

Análisis cuantitativo de la función ventricular izquierda como herramienta para la investigación clínica. Fundamentos y metodología

José Alberto San Román^{a,b}, Jaume Candell-Riera^{b,c}, Roman Arnold^{a,b}, Pedro L. Sánchez^d, Santiago Aguadé-Bruix^{b,c}, Javier Bermejo^d, Ana Revilla^{a,b}, Adolfo Villa^d, Hug Cuéllar^{b,c}, Carolina Hernández^a y Francisco Fernández-Avilés^d

^aServicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario. Valladolid. España.

^bUnidad de Análisis de Imágenes Cardíacas de la Red de Enfermedades Cardiovasculares (RECAVA).

^cServicio de Cardiología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

^dServicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

La utilización de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo como objetivo subrogado en los ensayos clínicos está avalada por numerosos estudios. Para que el rendimiento de este objetivo sea aceptable, es esencial ser muy rigurosos en la adquisición de las imágenes y es conveniente utilizar unidades específicamente dedicadas a analizar cuantitativamente parámetros de imagen con las diversas técnicas disponibles. A continuación se expone la evidencia disponible en relación con la fracción de eyección y los volúmenes del ventrículo izquierdo, la importancia de las unidades de análisis de imagen y las distintas técnicas disponibles. Finalmente, se comenta sobre las técnicas de imagen de elección según el contexto clínico.

Palabras clave: *Función ventricular izquierda. Fracción de eyección ventricular izquierda. Objetivo subrogado. Corelab.*

Quantitative Analysis of Left Ventricular Function as a Tool in Clinical Research. Theoretical Basis and Methodology

The usefulness the left ventricular ejection fraction as a surrogate endpoint in clinical trials has been confirmed by numerous studies. However, if this approach is to be applied successfully, images must be acquired in a rigorously controlled manner, and it is advisable to use measurement units that have been specifically developed for quantitative analysis of the imaging parameters obtained with current imaging techniques. This review summarizes what is now known about the left ventricular ejection fraction and left ventricular volumes, discusses

the importance of measurement units in image analysis, and describes the different imaging techniques available. Finally, there is a discussion of how to select the best imaging technique for specific clinical applications.

Key words: *Left ventricular function. Left ventricular ejection fraction. Surrogate endpoint. Core lab.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

Una nueva estrategia terapéutica debe pasar por muchas fases antes de ser aceptada definitivamente por la comunidad científica. La última de ellas, la que aporta una evidencia científica incuestionable, es la demostración de que esa estrategia produce un beneficio clínico. Dado que la revascularización precoz en los síndromes coronarios agudos y la utilización de bloqueadores beta y los bloqueadores del sistema renina-angiotensina han reducido drásticamente la mortalidad de los pacientes con cardiopatía, para demostrar un beneficio añadido es necesario llevar a cabo ensayos clínicos que generalmente requieren un número muy alto de pacientes y tienen un coste económico y unas dificultades logísticas importantes. Antes de diseñar un estudio de esas características, debemos disponer de información suficiente que indique la certeza de la hipótesis de que una estrategia terapéutica determinada es beneficiosa. Esa información se obtiene a través de estudios mecanicistas que demuestran que la estrategia terapéutica estudiada mejora parámetros relacionados con un beneficio clínico. Estos parámetros se denominan «objetivos subrogados» (*surrogate end-points*) y se definen como parámetros o signos físicos utilizados como sustituto de un objetivo con significado clínico que mide la calidad de vida o la mortalidad¹. La utilización de objetivos subrogados tiene ventajas e inconvenientes que se debe conocer antes de utilizarlos¹.

Este estudio ha sido financiado en parte por la Red de Enfermedades Cardiovasculares (RECAVA) del Instituto de Salud Carlos III.

Correspondencia: Dr. J.A. San Román.
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario.
Avda. Ramón y Cajal, 3. 47005 Valladolid. España.
Correo electrónico: asanroman@secardiologia.es

ABREVIATURAS

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

FVI: función ventricular izquierda.

RM: resonancia magnética.

TCMD: tomografía computarizada multidetector.

VI: ventrículo izquierdo.

VTDVI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

VTSVI: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

Muchos de los objetivos subrogados empleados en la investigación clínica en cardiopatías son parámetros obtenidos con técnicas de imagen. De entre ellos, el más utilizado es la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). A continuación, revisamos la base racional para el uso de la fracción de eyección como objetivo subrogado, la necesidad de unidades de imagen para calcular este parámetro, la metodología a seguir para su medición como herramienta para la investigación, y la técnica de elección según el contexto clínico.

LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO COMO OBJETIVO SUBROGADO

El término «función ventricular» sistólica izquierda (FVI) se refiere a la capacidad del ventrículo izquierdo (VI) de generar fuerza durante la sístole. La fracción de eyección como medida de la función ventricular izquierda durante la sístole asume que la fracción de sangre desplazada del ventrículo izquierdo es proporcional a la fuerza generada. Hay diversas situaciones patológicas, sin embargo, en las que la FEVI no se corresponde con la FVI². Aunque se han propuesto otros parámetros que tienen una correlación más directa con la FVI, la FEVI y las dimensiones ventriculares son los más utilizados en los ensayos clínicos porque son fáciles de aplicar, altamente reproducibles, se obtienen de forma no invasiva y, sobre todo, porque se ha demostrado una estrecha relación entre estos parámetros y el beneficio clínico.

Hay una evidencia incuestionable sobre la relación de la FEVI y los volúmenes ventriculares con el pronóstico en pacientes que han tenido un infarto agudo de miocardio³, en insuficiencia cardíaca⁴ y en pacientes que no tienen cardiopatía conocida⁵. Se ha demostrado también una relación entre la mejoría y el empeoramiento de estos parámetros en el tiempo con la mejoría⁶ y el empeoramiento⁷ del

pronóstico de los pacientes, respectivamente. Por último, tanto la FEVI como los volúmenes ventriculares son parámetros familiares para los clínicos, intuitivos y fáciles de medir con técnicas ampliamente disponibles. Así, la comunidad científica entenderá mejor la utilidad de una estrategia terapéutica si mejora la FEVI o disminuye los volúmenes ventriculares que si afecta favorablemente al dP/dt o al índice Tei, parámetros independientes de las condiciones de carga del ventrículo, pero menos conocidos e intuitivos.

NECESIDAD DE UNA UNIDAD DE IMAGEN PARA EL ANÁLISIS CUANTITATIVO DE LA FUNCIÓN VENTRICULAR

Las unidades de imagen para el análisis centralizado de objetivos subrogados (*core laboratories* o *core labs*) aseguran un análisis ciego e imparcial de los datos y, por lo tanto, evitan el sesgo a favor de la hipótesis planteada. Además, las conclusiones obtenidas a partir de los datos de esas unidades son muy fiables. Tanto en estudios hechos con parámetros ecocardiográficos⁸ como con parámetros angiográficos⁹ se ha visto que los resultados basados en los datos obtenidos en unidades de imagen independientes corroboraban la hipótesis de los estudios, mientras que los resultados basados en los datos de los investigadores locales eran contrarios a la hipótesis planteada. Aún más, se ha demostrado que los resultados obtenidos en unidades centrales de imagen ofrecen información pronóstica y que esto no es así si los datos son analizados en los centros donde se recluta a los pacientes¹⁰. Y al contrario, al asegurar la independencia de las mediciones, el sesgo a favor de la hipótesis planteada desaparece, con lo que una hipótesis generada en un estudio monocéntrico puede no corroborarse en un estudio multicéntrico con un análisis de los datos en una unidad central de imagen.

Además, la utilización de unidades centrales de imagen reduce la variabilidad entre observadores, lo que lleva a una reducción sustancial del número de pacientes necesario para demostrar o rechazar una hipótesis¹¹, dado que el número de pacientes depende de la desviación estándar del objetivo subrogado empleado, que es tanto menor cuanto menor sea la variabilidad de la medida. Por otra parte, no pueden utilizarse herramientas de medición que tengan una variabilidad superior a la diferencia que se espera encontrar. En este sentido, debido a que los estudios de terapia celular indican que podría haber una mejoría en la fracción de eyección del 3-5%, la variabilidad de la unidad de imagen en la medición de la FEVI con la técnica que se haya empleado debe tener una variabilidad menor. Es esencial, por lo tanto, que cada unidad de imagen

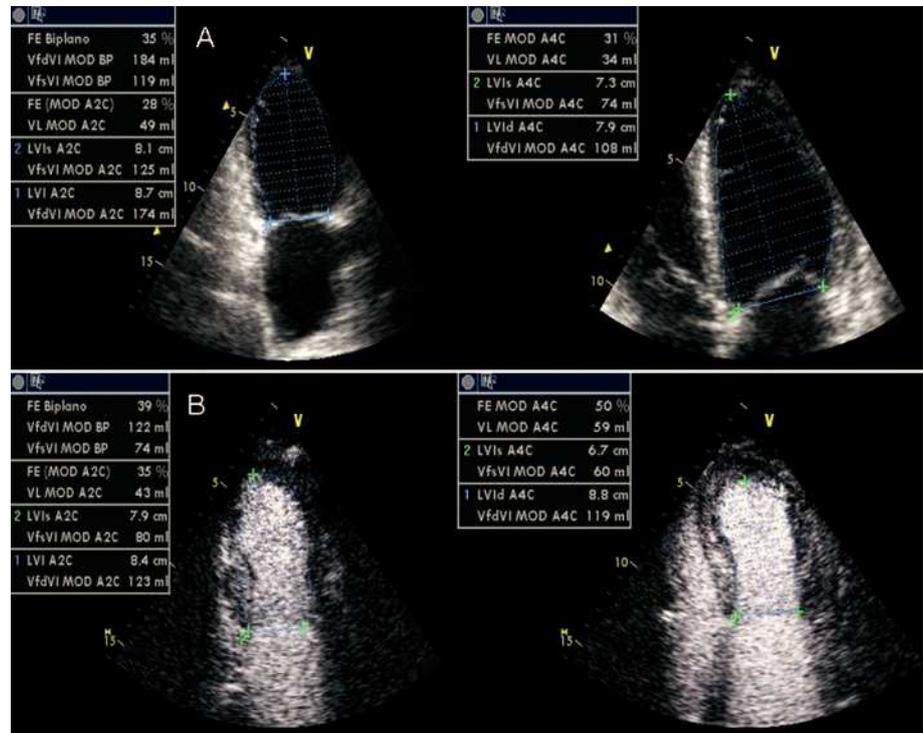


Fig. 1. Estudio ecocardiográfico en las proyecciones apical de cuatro y dos cámaras. Cálculo de los volúmenes y de la FEVI con ecocardiografía bidimensional sin contraste ecocardiográfico intravenoso (A) y con contraste (B).

conozca su propia variabilidad, y según ésta se establecerá el tamaño de la muestra.

Por supuesto, las medidas obtenidas en una unidad de estas características también están sometidas al error humano. La diferencia con las medidas realizadas fuera de estas unidades es que el error de una unidad de imagen es menor y predecible, no depende del azar¹², pues toda unidad de análisis de imágenes conoce su error y lo calcula periódicamente.

TÉCNICAS DISPONIBLES PARA CALCULAR LA FUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA

Ecocardiografía

La ecocardiografía es el método más usado para evaluar la FVI en ensayos clínicos. Para adquirir datos de alta fiabilidad y máxima calidad, es necesario tener en cuenta varias recomendaciones¹³. Las imágenes deben adquirirse según el estándar actual tras una formación específica del ecografista en el laboratorio y debe reducirse el número de profesionales encargados de la medición en ensayos clínicos para reducir la variabilidad. Además, es necesaria la evaluación y el control de calidad de las imágenes antes de iniciar un estudio clínico y en el transcurso de éste. En la práctica clínica es muy frecuente la estimación visual de la FVI, método útil en manos de expertos y en el contexto clínico, pero no es aconsejable para los ensayos clínicos multicéntricos¹⁴.

El modo M es el método clásico en la valoración de la función ventricular izquierda por ecocardiografía. Este método es muy útil en ventrículos normales, pero en ventrículos dilatados o asimétricos, donde las relaciones de sus ejes se alteran, no es fiable. Otra limitación se relaciona con las alteraciones del movimiento del tabique interventricular, como en el caso del bloqueo completo de rama izquierda, el ritmo de marcapasos o la sobrecarga de volumen del ventrículo derecho.

Con ecocardiografía bidimensional el método más utilizado para medir la FEVI es el método de Simpson (fig. 1A). Su exactitud no se ve afectada por ventrículos dilatados, asimétricos o con alteraciones de la dinámica segmentaria. Se basa en que el volumen del VI es igual a la suma de los volúmenes de diferentes discos contiguos perpendiculares al eje mayor del VI, que ocupan la cavidad ventricular completa. Los límites endocárdicos del VI al final de la sístole y de la diástole y su eje mayor deben trazarse manualmente. El programa del ecocardiógrafo calcula los volúmenes y la FEVI. Su principal inconveniente es su dependencia de la definición del endocardio. Para su cálculo se utilizan la proyección apical de cuatro cámaras (procurando desplegar ambos ventrículos en sus máximas dimensiones), y la proyección apical de dos cámaras (que no debe incluir la aorta ni el ventrículo derecho). El segundo armónico ha aumentado la resolución del endocardio ventricular, lo cual permite disminuir la variabilidad de un observador en los análisis de

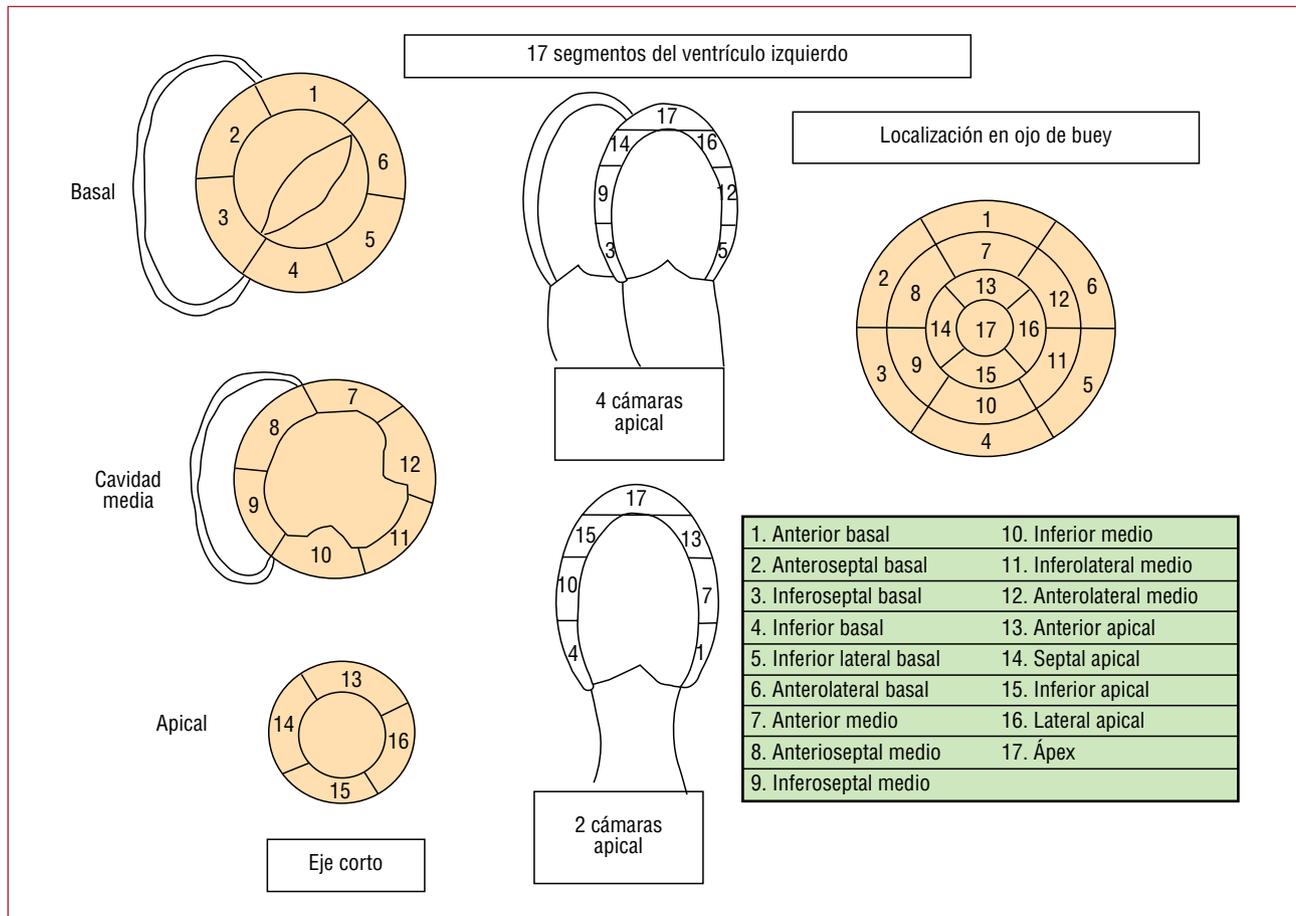


Fig. 2. Clasificación de los 17 segmentos del ventrículo izquierdo en la imagen de ojo de buey y en los cortes ecocardiográficos paraesternal eje corto y apical de cuatro y dos cámaras.

la FVI¹⁵. Para mejorar la calidad de las imágenes puede utilizarse contraste ecocardiográfico (fig. 1B) pues mejora la visualización del borde endocárdico, lo que lleva a una disminución de la variabilidad de un observador y entre observadores¹⁶. Si se utiliza contraste en un proyecto de investigación, debe hacerse en todos los pacientes porque los volúmenes obtenidos con contraste son mayores que los obtenidos sin contraste.

La ecocardiografía tridimensional es un método no basado en presunciones geométricas. En varios estudios se ha mostrado superior al método de Simpson, aunque con un número reducido de pacientes. Además se ha reducido considerablemente el tiempo de adquisición y de análisis¹⁷. Este método elimina el problema del acortamiento del ápex en las mediciones del VI que ocurre con estudios bidimensionales y determina de forma más precisa los volúmenes.

La valoración de la contracción regional del VI podría ser mejor indicador pronóstico que la FEVI¹⁸. Para valorar la función regional se utiliza

la división en 17 segmentos consensuada por varias sociedades científicas (fig. 2)¹⁹. Esta división debe seguirse siempre que se haga un ensayo clínico. Cada segmento puntúa según su movilidad (1, normal; 2, hipocinético; 3, acinético; 4, discinético). El índice de motilidad regional (*wall motion score index*) se calcula mediante la suma de la puntuación de todos los segmentos visualizados dividida por el número de segmentos visualizados. Por lo tanto, es independiente del número de segmentos que se haya podido estudiar. Un índice de 1 es normal. Cuanto mayor es el índice peor es la función regional.

Resonancia magnética

La cuantificación de la FVI por resonancia magnética (RM) es fiable y reproducible y resulta más precisa que la realizada por la ecocardiografía al no estar sometida a presunciones geométricas. Su alta resolución espacial y temporal y el contraste que proporciona entre sangre y miocardio la convierte en una técnica excelente para el estudio de la FVI.

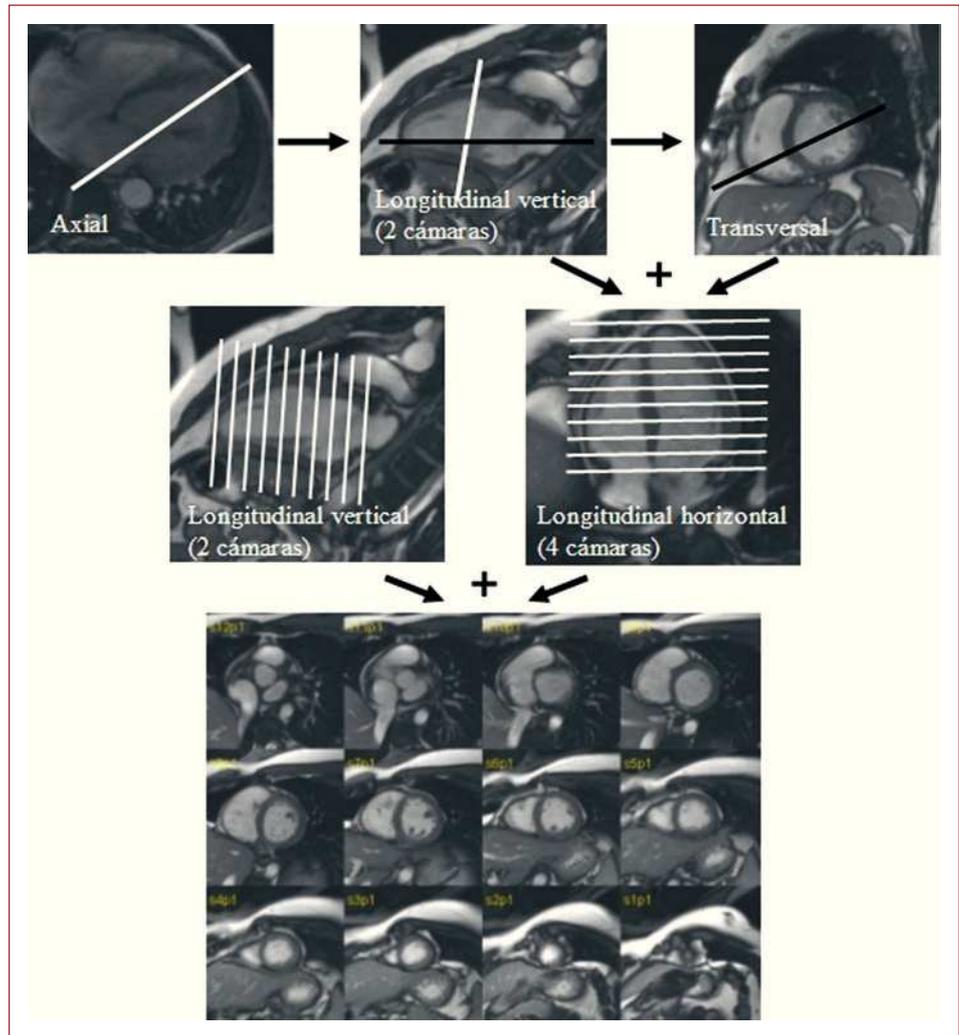


Fig. 3. Esquema que representa los pasos a seguir para realizar el estudio de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo con resonancia magnética.

Análisis de la función ventricular general

Las secuencias que se utilizan para el estudio de la FVI son secuencias de eco de gradiente en modo cine. Actualmente disponemos de secuencias de eco de gradiente rápidas, denominadas SSPF (*steady-state free precession*), que ofrecen un mayor contraste entre sangre y miocardio y son las que se utilizan para el estudio de la FVI. El protocolo para realizar el estudio de la FEVI se resume en la figura 3.

Los parámetros que se pueden cuantificar son el volumen telediastólico del VI (VTDVI), el volumen telesistólico (VTSVI), el volumen latido, la FEVI y la masa. Para el cálculo de los volúmenes ventriculares se aplica el método de Simpson. Para calcular el volumen de un determinado corte, se multiplica el área de la cavidad (determinado por el borde endocárdico) por el grosor del corte (o el grosor del corte más la separación entre cortes, si se ha utilizado). La diferencia entre el VTDVI y VTSVI es el volumen latido. A partir del VTDVI y del volumen

latido se estima la FEVI ($\text{volumen latido [ml]} / \text{VTDVI [ml]} \times 100$). También podemos calcular el gasto cardiaco y el índice cardiaco utilizando la superficie corporal. Todas las determinaciones realizadas suelen indexarse por la superficie corporal. En la figura 4 se presenta un ejemplo de un análisis de la FVI.

Dos cuestiones prácticas pueden dificultar el análisis cuantitativo. Respecto a los músculos papilares, éstos deben ser excluidos de la medición del volumen ventricular izquierdo. Por otra parte, en ocasiones es difícil decidir qué cortes de la base del VI deben ser incluidos en el análisis. Durante la contracción sistólica el ventrículo se desplaza hacia el ápex, lo que hace que en los cortes más basales haya ventrículo en diástole pero no en sístole, en los que aparece la aurícula izquierda. La solución a ambos problemas es la coherencia²⁰: se debe eliminar los mismos cortes de los músculos papilares del análisis de la fase diastólica y de la sistólica, y en lo referente a los segmentos basales, deben incluirse en el análisis los cortes en que el músculo cardiaco

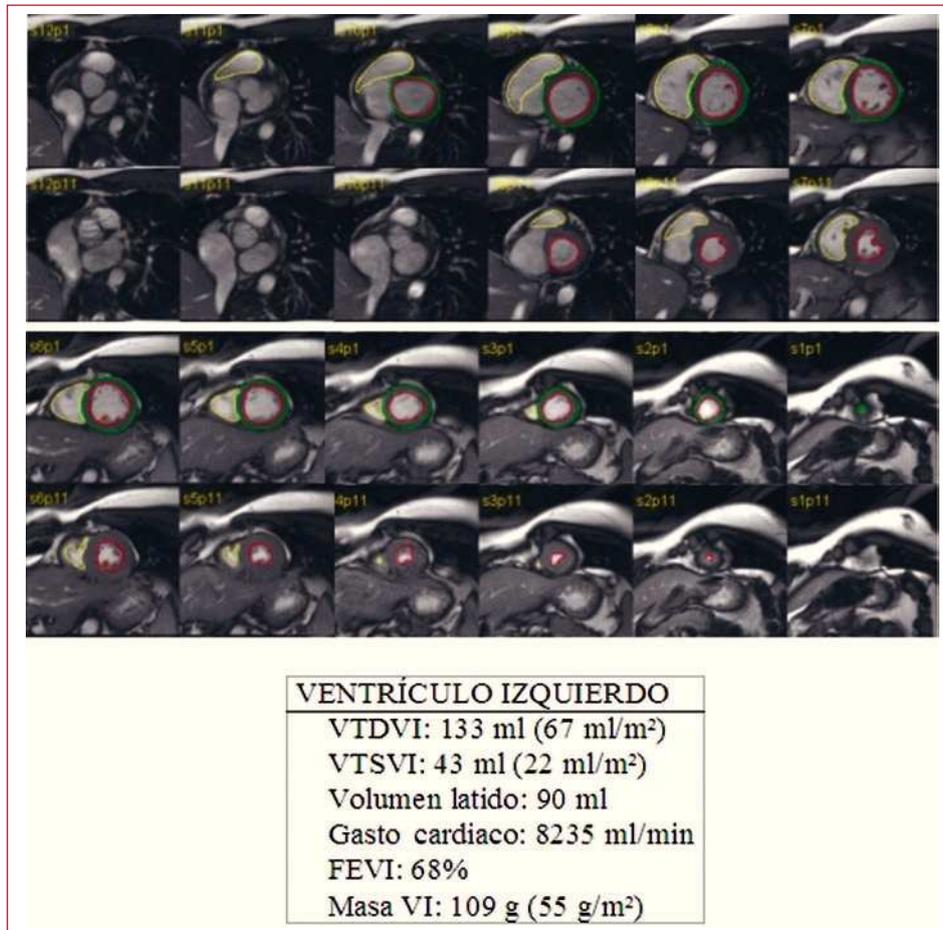


Fig. 4. Análisis funcional de ambos ventrículos con resonancia magnética mediante la delimitación de los límites epicárdicos y endocárdicos en cada plano en sístole y diástole. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; RM: resonancia magnética; VI: ventrículo izquierdo; VTDVI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTSVI: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

describa una circunferencia completa o más del 50% de ésta. Debido al desplazamiento longitudinal en sístole, hay cierto desfase y generalmente se analizan 1 o 2 cortes basales más en telediástole que en telesístole.

Análisis de la función ventricular regional

Los parámetros que se utilizan para el estudio de la función regional son el grosor de la pared ventricular, el engrosamiento sistólico y el movimiento longitudinal y circunferencial o acortamiento de la pared. Para cuantificar el grosor y el engrosamiento de la pared ventricular, se utiliza el método de la línea central. En las imágenes en eje corto, se divide el grosor miocárdico con una línea en dos partes de grosor similar y equidistantes del endocardio y el epicardio; se dibujan múltiples líneas perpendiculares a esa línea que cubren todo el miocardio a intervalos definidos. La longitud de cada cuerda indica el grosor parietal y la relación entre la longitud de cada una de esas cuerdas al final de la sístole y al final de la diástole define el engrosamiento sistólico. Un número suficiente de cuerdas evitará

pasar por alto pequeñas anomalías de la dinámica segmentaria.

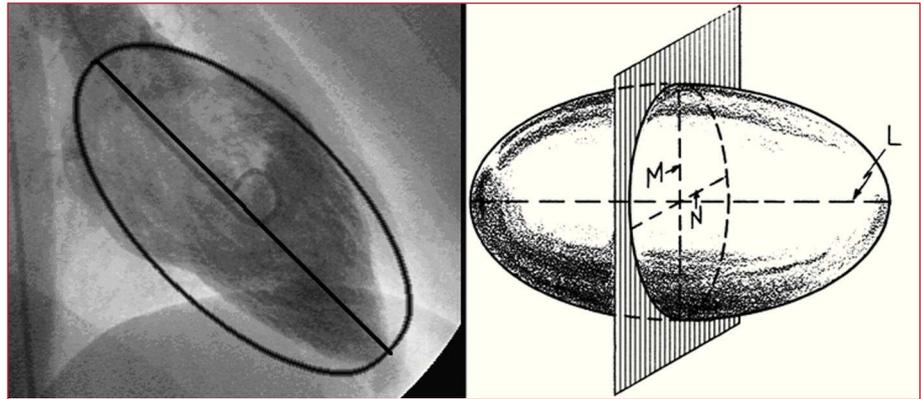
Para el análisis de la función regional podemos ayudarnos del *tagging* miocárdico, que consiste en la aplicación, sobre una secuencia estándar SSPF, de un prepulso de radiofrecuencia perpendicular al plano de la imagen, inmediatamente después de la onda R del electrocardiograma, que aparece en la imagen como una rejilla compuesta por bandas lineales negras paralelas, rectangulares o radiales superpuestas al miocardio, que se deforman a lo largo de la sístole según la contractilidad de cada región miocárdica.

Ventriculografía

Análisis de la función ventricular global

La ventriculografía izquierda se realiza mediante la inyección de contraste directamente en la zona media de la cavidad ventricular utilizando un catéter *pigtail*. Esta posición permite una opacificación completa de la cavidad desde la parte basal hasta el ápex, no interfiere con el aparato

Fig. 5. Método área longitud. A: en la proyección oblicua anterior derecha el ventrículo izquierdo se asemeja a una elipse; calculando el volumen del elipsoide obtendremos el volumen ventricular. B: para el cálculo del volumen del elipsoide se precisará conocer la longitud del eje longitudinal (L) y de los dos ejes transversales (M y N) mediante la realización de la planimetría de la ventriculografía.



subvalvular mitral, no produce tatuaje miocárdico y además induce poca actividad ectópica ventricular. Las proyecciones más frecuentemente utilizadas son la oblicua anterior derecha de 30° y la oblicua anterior izquierda de 60°.

Estudios iniciales detectaron una mayor exactitud en el cálculo de los volúmenes ventriculares utilizando dos proyecciones²¹, aunque posteriormente se ha comprobado que no es así, incluso en pacientes con disfunción ventricular y alteraciones de la contractilidad segmentaria²². Por este motivo, en la práctica habitual se acepta el análisis en la proyección oblicua anterior derecha, pues es más sencillo, menos costoso y con menor irradiación para el paciente.

Se han desarrollado diversos métodos geométricos que permiten cuantificar la fracción de eyección, que se basan en la determinación de los volúmenes ventriculares mediante modelos matemáticos que presumen la simetría de la cavidad ventricular. Una vez calculado el VTSVI y el VTDVI se calcula la FEVI, el volumen de eyección y el gasto cardíaco. Los métodos matemáticos empleados para este cálculo son el método de los discos de Simpson²³ y el método área longitud de Dodge-Sandler²¹ (fig. 5). Éste, el más utilizado actualmente, se basa en asemejar el VI en la proyección oblicua anterior derecha de 30° y oblicua anterior izquierda de 60° a una elipse, haciendo coincidir el eje longitudinal de la cavidad ventricular con el eje longitudinal de esta figura²¹. Calculando el volumen del elipsoide obtendremos el volumen ventricular.

Análisis de la función ventricular regional

Para establecer las alteraciones de la contractilidad en la ventriculografía se utiliza la división del VI en cinco segmentos en la proyección oblicua anterior derecha (anterobasal, anterolateral, apical, inferior o diafragmático y posterobasal) y en dos segmentos en la oblicua anterior izquierda (posterolateral y septal)²⁴. El movimiento de los segmentos

se clasifica en normal, hipocinético, acinético, discinético o aneurisma. En algunos estudios la medida de la contractilidad regional ha sido mejor indicador pronóstico que la FEVI²⁵.

Para el análisis de la contractilidad regional se analiza el movimiento de cada punto del contorno ventricular. Los modelos más extendidos en la práctica clínica son el ortogonal, el radial y el modelo de la línea central. El modelo ortogonal se fundamenta en asumir que cada punto de la pared ventricular se mueve perpendicularmente al eje longitudinal de la cavidad. Es un modelo sencillo pero no describe adecuadamente el movimiento de toda la cavidad ventricular; además, considera un acortamiento homogéneo del eje longitudinal que no es aplicable en los casos de isquemia. El modelo radial considera que todos los puntos del contorno ventricular se mueven hacia un único punto central. Este modelo presenta el inconveniente de que en la elección del punto central no se tiene en cuenta las diferencias del engrosamiento en los distintos segmentos de la pared y la presencia de regiones hiperkinéticas que pueden artefactar el proceso y dar lugar a que segmentos acinéticos parezcan contráctiles²⁶.

El modelo de la línea central refleja de una forma más correcta el movimiento de la cavidad ventricular y presenta importantes ventajas con respecto a los otros sistemas^{27,28}. Esta forma de análisis distingue correctamente sujetos sanos de pacientes con enfermedad coronaria²⁹ y se relaciona directamente con la severidad de la enfermedad coronaria y con la fracción de eyección²⁸. En este método se construye una línea artificial paralela al borde ventricular diastólico y sistólico a la misma distancia de ambos bordes. Se asume que todos los puntos se mueven perpendicularmente a esta línea y el movimiento se analiza a través de 100 cuerdas equidistantes trazadas perpendicularmente a la línea central. El movimiento de cada cuerda es normalizado según la longitud del perímetro telediastólico y transformado a unidades de desviación estándar con respecto a la población de referencia normal

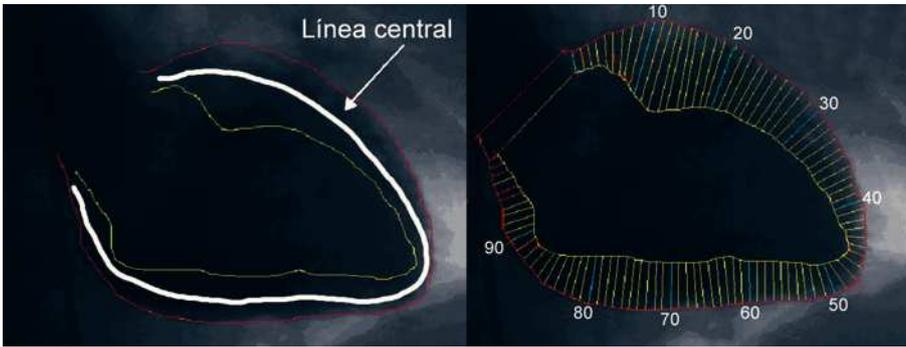


Fig. 6. Modelo de la línea central: se construye una línea artificial paralela al borde ventricular diastólico y sistólico a la misma distancia de ambos bordes. En este modelo se asume que todos los puntos se mueven perpendicularmente a esta línea y el movimiento se analiza a través de 100 cuerdas equidistantes trazadas perpendicularmente a la línea central.

(fig. 6); así se cuantifica el movimiento de la pared y se puede comparar entre distintas regiones del corazón y entre distintos pacientes. En la proyección oblicua anterior derecha, el territorio irrigado por la arteria descendente anterior se sitúa entre las cuerdas 10 a 66 y el territorio de la coronaria derecha entre las cuerdas 51 a 80²⁷. A partir del movimiento de estas cuerdas se calcula el índice de contractilidad regional, el máximo desnivel y el área de hipocinesia. El índice de contractilidad regional de la arteria origen del infarto se calcula a partir del movimiento del 50% de las cuerdas con una contractilidad más deprimida situadas en la región correspondiente a la arteria origen del infarto.

De la misma forma que para el análisis de la función general, el análisis de la función regional puede hacerse utilizando exclusivamente la proyección oblicua anterior derecha; únicamente se produciría una subestimación de la hipocinesia en los casos de estenosis de la arteria circunfleja³⁰.

Cardiología nuclear

Las técnicas de medicina nuclear dirigidas a conocer la función ventricular incluyen la ventriculografía isotópica de primer paso, la ventriculografía isotópica en equilibrio³¹ y los métodos de adquisición tomográfica (tomografía computarizada por emisión monofotónica [SPECT]).

La ventriculografía isotópica de primer paso comprende el análisis cuantificado de la detección en gammacámara, durante la primera circulación, de un trazador radiactivo tras su inyección intravenosa en bolo, a través de la circulación central, cavidades cardiacas y pulmones. El radionúclido más usado es el ^{99m}Tc en forma de ión pertechnetato (^{99m}TcO₄⁻), DTPA, MIBI o tetrofosmina, que debe usarse a una alta concentración radiactiva. Para la cuantificación de los parámetros de la FVI, la selección de ciclos se realiza tras el intervalo de paso del bolo por los pulmones. Con una suma de 4 a 9 ciclos, se obtiene el ciclo cardiaco promedio donde se dibuja el área del VI. Es preciso delimitar un área de fondo para la sustracción de la actividad

radiactiva no propia de los ventrículos. La FEVI se determina según las actividades telediastólicas y telesistólicas del ciclo representativo corregidas por el fondo, mediante la fórmula convencional: (actividad neta en telediástole – actividad neta en telesistole / actividad neta en telediástole) × 100.

A partir del ciclo promedio, pueden calcularse todos los parámetros derivados de la curva de volumen ventricular, visualizar la motilidad de pared en modo cine o aplicar el análisis de Fourier para obtener las imágenes paramétricas de amplitud y fase del ventrículo seleccionado. Los estudios de primer paso tienen una baja reproducibilidad en relación con los estudios de equilibrio por la dependencia de la calidad de la administración y por el error estadístico asociado al bajo nivel de cuentas del ciclo cardiaco promedio.

La ventriculografía o angiocardiógrafa en equilibrio consiste en el estudio de los cambios de actividad emitida por un trazador vascular producidos dentro de los ventrículos durante el ciclo cardiaco. Puede utilizarse cualquier radiofármaco que no se difunda fuera del espacio vascular. Los más utilizados son los hematíes marcados con ^{99m}Tc. La condición de equilibrio se consigue tras la homogeneización de los hematíes marcados con el resto de la sangre del paciente. Tras la visión directa de las imágenes del ciclo cardiaco promedio presentadas consecutivamente (modo cine), se realiza el cálculo de los parámetros cuantitativos sistólicos y diastólicos y el análisis de Fourier de forma automática o semiautomática (fig. 7). La FEVI se calcula mediante la fórmula descrita. La correlación de la FEVI isotópica con la determinada mediante cateterismo cardiaco es excelente y los programas automatizados de análisis consiguen una reproducibilidad en un observador y entre observadores superior a cualquier otra técnica de cuantificación de la función ventricular³².

Mediante los métodos de adquisición tomográfica se realiza la *gated*-SPECT de ventriculografía isotópica. Los radiofármacos empleados son los mismos que para la ventriculografía isotópica en equilibrio. Tras calcular los contornos ventriculares,

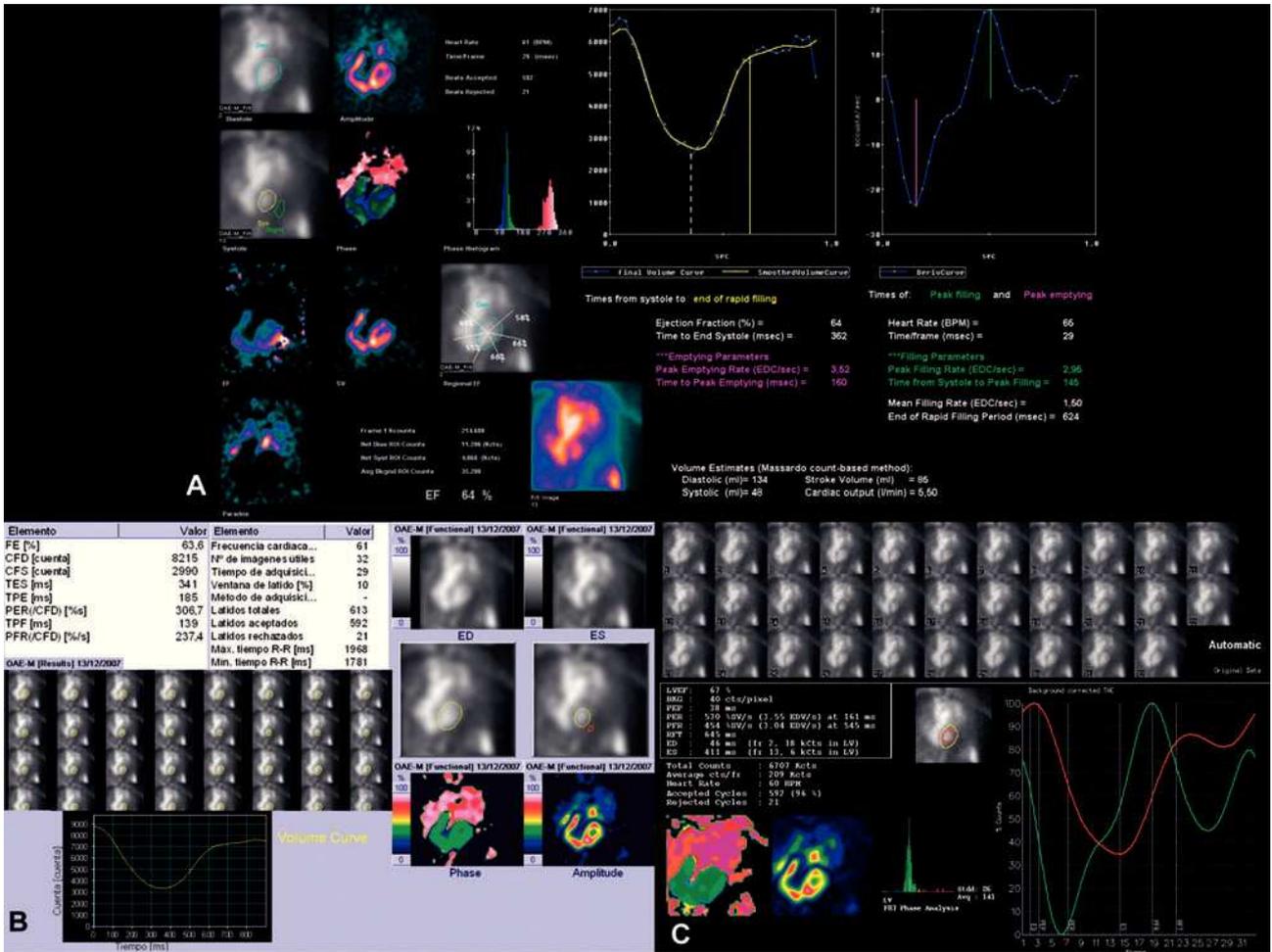


Fig. 7. Cálculo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mediante ventriculografía isotópica en equilibrio mediante diferentes métodos en un mismo paciente. A: sistema automático con selección de área inicial (GE ejection fraction), cálculo de volúmenes y parámetros de función diastólica. B: sistema automático con selección del centro del ventrículo izquierdo y cálculo de parámetros de función diastólica (Siemens). C: sistema totalmente automático con cálculo de la función diastólica (GE XT-ERNA).

se obtienen los parámetros cuantitativos de forma automática (fig. 8). Al ser métodos automáticos de cálculo, la reproducibilidad es altísima, y si hay variabilidad, se debe al proceso de reconstrucción, donde el cambio de filtrado, la reorientación o la ampliación pueden afectar a los cálculos ulteriores.

La *gated*-SPECT de perfusión miocárdica permite obtener cortes en los tres ejes cardiacos, valorar la perfusión miocárdica en estrés y en reposo y valorar cualitativamente la FVI. Suelen usarse trazadores tecnecios (^{99m}Tc-MIBI o ^{99m}Tc-tetrofosmina), aunque la técnica puede también realizarse con ²⁰¹Tl. Existen diferentes métodos automáticos de valoración cuantitativa de la *gated*-SPECT. Conviene señalar la variabilidad que puede haber al aplicar diferentes métodos aplicados a un mismo paciente (fig. 9), por lo que para el seguimiento de un enfermo debe adoptarse siempre la misma metodología. La reproducibilidad con *gated*-SPECT es excelente. Finalmente, la *gated*-PET ofrece

información cualitativa y cuantitativa de la FEVI, de la dinámica segmentaria y del engrosamiento del VI. En los estudios de *gated*-PET se utiliza la misma metodología automática de cuantificación que en los estudios de *gated*-SPECT con la ventaja de que la PET tiene una mayor resolución espacial y de contraste³³. Los parámetros funcionales que pueden valorarse en los estudios de *gated*-PET son la FEVI, los volúmenes y la masa. La adquisición de los estudios de *gated*-PET es posible tanto con los trazadores de perfusión (¹³N amonio, agua ¹⁵O, ⁸²Rb) como con los trazadores metabólicos (¹⁸F-fluorodesoxiglucosa). La reproducibilidad de estos estudios es excelente³³.

Tomografía computarizada multidetector

La tomografía computarizada multidetector (TCMD) permite la realización de coronariografías no invasivas. Las limitaciones técnicas actuales

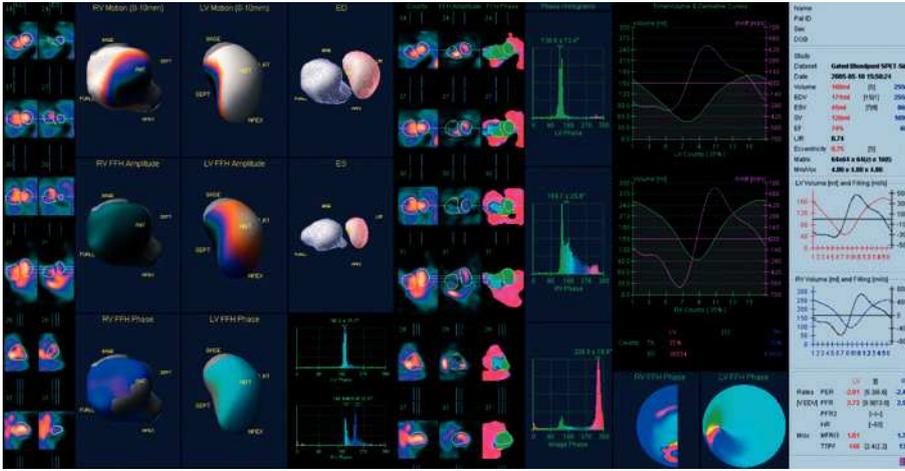


Fig. 8. Cálculo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mediante *gated*-SPECT de ventriculografía isotópica en equilibrio (Cedar Sinai QBS®), donde se observan las imágenes tridimensionales de ambos ventrículos a la izquierda, en el centro el análisis de Fourier (amplitud y fase), y a la derecha las curvas de volumen biventriculares y los parámetros cuantitativos sistólicos y diastólicos.

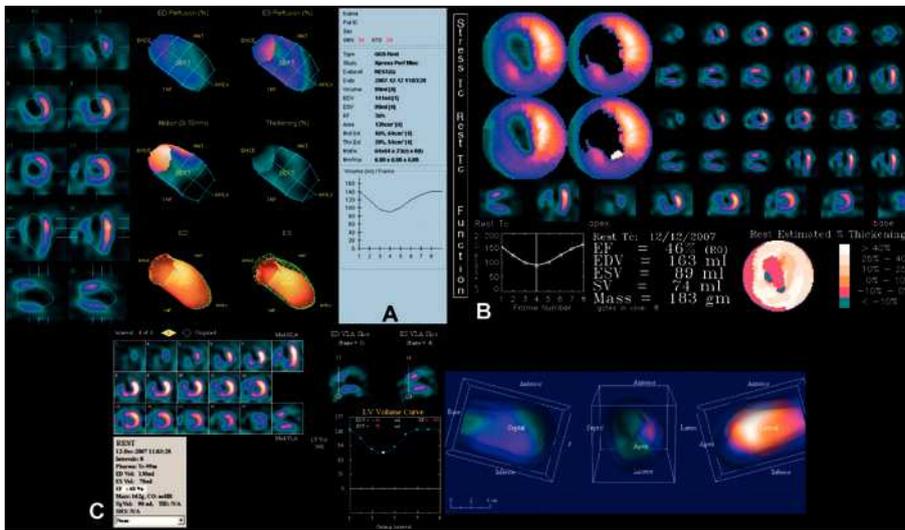


Fig. 9. Metodología del cálculo de la fracción de eyección mediante *gated*-SPECT de perfusión miocárdica en un mismo paciente. A: Cedar Sinai QGS®. B: Emory Cardiac Toolbox. C: 4DM-SPECT. Obsérvese la diferencia de resultados de la fracción de eyección (el 36, el 46 y el 40% respectivamente) según la metodología empleada.

obligan a seleccionar a los pacientes candidatos principalmente en función del ritmo cardiaco; es deseable un ritmo sinusal estable y frecuencias lentas (< 65 lat/min) para obtener imágenes de calidad diagnóstica. Los equipos actuales de TCMD de 16-64 detectores visualizan las arterias coronarias epicárdicas principales hasta un diámetro aproximado de 1 mm. La resolución temporal es la mayor limitación de la TCMD. Los equipos actuales obtienen una resolución temporal entre 150 y 210 ms, valores mayores a los de otras técnicas como la RM (20-50 ms), y en todo caso muy lejos de los deseados para evitar artefactos de movimiento en imagen cardiaca (20 ms). La capacidad de sincronización de la TCMD permite obtener un estudio volumétrico completo del corazón durante el ciclo cardiaco mediante un posprocesamiento adecuado de los datos de diversos latidos consecutivos³⁴⁻³⁶.

Se han descrito diversos métodos de cuantificación con TCMD. La mayoría de estos sistemas son una extrapolación de los ya existentes para la RM,

que aplican el método de Simpson. Recientemente han aparecido otros sistemas que utilizan algoritmos de crecimiento de la región de interés, a partir de la detección de la sangre contrastada dentro de la cavidad ventricular.

Para calcular los parámetros de la FVI, se realinean las series elegidas en el plano del eje corto, de forma manual a partir de los ejes del VI o bien de forma semiautomática³⁶⁻³⁸, y se genera una serie de cortes en el eje corto (fig. 10). La primera imagen se define como la más basal del ventrículo con más del 50% del perímetro de la cavidad recubierta por miocardio. Posteriormente se incluyen todas las imágenes consecutivas hasta la última imagen apical que muestre cavidad ventricular^{34,36-38}. Se trazan los bordes endocárdico y epicárdico de cada imagen. Los músculos papilares son incluidos como parte de la cavidad. A continuación se aplica la ley de Simpson a las áreas cavitarias para obtener los volúmenes y se deriva el volumen latido y la FEVI.

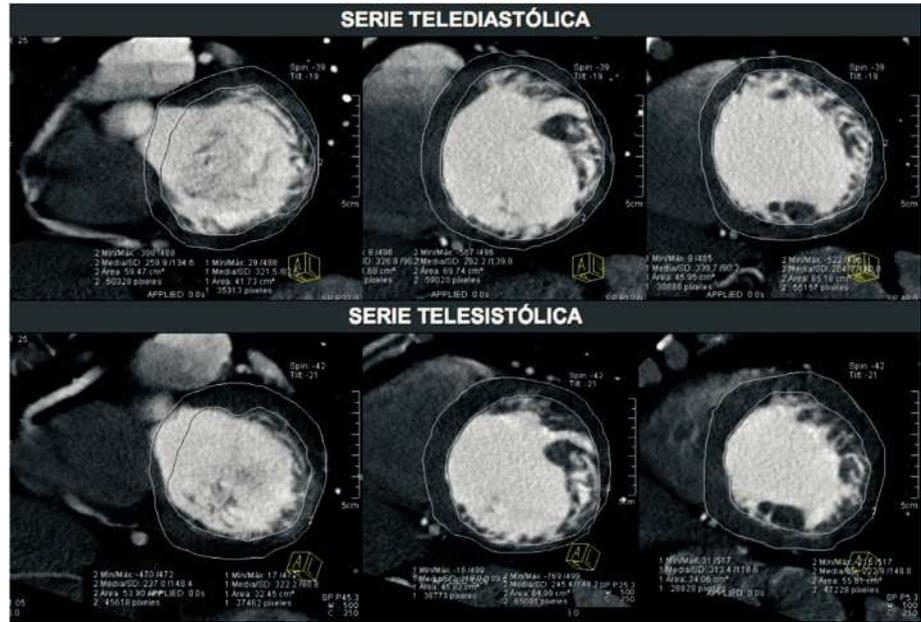


Fig. 10. Composición de imágenes de tres niveles ventriculares en eje corto correspondientes a la fase final de la diástole (fila superior) y de la sístole (fila inferior), con delimitación de bordes endocárdicos y epicárdicos para el cálculo de parámetros por el método de Simpson. Imágenes de un paciente con dilatación ventricular y diagnóstico ecocardiográfico de miocardiopatía no compactada, con coronarias sanas por tomografía computarizada multidetector.

Hay que comentar algunas limitaciones de la técnica. La relajación isovolumétrica tiene una duración aproximada de 40-60 ms. El volumen ventricular mínimo se mantiene durante 80-200 ms^{34,35}. La resolución temporal de la TCMD (150-210 ms) es insuficiente e incluye datos de las fases anterior y posterior, con volúmenes superiores, por lo que se sobrestima el volumen. Por otra parte, los artefactos de movimiento son más frecuentes durante la sístole, dificultando la delimitación de las cavidades. En pacientes con bradicardia, la fase de máximo volumen diastólico se mantiene durante más tiempo y se acerca más la resolución temporal a la necesaria para capturar el volumen. Además, pequeñas variaciones en la elección del primer corte basal del eje corto en TCMD pueden representar cambios significativos en el cálculo de parámetros funcionales (de hasta 27 ml), ya que éste es el corte que contiene mayor área cavitaria. A pesar de las limitaciones descritas, se ha demostrado una excelente correlación y una concordancia aceptable para todos los parámetros habituales de la FVI entre la TCMD y la RM³⁷.

Curvas de presión-volumen

La aproximación más exacta de las propiedades intrínsecas de bomba del VI procede del análisis de las curvas de presión-volumen (fig. 11)³⁹. Esta metodología no ha podido extenderse en la práctica clínica hasta que la medida instantánea de volumen ventricular a lo largo del ciclo cardiaco ha estado disponible. Los eventos que tienen lugar durante el ciclo cardiaco se representan mediante un diagrama de fase (fig. 11) que muestra, siguiendo un patrón

antihorario, los valores instantáneos de presión (eje de ordenadas) frente a los de volumen intraventricular (eje de abscisas; fig. 11A). En condiciones hemodinámicas estables, el diagrama presión-volumen (P-V) se repite de forma prácticamente idéntica ciclo a ciclo, y la relación (cociente) instantánea entre la presión y el volumen ventricular es conocida como elastancia, la cual se expresa en mmHg/ml. De esta forma, la función de cámara del VI es caracterizada por su función de elastancia dependiente del tiempo $E(t)$ (fig. 11B), y el VI es interpretado como una bomba a presión y volumen variable, con la propiedad de aumentar su elastancia de forma muy rápida a lo largo de la sístole. Sorprendentemente, la función $E(t)$ sigue una morfología característica que no varía en las distintas especies de mamíferos y en distintas enfermedades. Por lo tanto, el valor de elastancia máxima al final de la sístole (E_{max} o E_{es}) define la capacidad contráctil en el momento de máxima activación muscular y es un parámetro muy exacto para definir la función sistólica de cámara del VI.

En la representación P-V el punto en la esquina superior izquierda corresponde con el fin de la sístole y el punto en la esquina inferior derecha con el fin de la diástole (fig. 11A). Una intervención que tenga efecto en las condiciones de carga que no actúe sobre la contractilidad (típicamente la oclusión aguda de la vena cava inferior) genera una familia de curvas cuyos puntos isocrónicos telesistólico y telediastólico siguen una trayectoria bien definida. La relación P-V al final de la sístole (*end-systolic pressure-volume relationship* [ESPVR]) se construye conectando los puntos telesistólicos de cada una de los ciclos y sigue un patrón

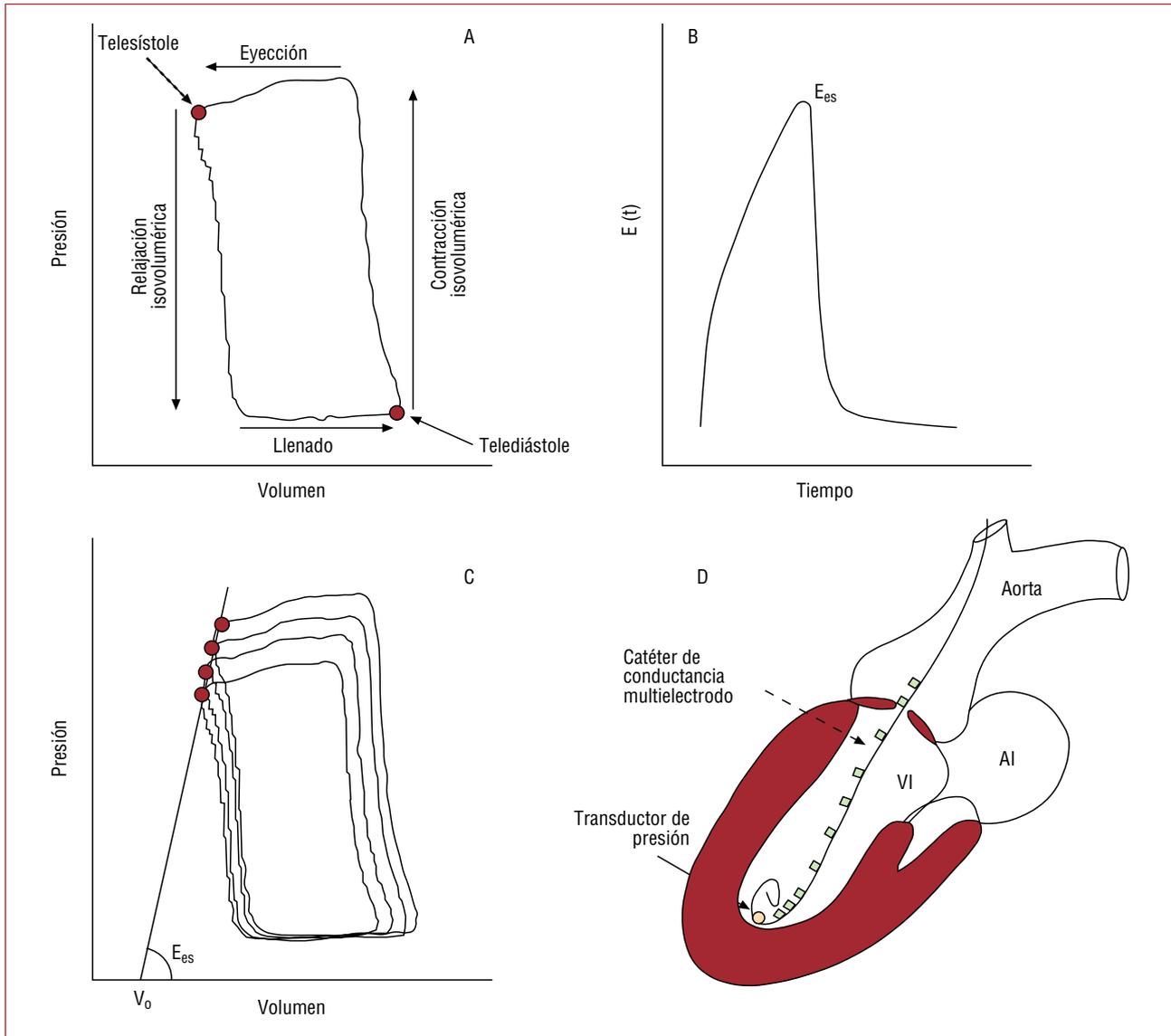


Fig. 11. Bases para la medida de la función de cámara del ventrículo izquierdo mediante el análisis de las curvas presión-volumen. A: diagrama de presión-volumen en un latido representativo, con identificación de las fases del ciclo cardiaco. B: función de elastancia del VI dependiente del tiempo $E(t)$, mostrada para un latido cardiaco. Su valor máximo corresponde con la elastancia a fin de sístole (E_{es}). La morfología de esta curva, una vez normalizada para su valor máximo es uniforme en todas las especies de mamíferos y en sujetos sanos y enfermos. C: obtención de una familia de curvas durante oclusión de la vena cava inferior. E_{es} se obtiene como la pendiente de la recta que une las isocronas de telesístole. El valor de su intercepto para presión nula corresponde a V_0 . D: esquema del sistema de catéter de conductancia y presión de alta fidelidad utilizado para la obtención de las curvas presión-volumen en la práctica clínica.

relativamente lineal (fig. 11B); la pendiente de esta recta define la E_{es} , y el intercepto en el que este valor corta el eje de abscisas representa el volumen a presión cero (V_0)⁴⁰. Obsérvese que, por definirse a partir de maniobras agudas sobre el llenado ventricular, la E_{es} es prácticamente insensible a las condiciones de precarga y poscarga ventricular. Esto constituye una gran ventaja frente a otros índices de fase eyectiva utilizados para estimar la función sistólica del VI como el VTSVI o la FEVI, especialmente en situaciones en las que la precarga o la poscarga sean extremas.

La forma más habitual de obtener las curvas de presión volumen es mediante catéteres combinados de conductancia y presión de alta fidelidad que se introducen en el VI retrógradamente a través de la válvula aórtica (fig. 11C). La disminución aguda de la precarga se obtiene mediante el inflado de un balón distensible en la porción más proximal de la vena cava inferior, manteniéndose alrededor de 10 s para evitar los reflejos simpáticos que podrían alterar la contractilidad. De la familia de curvas así obtenida, V_0 y $E_{máx}$ se calculan mediante posprocesamiento con un algoritmo iterativo bien establecido⁴¹.

TABLA 1. Principales ventajas e inconvenientes de las técnicas no invasivas de imagen cardiaca para la investigación clínica

	Ventajas	Inconvenientes
Ecocardiografía	Amplia disponibilidad, portabilidad y bajo coste Ausencia de radiación Excelente tolerancia	Cálculo de FEVI muy dependiente del operador Moderada exactitud y reproducibilidad en el cálculo de FEVI y volúmenes ventriculares Alta variabilidad en un observador y entre observadores
Cardiorresonancia magnética	Ampliamente validada Ausencia de radiación Gran exactitud y reproducibilidad en el cálculo de FEVI y volúmenes ventriculares (referencia) Resolución espacial alta Evaluación exacta de la viabilidad Evaluación muy exacta del tamaño del infarto Baja variabilidad en un observador y entre observadores	Baja disponibilidad y nula portabilidad Elevado coste Poco validada en ensayos clínicos Contraindicada en MP y DAI
Tomografía computarizada multicorte cardiaca	Contrastes poco nefrotóxicos Gran exactitud y reproducibilidad en el cálculo de FEVI y volúmenes ventriculares Valoración de la carga de calcio y de la anatomía coronaria Baja variabilidad en un observador y entre observadores	Irradiación Contrastes iodados (nefrotóxicos) Baja disponibilidad y nula portabilidad Elevado coste Necesidad de ritmo sinusal estable y de frecuencia lenta Limitada resolución temporal Poco validada en ensayos clínicos
Ventriculografía isotópica y <i>gated</i> -SPECT miocárdico	Gran exactitud y reproducibilidad en el cálculo de FEVI y volúmenes ventriculares Ampliamente validada Evaluación exacta de la viabilidad Disponibilidad moderada Baja variabilidad en un observador y entre observadores	Irradiación Medición de volúmenes ventriculares mediante ventriculografía isotópica no extendida y compleja

DAI: desfibrilador automático implantable; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; MP: marcapasos.

La necesidad de índices sensibles para evaluar el resultado de las nuevas terapias en el ámbito de la insuficiencia cardiaca ha despertado el interés por las curvas P-V. Sin embargo, el método requiere una amplia instrumentación invasiva y una intervención aguda sobre la precarga. Además, la eficacia clínica de los parámetros derivados del análisis de las curvas de P-V en términos pronósticos y como guía de actuaciones terapéuticas no ha sido bien establecida. Por estos motivos, el análisis de las curvas P-V sólo es utilizado en la actualidad como objetivo subrogado en ensayos clínicos exploratorios y como referencia con la que comparar nuevos índices de FVI destinados a la práctica clínica⁴¹.

TÉCNICA DE ELECCIÓN PARA EL ANÁLISIS DE LA FUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA

Al decidirse por una técnica determinada para valorar la función ventricular en un estudio clínico,

el factor determinante es el contexto clínico en el que se va a desarrollar la investigación. A continuación, exponemos las ventajas e inconvenientes de las diferentes técnicas disponibles (tabla 1) en los tres contextos clínicos en que más se está utilizando la fracción de eyección como objetivo subrogado y discutimos sobre la técnica de elección (tabla 2).

Evidencia disponible

Posrevascularización

Entre los desafíos más importantes de la investigación de rápida traslación en este campo se encuentran la mejora en la eficacia de las estrategias de reperfusión precoz, el desarrollo de tratamientos dirigidos a aumentar la resistencia del miocardio a la isquemia y la regeneración del tejido microvascular y muscular destruidos por la necrosis. En este sentido, el análisis cuantitativo del remodelado

TABLA 2. Técnica de elección para cuantificar la función ventricular izquierda en estudios realizados en diferentes contextos clínicos

	Resonancia magnética	Técnicas isotópicas	Ecocardiografía*	Tomografía computarizada	Ventriculografía
Tras revascularización	++	++	+	+	+
Terapia celular	++	++	+	+	+
Resincronización	-	+	++	-	+

++: técnica de elección; +: alternativa; -: no indicado.

*Si la ventana no es adecuada, la utilización de contraste mejora la exactitud diagnóstica y disminuye la variabilidad.

es una excelente herramienta para la investigación clínica en este campo. Los parámetros que han demostrado una relación con el remodelado adverso incluyen la FE^{42,43}, el VTSVI⁴⁴, el VTDVI⁴⁵ y el índice de contractilidad regional⁴⁶.

Respecto a la secuencia temporal en el análisis de estos parámetros, aunque la recuperación de la función ventricular secundaria al aturdimiento miocárdico parece ser evidente a partir del día 14 tras el infarto⁴⁷, el proceso patogénico de remodelado ventricular dura meses⁴⁸, y por eso es aconsejable alejarse de la fase hospitalaria al hacer el análisis comparativo. En el subestudio GISSI-3 el incremento del VTDVI en la fase de hospitalización no fue predictor de un incremento a los 6 meses. Por el contrario, los pacientes con mayor deterioro de la función ventricular en el seguimiento no evidenciaban, en su mayoría, incremento del VTDVI durante la hospitalización.

Con respecto a la técnica a utilizar, sus ventajas e inconvenientes deben adaptarse al tipo de estudio y a la logística. La RM y la *gated*-SPECT son técnicas ideales para medir pequeñas variaciones en la función ventricular (lo que nos permitirá disminuir el tamaño de la muestra y ganar en potencia estadística) y son insustituibles si queremos complementar el estudio de función ventricular con el análisis de la perfusión miocárdica. Utilizar una u otra dependerá de cuál esté disponible. La ecocardiografía y la ventriculografía son las técnicas ideales en estudios multicéntricos, siempre que los análisis sean centralizados en un único lugar. A la ventaja de inocuidad de la ecocardiografía se contraponen la ventaja de conocer el estado de perfusión epicárdica de la angiografía que aporta información importante en los estudios que comparan estrategias de reperfusión en el infarto.

Terapia celular

Tras la publicación de los primeros resultados en animales⁴⁹ y en humanos^{50,51}, se han iniciado estudios de tamaño intermedio que utilizan objetivos subrogados, para así dar respuesta a interrogantes referidos al tipo celular más idóneo, la vía de administración, el tiempo que debe transcurrir tras

un evento agudo, y muchos otros. Diferentes objetivos subrogados y diferentes técnicas de imagen para medirlos han sido utilizados en los estudios de terapia celular en humanos. Algún estudio con resultados positivos ha sido muy cuestionado por utilizar la angiografía⁵², técnica con muchas limitaciones para medir la FEVI.

Como ya se ha comentado previamente, el tamaño de la muestra depende de la desviación estándar del objetivo subrogado que se va a medir¹¹. Y eso depende de la variabilidad del laboratorio donde se mide y de la técnica que se utilice. Cuanta mayor resolución espacial y temporal tiene una técnica, menor es la variabilidad, especialmente si la cuantificación es automática. En este sentido, es importante destacar que se ha demostrado que la ecocardiografía con contraste tiene una variabilidad similar a la de la RM en la medición de la FEVI¹⁶, con lo que el tamaño de una muestra se reduce drásticamente si se usa contraste con la ecocardiografía. Sin embargo, y aunque no hay evidencia científica alguna, la mayoría de los investigadores en terapia celular desaconsejan la administración de contraste durante la ecocardiografía, por el posible efecto perjudicial que la destrucción microvascular de las burbujas de contraste pudiese tener en la supervivencia de las células trasplantadas.

Otro aspecto clave al diseñar un estudio en terapia celular se refiere a los criterios de inclusión. Así, si el estudio se hace en pacientes que han tenido un infarto agudo de miocardio, el cálculo del tamaño del infarto es esencial, y la medición del grosor y el engrosamiento de la pared infartada puede ser un buen objetivo subrogado. Si se incluye a pacientes con depresión de la FVI, debemos utilizar técnicas de imagen que midan adecuadamente la FEVI y los volúmenes ventriculares. Finalmente, si el grupo de estudio está formado por pacientes con angina resistente al tratamiento, debemos utilizar técnicas de imagen que valoren adecuadamente la perfusión miocárdica.

Resincronización

El beneficio de la terapia de resincronización cardíaca se halla íntimamente ligado al incremento de

la FEVI o la reducción de diámetros y volúmenes ventriculares izquierdos⁵³. Por ello, la demostración del fenómeno de remodelado ventricular inverso es fundamental en la investigación sobre terapia de resincronización cardiaca, y la utilización de técnicas de imagen no invasivas tiene un papel decisivo en el diseño de trabajos en este campo.

La posibilidad de evaluar de un modo general los cambios estructurales y funcionales o hemodinámicos del corazón sometido a estimulación biventricular hace de la ecocardiografía la técnica de elección en la actualidad para la investigación. Sin embargo, pese a la abundancia de información sobre parámetros ecocardiográficos de asincronía, resultados preliminares indican que ninguna de las medidas ecocardiográficas de uso común actualmente para la detección de asincronía mecánica tiene capacidad para mejorar la selección de pacientes candidatos a dicha terapia⁵⁴.

La utilización de la RM en el contexto de la resincronización cardiaca tiene una limitación importante, pues ser portador de marcapasos y/o desfibrilador implantable constituye una contraindicación para practicarla⁵⁵, lo cual impediría un seguimiento, aunque estudios experimentales con algunos marcapasos y desfibriladores de última generación han mostrado su compatibilidad con la RM⁵⁶.

La TCMD aporta una característica única, y es la posibilidad de evaluar la idoneidad de la anatomía venosa coronaria para el implante del electrodo de estimulación ventricular izquierda en el lugar de más tardía activación mecánica⁵⁷. Así, en pacientes con previsible dificultad o imposibilidad para el implante, se podría plantear un implante epicárdico del electrodo con un abordaje quirúrgico mínimamente invasivo.

Hay poca información sobre la utilidad de las diferentes técnicas isotópicas para la valoración de asincronía. Se ha realizado análisis de fase de Fourier de la ventriculografía isotópica en equilibrio para este fin, y se ha observado una mayor correlación con la asincronía mecánica que el intervalo QRS, con impacto potencial para la selección de pacientes para terapia de resincronización cardiaca⁵⁸.

CONCLUSIONES

Dado que ninguno de los parámetros de remodelado ventricular que se han utilizado como objetivos subrogados se muestra superior al resto, proponemos establecer la FEVI como el objetivo principal subrogado en este tipo de estudios, por su universalidad en el ámbito científico y clínico y su facilidad de medición con técnicas ampliamente disponibles.

En relación con los estudios de revascularización, sin embargo, la FEVI por sí sola no aporta

información adicional sobre los mecanismos fisiopatológicos relacionados con el remodelado y la disfunción ventricular. En este sentido, el desarrollo de las nuevas técnicas de imagen (RM y *gated*-SPECT), junto con la utilización de objetivos subrogados bioquímicos (p. ej., neurohormonas), permitiría evaluar el fenómeno miocárdico y no miocárdico en mayor profundidad. A nuestro juicio, la RM con realce tardío y la *gated*-SPECT serían las técnicas ideales. La ventriculografía o la ecocardiografía con contraste combinadas con determinación de marcadores bioquímicos sería otra interesante alternativa, especialmente en estudios multicéntricos. El análisis temporal de estos parámetros se debería posponer entre el tercer y el sexto mes, cuando el fenómeno de remodelado ventricular está establecido.

En lo que respecta a la investigación clínica en terapia celular, aunque no puede proponerse ninguna técnica como de elección, la gammagrafía y la RM destacan por su capacidad para valorar diferentes objetivos subrogados. Aunque la RM tiene algunas ventajas teóricas, la decisión entre una u otra técnica debe depender probablemente de la experiencia de los grupos clínicos en hacer los estudios y de la variabilidad de la unidad de imagen en el análisis cuantitativo.

Finalmente, en el ámbito de la resincronización, la RM y la TCMD quedarían inicialmente descartadas por su incompatibilidad con marcapasos y desfibriladores que tan frecuentemente llevan los pacientes. La ecocardiografía bidimensional (con administración de contraste incluso con ventanas acústicas aceptables) es actualmente la técnica más completa, y la *gated*-SPECT tiene mucha proyección futura en este campo.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Berta Velasco su dedicación y su excelente labor de secretaria en la elaboración de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? *Ann Intern Med.* 1996;125:605.
2. Dittoe N, Stultz D, Schwartz BP, Hahn HS. Quantitative left ventricular systolic function: from chamber to myocardium. *Crit Care Med.* 2007;35 Suppl 8:330-95.
3. Burns RJ, Gibbons RJ, Yi Q, Roberts RS, Miller TD, Schaer GL, et al. The relationships of left ventricular ejection fraction, end-systolic volume index and infarct size to six-month mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:30-6.
4. Wong M, Johnson G, Shabetai R, Hughes V, Bhat G, Lopez B, et al. Echocardiographic variables as prognostic indicators and therapeutic monitors in chronic congestive heart failure. Veterans Affairs cooperative studies V-HeFT I and II. *V-HeFT*

- VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993;87 Suppl 6:65-70.
5. Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Aakhus T. Heart volume and cardiovascular mortality. A 16 year follow-up study of 1984 healthy middle-aged men. *Eur Heart J*. 1993;14:592-6.
 6. St John Sutton M, Pfeffer MA, Moye L, Plappert T, Rouleau JL, Lamas G, et al. Cardiovascular death and left ventricular remodeling two years after myocardial infarction: baseline predictors and impact of long-term use of captopril: information from the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) trial. *Circulation*. 1997;96:3294-9.
 7. The Xamoterol in Severe Heart Failure Study Group. Xamoterol in severe heart failure. *Lancet*. 1990;336:1-6.
 8. Hole T, Otterstad JE, St John Sutton M, Frøland G, Holme I, Skjaerpe T. Differences between echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function by local investigators and a core laboratory in a 2-year follow-up study of patients with an acute myocardial infarction. *Eur J Echocardiogr*. 2002;3:263-70.
 9. Moer R, Van Weert AW, Myreng Y, Mølsted P. Variability of quantitative coronary angiography: an evaluation of on-site versus core laboratory analysis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2003;19:457-64.
 10. Dart AM, Otterstad JE, Kirwan BA, Parker JD, De Brouwer S, Poole-Wilson PA, et al. ACTION investigators. Predictive value of local and core laboratory echocardiographic assessment of cardiac function in patients with chronic stable angina: The ACTION study. *Eur J Echocardiogr*. 2007;8:275-83.
 11. Bellenger NG, Davies LC, Francis JM, Coats AJ, Pennell DJ. Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2000;2:271-8.
 12. Oh JK. Is core laboratory essential for using echocardiography in clinical trials? Controlled vs random error. *Eur J Echocardiogr*. 2002;3:245-7.
 13. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, et al. American Society of Echocardiography Recommendations for Use of Echocardiography in Clinical Trials. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17:1086-119.
 14. Foster E, Cahalan MK. The search for intelligent quantitation in echocardiography: "eyeball", "trackball" and beyond. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:848-50.
 15. Franke A, Hoffmann R, Kühl HP, Lepper W, Breithardt OA, Schormann M, et al. Non-contrast second harmonic imaging improves interobserver agreement and accuracy of dobutamine stress echocardiography in patients with impaired image quality. *Heart*. 2000;83:133-40.
 16. Hoffmann R, Von Bardeleben S, Ten Cate F, Borges AC, Kasprzak J, Firschke C, et al. Assessment of systolic left ventricular function. A multicenter comparison of cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, unenhanced and contrast enhanced echocardiography. *Eur Heart J*. 2005;26:607-16.
 17. Jacobs LD, Salgo IS, Goonewardena S, Weinert L, Coon P, Bardo D, et al. Rapid quantification of left ventricular volume from real-time three-dimensional echocardiographic data. *Eur Heart J*. 2006;27:460-8.
 18. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, Reeder GS, Gersh BJ, Pellikka PA. Wall motion score index and ejection fraction for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2006;151:419-25.
 19. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. *Circulation*. 2002;105:539-42.
 20. Lee VS. Cine gradient echo imaging. En: Lee VS, editor. *Cardiovascular MRI: physical principles to practical protocols*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 283-306.
 21. Dodge HT, Sandler H, Ballew DW, Lord JD Jr. The use of biplane angiocardigraphy for the measurement of left ventricular volume in man. *Am Heart J*. 1960;60:762-76.
 22. Chapman CB, Baker O, Reynolds J, Bonte FJ. Use of biplane cinefluorography for measurement of ventricular volume. *Circulation*. 1958;18:1105-17.
 23. Brogan WC 3rd, Glamann B, Lange RA, Hillis LD. Comparison of single and biplane ventriculography for determination of left ventricular volume and ejection fraction. *Am J Cardiol*. 1992;69:1079-82.
 24. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, et al. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation*. 1975;51:5-40.
 25. Weintraub WS, Agarwal JB, Seeclaus PA, McHugh E, BarrAlderfer VA, Helfant RH. Segmental wall motion score as a predictor of survival in coronary artery disease. *Circulation*. 1983;68:111-4.
 26. Shepetycki TH, Morton BC. A computer graphic-based angiographic model for normal left ventricular contraction in man and its application to the detection of abnormalities in regional wall motion. *Circulation*. 1983;68:1222-30.
 27. Sheehan FH, Bolson EL, Dodge HT, Mathey DG, Schofer J, Woo HW. Advantages and applications of the centerline method for characterizing regional ventricular function. *Circulation*. 1986;7:293-305.
 28. Sheehan FH, Bolson EL, Dodge HT, Mitten S. Centerline method comparison with other methods for measuring regional left ventricular motion. En: Sigwart U, Heintzen PH, editores. *Ventricular wall motion*. Stuttgart: Georg Thieme; 1984. p. 139-49.
 29. Sheehan FH, Stewart DK, Dodge HT, Mitten S, Bolson EL, Brown BG. Variability in the measurement of regional left ventricular wall motion from contrast angiograms. *Circulation*. 1983;68:550-9.
 30. Sheehan FH, Schofer J, Mathey DG, Kellett MA, Smith H, Bolson EL, et al. Measurement of regional wall motion from biplane contrast ventriculograms: a comparison of the 30 degree right anterior oblique and 60 degree left anterior oblique projections in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1986;74:796-804.
 31. Strauss HW, Zaret BL, Hurley PJ, Natarajan TK, Pitt B. A scintiphotographic method for measuring left ventricular ejection fraction in man without cardiac catheterization. *Am J Cardiol*. 1971;28:574-80.
 32. Aguadé-Bruix S, Ortega-Alcalde D. Estudio de la función ventricular. En: Candell-Riera J, Castell-Conesa J, Aguadé-Bruix S, editores. *Cardiología nuclear en la práctica clínica*. Madrid: Aula Médica; 2003. p. 135-86.
 33. Kanayama S, Matsunari I, Kajinami K. Comparison of gated N-13 ammonia PET and gated Tc-99m sestamibi SPECT for quantitative analysis of global and regional left ventricular function. *J Nucl Cardiol*. 2007;14:680-7.
 34. Juergens KU, Fischbach R. Left ventricular function studied with MDCT. *Eur Radiol*. 2006;16:342-5.
 35. Orakzai SH, Orakzai RH, Nasir K, Budoff MJ. Assessment of cardiac function using multidetector row computed tomography. *J Comput Assist Tomogr*. 2006;30:555-63.
 36. Mahnken AH, Mühlenbruch G, Koos R, Stanzel S, Busch PS, Niethammer M, et al. Automated vs. manual assessment of left ventricular function in cardiac multidetector row computed tomography: comparison with magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 2006;16:1416-23.
 37. Schlosser T, Pagonidis K, Herborn CU, Hunold P, Waltering KU, Lauenstein TC, et al. Assessment of left ventricular parameters using 16-MDCT and new software for endocardial and epicardial border delineation. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184:765-73.
 38. Juergens KU, Grude M, Maintz D, Fallenberg EM, Wichter T, Heindel W, et al. Multi-detector row CT of left ventricular

- function with dedicated analysis software versus MR imaging: initial experience. *Radiology*. 2004;230:403-10.
39. Burkhoff D, Mirsky I, Suga H. Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: a guide for clinical, translational, and basic researchers. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289:H501-12.
 40. Kass DA, Midei M, Graves W, Brinker JA, Maughan WL. Use of a conductance (volume) catheter and transient inferior vena caval occlusion for rapid determination of pressure-volume relationships in man. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1988;15:192-202.
 41. Yotti R, Bermejo J, Desco MM, Antoranz JC, Rojo-Alvarez JL, Cortina C, et al. Doppler-derived ejection intraventricular pressure gradients provide a reliable assessment of left ventricular systolic chamber function. *Circulation*. 2005;112:1771-9.
 42. Ellis SG, Mooney MR, George BS, Da Silva EE, Talley JD, Flanagan WH, et al. Randomized trial of late elective angioplasty versus conservative management for patients with residual stenoses after thrombolytic treatment of myocardial infarction. Treatment of Post-Thrombolytic Stenoses (TOPS) Study Group. *Circulation*. 1992;86:1400-6.
 43. Dzavik V, Buller CE, Lamas GA, Rankin JM, Mancini GB, Cantor WJ, et al. Randomized trial of percutaneous coronary intervention for subacute infarct-related coronary artery occlusion to achieve long-term patency and improve ventricular function: the Total Occlusion Study of Canada (TOSCA)-2 trial. *Circulation*. 2006;114:2449-57.
 44. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Pena G, Blanco J, Alonso-Briales J, Lopez-Mesa J, et al. Primary angioplasty vs. early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the GRACIA-2 non-inferiority, randomized, controlled trial. *Eur Heart J*. 2007;28:949-60.
 45. Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E, Gentile F, Lucci D, Maggioni AP, et al. Heterogeneity of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-3 Echo Substudy. *Am Heart J*. 2001;141:131-8.
 46. Danzi GB, Sesana M, Capuano C, Mauri L, Berra Centurini P, Baglini R. Comparison in patients having primary coronary angioplasty of abciximab versus tirofiban on recovery of left ventricular function. *Am J Cardiol*. 2004;94:35-9.
 47. Barrabes JA, Barba I. Evolución a medio plazo de la perfusión miocárdica y remodelado ventricular después del infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:468-70.
 48. Solomon SD, Glynn RJ, Greaves S, Ajani U, Rouleau JL, Menapace F, et al. Recovery of ventricular function after myocardial infarction in the reperfusion era: the healing and early afterload reducing therapy study. *Ann Intern Med*. 2001;134:451-8.
 49. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*. 2001;410:701-5.
 50. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Köstering M, Hernández A, Sorg RV, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation*. 2002;106:1913-8.
 51. Fernández-Avilés F, San Román JA, García-Frade J, Fernández ME, Peñarrubia MJ, De la Fuente L, et al. Experimental and clinical regenerative capability of human bone marrow cells after myocardial infarction. *Circ Res*. 2004;95:742-8.
 52. Schächinger V, Erbs S, Elsässer A, Haberbosch W, Hambrecht R, Hölschermann H, et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355:1210-21.
 53. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346:1845-53.
 54. Cleland JG, Abdellah AT, Khaleva O, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the European Society of Cardiology Congress 2007: 3CPO, ALOFT, PROSPECT and statins for heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:1070-3.
 55. San Román JA, Soler R, Rodríguez E, Fernández-Avilés F. Conocimientos básicos necesarios para realizar resonancia magnética en cardiología. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2006;6:E7-14.
 56. Roguin A, Zviman MM, Mininger GR, Rodrigues ER, Dickfeld TM, Bluemke DA, et al. Modern pacemaker and implantable cardioverter/defibrillator systems can be magnetic resonance imaging safe: in vitro and in vivo assessment of safety and function at 1.5 T. *Circulation*. 2004;110:475-82.
 57. Jongbloed MR, Lamb HJ, Bax JJ, Schuijff JD, De Roos A, Van der Wall EE, et al. Noninvasive visualization of the cardiac venous system using multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:749-53.
 58. Marcassa C, Campini R, Verna E, Ceriani L, Giannuzzi P. Assessment of cardiac asynchrony by radionuclide phase analysis: correlation with ventricular function in patients with narrow or prolonged QRS interval. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:484-90.