

# La presencia de viabilidad miocárdica tras infarto de miocardio es menos frecuente en los pacientes diabéticos. Estudio mediante ecocardiografía con dobutamina

## *Myocardial viability after myocardial infarction is less frequent in diabetic patients. Study with dobutamine echocardiography*

Moreno R., Villate A., Almería C., Rodrigo J. L., Zamorano J. L., Macaya C.

### RESUMEN

**Introducción y objetivos:** La diabetes se asocia a anomalías de la microcirculación tanto a nivel miocárdico como extramiocárdico. Dado que la integridad de la microcirculación coronaria es un pre-requisito para que exista viabilidad miocárdica, hemos evaluado la hipótesis de que los pacientes diabéticos podrían tener menor reserva contráctil que los no diabéticos tras un infarto de miocardio.

**Pacientes y métodos:** Estudiamos 108 pacientes a los que se había realizado ecocardiografía con dobutamina tras haber sufrido un infarto de miocardio. La infusión de dobutamina comenzó a 5 µg/kg/min, incrementándose la dosis cada 3 minutos hasta 20-40 µg/kg/min. De los 108 pacientes, 28 (25,9%) eran diabéticos, y 80 (74,1%) no diabéticos. Se compararon los resultados de la ecocardiografía con dobutamina entre ambos grupos de pacientes.

**Resultados:** La fracción de eyección basal fue similar en ambos grupos de pacientes. Los pacientes con diabetes presentaron viabilidad miocárdica con menor frecuencia (14,3% vs. 36,3%,  $p = 0,023$ ). El índice de contractilidad segmentaria se incrementó en  $0,04 \pm 0,13$  en los diabéticos, y disminuyó en  $0,05 \pm 0,20$  en los no diabéticos ( $p = 0,078$ ).

**Conclusión:** Aunque los diabéticos tiene una función sistólica similar en reposo que los no diabéticos tras un infarto de miocardio, los primeros tienen viabilidad miocárdica con menor frecuencia.

**Palabras clave:** Diabetes, Infarto de Miocardio, Ecocardiografía con dobutamina, Reserva contráctil.

La presencia de viabilidad miocárdica tras infarto de miocardio es menos frecuente en los pacientes diabéticos. Estudio mediante ecocardiografía con dobutamina

Moreno R, Villate A, Almería C, Rodrigo J L, Zamorano J L, Macaya C  
*Investigación Cardiovascular*, 2005; 8: 75-86

### Correspondencia / correspondence:

Raúl Moreno  
Instituto Cardiovascular  
Hospital Clínico San Carlos  
Martín Lagos, s/n  
28040 Madrid  
E-mail: raulmorenog@terra.es

### ABSTRACT

**Background and objectives:** Diabetes is associated with cardiac and extracardiac microvasculature abnormalities. As microvasculature integrity is a pre-requisite for myocardial viability, diabetic patients may have less contractile reserve after myocardial infarction than non diabetics. To test this hypothesis, we studied 108 patients after infarction referred for dobutamine echocardiography.

**Patients and methods:** We studied 108 patients with dobutamine echocardiography after myocardial infarction, starting at 5 µg/kg/min and then the dose was increased every 3 min up to 20-40 µg/kg/min. Out of the 108 patients, 28 (25.9%) were diabetics and 80 (74.1%) non diabetics. The result of dobutamine echocardiography was compared between both groups of patients.

**Results:** Left ventricular ejection fraction at baseline was similar in diabetic and non-diabetic patients. Patients with diabetes mellitus presented contractile reserve less frequently (14.3% vs. 36.3%,  $p = 0.023$ ). Wall motion score index increased in  $0.04 \pm 0.13$  in diabetics and decreased in  $0.05 \pm 0.20$  in non diabetics ( $p = 0.078$ ).

**Conclusion:** Although having similar left ventricular systolic function at rest after myocardial infarction, diabetics have myocardial viability less frequently than non diabetics.

**Key words:** Diabetes, Myocardial viability, Dobutamine Echocardiography, Acute Myocardial Infarction.

Myocardial viability after myocardial infarction is less frequent in diabetic patients. Study with dobutamine echocardiography

Moreno R, Villate A, Almería C, Rodrigo J L, Zamorano J L, Macaya C  
*Investigación Cardiovascular*, 2005; 8: 75-86

## INTRODUCCIÓN

---

La diabetes mellitus (DM) es un factor asociado a una mayor mortalidad tras el infarto agudo de miocardio (IAM), especialmente debido a una mayor frecuencia de insuficiencia cardíaca y shock cardiogénico (1, 2). Esto puede ser explicado en gran parte por la edad más avanzada y la mayor extensión de la enfermedad coronaria en los pacientes diabéticos, pudiendo influir además otros factores, como una mayor incidencia de reoclusión del vaso responsable del infarto, un mayor retraso en el diagnóstico, una menor utilización de estrategias de reperfusión, una mayor frecuencia de oclusión proximal del vaso, una menor fracción de eyección, la existencia de una «miocardiopatía» diabética con disfunción diastólica, un menor desarrollo de circulación colateral, y otros (3-5).

Aunque existen controversias al respecto, la presencia de reserva contráctil parece asociarse a menor mortalidad a medio-largo plazo tras el IAM (67). Por otra parte, la integridad de la microcirculación coronaria parece ser un requisito necesario para que exista reserva contráctil y viabilidad miocárdica después de un IAM (8-10). En los pacientes diabéticos, se ha descrito una disminución de la reserva del flujo coronario, así como anomalías de la microcirculación coronaria y a nivel sistémico (11-14). Por tanto, es esperable que los pacientes diabéticos muestren reserva contráctil (viabilidad miocárdica) con menor frecuencia que los no diabéticos. La hipótesis del estudio fue que, entre los pacientes que han sufrido un IAM, los diabéticos tienen reserva contráctil con menor frecuencia que los no diabéticos. Para evaluar esta hipótesis, se han estudiado 108 pacientes con IAM previo a los que se realizó ecocardiografía de estrés con dobutamina.

## PACIENTES Y MÉTODOS

---

### Población de estudio

La población de estudio está formada por 109 pacientes con IAM previo a los que se realizó EE con dobutamina en nuestro centro. Los pacientes fueron recopilados de forma retrospectiva. La presencia de IAM previo se comprobó con la presencia de al menos dos de los si-

## INTRODUCTION

---

*Diabetes mellitus (DM) is a factor associated with a higher mortality following acute myocardial infarction (AMI), particularly due to a higher frequency of heart failure and cardiogenic shock (1,2). This can be largely explained by the older age and the greater extension of the coronary disease in diabetic patients, where other factors can also have an influence, such as a higher incidence of reocclusion of the vessel responsible for the infarction, a longer delay in the diagnosis, a lower use of reperfusion approaches, a higher frequency of proximal occlusion of the vessel, a smaller ejection fraction, the existence of a diabetic «myocardiopathy» with diastolic dysfunction, a smaller development of collateral circulation, and others (3-5).*

*Although there are controversies on the matter, the presence of contractile reserve seems to be associated with a lower middle-long term mortality following an AMI (6, 7). Furthermore, the integrity of coronary microcirculation seems to be a necessary requirement for a contractile reserve and myocardial viability to exist after an AMI (8-10). In diabetic patients, a reduction has been described in coronary flow reserve and also abnormalities in systemic coronary microcirculation (11-14). Therefore, it can be expected that diabetic patients show contractile reserve (myocardial viability) less frequently than non-diabetics. The hypothesis of the study was that, among patients suffering an AMI, diabetics have contractile reserve less frequently than non-diabetics. To evaluate this hypothesis, 108 patients with previous AMI were studied, performing stress dobutamine echocardiography.*

## PATIENTS AND METHODS

---

### Study population

*The study population was formed by 109 patients with previous AMI undergoing stress dobutamine echocardiography in our center. The patients were compiled retrospectively. The occurrence of previous AMI was verified with the presence of at least two of the*

guientes tres criterios: 1) Dolor torácico de más de 30 minutos de duración; 2) Elevación de la creatinina-fosfoquinasa CPK superior al doble del límite superior de la normalidad con unos niveles de fracción MB al menos del 10% del total de la CPK; y 3) Desarrollo de nuevas ondas Q en el electrocardiograma. Una paciente con un IAM posteroinferior reciente sufrió durante la prueba una rotura de pared libre del ventrículo izquierdo que fue fatal, siendo excluida del estudio, constituyendo los restantes 108 pacientes la población final de estudio. El IAM fue de localización anterior en 51 pacientes (47,2%), inferior y/o lateral en 42 (38,9%) y de localización indeterminada en 15 (3,9%).

Se codificaron como diabéticos los pacientes diagnosticados previamente de diabetes por su médico de cabecera o endocrinólogo. De los 108 pacientes, 28 (25,9%) eran diabéticos (22 tipo 2 y 6 tipo 1) y 80 (74,1%) no diabéticos.

#### **Protocolo de estudio de ecocardiografía de estrés con dobutamina**

El motivo de la realización del ecocardiograma con dobutamina fue por indicación clínica por parte del cardiólogo responsable del paciente. En todos los casos se obtuvo un consentimiento informado por escrito antes de la realización de la prueba. El protocolo de ecocardiografía de estrés con dobutamina para el estudio de la viabilidad miocárdica consistió en la administración de dobutamina intravenosa a dosis progresivamente crecientes (cada 3 min) desde 5 a 10 y 20 ug/kg/min (15). En los pacientes en los que además de la existencia de viabilidad miocárdica se quería estudiar la existencia o no de isquemia, se continuó el protocolo hasta 30 y 40 ug/kg/min, y estos pacientes recibieron atropina (1 mg i.v.) en caso de no alcanzar el 85% de la frecuencia cardíaca máxima teórica para su edad con la infusión de dobutamina. La prueba se interrumpió ante el desarrollo de positividad ecocardiográfica para isquemia, al alcanzar el 85% de la frecuencia cardíaca máxima teórica para la edad, ante el desarrollo de angina severa, arritmias ventriculares graves o hipotensión o hipertensión arterial severa.

Durante la prueba, se mantuvo la monitorización electrocardiográfica y ecocardiográfica, tomándose la presión arterial y realizándose un electrocardiograma completo basalmente, al fi-

*following three criteria: 1) chest pain lasting over 30 minutes; 2) creatinine-phosphokinase (CPK) increase above twofold the upper normal limit with MB fraction levels of at least 10% of the total CPK; and 3) development of new waves Q in the electrocardiogram. A patient with a recent posteroinferior AMI suffered during the test a rupture of free wall of the left ventricle that was fatal, and was excluded from the study, and the other 108 patients were the final study population. The AMI was of anterior location in 51 patients (47.2%), inferior and/or lateral in 42 (38.9%) and of indeterminate location in 15 (13.9%).*

*The patients previously diagnosed of diabetes by their family doctor or endocrinologist were coded as diabetics. Out of the 108 patients, 28 (25.9%) were diabetic (22 type 2 and 6 type 1) and 80 (74.1%) non-diabetic.*

#### **Study protocol of stress dobutamine echocardiography**

*The reason for performing the dobutamine echocardiography was clinical indication by the cardiologist responsible for the patient. In all cases a written informed consent was obtained before performing the test. The protocol of stress dobutamine echocardiography for the study of myocardial viability consisted of the administration of intravenous dobutamine at progressively growing doses (every 3 min) from 5 to 10 and 20 ug/kg/min (15). In patients where in addition to myocardial viability the existence or not of ischemia was to be established, the protocol was continued up to 30 and 40 ug/kg/min, and these patients received atropine (1 mg i.v.) in case they did not reach 85% of the theoretical maximum heart rate for their age with the infusion of dobutamine. The test was discontinued when a positive echocardiography for ischemia appeared, when 85% of the maximum theoretical heart rate for their age was reached, or when severe angina, serious ventricular arrhythmia, or severe hypotension or hypertension were developed.*

*During the test, the electrocardiographic and echocardiographic monitoring was maintained, measuring blood pressure and performing a complete electrocardiogram on*

nal de cada estadio y en la recuperación. Se utilizó un programa específico digital de análisis de ecocardiografía de estrés. Las imágenes se almacenaron basalmente, con dosis bajas de dobutamina, con la dosis máxima utilizada y en recuperación. Los estudios fueron grabados en video y digitalizados en disco óptico en formato de *cine-loop*.

Los estudios se realizaron con el paciente en decúbito lateral izquierdo, a través de las ventanas paraesternal (eje largo y eje corto) y apical (cuatro y dos cámaras). El ventrículo izquierdo se dividió en 16 segmentos, y se utilizó un sistema semicuantitativo para valorar la contractilidad segmentaria, de acuerdo a la Sociedad Americana de Ecocardiografía, calculándose el índice de contractilidad segmentaria (ICS) (16). Este sistema asigna un valor de 1, 2, 3 y 4 a cada segmento normo-, hipo-, a- y disquinético, respectivamente. El ICS se calcula dividiendo la suma de los valores asignados a cada segmento por el número total de segmentos evaluados.

Se consideraron como viables los segmentos en los que la contractilidad aumentó al menos en un grado (cuando el segmento acinético se hizo hipocinético o si de hipocinético pasó a normocinético). La respuesta bifásica, consistente en una mejoría inicial seguida de empeoramiento de la contractilidad, se consideró como indicativa de viabilidad miocárdica. La reserva contráctil se evaluó durante la infusión de la dosis máxima de dobutamina, a no ser que apareciera isquemia miocárdica en el ecocardiograma, en cuyo caso se evaluó a la dosis máxima alcanzada antes de la infusión de dobutamina. La reserva contráctil se calculó de la siguiente forma:

$$\frac{\text{ICS basal} - \text{ICS máximo}}{\text{ICS basal}} \times 100$$

donde el ICS basal es el ICS antes de la infusión de dobutamina, y el ICS máximo el obtenido durante la dosis máxima administrada de dobutamina o la previa a la aparición de isquemia ecocardiográfica.

La isquemia se definió como el empeoramiento de la contractilidad durante la infusión de dobutamina en segmentos normoquinéticos o hipoquinéticos en el estudio basal, no considerándose isquemia el desarrollo de disquinesia en segmentos aquinéticos en el estudio basal.

*baseline, at the end of every stage and in the recovery. A specific digital program of analysis of stress echocardiography was used. The images were stored on baseline, with low doses of dobutamine, with the maximum dose used and on recovery. The studies were recorded in video and digitized on optic disk in cinema-loop format.*

*The studies were carried out with the patient lying down over the left side, through the paraesternal (long axis and short axis) and apical windows (four and two cameras). The left ventricle was divided into 16 segments, using a semiquantitative system to assess segmentary contractility, in accordance with the American Society of Echocardiography, and calculating the segmentary contractility index (SCI) (16). This system assigns a value of 1, 2, 3 and 4 to every normokinetic, hypokinetic, akinetic and dyskinetic segment, respectively. The SCI is calculated dividing the total of the values assigned to each segment by the total number of segments evaluated.*

*The segments were considered as viable where contractility increased at least in one degree (when the akinetic segment became hypokinetic or if it changed from hypokinetic to normokinetic). The biphasic response, consisting of an initial improvement followed by worsening of contractility, was considered as indicative of myocardial viability. The contractile reserve was evaluated during the infusion of the maximum dose of dobutamine, unless myocardial ischemia was shown in the echocardiogram, in which case it was evaluated at the maximum dose reached before the infusion of dobutamine. The contractile reserve was calculated as follows:*

$$\frac{\text{Baseline SCI} - \text{Maximum SCI}}{\text{Baseline SCI}} \times 100$$

*where the baseline SCI is the SCI before the infusion of dobutamine, and the maximum SCI obtained during the maximum dose of dobutamine administered or that previous to the appearance of echocardiographic ischemia.*

*Ischemia was defined as the worsening of contractility during the infusion of dobutamine in normokinetic or hypokinetic segments in the baseline study, not considering as ischemia the development of dyskinesia in akinetic segments in the baseline study.*

## Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar, y las cualitativas como porcentajes (proporciones). La comparación de medias entre los pacientes con y sin DM se estudió mediante el test de la t de Student, y la comparación de proporciones mediante la prueba de la  $\chi^2$ . Las asociaciones se consideraron estadísticamente significativas en presencia de un nivel de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Tolerancia de la ecocardiografía de estrés con dobutamina

Además de la paciente que sufrió una rotura cardíaca durante la prueba, y que fue excluida del estudio, un paciente presentó una taquicardia ventricular sostenida durante la ecocardiografía de estrés con dobutamina, revirtiendo a ritmo sinusal tras la administración de propranolol IV. No se observaron otras complicaciones graves en el resto de la población de estudio.

### Características basales de los pacientes

La edad media fue  $67 \pm 10$  años, y 91 (84,3%) pacientes eran varones. De los 108 pacientes, 28 (25,9%) eran diabéticos y 80 (74,1%) no diabéticos. Otras características basales de los pacientes se muestran en la Tabla I. No se observaron diferencias significativas en cuanto estas variables entre los pacientes diabéticos y no diabéticos, existiendo una tendencia estadística hacia una mayor frecuencia de hipertensión arterial en los pacientes con DM (64% vs. 44%,  $p = 0,060$ ).

### Resultados de la ecocardiografía de estrés con dobutamina (Tabla II)

El ICS basal medio fue  $1,62 \pm 0,40$ , sin que se observaran diferencias significativas entre los pacientes con y sin DM ( $1,68 \pm 0,44$  vs.  $1,60 \pm 0,38$ , respectivamente;  $p = 0,429$ ). La fracción de eyección ventricular izquierda también fue similar en ambos grupos de pacientes ( $0,38 \pm 0,11$  vs.  $0,39 \pm 0,08$ ;  $p = 0,521$ ). La presencia de viabilidad miocárdica fue menos frecuente en los pacien-

## Statistical analysis

The quantitative variables are expressed as mean  $\pm$  standard deviation, and the qualitative as percentages (proportions). The comparison of means between the patients with and without DM was studied using the Student's t test, and the odd comparison using the  $\chi^2$  test. The associations were considered to be statistically significant for  $p < 0.05$ .

## RESULTS

### Tolerance of stress dobutamine echocardiography

In addition to the patient suffering heart rupture during the test, that was excluded from the study, one patient had sustained ventricular tachycardia during the stress dobutamine echocardiography, that reverted to sinus rate after the administration of propranolol IV. No other serious complications were found in the rest of the study population.

### Baseline characteristics of patients

The mean age was  $67 \pm 10$  years, and 91 (84.3%) patients were men. Out of the 108 patients, 28 (25.9%) were diabetic and 80 (74.1%) non-diabetic. Other baseline characteristics of the patients are shown in Table I. No significant differences were seen for these variables in the diabetic and non-diabetic patients, with a statistical trend to a higher frequency of hypertension in the patients with DM (64% vs. 44%,  $p = 0.060$ ).

### Results of the stress dobutamine echocardiography (Table II)

The mean baseline SCI was  $1.62 \pm 0.40$ , without significant differences between the patients with and without DM ( $1.68 \pm 0.44$  vs.  $1.60 \pm 0.38$ , respectively;  $p = 0.429$ ). The left ventricular ejection fraction was also similar in both groups of patients ( $0.38 \pm 0.11$  vs.  $0.39 \pm 0.08$ ;  $p = 0.521$ ). The presence of myocardial viability was less frequent in diabetic than in

**TABLA I. Características clínicas basales en la población de estudio y diferencias entre los pacientes con y sin DM /**  
**TABLE I. Baseline clinical characteristics in the study population and differences between patients with and without DM**

	Total	DM n = 28	No DM n = 80	p	
Edad (años)	67 ± 10	67 ± 11	67 ± 10	0.827	Age (years)
Varones	91 (84.3%)	24 (85.7%)	67 (83.8%)	0.804	Men
Hipertensión	53 (49.1%)	18 (64.3%)	35 (43.8%)	0.060	Hypertension
Tabaquismo	59 (54.6%)	16 (57.1%)	43 (53.8%)	0.756	Smoking
Hipercolesterolemia	51 (47.2%)	13 (46.4%)	38 (47.5%)	0.922	Hypercholesterolemia
Cirugía coronaria previa	5 (4.6%)	2 (7.1%)	3 (3.8%)	0.482	Previous Coronary surgery
Tiempo desde el IAM (meses)	45 ± 70	52 ± 84	43 ± 66	0.638	Time from the AMI (months)
Tratamiento de reperfusión	46 (42.6%)	11 (39.3%)	35 (43.8%)	0.681	Reperfusion treatment

**TABLA II. Comparación entre los pacientes con y sin DM en cuanto a los datos de la ecocardiografía de estrés con dobutamina. \* si en los que hacen isquemia se considera el ICS final como el anterior a que aparezca isquemia /**  
**TABLE II. Comparison between patients with and without DM with regard to the data of the stress dobutamine echocardiography. \* if in those with ischemia, the final SCI is considered as that previous to the appearance of ischemia**

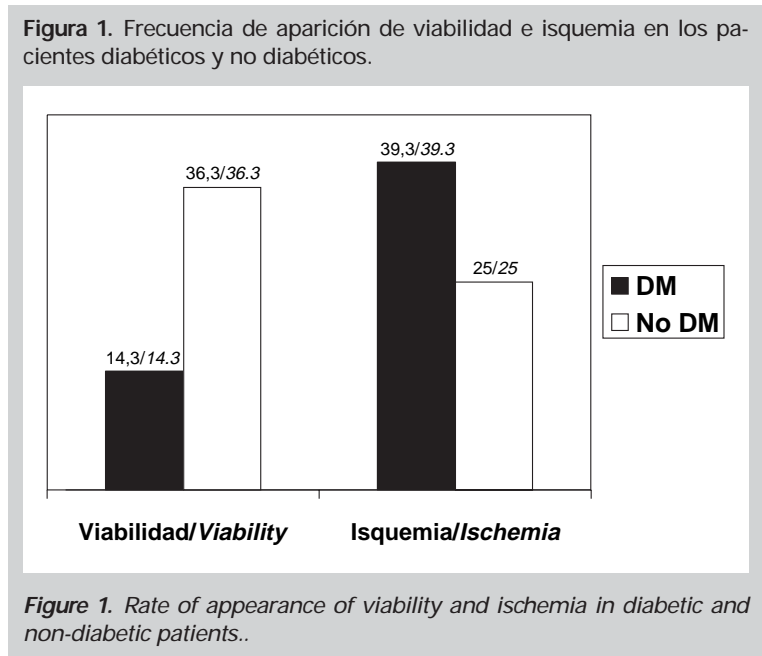
	Total	DM n = 28	No DM n = 80	p	
ICS basal	1.62 ± 0.40	1.68 ± 0.44	1.60 ± 0.38	0.429	Baseline SCI
ICS final	1.60 ± 0.41	1.71 ± 0.45	1.56 ± 0.39	0.095	Final SCI
ICS final — ICS basal	0.03 ± 0.20	-0.04 ± 0.19	0.05 ± 0.20	0.078	Final SCI—baseline SCI
Reserva contráctil (%)	1.1 ± 12.1	-2,7 ± 11,9	2.4 ± 11.9	0.055	Contractile reserve (%)
Presencia de viabilidad	33 (30.6%)	4 (14.3%)	29 (36.3%)	0.023	Presence of viability
Presencia de isquemia	31 (28.7%)	11 (39.3%)	20 (25.0%)	0.158	Presence of ischemia
ICS final — ICS basal	0.07 ± 0.15	0.04 ± 0.13	0.08 ± 0.16	0.218	Final SCI—baseline SCI
Reserva contráctil (%)*	4.2 ± 8.6	2.0 ± 7.3	4.9 ± 8.9	0.098	Contractile reserve (%) *
<b>Presión arterial sistólica (mmHg)</b>					<b>Systolic blood pressure (mmHg)</b>
Basal	136 ± 19	136 ± 21	135 ± 19	0.972	Baseline
Pico	148 ± 16	148 ± 16	149 ± 17	0.906	Peak
<b>Frecuencia cardíaca (min)</b>					<b>Heart rate (late min)</b>
Basal	74 ± 9	72 ± 7	75 ± 9	0.381	Baseline
Pico	110 ± 17	106 ± 12	112 ± 16	0.136	Peak

tes diabéticos que en los no diabéticos (14,3% vs. 36,3%,  $p = 0,023$ ) y —por el contrario— los pacientes con DM, aunque de forma no significativa, tuvieron con mayor frecuencia signos de isquemia (39,3% vs. 25,0%;  $p = 0,158$ ) (Figura 1).

Con respecto al ICS en condiciones basales, el ICS al final de la prueba disminuyó en  $0,04 \pm 0,13$ , en comparación con un  $0,08 \pm 0,16$  en los no diabéticos ( $p = 0,218$ ). Por otra parte, la reserva contráctil fue  $2,0 \pm 7,3\%$  en los diabéticos,

non-diabetic patients (14.3% vs 36.3%,  $p = 0,023$ ) and —on the contrary— the patients with DM, though not significantly, had more frequently signs of ischemia (39.3% vs 25.0%;  $p = 0.158$ ) (Figure 1).

With regard to the baseline SCI, the final SCI of the test decreased by  $0.04 \pm 0.13$ , in comparison to  $0.08 \pm 0.16$  in non-diabetics ( $p = 0.218$ ) (Figure 2). Furthermore, the contractile reserve was  $2.0 \pm 7.3\%$  in diabetics,



en comparación con el  $4,9 \pm 8,9\%$  en los no diabéticos ( $p = 0,098$ ). Considerando como ICS máximo el que ocurrió antes de la aparición de la isquemia en los pacientes en los que ésta apareció, la reserva contráctil fue también inferior en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos ( $2,0 \pm 7,3\%$  vs.  $4,9 \pm 8,9\%$ ;  $p = 0,098$ ).

as compared to  $4.9 \pm 8.9\%$  in non-diabetics ( $p = 0.098$ ). Considering as maximum SCI that occurring before the appearance of ischemia in the patients where this occurred, the contractile reserve was also lower in diabetic that in non-diabetic patients ( $2.0 \pm 7.3\%$  vs  $4.9 \pm 8.9\%$ ;  $p = 0.098$ ).

## DISCUSIÓN

A diferencia de otros factores de riesgo coronario, la DM se asocia a una mayor mortalidad en pacientes con IAM, fundamentalmente por una mayor frecuencia y severidad de la insuficiencia cardíaca. Esto es así no sólo en las series de pacientes tratados de forma conservadora, sino también en los pacientes sometidos a terapias de reperfusión (1-5, 17). No existen datos concluyentes sobre si la DM constituye o no un predictor independiente de mayor mortalidad en el IAM, siendo aparentemente la mayor edad de estos pacientes un factor clave, pero también la mayor extensión de la enfermedad coronaria, hecho que podría producir una menor respuesta compensadora hipercontráctil de los segmentos miocárdicos no infartados. Otros factores que se han sugerido como potencialmente implicados en el peor pronóstico de este subgrupo de pacientes son una menor utilización de recursos terapéuticos, un mayor retraso en el

## DISCUSSION

Unlike other coronary risk factors, DM is associated with a higher mortality in patients with AMI, mainly for a greater frequency and severity of heart failure. This occurs both in the series of patients treated conservatively and in patients receiving reperfusion therapies (1-5, 17). There are no conclusive data on if DM is or not an independent predictor factor of higher mortality in AMI, and the older age of these patients is apparently a key factor, but also the greater extension of the coronary disease, which could cause a lower compensating hypercontractile response of the non-infarcted myocardial segments. Other factors that have been suggested as potentially implicated in the worse prognosis of this subgroup of patients are a lower use of therapeutic resources, a longer delay in the diagnosis, a higher frequency of the female sex, the presence of diastolic dysfunction, a

diagnóstico, una mayor frecuencia de sexo femenino, la presencia de disfunción diastólica, un menor desarrollo de circulación colateral, una mayor incidencia de reoclusión del vaso responsable y una oclusión más proximal de la arteria responsable del IAM (1-5, 17).

La presencia de viabilidad miocárdica se asocia a una menor mortalidad tras el IAM, incluso en los pacientes que no son sometidos a procedimientos de revascularización coronaria (6, 7). En nuestro estudio, los diabéticos tuvieron una función sistólica en reposo similar a los no diabéticos, pero el ecocardiograma con dobutamina fue positivo para viabilidad con menor frecuencia (14% vs. 36%,  $p = 0,023$ ). Estos hallazgos podrían estar en relación con un mayor deterioro de la microcirculación coronaria en los diabéticos, hecho que parece estar relacionado con la presencia de viabilidad miocárdica y que sería consistente, como se discutirá a continuación, con los datos observados en otros estudios.

### **Microcirculación coronaria y viabilidad miocárdica**

En el IAM, no sólo tiene lugar un daño de las células miocárdicas, sino también de la microcirculación coronaria (18). Los cambios funcionales y estructurales que tienen lugar en la microcirculación coronaria en el IAM pueden impedir la reperfusión efectiva a nivel del miocardio, a pesar de la reinstauración del flujo coronario a nivel epicárdico, impidiendo así la recuperación funcional del miocardio; además, el daño de la microcirculación coronaria en el IAM podría estar implicada en el desarrollo de fenómenos de remodelado miocárdico, favoreciendo la dilatación y empeoramiento progresivos de la función ventricular izquierda (19, 20).

Algunos estudios han demostrado que existe un incremento de la resistencia a nivel de la microcirculación coronaria en el IAM. Esto se debe en parte a alteraciones funcionales que provocan un incremento del tono microvascular, pero también pueden existir alteraciones estructurales, pudiendo tener lugar obstrucción de los capilares (21, 22). Algunos estudios con agentes de contraste ecocardiográfico indican que existe una asociación estrecha entre la viabilidad y el estado de la microcirculación coronaria (8-10, 23). En el estudio de Brochet y cols, los segmentos miocárdicos en los que mejoró la perfusión miocárdica durante el seguimiento tras el IAM, presentaron recuperación de su con-

*lower development of collateral circulation, a higher incidence of reocclusion of the responsible vessel and a more proximal occlusion of the artery responsible for the AMI (1-5, 17).*

*The presence of myocardial viability is associated with a lower mortality after the AMI, even in patients not undergoing coronary revascularization procedures (6, 7). In our study, diabetics had a systolic function at rest similar to non-diabetic, but the dobutamine echocardiogram was less frequently positive for viability (14% vs 36%,  $p = 0.023$ ). These findings could be related to a greater impairment of coronary microcirculation in diabetes, which appears to be related to the presence of myocardial viability and would be consistent, as discussed below, with the data observed in other studies.*

### **Coronary microcirculation and myocardial viability**

*In AMI a damage occurs in myocardial cells and also in coronary microcirculation (18). The functional and structural changes occurring in coronary microcirculation in AMI can prevent the effective reperfusion in the myocardium, despite the reinstatement of coronary flow in the epicardium, thus preventing functional myocardial recovery; furthermore, the damage in coronary microcirculation in AMI could be involved in the development of myocardial remodeling events, promoting the progressive dilation and worsening of left ventricular function (19, 20).*

*Some studies have shown an increase in the resistance in coronary microcirculation in AMI. This is in part due to functional disorders leading to an increased microvascular tone, but there can also be structural disorders, and capillary obstruction can eventually occur (21, 22). Some studies with echocardiographic contrast agents show a close relationship between the viability and the state of coronary microcirculation (8-10, 23). In the study of Brochet *et al.*, the myocardial segments where myocardial perfusion improved during the follow-up after AMI had contractility recovery more frequently (8). Furthermore, some studies that have*



tractilidad con mayor frecuencia (8). Por otra parte, algunos estudios que han evaluado la relación entre el estado de la microcirculación coronaria mediante la medición de la reserva de flujo coronario y la presencia de viabilidad con SPECT miocárdico, han objetivado una relación estrecha entre ambos parámetros (10).

### Diabetes y microcirculación coronaria

La DM puede producir alteraciones de la microcirculación en diversos órganos (microangiopatía diabética), especialmente el riñón y la retina, pero también a otros niveles, como el músculo y la piel (11-14). En la microcirculación coronaria, la DM se asocia a alteraciones histológicas como engrosamiento de la membrana capilar basal, de forma parecida a otros órganos (24, 26). Estas anomalías, unidas a alteraciones de las células miocárdicas, pueden conducir a la aparición de fibrosis intersticial, y finalmente a disfunción diastólica y sistólica (24, 27). Desde el punto de vista ecocardiográfico, estas alteraciones se muestran como incremento de la intensidad acústica mediante retrodispersión integrada (28) y alteración de la función diastólica (29).

Existen datos que sugieren que en el IAM, el daño de la microcirculación coronaria es más importante en los pacientes diabéticos.

1. Datos angiográficos. Ramada y cols estudiaron 104 pacientes con IAM tratados mediante angioplastia primaria y en los cuales se obtuvo un flujo coronario TIMI 3. Los pacientes se dividieron en dos grupos, de acuerdo con la rapidez de obtención de flujo distal en la angiografía: TIMI 3 rápido (aparición de flujo distal en menos de 23 frames) y flujo TIMI 3 lento (aparición de flujo distal en más de 23 frames). El primer grupo tuvo una recuperación de la función ventricular más rápida que el grupo de flujo TIMI 3 lento, hecho que indica que el flujo coronario tras la reperfusión está estrechamente relacionado con la recuperación ulterior de la función ventricular. Pues bien, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, en este estudio el 51% de los pacientes diabéticos, en comparación con el 39% de los no diabéticos, presentaron flujo TIMI 3 lento (30).

2. *Myocardial blush flow* o «tatuaje» miocárdico. En el estudio de Vant't Hof y cols, el grado de *myocardial blush flow* o «tatuaje» miocárdico en el estudio angiográfico fue un predictor de mayor mortalidad a largo plazo en el IAM, de for-

*evaluated the relationship between the state of the coronary microcirculation through the measurement of the coronary flow reserve and the presence of viability with myocardial SPECT have evidenced a close relationship between the two parameters (10).*

### Diabetes and coronary microcirculation

*DM can cause microcirculation disorders in several organs (diabetic microangiopathy), particularly the kidney and the retina, but also at other sites, such as muscles and the skin (11-14). In coronary microcirculation, DM is associated with histological disorders such as thickening of the basal capillary membrane, similarly to other organs (24, 26). These disorders, together with myocardial cells changes, can lead to the appearance of interstitial fibrosis and finally to diastolic and systolic dysfunction (24, 27). From an echocardiographic standpoint, these disorders are shown as an increase in acoustic intensity through integrated retrodispersion (28) and diastolic function disorders (29).*

*There are data suggesting that, in AMI, the coronary microcirculation damage is more significant in diabetic patients.*

1. *Angiographic data. Ramada et al. studied 104 patient with AMI treated through primary angioplasty where TIMI3 coronary flow was obtained. The patients were divided into two groups, according to the acquisition rate of distal flow in the angiography: fast TIMI 3 (appearance of distal flow in less than 23 frames) and slow TIMI 3 flow (appearance of distal flow in more than 23 frames). The first group had a faster recovery of ventricular function than the group of slow TIMI 3 flow, that shows that post-reperfusion coronary flow is closely related to the subsequent recovery of ventricular function. Therefore, though the differences were not statistically significant, in this study 51% of the diabetic patients, as compared to 39% of the non-diabetic patients, had slow TIMI 3 flow (30).*

2. *Myocardial blush flow or myocardial «tattooing». In the study by Vant't Hof et al., the degree of myocardial blush flow or myocardial «tattooing» in the angiographic study was a predictor factor for a greater long-term mortality of AMI, interpedently from variables*

ma independiente a variables como el grado de Killip, el grado de flujo epicárdico (TIMI) y la fracción de eyección ventricular izquierda. Pues bien, en este estudio, aunque la diabetes no se asoció de forma estadísticamente significativa a un peor grado de tatuaje miocárdico, el grado 0/1, que se asoció de forma independiente a mayor mortalidad a largo plazo, estuvo presente en el 45% de los pacientes diabéticos, en comparación con el 29% de los no diabéticos (31).

3. Efecto protector sobre el miocardio de la angina pre-infarto. La ocurrencia de episodios de angina antes del IAM parecen reducir el tamaño del IAM y por tanto conllevar un mejor pronóstico, probablemente a través de una relación con el preconditionamiento miocárdico (32). Además, la reserva contráctil tras el IAM es mayor en pacientes que han presentado previamente episodios de angina (33). Pues bien, recientemente Ishihara y cols han demostrado la angina pre-infarto posee efectos protectores en los pacientes no diabéticos, estando perdidos en los diabéticos, sugiriendo que este hecho podría estar relacionado en parte con el peor pronóstico de los pacientes diabéticos en el IAM (34).

4. Valor pronóstico en el IAM de la afectación microvascular en otros territorios. Entre los pacientes diabéticos con IAM, los que tienen afectación microangiopática en otros órganos, como la retina o el riñón, y que se aceptan como marcadores de afectación microangiopática sistémica, presentan peor pronóstico. En el estudio de Brown y cols, los diabéticos con retinopatía tuvieron mayor mortalidad (29% vs 3%), a pesar de no presentar diferencias en cuanto a la fracción de eyección, el tamaño del infarto y otros parámetros clínicos (35).

## Conclusiones

Este estudio muestra cómo tras un infarto de miocardio, los pacientes diabéticos tienen viabilidad miocárdica evaluada mediante ecocardiografía con dobutamina con menor frecuencia que los no diabéticos, a pesar de tener una función sistólica similar en situación basal. Posiblemente, ello pueda contribuir a la peor evolución clínica de los pacientes diabéticos tras el infarto de miocardio.

## Limitaciones del estudio

Este estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, se ha utilizado la ecocardiografía

*such as Killip degree, degree of epicardial flow (TIMI) and the left ventricular ejection fraction. Then, in this study, though diabetes had no statistically significant relationship per se with a worse degree of myocardial tattooing, the 0/1 degree, that was associated independently with a higher long-term mortality, was present in 45% of the diabetic patients, as compared to 29% of non-diabetic patients (31).*

*3. Protective effect of pre-infarction angina on the myocardium. The occurrence of episodes of angina before the AMI seems to reduce the size of the AMI and accordingly involve a better prognosis, probably through a relationship with the myocardial preconditioning (32). Furthermore, the contractile reserve after the AMI is greater in patients with previous episodes of angina (33). Then, Ishihara et al. have recently shown that pre-infarction angina has protective effects in non-diabetic patients, which are lost in diabetics, suggesting that this could be in part related to the worse prognosis of diabetic patients in AMI (34).*

*4. Prognostic value in AMI of microvascular involvement of other territories. In diabetic patients with AMI, those which microangiopathic involvement in other organs, such as the retina or the kidney, and that are accepted as markers of systemic microangiopathic involvement, have the worst prognosis. In the study by Brown et al., diabetics with retinopathy had a higher mortality (29% vs 3%), despite not evidencing differences in the ejection fraction, the size of the infarction and other clinical parameters (35).*

## Conclusions

*This study shows how after a myocardial infarction, diabetic patients have a myocardial viability evaluated through dobutamine echocardiography less frequently than non-diabetics, despite having a similar baseline systolic function. This can possibly contribute to the worse clinical outcome of diabetic patients after the myocardial infarction.*

## Limitations of the study

*This study shows some limitations. First, stress dobutamine echocardiography*

fia de estrés con dobutamina para valorar la viabilidad miocárdica; sin embargo, el patrón oro de viabilidad desde el punto de vista clínico es la mejoría de la contractilidad tras la revascularización. Sin embargo, la reserva contráctil tiene significado pronóstico y la ecocardiografía de estrés con dobutamina es altamente específica para la valoración de viabilidad miocárdica (36). En cualquier caso, no podemos afirmar que la presencia de viabilidad miocárdica, sino la frecuencia de reserva contráctil, es menos frecuente en los diabéticos que en los no diabéticos. En segundo lugar, la existencia de estenosis residual significativa puede interferir en la evaluación de la reserva contráctil (37). En nuestro estudio, no disponemos de datos angiográficos, por lo que el efecto de la existencia de permeabilidad o no del vaso responsable del IAM sobre los resultados de la ecocardiografía con dobutamina no ha podido ser evaluado.

*was used to assess myocardial viability; however, the gold standard of viability from the clinical standpoint is the improvement of contractility after revascularization. However, the contractile reserve has a prognostic value and stress dobutamine echocardiography is highly specific for the assessment of myocardial viability (36). In any case, it cannot be assured that the presence of myocardial viability, but the frequency of contractile reserve, is less frequent in diabetics than in non-diabetic patients. Second, the existence of significant residual stenosis can interfere with the evaluation of contractile reserve (37). In our study, we have no angiographic data available, so the effect of the existence of permeability or not of the vessel responsible for the AMI on the results of the dobutamine echocardiography has not been evaluated.*

## BIBLIOGRAFÍA / REFERENCES

- ZUANETTI G, LATINI R, MAGGIONI M D, *et al*, on behalf of GISSI-2 investigators. Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: Data from the GISSI-2 study. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22: 1788-1794.
- GUFTAFSSON I, HILDEBRANDT P, SEIBÆK M, *et al*. Long-term prognosis of diabetic patients with myocardial infarction: relation to antidiabetic treatment regimen. *Eur Heart J*. 2000; 21: 1907-1909.
- ABACI A, OGUZHAN A, KAHRAMAN S, ERYOL N K, UNAL S, ARINC H, ERGIN A. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation*. 1999; 99: 2239-2242.
- SAVAGE M P, KROLEWSKI A S, KENIEN G G, LEVÉIS M P, CHRISTLIEB A R, *et al*. Acute myocardial infarction in diabetes mellitus and significance of congestive heart failure as a prognostic factor. *Am J Cardiol*. 1988; 62: 665-669.
- MORENO R, GARCÍA E, ZAMORANO J, LÓPEZ-SENDON J L, SÁNCHEZ-HARGUINDEY L. Acute myocardial infarction in diabetic patients. Are we actually doing bad? *Eur Heart J*. 2001; 22: 1359-1361.
- PICANO E, SICARI R, LANDI P, CORTIGIANI L, BIGIT, COLETTA C, *et al*. Prognostic value of myocardial viability in medically treated patients with global left ventricular dysfunction early after an acute uncomplicated myocardial infarction: a dobutamine stress echocardiographic study. *Circulation*. 1998; 98: 1078-1084.
- AFRIDI I, GRAYBURN P A, PANZA J A, OH J K, ZOGHBI W A, MARWICKT H. Myocardial viability during dobutamine echocardiography predicts survival in patients with coronary artery disease and severe left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32: 921-6.
- BROCHET E, CZITROM D, KARILA-COHEN D, SEKNADJI P, FARAGGI M, BENAMER H, *et al*. Early changes in myocardial perfusion patterns after myocardial infarction: relation with contractile reserve and functional recovery. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32: 2011-2017.
- RAGOSTA M, CAMARANO D, KAUL S, POWERS G R, SAREMBOCK I J, GIMPLE L W. Microvascular integrity indicates myocellular viability in patients with recent myocardial infarction. New insights using myocardial contrast echocardiography. *Circulation*. 1994; 89: 2562-9.
- RAGOSTA M, POWERS E R, SAMADY H, GIMPLE L W, SAREMBOCK I J, BELLER G A. Relationship between extent of residual myocardial viability and coronary flow reserve in patients with recent myocardial infarction. *Am Heart J*. 2001; 141: 329-330.
- ORCHARDT J, DORMAN J S, MASER R E, *et al*. Factors associated with avoidance of severe complications after 25 yr of IDDM. *Diabetes Care*. 1990; 13: 741-747.
- SANDEMAN D D, SHORE A C, TOOKE J E. Relation of skin capillary pressure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus to complications and metabolic control. *N Engl J Med*. 1992; 327: 760-4.
- SOSENKO J M, MIETTINEN O S, WILLIAMSON J R, GABBAY K H. Muscle capillary basement-membrane thickness and long-term glycemia in type I diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1984; 311: 694-8.
- RASKIN P, PIETRI A O, UNGER R, SHANNON WA JR. The effect of diabetic control on the width of skele-

- tal-muscle capillary basement membrane in patients with Type I diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1983; 309: 1546-50.
15. MORENO R, GARCÍA-FERNÁNDEZ M A, ZAMORANO J L, MORENO M, BERMEJO J, ORTEGA A, *et al.* La función diastólica regional está más conservada en el miocardio viable que en el no viable. Demostración mediante Doppler pulsado tisular realizado en condiciones basales. *Rev Esp Cardiol.* 2001; 54: 592-6.
  16. SCHILLER N B, SHAH P M, CRAWFORD M, DE MARÍA A, DEVERAUX R, FEIGENBAUM H, *et al.* Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography (American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two Dimensional Echocardiograms). *J Am Soc Echocardiogr.* 1989; 2: 358-367.
  17. MORENO R, GARCÍA E, SORIANO J, ABEYTUA M, LÓPEZ DE SA E, ACOSTA J, PEEREZ DE ISLA, RUBIO R, LÓPEZ-SENDON J L. Early coronary angioplasty for acute myocardial infarction: predictors of poor outcome in a non-selected population. *J Invasive Cardiol.* 2001; 13: 202-10.
  18. WEST P N, CONNORS J P, CLARK R E, WELDON C S. Compromised microvascular integrity in ischemic myocardium. *Lab Invest.* 1978; 38: 677-684.
  19. ITO H, MARUYAMA A, IWAKURA K, TAKIUCHI S, MASUYAMA T, HORI M *et al.* Clinical implications of the «no-reflow» phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodelling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation.* 1996; 93: 223-228.
  20. PORTERT R, LI S, OSTER R, DELIGONUL U. The clinical implications of no reflow demonstrated with intravenous perfluorocarbon containing microbubbles following restoration of thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 3 flow in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1998; 82: 1173-1177.
  21. KU D D. Coronary vascular reactivity after acute myocardial ischemia. *Science.* 1982; 218: 576-578.
  22. HARRIST R, OVERHOSLER K A, STILES R G. Concurrent increases in resistance and transport after coronary obstruction in dogs. *Am J Physiol.* 1981; 240: H262-H273.
  23. ILICETO S, GALIUTO L, MARCHESE A, CAVALLARI D, COLONNA P, BIASCO G, RIZZON P. Analysis of microvascular integrity, contractile reserve, and myocardial viability after acute myocardial infarction by dobutamine echocardiography and myocardial contrast echocardiography. *Am J Cardiol.* 1996; 77: 441-5.
  24. KAWAGUCHI M, TECHIGAWARA M, ISHIHATA T, ASAKURAT, SAITO F, MAEHARA K, MARUYAMA Y. A comparison of ultrastructural changes on endomyocardial biopsy specimens obtained from patients with diabetes mellitus with and without hypertension. *Heart Vessels.* 1997; 12: 267-74.
  25. CELENTANO A, VACCARO O, TAMMARO P, GALDERISI M, CRIVARO M, OLIVIERO M, *et al.* Early abnormalities of cardiac function in non-insulin-dependent diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Am J Cardiol.* 1995; 76: 1173-6.
  26. GALDERISI M, ANDERSON K M, WILSON P W, LEVY D. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 1991; 68: 85-9.
  27. YOKOYAMA I, YONEKURA K, OHTAKE T, YANG W, SHIN W S, YAMADA N, *et al.* Coronary microangiopathy in type 2 diabetic patients: relation to glycemic control, sex, and microvascular angina rather than to coronary artery disease. *J Nucl Med.* 2000; 41: 978-85.
  28. DI BELLO V, TALARICO L, PICANO E, DI MURO C, LANDINI L, PATERNI M. *et al.* Increased echodensity of myocardial wall in the diabetic heart: an ultrasound tissue characterization study. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 25: 1408-15.
  29. HIRAMATSU K, OHARA N, SHIGEMATSU S, AIZAWA T, ISHIHARA F, NIWA A, *et al.* Left ventricular filling abnormalities in NID diabetes mellitus and improvement by a short-term glycemic control. *Am J Cardiol.* 1992; 70: 1185-1189.
  30. HAMADA S, NISHIUE T, NAKAMURA S, SUGIURAT, KAMIHATA H, MIYOSHI H, *et al.* TIMI frame count immediately after primary coronary angioplasty as a predictor of functional recovery in patients with TIMI 3 reperfused acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 666-71.
  31. HOF A W J, LIEM A, SURYAPRANATA H, HORNTJE J C A, DE BOER M I, ZIJLSTRA F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. Myocardial blush grade. *Circulation.* 1998; 97: 2302-2306.
  32. ISHIHARA M, SATO H, TATEISHI H, *et al.* Implications of prodromal angina pectoris in anterior wall acute myocardial infarction: acute angiographic findings and long-term prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30: 970-5.
  33. IGLESIAS I, CORRAL F, RODRÍGUEZ M A, GARROTE C, MONTES M, SEVILLANO E. Pre-Infarction Angina Elicits Greater Myocardial Viability on Reperfusion After Myocardial Infarction: A Dobutamine Stress Echocardiographic Study. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37: 1846 -50.
  34. ISHIHARA M, INOUE I, KAWAGOET, *et al.* Diabetes mellitus prevents ischemic preconditioning in patients with a first acute anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 1007-1011.
  35. BROWN H B, WAUGH N R, JENNINGS P E. Microangiopathy as a prognostic indicator in diabetic patients suffering from acute myocardial infarction. *Scott Med J.* 1992; 37: 44-6.
  36. PREVITALI M, POLI A, LANZARINI L, FETIVEAU R, MUSSINI A, FERRARIO M. Dobutamine stress echocardiography for assessment of myocardial viability and ischemia in acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Am J Cardiol.* 1993; 72: G124-G130.
  37. MCGILLEM M J, DEBOER S F, FRIEDMAN H Z, MANCINI G B J. The effects of dobutamine on regional function in the presence of rigid coronary stenoses and subcritical impairments of reactive hyperemia. *Am Heart J.* 1988; 115: 970-977.