

Remodelación Ventricular Postinfarto de Miocardio: Conceptos e Implicaciones Clínicas

Leonardo A. M. Zornoff, Sergio A. R. Paiva, Daniella R. Duarte, Joel Spadaro

Faculdade de Medicina de Botucatu, SP -Brasil

Tras infarto agudo de miocardio, el proceso de remodelación se caracteriza, clínicamente, por aumento de la cavidad ventricular. En la fase aguda, la dilatación ventricular es consecuencia del proceso de expansión del infarto, mientras que la dilatación cavitaria tardía es consecuencia del proceso de hipertrofia excéntrica.

La remodelación ventricular desempeña un rol fundamental en la fisiopatología de la disfunción del ventrículo, tras infarto. Al reaccionar a la determinada agresión, las alteraciones genéticas, estructurales y bioquímicas de ese proceso resultarán en deterioración de la capacidad funcional del corazón, a largo plazo, y consecuente apareamiento de las señales y síntomas de insuficiencia cardíaca y/o muerte súbita. Los mecanismos propuestos para explicar el apareamiento de la disfunción ventricular son complejos, pero se destacan los que siguen a continuación: cambios en el tránsito de calcio; alteraciones de la vía beta-adrenérgica; alteraciones de las proteínas contráctiles; aumento de la muerte celular; acumulación de colágeno; alteraciones de las metaloproteasas; aumento del estrés oxidativo; déficit energético; alteraciones de las proteínas del citoesqueleto, de la membrana y de la matriz; y alteraciones de la geometría ventricular. Adicionalmente, la remodelación está asociada a mayor prevalencia de ruptura cardíaca, arritmias y formación de aneurismas, tras infarto.

La remodelación, por lo tanto, está asociada a peor pronóstico postinfarto. De ese modo, el entendimiento de ese proceso es crítico, pues la evolución de la remodelación se puede cambiar por medio de diversas intervenciones terapéuticas.

Histórico

El término remodelación, remodelamiento o remodelaje, se utilizó por primera vez con relación a isquemia miocárdica, en 1982, por Hockman y Buckey, en discusión sobre la reemplazo del tejido necrótico infartado por tejido cicatricial¹. En 1985, Janice Pfeffer fue la primera investigadora a utilizar el término remodelación en el contexto actual. En el modelo de

Palabras clave

Remodelación ventricular, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, disfunción ventricular.

Correspondencia: Leonardo Antônio Mamede Zornoff •
 Faculdade de Medicina de Botucatu / Departamento de Clínica Médica
 - Distrito de Rubião Jr, s/n, Botucatu, SP - Brasil
 E-mail: lzornoff@cardiol.br, lzornoff@fmb.unesp.br
 Artículo enviado el 14/08/2007; revisado enviado el 14/01/2008;
 aceptado el 26/02/2008.

infarto experimental en ratas, se utilizó la remodelación para caracterizar el aumento del tamaño de la cavidad ventricular izquierda². En los años siguientes, se utilizó dicha palabra, de modo esporádico, en artículos sobre alteraciones morfológicas tras infarto agudo de miocardio (IAM). En 1990, Pfeffer y Braunwald³ publicaron revisión sobre la remodelación tras IAM, y se acuñó la expresión para caracterizarse alteraciones morfológicas tras infarto, característicamente el aumento del tamaño de la cavidad ventricular. En ese artículo, los autores enfatizaban que el proceso de remodelación resultaba en disfunción ventricular³. En los años siguientes, el término remodelación se aplicó ampliamente, abarcando una gran variedad de situaciones clínicas. En 2000, tuvo lugar un foro internacional que ha definido la remodelación como variaciones moleculares, celulares y intersticiales cardíacas, que se manifestarían clínicamente por alteraciones en el tamaño, masa, geometría y función del corazón, en respuesta a determinada agresión (Fig. 1)^{4,5}.

Caracterización de la remodelación post-IAM

Simultáneamente a la necrosis de las miofibrillas, hay la desintegración del colágeno interfibrilar. La pérdida de ese tejido de sustentación convierte la región en más propensa a distensión y, consecuentemente, más susceptible a deformaciones. De esa manera, puede ocurrir el deslizamiento muscular en áreas necróticas, con realineamiento de los

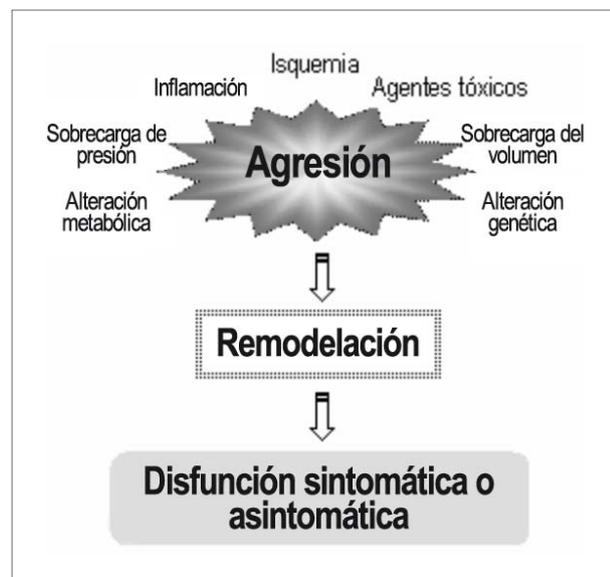


Figura 1 - Historia natural de la remodelación ventricular.

miocitos en la pared infartada. Como consecuencia, resulta el afilamiento de la región alcanzada y la dilatación de la cavidad. Esa dilatación ventricular aguda, caracterizada por adelgazamiento y distensión de la pared infartada, se denomina expansión del infarto^{1,6}.

Crónicamente, se debe tomar en consideración que, en corazones normales, tanto la tensión sistólica como la diastólica son máximas en la región medial del ventrículo, de valor intermedio en la base y mínima en el ápice. Ya en corazones infartados, consecuentemente a la expansión, el ventrículo pierde su forma elíptica normal, asumiendo una configuración esférica. En ese nuevo formato, hay un aumento importante de la tensión parietal en el ápice, de modo que dicha tensión se iguala a los valores de la región medial, aunque aquí también ocurra un aumento de sus valores. Además de esa redistribución de fuerzas, se verifica un aumento significativamente mayor de la tensión parietal en la diástole que en comparación a la sístole. Se cree que el aumento de ese estrés estimularía la replicación de los sarcómeros, de preferencia en serie. Comúnmente, en razón de la interacción de esos factores, la relación rayo de la cavidad/espesor de la pared aumenta, caracterizándose la hipertrofia ventricular del tipo excéntrica^{3,4,7}. Así, esa dilatación ventricular crónica, secundaria a la hipertrofia excéntrica, sería una adaptación que permitiera el mantenimiento de la función ventricular, en contraposición al aumento del estrés parietal (Fig. 2).

De esa manera, tras infarto agudo de miocardio, el proceso de remodelación se caracteriza, clínicamente, por aumento de la cavidad ventricular. En la fase aguda, la dilatación ventricular

es consecuencia del proceso de expansión del infarto, mientras que la dilatación cavitaria tardía es consecuencia del proceso de hipertrofia excéntrica.

Consecuencias de la remodelación

En la fase aguda del IAM, en consecuencia del afilamiento y crecimiento de la pared infartada, prevalece el concepto de que la referida expansión predispone al apareamiento de ruptura ventricular, así como representa el sustrato anatómico para la posterior formación de aneurismas³.

Con relación a los aspectos funcionales, debemos tomar en consideración que tras IAM, en consecuencia de la pérdida de tejido muscular, es común el descenso del volumen eyectado, con aumento del volumen sistólico final y diastólico final del VI. Ese proceso resulta en aumento de la tensión diastólica (precarga) y dilatación ventricular. Por la acción del mecanismo de Frank-Starling, la contractilidad tiende a restaurarse, restableciendo, en una fase inicial, las presiones de llenado ventricular.

Crónicamente, sin embargo, el proceso de remodelación ventricular desempeña un rol fundamental en la fisiopatología de la disfunción ventricular. Al reaccionar a la determinada injuria, las alteraciones genéticas, estructurales y bioquímicas de ese proceso resultarán en deterioración de la capacidad funcional del corazón, a largo plazo, y consecuente apareamiento de las señales de insuficiencia cardíaca y/o muerte súbita^{3-5,7}.

Pese a la prevalencia del concepto de que la remodelación ventricular resulta en deterioración progresiva de la función ventricular, los mecanismos responsables por ese fenómeno no están todavía completamente aclarados. Independientemente del estímulo, una de las características más destacadas de la remodelación es la modificación del estándar de expresión de diversas proteínas, con el aumento o la reexpresión de genes del período fetal. Las causas y las posibles ventajas o desventajas de ese comportamiento no están todavía suficientemente aclaradas. Se acepta, no obstante, que la expresión genética fetal sea tanto un marcador como pueda estar relacionada a los mecanismos propiamente implicados en la progresión del proceso de remodelación, hasta el apareamiento de la disfunción ventricular^{5,8}.

Se discutirán a continuación algunos de los potenciales factores implicados en la deterioración progresiva de la función ventricular, en el corazón remodelado.

Tránsito de calcio

El tránsito de calcio por el retículo sarcoplasmático es un proceso activo, complejo, que implica la participación de varios componentes. Por ejemplo, sistemas de membrana e intracelulares de calcio (canales tipo-L, rianodina, calsequestrina) regulan la cantidad de calcio ofertado a las proteínas contráctiles durante el proceso de contracción. Del mismo modo, la activación de la calmodulina quinasa y la fosforilación de la fosfolamban estimulan enzimas (SR-Ca⁺⁺-ATPase ó SERCA-2) responsables de la mayor captación de calcio por el retículo sarcoplasmático, promoviendo mejora de la relajación⁹.

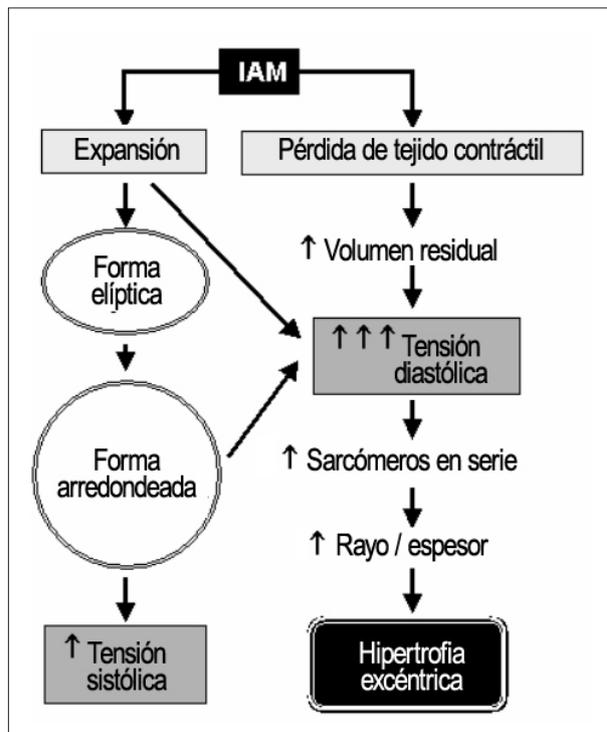


Figura 2 - Remodelación del ventrículo izquierdo en la fase crónica.

En situaciones de remodelación y disfunción ventricular, existen evidencias de diversas alteraciones en el tránsito de calcio, como modificaciones de los canales-L, receptores de rianodina, disminución de la actividad de la casequinasa y calmodulina quinasa, reducción en la fosforilación de la fosfolamban y reducción en la actividad de la SERCA-2⁹.

Alteraciones de la vía beta-adrenérgica

Se denomina vía beta-adrenérgica¹⁰ la interacción de las catecolaminas con su receptor, seguida de la conversión del estímulo extracelular en respuesta intracelular. El estímulo extracelular opera sobre los receptores β_1 y β_2 que, mediado por proteína reguladora (proteína G) interacciona con el efector, activando o inhibiendo la producción de 3'5'adenosín monofosfato cíclico (AMPc) y de quinasa. La actividad de la adenilciclase es modulada por dos proteínas G: las Gs, con capacidad de estimular la activación de adenilciclase y la Gi, que es capaz de inhibir esa activación. La activación de la proteína Gs y del complejo AMPc/quinasa promueve aumento del calcio citosólico, resultando en efecto inotrópico positivo.

En condiciones patológicas en que ocurre remodelación, se identificaron diversas alteraciones en la vía beta-adrenérgica: disminución de la concentración de receptores β_1 , aumento de la concentración de receptores β_2 , disminución de los niveles de proteína Gs, aumento de los niveles de proteína Gi y reducción de la actividad de la adenilciclase. Por lo tanto, como ejemplo de lo que ocurre con el tránsito de calcio, la vía beta-adrenérgica probablemente desempeña un rol crítico en la deterioración de la función cardíaca en el corazón remodelado¹⁰.

Alteración de las proteínas contráctiles

El proceso de remodelación ventricular está caracterizado por alteraciones en la miosina, la principal proteína contráctil, compuesta de una dupla de cadenas pesadas (α y β) y dos de cadenas ligeras. Dependiendo de la composición de las cadenas, podemos identificar tres isoenzimas (V1, V2 y V3) en el miocardio de diferentes especies. Esas isoenzimas poseen las mismas duplas de cadenas ligeras, variando solamente con relación a la composición de las cadenas pesadas ($\alpha\alpha$ en las V1, $\alpha\beta$ en las V2 y $\beta\beta$ en las V3). La capacidad ATPásica de la miosina depende de sitios activos localizados en las cadenas pesadas, y la fracción α posee mayor capacidad ATPásica. Por lo tanto, la composición de las isoenzimas determina la capacidad contráctil del miocito. Durante la remodelación, además de haber predominio de la forma fetal de las cadenas leves de la miosina, usualmente ocurre aumento de la isoforma V3, seguido de disminución de la isoforma V1⁸.

Muerte celular

Podemos identificar tres mecanismos de muerte del miocito: apoptosis, o muerte celular programada, autofagia y necrosis. La participación de los tres diferentes mecanismos de muerte celular en la deterioración de la función cardíaca ha sido estudiada en diversos modelos¹¹. Sin embargo, la exacta participación o contribución de los diferentes mecanismos de muerte celular, en el proceso de remodelación y disfunción ventricular, es todavía

controvertida. A despecho de ese hecho, se acepta que la pérdida progresiva de miocitos esté presente en varios modelos de remodelación ventricular y puede participar de la deterioración de la función, tras el IAM¹².

Fibrosis

Los miocitos representan sólo el 30% del número total de células miocárdicas. Hay una compleja y organizada red de colágeno que circunda e interconecta todas esas estructuras. Las fibras de colágeno encontradas en el intersticio son predominantemente de los tipos I e III (el 95% del colágeno total). Las principales funciones de esa red son: regular la apoptosis; resistir a deformaciones patológicas; mantener el alineamiento de las estructuras y regular la distensibilidad cardíaca y la transmisión de fuerza durante el acortamiento de la fibra cardíaca. El tejido colágeno, por lo tanto, es un importante modulador tanto de la función cardíaca diastólica como de la función sistólica¹³.

Existe amplia documentación de que, tras IAM, hay la acumulación de colágeno (fibrosis) en las áreas remotas al infarto. Bajo esa condición, la fibrosis está asociada a la deterioración de la función ventricular¹³.

Alteraciones de las metaloproteasas

Usualmente, las fibras colágenas se yuxtaponen firmemente, con fuertes enlaces químicos y son resistentes a la degradación causada por la mayoría de las proteasas. Algunas enzimas, con todo, tienen actividad colagenolítica, y entre ellas se destacan las metaloproteasas. Esas enzimas se encuentran en formas inactivas (proenzima latente), pudiendo activarse por una serie de estímulos: mecánicos, isquémicos, angiotensina II, endotelina 1, catecolaminas, factor de necrosis tumoral, interleucina 1, entre otros¹⁴.

La quiebra de la red de colágeno interfibrilar puede provocar innumerables consecuencias, tanto en la arquitectura como en la función ventricular. Por ejemplo, en ratas con infarto agudo de miocardio, al aumento de la actividad de las metaloproteasas se siguió la dilatación ventricular progresiva. De igual manera, la inhibición farmacológica de las metaloproteasas, en animales con IAM, atenuó el proceso de remodelación, con consecuente preservación funcional^{15,16}. Los datos disponibles, por lo tanto, sugieren una participación importante de las metaloproteasas en la remodelación y disfunción ventricular secundaria al IAM.

Aumento del estrés oxidativo

Ya está bien documentado que el IAM resulta en aumento de estrés oxidativo. Son varias las procedencias de las especies reactivas de oxígeno, y entre ellas se destacan: los transportadores de electrones mitocondriales, el sistema NADPH oxidasa, la actividad de la ciclooxigenasa, el citocromo P450, glucosa oxidasa, xantina oxidasa, lipoxigenasa y degradación de las catecolaminas¹⁷. Las especies reactivas activarían diversas señales celulares que, en la fase aguda, participarían del proceso inflamatorio y de la cicatrización de la región infartada. Crónicamente, sin embargo, el estrés oxidativo induciría a la remodelación por resultar en

disfunción mitocondrial, activación de las metaloproteasas, fibrosis, hipertrofia y muerte celular¹⁸⁻²⁰.

Déficit energético

Otro factor potencialmente responsable por la alteración de la función cardiaca en el corazón remodelado es el déficit energético, que resulta del desequilibrio entre oferta y consumo de oxígeno. En condiciones normales, los ácidos grasos libres (AGL) son el principal sustrato energético del corazón, con participación variando del 60% al 90%. Por medio del proceso de β -oxidación, metabolitos de los AGL participan en la producción de ATP en los transportadores de electrones en la mitocondria. Tras la producción, se almacena la energía producida y se la transporta en la forma de fosfocreatina. Ya se identificaron diversas alteraciones del metabolismo energético en la remodelación, que se manifiestan con disminución de la producción de energía: disminución en la utilización de los AGL y aumento de la utilización de glucosa como sustrato energético, reducción de la β -oxidación y alteraciones funcionales mitocondriales. Esas alteraciones están asociadas a la disminución de los niveles de fosfocreatina que, como se dijo anteriormente, representa la forma en la que el ATP se almacena^{21,22}. Como consecuencia, todas las proteínas miocárdicas con capacidad ATPásica, tales como las de la cadena pesada de la miosina y las responsables de la captación de calcio por medio del retículo sarcoplasmático, pueden presentar déficit en sus funciones, con deterioración tanto de la función cardiaca sistólica como de la diastólica⁵.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

En la fisiopatología del proceso de remodelación post-IAM, merece destaque la participación del sistema renina-angiotensina-aldosterona^{4,5,23,24}. La activación de ese sistema estimula vías de señalización intracelulares, con consecuente aumento de la síntesis proteica en miocitos y fibroblastos, lo que causa hipertrofia celular y fibrosis. Otros efectos serían el aumento de la permeabilidad de los vasos, activación de factores de crecimiento, activación de las metaloproteasas, sobrecarga hemodinámica por vasoconstricción y retención hídrica, aumento del estrés oxidativo y efecto citotóxico directo, conduciendo a la muerte celular por necrosis o apoptosis. De esa manera, el bloqueo del sistema renina-angiotensina es una estrategia atrayente para el tratamiento de la remodelación postinfarto, como se verá a continuación.

Otras alteraciones

Alteraciones de las proteínas de membrana, de la matriz y del citoesqueleto también pueden seguir el proceso de remodelación. Existen relatos de que en el corazón remodelado, alteraciones de tubulina, desmina, titina, integrinas, ADAM (*A Desintegrin And Metaloproteinase*), metaloproteasas de membrana, trombospondina 2, osteopontina y tenascina C están relacionadas a la disfunción ventricular²⁵⁻²⁷. Por lo tanto, alteraciones de las proteínas del citoesqueleto, de la membrana y de la matriz celular podrían participar en la fisiopatología de la disfunción ventricular, que sigue junto a la remodelación tras IAM.

Adicionalmente, uno de los principales mecanismos por medio de los cuales el miocito se adapta a un determinado estímulo es el proceso de hipertrofia. En los últimos años, estudios experimentales, tras infarto, han verificado que la contractilidad miocárdica de los animales infartados no presentaba alteraciones. Ese fenómeno ocurría a pesar de la presencia de dilatación ventricular izquierda, seguida de señales de disfunción y de insuficiencia cardiaca, como congestión pulmonar. Los autores concluyeron que, a pesar de la capacidad intrínseca del músculo en la generación de fuerza ser igual entre los animales con y sin infarto, las ratas infartadas presentaban función ventricular deprimida. De ese modo, el propio proceso de remodelación, por los cambios geométricos ocurridos, podría comprometer la función global del corazón^{28,29}.

Por el expuesto, la remodelación ventricular implica una serie de alteraciones morfológicas, en respuesta a determinado estímulo o injuria. Inicialmente, ese proceso puede ser adaptativo, pero, a largo plazo, una de las consecuencias de la remodelación sería el apareamiento de progresiva disfunción ventricular. Los mecanismos responsables de la deterioración funcional no están completamente aclarados, pero pueden incluir alteraciones genéticas, estructurales, bioquímicas y energéticas.

Factores determinantes de la remodelación ventricular

El proceso de remodelación ventricular no ocurre de manera homogénea tras IAM. La prevalencia y la intensidad de ese proceso son influenciadas por cuatro factores:

a) Características morfológicas del infarto

Aunque la remodelación incide en diferentes tamaños de lesión isquémica, se observa su predominancia en infartos de mayor tamaño. De igual manera, parece haber, como prerrequisito, un tamaño mínimo de lesión (16%-20%) para que ocurra la remodelación. Otro factor se refiere al hecho de que, en razón de la gran curvatura ventricular y del afinamiento de la pared anteroapical, la remodelación ocurre más frecuentemente en esa región, típicamente en infartos transmurales^{3,30,31}.

b) Características de la cicatrización

En las fases iniciales post-IAM ocurre un aumento importante del colágeno en la zona infartada. Inicialmente, hay aumento del colágeno tipo III. Éste, reconocidamente, presenta menor resistencia a la deformación que el colágeno tipo I, más duro, que es predominante en corazones normales. Con el pasar del tiempo, hay descenso del colágeno tipo III y elevación del tipo I. Se admite que el colágeno neoformado tenga una consistencia menos firme que el colágeno maduro. Ese hecho, asociado a la predominancia del colágeno tipo III, determina el periodo de potencial vulnerabilidad de la cicatriz a las eventuales fuerzas deformantes. Por lo tanto, la cicatriz del IAM es un proceso dinámico y sensible a intervenciones³². Como ejemplo, la administración de AINH o corticosteroides resultó en cicatrización más lenta, convirtiendo la región en más susceptible a deformaciones, con agravamiento de la expansión ventricular³.

c) Estrés hemodinámico. Con relación al estrés hemodinámico, se sabe que, durante la fase aguda del infarto, es común ocurriera flutaciones de las condiciones de carga con las cuales el corazón trabaja. Ya está bien documentado que sobrecargas cardiacas interfieren en el proceso de remodelación³⁻⁵. Por ejemplo, en estudios experimentales, maniobras como la constricción de la aorta, infusión de metoxamina y ejercicio físico precoz resultaron en mayor dilatación ventricular en comparación a los animales control. Del mismo modo, seres humanos con hipertensión arterial presentaron intensificación del proceso de remodelación³.

d) Moduladores

El infarto está caracterizado, en prácticamente todos los casos, por el aumento de los niveles de diversos moduladores, como angiotensina II, endotelina 1, catecolaminas, factor de necrosis tumoral, interleucinas 1 y 6, factor de crecimiento transformador beta-1 y factor de crecimiento insulino-símil 1. Se acepta que ese aumento tenga participación fisiopatológica, ya que los diferentes moduladores reglan los eventos iniciales del infarto, como la reacción inflamatoria y el proceso de cicatrización. Adicionalmente, ellos resultan en efectos hemodinámicos e inotrópicos, que sirven como contraposición a la pérdida de tejido contráctil, contribuyendo a la estabilización hemodinámica de los pacientes. En situaciones fisiológicas, los niveles de los moduladores vuelven al normal tras aproximadamente una semana. En algunos casos, sin embargo, los niveles de esos factores pueden permanecer elevados. Modelos experimentales ya determinaron que niveles aumentados de los moduladores pueden tanto desencadenar como regular la remodelación cardiaca^{33,34}.

Historia natural de la remodelación ventricular

Tras el infarto, cerca del 50% de los pacientes evolucionan con algún grado de dilatación ventricular izquierda. De esos, el 50% de los pacientes evolucionan con aumentos progresivos de la cámara ventricular, mientras que el 50% permanecen estables. De los pacientes que no presentan dilatación en la fase aguda, cantidad aún no definida de pacientes, presentará el proceso de remodelación tras semanas, meses o años luego del insulto isquémico³⁵.

Diagnóstico

El diagnóstico de la remodelación tras infarto, clínicamente, está basado en la detección del aumento de la cavidad del ventrículo izquierdo. Para tanto, los métodos más utilizados son el ecocardiograma, la ventriculografía y la resonancia magnética. Se acepta que la resonancia magnética tiene mejor sensibilidad para la detección de alteraciones en el diámetro de la cavidad ventricular izquierda. Sin embargo, en razón de los costos y exigencias técnicas, su aplicación clínica es todavía limitada. Por ese motivo, en la práctica clínica y aun en grandes ensayos clínicos, el método más utilizado para el diagnóstico de remodelación es el ecocardiograma³⁶.

Otra forma de diagnóstico, por ahora utilizada sólo en modelos experimentales y relatos clínicos aislados, toma como

base la detección de marcadores celulares que caracterizan el genotipo fetal. Entre esos, podemos citar: alteraciones de la cadena pesada de la miosina, con reducción de la α y aumento de la β -miosina, aumento de la α -actina, aumento de los péptidos natriuréticos, disminución del GLUT-4 y aumento del GLUT-1, disminución de la SERCA-2a y aumento de la enzima convertidora de la angiotensina^{3-5,8,37}.

Diagnóstico diferencial

El deslizamiento de haces musculares, característicos de la expansión del infarto, cuando realizado de forma abrupta e intensa, puede resultar en dolor precordial de variable magnitud. Otro aspecto para tomarse en consideración es que, aunque la expansión no varía la cantidad de tejido necrótico, el deslizamiento de las fibras aumenta la superficie miocárdica infartada. De esa manera, puede ocurrir intensificación del supradesnivelamiento del segmento ST en las derivaciones ya comprometidas o pueden ocurrir alteraciones del segmento ST en derivaciones inicialmente no comprometidas. Adicionalmente, en casos extremos, una cantidad de sangre puede quedar retenida en la región expandida durante la sístole, ocasionando la reducción del volumen sistólico y el compromiso hemodinámico³⁸.

Por esas razones, el principal diagnóstico diferencial de la expansión es la extensión del infarto (tabla 1). Mientras que la expansión es un evento frecuente (50%), la extensión ocurre en menos del 20% de los casos de IAM. La expansión se manifiesta más frecuentemente en los primeros días del infarto, en grandes infartos transmurales de la pared anterior, al paso que la extensión puede ocurrir en cualquier situación. Sin embargo, la principal distinción entre las dos complicaciones es que la extensión, por implicar nuevos focos de necrosis, sigue acompañada de nueva elevación enzimática³⁸.

Factores de predicción de la remodelación

Como se dijo anteriormente, varios factores favorecen el apareamiento de la remodelación, y los más importantes

Tabla 1 – Diagnóstico diferencial entre expansión y extensión del IAM

Variables	Expansión	Extensión
Presencia de dolor precordial	Puede presentar	Puede presentar
Alteraciones en el ECG	Puede presentar	Puede presentar
Inestabilidad hemodinámica	Puede presentar	Puede presentar
Prevalencia	50%-70%	20%
Tipo de IAM	Transmural	Independiente del tipo
Localización preferencial	Pared anterior	Independiente de la pared
Tamaño del infarto	Grande	Independiente del tamaño
Periodo	Primeros días	Independiente del período
Elevación enzimática	No	Si

ECG - electrocardiograma; IAM - infarto agudo de miocardio. Adaptado de Hutchins³⁸

son: infartos grandes, transmurales y anteriores, queda de la fracción de eyección, ausencia o ineficacia de reperfusión, fenómeno de *no-reflow*, reoclusión coronaria precoz, presencia de hipertensión arterial y uso de AINH y corticoesteroide en la fase aguda del IAM (tabla 2)^{3,4,35}. Recientemente, datos experimentales sugieren que el tabaquismo podría intensificar la remodelación post-IAM³⁹. De igual manera, reciente estudio clínico sugiere que altos valores basales de glucemia también pueden predecir remodelación⁴⁰. Infartos pequeños, infartos subendocárdicos, infartos inferiores, reperfusión presente y mantenida, evaluada por la resolución del segmento ST, microcirculación permeable, angina previa, ausencia de comorbidades y algunas medicaciones, todos ellos son factores que previenen el apareamiento de remodelación^{3,4,35,41-43}.

Aspectos controvertidos sobre remodelación post-IAM

A pesar del tema remodelación ser uno de los dos más estudiados de los últimos años, a causa de su relevancia, varios aspectos permanecen controvertidos.

En primer lugar, el infarto se caracteriza por muerte de tejido cardíaco, que se reemplaza por tejido de cicatrización. Así, conceptualmente, todo corazón infartado cambia su composición, o sea, sufre remodelación. Bajo el punto de vista clínico, sin embargo, como ya se discutió, el término remodelación, tras infarto, se lo utiliza comúnmente para señalarse el aumento patológico de la cavidad ventricular.

Otro aspecto para tomarse en consideración es que, usualmente, el término remodelación se utiliza para caracterizarse adaptaciones patológicas. Sin embargo, no es siempre que se puede aplicar ese concepto. Por ejemplo, como se dijo anteriormente, el 50% de los pacientes tras infarto evolucionan con aumento de la cavidad ventricular en la fase aguda. Solamente la mitad de esos pacientes, sin embargo, presenta aumento progresivo de la cavidad y empeoramiento de la función ventricular. Los otros pacientes permanecen estables, tanto morfológicamente como con

relación a la función. Ese hecho sugiere que, en esos pacientes, el aumento de la cavidad puede ser adaptativo y sin consecuencias deletéreas. Adicionalmente, existen diversos modelos de animales transgénicos que presentan hipertrofia y dilatación ventricular en respuesta a diferentes sobrecargas, pero sin señales de disfunción ventricular o compromiso de la sobrevivencia⁴⁴. Las evidencias acumuladas hasta el presente, por tanto, sugieren que, en determinadas situaciones, las alteraciones cardíacas características de la remodelación pueden ser adaptativas además de contribuir al mantenimiento de la función ventricular, en respuesta a determinados estímulos (remodelación adaptativa o fisiológica). Adicionalmente, se acepta que ese proceso adaptativo se modularía por medio de vías de señalización celulares distintas (vía de la fosfatidil inositol 3-quinasa) de las vías implicadas en las remodelaciones patológicas (fosfolipasa C, proteína quinasa C y calcineurina)⁴⁵⁻⁴⁷.

Finalmente, es importante resaltar que el proceso de remodelación es extremadamente complejo, resultando en alteraciones genéticas, celulares y moleculares. Las alteraciones morfológicas, como el aumento de tamaño de la cavidad postinfarto, son solamente la forma por medio de la cual los clínicos logran diagnosticar y estratificar el fenómeno. Así, hasta recientemente, estrategias que buscan la reversión de la remodelación tenían como foco sólo la regresión de las alteraciones morfológicas. Por esa razón, hasta el momento, existen dudas si la regresión de las alteraciones morfológicas sigue acompañada de reversión de las alteraciones genéticas, bioquímicas y celulares. Datos más recientes sugieren, sin embargo, que con algunas intervenciones en pacientes con insuficiencia cardíaca, la reducción del espesor de la pared y del volumen de la cavidad del ventrículo izquierdo siguió acompañada de disminución del tamaño del miocito; recuperación del tránsito de calcio; mejora del citoesqueleto y de la vía β -adrenérgica; reducción de la cantidad de colágeno; y, posiblemente, alteraciones de las vías intracelulares responsables de la remodelación⁴⁸. La reversión clínica de la remodelación, por tanto, parece ser evento real y se sigue de reversión de las alteraciones fisiopatológicas que modulan ese proceso.

Tabla 2 – Factores de predicción de la remodelación tras IAM

Favorecen	Atenúan
Grandes infartos	Infartos pequeños
infartos transmurales	Infartos subendocárdicos
Infartos anteriores	Infartos inferiores/laterales
↓ Fracción de eyección	Fracción de eyección preservada
Ausencia de reperfusión	Reperfusión eficaz
Reoclusión precoz	Permeabilidad coronaria mantenida
Compromiso de la microcirculación	Microcirculación íntegra
Ausencia de colaterales	Circulación colateral funcional
HAS, DM, tabaquismo	Angina previa
Medicaciones (AINH, corticoesteroides)	Medicaciones (IECA)

HAS - hipertensión arterial sistémica; DM - diabetes mellitus; AINH - antiinflamatorio; No-hormonal; IECA - inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina.

Prevención - atenuación - reversión de la remodelación

Por atenuarse tanto el tamaño del infarto como la transmuralidad, la reperfusión miocárdica eficaz y duradera es la principal medida preventiva de la remodelación. Por no influenciar las características de la cicatrización, el AAS (ácido acetilsalicílico) es la medicación antiinflamatoria de elección en la fase aguda del IAM. Otra medida es la reducción del estrés parietal del ventrículo izquierdo; así, se debe evitar aumentos de presión arterial en la fase aguda del IAM.

Respecto a las medicaciones específicas, estudios experimentales mostraron que la utilización precoz de los inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina (IECA) atenuaba la remodelación^{2,49}. Esas observaciones se confirmaron en estudios clínicos^{50,51}. De igual modo, en el modelo de la rata, la utilización precoz de antagonistas de receptores AT1 de la angiotensina II atenuó la remodelación y redujo la mortalidad

post-IAM⁵². Posteriormente, estudios clínicos no encontraron diferencia en las acciones de los ARAll con relación a los IECA, tras infarto⁵³. A pesar del uso de betabloqueantes y antagonistas de la aldosterona también seguir acompañado de mejor pronóstico^{54,55} en pacientes con disfunción ventricular, con fracción de eyección <40%, no se conoce todavía el efecto de esas medicaciones en pacientes sin disfunción ventricular, tras infarto. Por fin, debemos tomar en consideración que la revascularización en pacientes con miocardio hibernante puede estar asociada a menor remodelación^{56,57}. Otros abordajes terapéuticos para prevención, atenuación o reversión de la remodelación tras infarto, como la utilización de la regeneración celular, los antagonistas de la vasopresina, los péptidos natriuréticos, la sincronización ventricular, los dispositivos mecánicos, los nitratos y las estatinas, necesitan aún confirmarse en grandes estudios clínicos.

Conclusión

La remodelación ventricular es un evento relativamente común post-IAM. La relevancia de la remodelación está asociada al hecho de que, además de resultar en mayor

prevalencia de ruptura cardíaca, arritmias y formación de aneurismas, ese proceso puede modular el apareamiento y la progresión de disfunción ventricular, insuficiencia cardíaca y muerte tras infarto. Otro hecho para ser tomado en cuenta es que ese proceso no ocurre de forma homogénea en los pacientes con IAM. De esa manera, pacientes con remodelación ya diagnosticada, o con alto riesgo para desarrollarla, se deben tratar de manera agresiva, con la intención de prevenirse, atenuarse o aun revertirse dicho proceso.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

1. Hockman JS, Bulkley BH. Expansion of acute myocardial infarction: an experimental study. *Circulation*. 1982; 65: 1446-50.
2. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circ Res*. 1985; 57: 84-95.
3. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990; 81: 1161-72.
4. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 569-82.
5. Francis GS. Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med*. 2001; 110: 375-465.
6. Matsubara BB, Zornoff LAM. Matriz colágena intersticial e sua relação com a expansão miocárdica no infarto agudo. *Arq Bras Cardiol*. 1995; 64: 559-63.
7. Zornoff LAM, Spadaro J. Remodelação ventricular após infarto agudo do miocárdio: conceitos, fisiopatologia e abordagem terapêutica. *Arq Bras Cardiol*. 1997; 68: 453-60.
8. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev*. 1999; 79: 215-62.
9. Hasenfuus G, Meyer M, Schillinger W, Preus M, Pieske B, Just H. Calcium handling proteins in the failing human heart. *Basic Res Cardiol*. 1997; 92: 87-93.
10. Barros RA, Okoshi MP, Cicogna AC. Via beta-adrenérgica em corações normais e hipertrofiados. *Arq Bras Cardiol*. 1999; 72: 641-8.
11. Kunapuli S, Rosanio S, Schwarz ER. How do cardiomyocytes die? Apoptosis and autophagic cell death in cardiac myocytes. *J Card Fail*. 2006; 12: 381-8.
12. Takemura G, Fujiwara H. Role of apoptosis in remodeling after myocardial infarction. *Pharmacol Ther*. 2004; 104: 1-16.
13. Weber KT, Sun Y, Guntaka RV. Rebuilding and remodeling following myocardial infarction: the good, the bad, and the ugly of tissue repair. *Dialogues in Cardiovascular Medicine*. 1999; 4: 3-19.
14. Cleutjens JPM. The role of matrix metalloproteinases in heart disease. *Cardiovasc Res*. 1996; 816-21.
15. Spinale FG. Matrix metalloproteinases: regulation and dysregulation in the failing heart. *Circ Res*. 2002; 90: 520-30.
16. Rohde LE, Ducharme A, Arroyo LH, Aikawa M, Houck WC, Lopez-Anaya A, et al. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates early left ventricular enlargement after myocardial infarction in mice. *Circulation*. 1999; 99: 3063-70.
17. Takimoto E, Kass DA. Role of oxidative stress in cardiac hypertrophy and remodeling. *Hypertension*. 2007; 49: 241-8.
18. Grieve DJ, Byrne JA, Cave AC, Shah AM. Role of oxidative stress in cardiac remodeling after myocardial infarction. *Heart Lung Circ*. 2004; 13: 132-8.
19. Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J Clin Invest*. 2005; 115: 500-8.
20. Sawyer DB, Siwik DA, Xiao J, Pimentel DR, Singh K, Colucci WS. Role of oxidative stress in myocardial hypertrophy and failure. *J Mol Cell Cardiol*. 2002; 34: 379-88.
21. Neubauer SN. The failing heart – an engine out of fuel. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1140-51.
22. Ashrafian H, Frenneaux MP, Opie LH. Metabolic mechanisms in heart failure. *Circulation*. 2007; 116: 434-48.
23. Sadoshima J, Izumo S. Molecular characterization of angiotensin II-induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts. Critical role of AT1 receptor subtype. *Circ Res*. 1993; 73: 413-23.
24. Udelsion JE, Patten RD, Konstam MA. New concepts in post-infarction ventricular remodeling. *Rev Cardiovasc Med*. 2003; 4 (Suppl 3): S3-12.
25. Hein S, Kostin S, Heling A, Maeno Y, Schaper J. The role of the cytoskeleton in the heart failure. *Cardiovasc Res*. 2000; 45: 273-8.
26. Manso AM, Elsherif L, Kang SM, Ross RS. Integrins, membrane-type matrix metalloproteinases and ADAMs: potential implications for cardiac remodeling. *Cardiovasc Res*. 2006; 69: 574-84.

27. Schellings MW, Pinto YM, Heymans S. Matricellular proteins in the heart: possible role during stress and remodeling. *Cardiovasc Res.* 2004; 64: 24-31.
28. Anand IS. Ventricular remodeling without cellular contractile dysfunction. *J Card Fail.* 2002; 8 (Suppl): S401-8.
29. Peron AP, Saraiva RM, Antonio EL, Tucci PJ. Mechanical function is normal in remanent myocardium during the healing period of myocardial infarction-despite congestive heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2006; 86: 105-12.
30. Eaton LW, Bulkley BH. Expansion of acute myocardial infarction: its relationship to infarct morphology in a canine model. *Circ Res.* 1981; 49: 80-8.
31. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Fishbein MC, Fletcher PJ, Spadaro J, Kloner RA, et al. Myocardial infarct size and ventricular function in rats. *Circ Res.* 1979; 44: 503-12.
32. Whittaker P. Unravelling the mysteries of collagen and cicatriz after myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 1995; 29: 758-62.
33. Rouleau JL, Moyé LA, Champlain J, Klein M, Bichet D, Parker M, et al. Activation of neurohumoral systems following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1991; 68: 80-6.
34. Nian M, Lee P, Khaper N, Liu P. Inflammatory cytokines and post-myocardial infarction remodeling. *Circ Res.* 2004; 94: 1543-53.
35. Gaudron P, Eilles C, Kugler I, Ertl G. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction: potential mechanisms and early predictors. *Circulation.* 1993; 87: 755-63.
36. Anand IS, Florea VG, Solomon SD, Konstam MA, Udelson JE. Noninvasive assessment of left ventricular remodeling: concepts, techniques and implications for clinical trials. *J Card Fail.* 2002; 8 (Suppl 6): S452-64.
37. Rajabi M, Kassiotis C, Razeghi P, Taegtner H. Return to the fetal gene program protects the stressed heart: a strong hypothesis. *Heart Fail Rev.* 2007; 12: 331-43.
38. Hutchins GM, Bulkley BH. Infarction expansion versus extension: two different complications of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1978; 73: 843-9.
39. Zornoff LAM, Matsubara BB, Matsubara LS, Minicucci MF, Azevedo PS, Campana AO, et al. Cigarette smoke exposure intensifies ventricular remodeling process following myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol.* 2006; 86: 276-82.
40. Nicolau JC, Maia LN, Vitola J, Mahaffey KW, Machado MN, Ramires JF. Baseline glucose and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *J Diabetes Complications.* 2007; 21: 294-9.
41. Nicolau JC, Maia LN, Vitola J, Vaz VD, Machado MN, Godoy MF, et al. ST-segment resolution and late (6-month) left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2003; 91: 451-3.
42. Caldas MA, Kowatsch I, Andrade JL, Nicolau JC, Ramires JF, Mathias W Jr. Value of myocardial contrast echocardiography for predicting left ventricular remodeling and segmental functional recovery after anterior wall acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004; 17: 923-32.
43. Tiyyagura SR, Pinney S. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: past, present, and future. *Mt Sinai J Med.* 2006; 73: 840-51.
44. Opie LH, Commenford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodeling. *Lancet.* 2006; 367: 356-67.
45. McMullen JR, Jennings GL. Differences between pathological and physiological cardiac hypertrophy: novel therapeutic strategies to treat heart failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007; 34: 255-62.
46. Dorn II GW. The fuzzy logic of physiological cardiac hypertrophy. *Hypertension.* 2007; 49: 962-70.
47. Selvetella G, Hirsh E, Notte A, Tarone G, Lembo G. Adaptive and maladaptive hypertrophy pathways: points of convergence and divergence. *Cardiovasc Res.* 2004; 63: 373-80.
48. Drakos SG, Terrovitis JV, Anastasiou-Nana MI, Nanas JN. Reverse remodeling during long-term mechanical unload of the left ventricle. *J Moll Cell Cardiol.* 2007; 43: 231-42.
49. Zornoff LAM, Matsubara BB, Matsubara LS, Paiva SAR, Spadaro J. Early rather than delayed administration of lisinopril protects the heart after myocardial infarction in rats. *Basic Res Cardiol.* 2000; 95: 208-14.
50. St John Sutton M, Pfeffer MA, Plappert T, Rouleau JL, Moyé LA, Dagenais GR, et al. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after myocardial infarction: the protective effects of captopril. *Circulation.* 1994; 89: 68-75.
51. Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Braunwald E. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1988; 319: 80-6.
52. Zornoff LAM, Matsubara LS, Matsubara BB, Paiva SAR, Spadaro J. Effects of losartan on ventricular remodeling in experimental infarction in rats. *Arq Bras Cardiol.* 2000; 75: 459-70.
53. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1893-906.
54. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet.* 2001; 357: 1385-90.
55. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1309-21.
56. Carluccio E, Biagioli P, Alunni G, Murrone A, Giambolini G, Ragni T, et al. Patients with hibernating myocardium show altered left ventricular volumes and shape, which revert after revascularization: evidence that dysynergy might directly induce cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 969-77.
57. Rahimtoola SH. Hibernating myocardium: another piece of the puzzle falls into place. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 978-80.