográfico estándar.

Dentro de los parámetros ecocardiográficos, destacar los obtenidos por el doppler tisular, como son la onda E´ y S del VI. Su determinación resulta simple desde el punto de vista técnico siendo habitual su obtención, pero su utilidad puede ir más allá de la mera estimación de la función diastólica.

Estos parámetros son independientes de las condiciones de carga, de ahí que se mantenga su asociación con el remodelado inverso en todo el seguimiento realizado a los pacientes en el estudio. A pesar de no resultar significativos en el análisis multivariante, hecho que pude ser explicado por lo reducido de nuestra muestra, su asociación con el RIVI en el modelo de regresión logística binaria nos apoya su uso a la hora de predecir el RIVI.

Otros parámetros habituales obtenidos por el doppler pulsado para la determinación de la función diastólica del paciente tales como las ondas E, A, ratio E/A y el TDE, están relacionados de forma individual, pero pierden su capacidad predictora al introducirlos en el análisis multivariante al igual que los anteriores, si bien la gran diferencia con los parámetros tisulares es su dependencia de las condiciones de carga, y por tanto su mejoría puede estar explicada por la utilización de un tratamiento óptimo con unas dosis cercanas a las objetivo de las guías, y este hecho es claramente diferenciador con los demás estudios donde sólo vemos la mención al ratio E/E´ como mero representante de la ecocardiografía [91], parámetro que depende de las condiciones de carga y por tanto del tratamiento que reciba el paciente.

Cabe mencionar también en este punto el TDE, pues es un parámetro que, aunque depende de la carga, si la función diastólica del miocito es más o menos adecuada, puede acercarse a niveles normales de la población aunque exista disfunción del VI tal y como encontramos en nuestros resultados.

El uso de la resonancia cardíaca en pacientes con MCD resulta un pilar fundamental para el diagnóstico síndrómico y etiológico [53], y por otro, puede tener implicación en el pronóstico de los pacientes en el seguimiento de estos pacientes.

Tenemos dos estudios que han evaluado el uso de la resonancia y su capacidad para predecir mejoría en la FEVi en pacientes con MCDRD [91, 99].

Leon DP et all [99], en su estudio definieron la mejoría en la FEVi sólo con un aumento de la misma mayor del 5% en el seguimiento a 5 meses, hecho claramente diferente con nuestra definición de RIVI *(el **remodelado inverso*** lo definimos como un aumento absoluto en la FEVi ≥ 10% a un valor final de FEVi ≥45%, acompañado por una disminución en el DTDVi ≥ 10% con respecto al valor inicial en el estudio ecocardiográfico realizado a los 12 meses), asociado a la no inclusión de la miocarditis, la valoración del edema en la secuencia potenciada en T2 o la no inclusión de de la taquimiocardiopatía como criterio de exclusión. Kubanet el all por su parte[91], sí presenta unos criterios más similares a los nuestros en cuanto a la resonancia, por lo que con nuestros datos podemos apoyar claramente el uso de la resonancia, y en particular, la extensión de gadolinio en las secuencias de realce tardío como pilar fundamental en el proceso diagnóstico y pronóstico de la MCD.

La razón radica en que el gadolinio no es más que un marcador de fibrosis, siendo lógico pensar que a mayor fibrosis presente al inicio del estudio, más difícil será la recuperación de la FEVi, teniendo además valor en respuesta al tratamiento [100].

La gran diferencia a favor de nuestro estudio es que encontramos una menor extensión de gadolinio al inicio del estudio y un no aumento o disminución de la misma en la evaluación a los 12 meses, a diferencia con otros estudios consultados [91, 92, 93]. Y en este punto volvemos a recalcar la importancia de las dosis conseguidas en nuestro estudio en los tratamiento recomendados para la disfunción VI que nos pueden explicar estos hallazgos.

La fibrosis también nos explica la asociación de la menor anchura del QRS con el RIVI. En nuestro estudio podemos observar que incluso los QRS son algo más estrechos (93.2ms) que en otros estudios donde se incluye esta variable (106 y 120ms en el total de los pacientes incluidos en los estudio de Kubaneck [91] y Giorgio Masci [92]). Este dato apoya la relación de la fibrosis con el ensanchamiento del QRS, pues la extensión de gadolinio en la secuencia de realce tardío que encontramos en nuestro estudio es algo menor que en los mencionados, hecho que se puede traducir en que nuestros pacientes en el momento de la resonancia cardíaca presentan menor daño quizás por el tiempo de espera para realizar la prueba que en nuestro caso estuvo en 4-5 días desde el día de ingreso, tiempo en el que los pacientes ya estaban con tratamiento óptimo. Este dato no es mencionado en otros estudios.

La reducción en el ratio del edema se asocia a la presencia de remodelado inverso en el seguimiento. Este punto puede explicarse porque exista un grupo de miocarditis no diagnosticadas generadoras del cuadro clínico como ya es observado en otras series [91]. Si bien

no realizamos la técnica "gold standard" para descartar esta entidad (la biopsia endomiocárdica), la rentabilidad de esta técnica no es muy alta pues depende de que sea realizada en manos expertas y se extraigan muestras de tejido en las que se observen los criterios anatomopatológicos de Dallas [54]. Aun así la reducción que nosotros encontramos en nuestro estudio es menor que la del estudio referido, por lo que a pesar de no utilizar el "gold standard", el protocolo es adecuado a la hora de excluir los enfermos con miocarditis.

En cuanto a los parámetros bioquímicos, la asociación del valor del BNP seriado con el RIVI la encontramos en otros estudios [91,93]. Concretamente, un valor de un BNP basal muy elevado nos informa de una importante elevación en las presiones telediastólicas, y este hecho es uno de los puntos que se ha relacionado con el no desarrollo de RIVI tal y como hemos podido comprobar anteriormente.

Pero a favor de nuestro estudio, mencionar la introducción del valor de Tp I_{us} en la inclusión y en el seguimiento a los 12 meses como marcador de RIVI, y de la apoptosis de los miocardiocitos, pues nuestro nivel de Tp I_{us} a los 12 meses es significativamente menor en los pacientes con RIVI, al no existir mionecrosis [86, 88]. Y en este punto volvemos a ver la importancia de los porcentajes obtenidos en los tratamientos en nuestro estudio, pues el RIVI es un proceso evolutivo detectado por la existencia de realce tardío y que ocurre como resultado de la no pérdida de miocardiocitos por las vías de la necrosis, apoptosis, vías de las células autofágicas y la modificación de la matriz extracelular influenciado todo esto por la predisposición genética, la isquemia, el aumento del estrés parietal y la estimulación del sistema Ren Ang Aldost [101].

Para terminar, las guías nos muestran claramente el momento del implante de los dispositivos, pero la fuerza de nuestro estudio radica en que si se cumplen nuestros criterios relacionados con el RIVI, podríamos espaciar su implante en una ventana de tiempo que nos permitiera demostrar RIVI y por tanto ahorrarnos el implante, con el consiguiente impacto beneficioso desde el punto de vista económico al sistema sanitario. Pero también es posible verlo en sentido contrario, pues en los pacientes que no cumplieran los criterios que hemos visto asociados al RIVI, podríamos indicar un implante más tempranamente, medida que también resulta coste efectiva en el seguimiento.

Por supuesto necesitaremos en el futuro estudios prospectivos enfocados en este sentido para poder asegurar científicamente lo expresado.

CONCLUSIONES.

1. La Resonancia cardíaca es fundamental en el protocolo de estudio de pacientes con MD, con especial atención a la extensión del realce tardío, pues como hemos podido comprobar en nuestro estudio a diferencia de otros publicados, una menor extensión del mismo, y, sobre todo, un no aumento del mismo durante el seguimiento, son fundamentales a la hora de conseguir el RIVI en los pacientes con MCDRD.

2. Es fundamental utilizar desde el principio el tratamiento óptimo en los pacientes con MCD y disfunción del VI, y a las dosis máximas establecidas en las guías, prestando especial atención al uso de eplerenona, pues como mostramos en nuestro estudio, siendo este punto una de las diferencias más importantes con otros publicados, conseguir unos altos porcentajes de dosis máximas en el tratamiento óptimo en los pacientes con MCDRD que presenten determinantes asociados al RIVI, contribuye positivamente en su desarrollo.

3. Debemos prestar especial atención a la determinación de la función diastólica, siendo cuidadosos en la obtención de los parámetros tisulares en el estudio ecocardiográfico, pues nuestro estudio es pionero en este sentido y mostramos como los pacientes con MCDRD que desarrollarán RIVI en el seguimiento, presentan mejores valores en la onda E, onda E´, ratio E/E´, ondas S y D pulmonares y su ratio, onda S del VI, mejor TDE y menos valor de PSAP al momento del diagnóstico.

4. Una buena monitorización de los parámetros ecocardiográficos es útil en la toma de decisiones terapéuticas en los pacientes con MCDRD, pues al igual que en el punto anterior, comprobamos que los pacientes con MCDRD que desarrollan RIVI en el seguimiento, mejoran en los valores de las ondas referidas en el punto anterior, siendo el único estudio con este espectro amplio de parámetros ecocardiográficos al ingreso y en el seguimiento.

5. El descenso del valor del BNP como respuesta al tratamiento, junto con la existencia de un valor excesivamente alto al inicio, son útiles en nuestro objetivo de establecer un pronóstico favorable de la enfermedad, pues es una característica que como mostramos la presentan los pacientes con MCDRD que desarrollan RIVI en el seguimiento.

6. La presencia de marcadores de RIVI al inicio del diagnóstico de la MCD puede evitar el uso de dispositivos específicos para la disfunción VI, con el consiguiente ahorro para el sistema sanitario, pues, a pesar de que las ventanas de su implante están establecidas por las guías, como hemos podido comprobar en el estudio, esperar en esta técnica en los pacientes con determinantes asociados a RIVI, puede llegar a ser la medida más correcta.

7. La existencia de los diferentes parámetros que hemos mostrados asociados al RIVI, debe hacer que seamos agresivos en el tratamiento farmacológico, informando al paciente con MCDRD de esta posibilidad, para la búsqueda común de un mejor pronóstico asociado a la mejoría de la FEVi que define al RIVI, siendo nuestro estudio pionero en la variedad de parámetros estudiados.

LIMITACIONES.

Las principales limitaciones vienen dadas por:

1. El tamaño muestral reducido, que no nos ha permitido obtener un mayor número de variables asociadas al remodelado en el análisis multivariante, si bien por las características del estudio resulta difícil encontrar pacientes seleccionables.

2. Estudio de casos y controles que no nos ha permitido calcular la incidencia de RIVI en nuestra muestra.

3. La no posibilidad de controlar variables de confusión aunque se trata de grupos homogéneos y bien emparejados por las variables basales.

4. La no realización de biopsia endomiocárdica para descartar la miocarditis, si bien no fueron incluidos los pacientes con criterios serológicos o de resonancia típicos de miocarditis, parámetros que han sido adecuados en su fin en comparación con otros estudios.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Elliott P. *Cardiomyopathy. Diagnosis and management of dilated cardiomyopathy.* Heart 2000; 84(1):106-112.

2. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P et al. *Classification of the cardiomyopathies: a*

position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J 2008; 29(2):270-276.

3. Monserrat L, Hermida M, Bouzas B, Mosquera I, Mahon N, Peteiro J et al. *[Familial dilated cardiomyopathy in patients transplanted for idiopathic dilated cardiomyopathy].* Rev Esp Cardiol 2002; 55(7):725-732.

4. Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ, Schwartz K, Charron P, Rocco C et al. *Guidelines for the study of familial dilatedcardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on FamilialDilated Cardiomyopathy.* Eur Heart J 1999; 20(2):93-102.

5. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P et al. *Genetic counselling and testing in cardiomyopathies:a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and PericardialDiseases.* Eur Heart J 2010; 31(22):2715-2726.

6. Mahon NG, Murphy RT, MacRae CA, Caforio AL, Elliott PM, McKenna WJ. *Echocardiographic evaluation in asymptomaticrelatives of patients with dilated cardiomyopathy reveals preclinical disease.* Ann Intern Med 2005; %19;143(2):108-115.

7. Matsumura Y, Elliott PM, Mahon NG, Virdee MS, Doi Y, McKenna WJ. *Familial dilated cardiomyopathy: assessment of left ventricular systolic and diastolic function using Doppler tissue imaging in asymptomatic relatives with left ventricular enlargement.* Heart 2006; 92(3):405-406.

8. Gimeno JR, Lacunza J, Garcia-Alberola A, Cerdan MC, Oliva MJ, Garcia-Molina E et al. *Penetrance and risk profile in inherited cardiac diseases studied in a dedicated screening clinic.* Am J Cardiol 2009; 104(3):406-410.

9. Taylor MR, Carniel E, Mestroni L. *Cardiomyopathy, familial dilated.* Orphanet J Rare Dis 2006; 1:27.:27.

10. Jefferies JL, Towbin JA. *Dilated cardiomyopathy.* Lancet 2010; 375(9716):752-762.

11. Monserrat L, Hermida-Prieto M, Castro-Beiras A. *Avances en miocardiopatía dilatada idiopática: del genotipo alfenotipo clínico.* Rev Esp Cardiol 2007; Supl(7):2F-13F.

12. Arbustini E, Diegoli M, Fasani R, Grasso M, Morbini P, Banchieri N et al. *Mitochondrial DNA mutations and mitochondrialabnormalities in dilated cardiomyopathy.* Am J Pathol 1998; 153(5):1501-1510.

13. Arbustini E, Diegoli M, Morbini P, Dal Bello B, Banchieri N, Pilotto A et al. P*revalence and characteristics of dystrophindefects in adult male patients with dilated cardiomyopathy.* J Am Coll Cardiol 2000; 35(7):1760-1768.

14. Mestroni L, Rocco C, Gregori D, Sinagra G, Di Lenarda A, Miocic S et al. *Familial dilated cardiomyopathy: evidence forgenetic and phenotypic heterogeneity. Heart Muscle Disease Study Group.* J Am Coll Cardiol 1999; 34(1):181-190.

15. Taylor MR, Fain PR, Sinagra G, Robinson ML, Robertson AD, Carniel E et al. *Natural history of dilated cardiomyopathydue to lamin A/C gene mutations.* J Am Coll Cardiol 2003; 41(5):771-780.

16. Fernandez X, Dumont CA, Monserrat L, Hermida-Prieto M, Castro-Beiras A. *Sudden death in a patient with lamin A/C gene mutation and near normal left ventricular systolic function.* Int J Cardiol 2008; 126(1):136-137.

17. Sebillon P, Bouchier C, Bidot LD, Bonne G, Ahamed K, Charron P et al. *Expanding the phenotype of LMNA mutationsin dilated cardiomyopathy and functional consequences of these mutations.* J Med Genet 2003; 40(8):560-567.

18. Kamisago M, Sharma SD, DePalma SR, Solomon S, Sharma P, McDonough B et al. *Mutations in sarcomere proteingenes as a cause of dilated cardiomyopathy.* N Engl J Med 2000; 343(23):1688-1696.

19. Mogensen J, Murphy RT, Shaw T, Bahl A, Redwood C, Watkins H et al. *Severe disease expression of cardiac troponinC and T mutations in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy.* J Am Coll Cardiol 2004; 44(10):2033-2040.

20. Castro BA, Monserrat L, Hermida M. *[Familial dilated cardiomyopathy: current status and clinical benefits of basicresearch].* Rev Esp Cardiol 2003; 56 Suppl 1:7-12.:7-12.

21. Norgett EE, Hatsell SJ, Carvajal-Huerta L, Cabezas JC, Common J, Purkis PE et al. *Recessive mutation in desmoplakindisrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma.*Hum Mol Genet 2000; 9(18):2761-2766.

22. Quarta G, Muir A, Pantazis A, Syrris P, Gehmlich K, Garcia-Pavia P et al. *Familial evaluation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: impact of genetics and revised task force criteria.* Circulation 2011; 123(23):2701- 2709.

23. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Pantazis A, Quarta G, McKenna WJ, Chambers JC. *Mutational heterogeneity, modifier genes, and environmental influences contribute to phenotypic diversity of arrhythmogenic cardiomyopathy.* Circ Cardiovasc Genet 2010; 3(4):323-330.

24. Sen-Chowdhry S, Prasad SK, Syrris P, Wage R, Ward D, Merrifield R et al. *Cardiovascular magnetic resonance inarrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy revisited: comparison with task force criteria and genotype.* J Am Coll Cardiol 2006; 48(10):2132-2140.

25. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, Hughes SE, Merrifield R, Ward D et al. *Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity.* J Am Coll Cardiol 2008; 52(25):2175-2187.

26. Norman M, Simpson M, Mogensen J, Shaw A, Hughes S, Syrris P et al. *Novel mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy.* Circulation 2005; 112(5):636-642.

27. Vatta M, Mohapatra B, Jimenez S, Sanchez X, Faulkner G, Perles Z et al. *Mutations in Cypher/ZASP in patients withdilated cardiomyopathy and left ventricular non-compaction.* J Am Coll Cardiol 2003; 42(11):2014-2027.

28. Zaragoza MV, Arbustini E, Narula J. *Noncompaction of the left ventricle: primary cardiomyopathy with an elusivegenetic etiology.* Curr Opin Pediatr 2007; 19(6):619-627.

29. Marziliano N, Mannarino S, Nespoli L, Diegoli M, Pasotti M, Malattia C et al. *Barth syndrome associated with compoundhemizygosity and heterozygosity of the TAZ and LDB3 genes.* Am J Med Genet A 2007; 143A(9):907-915.

30. Barth PG, Valianpour F, Bowen VM, Lam J, Duran M, Vaz FM et al. *X-linked cardioskeletal myopathy and neutropenia(Barth syndrome): an update.* Am J Med Genet A 2004; 126A(4):349-354.

31. Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. *Genetics of right ventricular cardiomyopathy.* J Cardiovasc Electrophysiol 2005; 16(8):927-935.

32. Bowles NE, Kearney DL, Ni J, Perez-Atayde AR, Kline MW, Bricker JT et al. *The detection of viral genomes by polymerasechain reaction in the myocardium of pediatric patients with advanced HIV disease.* J Am Coll Cardiol 1999; 34(3):857-865.

33. Bowles NE, Bowles KR, Towbin JA. *Viral genomic detection and outcome in myocarditis.* Heart Fail Clin 2005; 1(3):407-417.

34. Bestetti RB, Muccillo G. *Clinical course of Chagas' heart disease: a comparison with dilated cardiomyopathy.* Int J Cardiol 1997; 60(2):187-193.

35. Afonso L, Mohammad T, Thatai D. *Crack whips the heart: a review of the cardiovascular toxicity of cocaine.* Am J Cardiol 2007; 100(6):1040-1043.

36. Lucena J, Blanco M, Jurado C, Rico A, Salguero M, Vazquez R et al. *Cocaine-related sudden death: a prospective investigation in south-west Spain.* Eur Heart J 2010; 31(3):318-329.

37. Klatsky AL. *Alcohol and cardiovascular diseases.* Expert Rev Cardiovasc Ther 2009; 7(5):499-506.

38. Wallace KB. *Adriamycin-induced interference with cardiac mitochondrial calcium homeostasis.* Cardiovasc Toxicol 2007; 7(2):101-107.

39. Leb recht D, Walker UA . *Role of mtDNA lesions in anthracycline cardiotoxicity.* Cardiovasc Toxicol 2007; 7(2):108-113.

40. Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K, Drexler H. *Peripartum cardiomyopathy: recent insights in its pathophysiology.* Trends Cardiovasc Med 2008; 18(5):173-179.

41. Reimold SC, Rutherford JD. *Peripartum cardiomyopathy.* N Engl J Med 2001; 344(21):1629-1630.

42. Dubrey SW, Falk RH. *Diagnosis and management of cardiac sarcoidosis.* Prog Cardiovasc Dis 2010; 52(4):336-346.

43. Smedema JP, Snoep G, van Kroonenburgh MP, van Geuns RJ, Cheriex EC, Gorgels AP et al. *The additional value of gadolinium-enhanced MRI to standard assessment for cardiac involvement in patients with pulmonary sarcoidosis.*Chest 2005; 128(3):1629-1637.

44. Smedema JP, Snoep G, van Kroonenburgh MP , van Geuns RJ, Dassen WR, Gorgels AP et al. *Cardiac involvement inpatients with pulmonary sarcoidosis assessed at two university medical centers in the Netherlands.* Chest 2005; 128(1):30-35.

45. Murphy RT, Thaman R, Blanes JG, Ward D, Sevdalis E, Papra E et al. *Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular non-compaction.* Eur Heart J 2005; 26(2):187-192.

46. Oechslin E, Jenni R. *Left ventricular non-compaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity?* Eur Heart J 2011; 32(12):1446-1456.

47. McCrohon JA, Moon JC, Prasad SK, McKenna WJ, Lorenz CH, Coats AJ et al. *Differentiation of heart failure relatedto dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance.*Circulation 2003; 108(1):54-59.

48. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, Meinhardt G, Athanasiadis A, Vogelsberg H et al. *Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology.* Circulation 2004; 109(10):1250-1258.

49. De Cobelli F, Pieroni M, Esposito A, Chimenti C, Belloni E, Mellone R et al. *Delayed gadolinium-enhanced cardiacmagnetic resonance in patients with chronic myocarditis presenting with heart failure or recurrent arrhythmias.* J Am Coll Cardiol 2006; 47(8):1649-1654.

50. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, Moon JC, Perugini E, Harding I et al. *Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis.* Circulation 2005; 111(2):186-193.

51. Perugini E, Rapezzi C, Piva T, Leone O, Bacchi-Reggiani L, Riva L et al. *Non-invasive evaluation of the myocardial substrateof cardiac amyloidosis by gadolinium cardiac magnetic resonance.* Heart 2006; 92(3):343-349.

52. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH et al. *Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload.* Eur Heart J 2001; 22(23):2171-2179.

53. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, Smith G, Burman ED, Khan M et al. *Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy.* J Am Coll Cardiol 2006; 48(10):1977-1985.

54. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U et al. *The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the AmericanCollege of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America andthe Heart Failure Association of the European Society of Cardiology.* Eur Heart J 2007; 28(24):3076-3093.

55. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R et al. *Amiodarone or an implantable cardioverterdefibrillator for congestive heart failure.* N Engl J Med 2005; %20;352(3):225-237.

56. Grimm W, Christ M, Bach J, Muller HH, Maisch B. *Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy:*

results of the Marburg Cardiomyopathy Study. Circulation 2003; 108(23):2883-2891.

57. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Ward D, Asimaki A, Sevdalis E, McKenna WJ. *Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy provides novel insights into patterns of diseaseexpression.* Circulation 2007; 115(13):1710-1720.

58. Weisz SH, Limongelli G, Pacileo G, Calabro P, Russo MG, Calabro R et al. *Left ventricular non compaction in children.*Congenit Heart Dis 2010; 5(5):384-397.

59. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A et al. *The effect of spironolactone on morbidity and mortalityin patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators.* N Engl J Med 1999; 341(10):709-717.

60. Pitt B, Williams G, Remme W, Martinez F, Lopez-Sendon J, Zannad F et al. *The EPHESUS trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute*

myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. Cardiovasc Drugs Ther 2001; 15(1):79-87.

61. Faiez Zannad, M.D., Ph.D., John J.V. McMurray, M.D., Henry Krum, M.B., Ph.D., Dirk J. van Veldhuisen, M.D., Ph.D., Karl Swedberg, M.D., Ph.D., Harry Shi, M.S., John Vincent, M.B., Ph.D., Stuart J. Pocock, Ph.D., and Bertram Pitt, M.D., for the EMPHASIS-HF Study Group*. *Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptom.* N Engl J Med 2011; 64:11-21.

62. Cohn JN, Goldman JM. *Establishing a new option for target-organ protection: rationale for ARB plus ACE inhibitor combination therapy.* Am J Hypertens 2008; 21(3):248-256.

63. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM et al. *Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group.* Circulation 1999; 100(23):2312-2318.

64. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM et al. *The effect of carvedilol on morbidity*

and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. N Engl J Med 1996; 334(21):1349-1355.

65. Cleland JG, Charlesworth A, Lubsen J, Swedberg K, Remme WJ, Erhardt L et al. *A comparison of the effects of carvediloland metoprolol on well-being, morbidity, and mortality (the «patient journey») in patients with heart failure:a report from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET).* J Am Coll Cardiol 2006; 47(8):1603-1611.

66. Patrianakos AP, Parthenakis FI, Mavrakis HE, Diakakis GF, Chlouverakis GI, Vardas PE. *Comparative efficacy of nebivololversus carvedilol on left ventricular function and exercise capacity in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy.A 12-month study.* Am Heart J 2005; 150(5):985.

67. Packer M, Gheorghiade M, Young JB, Costantini PJ, Adams KF, Cody RJ et al. *Withdrawal of digoxin from patients withchronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study.* N Engl J Med 1993; 329(1):1-7.

68. Sirajuddin RA, Miller AB, Geraci SA. *Anticoagulation in patients with dilated cardiomyopathy and sinus rhythm: acritical literature review.* J Card Fail 2002; 8(1):48-53.

69. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R. *Randomised trial of low-dose amiodarone insevere congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA).*Lancet 1994; %20;344(8921):493-498.

70. Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier AR et al. *Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapyusing left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay.* J Am Coll Cardiol 2003; 42(12):2109-2116.

71. De Marco T, Wolfel E, Feldman AM, Lowes B, Higginbotham MB, Ghali JK et al. *Impact of cardiac resynchronizationtherapy on exercise performance, functional capacity, and quality of life in systolic heart failure with QRS prolongation:COMPANION trial sub-study.* J Card Fail 2008; 14(1):9-18.

72. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B et al. *Combined cardiac resynchronization*

and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. JAMA 2003; 289(20):2685-2694.

73. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L et al. *The effect of cardiac resynchronizationon morbidity and mortality in heart failure.* N Engl J Med 2005; 352(15):1539-1549.

74. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L et al. *Longer-term effects of cardiac*

resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trialextension phase]. Eur Heart J 2006; 27(16):1928-1932.

75. Potapov EV, Loforte A, Weng Y, Jurmann M, Pasic M, Drews T et al. *Experience with over 1000 implanted ventricular assist devices.* J Card Surg 2008; 23(3):185-194.

76. Grothues F, Smith GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, et al. *Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional*

echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. Am J Cardiol. 2002 Jul 1;90(1):29-34.

77. Lotz J, Meier C, Leppert A, Galanski M. *Cardiovascular flow measurement with phase-contrast MR imaging: basic facts and implementation*. Radiographics. 2002 May-Jun;22(3):651-

78. Levine GN, Gomes AS, Arai AE, Bluemke DA, Flamm SD, Kanal E, et al. *Safety of magnetic resonance imaging in patients with cardiovascular devices: an American Heart Association scientific statement from the Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology, and the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: endorsed by the American College of Cardiology Foundation, the North American Society for Cardiac Imaging, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance.* Circulation. 2007 Dec 11;116(24):2878-91.

79. Marco Francone. *Role of Cardiac Magnetic Resonance in the Evaluation of Dilated Cardiomyopathy: Diagnostic Contribution and Prognostic Significance.* ISRN Radiology Vol 2014.

80. Manuel de Imagen en Cardiología.ISBN-13:978-84-86671-83-9.

81. Zile M., Brutsaert D.:*"New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I. Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function"* Circulation, 2002; 105: 1387-1393.

82. Brutsaert D.L., Sys S.U.:*"Relaxation and diastole of heart"* Physiol Rev, 1989; 69(4): 1228-315.

83. Gilbert J.C., GlantzS.A.: *"Determinants of left ventricular filling and of the diastolic pressures-volume relation"* Circ Res, 1989; 64 (5): 827-52.

84. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, et al. *B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wals stress with cronic heart failure: caomparison between systolic and diastolic heart failure.* JACC 2006;47:739-745.

85. Maisel A, Mueller C, Adams k Jr, et al. *State of art: using natriuretic peptide levels in clinical practice*. Eur j Heart Fail 2008;10:820-826.

86. Clerico A, Carlo Zucchelli G, Pilo A, et al. *Clinical relevane of biological variation: the lesson of brain natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP assay.* Clin Chem Lab Med 2006;44:360-371.

87. Heeschen C, Goldmann BU, Terres W, Hamm CW. *Cardiovascular risk and therapeutic benefit of coronary interventions for patients with unstable angina according to the troponin T status* Eur Heart J 2000;21:1159-66.

88. SanchisJ, Bardají A, Bosch X, Loma-Osorio P, Marín F, Sánchez PL, et al. Usefulness of high-sensitivity troponin T for the evaluation of patients with acute chest pain and no or minimal myocardial damage. Am Heart J. 2012;164:194- 200.

89. Dokainish H, Pillai M, Murphy SA, et al. *Prognostic implications of elevated troponin in patients with suspected acute coronary syndrome but no critical epicardial coronary disease: a TACTICS-TIMI-18 substudy.* J Am Coll Cardiol 2005;45:19-24.

90. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. *Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease.* Circulation 2002;106:2941-5.

91. Kubanet et Al. *Novel predictors of Reverse Remodeling in individual with recent onsetdilated Cardiomyopathy.* JACC, 2013; 61 (8): 54-63.

92. Pier Giorgio Masci, MD; Robert Schuurman, MD; Barison Andrea, MD; Andrea Ripoli, PhD; et al. *Myocardial Fibrosis as a Key Determinant of Left Ventricular Remodeling in idiopathic Dilated Cardiomyopathy. A Contrast-Enhanced Cardiovascular Magnetic Study.* Circ

Cardiovasc Imaging. 2013;6:790-7

93. Jin-Oh Choi, MD; Eun Young Kim, MD; Ga Yeon Lee, MD; Sang-Chol Lee, MD; Seung Woo Park, MD; Duk-Kyung Kim, MD; Jae K. Oh, MD; Eun-Seok Jeon, MD. *Predictors of Left Ventricular Reverse Remodeling and Subsequent Outcome in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy.* Circ J 2013; 77: 462 – 469

94. Dec GW, Palacios IF, Fallon JT, et al. *Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies*. N Engl J Med 1985;312: 885–90.

95. Steimle AE, Stevenson LW, Fonorov GC, et all. *Prediction of improvement in recent-on set cardiomyopathy referral in heart transplantation.* JACC 1994; 233:533-9.

96. Binkley PF, Lesinki A, Ferguson JP, et al. *Recovery of normal ventricular function in patientys with cardiomyopathy: predictors of an increasingly prevalent clinical events.* Amm Heart J 2008;155:69-75.

97. Wicox JE, Fonarov GC, et al. *Factors associated with improvement in ejection fraction in clinical practice among patients with heart failure: finding from IMPROVE-HF.* Am Heart J;2012: 163:49-55.

98. Mc Manamara DM, Starling RC, Cooper LT, et al. *Clinical and demographic predictor of outcome in recent-on set dilatet cardiomyopathy.* JACC 2011; 58:1112-8.

99. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, et al. *Cradiovascular magnetic resonance, fibrosis and prognosis in dilated cardiomyopathy.* JACC 2003; 48: 977-985.

100. Bello D, Hnab DJ, Farab G, et al . *Gadolinium in patients with recent onset failure undergoing BBlocking therapy.* Circ 2003;108: 194-53.

101. Mann DL. *Machanism and models in heart failure.* Circ 1999; 100:999-1081.