

## Presión Diastólica Final del Ventrículo Izquierdo y Síndromes Coronarios Agudos

Rogério Teixeira, Carolina Lourenço, Rui Baptista, Elisabete Jorge, Paulo Mendes, Fátima Saraiva, Sílvia Monteiro, Francisco Gonçalves, Pedro Monteiro, Maria J. Ferreira, Mário Freitas, Luís Providência

Departamento de Cardiologia, Hospital Universitário e Faculdade de Medicina de Coimbra - Portugal

### Resumen

**Fundamento:** Hay falta de datos sobre el impacto pronóstico de la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (PDFVI) sobre los síndromes coronarios agudos (SCA).

**Objetivo:** Evaluar la PDFVI y sus implicaciones pronósticas en pacientes con SCA.

**Métodos:** Estudio prospectivo, longitudinal y continuo de 1.329 pacientes con SCA de un único centro, realizado entre 2004 y 2006. La función diastólica fue determinada a través de la PDFVI. La población fue dividida en dos grupos: Grupo A - PDFVI < 26,5 mmHg (n = 449); Grupo B - PDFVI ≥ 26,5 mmHg (n = 226).

**Resultados:** No hubo diferencias significativas entre los grupos en relación a los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, historia médica y terapia médica durante la admisión. En los pacientes del grupo A, la SCA sin elevación del segmento ST fue más frecuente, así como angiogramas coronarios normales. La mortalidad hospitalaria fue similar entre los grupos, pero la sobrevida de un año fue mayor entre los pacientes del grupo A (96,9 vs 91,2%, log rank p = 0,002). En un modelo multivariado de regresión de Cox, una PDFVI ≥ 26,5 mmHg (RR 2,45, IC95% 1,05 - 5,74) permaneció un predictor independiente para mortalidad de un año, cuando fue ajustado para edad, fracción de eyección sistólica del VI, SCA con elevación del segmento ST, pico de la troponina, glicemia en la admisión hospitalaria y diuréticos después de 24 horas. Además de eso, una PDFVI ≥ 26,5 mmHg fue un predictor independiente de una futura rehospitalización por IC congestiva (RR 6,65 IC95% 1,74 - 25,5).

**Conclusión:** En nuestra población seleccionada, la PDFVI presentó una influencia pronóstica significativa. (Arq Bras Cardiol 2011; 97(2) : 100-110)

**Palabras clave:** Insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda, síndrome coronario agudo/pronóstico.

### Introducción

Después de 10 a 20 segundos de oclusión arterial coronaria, el tiempo de relajación comienza a disminuir con un aumento simultáneo en la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (PDFVI). Anormalidades en la motilidad de la pared ocurren de 15 a 30 segundos después de la oclusión de la arteria responsable, siendo seguidas por una caída en la fracción de eyección. Después de esa cascada, los síntomas isquémicos y señales eléctricas de isquemia pueden suceder. Con todo, esta presentación es bastante variable, y depende del flujo colateral, perfusión colateral y precondicionamiento isquémico<sup>1</sup>.

De acuerdo con el informe de 1998 del grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología sobre como diagnosticar insuficiencia cardíaca diastólica (ICD), tres condiciones

obligatorias precisan ser simultáneamente satisfechas: 1 - presencia de señales de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); 2 - presencia de función sistólica del ventrículo izquierdo (VI) normal o apenas ligeramente anormal; 3 - evidencia de relajación o llenado anormal, distensibilidad diastólica anormal o rigidez diastólica del VI<sup>2</sup>. El documento revisado de 2007 desafió el tercer tópico, reconociendo las dificultades en la evaluación de la función diastólica del VI y, basado en datos recientes<sup>3</sup>, la medida de la función diastólica del VI no fue necesaria para diagnosticar IC diastólica, también llamada IC con fracción de eyección normal. Entre tanto, los autores comentaron que evidencias adquiridas de forma invasiva de la disfunción diastólica del VI continúan siendo consideradas como pruebas definitivas de IC con función sistólica preservada<sup>4</sup>.

Ambos documentos afirmaron que la presencia de PDFVI > 16 mmHg en la presencia de un ventrículo izquierdo no dilatado es sinónimo de una reducción en la distensibilidad diastólica del VI y por lo tanto un marcador de la disfunción diastólica del VI<sup>5</sup>.

Autores anteriores demostraron que una presión de cuña capilar pulmonar (PCCP) y un bajo índice cardíaco eran predictores independientes de desenlace en el contexto

**Correspondencia:** Rogério Teixeira •

Rua Maria Vitória Bobone, Condomínio Zen, lote 3, Ap 332 - Quinta da Portela - 3000-050 - Coimbra - Portugal  
E-mail: rogeriopteixeira@gmail.com  
Artículo recibido el 06/09/10; revisado recibido el 10/09/10; aceptado el 18/03/11.

de infarto agudo de miocardio (IAM)<sup>6-8</sup>. La mayor parte de los datos actuales en la literatura sobre pacientes con SCA y función diastólica está relacionada a la evaluación ecocardiográfica no invasiva de la función diastólica del VI. Como relatado por Oh et al<sup>9</sup>, un estándar de llenado restrictivo después de un IAM estaba asociado con la ocurrencia de IC durante la hospitalización. Otros índices ecocardiográficos también fueron considerados como teniendo valor pronóstico, tales como el tiempo de desaceleración (TD) < 140 ms<sup>10-12</sup> y también la razón E/E' > 15, como es relatado por Hillis et al<sup>13</sup>. Ese último grupo observó que en 250 pacientes con IAM la razón E/E' tenía un papel pronóstico en relación a la mortalidad por todas las causas, con un valor incremental sobre la edad y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Con todo, había algunos datos conflictivos en la literatura en relación a la función diastólica como un marcador de pronóstico, como el estudio *ATTenuation by Adenosine of Cardiac Complications* (ATTACC), un estudio randomizado controlado del valor aditivo de la adenosina sobre la fibrinólisis en el IAM con elevación del segmento ST (STEMI), el cual no demostró una importancia pronóstica independiente del llenado restrictivo definido tanto por un TD < 140 ms o razón E/A > 2<sup>14</sup>.

Debido a la falta de datos pronósticos relativos a los estándares de llenado del VI determinados de forma invasiva en pacientes con SCA, especialmente en relación a la PDFVI, levantamos la hipótesis que esta sería un predictor de desenlace adverso después de una SCA. Para testear esta hipótesis evaluamos el valor pronóstico de la PDFVI en una población con SCA de un único centro no seleccionado, admitida para una estrategia invasiva durante la fase aguda.

## Métodos

### Población de estudio

El presente fue un estudio continuo, observacional y prospectivo de 1.459 admisiones consecutivas por SCA, entre mayo de 2004 y diciembre de 2006, de una única unidad de cuidados coronarios. Excluimos 130 registros porque eran readmisiones. La población final consistió en 1.329 pacientes. De estos, seleccionamos aquellos admitidos para una estrategia invasiva - 786 pacientes.

El IAM fue definido de acuerdo con la Definición Universal de infarto de miocardio, como un biomarcador cardíaco positivo (principalmente troponina I), con síntomas de isquemia o variaciones del ECG indicativas de nueva isquemia (ondas ST y T y nuevo bloqueo de rama)<sup>15</sup>.

En relación a los datos del ECG, STEMI fue definido como un nuevo aumento del segmento ST > 2 mm en derivación precordial para hombres y 1,5 mm para mujeres, y > 1 mm en otras derivaciones. IAM sin elevación del segmento ST (NSTEMI), además de los criterios de laboratorio y clínicos anteriores, podía estar asociado o no a variaciones isquémicas en el ECG (principalmente depresión del ST o inversión de onda T)<sup>15</sup>.

Angina inestable fue definida tanto por nuevo inicio de angina (por lo menos clase III de la *Canadian Cardiovascular Society* [CSS]), angina progresiva o angina de reposo, con o sin alteraciones isquémicas y un ensayo negativo de biomarcador cardíaco<sup>16</sup>.

La función sistólica del VI fue evaluada a través de ecocardiografía, de acuerdo con el método de Simpson. La evaluación considerada en ese estudio fue realizada en las 24 horas después de la evaluación invasiva.

La PDFVI fue determinada en el laboratorio de cateterismo, usando un sistema calibrado lleno de fluido antes de la ventriculografía izquierda. La PDFVI fue medida en el punto Z, el cual fue identificado en el trazado de la presión ventricular izquierda como el punto en el cual la inclinación (*slope*) de la elevación de la presión ventricular muda, aproximadamente 50 ms después de la onda Q del ECG y generalmente coincidiendo con la onda R del ECG<sup>17</sup>. La decisión de determinar la PDFVI fue tomada por el médico hemodinamista. Todos los pacientes fueron encaminados para procedimiento invasivo primariamente para diagnóstico de enfermedad arterial coronaria (EAC) y no exclusivamente para evaluación invasiva de la hemodinámica del VI.

Biomarcadores cardíacos, principalmente Troponina I y CKMB fueron evaluados diariamente y los valores de pico durante la hospitalización también fueron utilizados en nuestro análisis.

La población fue dividida en dos grupos, con base en la PDFVI. El grupo A incluyó 449 pacientes con PDFVI < 26,5 mmHg. Los pacientes del Grupo B tenían PDFVI ≥ 26,5 mmHg y consistía en 226 individuos. La PDFVI no fue determinada en 111 pacientes.

El presente estudio siguió los principios contenidos en la Declaración de Helsinki. El Comité de Ética local aprobó el protocolo de investigación y consentimiento libre e informado fue obtenido de todos los individuos.

### Datos basales y seguimiento de los pacientes

Analizamos registros estandarizados durante la hospitalización que incluían datos demográficos, clínicos, electrocardiográficos, ecocardiográficos y de laboratorio. Terapia médica, datos de cateterismo, curso intrahospitalario y medicamentos en el alta hospitalaria también fueron registrados.

La mediana del seguimiento clínico fue de hasta 19 meses después del alta hospitalaria. Las informaciones fueron colectadas por teléfono, a partir de registros hospitalarios o en el ambulatorio. El *endpoint* primario fue mortalidad por todas las causas un año después del alta. Otros resultados fueron analizados, tales como el resultado combinado de muerte cardiovascular, infarto no fatal, rehospitalización por angina inestable e intervención coronaria percutánea no programada - eventos cardíacos adversos importantes (MACE) y rehospitalización por ICC un año después de la hospitalización por SCA.

### Análisis estadístico

El test de Kolmogorov-Smirnov fue usado para evaluar si las variables continuas tenían distribución normal o no. Datos continuos fueron presentados como medias y desvíos-estándar y comparados con el test *t* de *Student*. Variables categóricas fueron presentadas como frecuencias y porcentajes y el test  $\chi^2$  o Exacto de Fisher fueron usados cuando fue apropiado.

Las curvas de supervivencia acumulativa fueron construidas con el método de Kaplan-Meier y los grupos fueron comparados a

## Artículo Original

través del test de log rank. El período observacional se inició con el alta hospitalaria y duró un año.

Un análisis multivariado de regresión de Cox fue realizado para el *endpoint* primario y también para la rehospitalización por IC un año después de la SCA. Variables que fueron significativas en el nivel bivariado ( $p < 0,05$ ), o que tenían relevancia clínica, fueron incluidas en los modelos.

Con excepción del test de Kolmogorov-Smirnov, todos los tests estadísticos eran bicaudales y un valor de  $p < 0,05$  fue considerado significativo. Los análisis fueron realizados con el paquete estadístico SPSS 15 (*Statistical Package for Social Sciences*) de la SPSS Inc, Chicago, IL.

## Resultados

El valor de la PDFVI estaba disponible para 675 pacientes. El valor medio para la población fue de 23,2 mmHg, con un valor máximo de 52,0 mmHg, y mínimo de 2,3 mmHg.

El valor de corte de 26,5 mmHg presentó la mayor sensibilidad (58%) y especificidad (61%) - área bajo la curva ROC de 0,60, para el *endpoint* primario seleccionado (mortalidad por todas las causas).

La cohorte del estudio consistió en 499 hombres y 176 mujeres, con media de edad de 63,5 años. Las características basales demográficas y clínicas y el tratamiento durante la hospitalización de ambos grupos son mostrados en las Tablas 1 a 4.

Una mayor PDFVI estaba asociada a infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI), mayores valores de pico de biomarcadores cardíacos, menor fracción de eyección del VI (FEVI) y un VI más dilatado. Hubo una correlación negativa significativa entre la PDFVI y la FEVI ( $r: -0,324$ ;  $p < 0,01$ ).

Pacientes con menor PDFVI tenían menor probabilidad de IC durante la hospitalización, recibieron menos prescripciones de diuréticos en 24 horas (17,4 vs 28,3%,  $p = 0,001$ ), y más frecuentemente presentaban un angiograma coronario normal.

Tabla 1 - Características basales

	Todos los pacientes	A - PDFVI < 26,5	B - PDFVI ≥ 26,5	p
Número de pacientes	675	449	226	
Sexo masculino (%)	499/675 (73,9)	337/449 (75,1)	162/226 (71,7)	0,35
Edad (media, DP)	63,5 ± 12,4	63,3 ± 11,8	63,8 ± 13,4	0,61
Diagnóstico en la hospitalización (%)				
STEMI	281/654 (43,0)	164/439 (37,3)	117/215 (54,4)	<0,01
NSTEMI	234/654 (35,8)	171/439 (39,0)	63/215 (29,3)	0,01
AI	123/654 (18,8)	94/439 (21,4)	29/215 (13,5)	0,02
Estándar indeterminado	16/654 (2,4)	10/439 (2,3)	6/215 (2,8)	0,69
Factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (%)				
Diabetes	171/671 (25,3)	108/446 (24,2)	63/225 (28,0)	0,29
Dislipidemia	439/628 (65,0)	283/416 (68,0)	156/212 (73,6)	0,15
Hipertensión	440/631 (65,2)	284/418 (67,9)	156/213 (73,2)	0,17
Tabaquismo actual	153/675 (22,7)	101/449 (22,5)	52/226 (23,0)	0,88
Historia clínica cardiovascular (%)				
Infarto de miocardio previo	89/616 (13,2)	57/409 (13,9)	32/207 (15,5)	0,61
ICP previa	67/661 (9,9)	44/439 (10,0)	23/222 (10,4)	0,89
IC previa	2/310 (0,3)	1/235 (0,4)	1/75 (1,3)	0,39
AVC previo	36/671 (5,3)	27/446 (6,1)	9/225 (4,0)	0,27
Medicamentos previos (%)				
Aspirina	150/401 (37,4)	106/275 (38,5)	44/126 (34,9)	0,49
Otros antiplaquetarios	51/401 (12,7)	35/275 (12,7)	16/126 (12,7)	0,99
Betabloqueantes	86/401 (21,4)	62/275 (22,5)	24/126 (19,0)	0,43
Inhibidores de ECA	148/401 (36,9)	104/275 (37,8)	44/126 (34,9)	0,58
Estatinas	133/401 (33,2)	91/275 (33,1)	42/126 (33,3)	0,96
Diuréticos	77/401 (19,2)	56/275 (20,4)	21/126 (16,7)	0,38
Nitratos	72/401 (18,0)	52/275 (18,9)	20/126 (15,9)	0,46

STEMI - infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; NSTEMI - infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; AI - angina inestable; ICP - intervención coronaria percutánea; IC - insuficiencia cardíaca; ECA - enzima convertora de angiotensina, PDFVI - presión diastólica final del ventrículo izquierdo.

Tabla 2 - Datos hemodinámicos, eléctricos y de laboratorio

	Todos los pacientes	A - PDFVI < 26,5	B - PDFVI ≥ 26,5	p
Datos hemodinámicos en la hospitalización				
FC, lpm (media, DP)	76,5 ± 15,3	75,2 ± 15,3	78,8 ± 15,4	0,05
Presión arterial sistólica, mmHg (media, DP)	135,0 ± 24,3	136,3 ± 23,2	134,8 ± 26,8	0,46
Presión arterial diastólica, mmHg (media, DP)	73,9 ± 14,2	73,4 ± 13,7	74,3 ± 15,3	0,48
Escore de riesgo TIMI ≤ 2 (%)	342/675 (50,7)	236/449 (52,6)	106/226 (46,9)	0,17
Escore de riesgo TIMI 3 y 4 (%)	276/675 (40,9)	177/449 (39,4)	99/226 (43,8)	0,27
Escore de riesgo TIMI ≥ 5 (%)	57/675 (8,4)	36/449 (8,0)	21/226 (9,3)	0,57
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,7 ± 4,8	27,4 ± 4,6	28,3 ± 5,3	0,03
Datos eléctricos en la hospitalización (%)				
Ritmo sinusal	613/671 (91,4)	409/446 (91,7)	204/225 (90,7)	0,65
FA	36/671 (5,4)	23/446 (5,2)	13/225 (5,8)	0,74
Depresión del segmento ST	47/671 (7,0)	33/446 (7,4)	14/225 (6,2)	0,57
Inversión de la onda T	96/671 (14,3)	69/446 (15,5)	27/225 (12,0)	0,23
Datos de laboratorio (media, DE)				
Pico de la Troponina I, U/l	44,5 ± 63,0	33,0 ± 58,2	53,9 ± 69,0	<0,01
Pico de CKMB masa, U/l	125,4 ± 177,7	96,9 ± 134,8	171,0 ± 233,2	<0,01
Colesterol total, mg/dl	194,7 ± 49,6	192,7 ± 48,4	199,0 ± 53,2	0,20
LDL colesterol, mg/dl	131,2 ± 37,0	130,4 ± 36,1	133,9 ± 39,7	0,34
HDL colesterol, mg/dl	43,3 ± 10,3	42,4 ± 10,0	44,5 ± 10,5	0,04
Tasa de filtración glomerular, ml/min	71,5 ± 21,5	72,4 ± 20,7	69,4 ± 23,2	0,12
Glicemia en la hospitalización, mg/dl	149,4 ± 63,9	155,5 ± 68,4	144,7 ± 59,0	0,06
Hemoglobina en la hospitalización, g/dl	14,2 ± 1,6	14,2 ± 1,7	14,0 ± 1,6	0,20
Hemoglobina mínima, g/dl	12,4 ± 1,7	12,4 ± 1,7	12,1 ± 1,7	0,06

FC - frecuencia cardíaca; IMC - índice de masa corporal; FA - fibrilación atrial; PDFVI - presión diastólica final del ventrículo izquierdo.

Tabla 3 - Tratamiento hospitalario

	En las primeras 24 horas			Medicamentos en el alta hospitalaria		
	A - PDFVI < 26,5	B - PDFVI ≥ 26,5	p	A - PDFVI < 26,5	B - PDFVI ≥ 26,5	p
AAS (%)	436/449 (97,1)	219/226 (96,9)	0,88	388/438 (88,6)	197/215 (91,6)	0,45
Clopidogrel (%)	332/449 (73,9)	179/226 (79,2)	0,13	268/438 (61,2)	138/215 (64,2)	0,46
Betabloqueantes (%)	381/449 (84,9)	184/226 (81,4)	0,25	349/438 (79,7)	169/215 (78,6)	0,75
Inhibidores de ECA (%)	406/449 (90,4)	206/226 (91,2)	0,76	389/438 (88,8)	187/215 (87,0)	0,49
Estatinas (%)	444/449 (98,9)	221/226 (97,8)	0,27	417/438 (95,2)	206/215 (95,8)	0,73
Inhibidores de la Gp IIb/IIIa (%)	241/449 (53,7)	136/226 (60,2)	0,11			
HBPM	444/449 (98,9)	221/226 (97,8)	0,27			
Diuréticos (%)	78/449 (17,4)	64/226 (28,3)	0,01			
Nitratos (%)	165/449 (36,7)	83/226 (36,7)	0,99			

AAS - ácido acetilsalicílico; HBPM - heparina de bajo peso molecular; Gp - glicoproteína; PDFVI - presión diastólica final del ventrículo izquierdo.

No hubo otras diferencias significativas en relación a la terapia intrahospitalaria y después del alta hospitalaria. La mortalidad intrahospitalaria fue similar en ambos grupos (2,4 vs 4,9%,  $p = 0,095$ ).

### Desenlace

En relación al seguimiento, datos estaban disponibles para 618 de los pacientes que recibieron alta hospitalaria, con una tasa de pérdida de seguimiento de 5,4%.

Tabla 4 - Datos del ecocardiograma y laboratorio de cateterismo

	A - PDFVI < 26,5	B - PDFVI ≥ 26,5	p
Datos ecocardiográficos			
Atrio izquierdo, mm °	41,4 ± 6,6	41,4 ± 6,5	0,97
Diámetro sistólico final del VI, mm °	38,9 ± 6,9	41,7 ± 7,8	<0,01
Diámetro diastólico final del VI, mm °	56,2 ± 6,6	58,4 ± 6,6	<0,01
FEVI, % °	54,6 ± 9,05	48,8 ± 11,2	<0,01
FEVI < 40% *	58/447 (13,0)	64/226 (28,3)	<0,01
Fracción de acortamiento del VI, % °	31,5 ± 5,5	29,8 ± 6,2	0,01
Motilidad anormal de la pared del VI*	233/332 (70,2)	146/175 (83,4)	0,01
Insuficiencia mitral *	202/359 (56,3)	115/191 (60,2)	0,73
Presión arterial sistólica pulmonar, mmHg °	32,4 ± 10,4	31,9 ± 11,0	0,81
Datos del Laboratorio de Cateterismo			
Tiempo hasta balón (angioplastia primaria), horas	2,0 ± 1,9	1,5 ± 1,5	0,06
Angiograma coronarios ≤ 48 horas *+	79/224 (35,3)	30/70 (42,9)	0,25
Angiograma coronario > 48 horas* +	145/224 (64,7)	40/70 (57,1)	0,25
Angiograma coronario normal*	68/418 (16,3)	19/211 (9,0)	0,01
Enfermedad coronaria uniarterial*	172/418 (41,1)	91/211 (43,1)	0,64
Enfermedad coronaria biararterial*	96/418 (23,0)	52/211 (24,6)	0,64
Enfermedad coronaria triarterial*	77/418 (18,4)	49/211 (23,2)	0,16
Totalmente revascularizado*	172/350 (49,1)	94/192 (49,0)	0,96
Parcialmente revascularizado*	89/350 (26,0)	50/192 (26,0)	0,88
No revascularizado*	89/350 (25,4)	48/192 (25,0)	0,91
Stent*	258/418 (61,7)	133/211 (63,0)	0,75
Stents farmacológicos*	181/258 (70,2)	91/132 (68,9)	0,81
Revascularización quirúrgica*	16/418 (3,8)	6/211 (2,8)	0,53

° - media ± DE; \* - %; + para SCA sin elevación del segmento ST; FEVI - fracción de eyección del ventrículo izquierdo; PDFVI - presión diastólica final del ventrículo izquierdo.

Tabla 5 - Desenlaces hospitalarios y un año después del alta hospitalaria

	A - PDFVI < 26,5	B - PDFVI ≥ 26,5	OR (IC95%)	p
Tiempo de permanencia (días)	5,2 ± 2,5	5,9 ± 3,7		<0,01
Mortalidad hospitalaria (%)	11/449 (2,4)	11/226 (4,9)	1,99 (0,88 – 4,51)	0,01
Diagnóstico hospitalario de IC (%)	128/446 (28,7)	84/225 (37,3)	1,48 (1,05 – 2,08)	0,02
Mortalidad general en 30 días (%)	1/414 (0,2)	4/204 (2,0)	8,12 (0,91 – 72,2)	0,03
Mortalidad general en 6 meses (%)	9/414 (2,2)	14/204 (6,9)	3,16 (1,39 – 7,17)	<0,01
Mortalidad general en 1 año (%)	13/414 (3,1)	18/204 (8,8)	2,81 (1,41 – 5,62)	0,01
Mortalidad acumulativa en 30 días (%)	12/449 (2,7)	15/226 (6,6)	2,48 (1,18 – 5,22)	<0,01
Mortalidad acumulativa en 6 meses (%)	20/449 (4,5)	25/226 (11,1)	2,48 (1,41 – 4,37)	<0,01
Mortalidad acumulativa en 1 año (%)	24/449 (5,3)	29/226 (12,8)	2,40 (1,43 – 4,03)	<0,01
MACE 1 año (%)	46/414 (11,1)	33/204 (16,2)	1,45 (0,96 – 2,19)	0,08
IC 1 año (%)	8/414 (1,9)	14/204 (6,9)	3,59 (1,51 – 8,33)	0,01

MACE - eventos cardiacos adversos importantes; IC - insuficiencia cardiaca; PDFVI - presión diastólica final del ventrículo izquierdo.

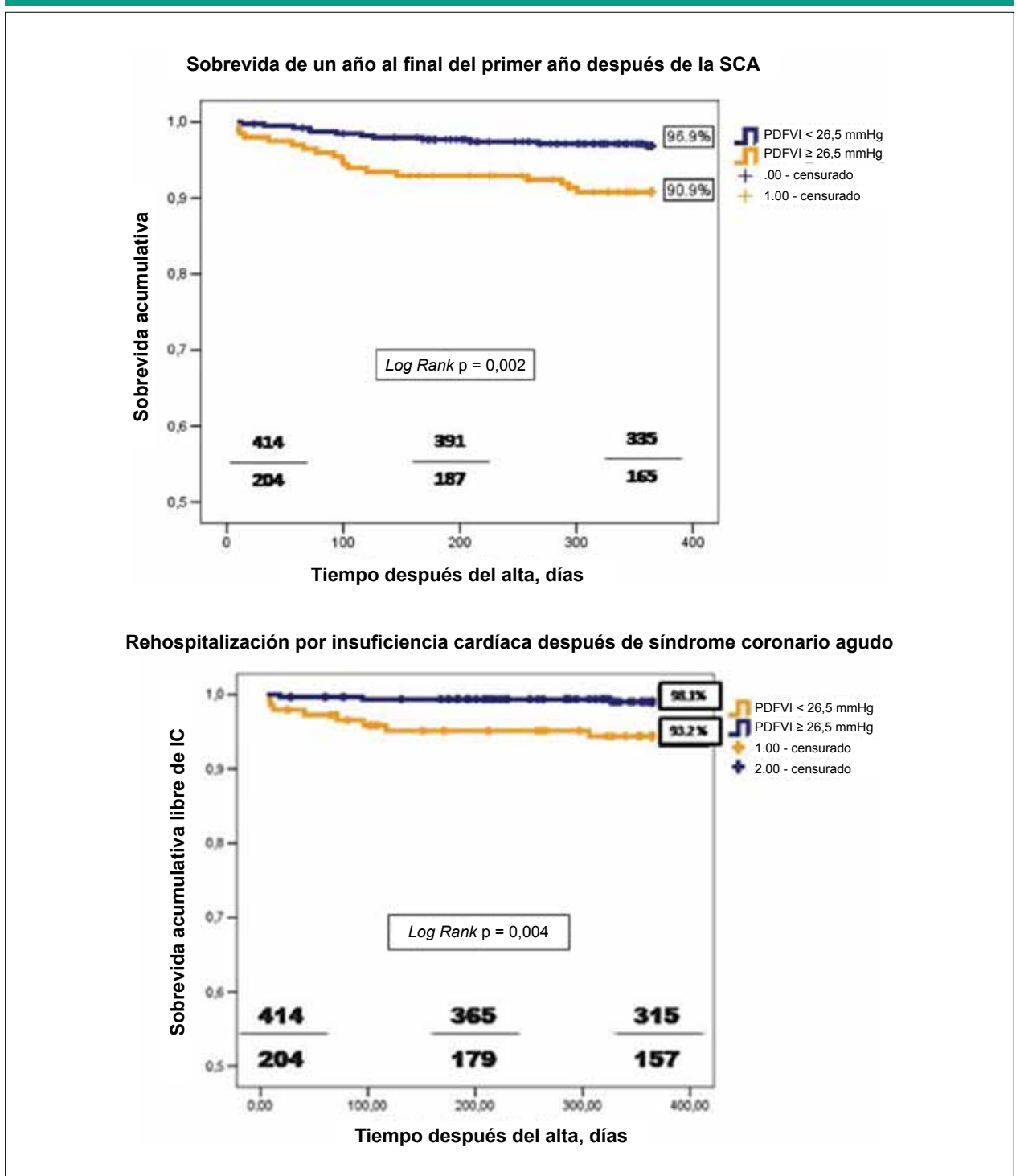


Fig. 1 y 2 - Desenlaces en relación a la sobrevida general y rehospitalización por IC un año después de la SCA.

Una mayor PDFVI estaba asociada con menor tasa de supervivencia en uno, seis y doce meses después del alta - Tabla 5. La tasa de sobrevida acumulativa era significativamente menor en los pacientes del grupo B (96,9 vs 91,2% log rank  $p = 0,002$ ) - Figura 1. Esa diferencia permaneció significativa para el subgrupo con función sistólica preservada ( $FEVI \geq 40\%$ ), pero la estratificación propuesta para PDFVI como

marcador de sobrevida no fue significativa para depresión de la función del VI ( $FEVI < 40\%$ ). El valor de  $p$  para la interacción entre esas tres últimas variables no fue significativa (0,59).

En el análisis univariado, una  $PDFVI \geq 26,5$  mmHg estaba significativamente asociada con mayor mortalidad un año después del alta hospitalaria - Tabla 6, así como la edad, FEVI, STEMI, diuréticos en 24 horas, glicemia en la hospitalización y

Tabla 6 - Predictores univariados de mortalidad por todas las causas un año después de la SCA

	Sobrevivientes	Fallecidos	OR (IC95%)	p
Número	587	31		
Sexo femenino*	150/587 (25,6)	7/31 (22,6)	0,85 (0,36 – 2,01)	0,71
STEMI*	238/570 (41,8)	19/29 (65,5)	2,65 (1,21 – 5,80)	0,01
Diabetes*	142/587 (24,2)	11/31 (35,5)	1,72 (0,81 – 3,68)	0,16
Hipertensión*	386/553 (69,8)	22/27 (81,5)	1,90 (0,71 – 5,11)	0,19
Fibrilación atrial *	29/587 (4,9)	1/31 (3,2)	0,64 (0,08 – 4,87)	0,67
Depresión del ST al ECG *	41/587 (7,0)	1/31 (3,2)	0,44 (0,06 – 3,34)	0,42
Angiograma coronario normal *	85/587 (14,5)	1/31 (3,2)	0,20 (0,03 – 1,46)	0,08
Enfermedad triarterial*	114/587 (19,4)	10/31 (32,3)	1,98 (0,91 – 4,31)	0,08
Revascularización percutánea completa*	248/502 (49,4)	11/30 (36,7)	0,59 (0,28 – 1,27)	0,18
Diuréticos 24 horas *	102/587 (17,4)	15/31 (48,4)	4,46 (2,13 – 9,31)	<0,01
Mayor pico de troponina I (U/l) °	33,7 ± 51,4	92,9 ± 102,0		<0,01
Glicemia en la hospitalización (mg/dl) °	144,1 ± 60,3	184,9 ± 66,0		<0,01
Edad (años) °	62,9 ± 12,1	71,3 ± 10,9		<0,01
PDFVI (mmHg) *	23,0 ± 8,1	27,3 ± 11,7		<0,01
FEVI (%) °	53,2 ± 9,9	45,1 ± 11,4		<0,01
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) °	27,7 ± 4,8	27,0 ± 3,5		0,41
Tasa de filtración glomerular (ml/min) °	72,4 ± 20,4	71,6 ± 26,0		0,82

° media ± DP; \* %.

Análisis de regresión multivariado de Cox para mortalidad general un año después de la SCA

Variables	RR	Valor de p	IC95%
Pico de la Troponina I	1,01	<0,01	1,00 – 1,01
Edad	1,05	0,02	1,01 – 1,09
Glicemia en la hospitalización	1,01	0,02	1,00 – 1,01
Diuréticos en 24 horas	2,35	0,048	1,01 – 5,48
LVEDP	1,03	0,17	0,98 – 1,08
STEMI	1,13	0,80	0,44 – 2,90
LVEF	0,99	0,45	0,96 – 1,02

Número de eventos - 27; Población - 490 pacientes; Chi-cuadrado - 47,3; p < 0,01. STEMI - infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; PDFVI - presión diastólica final del VI; FEVI - fracción de eyección del VI; IMC - índice de masa corporal. ECG - electrocardiograma.

valor de pico de la Troponina I. En un modelo compuesto que incluyó las siete variables anteriores, la PDFVI como variable continua no fue un predictor independiente de desenlace (HR = 1,03, IC95%: 0,98 - 1,08; p = 0,17) - Tabla 6. No hubo interacciones entre la PDFVI y la FEVI en relación a ese endpoint, así como en un modelo de regresión de Cox que incluyó apenas aquellas dos variables, ambas permanecieron significativas (datos no mostrados).

La sobrevida acumulativa libre de ICC en el año después de la hospitalización inicial fue significativamente más alta en pacientes con menor PDFVI (98,1 vs 93,2%, log rank p = 0,004) - Figura 2. La estratificación de la PDFVI propuesta también tuvo un impacto significativo para la subpoblación con FEVI ≥ 40%, pero no para aquellos pacientes con FEVI < 40%. El valor de p para la interacción de PDFVI, FEVI e IC en el seguimiento no fue significativo (0,37). La PDFVI, como

variable continua, permaneció un predictor independiente de rehospitalización por IC en un modelo compuesto que incluyó la PDFVI (como variable continua), edad, pico de la Troponina I, STEMI, score de riesgo TIMI, diuréticos en 24 horas y fibrilación atrial (FA) - Tabla 7.

## Discusión

Nuestros datos confirmaron la PDFVI como una variable de estratificación de riesgo durante la SCA. Como variable continua y después de ajustes, la PDFVI tuvo un impacto pronóstico en relación a la rehospitalización por IC después de una SCA - para cada aumento de 1 mmHg, el riesgo relativo aumentó 1,10 veces (1,04 a 1,16). Contrariamente, la PDFVI no fue un predictor independiente en relación a la mortalidad hospitalaria, mortalidad de un año y complicaciones isquémicas de un año (tasa de MACE). El punto de corte de 16 mmHg utilizado para

Tabla 7 - Predictores univariados de rehospitalización por ICC un año después de la SCA

	Sin eventos	Eventos	OR (95% CI)	p
Número	596	22		
Sexo femenino *	151/596 (25,3)	6/22 (27,3)	1,11 (0,43 – 2,88)	0,84
STEMI*	243/578 (42,0)	14/21 (66,7)	2,76 (1,10 – 6,93)	0,03
Diabetes*	146/596 (24,5)	7/22 (31,8)	1,10 (0,83 – 1,48)	0,44
Hipertensión*	392/560 (70,0)	16/20 (80,0)	1,71 (0,57 – 5,20)	0,34
Score de riesgo TIMI ≤ 2*	311/596 (52,2)	3/22 (13,6)	0,15 (0,04 – 0,49)	<0,01
PDFVI ≥ 26,5 mmHg *	190/596 (31,9)	14/22 (63,6)	3,74 (1,54 – 9,07)	0,02
Fibrilación atrial *	27/596 (4,5)	3/22 (13,6)	3,33 (0,93 – 11,94)	0,05
Angiograma coronario normal *	85/596 (14,3)	1/22 (4,5)	0,29 (0,04 – 2,16)	0,20
Revascularización percutánea incompleta*	259/511 (50,7)	14/22 (66,7)	1,95 (0,77 – 4,90)	0,15
Diuréticos 24 horas *	107/596 (18,0)	10/22 (45,5)	3,81 (1,60 – 9,04)	0,01
PDFVI (mmHg) °	22,8 ± 8,2	30,8 ± 8,6		<0,01
Pico de la troponina I (U/l) °	35,0 ± 53,3	88,5 ± 104,6		<0,01
Edad (años) °	62,9 ± 12,1	74,2 ± 7,1		<0,01
FEVI (%) °	53,2 ± 9,9	41,1 ± 10,0		<0,01
IMC (kg/m <sup>2</sup> )°	27,7 ± 4,8	28,0 ± 3,0		0,77

° media ± DE; \* %.

## Análisis de regresión multivariado de Cox para rehospitalización por ICC un año después de la SCA

VARIABLES	RR	Valor de P	IC95%
PDFVI	1,10	<0,01	1,04 – 1,16
Edad	1,10	0,01	1,02 – 1,16
Pico de la troponina I	1,01	0,03	1,00 – 1,01
Diuréticos 24 horas	1,44	0,49	0,52 – 3,94
FEVI	0,98	0,31	0,95 – 1,02
Fibrilación atrial	0,94	0,95	0,12 – 7,38
STEMI	0,73	0,63	0,21 – 2,57
Score de riesgo TIMI ≤ 2	0,27	0,09	0,06 – 1,27

Número de eventos - 17; Población - 489; Chi-cuadrado -52,1; p &lt; 0,01. ICC - insuficiencia cardíaca congestiva; FEVI - fracción de eyección del VI; PDFVI - presión diastólica final del VI; STEMI - infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IMC - índice de masa corporal.

identificar la disfunción diastólica del VI<sup>4</sup>, no fue un predictor univariado de mortalidad en el seguimiento. Estaba asociado con una tasa más alta de rehospitalización por IC (datos no mostrados), pero con menor sensibilidad y especificidad.

## Pronóstico

Como fue relatado anteriormente, una mayor PCCP - un marcador de distensibilidad diastólica del VI en el contexto de IAM estaba asociado con infartos mayores<sup>18</sup> y con peor función sistólica del VI<sup>19</sup>.

En nuestra población, una mayor PDFVI estaba más frecuentemente relacionada con STEMI y con mayores valores de pico de Troponina I. Eso estaba de acuerdo con el trabajo de Bronzeer et al<sup>20</sup>, pues el miocardio isquémico estaba asociado con presiones de llenado del VI más altas y reducción en la distensibilidad del VI durante la isquemia inducida por estímulo.

Nuestro trabajo también corroboró los datos clínicos anteriores relatados por Killip y Kimball en 1967, de que una presión de llenado del VI más alta era sinónimo de diagnóstico intrahospitalario de IC<sup>21</sup>.

En forma similar a los datos publicados recientemente sobre la clasificación invasiva de Forrester, la PCCP no fue un predictor independiente de desenlace intrahospitalario<sup>8</sup>, como la PDFVI no lo fue en nuestro estudio. Esa falta de influencia pronóstica puede tener las siguientes explicaciones: primero, aunque la presente cohorte representase un grupo de pacientes consecutivos, no todos los pacientes sometidos a la angiografía coronaria fueron sometidos a la evaluación invasiva de la función diastólica del VI. La mortalidad hospitalaria para los 111 pacientes sometidos a la angiografía coronaria y cuya función diastólica no fue evaluada, fue 9% y de esa forma, una exclusión de los pacientes con mayor riesgo puede haber acontecido. Segundo, el tratamiento médico con nitratos,



diuréticos y vasodilatadores influenciaron las condiciones de carga del VI y, consecuentemente, la PDFVI, y por último, la evolución de la SCA con el tiempo puede haber tenido un impacto en la isquemia miocárdica, desarrollo de fibrosis y alteraciones en la geometría del VI, lo que también influyó las presiones de llenado y la distensibilidad del VI<sup>22</sup>.

Como fue descrito anteriormente, el aturdimiento precoz del miocardio puede, de manera transitoria, aumentar la PDFVI con subsecuente normalización de las presiones de llenado a largo plazo<sup>23</sup>. Eso, asociado a la exclusión de 111 pacientes también podría, en nuestra opinión, explicar la baja sensibilidad y especificidad del punto de corte propuesto para la PDFVI, para el desenlace primario de nuestro análisis.

La importancia de la función diastólica como marcador pronóstico estaba de acuerdo con autores de estudios anteriores, que analizaron el papel de varios marcadores ecocardiográficos, tales como la razón E/A, el TD de la onda E y la razón E/E'<sup>9-13</sup>.

La razón E/E' es el método más confiable de evaluación de la función diastólica como la correlación con las presiones de llenado del VI y al contrario de otros índices, está presente aun en pacientes con función sistólica preservada. Cuando la razón E/E' es mayor que 15, las presiones de llenado del VI están elevadas y cuando la razón es menor que 8, las presiones de llenado del VI están bajas<sup>24</sup>. Una razón E/E' variando de 8 a 15 es considerada sugestiva, pero no diagnóstica de disfunción diastólica del VI y otras investigaciones no invasivas precisan ser realizadas para confirmar el diagnóstico de disfunción diastólica<sup>4</sup>. Otras desventajas de la razón E/E' son el hecho de que el Doppler tisular no consigue separar contracción activa de movimiento pasivo (*tethering*), velocidades anulares pueden variar dependiendo de la ubicación de la muestra y son influenciados por IAM "local" y la presencia de calcificación del anillo mitral<sup>12</sup>. Analizando los datos del trabajo de Hillis et al<sup>13</sup>, una razón E/E' mayor que 15 tuvo significación pronóstica, pero la media de la razón E/E' para los 250 pacientes post infarto seleccionados fue  $13,8 \pm 6,8$ , lo que estaba precisamente en la zona "gris" de la evaluación de la función diastólica<sup>13</sup>. Entre tanto, la razón E/E' > 15 fue un predictor independiente de supervivencia en el seguimiento. En nuestra población, la PDFVI como variable categórica (con un punto de corte en 26,5 mmHg, datos no mostrados), también permaneció un predictor independiente de supervivencia, mas como variable continua, perdió esa capacidad.

### De IC diastólica a la congestiva

El mayor valor pronóstico de la hemodinámica invasiva vs señales clínicas de presiones de llenado elevadas ya había sido descrito por Shell et al<sup>25</sup>. En nuestra población, observamos que la evaluación de la función diastólica tuvo un mayor valor predictivo para rehospitalización por ICC que variables clínicas, tales como la clase de Killip-Kimball, y mismo el grado de revascularización percutánea.

La historia natural de la IC de etiología isquémica está basada en el desarrollo de disfunción diastólica, seguida por

IC diastólica y finalmente por la aparición de IC sistólica<sup>26</sup>. La sobrecarga de presión del VI causará estiramiento del miocito, aumento del estrés de la pared, empeoramiento en la perfusión subendocárdica y reducción de la producción de energía, lo que a su vez causará la activación neurohormonal y remodelado ventricular. Esos mecanismos compensatorios son deletéreos y así, causarán, en el futuro, la pérdida de la función sistólica del VI y de sobrevida.

Nuestros datos fuertemente confirman ese paradigma, pues la función diastólica fue un determinante de hospitalización futura por ICC y, por lo tanto, de remodelado del VI, principalmente en el grupo de pacientes con función sistólica preservada. En la población con FEVI < 40% durante la hospitalización inicial por la SCA, la función diastólica no fue lo suficientemente fuerte para determinar el pronóstico - la disfunción sistólica superó la disfunción diastólica.

Este subgrupo de pacientes con SCA y fracción de eyección preservada y PDFVI más alta no deberían, por lo tanto, ser estereotipados como siendo de bajo riesgo y bloqueadores neurohormonales, vasodilatadores y probablemente diuréticos pueden tener una importancia crucial.

### Limitaciones del estudio

Aunque la presente cohorte represente un grupo de pacientes consecutivos, no todos los pacientes sometidos a angiografía coronaria tuvieron una evaluación invasiva de la función diastólica del VI, ya que tal evaluación fue realizada por decisión del cardiólogo invasivo. Además de eso, solamente 60% de los 1.329 pacientes admitidos en nuestra Unidad Coronaria fueron sometidos a estrategia invasiva. Por lo tanto, una exclusión de los pacientes con mayor riesgo puede haber ocurrido. También lamentamos la tasa de pérdida de seguimiento de 5,4%.

Los índices sistólico y diastólico reflejaron medidas instantáneas y podían variar durante el período de la SCA. Siendo así, una única medida puede no reflejar el mejor índice pronóstico. Además de eso, no había registros de función diastólica antes de la hospitalización inicial por SCA, ni evaluación no invasiva por ecocardiografía del flujo mitral.

### Conclusiones

En nuestra población con SCA, la PDFVI fue un predictor independiente de futura rehospitalización por IC.

### 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. Carroll JD, Hess OM, Hirzel HO, Turina M, Kraysenbuehl HP. Effects of ischemia, bypass surgery and past infarction on myocardial contraction, relaxation and compliance during exercise. *Am J Cardiol.* 1989;63(10):65E-71E.
2. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J.* 1998;19(7):990-1003.
3. Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, Feldman MD, Aurigemma GP, Schaefer GL, et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? *Circulation.* 2001;104(7):779-82.
4. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28(20):2539-50.
5. Yamakado T, Takagi E, Okubo S, Imanaka-Yoshida K, Tarumi T, Nakamura M, et al. Effects of aging on left ventricular relaxation in humans. *Circulation.* 1997;95(4):917-23.
6. Forrester JS, Diamond G, Chatterjee K, Swan HJ. Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets (first of two parts). *N Engl J Med.* 1976;295(24):1356-62.
7. The Multicenter Postinfarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1983;309:331-6.
8. Siniorakis E, Arvanitakis S, Voyatzopoulos G, Hatzianandreu P, Plataris G, Alexandris A, et al. Hemodynamic classification in acute myocardial infarction. *Chest.* 2000;117(5):1286-90.
9. Oh JK, Ding ZP, Gersh BJ, Bailey KR, Tajik AJ. Restrictive left ventricular diastolic filling identifies patients with heart failure after acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 1992;5(5):497-503.
10. Temporelli PL, Gianuzzi P, Nicolosi GL, Latini R, Franzosi MG, Gentile F, et al. Doppler-derived mitral deceleration time as a strong prognostic marker of left ventricular remodeling and survival after acute myocardial infarction: results of the GISSI-3 echo substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(9):1646-53.
11. Schwammenthal E, Alder Y, Amichai K, Sagie A, Behar S, Hod H, et al. Prognostic value of global myocardial performance indices in acute myocardial infarction: comparison to measures of systolic and diastolic left ventricular function. *Chest.* 2003;124(5):1645-51.
12. Moller J, Egstrup K, Kober L, Poulsen S, Nyvad O, Torp-Pedersen C. Prognostic importance of systolic and diastolic function after acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2003;145:147-53.
13. Hillis GS, Moller JE, Pellikka PA, Gersh BJ, Wright RS, Ommen SR, et al. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by E/e' is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(3):360-7.
14. Quintana M, Edner M, Kahan T, Hjelm Dahl P, Sollevi A, Rehnqvist N. Is left ventricular diastolic function an independent marker of prognosis after acute myocardial infarction? *Int J Cardiol.* 2004;96(2):183-9.
15. Thygesen K, Alpert J, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007;28(20):2525-38.
16. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, American College of Physicians, Society for Academic Emergency Medicine, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2007;116(7):e148-304.
17. Braunwald E, Fishman AP, Cournand A. Time relationship of dynamic events in the cardiac chambers, pulmonary artery and aorta in man. *Circ Res.* 1956;4(1):100-7.
18. Johannessen KA, Cerqueira MD, Stratton JR. Influence of myocardial infarction size on radionuclide and Doppler echocardiographic measurements of diastolic function. *Am J Cardiol.* 1990;65(11):692-7.
19. Otasevic P, Neskovic AN, Popovic Z, Vlahović A, Bojić D, Bojić M, et al. Short early filling deceleration time on day 1 after acute myocardial infarction is associated with short and long term left ventricular remodeling. *Heart.* 2001;85(5):527-32.
20. Bronzwaer JG, de Bruyne B, Ascoop CA, Paulus WJ. Comparative effects of pacing-induced and balloon coronary occlusion ischemia on left ventricular diastolic function in man. *Circulation.* 1991;84(1):211-22.
21. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol.* 1967;20(4):457-64.
22. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, Seward JB, Reeder GS, Wright RS, et al. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2003;107(17):2207-12.
23. Weisse AB, Saffa RS, Levinson GE, Jacobson WW Jr, Regan TJ. Left ventricular function during the early and late stages of scar formation following experimental myocardial infarction. *Am Heart J.* 1970;79(3):370-83.
24. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation.* 2000;102(15):1788-94.
25. Shell WE, DeWood MA, Peter T, Mickle D, Prause JA, Forrester JS, et al. Comparison of clinical signs and hemodynamic state in the early hours of transmural myocardial infarction. *Am Heart J.* 1982;104(3):521-8.
26. Mandinov L, Eberli FR, Seiler C, Hess OM. Diastolic heart failure. *Cardiovasc Res.* 2000;45(4):813-25.