

Relación entre la Esfericidad, la Función Ventricular y el Tamaño del Infarto en Ratones

Marcos F. Minicucci, Paula S. Azevedo, Beatriz B. Matsubara, Luiz S. Matsubara, Sergio A. R. Paiva, Leonardo A. M. Zornoff

Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, Botucatu, SP - Brasil

Resumen

Fundamento: La esfericidad del ventrículo izquierdo (VI) es factor asociado a la disfunción ventricular, sin embargo no está bien caracterizada en el modelo de ratones infartados.

Objetivo: Analizar la relación entre el índice de esfericidad, la función ventricular y el área infartada en el modelo experimental en ratones.

Métodos: Seis meses tras el infarto (IAM, n = 33) o cirugía simulada (SHAM, n = 18), los animales fueron sometidos a ecocardiograma. El índice de esfericidad se obtuvo mediante la razón entre las áreas diastólicas en los ejes mayor y menor del VI.

Resultados: El grupo IAM presentó menor índice de esfericidad ($1,32 \pm 0,23$ vs $1,57 \pm 0,33$; $p = 0,002$), de función sistólica y espesor relativo ($0,13 \pm 0,003$ vs $0,18 \pm 0,04$; $p < 0,001$) y mayor índice de estrés parietal ($1,27 \pm 0,33$ vs $0,88 \pm 0,25$; $p < 0,001$). Hubo correlación significativa entre tamaño del infarto y esfericidad ($p = 0,046$). En el análisis de regresión lineal, el tamaño de infarto ($p = 0,014$), pero no la esfericidad ($p = 0,683$) y el estrés parietal ($p = 0,176$), fue factor de predicción de la función sistólica. Remodelación excéntrica ($p = 0,011$), pero no la esfericidad ($p = 0,183$) o el tamaño de infarto ($p = 0,101$), fue factor predictor del estrés parietal. Adicionalmente, el tamaño del infarto ($p = 0,046$), pero no de la remodelación excéntrica ($0,705$), fue factor predictor de la esfericidad. El tamaño del infarto ($p = 0,015$) y el estrés parietal ($p = 0,011$), no la esfericidad ($p = 0,705$), fueron predictores de la remodelación excéntrica.

Conclusión: La esfericidad está asociada no es factor determinante del estrés parietal, de la remodelación excéntrica y de la función sistólica ventricular en el modelo de infarto experimental en ratones. (Arq Bras Cardiol 2010;94(5):627-632)

Palabras clave: Infarto del miocardio, ratones, función ventricular.

Introducción

Tras el infarto agudo de miocardio (IAM) pueden producirse alteraciones de la arquitectura ventricular implicando tanto la región infartada como la no infartada. Actualmente, prevalece el concepto de que las alteraciones morfológicas ya sean consecuencia de alteraciones celulares, moleculares e intersticiales cardíacas que se produzcan en respuesta a determinada agresión. El conjunto de estas adaptaciones, que se detectan clínicamente por alteraciones en la composición, masa, volumen y geometría cardíaca, se lo designa remodelación cardíaca¹⁻⁴.

La presencia y la intensidad de la remodelación están directamente asociadas al peor pronóstico, ya que este

proceso resulta en mayor prevalencia de ruptura ventricular, aneurismas y arritmias malignas. Adicionalmente, la remodelación está relacionada a la aparición y la progresión de la disfunción ventricular¹⁻⁷.

Debemos tener en cuenta que una de las estrategias más utilizadas para el estudio de la remodelación resultante de la oclusión coronaria es el modelo del infarto experimental en el ratón. Entre otros factores, la utilización de este modelo tiene lugar en consecuencia de la similitud entre las alteraciones fisiopatológicas que se producen en los ratones y humanos tras el infarto^{8,9}.

En los últimos años, el índice de esfericidad, obtenido por medio del ecocardiograma, se viene utilizando para la evaluación de la remodelación ventricular secundaria a diferentes etiologías¹⁰⁻¹⁶. Sin embargo, la utilización de este índice en el modelo de ratones infartados no es común, por tanto, no está caracterizada. Así, el objetivo de este estudio fue analizar la relación entre el índice de esfericidad, la función ventricular y el tamaño de la lesión isquémica en el modelo del infarto experimental en ratones.

Correspondencia: Leonardo Antônio Mamede Zornoff •

Departamento de Clínica Médica - Rubião Jr - 18618-000 - Botucatu, SP - Brasil

E-mail: lzornoff@cardiol.br, lzornoff@fmb.unesp.br

Artículo recibido el 16/04/09; revisado recibido el 01/10/09; aceptado el 07/10/09.

Métodos

El protocolo experimental del presente trabajo fue aprobado por la Comisión de Ética en Experimentación Animal de nuestra institución, estando en conformidad con los Principios Éticos en la Experimentación Animal adoptado por el Colegio Brasileño de Experimentación Animal.

Infarto experimental

Se utilizaron ratones Wistar machos, pesando entre 200 y 250 g. El infarto agudo se produjo de acuerdo con método ya descrito previamente^{17,18}. En resumen, se anestesiaron los ratones con cetamina (50 mg/kg) y los sometieron a toracotomía lateral izquierda. Después de la exteriorización del corazón, el atrio izquierdo fue alejándose y la arteria coronaria izquierda unida con hilo mono-nailon 5.00 entre la salida de la arteria pulmonar y el atrio izquierdo. A seguir, el corazón retornó al tórax, los pulmones se inflaron con presión positiva y el tórax se cerró con suturas de algodón 10. En 18 animales no se llevó a cabo oclusión coronaria.

Los animales se mantuvieron en jaulas para recuperación, alimentados con ración comercial estándar y libre acceso a agua, con control de luz - ciclos de 12 horas, temperatura de aproximadamente 25°C y humedad controlada.

Estudio ecocardiográfico

Tras período de observación de seis meses, los animales supervivientes fueron anestesiados con clorhidrato de cetamina (50 mg/kg) y xilazina (1 mg/kg), por vía intramuscular, para el estudio ecocardiográfico. Tras tricotomía de la región anterior del tórax, los animales fueron colocados en posición decúbito dorsal en canaleta especialmente proyectada y que permite leve rotación lateral izquierda para la realización del examen, utilizando equipamiento de Philips (modelo TDI 5000) dotado de transductor electrónico multifrecuencial hasta 12 MHz. La evaluación de los flujos transvalvular mitral y aórtico se llevó a cabo con el mismo transductor operando en 5,0 MHz. Las mediciones de las estructuras cardíacas se efectuaron en las imágenes monodimensionales, obtenidas con el haz de ultrasonido orientado por la imagen bidimensional, en la posición paraesternal eje menor. La imagen de la cavidad ventricular izquierda se obtuvo al posicionar el cursor del modo-M entre los músculos papilares, inmediatamente abajo del plano de la válvula mitral. Las imágenes de la aorta y del atrio izquierdo se obtuvieron en la posición paraesternal eje menor, con el cursor del modo-M posicionado al nivel de la válvula aórtica. El registro de la imagen monodimensional (velocidad: 100 mm/s) se llevó a cabo por medio de la impresora modelo UP-890MD de Sony Co. Todas las mediciones se efectuaron según las recomendaciones de *American Society of Echocardiography*¹⁹ y ya se validaron en el modelo de ratones infartados²⁰. El diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DDVI) y el espesor de la pared posterior del VI (HDVI) se midieron en el momento correspondiente al diámetro máximo de la cavidad. El diámetro sistólico del VI (DSVI) se midió en el momento de la excursión sistólica máxima de la pared posterior de la cavidad. Las áreas diastólicas (AD) y sistólicas (AS) del VI se midieron en el modo bidimensional, por medio de planimetría, en dos líneas

paraesternales: eje largo y eje menor. El índice de esfericidad se determinó al dividir el área diastólica obtenida en el eje mayor por el área diastólica obtenida en el eje menor, y el índice de estrés de la pared ventricular izquierda se determinó por la fórmula: $(\text{área diastólica}/2 \times \text{HDVI})^{21}$. La función sistólica del VI se evaluó al calcularse la fracción de variación de área $(\text{FVA} = \text{AD} - \text{AS} / \text{AD} \times 100)^{20}$. El flujo diastólico transmitral (ondas E y A) se obtuvo con el transductor en la posición apical de cuatro cámaras. Las mediciones referentes a los flujos se llevaron a cabo directamente en el monitor del ecocardiógrafo.

Estudio morfométrico

Tras el estudio ecocardiográfico, se sacrificaron los animales y se retiraron los corazones, se los disecaron, y los ventrículos derecho e izquierdo, incluido el septo interventricular, fueron separados. Muestras de tejido cardíaco se fijaron en solución de formol al 10% por período de 48 horas, según método ya descrito^{22,23}.

Los cortes histológicos se tiñeron en lámina con solución Hematoxilina-Eosina (HE) y Masson para medición del tejido infartado, con empleo de microscopio LEICA DM LS acoplado a cámara de vídeo, que envía imágenes digitales a computador dotado de programa de análisis de imágenes Image Pro-plus (Media Cybernetics, Silver Spring, Maryland, USA).

El tamaño del infarto se determinó en cortes entre 5-6 mm del ápice, por el hecho de los valores de esta región corresponder al promedio de los valores obtenidos de cortes de todo corazón^{24,25}. Para la estimación del tamaño del infarto, por medio de análisis histológico, se determinaron las circunferencias epicárdicas y endocárdicas de los segmentos infartados y no infartados. El tamaño del infarto se expresa como porcentual de las mediciones de la circunferencia ventricular¹⁸.

Análisis estadístico

Las comparaciones entre los grupos se hicieron con la prueba *t* de Student cuando los datos presentaban distribución normal. Cuando los datos expresaban distribución no normal, las comparaciones entre los grupos se hicieron con la prueba U Mann-Whitney. Los datos se expresaron en promedio \pm desviación estándar o mediana, con percentil 25 y 75. Las correlaciones se hicieron por la prueba de Pearson. Los valores predictivos se analizaron por análisis de regresión lineal simple. Los resultados se consideraron como estadísticamente significantes si $p < 0,05$.

Resultados

Los tamaños del infarto en el grupo IAM, en mediana con percentil 25 y 75, fueron 42 (33-51).

Los resultados del estudio ecocardiográfico están en la Tabla 1. Los animales infartados presentaron mayores diámetros del atrio izquierdo y mayor cavidad del ventrículo izquierdo en la diástole y en la sístole. La relación HDVI/DDVI fue menor en los animales infartados ($S = 0,18 \pm 0,04$; IAM = $0,13 \pm 0,003$; $p < 0,001$). Considerando como variables funcionales, los animales infartados presentaron menores valores de la FAV. Con relación a la función diastólica, el infarto resultó en mayores valores de la onda E, sin alteraciones en la relación

Artículo Original

E/A, lo que sugirió estándar restrictivo. Teniendo en cuenta el índice de esfericidad, esta variable fue menor ($S = 1,57 \pm 0,33$; $IAM = 1,32 \pm 0,23$; $p = 0,002$) (fig. 1) y el índice de estrés parietal fue mayor ($S = 0,88 \pm 0,25$; $IAM = 1,27 \pm 0,33$; $p < 0,001$) en los animales infartados (fig. 2).

El análisis de Pearson reveló correlaciones estadísticamente significantes entre las variables HDVI/DDVI, tamaño de infarto, FAV, esfericidad y estrés parietal (tab. 2).

En el análisis de regresión univariado fue factor de predicción de la función sistólica, evaluada por la FAV, el tamaño de infarto ($p = 0,014$), no la esfericidad ($p = 0,683$) y el estrés parietal ($p = 0,176$). Respecto al estrés parietal, fue factor predictor HDVI/DDVI ($p = 0,011$), no la esfericidad

Tabla 1 - Estudio ecocardiográfico

Variables	SHAM (n = 18)	IAM (n = 33)	P
Peso	504 ± 65	480 ± 63	0,215
FC (b/m)	259 (250-2810)	274 (254-313)	0,092
AI (mm)	4,14 (3,70-4,89)	5,91 (5,21-7,35)	<0,001
DDVI (mm)	8,04 ± 1,10	10,5 ± 0,96	<0,001
HDVI/DDVI	0,18 ± 0,04	0,13 ± 0,03	<0,001
E (cm/s)	68 (65-72)	73 (67-90)	0,05
A (cm/s)	43 (35-52)	33 (14-53)	0,091
E/A	1,48 (1,25-1,98)	2,14 (1,20-6,20)	0,113
AD (cm ²)	0,50 ± 0,15	0,80 ± 0,18	<0,001
AS (cm ²)	0,39 (0,31-0,45)	0,75 (0,59-0,94)	<0,001
FVA (%)	59 ± 11	31 ± 11	<0,001

IAM - animales infartados; PC - peso corporal del ratón; AI - diámetro del atrio izquierdo; DDVI - diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; HDVI - espesor diastólico de la pared posterior; E/A - relación entre las ondas E y A evaluadas del flujo transmitral; AD - área diastólica; AS - área sistólica; FVA - fracción de variación de área. Los datos están expresados en promedio ± desviación estándar (para distribución paramétrica) o mediana con percentil 25 y 75 (para distribución no paramétrica).

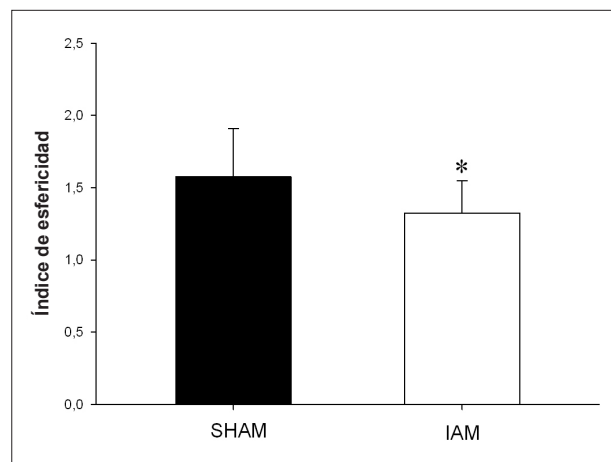


Fig. 1 - Índice de esfericidad, obtenido por la razón entre las áreas diastólicas en los ejes mayor y menor del ventrículo izquierdo, en los animales con infarto agudo de miocardio (IAM) y animales control (SHAM). * $p = 0,002$.

($p = 0,183$) y el tamaño de infarto ($p = 0,101$). Teniendo en cuenta la esfericidad, fue factor predictor el tamaño del infarto ($r^2 = 0,122$; $p = 0,046$), no HDVI/DDVI (0,705). En cuanto a la remodelación excéntrica, fueron predictores el tamaño del infarto ($p = 0,015$) y el estrés parietal ($p = 0,011$), no la esfericidad ($p = 0,705$).

Discusión

Tras el infarto agudo de miocardio, el proceso de remodelación se caracteriza, clásicamente, por aumento de la cavidad ventricular. En la fase aguda, la dilatación ventricular es consecuencia del proceso de expansión del infarto, mientras que la dilatación cavitaria tardía es consecuencia del proceso de hipertrofia excéntrica^{1-4,26}. Por esta razón, el diagnóstico de la remodelación tras el infarto, clínicamente, se basa en la detección del aumento de la cavidad del ventrículo izquierdo. Para tanto, los métodos más utilizados son el ecocardiograma, la ventriculografía y la resonancia magnética²⁷. Nuestros datos están en concordancia con este concepto, ya que

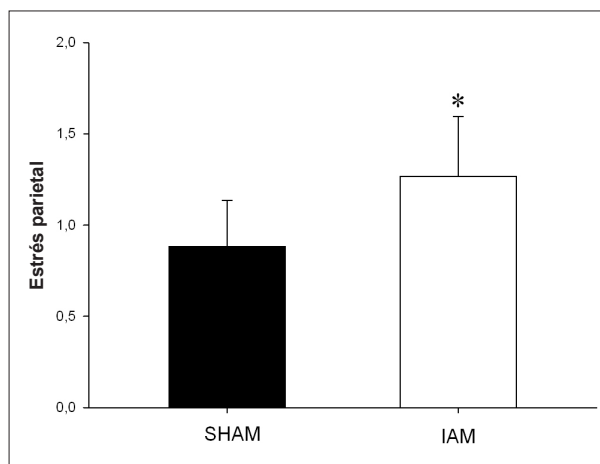


Fig. 2 - Estrés parietal de la pared del ventrículo izquierdo en los animales con infarto agudo de miocardio (IAM) y animales control (SHAM). * $p < 0,001$.

Tabla 2 - Correlaciones entre la esfericidad, función sistólica, estrés parietal, tamaño de infarto y remodelación excéntrica

	% infarto r (valor p)	FVA r (valor p)	Esfericidad r (valor p)	Estrés parietal r (valor p)
HDVI/DDVI	-0,49 0,015	0,12 0,512	0,06 0,71	0,437 0,017
% infarto		-0,42 0,014	-0,34 0,046	0,29 0,107
FVA			0,07 0,683	-0,24 0,176
Esfericidad				-0,24 0,183

HDVI - espesor diastólico de la pared posterior; DDVI - diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; FVA - fracción de variación de área.

los animales infartados presentaron aumento de la cavidad ventricular izquierda tanto en la sístole como en la diástole, así como menor espesor relativo de la pared, evaluados por el ecocardiograma, caracterizando clínicamente el proceso de hipertrofia excéntrica postinfarto.

Aspecto importante a tenerse en cuenta se refiere al hecho de que la remodelación postinfarto se caracteriza por otra importante alteración de la geometría ventricular, además del aumento de la cavidad ventricular. En un estudio de vanguardia en ratones sometidos a la oclusión de la arteria coronaria izquierda, los diámetros longitudinales y transversales del ventrículo izquierdo fueron estudiados, por planimetría, tanto en la sístole como en la diástole, en diferentes regiones. Los autores verificaron que el ventrículo infartado asumía configuración globalmente arredondeada, en ambas situaciones²⁸. Posteriormente, en diferentes modelos de agresión, se observó que la cavidad ventricular izquierda puede perder su configuración elíptica normal y también adquirir configuración más esférica^{4,29}. En concordancia con este concepto, nuestros datos confirmaron que los animales infartados presentaron configuración geométrica del ventrículo izquierdo de estándar más esférico, evaluados por el índice de esfericidad.

Otro aspecto relevante a tomarse en cuenta es que la configuración esférica, además de ser marcador del proceso de remodelación, puede tener implicaciones fisiopatológicas después del infarto. En primer lugar, en corazones normales, tanto la tensión sistólica como la diastólica son máximas en la región medial del ventrículo, de valor intermedio en la base y mínima en el ápice. Sin embargo en corazones infartados con forma esférica, hay aumento importante de la tensión parietal en el ápice, de forma a igualarla a los valores de la región medial, aunque aquí también se produce aumento de sus valores. Más allá de esta redistribución de fuerzas, se verifica un aumento significativamente mayor de la tensión parietal en la diástole que en la sístole. Se cree que el aumento de este estrés estimularía la replicación de los sarcómeros, preferencialmente en serie^{28,30}. Por tanto, la esfericidad puede ser considerada como estímulo para la progresión del proceso de remodelación en la fase crónica del infarto. Nuestros datos no están de acuerdo con este concepto, ya que en nuestro trabajo, la esfericidad no fue factor predictor de remodelación ventricular de estándar excéntrico. Sin embargo, en concordancia con la literatura, el tamaño del infarto y el estrés parietal fueron determinantes de la remodelación.

Otra consecuencia de la esfericidad es que este fenómeno puede expresar implicaciones hemodinámicas. En los últimos años, estudios experimentales, tras el infarto, han verificado que la contractilidad miocárdica de los animales infartados no presentaba alteraciones. Este fenómeno se producía a pesar de la presencia de dilatación ventricular izquierda, seguida de señales de disfunción y de insuficiencia cardiaca, como congestión pulmonar. Los autores concluyeron que, a pesar de la capacidad intrínseca del músculo en la generación de fuerza ser igual entre los animales con y sin infarto, los ratones infartados presentaban función ventricular deprimida^{31,32}. De este modo, el propio proceso de remodelación, por los cambios

geométricos producidos, podría comprometer la función global del corazón^{31,33}. Uno de los mecanismos por los cual este fenómeno podría ocurrir es por medio del aumento del estrés parietal en consecuencia de la esfericidad³³. En nuestro trabajo, sin embargo, la esfericidad no fue factor determinante para el estrés parietal, el mismo se produjo con el tamaño del infarto. En nuestro estudio, la variable predictora del estrés fue la remodelación ventricular de estándar excéntrico. Adicionalmente, el estrés parietal no fue factor determinante de la función sistólica, al contrario del tamaño del infarto.

Los factores determinantes de la esfericidad no están completamente aclarados. Se acepta que la prevalencia y la intensidad de la esfericidad puedan ser influenciadas por diferentes factores, especialmente la pérdida del tejido contráctil, la remodelación de estándar excéntrico y el proceso de expansión. Estos factores podrían modificar la distribución de fuerzas en el ventrículo infartado y resultar en cambios de la geometría para el estándar esférico. En nuestro trabajo, sin embargo, remodelación excéntrica no fue determinante de la esfericidad. A su vez, el tamaño del infarto fue factor de predicción de la esfericidad, pero en el límite de la significancia estadística. Por tanto, nuestros datos sugieren que, en este modelo, el principal factor determinante de la esfericidad podría ser la expansión del infarto.

Con relación al significado pronóstico de la esfericidad, existen evidencias en humanos sugiriendo que la configuración esférica está asociada con mayor mortalidad tras el infarto³⁴. Sin embargo, a pesar de su importancia como marcador, así como de sus implicaciones fisiopatológicas en el proceso de remodelación, la esfericidad no está muy bien caracterizada en el modelo de infarto experimental en ratones. Este hecho se produce pese a que este modelo se utilice ampliamente para estudio de nuevos tratamientos y de las repercusiones secundarias a la oclusión coronaria.

Debemos considerar que en el modelo de infarto experimental en ratones, la crítica relación entre las alteraciones funcionales y el tamaño del infarto ya está bien caracterizada^{35,36}. Sin embargo, el mismo no procede con la esfericidad. Por tanto, nos parece que nuestro estudio añade importantes datos sobre la relación de la esfericidad con la remodelación excéntrica, la función ventricular y con el tamaño del infarto. Por el conjunto de nuestros resultados, en este modelo, el índice de esfericidad podría ser usado como marcador del proceso de remodelación, sin embargo no presentó implicaciones fisiopatológicas con relación a la función ventricular, estrés parietal y geometría de estándar excéntrica.

Finalmente, debemos considerar potencial limitación de nuestros resultados. Nuestro estudio evaluó solamente los animales que sobrevivieron por largo tiempo al infarto. En tese, estos animales no desarrollaron forma más severa de insuficiencia cardiaca, ya que animales con disfunción ventricular importante no sobrevivieron a este tiempo de observación.

Conclusión

En conclusión, a pesar de la presencia de correlaciones

entre el tamaño del infarto, la esfericidad y la función ventricular, la esfericidad no es un factor determinante del estrés parietal, de la remodelación excéntrica y de la función sistólica en el modelo de infarto experimental en ratones.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

Este artículo es parte de la tesis de Doctorado de Marcos F. Minicucci de la *Faculdade de Medicina de Botucatu*.

Referencias

1. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990; 81: 1161-72.
2. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circ Res*. 1985; 57:84-95.
3. Zornoff LAM, Paiva SAR, Duarte DR, Spadaro J. Ventricular remodeling after myocardial infarction: concepts and clinical implications. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 92: 150-6.
4. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling- concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 569-82.
5. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation*. 1987; 76: 44-51.
6. Gaudron P, Eilles C, Kugler I, Ertl G. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction: potential mechanisms and early predictors. *Circulation*. 1993; 87: 755-63.
7. Dhalla NS, Saini-Chohan HK, Rodriguez-Leyva D, Elimban V, Dent MR, Tappia PS. Subcellular remodeling may induce cardiac dysfunction in congestive heart failure. *Cardiovasc Res*. 2009; 81: 429-38.
8. Goldman S, Raya TE. Rat infarct model of myocardial infarction and heart failure. *J Card Fail*. 1995; 1: 169-77.
9. Litwin SE. The rat model of postinfarction heart failure. *Heart Fail*. 1995; 11: 182-95.
10. Zhong L, Su Y, Yeo SY, Tan RS, Ghista DN, Kassab G. Left ventricular regional wall curvedness and wall stress in patients with ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009; 296: H573-84.
11. Matsumura Y, Gillinov AM, Toyono M, Wada N, Yamano T, Thomas JD, et al. Usefulness of left ventricular shape to predict the early recovery of left ventricular function after isolated aortic valve replacement for aortic valve stenosis. *Am J Cardiol*. 2008; 102: 1530-4.
12. Li F, Chen YG, Yao GH, Li L, Ge ZM, Zhang M, et al. Usefulness of left ventricular conic index measured by real-time three-dimensional echocardiography to predict left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2008; 102: 1433-7.
13. Krittayaphong R, Boonyasirinant T, Saiviroonporn P, Thanapiboonpol P, Nakyen S, Udompunturak S. Correlation between NT-pro BNP levels and left ventricular wall stress, sphericity index and extent of myocardial damage: a magnetic resonance imaging study. *J Card Fail*. 2008; 14: 687-94.
14. Lentini S, Muré P, Monaco F, Gaeta R. Reducing the sphericity index in patients with ischemic mitral regurgitation and dilated heart. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008; 7: 371-2.
15. Gelsomino S, Lorusso R, Capecci I, Rostagno C, Romagnoli S, Billè G, et al. Left ventricular reverse remodeling after undersized mitral ring annuloplasty in patients with ischemic regurgitation. *Ann Thorac Surg*. 2008; 85: 1319-30.
16. Soliman OI, Geleijnse ML, Theuns DA, Nemes A, Vletter WB, van Dalen BM. Reverse of left ventricular volumetric and structural remodeling in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2008; 101: 651-7.
17. Zornoff LAM, Matsubara BB, Matsubara LS, Paiva SAR, Spadaro J. Early rather than delayed administration of lisinopril protects the heart after myocardial infarction in rats. *Basic Res Cardiol*. 2000; 95: 208-14.
18. Minicucci MF, Azevedo PS, Duarte DR, Matsubara BB, Matsubara AO. Comparison of different methods to measure experimental chronic infarction size in the rat model. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 89: 83-7.
19. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman AE. The Committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. 1978; 58: 1072-83.
20. Solomon SD, Greaves SC, Ryan M, Finn P, Pfeffer MA, Pfeffer JM. Temporal dissociation of left ventricular function and remodeling following experimental myocardial infarction in rats. *J Card Fail*. 1999; 5: 213-23.
21. Pantos C, Mourouzis I, Markakis K, Tsagoulis N, Panagiotou M, Cokkinos DV. Long-term thyroid hormone administration reshapes left ventricular chamber and improves cardiac function after myocardial infarction in rats. *Basic Res Cardiol*. 2008; 103: 308-18.
22. Zornoff LAM, Paiva SAR, Matsubara BB, Matsubara LS, Spadaro J. Combination therapy with angiotensin converting enzyme inhibition and AT1 receptor inhibitor on ventricular remodeling after myocardial infarction in rats. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2000; 5: 203-9.
23. Matsubara LS, Matsubara BB, Okoshi MP, Cicogna AC, Janicki JS. Alterations in myocardial collagen content affect rat papillary muscle function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000; 279: H1534-9.
24. Spadaro J, Fishbein MC, Hare C, Pfeffer MA, Maroko PR. Characterization of myocardial infarcts in the rat. *Arch Pathol Lab Med*. 1980; 104: 179-83.
25. Oh B-H, Ono S, Rockman HR, Ross J Jr. Myocardial hypertrophy in the ischemic zone induced by exercise in rats after coronary reperfusion. *Circulation*. 1993; 87: 598-607.
26. Hockman JS, Bulkley BH. Expansion of acute myocardial infarction: an experimental study. *Circulation*. 1982; 65: 1446-50.
27. Anand IS, Florea VG, Solomon SD, Konstam MA, Udelson JE. Noninvasive assessment of left ventricular remodeling: concepts, techniques and implications for clinical trials. *J Card Fail*. 2002 8 (Suppl 6): S452-64.
28. Capasso JM, Li P, Zhang X, Anversa P. Heterogeneity of ventricular remodeling after acute myocardial infarction in rats. *Am J Physiol*. 1992; 262: H486-95.
29. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation*. 2005; 111: 2837-49.
30. Gaballa MA, Goldman S. Ventricular remodeling in heart failure. *J Card Fail*. 2002; 8 (Suppl 6): S476-85.
31. Anand IS. Ventricular remodeling without cellular contractile dysfunction. *J Card Fail*. 2002; 8 (Suppl 6): S401-8.
32. Peron AP, Saraiva RM, Antonio EL, Tucci PJ. Mechanical function is normal in remanent myocardium during the healing period of myocardial infarction--despite congestive heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 86: 105-12.
33. Mann D. Basic mechanisms of left ventricular remodeling: the contribution of wall stress. *J Card Fail*. 2002; 8 (Suppl 6): S202-6.
34. Wong SP, French JK, Lydon AM, Manda SO, Gao W, Ashton NG, et al. Relation

-
- of left ventricular sphericity to 10-year survival after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2004; 94: 1270-5.
35. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Fishbein MC, Fletcher PJ, Spadaro J, Kloner RA, et al. Myocardial infarct size and ventricular function in rats. *Circ Res.* 1979; 44: 503-12.
36. Raya T, Gay RG, Lancaster L, Aguirre M, Moffett C, Goldman S. Serial changes in left ventricular relation and chamber stiffness after larger myocardial infarction in rats. *Circulation.* 1988; 77: 1424-31.