



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
DEPARTAMENT DE MEDICINA**



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

TESIS DOCTORAL

**CAMBIOS DINÁMICOS DEL TAMAÑO DEL INFARTO Y
LA OBSTRUCCIÓN DE LA MICROCIRCULACIÓN TRAS
ADMINISTRACIÓN DE CONTRASTE MEDIANTE
CARDIO-RESONANCIA MAGNÉTICA Y SU VALOR
PRONÓSTICO EN EL REMODELADO VENTRICULAR
IZQUIERDO**

Presentada por
José Fernando Rodríguez Palomares

Para optar al grado de doctor en Medicina

Directores:

Artur Evangelista Masip
David García-Dorado

Barcelona, 2015

La tesi doctoral és la culminació d'un període de formació en el qual han participat i hi participen moltes persones dia a dia; a totes elles vull dedicar els següents agraïments.

En primer lloc, vull agrair al Dr. Artur Evangelista l'haver apostat per mi, la seva confiança i haver-me donat l'oportunitat de treballar amb un equip formidable. El seu lideratge, la seva capacitat de treball i el seu estímul infatigable han sigut sens dubte la base de la meva formació; sempre seràs el meu referent a seguir. Al Dr. García-Dorado pel seu recolzament, la seva defensa de la imatge cardíaca i la recerca clínica. Per ser el pilar central del servei al qual estic força orgullós de pertànyer.

No poden faltar en els meus agraïments i de forma especial dues persones que han estat claus en la meva formació i la meva passió per la imatge cardíaca: la Dra González-Alujas i el Dr. García del Castillo. No puc ocultar que em considero la persona més afortunada per haver tingut els millors mestres d'imatge cardíaca que es poden tenir: Artur, Teresa i Herminio. Tots tres m'han ensenyat tot el que sé i sobre tot m'han inculcat el respecte a la imatge cardíaca i a no separar-la mai de la seva vessant clínica.

Als meus companys: Gisela, Laura Gutierrez, Laura Galian i Àlex per tot el seu suport, el seu companyerisme i fer que cada dia gaudeixi de la feina al seu costat. A la Carme, la Rosa i el Julio pel seu respecte i el seu recolzament constants. A tots els Fellows i residents (passats i presents) per ser una font constant d'estímul.

No puc tampoc oblidar al Dr. Soler Soler qui va ser el meu primer cap de servei i qui em va donar la meva primera oportunitat.

A tot l'equip del Northwestern Memorial Hospital a Chicago, especialment al Dr. Ed Wu i la seva dona (Shan Samson), Dr. Dan Lee, Dr. James Carr i al Dr. Robert Bonow, per donar-me una base sòlida en RM i TAC, complimentar la meva formació en imatge cardíaca i fer-me sentir en terra estranya com si estigués a casa.

A tots els companys i companyes del Servei de Cardiologia de la Vall d'Hebrón sense excepció, per haver-me acollit fantàsticament des del primer dia, per la seva calidesa humana i professional, per tot el que m'han ensenyat i m'ensenyen. Crec que tots plegats formem un gran equip.

La meva residència no hagués sigut la mateixa sense els meus companys Sònia Ibars i Víctor Bazan. Me n'alegro que la nostra amistat i estima duri per sempre.

Aquesta tesi està dedicada sobre tot i sens dubte a la meva família a la que tant estime, en especial, als meus pares i la meva germana. Perquè tots els meus èxits han sigut gràcies al seu esforç i recolzament. Tots tres sempre m'han demostrat que el seu amor i la seva incondicionalitat estan per damunt de totes les coses. A la meva neboda Marta, per regalar-me cada dia el seu millor somriure i fer-me sentir sempre la persona més especial. Als meus amics de sempre per als quals per molt que passe el temps és, sempre, com si mai hagués marxat.

A tots els meus grans amics i persones estimades a Barcelona perquè m'han demostrat en tots aquests anys que són com la meva segona família i que són fonamentals a la meva vida. Per la seva estima, suport incondicional i estar sempre al meu costat en els moments bons i dolents. No puc deixar de nomenar-vos: Salva, Juan, Angel, Bea, Israel, Carmen i Noemi.

Jose

LISTA DE ABREVIATURAS

SCACEST	Síndrome coronario agudo con elevación del ST
IAM	Infarto agudo de miocardio
VI	Ventrículo izquierdo
TTC	Tinción de clorhidrio de trifeniltetrazolinio
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
CRM	Cardio-resonancia magnética
T1	Tiempo de relajación longitudinal
VTD	Volumen telediastólico
VTS	Volumen telesistólico
ICS/WMS	Índice de contractilidad segmentaria/Wall motion score index
TI	Tiempo de inversión
GD	Gadolinio-DTPA
AR	Área miocárdica en riesgo.
NM	Necrosis miocárdica
RT	Realce tardío de GD
OMV	Obstrucción microvascular
MACE	Eventos cardiovasculares mayores.
ASE-I	Área de superficie endocárdica con infarto.
ss-IR	Single-shot inversion recovery steady-state free precession sequence
seg-IR	Inversion recovery gradient-echo sequence
SNR	Razón señal-ruido
CNR	Razón contraste-ruido
MS	Miocardio salvado
ACTP	Angioplastia transluminal percutánea
ECG	Electrocardiograma
DE	Desviación estándar
IC	Intervalo de confianza

ÍNDICE ABREVIADO

- I. INTRODUCCIÓN
- II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS
- III. MÉTODOS
- IV. RESULTADOS
- V. DISCUSIÓN
- VI. LIMITACIONES DE NUESTRO ESTUDIO
- VII. CONCLUSIONES
- VIII. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS
- IX. BIBLIOGRAFÍA

ÍNDICE GENERAL

I. INTRODUCCIÓN.

1. Introducción.
2. Cardio-Resonancia magnética y necrosis miocárdica
 - 2.1 Contrastes empleados en CRM
 - 2.2 Dosis de contraste empleados en CRM
 - 2.3 Secuencias para la visualización de la necrosis miocárdica
3. Cardio-Resonancia magnética en el estudio de la cardiopatía isquémica
 - 3.1 Área miocárdica en riesgo (AR)
 - 3.2 Necrosis miocárdica aguda
 - 3.3 Caracterización tisular de la necrosis miocárdica tras un infarto agudo de miocardio
 - 3.4 Necrosis miocárdica crónica
 - 3.5 Isquemia severa reversible
4. Tamaño y transmuralidad de la necrosis
 - 4.1 Cálculo de la masa necrótica y de la transmuralidad de la necrosis
 - 4.2 Determinantes pronósticos tras un infarto agudo de miocardio
 - 4.3 Limitaciones en el cálculo de la necrosis miocárdica

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. Hipótesis de estudio
2. Objetivos del estudio
 - 2.1 Objetivos principales
 - 2.2 Objetivos secundarios

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Población de estudio
2. Cardio-Resonancia Magnética
3. Análisis de la imagen
4. Esquema de las principales variables del estudio en relación con los objetivos principales propuestos
5. Análisis estadístico

IV. RESULTADOS

1. Características basales
2. Estudio de la cinética del Gadolinio mediante secuencias ss-IR: Comparación entre CRM en fase aguda y fase crónica-precoz
3. Utilización de secuencias diferentes para el cálculo del realce tardío
4. Influencia del tiempo en la medida del RT con el fin de estimar el índice de transmuralidad y la recuperación de la función ventricular
5. Proceso dinámico en la cicatrización del infarto tras un SCACEST
6. Remodelado ventricular izquierdo

V. DISCUSIÓN

1. Cinética del Gadolinio en la zona del infarto y la zona periinfarto
2. Obstrucción microvascular
3. Secuencias utilizadas para el cálculo del realce tardío y aspectos técnicos
4. Cambios dinámicos del tamaño de la necrosis y función ventricular
5. Cambios del tamaño de la necrosis y remodelado ventricular izquierdo

VI. LIMITACIONES DE NUESTRO ESTUDIO

VII. CONCLUSIONES

VIII. LINEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURA

IX. BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

En los pacientes afectados de cardiopatía isquémica, uno de los principales determinantes pronósticos, en el seguimiento, es el grado de disfunción ventricular izquierda¹⁻³. Es por ello, que las guías de práctica clínica actuales⁴, recomiendan la valoración de la función ventricular izquierda (generalmente, por ecocardiografía transtorácica) tanto en la fase aguda como en el seguimiento de dichos pacientes. Sin embargo, no todos los grados de disfunción ventricular son irreversibles. Así, en pacientes afectados de cardiopatía isquémica crónica es la extensión del miocardio hibernado, con potencialidad de recuperar su función tras la revascularización coronaria (angioplastia o cirugía de revascularización coronaria), el que determina la capacidad de recuperación funcional⁵⁻¹⁰. Mientras que, en el contexto de pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio (IAM), el grado de recuperación de la función ventricular vendrá determinado por la magnitud de miocardio necrosado y la de miocardio aturdido. Este último con capacidad de recuperación funcional y con posibilidad de mejora posterior de la función sistólica global¹¹⁻¹³. Es por esta razón, que los pacientes que presentan un deterioro de la función sistólica en la fase aguda del IAM pueden presentar una recuperación de la misma en el seguimiento, siendo, por tanto, el tamaño del infarto estimado en la fase aguda el principal factor determinante de dicha recuperación funcional¹⁴. Y por consiguiente, tras un IAM, no se recomienda la implantación de un desfibrilador automático implantable hasta después de transcurridos 40 días, ni siquiera si la función del ventrículo izquierdo está por debajo del 35%.

De todo ello se deduce la importancia de distinguir entre miocardio aturdido/hibernado versus miocardio necrosado. Esta diferenciación permite predecir la capacidad de recuperación funcional miocárdica y además porque constituye un importante determinante clínico y/o pronóstico. En primer lugar, diversos estudios han demostrado que la disfunción ventricular izquierda secundaria a necrosis miocárdica irreversible, presenta un peor pronóstico

comparado con la secundaria a miocardio aturdido/hibernado ^{15, 16}. Por otro lado, los pacientes con miocardio aturdido/hibernado, a diferencia de los pacientes con miocardio necrosado y sin viabilidad, se benefician de un manejo invasivo ya que se trata de miocardio potencialmente en riesgo de necrosis si la reperfusión coronaria no es completa y existen lesiones coronarias significativas residuales^{15, 17}. Finalmente, el aumento de la supervivencia en pacientes tras IAM, debido a la mejora en las estrategias de reperfusión, ha determinado que el estudio preciso del miocardio necrosado sea de gran interés como variable subrogada de diferentes estudios que valoran el beneficio de diferentes estrategias de reperfusión miocárdica¹⁸⁻²⁰.

Existen diversas formas de estudiar el miocardio viable y el miocardio necrosado. Según Kaul ²¹, el modo más preciso de estudiar el miocardio infartado se basa en la detección de la necrosis miocítica mediante microscopía electrónica o tinción histológica (como la tinción de clorhidrio de trifeniltetrazolnio (TTC))²². Sin embargo, dicha técnica no es óptima para su aplicación en estudios clínicos *in vivo* motivo por el cual se han desarrollado diversas técnicas diagnósticas en cardiología como son la ecocardiografía de estrés, la tomografía mediante emisión de positrones (PET) y la tomografía de perfusión miocárdica (SPECT). Todas ellas se basan en el análisis indirecto de viabilidad y no en la valoración de la cicatriz miocárdica o su composición. De este modo, la ecocardiografía de estrés valora la respuesta contráctil, el PET valora los datos metabólicos del miocardio y el SPECT su perfusión.

Durante las últimas dos décadas, la Cardio-Resonancia Magnética (CRM) ha ido ganando en popularidad como método de elección en la evaluación de los pacientes tras un IAM o en pacientes con cardiopatía isquémica crónica. Esto se debe a su elevada resolución espacial, la capacidad general para evaluar la función miocárdica, la perfusión, delimitar de forma precisa la necrosis y determinar su composición. Si bien, esta delimitación parece ser precisa en los pacientes afectos de cardiopatía isquémica crónica, existen dudas sobre la precisión de la misma en

los pacientes afectados de síndromes coronarios agudos, ya que diferentes estudios han puesto de manifiesto que la CRM no sólo detectaría la presencia de miocardio necrosado sino también la zona peri-infarto (edema) con posibilidad de recuperación funcional en el seguimiento²³⁻²⁶.

El conocimiento de la cinética del Gadolinio-DTPA (GD) tanto en la fase aguda como en la crónica permitiría determinar el momento exacto en el cual debería hacerse el estudio de CRM a fin de diferenciar el miocardio viable del no viable.

Todos estos aspectos serán revisados en la siguiente tesis doctoral.

2. CARDIO-RESONANCIA MAGNÉTICA Y NECROSIS MIOCÁRDICA.

El estudio de la necrosis miocárdica mediante CRM se basa en dos principios: la elección óptima de una secuencia de CRM adecuada para su valoración y diferenciarla del tejido viable, y, por otro lado, la administración de un contraste que permita realzar la zona de la cicatriz y diferenciarla del tejido circundante.

El principal mecanismo de acción de la mayoría de contrastes usados en CRM y de uso aprobado en humanos consiste en producir un acortamiento del tiempo de relajación longitudinal (T1). Esto determina un aumento de la intensidad de señal en las zonas de necrosis miocárdica (como detallaremos posteriormente) produciendo un aumento de señal (hiperrealce) en aquellas zonas en donde el contraste queda retenido. Es por ello, que el objetivo principal de la mayoría de secuencias de pulso utilizadas con este fin es la de obtener imágenes potenciadas en T1 (**Figura 1**).

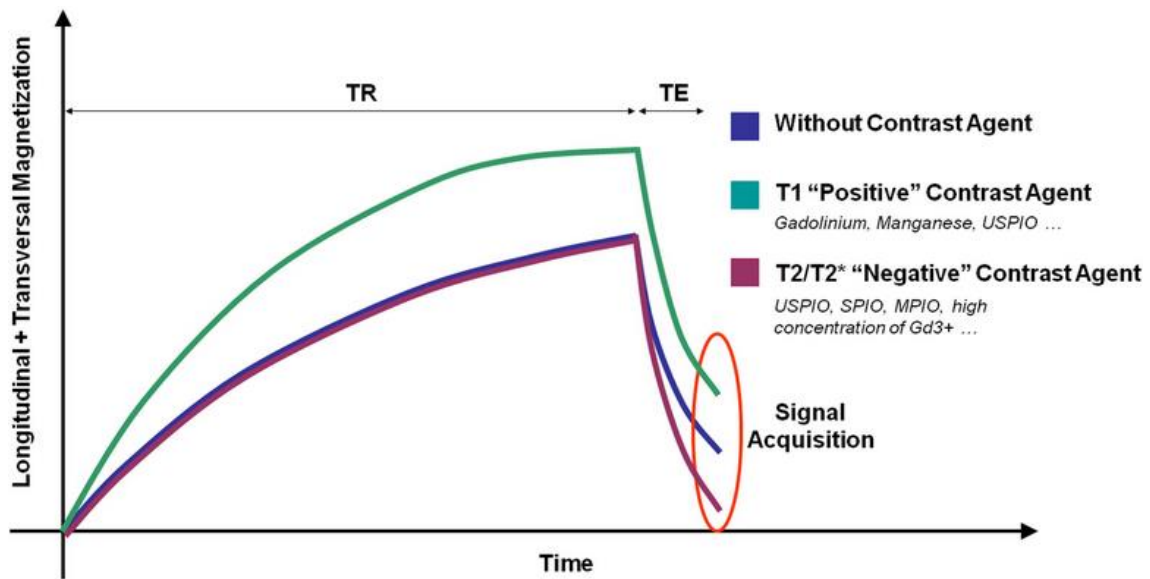


Figura 1: Efecto del contraste sobre la magnetización longitudinal y transversal. Observar como los tejidos con GD presentan una recuperación más rápida y un incremento de la intensidad de la señal respecto a los tejidos sin contraste o los agentes de contraste negativos.

Las primeras aproximaciones para el estudio de la necrosis miocárdica mediante CRM se realizaron sobre 1985. Para ello, se emplearon secuencias spin-eco con sincronización electrocardiográfica obteniendo una línea del espacio k en cada intervalo R-R. Como la duración del ciclo cardiaco (unos 800 milisegundos) es similar al tiempo de relajación T1, las imágenes obtenidas resultaban potenciadas en T1. Sin embargo, una de las principales limitaciones de estas técnicas era su elevado tiempo de adquisición (minutos) que condicionaba la presencia de artefactos de movimiento producidos por la respiración²⁷⁻²⁹.

Con el fin de paliar dichos artefactos, posteriormente, se fueron introduciendo nuevas mejoras en la adquisición de imágenes siendo la más importante la adquisición de secuencias multisegmentadas en las que varias líneas del espacio k eran adquiridas en cada ciclo cardiaco. Gracias a ello, el tiempo de adquisición puede ser reducido a una sola apnea (aproximadamente 8 segundos) y eliminar así los artefactos de movimiento producidos por la respiración.

Otro avance tecnológico vino determinado por la administración de un pulso de inversión-recuperación con el que se conseguía anular toda la señal miocárdica y subsiguientemente aumentar la potenciación de la señal T1. Con todo ello y como será descrito posteriormente, se consiguió disponer de secuencias en CRM óptimas para su utilización en la práctica clínica habitual.

2.1. Contrastes empleados en CRM.

Los agentes de contraste en CRM se caracterizan por la presencia de un ion metálico con propiedades magnéticas. Al tratarse, generalmente, de compuestos metálicos tóxicos para el organismo, se administran unidos a una partícula quelante que impide su liberación, facilita su transporte y su posterior eliminación del organismo.

Dependiendo de las propiedades magnéticas de los diferentes iones metálicos, los medios de contraste se dividen en:

- a) **Paramagnéticos:** Son los más usados habitualmente en CRM. Contienen iones metálicos paramagnéticos como: GD (GD), cromo, manganeso o níquel. También se llaman contrastes *positivos*, ya que acortan el tiempo de relajación T1 aumentando la intensidad de señal de los tejidos realzados en secuencias potenciadas en T1.
- b) **Superparamagnéticos:** Son compuestos de óxido de hierro. Dependiendo del tamaño de las partículas se clasifican en: 1) USPIO (ultrasmall superparamagnetic iron oxide) que son partículas de óxido de hierro ultrafinas de 20-50nm, y 2) SPIO (superparamagnetic iron oxide), partículas de óxido de hierro mayores de 50 nm. Son contrastes negativos que reducen el tiempo de relajación T2 y por tanto reducen la intensidad de la señal de los tejidos realzados en las secuencias potenciadas en T2.

Las partículas quelantes encapsulan al ion y permiten su administración en humanos al evitar la toxicidad del mismo. Dichas sustancias quelantes pueden ser lineares o macrocíclicas y en cualquier caso impiden la liberación del ion metálico y favorecen su eliminación por vía urinaria casi en su totalidad sin metabolizar (**Figura 2**). Por razones de seguridad los agentes de contraste llevan en su composición un exceso de quelante para que éste pueda captar algún ion que se disociase del compuesto original. Los compuestos macrocíclicos son más estables y por tanto más seguros. Dependiendo de las características del quelante se modificarán los parámetros farmacocinéticos del medio de contraste.

Según la distribución de los medios de contraste, se pueden clasificar como:

- a) **Agentes extracelulares o inespecíficos:** Estos contrastes se unen escasamente a las proteínas plasmáticas por lo que difunden rápidamente al espacio extracelular siendo lavadas posteriormente. No atraviesan la barrera hematoencefálica, presentan una vida media plasmática de 20 minutos y se expulsan por vía renal. A este grupo pertenecen la mayor parte de los quelatos de GD (**Tabla 1**).

	Compuesto	Concentración	Tipo de molécula
Omniscan®	Gadodiamida	0.5 M	Lineal
Magnevist®	Gadopentetato de dimeglumina	0.5 M	Lineal
Multihance®	Gadopentetato	0.5 M	Lineal
Gadovist®	Gadobutrol	1 M	Macrocíclico
Dotarem®	Gadoterato meglumina	0.5 M	Macrocíclico

Tabla 1: Contrastes derivados de GD más usados en la práctica clínica.

Presentan una baja osmolaridad y viscosidad por lo que pueden ser administrados en forma de bolus y presentan una baja tasa de reacciones adversas. Se han descrito náuseas, vómitos, cefaleas y reacciones alérgicas, todos ellos muy infrecuentes. Como otros contrastes, su uso está contraindicado en el embarazo por falta de estudios que avalen su seguridad. Se puede usar en la lactancia pero suspendiendo la misma hasta 48 horas tras su administración (contraindicación relativa).

En los últimos años se ha descrito una entidad relacionada con la toxicidad del GD libre, denominada *fibrosis sistémica nefrogénica*. Dicha entidad se caracteriza por la formación excesiva de tejido conectivo secundario al depósito de GD libre. Como consecuencia se producen contracturas, debilidad muscular y disminución de la capacidad articular. Se produce en pacientes con insuficiencia renal avanzada y diálisis ya que la disminución del aclaramiento del GD predispone a su separación de la molécula quelante y su depósito en los diferentes tejidos. Su incidencia es baja y se estima que es en torno al 1-5%, y, sobre todo, en relación con contrastes lineales. La agencia española del medicamento contraindica de forma absoluta el uso de contrastes lineales en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y diálisis así como en pacientes que van a recibir o han recibido recientemente un trasplante hepático. El uso de contrastes macrocíclicos se considera una contraindicación relativa en dicho grupo de pacientes³⁰ por lo que muchos centros no limitan su uso si existe una clara indicación clínica y el estudio está justificado (relación beneficio-riesgo).

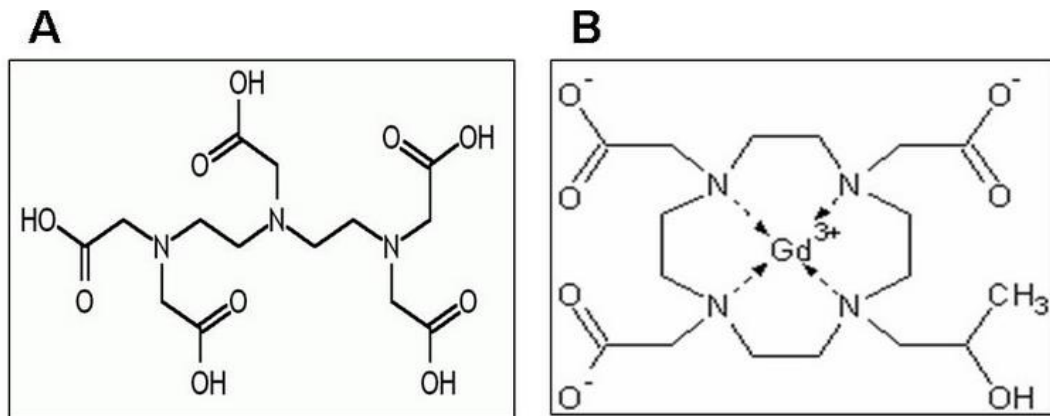


Figura 2: A. Gadopentato de dimeglumina, medio de contraste lineal. B. Gadoteridol, medio de contraste cíclico

b) **Agentes intracelulares o específicos de los tejidos:** Son contrastes órgano-específicos que están bajo investigación. Los derivados de las porfirinas ligados con GD tienen afinidad por los tejidos necróticos, incluyendo los infartos. Estos contrastes se están empleando de forma experimental para delimitar el área necrosada, aunque su uso queda limitado por su toxicidad³¹. Los iones de manganeso (Mn) difieren de otros contrastes paramagnéticos en que pasan a través de los canales de calcio y se localizan intracelularmente dentro del miocito. El Mn se acumula rápidamente en el miocardio normal, y tardíamente en el miocardio isquémico e infartado³². Como en Mn libre es tóxico, se une a una sustancia quelante (dipiridoxil difosfato), formando el mangafodipir.

c) **Agentes intravasculares o de pool vascular:** Se trata de compuestos superparamagnéticos que presentan una mayor unión a proteínas plasmáticas por lo que permanecen más tiempo en el torrente vascular y podrían ser de mayor utilidad en las angiografías por resonancia magnética, especialmente, para la visualización de pequeño vaso³³. Sin embargo, el incremento de señal que producen no es tan grande como el que producen las macromoléculas de GD. Además, pueden ser captados por los macrófagos y depositarse dentro de las placas de ateroma inestables³⁴. Los

contrastes del pool vascular realzan el miocardio normal en menor medida que los extracelulares por lo que presentan una reducida utilidad en la evaluación de la perfusión miocárdica³². En este grupo de contrastes también se están investigando los agentes paramagnéticos derivados del GD como el ácido gadocolético ligado con ácido desoxicólico que tiene una vida media larga en sangre, lo que podría permitir visualizar las arterias coronarias 30 min después de la inyección³⁵. El gadofosveset es una molécula de GD con mayor afinidad a las proteínas y actualmente es el único contraste de pool vascular que ha sido aprobado por la Agencia Europea del Medicamento para su uso en diagnóstico clínico.

2.2. Dosis de contraste empleados en CRM.

Diversas dosis de contraste de GD entre 0.1 y 0.3 mmol/Kg han sido utilizadas en los estudios de realce tardío siendo la dosis de 0.2 mmol/Kg la más comúnmente utilizada en la mayoría de series descritas y en la práctica clínica habitual.

Kim et al³⁶, en un estudio multicéntrico, observaron que la precisión diagnóstica para la localización de la necrosis miocárdica era superior con dosis de 0.3 mmol/kg que con dosis de 0.2 mmol/kg (95% vs 91%) y que dicha precisión diagnóstica era claramente inferior con dosis de 0.1 mmol/kg (79%) (**Figura 3**). Sin embargo, dichos autores concluyeron que el ligero incremento en la exactitud diagnóstica de dosis de 0.3 mmol/kg frente a dosis de 0.2 mmol/kg no justificaba su uso en la práctica clínica habitual ya que no aportaba grandes ventajas desde el punto de vista diagnóstico, y sin embargo, implicaba un mayor coste, un incremento de la intensidad de señal en la cavidad miocárdica que dificultaba la delimitación del realce tardío subendocárdico³⁷ y un incremento de los efectos diversos, sobre todo, fibrosis sistémica nefrogénica en pacientes con insuficiencia renal terminal³⁰.

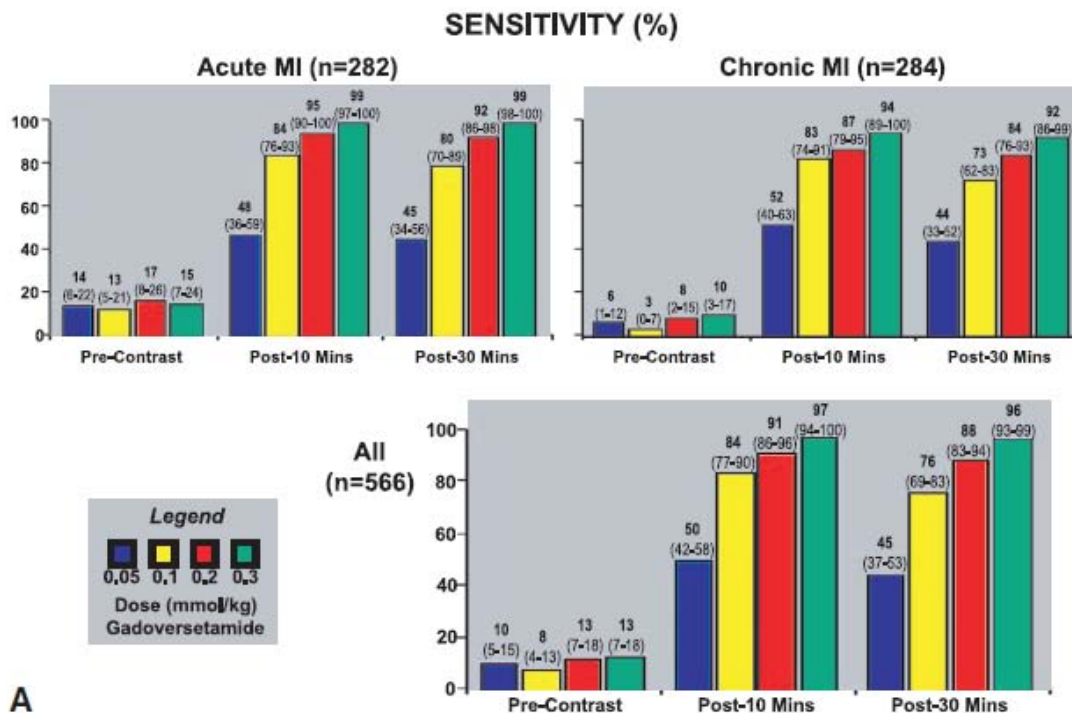


Figura 3: Sensibilidad en la localización de la necrosis miocárdica de diferentes dosis de contraste en infartos agudos, crónicos y de forma global. Las barras muestran aumento de la sensibilidad con dosis de 0.3 y 0.2 mmol/kg respecto a dosis de 0.1 mmol/kg. Imagen adaptada de Kim et al³⁶.

Es por ello, que la dosis estándar aconsejada para la realización de estudios de viabilidad mediante CRM es de 0.2 mmol/kg. El uso de la dosis adecuada de contraste junto con el ajuste específico del tiempo de inversión (TI)³⁷ en las secuencias de realce tardío es fundamental para la identificación de la zona de necrosis miocárdica.

2.3. Secuencias para la visualización de la necrosis miocárdica.

Desde la introducción inicial de las secuencias de realce tardío hasta el desarrollo de la secuencia actual, diferentes secuencias se han utilizado tanto en humanos como en animales de experimentación. Entre 1986 y 1999, se utilizaron tanto secuencias spín-echo como secuencias spoiled gradient-echo, las primeras con respiración libre (por mayor tiempo de adquisición de la imagen) y las

segundas en apnea. Mediante el uso de dichas secuencias, la intensidad de señal de las regiones infartadas (hiperintensas) era un 50-100% superior respecto al miocardio sano.

En 2001, Simonetti et al³⁸ publicaron los primeros resultados de la secuencia que ha servido como patrón oro para el estudio de la necrosis miocárdica: la secuencia TurboFLASH (breath-hold inversion-recovery segmented turbo fast low-angle sequence). Mediante el uso de dicha secuencia segmentada, no sólo se reducía el tiempo de adquisición respecto a las secuencias spín-echo previas, sino que además, se producía un incremento de la señal de aproximadamente un 1080% en animales y 485% en humanos entre las regiones hiperintensas y el miocardio sano/remoto. La **tabla 2** muestra las principales características de las secuencias empleadas para el estudio del realce tardío y la **figura 4** muestra imágenes de realce tardío obtenidas mediante el uso de diferentes secuencias.

Sequence	Magnetization Preparation*	Weighting	Parameters†
T2-weighted turbo spin echo	Double IR to null blood	T2	2-RR/96, 23 lines per beat
T2-weighted turbo short TI inversion recovery	Double IR to null blood, IR for short-T1 tissue suppression	T2 and T1	2-RR/96, 160-msec TI, 23 lines per beat
T1-weighted spin echo	None	T1	RR/14, one line per beat
T1-weighted turbo spin echo	Double IR to null blood	T1	RR/24, nine lines per beat
T1-weighted inversion-recovery turbo spin echo	Double IR to null blood, IR for suppression of postcontrast normal myocardium	T1	RR/24, 200-msec TI, nine lines per beat
Steady-state spoiled gradient echo‡	Dummy RF pulses applied to maintain steady state	T1	8.0/4.0, nine lines per beat, 45° flip angle
Steady-state true fast imaging with steady precession (TrueFISP)	Dummy RF pulses applied to maintain steady state	T1/T2	3.0/1.5, 20 lines per beat, 70° flip angle
Single-shot inversion-recovery turboFLASH, precontrast null	IR pulse, with TI set to null precontrast myocardium	T1	5.0/2.1, 650-msec TI, 128 lines per beat, 10° flip angle
Single-shot inversion-recovery turboFLASH, postcontrast null	IR pulse, with TI set to null postcontrast myocardium	T1	5.0/2.1, 300-msec TI, 128 lines per beat, 10° flip angle
Segmented inversion-recovery turboFLASH, postcontrast null	IR pulse, with TI set to null postcontrast myocardium	T1	8.0/4.0, 200-msec TI, 23 lines per beat, 30° flip angle

Tabla 2: Características principales de las diferentes secuencias utilizadas para el estudio del realce tardío mediante CRM en las últimas décadas. Tabla adaptada de Simonetti et al³⁸.

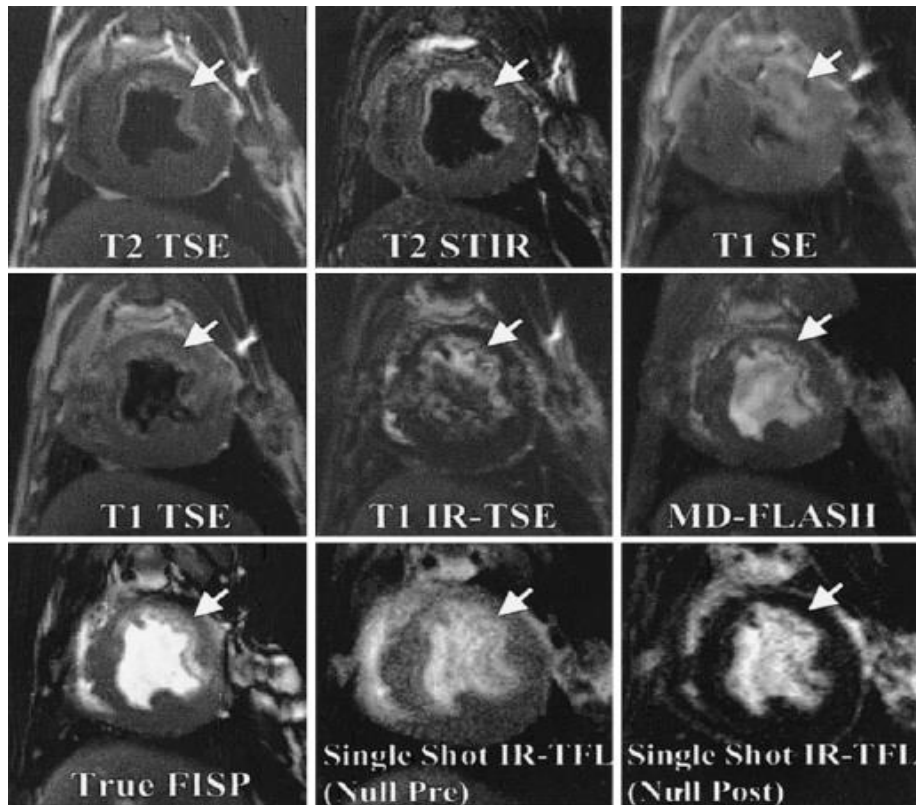


Figura 4: Imágenes de eje corto en modelo canino resultado del estudio del realce tardío mediante el uso de las diferentes secuencias de adquisición previamente descritas. Imagen adaptada de Simonetti et al³⁸.

Las características principales de la secuencia TurboFLASH vienen detalladas en la **figura 5**. Tras la onda R del ECG se establece un retraso de adquisición (trigger delay) con el fin de asegurar que la imagen se adquiriera en telediástole y disminuir así el movimiento cardiaco. Posteriormente, se aplica un pulso de inversión de 180° no selectivo para incrementar la señal T1. El tiempo de inversión (TI) se define como el tiempo entre el pulso de inversión y la mitad de la adquisición de las líneas del espacio k (líneas 1 a n en la **figura 5**).

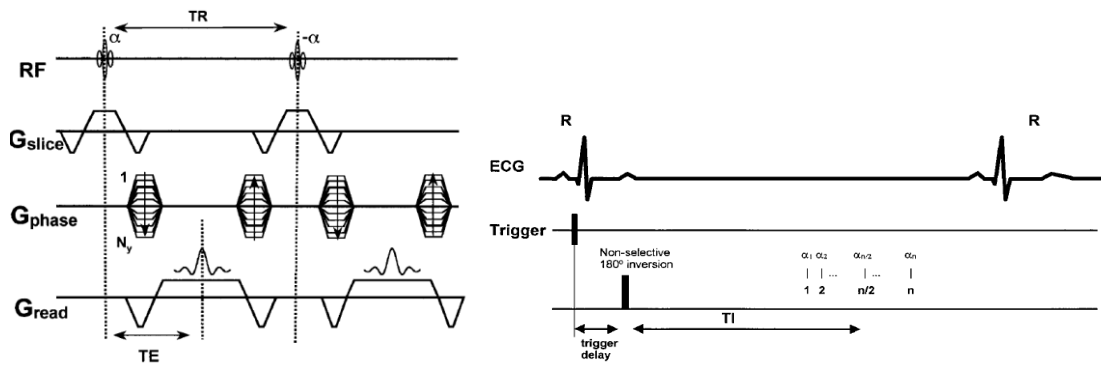


Figura 5: Secuencia de inversión-recuperación turboFLASH con tiempo de inversión (TI) establecido para anular la señal miocárdica y adquirida durante un ciclo cardíaco. R= Onda R, ECG= Electrocardiograma. RF: Radiofrecuencia. TR: Tiempo de repetición. TE: Tiempo de eco. TI: Tiempo de inversión. Imagen adaptada de Simonetti et al³⁸.

Dicho TI se elige de modo que la magnetización del miocardio sano es próximo a cero (y así la señal miocárdica es oscura), mientras que el miocardio infartado aparece como brillante ya que presenta un tiempo de relajación T1 más corto (**Figura 6**).

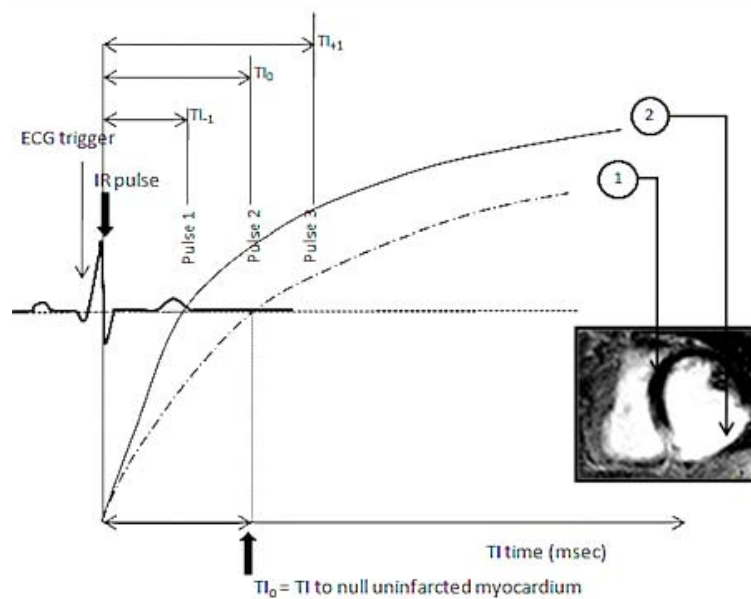


Figura 6: El tiempo de inversión permite escoger el tiempo óptimo en el que el miocardio sano no presenta intensidad de señal y aparece negro (1) mientras que el miocardio necrótico y con contraste presenta alta intensidad de señal y aparece blanco (2). TI= Tiempo de inversión.

Si bien dicha secuencia presenta un calidad de imagen excelente que permite la identificación de la necrosis miocárdica con gran exactitud y en casi la totalidad de los estudios, su principal limitación radica en que solamente se

adquiere una imagen por apnea por lo que se requieren múltiples apneas y la colaboración del paciente para el estudio completo del corazón.

Con el fin de minimizar el tiempo de adquisición, en 2006, se describieron las secuencias “single-shot” o de disparo único que permiten el estudio ventricular completo en una sola apnea y con un tiempo de adquisición medio de 16 ± 3.2 segundos (comparados con los $10' 13'' \pm 45''$ de las secuencias TurboFLASH). La secuencia trueFISP (inversion recovery 2D single-shot true fast imaging with steady-state precession) permite adquirir una imagen en cada intervalo R-R cada 2 ciclos. De este modo permite evitar los artefactos respiratorios en pacientes no colaboradores o inestables.

La principal crítica a estas secuencias se basa en el hecho de que las secuencias trueFISP presentan una potenciación mixta T1 y T2. Sin embargo, la aplicación del pulso de inversión y los parámetros intrínsecos de la secuencia: un tiempo de repetición corto, un tiempo de eco corto y un ángulo de flip de 60° condicionan una marcada potenciación T1 y las convierten en óptimas para el estudio de la necrosis miocárdica. En su estudio, Huber et al³⁹ demostraron que existe una correlación excelente ($r=0.96$, $p < 0.003$) entre las secuencias trueFISP y TurboFLASH en la cuantificación de la necrosis miocárdica (**Figura 7**).

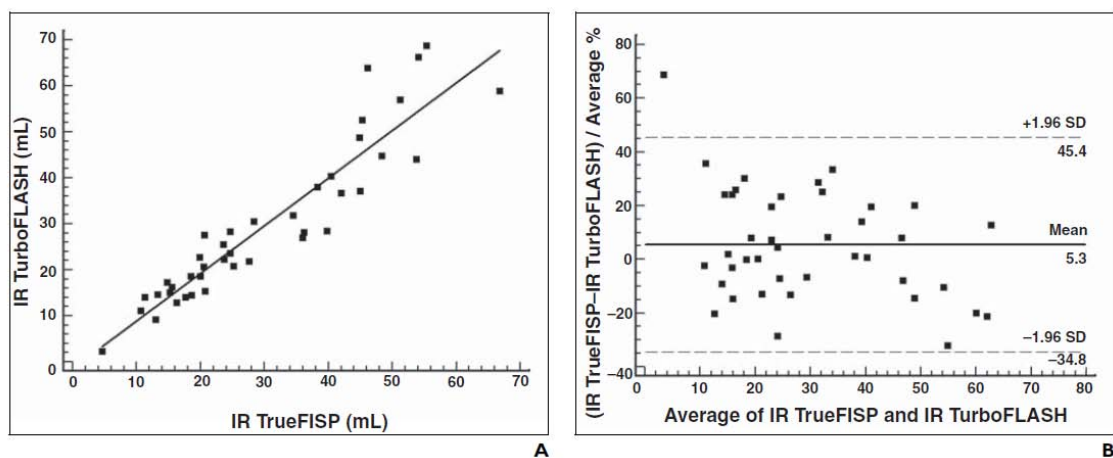


Figura 7: Gráfica de correlación (A) y diagrama Bland-Altman (B) que muestra la excelente correlación entre secuencias IR TrueFisp (single shot) y las secuencias IR TurboFLASH (multisegmentadas). Imagen adaptada de Huber et al³⁹.

Si bien la secuencia Turbo FLASH constituye la de elección para el estudio de la necrosis miocárdica en la actualidad, la secuencia trueFISP constituye una excelente alternativa, especialmente, en pacientes menos colaboradores y en estudios dinámicos. En estos casos también pueden usarse las secuencias de inversión-recuperación 3D. Dichas secuencias también permiten el estudio completo miocárdico en una sola apnea o bien en respiración libre mediante el uso de navegadores respiratorios. Estas últimas también han sido validadas y presentan una excelente correlación con las imágenes clásicas de realce tardío 2D⁴⁰.

3. CARDIO-RESONANCIA MAGNÉTICA EN EL ESTUDIO DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.

Además del estudio de la perfusión miocárdica (que no es motivo de análisis en la presente tesis doctoral), la CRM permite la cuantificación del área miocárdica en riesgo (AR), la cuantificación de la necrosis (tanto en fase aguda como en fase crónica) así como su caracterización tisular.

Tras la oclusión de una arteria coronaria epicárdica se produce una reducción del flujo sanguíneo en todo el territorio miocárdico que depende de dicho lecho vascular y que se conoce como “miocardio en riesgo”. Dicha reducción del flujo, se acompaña de una disminución de la función contráctil y, posteriormente, a partir del 40º minuto, se inicia el desarrollo de necrosis miocárdica que desde el endocardio se va extendiendo hacia el epicardio (hasta convertirse en necrosis transmural) si no se consigue la recanalización de la arteria. Durante este periodo de tiempo el tamaño del área en riesgo no varía. Sin embargo, se produce un aumento del tamaño de la necrosis en dicha área, de modo que, si finalmente no se procede a la apertura de la arteria, el tamaño de la necrosis se igualará al tamaño del área en riesgo. Dicho proceso se conoce con el nombre de fenómeno en “ola” o “wavefront phenomenon” y fue descrito en modelo canino por Reimer, Jennings et al⁴¹ en 1997 (**Figura 8**).

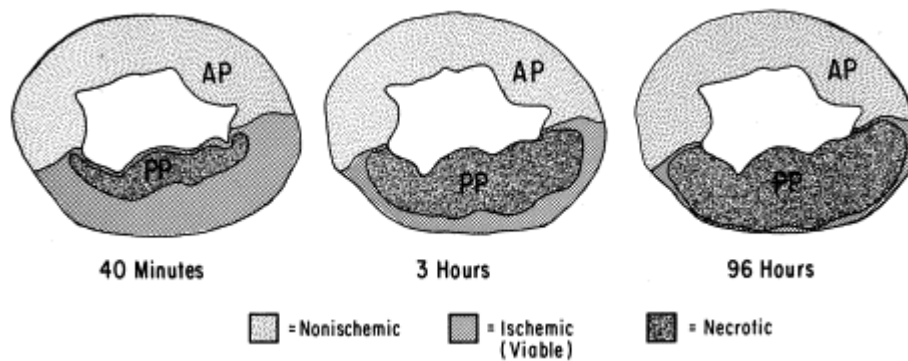


Figura 8: Modelo de “wavefront phenomenon” en que se observa que tras oclusión de una arteria coronaria, el área miocárdica en riesgo permanece fija a través del tiempo, sin embargo, se observa un aumento progresivo de la necrosis miocárdica desde el endocardio hacia el epicardio. Si no se procede a la revascularización, el miocardio necrosado se iguala al área en riesgo. Imagen adaptada de Reimer et al⁴¹.

Tanto el área en riesgo como el área de necrosis pueden ser determinadas en estudios histológicos: el área en riesgo (AR) puede ser determinada mediante microesferas o “blue dye”, mientras que el miocardio necrosado puede ser determinado mediante tinción con TTC. Ambas áreas, pueden ser también estudiadas mediante CRM: el AR se puede estudiar mediante el uso de secuencias potenciadas en T2, mientras que, el área necrosada se puede determinar mediante las secuencias de realce tardío.

3.1. Área miocárdica en riesgo (AR).

El AR se define como el área de hipoperfusión miocárdica durante la oclusión coronaria aguda en ausencia de circulación colateral^{41,42}. La importancia del cálculo de dicho parámetro radica en que si al AR le sustraemos la necrosis miocárdica (NM) podemos obtener el miocardio salvado (MS). Dicho parámetro constituye un excelente indicador de la efectividad de diversas terapias de reperfusión y además como factor pronóstico de eventos cardiovasculares en el seguimiento de pacientes tras un IAM⁴³.

Diversos métodos han sido utilizados para el cálculo del AR. La inyección de microesferas fluorescentes constituye la técnica de elección en modelos animales y la gammagrafía de perfusión miocárdica (SPECT) ha sido considerada la técnica más común en el ámbito clínico⁴⁴. Sin embargo, el SPECT está sujeto a ciertas limitaciones entre las que destacan: baja resolución espacial, el uso de radiación, adquisición de imágenes en fase aguda y, finalmente, que no se dispone de dicha técnica las 24 horas del día.

Otros métodos ampliamente utilizados en el cálculo del AR lo constituyen los scores angiográficos: el Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Myocardial Jeopardy Index (BARI) y Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH). Dichos scores permiten una valoración precoz del AR durante la realización de la angioplastia (ACTP) y constituyen una alternativa válida en los centros que no disponen de otras exploraciones complementarias para su cálculo⁴⁵⁻⁴⁸. Dichos scores angiográficos se basan en el concepto del AR anatómica propuesta por Seiler et al⁴⁹. Dicha aproximación se centra en el supuesto de que cada segmento miocárdico es irrigado por una de las arterias coronarias y que la extensión del área irrigada depende de la longitud de las ramas del vaso (**Figura 9**).

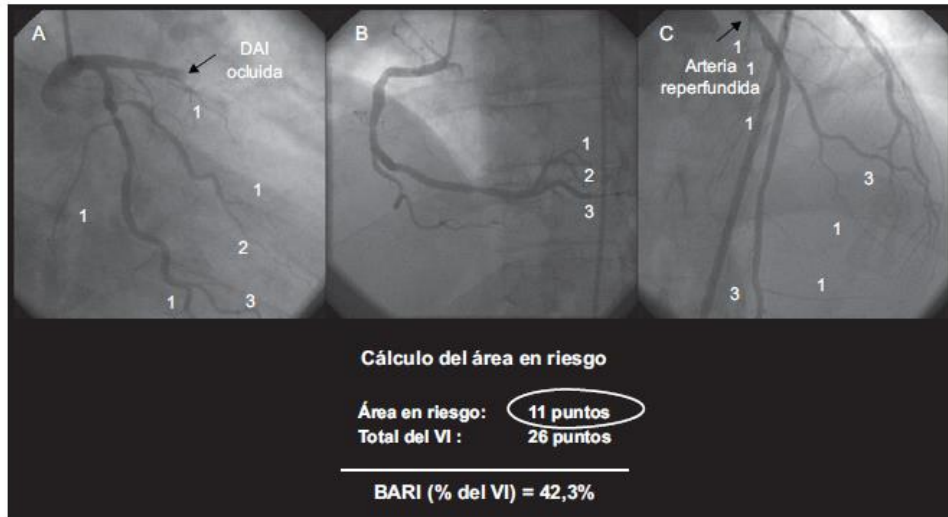


Figura 9: Cálculo del área en riesgo según el BARI score: el valor de la arteria causal se determina mediante su longitud y sus ramas, y se divide por la puntuación total obtenida de todas las arterias. BARI: Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Myocardial Jeopardy Index; DAI: arteria descendente anterior izquierda; VI: ventrículo izquierdo. Imagen adaptada de Moral et al⁵⁰.

Un estudio realizado en nuestro centro por Rodríguez-Palomares et al mostró una excelente correlación entre el área en riesgo determinada por los scores angiográficos y la determinada por SPECT⁵¹ (técnica usada como patrón oro) (**Figura 10**).

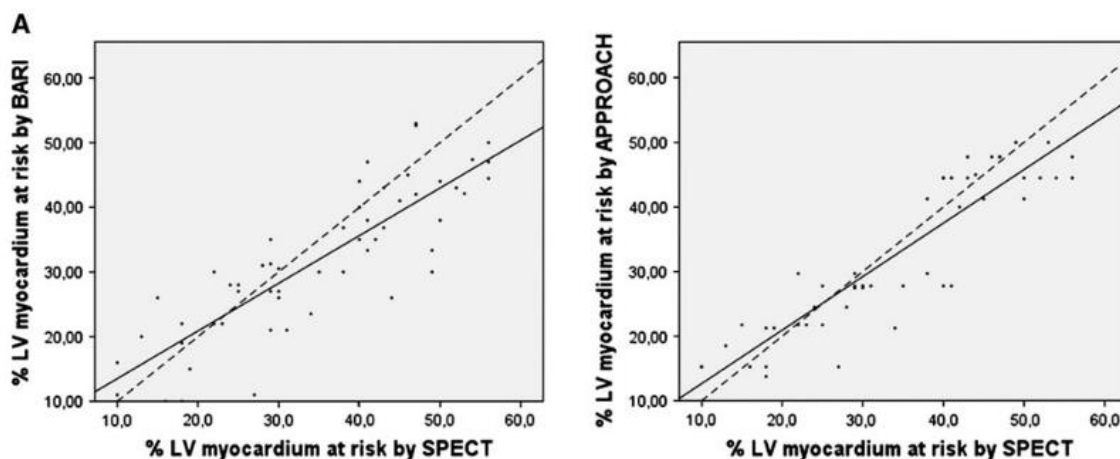


Figura 10: Correlación entre el área miocárdica en riesgo relativa determinada por SPECT y por los diferentes scores angiográficos (BARI y APPROACH). Imagen adaptada de Rodríguez-Palomares et al⁵¹.

La extensión del AR también se ha correlacionado con el electrocardiograma (ECG) de urgencias (pre-ACTP) en el contexto de un SCACEST. Un mayor sumatorio de la elevación del segmento ST y un mayor número de derivaciones con elevación del segmento ST se correlacionan con un mayor AR. Sin embargo, un estudio realizado en nuestro centro por Rodríguez-Palomares et al demostró una correlación significativa pero moderada entre dichas variables y el AR: correlación entre sumatorio del segmento ST y AR de 0.6 ($p < 0.001$) y del número de derivaciones con elevación del segmento ST y AR de 0.6 ($p < 0.001$). En consecuencia, el ECG pre-ACTP nos proporciona información sobre la extensión del AR, pero no se considera un método cuantitativo aceptado para su cuantificación⁵².

A pesar de las diversas opciones señaladas previamente para el cálculo del AR, la CRM se ha consolidado, en la última década, como la técnica de elección para su determinación. Tras la oclusión coronaria se produce un cambio en el porcentaje de agua total (edema intra y extracelular) secundario a la isquemia y la reperfusión. La CRM permite la evaluación de dicho edema miocárdico así como el análisis de su distribución espacial mediante el uso de secuencias potenciadas en T2⁵³. Dichas secuencias permiten cuantificar de forma precisa el AR durante la primera semana post-IAM y cuando el paciente ya está más estable^{23, 54, 55}.

La relación lineal que existe entre el tiempo de relajación T2 en tejidos normales y patológicos ha sido descrita hace años⁵⁶. Un estudio experimental diseñado en nuestro centro por García-Dorado et al demostró en modelo porcino que el contenido de agua en las muestras sometidas a isquemia-reperfusión era mayor que las sometidas exclusivamente a isquemia, y éstas a su vez, mayor que el miocardio control. Además, se observó una excelente correlación entre la intensidad de señal T2 estimada mediante resonancia magnética y el AR determinada mediante estudio histológico⁵⁵ (**Figura 11**). Un estudio en modelo canino por Aletras et al⁵⁴ demostró de igual modo una excelente correlación entre el AR estimada por secuencias potenciadas en T2 y la anatomía patológica. Por

este motivo, las secuencias potenciadas en T2 han sido sugeridas como el método de elección para el estudio no invasivo del AR tanto en estudios animales como en humanos^{54, 55, 57}.

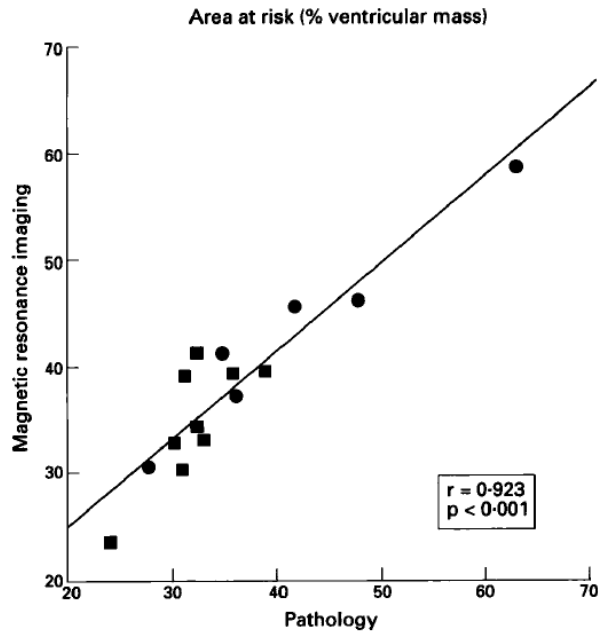


Figura 11: Correlación entre el área en riesgo determinada por resonancia magnética y por anatomía patológica. Imagen adaptada de García Dorado et al⁵⁵.

Entre las principales ventajas de las secuencias potenciadas en T2 destacan su alta resolución espacial, su capacidad tridimensional y la posibilidad de combinar, en la misma exploración, el estudio del AR y de la necrosis miocárdica (NM).

Las secuencias T2-STIR (short-tau inversion recovery) han sido las más ampliamente utilizadas para la detección y estudio del edema miocárdico^{53, 54}. Dichas secuencias deben ser adquiridas antes de la administración de contraste³⁸. Mediante la emisión de un tercer pulso con un T1-corto se suprime la señal de los tejidos con T1 corto (supresión grasa) y se intensifica la señal de los tejidos con T1 y T2 largos como el tejido edematoso. Además, en estas secuencias spín-eco, la sangre que fluye a través del plano no permanece el tiempo suficiente para experimentar tanto el pulso de excitación de 90° como el pulso de reorientación de

180°, por lo que la sangre no presenta ningún tipo de señal (secuencias en sangre negra) aumentando así el contraste entre la cavidad y el miocardio⁵⁸ (**Figura 12**).

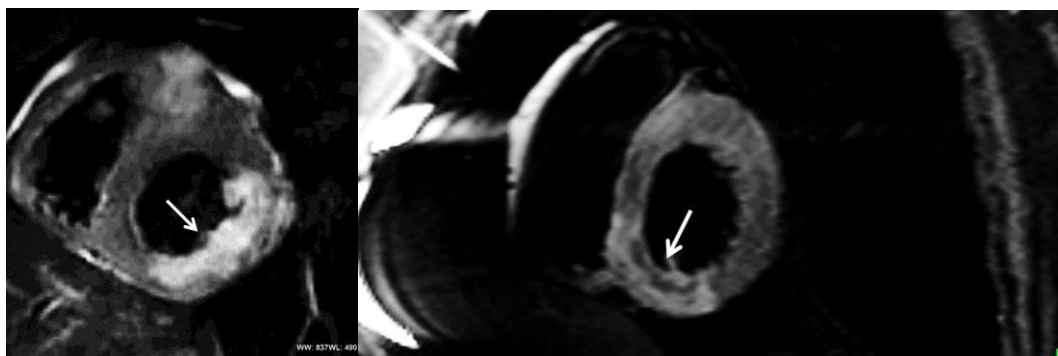


Figura 12: Imágenes en eje corto obtenidas mediante secuencias STIR. La imagen de la izquierda muestra la presencia de una señal hiperintensa a nivel ínfero-lateral, correspondiente a la presencia de edema a dicho nivel. La imagen de la derecha muestra la presencia de una señal hiperintensa a nivel inferior con núcleo hipointenso en su centro correspondiente a zona de hemorragia.

Recientemente, estas secuencias potenciadas en T2 han sido también utilizadas para la detección de la hemorragia miocárdica en pacientes con un SCACEST revascularizado mediante ACTP. En este sentido, los pacientes con infarto hemorrágico presentan un núcleo hipointenso en las secuencias potenciadas en T2 (**Figura 12**)⁵⁹. Dichos infartos hemorrágicos suelen producirse por el daño por reperfusión y están asociados a infartos de gran tamaño y/o con mayor tiempo de oclusión coronaria.

La relación entre la presencia de infartos hemorrágicos y el tamaño de la NM tras isquemia/reperfusión ya había sido demostrada en nuestro centro mediante estudios experimentales. Un estudio de García-Dorado et al⁶⁰, demostró que la hemorragia era mayor en infartos reperfundidos que en los no reperfundidos y a su vez, mayor cuanto mayor el tiempo de reperfusión en ausencia de medicación coadyuvante (**Figura 13**).

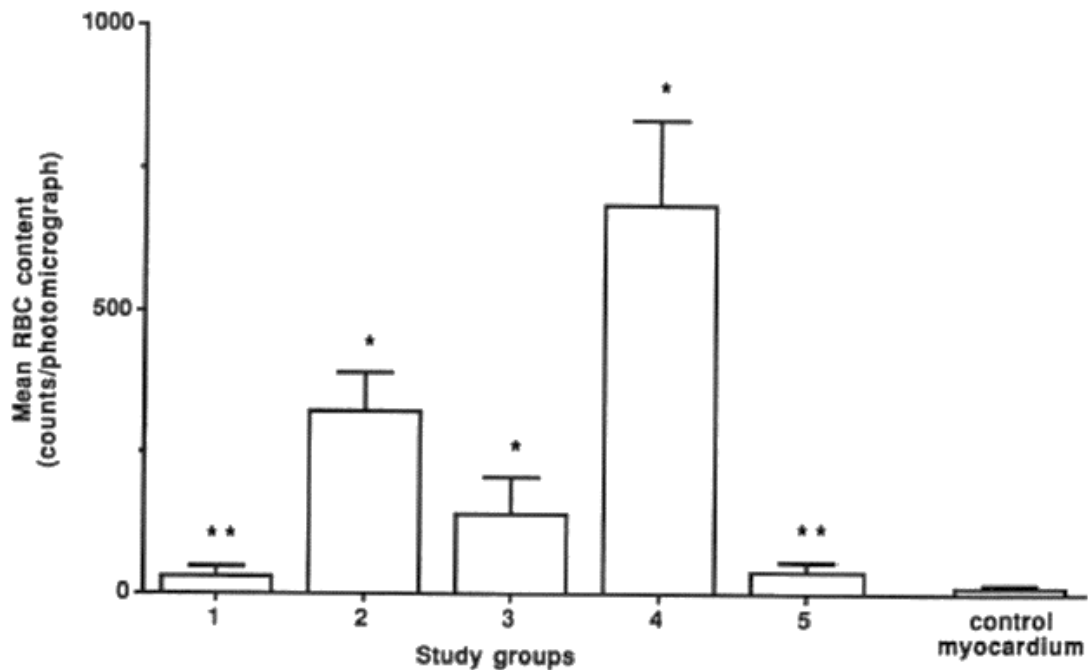


Figura 13: Recuento medio de hematíes en tejido isquémico en los 5 grupos de estudio: (1) oclusión coronaria permanente, o pacientes reperfundidos tras 60 minutos de oclusión coronaria sin (2) o con (3) tratamiento con diltiazem o con metoxamina (4) y (5) reperfusión tras oclusión de 60 minutos, seguida de nueva oclusión permanente tras 30 minutos. Figura adaptada de García-Dorado et al⁶⁰.

La introducción del grupo tratado con diltiazem fue derivada de estudios experimentales previos en nuestro centro. En ellos se demostró en modelo porcino que el tratamiento con diltiazem en infartos reperfundidos tras 60 minutos de oclusión coronaria permitía una reducción de la transmuralidad del infarto. Dicho beneficio no se observaba en oclusiones más prolongadas (≥ 120 minutos)⁶¹.

Debido a que los efectos paramagnéticos de los productos de degradación de la hemoglobina son mayores en secuencias potenciadas T2* que en secuencias potenciadas en T2, se considera que las secuencias T2* serían más recomendables para la detección de infartos hemorrágicos⁶².

A pesar de la gran utilidad clínica de las secuencias potenciadas en T2 o las secuencias T2*, también presentan algunas limitaciones. La principal limitación es que la calidad de imagen que se obtiene en estudios humanos, a menudo, es de menor calidad que la que se obtiene en estudios experimentales, lo cual condiciona que la delineación del AR puede resultar difícil en algunas ocasiones⁶³. Además, en los segmentos hipocinéticos con flujo intracavitario lento, las técnicas de sangre negra no permiten anular completamente la señal intracavitaria apareciendo una señal hiperintensa en la zona subendocárdica que podría confundirse con edema. Otra limitación la constituyen los artefactos de movimiento que pueden aparecer en las secuencias turbo spin eco por el hecho de adquirir datos con distinto tiempo de eco durante el ciclo cardiaco. Con el fin de reducir estos artefactos, la adquisición de dichas imágenes se realiza durante la telediástole y en pacientes con ritmo cardiaco estable⁶³. Finalmente, el uso de bobinas de superficie para la adquisición de imágenes resulta en una disminución progresiva de la intensidad de señal en las paredes posterior y lateral que pueden dificultar su interpretación⁶⁴. Concretamente, los segmentos anteroseptales pueden aparecer con una señal más hiperintensas simplemente por su mayor proximidad a la bobina. Por ello, se recomienda la combinación del uso de bobinas de superficie con un algoritmo de corrección de intensidad de señal.

Con el fin de reducir dichas limitaciones, se han desarrollado nuevas secuencias de CRM como las secuencias steady-state free precession con potenciación T2 (T2P-SSFP)⁶⁵ pero con el inconveniente de presentar una relación señal-ruido reducida. Las secuencias ACUT2E TSE-SSFP constituyen secuencias híbridas (sangre blanca) entre las secuencias steady-state free precession y las secuencias turbo-spin eco pero con una mejor relación señal-ruido similar a las secuencias turbo-spín echo en sangre negra⁶⁶. En un estudio reciente, Payne et al demostraron que las secuencias en sangre negra potenciadas en T2 presentan una precisión diagnóstica inferior a las secuencias en sangre blanca potenciadas en T2 y que el uso de dichas secuencias podría asociarse a una infraestimación del AR⁶⁷.

Otro de los métodos derivados de la CRM y que evita las limitaciones de las secuencias potenciadas en T2 es el cálculo del área de superficie endocárdica con infarto (ASE-I)⁴⁷. Dicho método se basa en el “wavefront phenomenon” descrito por Reimer i Jennings según el cual tras la oclusión de la arteria coronaria se establece una necrosis que ocuparía todo el subendocardio del área en riesgo, y a medida que persiste la oclusión, la necrosis se extiende desde endocardio hacia epicardio y no longitudinalmente por el área en riesgo. Dicha hipótesis fue confirmada por estudios experimentales en nuestro centro, en donde se observó que tras la oclusión coronaria, la necrosis se establecía por el subendocardio y por los bordes laterales del área en riesgo (contraction band)⁶⁸ (**Figura 14**).

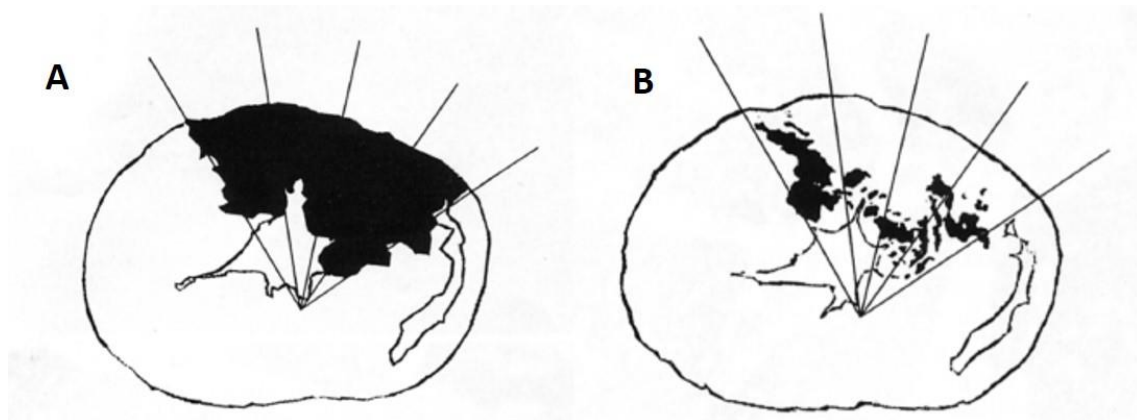


Figura 14: La imagen (A) muestra la distribución del área en riesgo y cuatro marcas para medir el índice de excentricidad, mientras que, la imagen (B) muestra la distribución de la necrosis miocárdica a lo largo del endocardio del área en riesgo y los bordes laterales de la misma. Imagen adaptada de Solares et al⁶⁸.

El cálculo del ASE-I se obtiene de la siguiente forma: (suma de longitud de infarto con hipercaptación de contraste endocárdico / longitud endocárdica total del ventrículo izquierdo) x 100⁴⁷ (**Figura 15**).

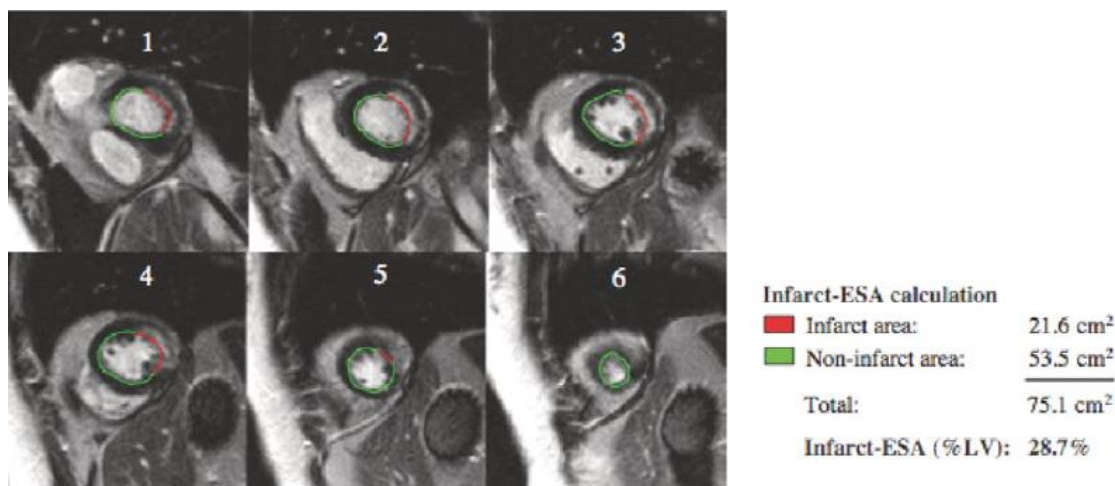


Figura 15: Imagen que muestra el cálculo del ASE-I en donde se determina el área endocárdica de la zona infartada y si divide por el área endocárdica total del ventrículo izquierdo. Imagen adaptada de Ortiz Pérez et al⁴⁷.

Un estudio realizado en nuestro centro por Moral et al⁵⁰, en pacientes con IAM revascularizado percutáneamente y valorados mediante CRM, demostró una excelente correlación entre el AR obtenida a través de secuencias potenciadas en T2 o mediante el cálculo del ASE-I con los scores angiográficos clásicos (BARI y APPROACH) (**Tabla 3**).

Parameters	T2-STIR	APPROACH	BARI
Infarct-ESA	0.87* (0.51-0.94)	0.72* (0.58-0.81)	0.70* (0.56-0.80)
BARI	0.72* (0.52-0.83)	0.91* (0.83-0.97)	
APPROACH	0.69* (0.35-0.84)		

Tabla 3: Coeficientes de correlación intraclase entre los métodos angiográficos y los de CRM para evaluar el área miocárdica en riesgo. APPROACH: Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease; ESA-infarto: área de superficie endocárdica con infarto; BARI: Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Myocardial Jeopardy Index; T2-STIR: secuencia T2-short tau inversion recovery.

Los datos expresan coeficiente de correlación intraclase (intervalo de confianza). * $p < 0,001$. Tabla adaptada de Moral et al⁵⁰.

A pesar de que diversos estudios experimentales en modelo animal avalan que las zonas hiperintensas en secuencias potenciadas en T2 corresponden realmente al AR^{54, 55}, existe aún la controversia sobre si dicha señal podría infraestimar el AR y sólo demarcar el edema existente en la zona infartada y/o región periinfarto⁶⁹. Sin embargo, existen más argumentos a favor que en contra

de la idoneidad del uso de dichas secuencias para la estimación del AR. En este sentido, un reciente estudio en modelo canino ha demostrado que las secuencias de mapeo T1 y T2 pre-contraste presentan una excelente correlación con las microesferas para la estimación del AR⁷⁰. Resultados similares han sido reportados por Van der Pals et al⁷¹, que también en modelo canino, han demostrado que existe una excelente correlación entre el AR determinada por perfusión con tomografía axial computarizada, secuencias de mapeo T1 (MOLLI) en CRM con 3T, la inyección con microesferas y la anatomía patológica (**Figura 16**).

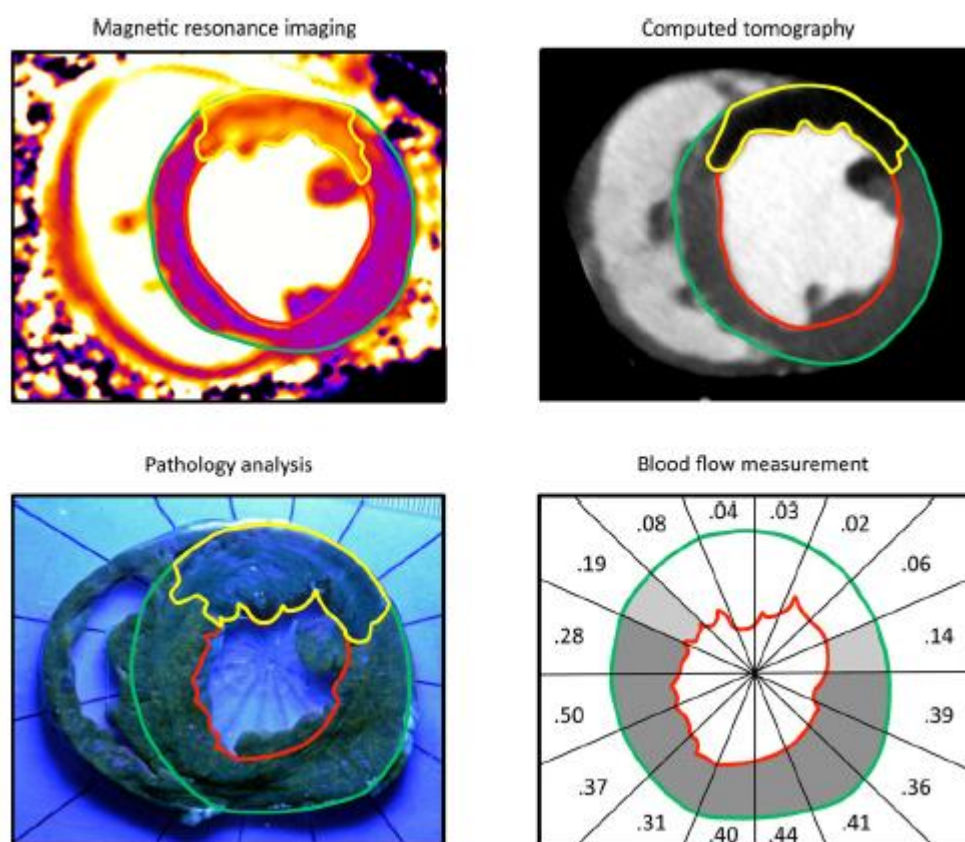


Figura 16: Determinación del AR mediante 4 técnicas diferentes: Secuencia MOLLI de mapeo T1 estableciendo como área en riesgo 2 desviaciones estándar por encima del T1 del miocardio remoto (imagen superior izquierda), tomografía computarizada estableciendo como área en riesgo el área con unidades Hounsfield por debajo de 2 desviaciones estándar del miocardio remoto (imagen superior derecha), anatomía patológica (imagen inferior izquierda) y flujo con microesferas (imagen inferior derecha). En amarillo queda definida el área en riesgo, en rojo el endocardio y en verde el epicardio. Imagen adaptada de Van der Pals et al⁷¹.

Además, dos hallazgos de interés han sido documentados en dicho estudio⁷¹. Por un lado, se documenta mediante el uso de perfusión con tomografía computarizada diferencias en las unidades Hounsfield entre la región necrosada, la región periinfarto y el miocardio remoto. Esta información es de gran importancia como demostraremos en la discusión de la presente tesis doctoral (**Figura 17A**). Y por otro lado, demuestran que la perfusión en la región lateral del AR es mayor que en el core de la misma dando lugar a una transmuralidad de la necrosis mayor en el core que la porción lateral (**Figura 17B**). Dichos hallazgos difieren con los documentados por Solares et al en nuestro centro⁶⁸.

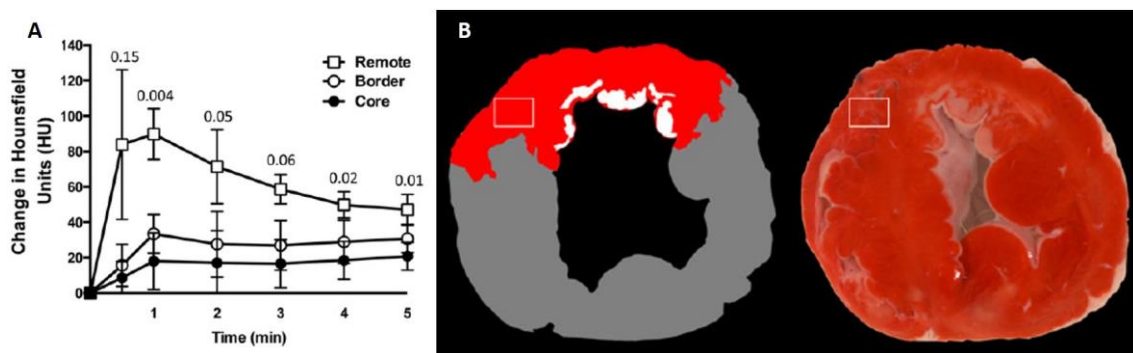


Figura 17: Cambio de las unidades Hounsfield en el tiempo tras administración de contraste en el core de la necrosis, miocardio sano y zona límite entre ambos (A). Necrosis miocárdica centrada en el core del área en riesgo y respetando la zona lateral de la misma (B). Imagen adaptada de Van der Pals et al⁷¹.

Finalmente, estudios recientes han puesto de manifiesto que dado el aumento del edema intracelular y extracelular en el contexto de un IAM, las secuencias de densidad protónica podrían ser también útiles para la determinación del AR⁷². Un estudio experimental en nuestro centro y en fase de revisión por Barba et al ha demostrado una buena correlación entre T2 y edema extracelular, y también, entre densidad protónica y contenido total en agua.

3.2. Necrosis miocárdica aguda.

La CRM es una excelente técnica para la determinación y la cuantificación de la necrosis miocárdica en la fase aguda de un infarto presentando, además, una excelente correlación con las imágenes obtenidas en anatomía patológica.

Sin embargo, diversas limitaciones tuvieron que ser resueltas para llegar a dicha conclusión dada la dificultad en la comparación entre las imágenes *in vivo* obtenidas mediante CRM y las secciones histológicas *ex vivo*. En primer lugar, la distribución tridimensional de la forma tanto del AAR como del área infartada son complejas y los detalles de su morfología y distribución escapan la resolución de la CRM. En segundo lugar, una vez extraído del tórax, el corazón sufre un proceso de deformación de modo que es imposible realizar cortes en el mismo plano en que se realizó la imagen de CRM. Como resultado, los cortes anatomopatológicos realizados manualmente y alineados de forma visual no son comparables con los cortes obtenidos mediante CRM. Es por ello, que algunos autores han propuesto determinar el porcentaje del ventrículo izquierdo que está en riesgo o está necrosado basado en la suma de diferentes ejes cortos de la base al ápex y compararlo con la masa infartada total obtenida del análisis anatomopatológico (en lugar de comparación corte a corte).

A fin de poder realizar una comparación exacta de las imágenes de CRM y los cortes anatomopatológicos, el grupo de Northwestern desarrolló un protocolo de imagen *ex vivo* de alta resolución⁷³. Dicho protocolo consistía en que una vez finalizado el estudio miocárdico *in vivo*, se procedía a la extracción del corazón y su enfriamiento a 4°C, se le colocaban 3 marcadores visibles a la CRM, un balón inflable en el interior del ventrículo izquierdo (re lleno de deuterio con el fin de producir un vacío de señal protónica) y posteriormente, se suspendía el corazón a una antena de radiofrecuencia para la obtención de imágenes de alta resolución. La ausencia movimiento del corazón permitió la obtención de imágenes potenciadas en T1 de alta resolución de 500 x 500 x 500 µm. Una vez completado

el estudio, el corazón era congelado mediante inmersiones repetidas en etanol a -80°C y posteriormente, mediante una máquina de corte comercial se obtenían cortes miocárdicos en los mismos planos que habían sido estudiados mediante CRM (definidos mediante los 3 marcadores previamente colocados). Finalmente, cada corte miocárdico fue teñido mediante TTC para la valoración del miocardio necrosado²² y comparado con las imágenes obtenidas mediante CRM.

La **figura 18** muestra una comparativa entre la CRM y la histología en un modelo canino de infarto agudo de miocardio reperfundido. Como puede observarse, existe una correlación idéntica entre los hallazgos histológicos y los de la CRM, pudiéndose valorar todos los detalles morfológicos de la necrosis miocárdica.

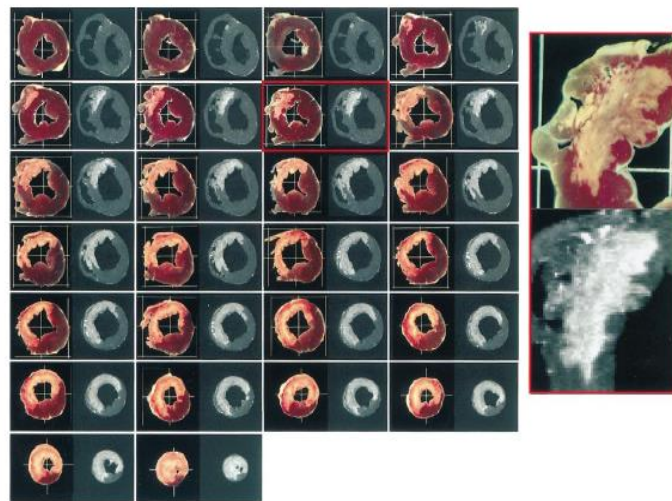


Figura 18: Comparación de imágenes ex vivo de realce tardío de alta resolución (derecha) con la imagen de infarto agudo de miocardio definida histológicamente mediante TTC (izquierda). Imagen adaptada de Kim et al⁷³.

Dicha correlación fue determinada en una serie de animales con infarto agudo de miocardio reperfundidos y no reperfundidos. En base a dichos resultados, se concluyó que en el contexto de un infarto agudo de miocardio, la extensión del realce tardío determinado mediante CRM es idéntica a la extensión histológica de la necrosis miocárdica⁷³ (**Figura 19**).

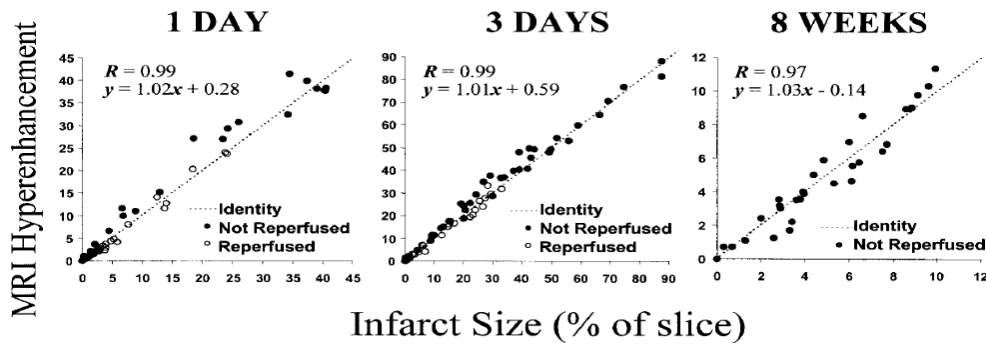


Figura 19: Comparación entre las imágenes de realce tardío obtenidas mediante CRM y las imágenes anatomopatológicas en animales reperfundidos y no reperfundidos a las 24h, a los 3 días y a las 8 semanas de producirse la ligadura de un ramo diagonal. Imagen adaptada de Kim et al⁷³.

La causa principal de la presencia de hiperrealce en las secuencias de realce tardío tanto en infartos agudos como en crónicos se debe al acúmulo de GD en las zonas infartadas a diferencia de las zonas con isquemia severa reversible (área en riesgo) o el miocardio remoto. Dicha conclusión se deriva de estudios experimentales con conejos de Rehwald et al⁷⁴. En dicho estudio se establecieron 4 grupos de análisis: (1) oclusión de arteria coronaria durante 10 minutos, (2) 25 minutos, (3) 40 minutos, (4) 2 semanas. Se administró GD ev, el animal fue sacrificado y posteriormente se procedió al análisis del corazón explantado. Se observó que la concentración de GD estaba aumentada ($235 \pm 24\%$, $P < 0.005$) en las mismas áreas en las cuales existía un aumento de la concentración de sodio ($154 \pm 5\%$, $P < 0.001$) y disminución de la concentración de potasio ($25 \pm 8\%$, $P < 0.001$). Estos mismos hallazgos fueron observados en infartos crónicos (2 semanas). Sin embargo, las concentraciones de GD no estaban elevadas ni en el miocardio remoto ni en las zonas de miocardio isquémico pero no infartado (**Figura 20**).

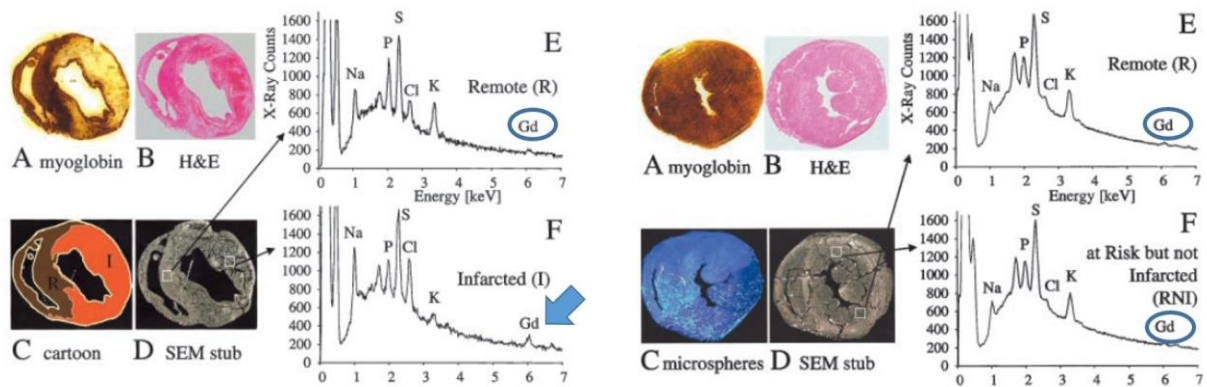


Figura 20: La imagen inferior izquierda muestra un pico en la concentración de GD en aquellos tejidos necróticos (flecha), a diferencia del miocardio remoto o el miocardio en riesgo no infartado (círculos). Imagen adaptada de Rehwald et al⁷⁴.

El mecanismo exacto de por qué se produce el hiperrealce a nivel celular todavía no ha sido totalmente esclarecido si bien se postula que en el miocardio sano, el GD es eliminado del espacio intracelular del miocito a través de las membranas intactas del sarcolema⁷⁵. Sin embargo, en las regiones con un infarto agudo de miocardio existe una disrupción de la membrana, de modo que el GD puede difundir pasivamente al espacio intracelular produciendo un aumento en la concentración de contraste y la presencia de realce en las secuencias de CRM (**Figura 21**). La pérdida de la integridad de la membrana del sarcolema es un hecho íntimamente relacionado con la muerte celular⁷⁶ y es por ello que existe una estrecha correlación espacial entre el realce tardío obtenido mediante CRM y la necrosis miocárdica determinada histológicamente.

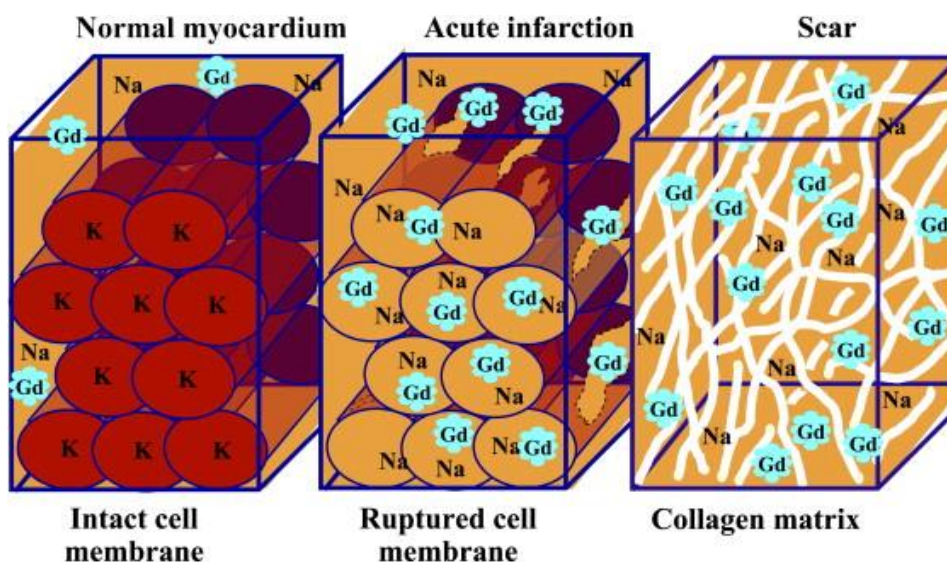


Figura 21: Esquema de distribución del Gd en miocardio normal y miocardio infartado. Adaptado de Higgins CB, de Roos A, eds. Cardiovascular MRI and MRA. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2003; 209.

3.3. Caracterización tisular de la necrosis miocárdica tras un infarto agudo de miocardio.

La CRM permite, además, la caracterización tisular de la necrosis miocárdica mediante la determinación de la obstrucción microvascular (OMV) y el análisis de la zona periinfarto o “zona gris”.

El análisis de la zona peri-infarto se ha relacionado con la presencia de eventos arrítmicos en el seguimiento⁷⁷. Dada la heterogeneidad tisular que existe en la fase aguda del infarto (edema intersticial, edema intracelular, necrosis miocárdica....) se recomienda su determinación en la fase crónica post-infarto. El análisis de dicha variable no será discutido en la presente tesis doctoral.

Una variable de gran relevancia clínica en la fase aguda es la valoración de la presencia de obstrucción microvascular (OMV) o no-reflujo.

En la fase aguda de un infarto, existe un balance entre el beneficio de la reperfusión para reducir el tamaño de la necrosis y el daño por reperfusión que depende de la duración de la oclusión. En general, se considera que el efecto positivo de la reperfusión se produce en las primeras 12h de la oclusión coronaria.

El daño por reperfusión se produce por un incremento abrupto del calcio intracelular denominado como “la paradoja del calcio”. Debido a esto se produce una hipercontractura del miocito y un incremento de la permeabilidad del poro de transición mitocondrial lo que se traduce en muerte celular. A nivel capilar, se produce un incremento del edema intracelular de las células endoteliales que junto con la activación de neutrófilos, acúmulo de hematíes y plaquetas desencadenan la obstrucción capilar. Dicho edema y acúmulo celular acaban produciendo la rotura del vaso con la consecuente extravasación de fibrina, plaquetas y hematíes al intersticio⁷⁸. Además, la activación de los neutrófilos induce un incremento en el consumo de oxígeno a nivel de las células con el consecuente incremento de la producción de radicales libres e inactivación de las antiproteasas plasmáticas favoreciendo más la extravasación de plasma, células rojas y plaquetas potenciando la obstrucción microvascular y favoreciendo la hemorragia en el core del infarto. Estos cambios a nivel capilar se traducen en un descenso en la perfusión de los miocitos periféricos y viables resultando en un incremento de la muerte celular (**Figura 22**). Es por este motivo que Braunwald y Kloner definieron la reperfusión como “un arma de doble filo” ya que es fundamental para salvar el miocardio en riesgo al mismo tiempo que puede resultar en un incremento de la necrosis de tejido potencialmente viable⁷⁹.

Además, la OMV viene condicionada también por la microembolización distal de elementos de la placa arteriosclerótica o de material trombótico derivados del tratamiento trombolítico o de la ACTP (**Figura 22**).

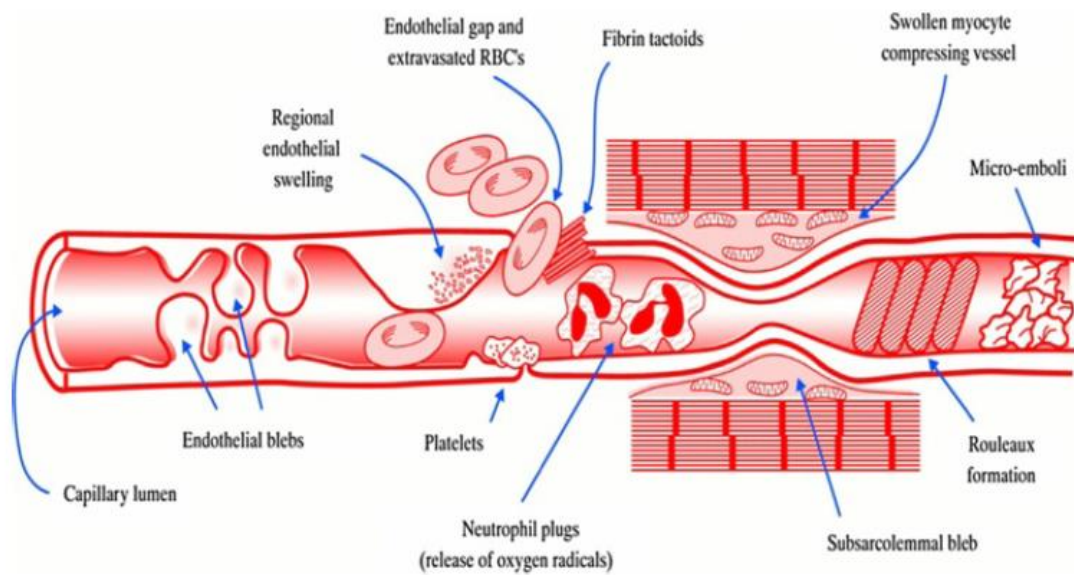


Figura 22: Representación esquemática de los diferentes mecanismos implicados en la OMV. Imagen adaptada de Wu et al⁶².

La OMV aparece en el core de la necrosis y se extiende hacia el epicardio de forma progresiva. Podemos distinguir por tanto diferentes estratos: en la zona no infartada la microcirculación está intacta, en la zona de miocardio aturdido no infartado la microcirculación también está intacta, y finalmente, en la zona de la necrosis existen zonas periféricas con una buena microcirculación coexistiendo con áreas de hiperemia, bajo flujo y baja reserva de flujo dependiente del grado de daño capilar (**Figura 23**).

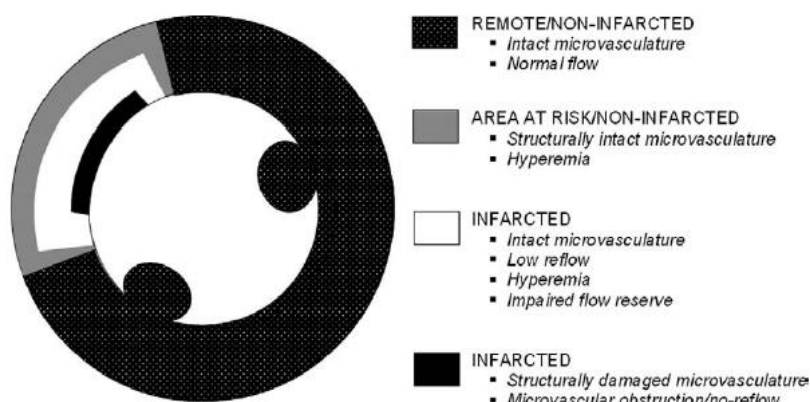


Figura 23: Diferentes regiones de flujo microvascular tras reperfusión. Imagen adaptada de Bekkers et al⁷⁸.

El flujo miocárdico es hiperémico en los 2 primeros minutos post-reperusión en determinadas áreas de OMV y progresivamente se reduce en las siguientes 2-3 horas post-reperusión, resultando en un incremento del tamaño de la OMV. Dicho tamaño puede incrementarse hasta 48h tras iniciar la reperusión y está condicionado por el daño post-reperusión. Sin embargo, las intervenciones terapéuticas para minimizar su efecto (dispositivos intracoronarios de recogida de trombos, aspiración de trombo, verapamil, adenosina, anti-IIb-IIIa...) han demostrado ser más eficaces cuanto más precozmente se administren tras el inicio de la reperusión.

Desde el punto de vista experimental, las técnicas más ampliamente utilizadas para la valoración de la OMV han sido el uso de microesferas radiactivas y la tinción histológica con tioflavina-S. Tras la infusión de microesferas, las áreas de OMV se definen como aquéllas regiones con una disminución del flujo coronario inferior al 50% respecto al miocardio remoto tras la reperusión. A pesar de constituir las técnicas patrón oro para el estudio de la misma, dichas técnicas no pueden ser aplicadas en la práctica clínica.

Diversas técnicas de imagen han sido empleadas para su estudio. Las más relevantes han sido la valoración del flujo TIMI de la arteria coronaria post-ACMP, el TIMI frame count, la valoración del flujo coronario, la valoración del Blush miocárdico, la ecocardiografía con contraste, la falta de resolución del segmento ST post-ACMP y la CRM. Esta última constituye la técnica diagnóstica más empleada en la última década para el estudio de la OMV. La **tabla 4**, resume las principales técnicas usadas para el estudio de la OMV y los puntos de corte que la definen.

Technique	Generally Accepted as MVO
Invasive	
Coronary angiography	
TIMI flow grade	≤2
Corrected TIMI frame count	>40
Coronary blood flow patterns	
Systolic retrograde flow	>10 cm/s
Diastolic flow velocity deceleration	<600 m/s
Myocardial blush grade	
TMP grade	≤1
Noninvasive	
Myocardial contrast echocardiography	Contrast defect within area at risk despite angiographic reperfusion
Cardiovascular magnetic resonance imaging	
Early contrast enhancement	Central hypoenhancement within the infarcted area that persists >2 min after contrast injection during FPP (early MVO)
Late contrast enhancement	Central hypoenhancement within the area of hyperenhancement, usually 10–15 min after contrast injection (late MVO)
Electrocardiography	
ST-segment resolution (60–90 min after reperfusion)	<30%
ST-segment deviation (90 min after reperfusion)	1 mm for inferior MI, 2 mm for anterior MI

Tabla 4: Diferentes métodos clínicos (invasivos y no invasivos) para el estudio de la OMV con sus correspondientes puntos de corte. Tabla adaptada de Bekkers et al⁷⁸.

En estudios animales y en estudios humanos con infartos en fase aguda reperfundidos, mediante la utilización de CRM, se ha demostrado la presencia de zonas con reducción de la intensidad de señal (hipointensas) en el interior de las zonas de necrosis (hiperintensas) 2 minutos después de la administración de contraste. Dichas zonas se caracterizaban por una marcada reducción del flujo miocárdico y se correlacionaban con la zona anatómica de “no-reflujo” determinadas mediante tioflavina-S o por microesferas (**Figura 24**). Es por ello, que estas zonas hipointensas determinadas mediante CRM 2 minutos tras la administración de GD fueron determinadas como *obstrucción microvascular (OMV) precoz*. La extensión de la *OMV precoz* presentaba una excelente correlación con la región anatómica de no-reflujo determinada mediante tioflavina-S ($r=0.91$), pero era significativamente menor, un 61% de la región patológica⁸⁰.

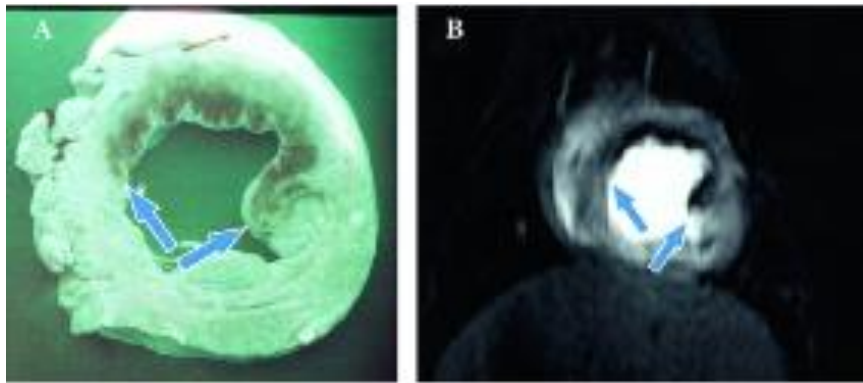


Figura 24: *Correlación entre la obstrucción microvascular detectada por tioflavina-S (imagen izquierda) comparada con CRM (imagen de la derecha). Imagen adaptada de Rochitte et al⁸¹.*

Los estudios iniciales de CRM utilizaron secuencias de eco de gradiente spoiled. Sin embargo, dichas secuencias fueron abandonadas debido a que presentaban diferentes limitaciones: no permitían el ajuste del tiempo de inversión, presentaban una baja resolución espacial y además no permitían el análisis global de todo el ventrículo izquierdo (sólo 3-4 cortes anatómicos).

Posteriormente, se recurrió a las secuencias de perfusión de primer paso (secuencias de eco gradiente ultrarápidas con prepulso de inversión-recuperación) que sí permitían introducir un pulso de inversión para anular la señal miocárdica pero que presentaban las mismas limitaciones que las secuencias anteriores (baja resolución espacial y la valoración de sólo 3-4 cortes anatómicos). Es por todas estas limitaciones, por lo que finalmente, se emplearon las secuencias de realce tardío (TurboFLASH) para la valoración de la OMV ya que presentan una mayor resolución espacial y que permiten la valoración completa del ventrículo izquierdo.

Debido a que el GD no es un contraste intravascular puro sino que se extravasa al intersticio en pocos minutos tras su administración, es capaz de difundir hacia el interior de la zona hipointensa de OMV. Es por ello, que el área de OMV disminuye con el tiempo tras la inyección del bolus de contraste, alcanzando un valor máximo tras la administración del mismo (en las secuencias de perfusión de primer paso) con una reducción (en las secuencias de realce tardío)

en las adquisiciones posteriores. La valoración de la OMV mediante secuencias de realce tardío puede realizarse de forma precoz a los 2 minutos de la administración de GD y en este caso se denomina también *OMV precoz* o unos 10 minutos tras la administración del mismo y que se conoce como *OMV tardía/persistente*. De los datos anteriores se desprende que aunque existe una buena correlación entre las 3 medidas ($r=0.91$ entre *primer paso* y *OMV precoz*, $r=0.55-0.78$ entre *OMV precoz* y *persistente*), existe una disminución en el número de pacientes que presentan OMV según el tiempo tras la administración de contraste (incidencia de OMV del 22% en perfusión de primer paso versus 14% en secuencias de realce tardío)⁸². A pesar de que las secuencias de realce tardío se adquieren más tardíamente y por tanto pueden infraestimar el porcentaje de pacientes con OMV dichas secuencias son las más utilizadas en la práctica clínica debido a que permiten la valoración de todo el ventrículo izquierdo y además presentan una menor variabilidad en su cuantificación (**Figura 25**).

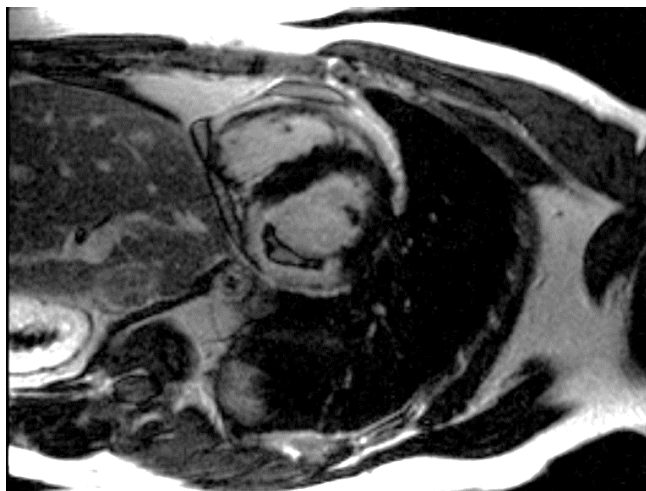


Figura 25: Imagen de realce tardío (turboFLASH IR) que muestra una zona hipointesa (zona de OMV) en el core de la zona de necrosis (hiperintensa).

Otro factor que influye en la determinación de la OMV es el momento en que dicho fenómeno es valorado después de la reperfusión. Estudios experimentales que han cuantificado la OMV mediante CRM, microesferas y tinción con tioflavina-S sugieren que existe un marcado incremento del volumen de OMV entre las dos primeras horas post-reperfusión hasta las 24h y con un incremento menor hasta las 48h⁸¹. Como se ha explicado previamente, dicho fenómeno se justificaría porque después de la hiperemia post-reperfusión que se produce en los primeros 2 minutos, se produce una reducción progresiva del flujo alcanzando un plateau en torno al 50% del flujo normal. La evolución de la OMV a partir de las 48h post-reperfusión es controvertida. Si bien existen algunos estudios que sugieren que no existen cambios entre los días 2-9 post-revascularización⁸⁰, otros estudios sugieren que existe una reducción en la misma durante la primera semana post-ACTP⁸³.

Posteriormente, la presencia de OMV puede mantenerse hasta 1 mes post-IAM, en estos casos se asocia a peor contractilidad regional, mayor adelgazamiento de pared y expansión de la zona del infarto⁸⁴. Un reciente estudio en modelo porcino ha demostrado que la presencia de OMV puede observarse hasta 2 semanas tras la revascularización pero posteriormente, el tejido necrótico es reemplazado por depósito de colágeno y fibrosis a la 6ª semana⁸⁵. Dicho estudio apoyaría los resultados de estudios realizados mediante CRM y ecocardiografía de contraste que demostraron que la OMV se resuelve antes del primer mes post-revascularización y que dicha resolución se relaciona con una mejoría de la recuperación funcional y una menor tasa de eventos adversos en el seguimiento.

3.4. Necrosis miocárdica crónica.

A diferencia de los infartos agudos que están compuestos por miocitos necróticos, los infartos crónicos están compuestos por una densa cicatriz de colágeno. Dada la diferente composición tisular de necrosis aguda versus crónica,

inicialmente se postuló que la caracterización de un infarto agudo debería ser visualizada de forma diferente a la de un infarto crónico mediante CRM.

Con el fin de dilucidar dicha cuestión, Kim et al⁷³ procedieron a realizar un estudio de CRM en modelo canino 8 semanas después de haberse inducido un infarto agudo de miocardio, cuando la cicatriz claramente se había establecido. El análisis histopatológico mostró la presencia de una densa cicatriz de colágeno (**Figura 26**). Posteriormente, dicho corazón fue estudiado *ex vivo* mediante CRM utilizando el mismo protocolo de alta resolución previamente descrito de corazón explantado. En dicho estudio, se observó que las imágenes de CRM mostraban la presencia de realce tardío de las mismas características que el mostrado en fase aguda y que correspondía exactamente con la extensión de escara necrótica histopatológica. Dichos hallazgos eran indicativos de que los infartos crónicos sistemáticamente presentaban hiperrealce⁷³ de la misma forma que lo hacían los infartos agudos. Es por ello, que la CRM se estableció como el patrón oro para el estudio de los pacientes con cardiopatía isquémica tanto en fase aguda como crónica.

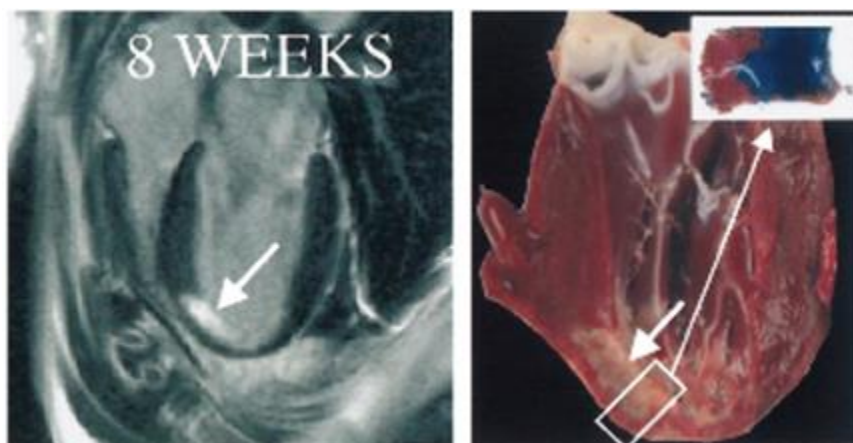


Figura 26: Estudio de CRM e imagen anatomopatológica de un infarto crónico en modelo canino. Dicha imagen muestra que los infartos crónicos muestran una señal de realce tardío indistinguible de la que presentan los infartos agudos y que dicha zona coincide con la zona de fibrosis miocárdica mostrada en la anatomía patológica. Imagen adaptada de Kim et al⁷³.

El mecanismo del realce en infartos crónicos (**Figura 21**) podría explicarse por el hecho de que las zonas necrosadas presentan un aumento del espacio extracelular entre las fibras de colágeno en comparación con el espacio extracelular existente entre los miocitos sanos. En este contexto, la concentración de GD en el interior de la cicatriz sería superior a la existente en miocardio normal debido a un mayor volumen de distribución del agente de contraste y, por tanto, determinaría una disminución de la señal potenciada en T1 y en consecuencia la presencia de hiperrealce.

3.5. Isquemia severa reversible.

Una vez demostrado que tanto los infartos agudos como los crónicos mostraban la presencia de realce tardío, el siguiente paso era demostrar qué ocurría en los casos de isquemia severa reversible. Para este fin, fueron diseñados dos estudios diferentes.

En el primero de ellos, se procedió a la manipulación de dos arterias coronarias en modelo canino: la primera diagonal de la arteria descendente anterior que fue ligada de forma persistente a fin de provocar un infarto agudo de miocardio y la arteria circunfleja que fue cateterizada mediante un oclisor hidráulico y con un medidor de flujo Doppler (pero sin inflado inicial del oclisor). Tres días más tarde, se procedió al estudio de la función miocárdica y a la valoración de las alteraciones de la contractilidad segmentaria mediante secuencias de cine-RM. Posteriormente, se procedió al inflado del oclisor (de la arteria circunfleja) durante 15 minutos a fin de inducir isquemia severa reversible⁷⁶, durante dicho periodo se volvieron a adquirir secuencias de cine-RM para valorar la aparición de nuevas alteraciones de la contractilidad segmentaria. Pasados 15 minutos, se procedió al desinflado del oclisor y a la restauración de flujo que se comprobó mediante el medidor de flujo Doppler. El análisis de las anomalías de la contractilidad segmentaria evidenció que tanto los segmentos miocárdicos relacionados con la arteria ligada crónicamente como los sometidos a isquemia reversible mostraron

una disminución en su engrosamiento. Seguidamente, se procedió a la administración de GD y se realizaron secuencias de realce tardío 20-30 minutos tras la administración del mismo. Se observó que las regiones infartadas presentaron realce tardío mientras que las zonas sometidas a isquemia reversible no lo presentaban⁷³. Los animales fueron estudiados 8 semanas más tarde observándose una recuperación de las alteraciones de la contractilidad segmentaria en aquellos segmentos sometidos a isquemia reversible. El estudio histológico a las 8 semanas, mostró la presencia de infarto miocárdico en aquellos segmentos irrigados por la arteria crónicamente ocluida (arteria descendente anterior) y sin evidencia de infarto en aquellos segmentos irrigados por la arteria ligada durante 15 minutos (arteria circunfleja) (**Figura 27**). Quedó demostrado, por tanto, que la isquemia severa pero reversible no se traduce en la presencia de realce tardío en la resonancia magnética y sí en alteraciones transitorias de la contractilidad segmentaria.

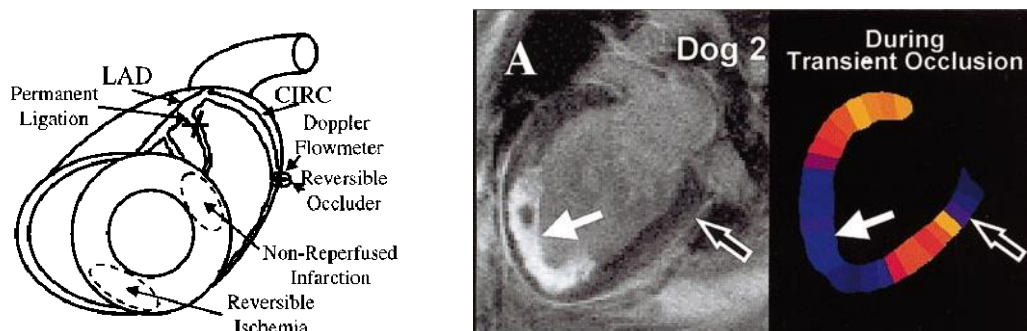


Figura 27: Protocolo de estudio en el que se procedió a la ligadura de la arteria diagonal y oclusión transitoria de la arteria circunfleja. Estudio de CRM en dichos animales de experimentación que muestra la presencia de realce tardío (flecha blanca) en el territorio dependiente de la arteria infartada y ausencia del mismo en la zona reperfundida (flecha negra). Análisis de la contractilidad miocárdica segmentaria que muestra alteraciones de la contractilidad tanto en el territorio de la arteria ligada (diagonal, flecha blanca) como de la arteria reperfundida (circunfleja, flecha negra). Imagen adaptada de Kim et al⁷³.

El otro estudio desarrollado por Fieno y colaboradores⁸⁶ estuvo basado también en modelo canino. Se incluyeron 28 animales a los que se les sometió a la ligadura de la arteria descendente anterior o la arteria circunfleja de forma permanente o de forma reversible durante 90 min. Posteriormente, se procedió al

análisis histológico del corazón explantado utilizando micropartículas de fluoresceína para determinar el área en riesgo y TTC para determinar el área infartada. Se establecieron 3 estratos miocárdicos (**Figura 28**), el miocardio remoto (miocardio no dependiente de la arteria ligada), el miocardio en riesgo no infartado (dependiente de la arteria ligada por fluoresceína, pero sin necrosis en la tinción con TTC y sin realce tardío en la CRM) y el miocardio necrosado (dependiente de la arteria ligada por fluoresceína, con necrosis en la tinción con TTC y con realce tardío en la CRM). De este modo, se pudo determinar que el miocardio en riesgo pero no infartado, no presentaba realce tardío en la CRM. Además, se observó que las oclusioniones arteriales reversibles (90 min) se acompañaban de infartos subendocárdicos no transmurales a diferencia de los infartos transmurales observados cuando la oclusión arterial era permanente.

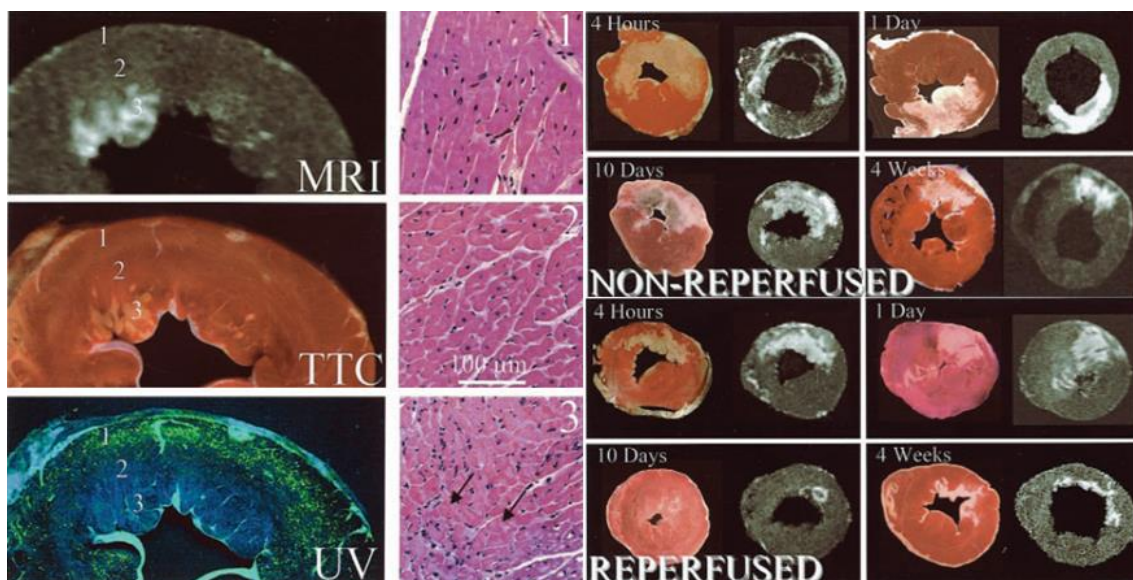


Figura 28: La imagen de la izquierda muestra los 3 estratos según las 3 técnicas descritas (CRM, TTC y fluoresceína (de arriba abajo)): miocardio remoto (1), miocardio en riesgo (2) y miocardio infartado (3). La imagen de la derecha muestra que en los infartos no reperfundidos todo el miocardio en riesgo aparece necrosado, mientras que en los infartos reperfundidos sólo existe un infarto subendocárdico. Imagen adaptada de Fieno et al⁸⁶.

La presencia de alteraciones de la contractilidad en ausencia de realce tardío de GD en los casos de isquemia reversible estaría relacionado con el concepto de “stunning” miocárdico. Además, la presencia o ausencia de realce tardío serviría para el cálculo del miocardio salvado en la fase aguda del infarto y con ello la capacidad de recuperación de un segmento miocárdico en el seguimiento.

4. TAMAÑO Y TRANSMURALIDAD DE LA NECROSIS.

Tras un IAM, tanto el volumen telesistólico como la fracción de eyección han sido considerados como los principales parámetros para predecir eventos adversos en el seguimiento, tanto en la era pre- como la post-trombolisis^{87, 88}. Sin embargo, tal y como se ha comentado anteriormente, tras un IAM puede existir una severa disfunción ventricular sistólica debido a la presencia de miocardio aturcido y/o hibernado (en contexto de pacientes con enfermedad multivazo) con capacidad de recuperación funcional en el seguimiento¹⁴. Es por ello, que la cuantificación de la masa miocárdica necrosada y no necrosada tiene una gran relevancia desde el punto de vista diagnóstico y pronóstico (como veremos más adelante).

Otro modo de valorar la posibilidad de recuperación de la función miocárdica global es la capacidad de predecir la recuperación de la función miocárdica regional/segmentaria. Es decir, intentar predecir si tras un IAM un segmento miocárdico será o no capaz de mejorar su función contráctil en el seguimiento.

Hinllebrand y colaboradores⁸⁹ realizaron un nuevo modelo experimental con el fin de demostrar que el grado de transmuralidad de la necrosis y la magnitud de miocardio salvado en cada segmento constituían predictores de su recuperación funcional. Para ello desarrollaron un estudio experimental en modelo canino a los cuales se les producía una oclusión de la arteria descendente anterior de forma transitoria (45 minutos ó 90 minutos) o de forma permanente. Al tercer día de la oclusión se realizó una CRM para valorar la contractilidad segmentaria y la transmuralidad de la NM. Posteriormente, se realizaron exclusivamente secuencias cine-CRM al 10º y 28º día tras el procedimiento. Se observó que la transmuralidad de la NM era subendocárdica en los casos que se había producido una oclusión transitoria de 45 minutos de la arteria descendente anterior, intermedia en los casos de oclusión de 90 minutos y transmural en los casos de

oclusión permanente. Además, se observó que la probabilidad de mejoría del engrosamiento miocárdico (tanto absoluto como relativo) estaba relacionado con la extensión transmural del realce tardío. De modo que aquéllos segmentos con una transmuralidad superior al 75% presentaban nula o mínima mejoría de la contractilidad segmentaria en el seguimiento (**Figura 29**).

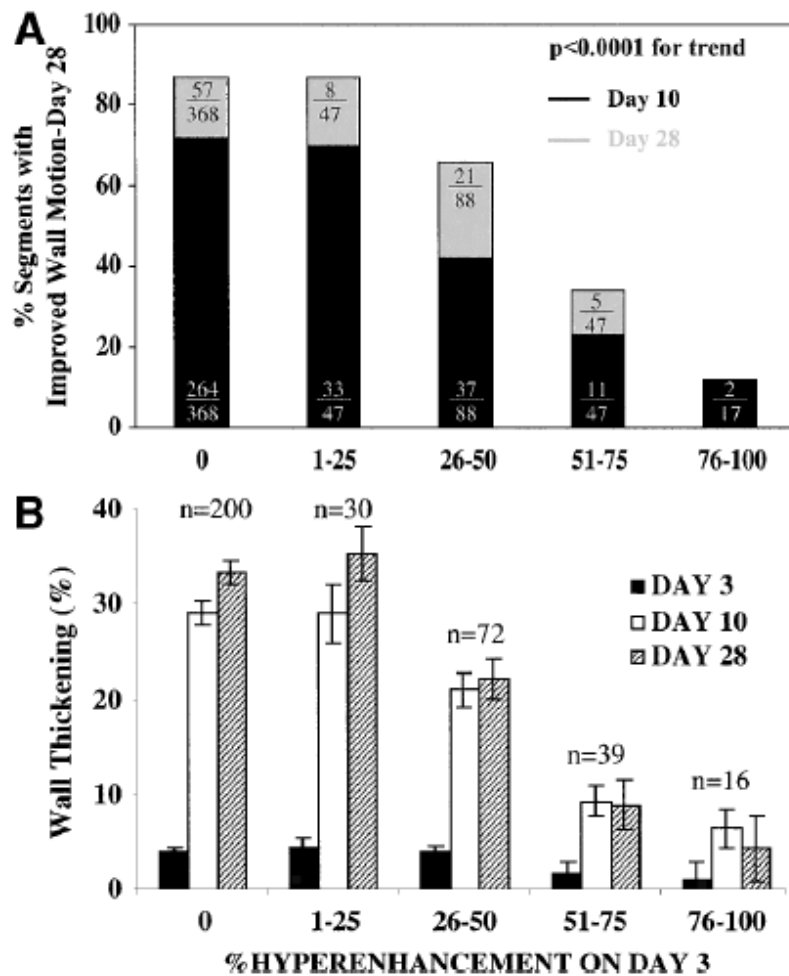


Figura 29: Numero de segmentos con mejoría del engrosamiento sistólico (Figura A) y mejoría absoluta del engrosamiento sistólico (Figura B) en función de la extensión transmural del infarto. En la figura A las barras negra y gris corresponden a la mejoría observada en el día 10 y 28, respectivamente. Tanto en A y en B, se indican el número de segmentos según la transmuralidad de la necrosis. Imagen adaptada de Hillenbrand et al⁸⁹.

Dichos hallazgos experimentales fueron corroborados en estudios clínicos posteriores que demostraron que el grado de transmuralidad de la necrosis es el principal marcador de recuperación regional^{90, 91}. En este sentido, cuando el grado de transmuralidad de la necrosis representa menos de un 25% del grosor de pared predice que dicho segmento será capaz de recuperar su función contráctil en el seguimiento, mientras que por el contrario, la capacidad de recuperación funcional es poco probable cuando el grado de transmuralidad es superior al 75%. Dicha observación fue confirmada tanto en pacientes afectados de cardiopatía isquémica aguda (post-IAM)⁹⁰ como en fase crónica post-revascularización coronaria⁹¹ (Figura 30).

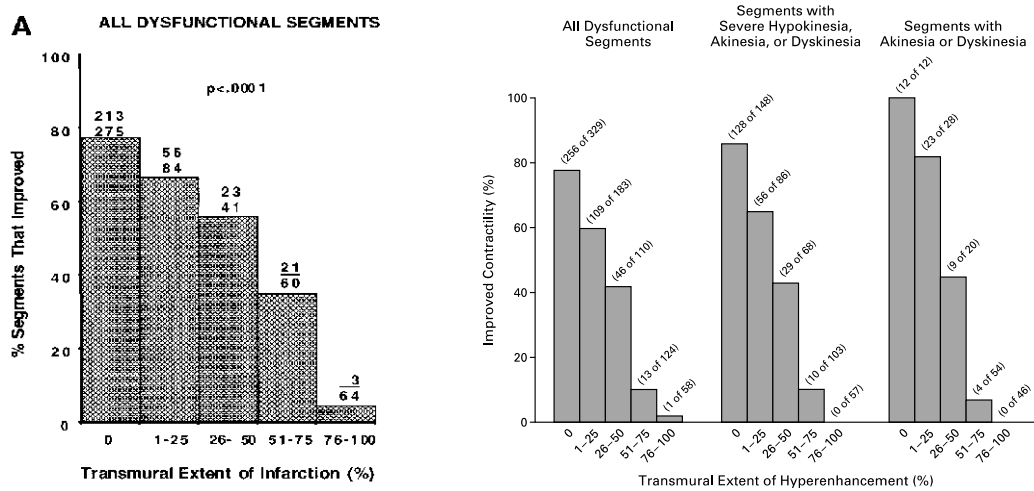


Figura 30: Relación entre la extensión de la transmuralidad de la necrosis miocárdica por segmentos y la probabilidad de recuperación funcional en el seguimiento en pacientes con cardiopatía isquémica aguda (post-IAM; imagen de la izquierda) y en pacientes con cardiopatía isquémica crónica sometidos a revascularización coronaria (imagen de la derecha). Imágenes adaptadas de Choi et al⁹⁰. y de Kim et al⁹¹.

Dichos estudios demostraron, por tanto, que la CRM es una técnica precisa para la valoración del daño miocárdico reversible e irreversible así como proporcionar información sobre la viabilidad miocárdica tanto en la fase aguda como en la fase crónica post-IAM. Sin embargo, a pesar de la buena capacidad discriminativa de recuperación funcional segmentaria de la transmuralidad del infarto en segmentos con necrosis < 25% (buena capacidad de recuperación funcional) ó > 75% del grosor de pared (escasa recuperación funcional), la CRM

predice de manera menos específica la capacidad de recuperación funcional de aquéllos segmentos con un grado de transmuralidad entre 50-75% del grosor de pared. Es por ello, que el límite para considerar que un segmento tiene una necrosis transmural es 50%. Valores superiores se consideran infartos transmurales y valores inferiores infartos no transmurales. En estos casos (necrosis cuya transmuralidad oscila entre el 50-75%), la valoración de la reserva contráctil mediante dobutamina a bajas dosis permite discriminar de manera más sensible y específica aquéllos segmentos con reserva contráctil que mejorarán su función contráctil en el seguimiento de aquéllos que no⁹² (**Figura 31**).

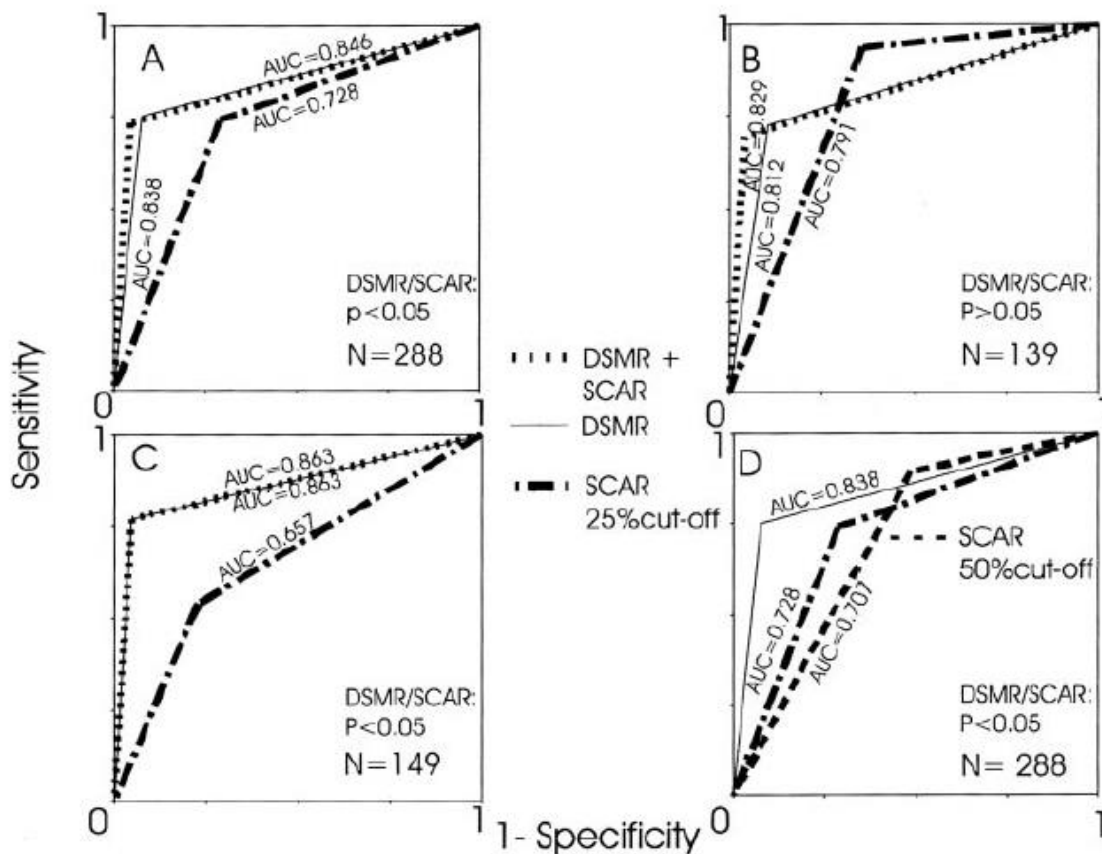


Figura 31: Curvas ROC para predecir aquéllos segmentos que presentarán una recuperación de la capacidad sistólica regional. Se observa que el sumatorio de la transmuralidad de la necrosis (SCAR) sumada al estudio de la reserva contráctil con dobutamina a dosis bajas (DSMR) presenta un área bajo la curva superior (línea de puntos) al análisis aislado del estudio de la reserva contráctil (línea de rayas) o de la transmuralidad de la necrosis (línea de puntos y rayas). Imagen adaptada de Wellnhofer et al⁹².

4.1 Cálculo de la masa necrótica y de la transmuralidad de la necrosis.

Para el cálculo de los parámetros anteriores era necesario establecer un protocolo homogéneo de medida que permitiera comparar los diferentes resultados obtenidos en diferentes centros.

De este modo, para el cálculo de la masa necrótica total y relativa (% respecto al total de la masa miocárdica) el estudio comparativo de la NM obtenida por anatomía patológica se correspondía con el obtenido mediante CRM si considerábamos como necrosis miocárdica aquél incremento de intensidad de señal superior en 2 desviaciones estándar (DE) respecto al miocardio remoto^{37, 73}. Dicha metodología ha sido empleada en multitud de estudios que han valorado la NM como variable resultado en su diseño. Sin embargo, hay que destacar que la validación de dicha metodología se basó en el estudio mediante CRM de un corazón explantado, con una resolución espacial muy elevada (500 x 500 x 500 μm), sin artefactos respiratorios, ni de sincronización electrocardiográfica y sin efecto de volumen parcial.

A fin de evitar la sobreestimación del tamaño de la NM en humanos, en la actualidad, se establece como más preciso el considerar NM a aquélla intensidad de señal que se halla 5 ó 6 DE respecto al miocardio remoto. También se considera como válido el método conocido como ancho total a la mitad del máximo (full width at half maximum: FWHM)⁹³. Dicho método se centra en el análisis de la señal hiperintensa y seleccionar exclusivamente aquéllas áreas que se hallan por encima del 50% de la intensidad de señal.

Finalmente, para el cálculo de la transmuralidad de la necrosis se determina el grosor de la pared miocárdica global y el grosor de la región de realce tardío. El porcentaje de transmuralidad se estima como el % de grosor de pared que ocupa la zona de realce respecto al grosor de pared total (**Figura 32**). La necrosis miocárdica que ocupa más de un 50% del grosor de pared se considera transmural.

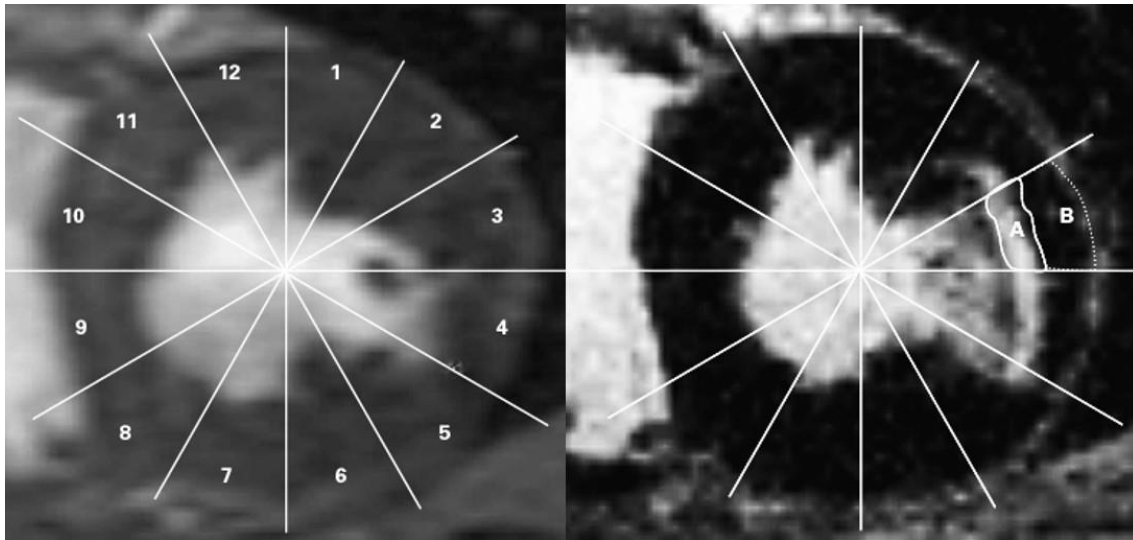


Imagen 32: Cálculo de la transmuralidad del IAM. Para ello se estima el grosor de pared total ($A + B$) y se estima la proporción que representa A respecto al grosor total de la pared. Imagen adaptada de Kim et al y Choi et al^{90, 91}.

4.2 Determinantes pronósticos tras un infarto agudo de miocardio.

La estandarización en el tratamiento del infarto agudo de miocardio, la precocidad en la instauración de la reperfusión coronaria y la optimización del tratamiento al alta han determinado un incremento significativo en la supervivencia en pacientes post-IAM.

Como hemos comentado previamente los pacientes con disfunción miocárdica en el contexto de miocardio viable son los que más se beneficiarían de revascularización coronaria con el fin de mejorar la contractilidad regional y segmentaria, los síntomas, la capacidad de ejercicio y el pronóstico en el seguimiento. Por el contrario, aquellos pacientes con disfunción miocárdica no reversible son los que presentan una mayor incidencia de eventos cardiovasculares en el seguimiento, y por ello, son los que más se benefician de un seguimiento estrecho, de una optimización del tratamiento médico y/o de colocación de un desfibrilador automático implantable/terapia de resincronización de acuerdo con las guías de práctica clínica⁴.

Diversas variables clásicas han sido relacionadas con el pronóstico post-IAM. En este sentido, una fracción de eyección deprimida, la presencia de insuficiencia mitral secundaria significativa (AORE > 20 cm²) y mayor disfunción diastólica (patrón restrictivo) se han asociado a una mayor tasa de eventos cardiovasculares mayores (MACE) en el seguimiento¹⁻³.

Las variables dependientes del ECG también se han correlacionado con el pronóstico post-IAM. En este sentido, una incompleta resolución del segmento ST durante la hospitalización (resolución del segmento ST < 70%), un mayor sumatorio de ascenso del segmento ST y/o un mayor número de derivaciones afectas se han asociado a una mayor OMV, mayor grado de disfunción sistólica y remodelado VI en el seguimiento^{52, 94}.

El edema miocárdico estimado mediante secuencias potenciadas en T2 identifica el AR y con ello una mayor necrosis miocárdica si no se instaura precozmente un tratamiento adecuado y precoz de revascularización coronaria. Por este motivo, directamente no presenta implicaciones pronósticas y está influenciado por el tiempo entre el inicio de los síntomas y la revascularización coronaria. Sin embargo, estas secuencias son esenciales para el cálculo del miocardio salvado (MS) al sustraerle la masa de necrosis miocárdica. En un estudio unicéntrico Eitel et al⁴³ documentaron en 208 pacientes revascularizados mediante ACTP en < 12h tras inicio de IAM, que el MS (inferior a la mediana de todo el grupo) se asociaba a una mayor tasa de MACE en el seguimiento. Además, como se ha comentado previamente, dichas secuencias permiten el diagnóstico de infartos hemorrágicos (áreas hipointensas) en el core del AR. En un reciente estudio, Ganame et al⁵⁹ demostraron que la presencia de un infarto hemorrágico constituye un predictor de remodelado ventricular izquierdo independiente del tamaño del infarto inicial (**Figura 33**).

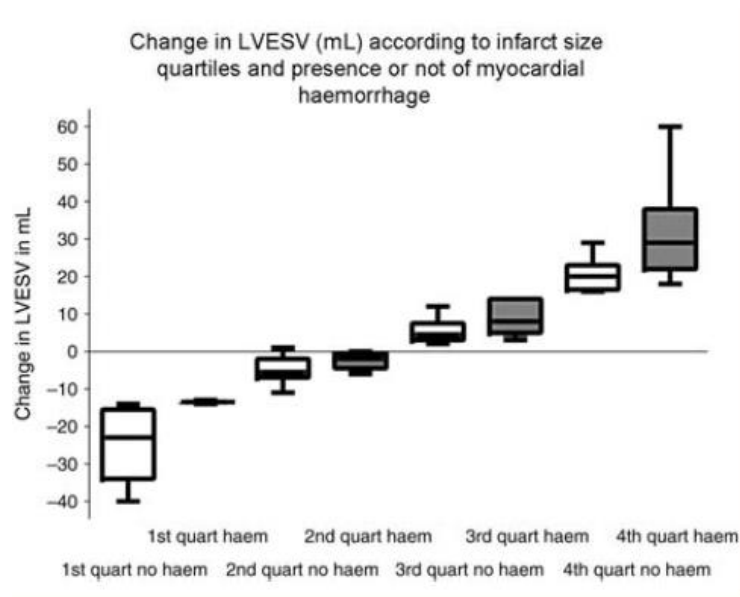


Figura 33: Diagrama de cajas que muestra los cambios en el volumen ventricular izquierdo a los 4 meses post-IAM en función del tamaño de la necrosis determinada en cuartiles en la CRM basal en función de la presencia/ausencia de hemorragia intramiocárdica.

Otro parámetro de interés por sus implicaciones pronósticas lo constituye la OMV. En este sentido, la presencia de OMV se asocia a una mayor tasa de remodelado ventricular izquierdo, incremento de volúmenes ventriculares, disminución de la función ventricular y por consiguiente una mayor tasa de eventos adversos en el seguimiento. Wu et al⁹⁵ demostraron, en una población de 44 pacientes post-IAM y seguidos por un intervalo de 16 ± 5 meses, que la presencia de *OMV precoz* (2 minutos tras la administración de contraste) se asociaba a una mayor tasa de MACE (muerte cardiovascular, insuficiencia cardíaca, reinfarcto o ICTUS) en el seguimiento (**Figura 34**).

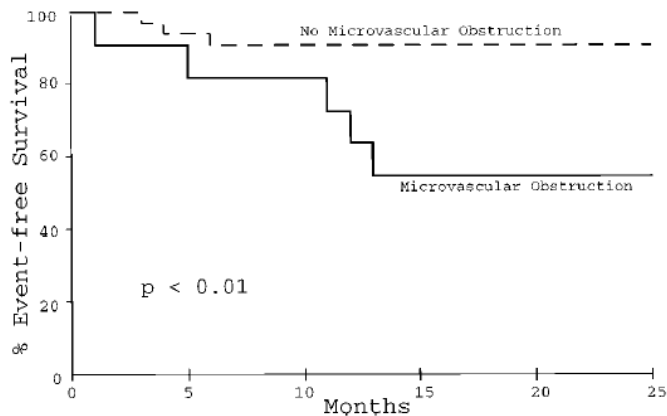


Figura 34: Curva de supervivencia en pacientes post-IAM en función de la presencia o no de OMV precoz. Imagen adaptada de Wu et al⁹⁵.

Similares resultados fueron observados por Hombach et al⁹⁶ en 110 pacientes post-IAM con un periodo de seguimiento de 225 ± 92 días en los que se valoró la presencia de OMV tardía/persistente (6-12 minutos tras la administración de contraste). La presencia de OMV se asoció a una tasa mayor de MACE (muerte, re-infarto, re-hospitalización por insuficiencia cardiaca, angina inestable, necesidad de revascularización percutánea o by-pass) en el seguimiento (**Figura 35**).

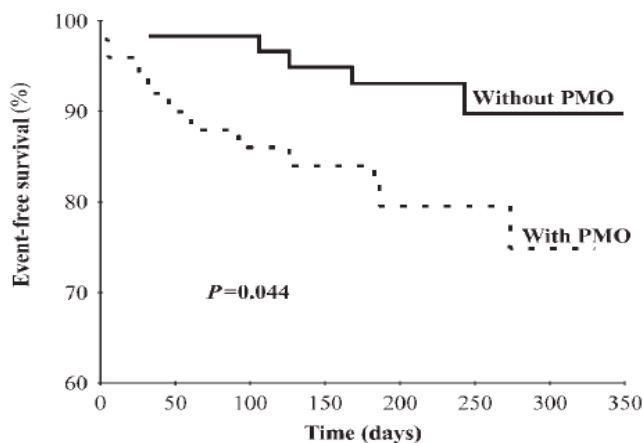


Figura 35: Curva de supervivencia en pacientes post-IAM en función de la presencia o no de OMV tardía/persistente. Imagen adaptada de Hombach et al⁹⁶.

La comparación entre el valor pronóstico de la *OMV precoz* versus la *OMV tardía* fue demostrada por De Waha et al⁹⁷. En su estudio, 438 pacientes con IAM reperfundido en las primeras 12h fueron estudiados mediante CRM y seguidos durante 19 meses. La presencia de OMV tardía constituyó un marcador independiente de MACE (muerte, re-infarto e insuficiencia cardiaca) superior a la *OMV precoz*.

Otro de los parámetros más relevantes en pacientes evaluados post-IAM mediante CRM es el estudio de la NM. Diversos estudios han demostrado que el tamaño de la necrosis miocárdica cuantificada por CRM es uno de los principales predictores de remodelado ventricular izquierdo y de eventos adversos en el seguimiento⁹⁸⁻¹⁰⁰. Una NM relativa aproximada del 20% (en torno al 18.5-23%) de la masa total del ventrículo izquierdo se asocia a una tasa mayor de MACE en el seguimiento^{100, 101}.

Si bien todos los parámetros descritos han demostrado tener un papel importante a la hora de predecir eventos adversos en el seguimiento, dichas conclusiones se basan en estudios unicéntricos con una serie limitada de pacientes. Es por ello, que existe la controversia sobre cuál es la principal variable post-IAM (tanto clínicas como obtenidas de estudios de CRM) determinante de eventos adversos en el seguimiento. Mientras que algunos estudios han demostrado que la OMV^{95, 96, 102} es el principal determinante de eventos adversos en el seguimiento, otros han demostrado que es el tamaño de la necrosis el principal determinante pronóstico^{98, 99}. La **tabla 5** muestra los resultados de los estudios más relevantes en referencia al valor pronóstico de la OMV o del tamaño de la NM.

Study	Method of MO assessment	Imaging time post-MI	Prevalence of MO	Findings
Positive studies				
Wu et al. [43] N = 44	• Early (yes/no)	10 days	25%	MO predicted MACE at 16 mos. independently of infarct size
Hombach et al. [20] N = 110	• LGE (yes/no)	6 days	46%	Late MO predicted MACE at 7.5 mos., independently of LVEF, LVEDV, infarct size
Bruder et al. [44] N = 67	• EGE	5 days	61%	EGE MO > 0.5% predicted 1-yr MACE independently of LVEF & infarct size
Cochet et al. [45] N = 184	• First-pass LGE	3-7 days	69% (FP) 47% (LGE)	Late MO predicted 1-yr MACE independently of LVEF & infarct size
De Waha et al. [46] N = 408	• EGE LGE	3 days	81% (FP) 73% (LGE)	Late MO (presence/amount) better predicted MACE at 19 mos. with incremental value over LVEF & infarct size
Negative studies				
Bodi et al. [47] N = 214	• LGE (yes/no)	7 days	31%	Infarct transmural extent & wall motion score independently predicted MACE at 1.5 years.
Larose et al. [48] N = 103	• First-pass	<12 h 6 months	Not reported	Infarct size was the strongest predictor of 6 mo. LVEF & 2-yr MACE

Tabla 5: Principales estudios que valoran el valor pronóstico de la OMV o la NM en el seguimiento post-IAM.

Diversas razones podrían explicar las divergencias existentes entre dichos estudios, entre las que destacan el uso de secuencias de CRM diferentes para la valoración de la OMV (secuencias de realce tardío o secuencias de perfusión de primer paso), la variabilidad temporal existente desde la administración de contraste hasta la determinación de la OMV (*OMV precoz* versus *OMV persistente/tardía*) y finalmente la variabilidad temporal en la realización de la CRM durante la hospitalización (desde <12h post-revascularización hasta 10 días). Un estudio reciente multicéntrico (8 centros) con 738 pacientes ha demostrado que es la combinación de diferentes parámetros derivados de la CRM: la función sistólica deprimida (< 47%), la presencia de una NM extensa (> 19% de la masa miocárdica total) y la presencia de OMV, los predictores más significativos de eventos cardiovasculares mayores (MACE: muerte, re-infarto o insuficiencia cardíaca) en el seguimiento¹⁰¹ (**Figura 36**). Sin embargo, en el estudio multivariado la OMV y la escala de riesgo TIMI fueron las únicas variables independientes de eventos en el seguimiento.

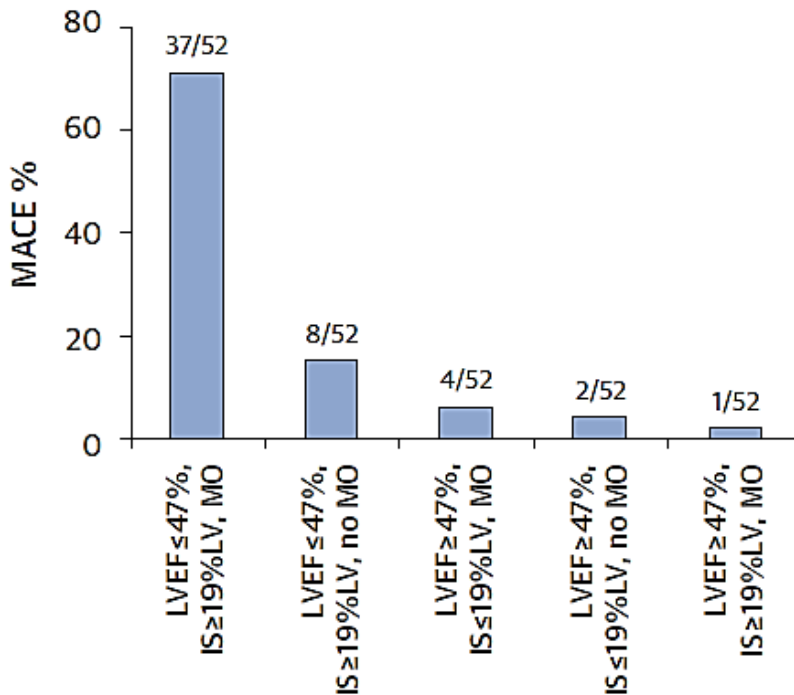


Figura 36: Presencia de MACE en función del tamaño del infarto, la fracción de eyección y la presencia de OMV. Imagen adaptada de Eitel et al¹⁰¹.

Resultados similares han sido reportados en un metaanálisis reciente que incluyó 1025 pacientes y que ha demostrado que la OMV constituye el principal predictor *independiente* de MACE (muerte cardiovascular, insuficiencia cardiaca o re-infarto) en un periodo de seguimiento de dos años. A pesar de la importancia pronóstica del tamaño relativo de la NM, ésta se considera una variable predictora no independiente de eventos adversos¹⁰³.

4.3 Limitaciones en el cálculo de la necrosis miocárdica.

De todo lo descrito en apartados previos se puede afirmar que la CRM mediante el uso de secuencias de realce tardío constituye una técnica de imagen altamente precisa para la detección de miocardio reversible y/o irreversible con el fin de obtener información sobre la presencia de miocardio viable en pacientes afectados de cardiopatía isquémica tanto en fase aguda como en fase crónica^{90, 91}. Dichas conclusiones han sido avaladas tanto por estudios experimentales en modelo animal⁷³ como en estudios multicéntricos en humanos³⁶.

Sin embargo, estudios experimentales en modelo animal con IAM reperfundido en la que el estudio de CRM se realizó a diversos intervalos temporales tras la administración de contraste han demostrado que el área de realce tardío podría sobreestimar el tamaño real de la necrosis miocárdica establecida mediante análisis anatomopatológico¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. Además, estudios en humanos realizados en la fase aguda del IAM han documentado que algunos segmentos con realce tardío transmural han recuperado su función en el seguimiento^{25, 107}. Dichos hallazgos sugieren, por tanto, que el volumen de realce tardío determinado por CRM podría potencialmente ocurrir tanto en el miocardio dañado de forma reversible como de forma irreversible. En este sentido, un estudio reciente ha demostrado que el realce tardío precoz 2 minutos tras la administración de contraste representa tanto el miocardio isquémico no necrosado como el miocardio necrosado, mientras que, el realce tardío 10-15 minutos tras la administración de contraste revela sólo el miocardio necrosado²⁶.

Dichos resultados discrepantes ponen en duda si la CRM constituye o no realmente una exploración complementaria precisa para la valoración de la viabilidad miocárdica, así como, determinar si existen diferencias en su papel en el estudio de pacientes con cardiopatía isquémica en fase aguda vs fase crónica. Dicha controversia es la que justifica el presente estudio que será desarrollado en la presente tesis doctoral.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS DE ESTUDIO

Existe la controversia sobre si el GD queda retenido exclusivamente en la región de lesión miocárdica irreversible o si también se distribuye por la zona periinfarto o del área en riesgo. Además, se desconoce si dicho patrón de distribución variable tras la administración de contraste ocurre sólo en fase aguda o también en la fase crónica post-infarto.

Es por ello que algunos autores consideran que antes de concluir que el GD puede sobreestimar el tamaño del infarto en fase aguda, un mayor reto consistiría en comprender la cinética del contraste de GD en el miocardio con el fin de determinar por qué el GD puede mostrar tanto el área en riesgo o área periinfarto como la verdadera necrosis miocárdica¹⁰⁸.

Nuestra hipótesis de trabajo se centra en el concepto que existen cambios dinámicos en la cinética del GD en la fase aguda del infarto y que dicha cinética es más rápida precozmente tras la administración de contraste y más estable en los minutos sucesivos. Además hipotetizamos que dichos cambios dinámicos aparecen sólo en la fase aguda donde el aumento del espacio extracelular condicionado por el edema miocárdico y tejido de inflamación determinaría un proceso de lavado más lento del contraste respecto a la fase crónica.

Por otro lado, conocemos que el tamaño de la NM es un factor pronóstico importante en pacientes con cardiopatía isquémica y que dicha variable se asocia a la presencia de eventos cardiovasculares en el seguimiento. Además, como se ha explicado previamente, el tamaño de la necrosis miocárdica varía en el tiempo después de un evento agudo^{91, 109, 110}. Dicho cambio es debido fundamentalmente a la transformación del tejido necrótico, células inflamatorias, edema residual y hemorragia por tejido fibrótico. Se desconoce exactamente el tiempo necesario para pasar de la necrosis aguda a la escara fibrótica y su impacto en el remodelado ventricular izquierdo. Nuestra segunda hipótesis de trabajo se centra

fundamentalmente en que la transformación fibrótica se produce fundamentalmente en los primeros meses tras el IAM y que permanece estable o con mínimos cambios en el seguimiento.

2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

1) **Objetivos principales:** Nos planteamos tres objetivos principales:

- a. En primer lugar, determinar si el tiempo tras la administración de contraste (GD) influye en el tamaño del realce tardío. Dicho conocimiento tendría impacto clínico para definir el tamaño real de la necrosis miocárdica.
- b. Establecer si existen diferencias en la cinética del GD en la fase aguda del infarto en comparación con una fase crónica precoz (3-4 meses tras el evento agudo).
- c. Determinar los cambios en el tamaño de la necrosis miocárdica durante el primer año post-IAM para establecer el proceso de cicatrización miocárdica y su impacto en el remodelado ventricular izquierdo.

2) **Objetivos secundarios:** Además nos planteamos los siguientes objetivos secundarios:

- a. Determinar los cambios dinámicos en el volumen de la obstrucción microvascular en el tiempo tras la administración de contraste.

- b. Determinar si la obstrucción microvascular es un proceso exclusivamente presente en la fase aguda (según sugieren estudios experimentales previos) o puede extenderse a la fase crónica post-IAM.

- c. Determinar el tiempo tras la administración de contraste que mejor predice la recuperación de la función miocárdica regional, los volúmenes ventriculares izquierdos y la fracción de eyección.

- d. Establecer líneas de investigación futuras.

MÉTODOS

1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Entre Enero del 2006 y Julio 2008, se incluyeron de forma prospectiva 72 pacientes que habían ingresado en la unidad coronaria (Northwestern Memorial Hospital) tras presentar un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (SCACEST) reperfundidos percutáneamente. Se consideraron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con edad superior a 18 años (con independencia de su sexo o raza).
- Presencia de un primer episodio de SCACEST asociado a 1) dolor torácico de más de 30 minutos de duración, 2) elevación del segmento ST al menos 1 mm en 2 ó más derivaciones contiguas y 3) elevación de la isoenzima MB de la creatinina fosfoquinasa o de la troponina I más de dos veces su valor normal.
- El paciente debía ser revascularizado percutáneamente.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con angina inestable.
- Inestabilidad hemodinámica: NYHA IV.
- Pacientes con arritmias ventriculares frecuentes y/o recurrentes.
- Pacientes portadores de marcapasos, implantes cocleares, clip de aneurismas o pacientes embarazadas.
- Pacientes con antecedentes previos de cardiopatía isquémica:
 - Antecedente de IAM.
 - Antecedente de angioplastia
 - Antecedente de cirugía de revascularización coronaria.
- Incapacidad del paciente para dar su consentimiento informado.

Tras considerar los criterios de inclusión/exclusión, un total de 66 pacientes fueron finalmente incluidos en el estudio. El protocolo fue aprobado por el comité Ético del Northwestern Memorial Hospital y todos los pacientes firmaron la hoja de consentimiento informado.

2. CARDIO-RESONANCIA MAGNÉTICA

Todos los estudios de CRM fueron realizados por un equipo de 1.5 T (Scanner Sonata o Avanto, Siemens, Erlangen, Germany) mediante el uso de una antena receptora multi-canal. Dichos estudios fueron adquiridos durante la primera semana del evento agudo (CRM en fase aguda, media de 2.6 ± 1.5 días; rango 1–6 días) y aproximadamente a los 4 meses (CRM en fase crónica-precoz, media de 122.1 ± 29.7 días, rango: 78-195 días). Se realizaron secuencias de cine en eje corto (**Figura 37**) de todo el ventrículo izquierdo mediante secuencias de eco de gradiente con sincronización electrocardiográfica, reconstrucción retrospectiva y en apnea para cuantificar los volúmenes ventriculares y la fracción de eyección (secuencias SSFP, grosor de corte de 6 mm, separación entre cortes: 67%, matriz de 256 x 256, campo de visión (FOV): 330-370 mm, resolución temporal < 50 ms), según protocolo establecido^{91, 111}. De forma adicional se obtuvieron imágenes cine en 2 cámaras, 3 cámaras y 4 cámaras.

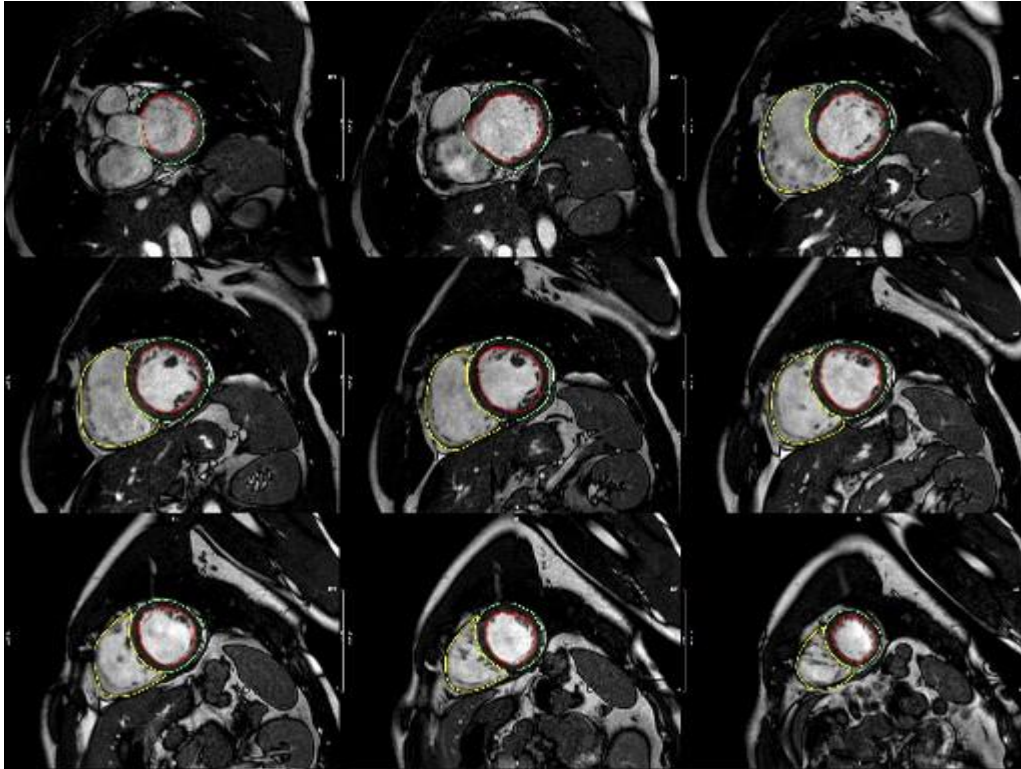


Figura 37: Secuencia cine de eco gradiente en eje corto.

Las secuencias de realce tardío (RT) se obtuvieron teniendo en cuenta la misma posición de imagen que las secuencias de cine en eje corto y tras la administración de 0.2 mmol/kg de peso de GD (Berlex, Montville, NJ, USA). Se realizaron secuencias de inversión recuperación de disparo único en estado estacionario de precesión (ss-IR True-Fisp: Single-shot inversion recovery steady-state free precession sequence)³⁹ a diferentes intervalos temporales: 1, 3, 5, 7, 10, 15, 20 y 25 minutos tras la administración de contraste (Matriz de 192 x 144, tamaño del vóxel de 2.4 x 1.8 x 6 mm, TE 1.08 ms, TR 700 ms, ángulo de flip de 50° y anchura de banda de 1180 Hz/pixel). El punto de corte de 25 minutos tras la administración de contraste fue establecido basándose en estudios experimentales previos de Oshinski et al¹⁰⁴. El tiempo de inversión (IT) fue modificado de forma adecuada a cada intervalo de tiempo con el fin de anular la señal del miocardio normal³⁸. Finalmente, se realizaron secuencias segmentadas de inversión recuperación de eco de gradiente (seg-IR turboFLASH: segmented inversión-recovery gradient-echo sequence) a partir del 10° minuto tras la administración de contraste (Matriz de 256 x 197, tamaño del vóxel de 2.0 x 1.6 x 6 mm, TE 4.91

ms, TR 700 ms, ángulo de flip de 30° y anchura de banda de 140 Hz/pixel)^{38, 91, 111}
(Figura 38).

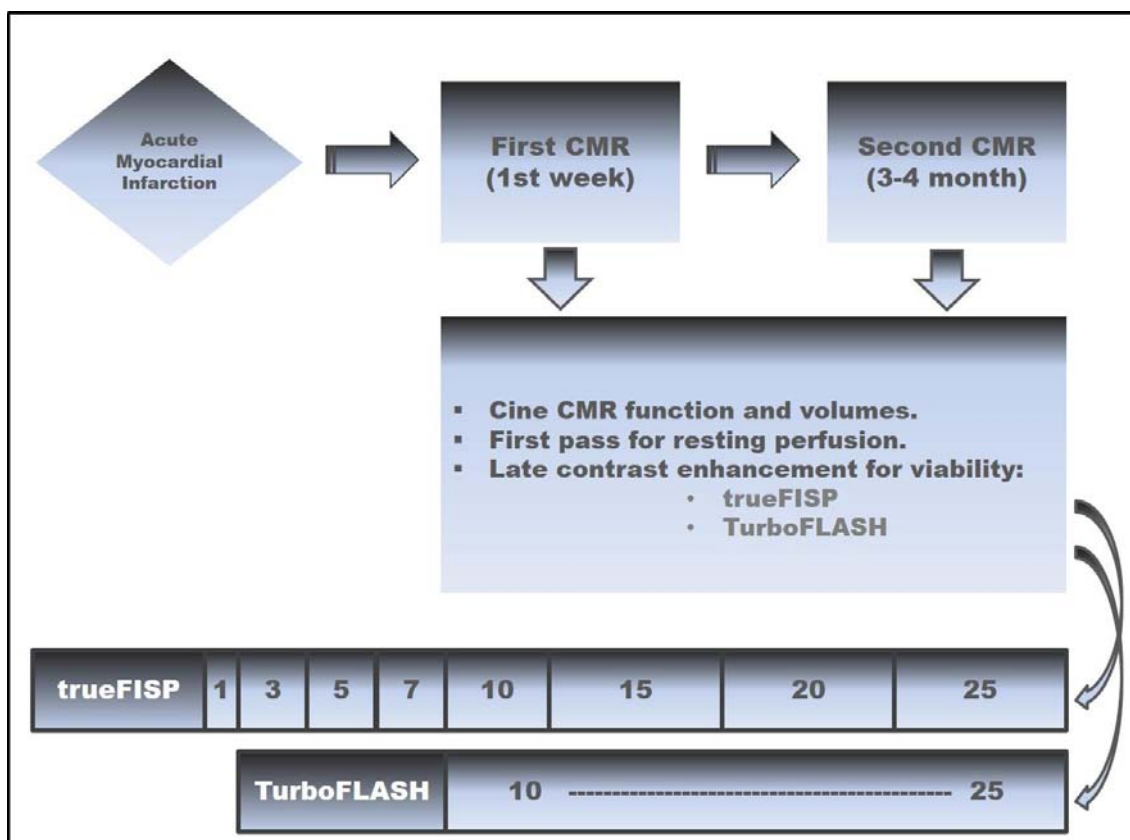


Figura 38: Protocolo de estudio de CRM en pacientes post-IAM donde muestra los diferentes intervalos temporales en los que fueron adquiridas las imágenes.

El protocolo de investigación finalizaba con la realización de una última RM al año del evento agudo (CRM crónica tardía: 14.3 ± 3.1 meses, rango: 12-15 meses). En dicho estudio se realizaban exclusivamente secuencias cine en eje corto, 2 cámaras, 3 cámaras y 4 cámaras para cálculo de volúmenes y función ventricular y secuencias de realce tardío segmentadas (seg-IR TurboFLASH) a los 10 minutos tras la administración de contraste para el cálculo del volumen de la necrosis miocárdica. Dicho estudio sirvió para dar respuesta al tercer objetivo principal, con el fin de establecer los cambios del tamaño del infarto durante el primer año tras un evento agudo. De este modo pudimos valorar la evolución de la necrosis miocárdica desde una fase aguda (necrosis aguda, primera semana), a una cicatrización precoz (early scar, 3-4 meses) y finalmente a una cicatrización tardía (late scar, 12 meses) **(Figura 39).**

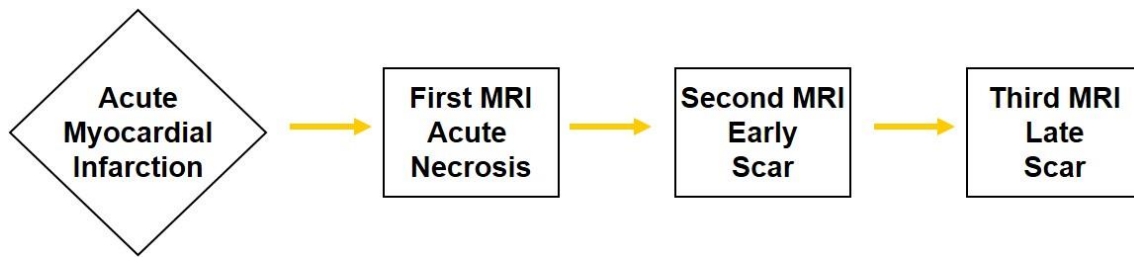


Figura 39: Esquema de los 3 estudios de CRM realizados a los pacientes durante el primer año post-IAM.

Por tanto, el diseño de nuestro estudio se compone de dos partes:

- a) Una primera parte que engloba los objetivos principales 1 y 2 y que intenta valorar los cambios dinámicos del GD tras la administración de contraste en fase aguda vs crónica precoz.
- b) Una segunda parte que engloba el objetivo principal 3 que intenta valorar el proceso de cicatrización/escarificación y cambios en el tamaño del infarto entre la fase aguda, una fase crónica-precoz (aproximadamente a los 4 meses) y una fase crónica-tardía (a los 12-14 meses).

De todos los pacientes incluidos finalmente en el estudio (n=66), en 6 casos no se pudieron analizar de forma adecuada los estudios de RT a todos los intervalos temporales (1, 3, 5, 7, 10, 15 y 25 minutos). Por dicho motivo, 60 pacientes fueron analizados para dar respuesta a la primera parte del estudio y 66 pacientes para la segunda parte.

3. ANÁLISIS DE LA IMAGEN

El análisis cuantitativo de la masa ventricular izquierda (VI), volumen telediastólico (VTD), volumen telesistólico (VTS) y la fracción de eyección (FE) fueron determinados mediante planimetría manual de los bordes endocárdico y epicárdico tal y como se ha descrito en estudios previos¹¹². Los volúmenes indexados se obtuvieron dividiendo el VTD o el VTS por el área de superficie corporal. Se analizó la contractilidad segmentaria según la siguiente escala: 0 –

Normocinesia, 1- Hipocinesia, 2 – Acinesia, 3- Discinesia, además, se estimó el índice de contractilidad segmentaria (ICS)⁹¹ (**Figura 40**).

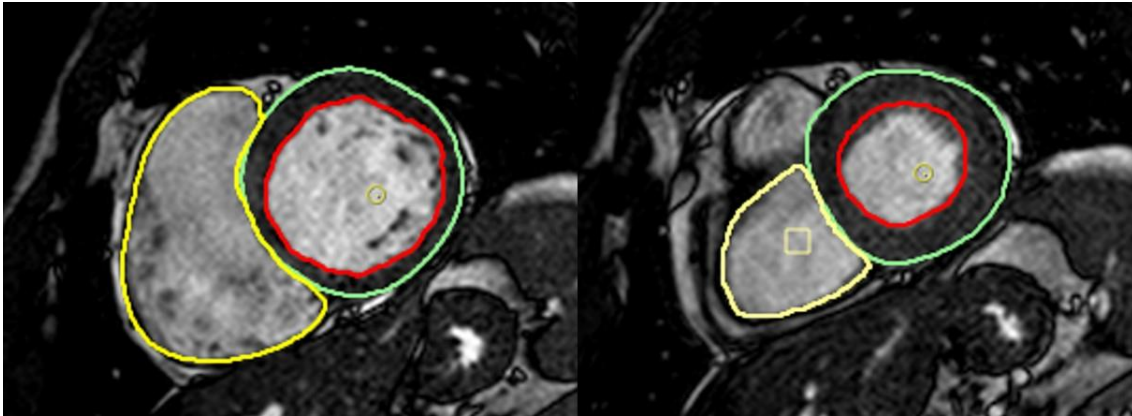


Figura 40: Análisis de la función ventricular mediante planimetría de los bordes endocárdicos y epicárdicos.

Para la cuantificación del volumen de RT y de la OMV, se trazó una región de interés en el miocardio remoto. Se consideró RT aquél aumento de la intensidad de señal que se encontraba más de 2 desviaciones estándar (DE) por encima del valor medio de intensidad de señal en región de interés en el miocardio remoto. La masa total de RT fue determinada mediante el sumatorio de la masa de RT en cada uno de los cortes tomográficos tal y como ha sido descrita en estudios previos^{38, 91, 111} (**Figura 41**).

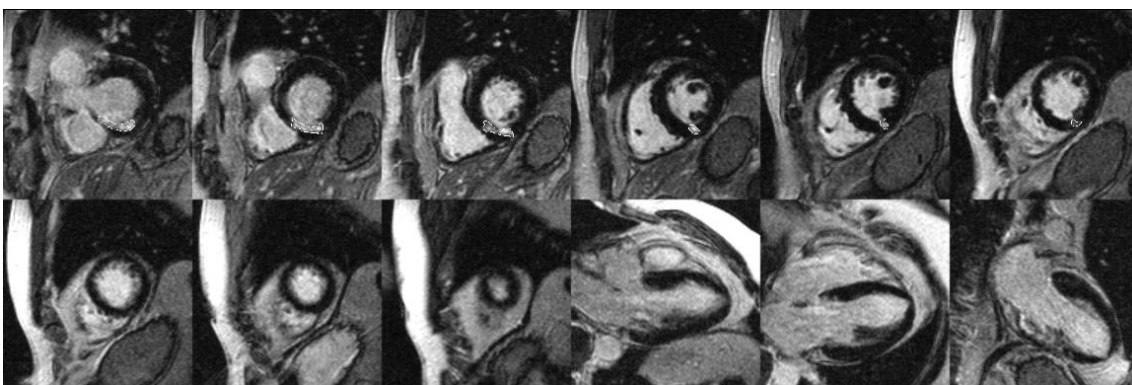


Figura 41: Stack de imágenes de realce tardío mostrando la cuantificación de la masa necrótica.

La presencia de OMV fue definida como la presencia de un core hipointenso en el seno del área de RT. Se consideró *OMV precoz* si estaba presente 1 minuto tras la administración de contraste⁹⁵ y *OMV tardía/persistente* cuando persistía hasta el 10º minuto⁹⁶, en las imágenes ss-IR. Las áreas de OMV fueron incluidas en el total del área de RT^{96, 113}. El sumatorio del área fue multiplicado por el peso específico gravitatorio del miocardio para obtener el volumen de RT. El volumen de RT relativo fue determinado como el porcentaje del total de la masa del VI (% de la masa del VI) que presentaba RT (**Figura 42**).

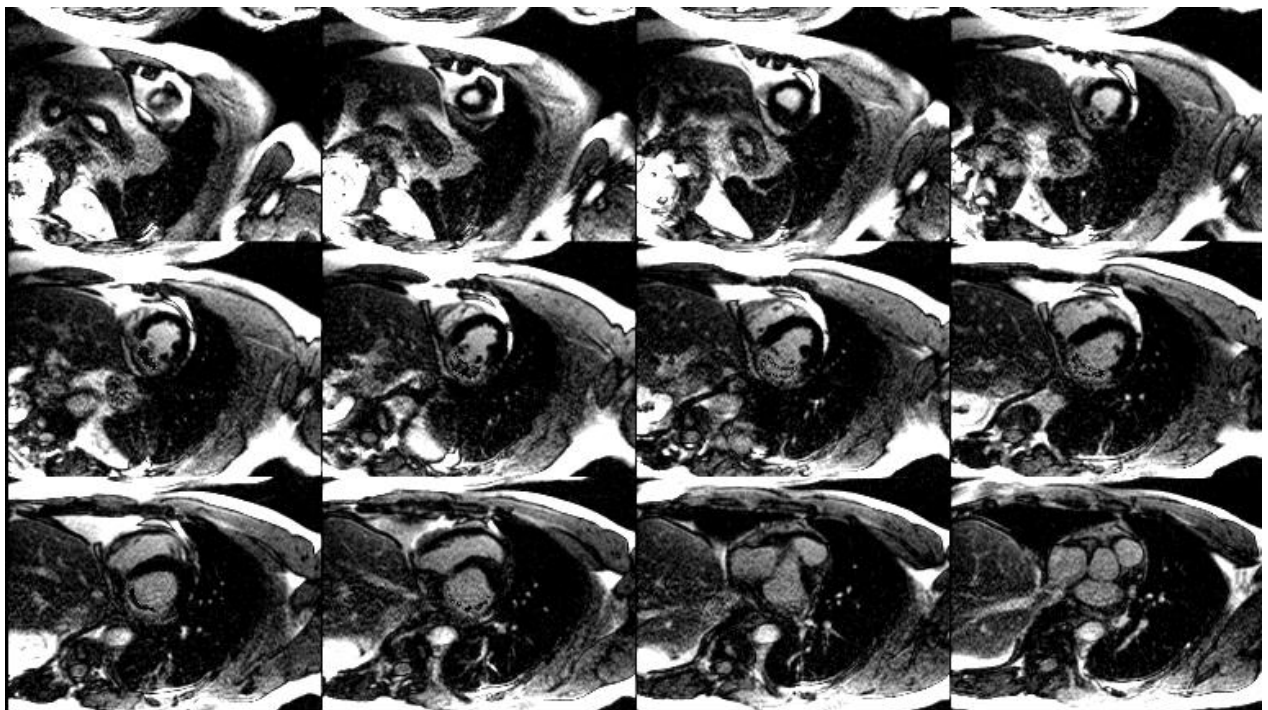


Figura 42: Stack de imágenes de secuencia de realce tardío en eje corto en paciente con obstrucción microvascular. El cálculo del volumen de OMV se realizó planimetrando las zonas de hipointensidad de señal en el core del realce tardío.

Con el fin de determinar la cinética del GD, todas las imágenes obtenidas con las secuencias ss-IR (*CRM aguda y crónica-precoz*) fueron anonimizadas, randomizadas y medidas para determinar el volumen de RT; un total de 990 stacks de imágenes fueron analizadas. Los cambios dinámicos del RT fueron evaluados mediante la valoración de diferentes parámetros: volumen de RT, volumen de RT relativo, transmuralidad de RT y extensión lateral del RT (**Figura 43**).

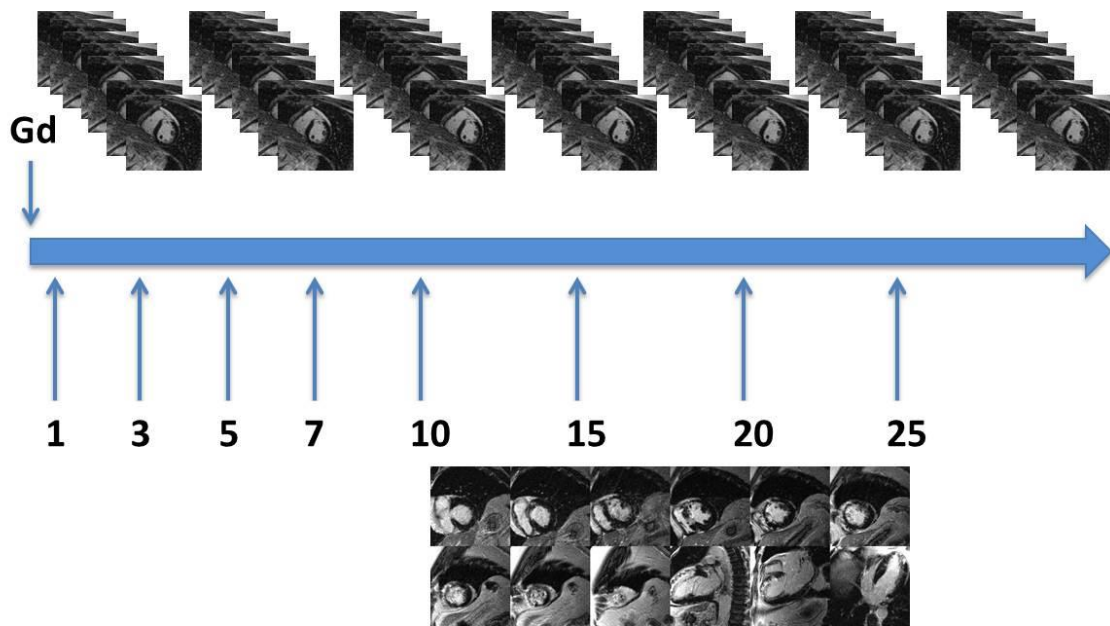


Figura 43: Stack de imágenes obtenidas en cada intervalo de tiempo de tiempo (parte superior de la línea azul) y montaje de cada uno de los stacks randomizado y anonimizado para proceder a su medida (imagen inferior de la línea azul).

La transmuralidad de la necrosis fue determinada como el porcentaje medio de transmuralidad del RT en cada uno de los ejes cortos y en cada intervalo temporal. La transmuralidad en cada corte se calculaba dividiendo la masa de RT por la masa total del segmento afecto^{61, 114} (**Figura 44**).

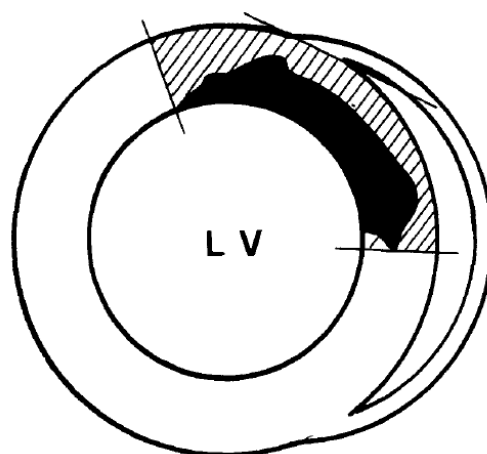


Figura 44: La figura muestra el cálculo de la transmuralidad en un eje corto. Para su cálculo dividimos la masa de RT (negro en la figura) por la masa total del miocardio del segmento afecto (rayado en la figura). Imagen adaptada de García-Dorado et al⁶¹.

La extensión lateral de infarto fue determinada mediante el cálculo del ASE-I tal y como ha sido descrito previamente ⁴⁷ (**Figura 45**).

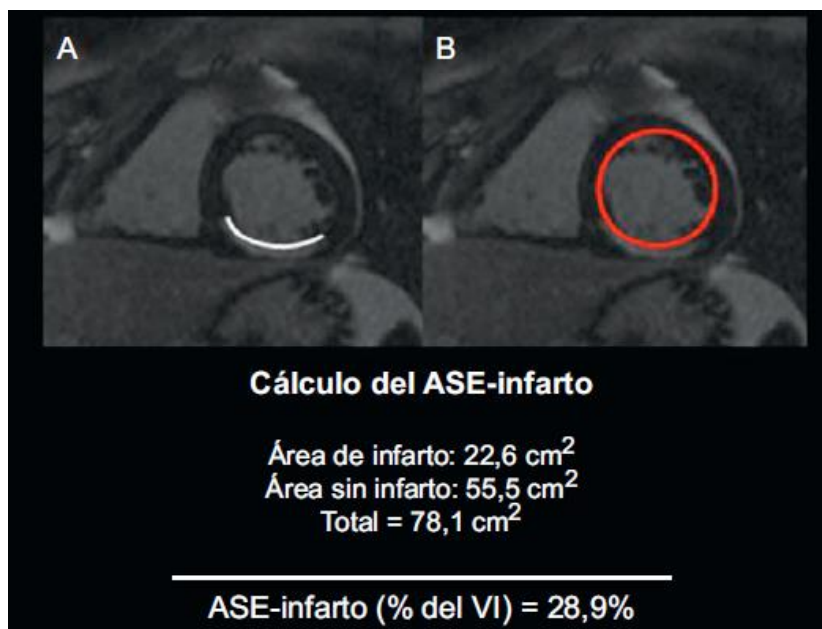
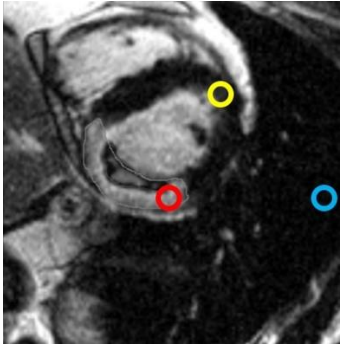


Figura 45: Cálculo de la puntuación del área de superficie endocárdica con infarto, en la que este (A) se divide por la superficie endocárdica total (B). ASE-infarto: área de superficie endocárdica con infarto; VI: ventrículo izquierdo. Imagen adaptada de Moral et al⁵⁰.

Además, el volumen de RT fue medido en los diferentes stacks de imágenes obtenidas en secuencias ss-IR tanto en fase aguda como en fase crónica usando diferentes DE (2, 3, 4 y 5) por encima del valor medio de la intensidad de señal en el miocardio remoto con el fin de establecer el efecto de usar umbrales diferentes de medida en el volumen del RT.

Se determinó, también, la intensidad de señal en la zona de realce miocárdico, el miocardio remoto y del tejido remoto con el fin de calcular la relación señal-ruido (RSR) y contraste-ruido (RCR) teniendo en cuenta las siguientes fórmulas ³⁹ (**Figura 46**):



$$RSR = \frac{IS \text{ infarto}}{1.43 * DE \text{ tejido remoto}}$$

$$RCR = \frac{IS \text{ infarto} - IS \text{ miocardio remoto}}{1.43 * DE \text{ tejido remoto}}$$

Figura 46: Cálculo de la relación señal-ruido (RSR) y relación contraste-ruido (RCR). La RSR se calcula dividiendo la intensidad de señal de la zona del infarto (círculo rojo) entre 1.43 multiplicado por la desviación estándar del tejido remoto (círculo azul). La RCR se calcula sustrayendo a la intensidad de señal del infarto (círculo rojo) menos la intensidad de señal del miocardio remoto (círculo amarillo) y dividido entre 1.43 multiplicado por la desviación estándar del tejido remoto (círculo azul). IS: intensidad de señal. DE: desviación estándar.

Un número de 56 stacks de imágenes ss-IR incluyendo imágenes en fase aguda o en fase crónica fueron analizadas para valorar la variabilidad inter e intra-observador.

Finalmente, el volumen de RT obtenido mediante secuencias ss-IR fue medido y comparado con el volumen de RT obtenido mediante secuencias seg-IR en la misma posición de corte y mismo intervalo temporal para poder comparar ambas secuencias (**Figura 47**).

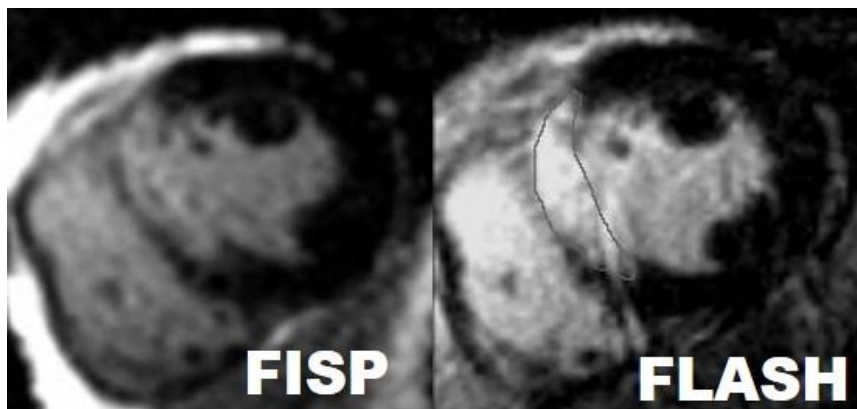


Figura 47: Comparativa de dos imágenes de realce tardío en la misma posición de imagen y al mismo tiempo: Imagen ss-IR (imagen FISP, izquierda) e imagen seg-IR (imagen FLASH, derecha).

4. ESQUEMA DE LAS PRINCIPALES VARIABLES DEL ESTUDIO EN RELACIÓN CON LOS OBJETIVOS PRINCIPALES PROPUESTOS

OBJETIVO PRINCIPAL (1)

- VTDVI y VTDVI indexado.
- VTSVI y VTSVI indexado.
 - FEVI.
 - Masa miocárdica VI y masa indexada.
- Volumen RT en ss-IR a 1, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 25 (CRM fase aguda).
- Volumen RT en ss-IR (CRM aguda) a diferentes intervalos temporales indexados.

OBJETIVO PRINCIPAL (2)

- Volumen RT en ss-IR a 1, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 25 (CRM fase aguda).
- Volumen RT en ss-IR a 1, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 25 (CRM a 3-4 meses).

OBJETIVO PRINCIPAL (3)

- Volumen RT en seg-IR (CRM fase aguda).
- Volumen RT en seg-IR (CRM 3-4 meses).
- Volumen RT en seg-IR (CRM 12-14 meses).

OTRAS VARIABLES DE INTERÉS

- Volumen OMV / OMVi (% masa necrótica).
 - Transmuralidad de la necrosis.
 - ASE-infarto.
 - RSR.
 - RCR.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

A) Estadística descriptiva:

Las variables demográficas continuas se han analizado empleando estadísticos básicos de tendencia central y dispersión expresándose como media \pm desviación estándar. La distribución normal de la muestra ha sido valorada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, rechazándose el supuesto de normalidad en caso de $p < 0.05$. Las variables con distribución no normal han sido expresadas como mediana y rango intercuatílico (Percentiles P25%-P75%). Las variables categóricas se han expresado como distribución de frecuencias para cada categoría expresada como porcentaje.

Las variables categóricas se han representado mediante histogramas, diagramas de barras, diagramas de dispersión y diagramas de líneas. Las variables discretas se han representado mediante diagramas de barras.

La edad de los pacientes ha sido considerada en años truncados (cumplidos) y el tiempo de seguimiento se calculado en días desde el evento agudo. Para la transformación en meses se ha considerado la duración de un mes como 30.5 días.

B) Estadística analítica.

Las diferencias entre grupos para variables continuas se han determinado mediante las pruebas t de Student para grupos independientes o para grupos apareados según fuese requerido. En caso de comparaciones múltiples se ha utilizado el test de ANOVA con corrección de Bonferroni. El test U de Mann-Whitney ha sido empleado en caso de variables categóricas con distribución no normal. Las comparaciones de medidas múltiples en el tiempo se han realizado con el test de ANOVA para medidas repetidas. Para la comparación de variables categóricas se ha empleado el test de Chi-cuadrado.

La correlación entre variables ha sido realizada mediante el test de correlación de Pearson en caso de distribución normal o el de Spearman en caso de distribución no normal. La variabilidad inter e intraobservador ha sido calculada mediante el test de correlación intraclase. El acuerdo o diferencia entre la medida de diferentes variables continuas ha sido valorado por el coeficiente de correlación intraclase y el análisis de Bland-Altman.

Para la consecución del tercer objetivo principal, el tamaño de la necrosis en los tres estudios de CRM fue dividido en tertiles (infarto pequeño, mediano y grande) para poder establecer una comparación entre grupos.

Un valor bilateral de $p < 0,05$ se consideró indicativo de una diferencia estadísticamente significativa. Se utilizó el programa informático SPSS versión 19.0 (IBM SPSS Statistics, Chicago, Illinois, USA).

RESULTADOS

1. Características basales.

Las características clínicas y angiográficas de los pacientes están representados en la **tabla 6**. Todos los pacientes fueron sometidos a tratamiento de reperfusión mediante ACTP en las primeras 24 horas de su ingreso en el hospital. Todos los pacientes fueron dados de alta bajo tratamiento médico adecuado. El tratamiento con antagonistas de la aldosterona no fue recogido.

Factores de riesgo	
Edad (años) ¹	57 ± 10
Varones	49 (81.67%)
Diabetes mellitus	3 (5%)
Hipertensión	25 (41.67%)
Hipercolesterolemia	30 (50%)
Tabaquismo	30 (50%)
Datos clínicos	
Síntoma-balón (<i>mediana</i>) (min)	197
Puerta-balón (<i>mediana</i>) (min)	85.5
Pico máximo de CK MB (IU/L) ¹	243.65 ± 239.64
Pico máximo de Troponina T (ng/L) ¹	53.43 ± 80.65
Hallazgos angiográficos	
Arteria descendente anterior	33 (55%)
Arteria circunfleja	6 (10%)
Arteria coronaria derecha	21 (35%)
<i><u>TIMI pre-procedimiento</u></i>	
TIMI 0	43 (71.67%)
TIMI 1	10 (16.67%)
TIMI 2	5 (8.33%)
TIMI 3	2 (3.33%)
<i><u>TIMI post-procedimiento</u></i>	
TIMI 2	7 (11.67%)
TIMI 3	53 (88.33%)
<i><u>Escala Rentrop</u></i>	
0	22 (36.67%)
1	16 (26.67%)
2	15 (25%)
3	7 (11.67%)
Datos CRM	
<i><u>CRM aguda</u></i>	
Volumen telediastólico (mL) ¹	154.35 ± 30.72
Volumen telesistólico (mL) ¹	85.14 ± 29.55
Fración de eyección (%) ¹	45.83 ± 11.47
Masa necrótica (gr) ¹	24.12 ± 16.15
<i><u>CRM crónica-precoz</u></i>	
Volumen telediastólico (mL) ¹	161.65 ± 30.73
Volumen telesistólico (mL) ¹	79.12 ± 28.13
Fración de eyección (%) ¹	52.16 ± 10.82
Masa necrótica (gr) ¹	13.74 ± 10.46

<i>CRM crónica- tardía</i>	
Volumen telediastólico (mL) ¹	162.44 ± 25.43
Volumen telesistólico (mL) ¹	82.12 ± 26.63
Fracción de eyección (%) ¹	53.15 ± 10.35
Masa necrótica (gr) ¹	11.22 ± 8.35
Tratamiento	
Anti IIB-III A	58 (96.67%)
Antiagregantes (aspirina y/o clopidogrel)	58 (96.67%)
β-Bloqueantes	58 (96.67%)
IECAS	51 (85%)
Estatinas	56 (94%)

Tabla 6: Características clínicas de la población de estudio (n= 60)

Los datos expresan número de pacientes (porcentajes).

¹Los datos expresan valor medio y desviación estándar

2. Estudio de la cinética del gadolinio mediante secuencias ss-IR: comparación entre CRM en fase aguda y subaguda.

Tiempo de inversión, relación señal-ruido y contraste-ruido

Tras la administración de contraste se observó un aumento progresivo del TI para conseguir anular la señal del miocardio remoto, sin embargo, no se observaron diferencias en el TI a cada intervalo temporal cuando comparábamos la CRM en fase aguda con la obtenida en fase crónica-precoc (p>0.1 para todas las comparaciones) (**Figura 48**).

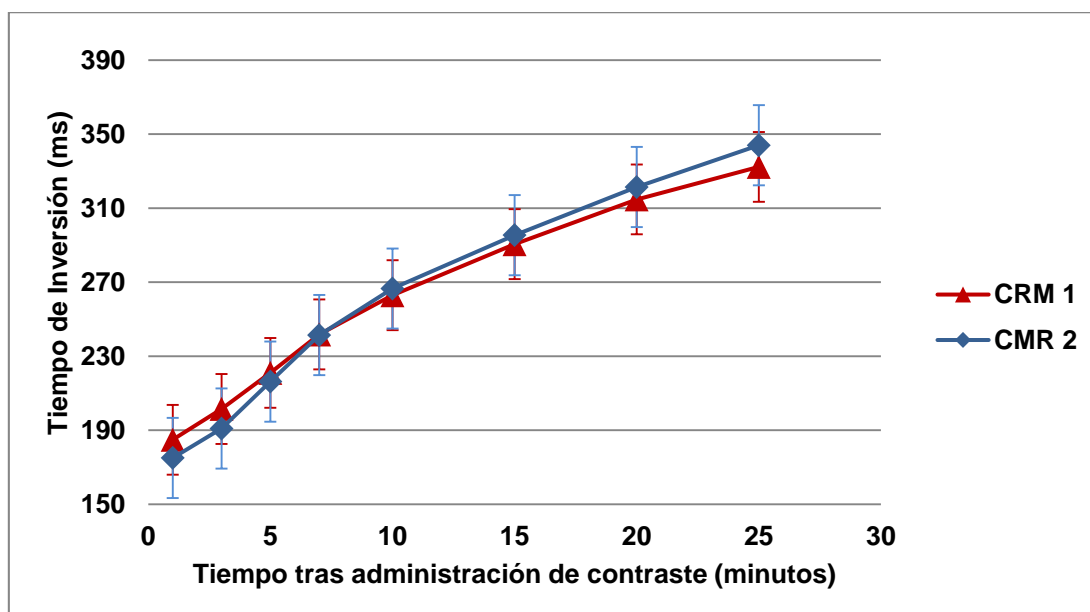


Figura 48: Variación del tiempo de inversión en función del tiempo tras la administración de contraste en la CRM 1 (en fase aguda) y CRM 2 (CRM crónica-precoc).

En la CRM realizada en la fase aguda, tras la administración de GD, la intensidad de señal media en la región del infarto fue $495.45 \pm 8.35\%$ mayor que en el miocardio remoto. Se observa un ligero incremento de la intensidad de señal en el tiempo, pero dicho incremento no fue estadísticamente significativo ($p=0.727$) (**Figura 49**). Por tanto, no se observaron cambios en la relación señal-ruido ($p=0.137$) ni en la relación contraste-ruido ($p=0.140$).

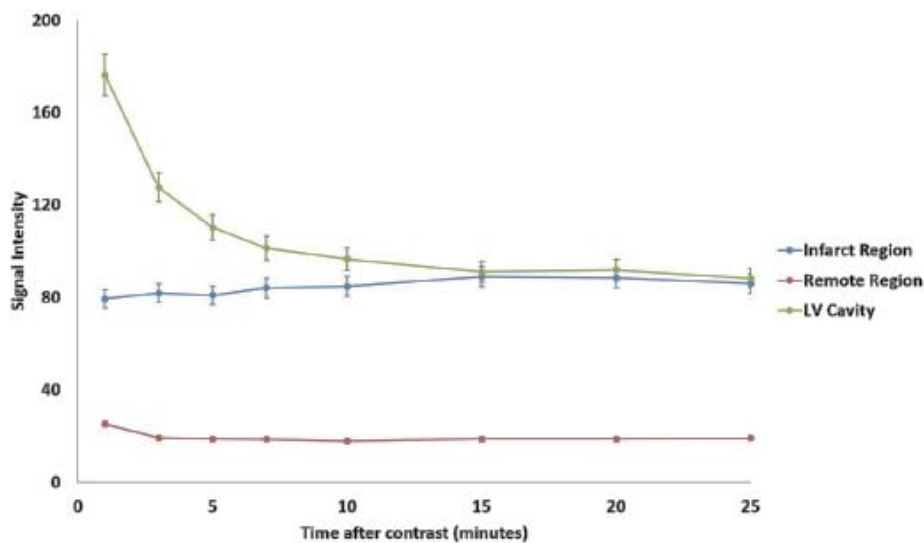


Figura 49: Cambios dinámicos de la intensidad de señal en el tiempo tras la administración de contraste en la zona de necrosis, en el miocardio remoto y en la cavidad ventricular en la CRM realizada en fase aguda. Imagen adaptada de Rodríguez-Palomares et al¹¹⁵.

Resultados similares se observaron en la relación señal-ruido y contraste-ruido en la CRM realizado en fase crónica-precoz, en donde tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas, $p=0.873$ y $p=0.706$, respectivamente (**Figura 50**).

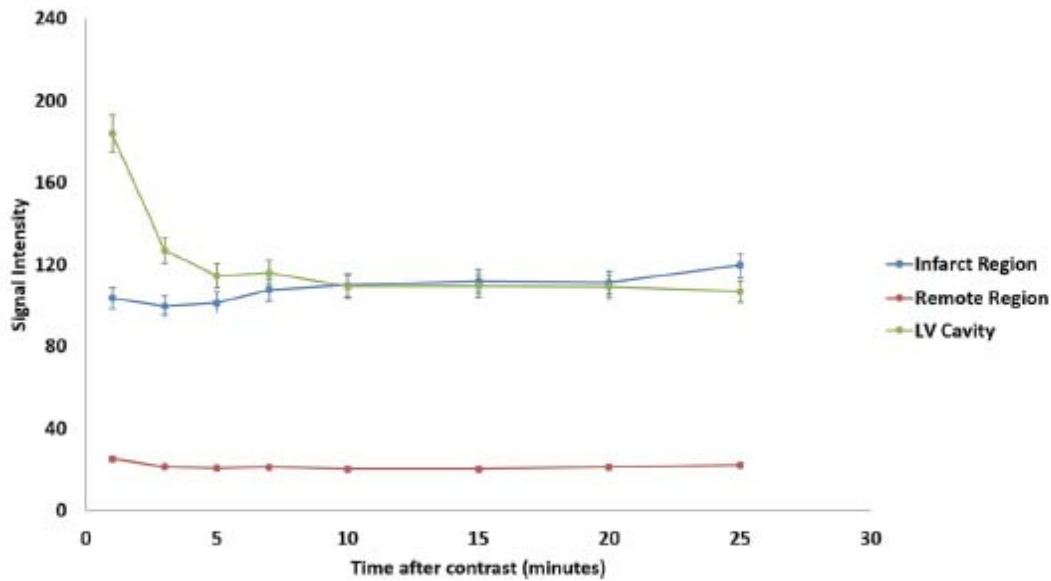


Figura 50: Cambios dinámicos de la intensidad de señal en el tiempo tras la administración de contraste en la zona de necrosis, en el miocardio remoto y en la cavidad ventricular en el estudio de CRM realizado en la fase crónica-precoc. Imagen adaptada de Rodríguez-Palomares et al¹¹⁵.

Volumen absoluto de RT y volumen relativo

Mediante secuencias ss-IR, se observó un cambio dinámico en el volumen del RT ($p=0.005$) y en el volumen relativo del RT ($p=0.005$) en el tiempo tras la administración de contraste. De este modo, el volumen de RT fue mayor entre los minutos 1º a 3º con una disminución progresiva de su volumen en el tiempo en la CRM en fase aguda. Se observó un descenso medio de la masa necrótica de 4.91 ± 9.08 gramos, y 22.20% de reducción relativa entre el 3º minuto y el 25º minuto, $p= 0.001$ (Figura 51,Tabla 7).

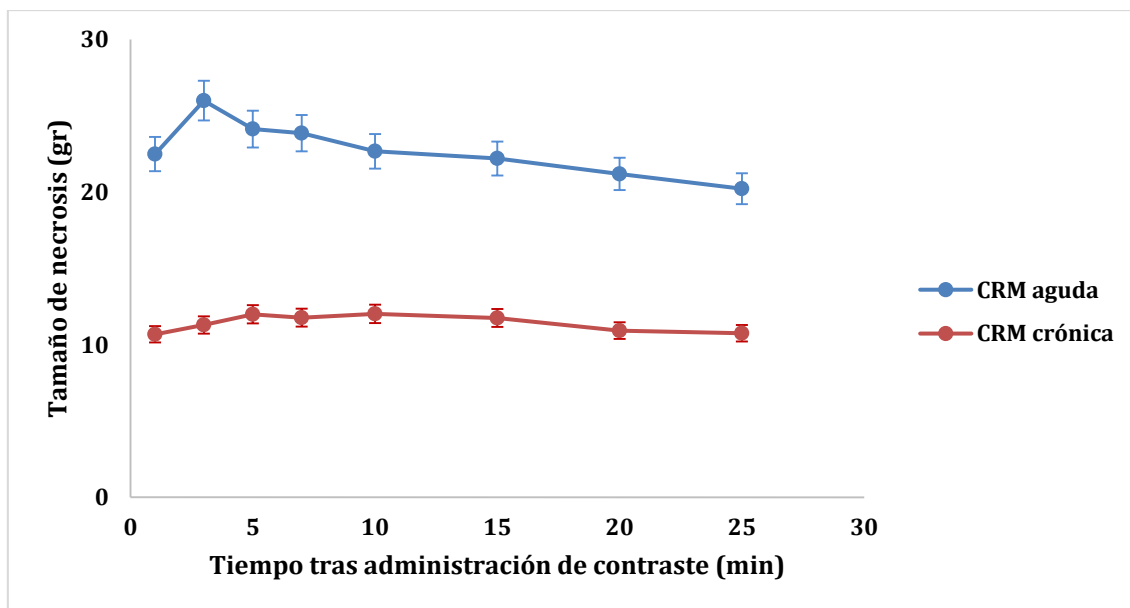


Figura 51: Cambios dinámicos del volumen de RT en el tiempo tras la administración de contraste de GD en fase aguda o fase crónica precoz. Imagen adaptada de Rodríguez-Palomares et al¹¹⁵.

Minutos	Volumen RT agudo (gr)	Volumen OMV agudo (gr)	Volumen RT crónico-precoz (gr)
1st	22.49 ± 15.13	6.31 ± 10.92	10.68 ± 7.48
3rd	25.99 ± 14.64	5.07 ± 10.46 (19.51%)*	11.29 ± 6.86
5th	24.13 ± 14.32	3.98 ± 8.26 (36.93%)*	11.99 ± 7.93
7th	23.86 ± 14.43	3.50 ± 8.20 (44.53%)*	11.77 ± 8.39
10th	22.67 ± 13.77	2.77 ± 7.42 (56.10%)*	12.02 ± 8.17
15th	22.20 ± 13.61	2.05 ± 6.40 (67.52%)*	11.75 ± 7.81
20th	21.19 ± 12.62	1.81 ± 6.66 (71.32%)*	10.92 ± 7.12
25th	20.22 ± 12.41	0.79 ± 2.67 (87.32%)*	10.75 ± 7.21

Tabla 7: Volumen de RT y de OMV a diferentes intervalos de tiempo tras la administración de contraste tanto en CRM en fase aguda como en fase crónica-precoz. Los datos expresan media y desviación estándar. * Los datos expresan % de reducción.

La **figura 52** muestra imágenes de RT mediante secuencias ss-IR representativas.

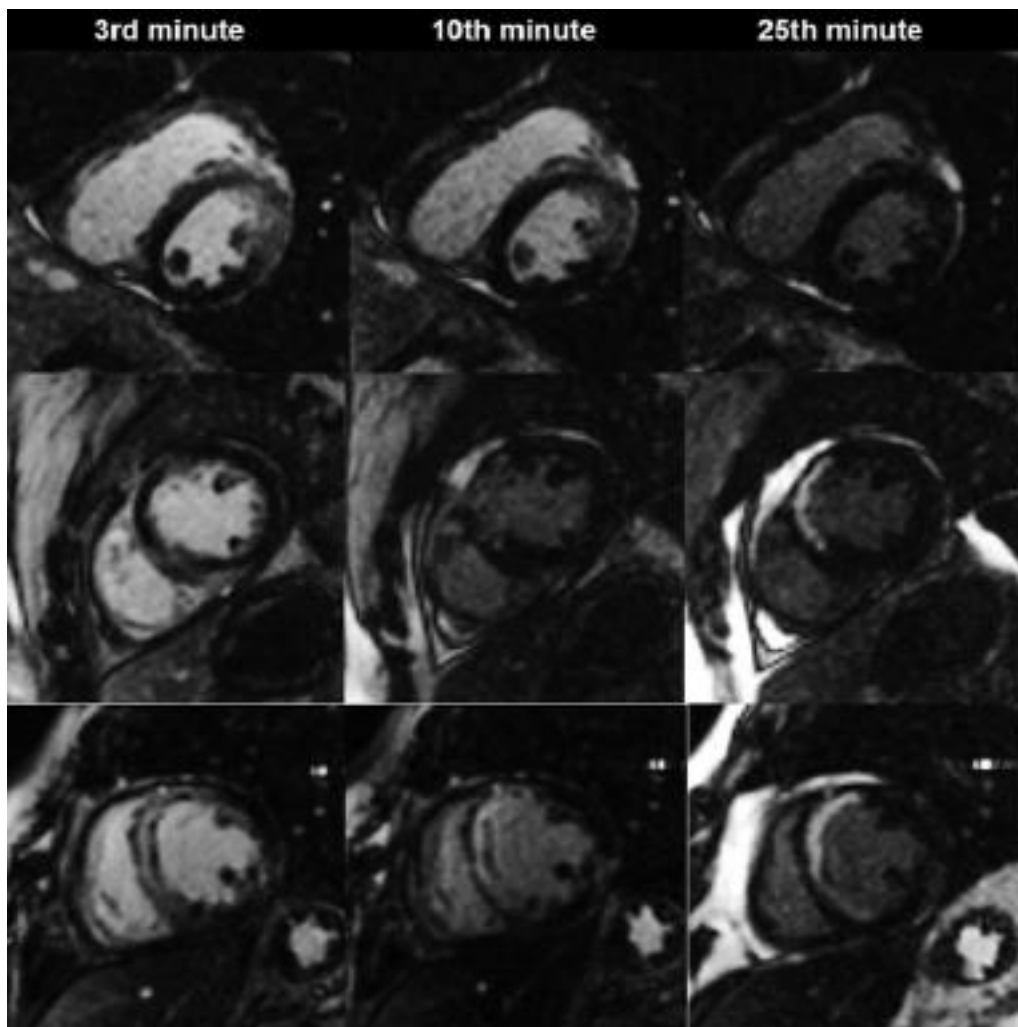


Figura 52: Imágenes representativas del cambio de volumen de RT y de la OMV en el tiempo tras administración de contraste en 3 pacientes diferentes. Cada paciente corresponde a una fila y cada columna equivale a tres intervalos temporales (3º min, 10º min y 25º min). Imagen adaptada de Rodríguez-Palomares et al¹¹⁵.

Sin embargo, el volumen de RT permaneció constante en el tiempo en la CRM en fase crónica-precoz sin observarse variaciones significativas en su volumen en el tiempo tras la administración de contraste ($p=0.886$) (**Tabla 7, figura 51**).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el volumen del realce tardío en función del día en que la CRM fue realizada en la fase aguda ($p=0.66$). Sin embargo, el patrón dinámico de los cambios en el volumen de RT en el tiempo tras administración de contraste fue igualmente observado independientemente del día en que la CRM fue realizada (**Figura 53**).

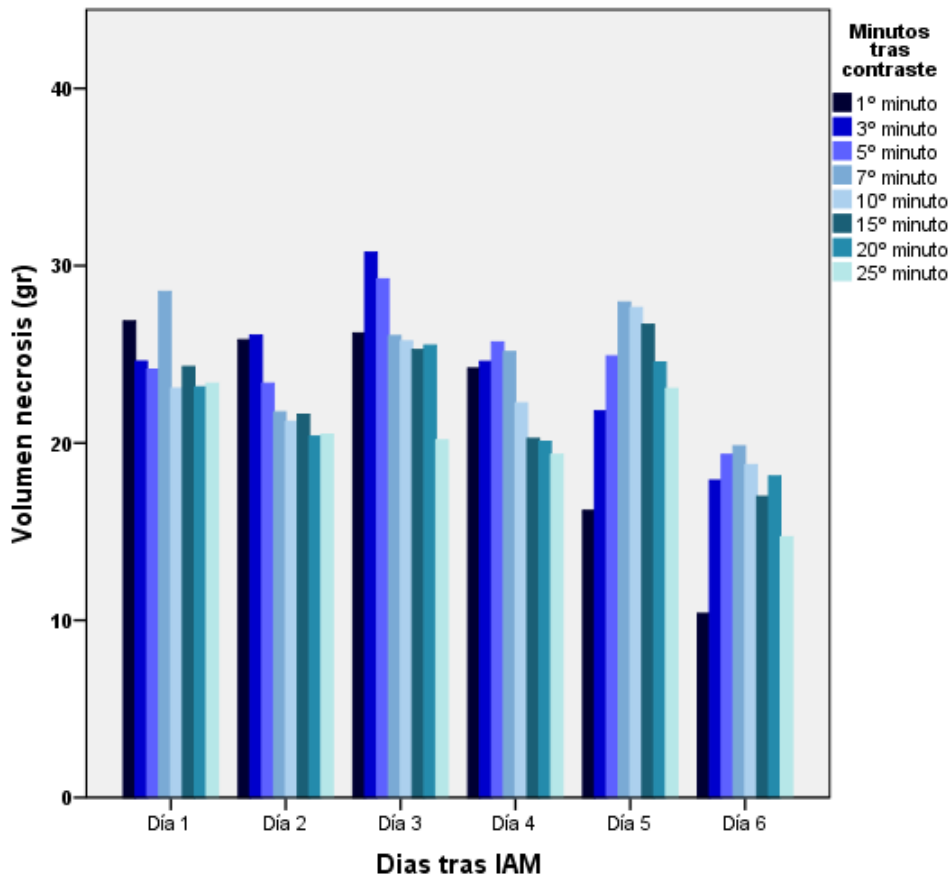


Figura 53: Volumen de RT a diferentes intervalos temporales tras la administración de contraste en función del día en que la CRM en fase aguda. La imagen muestra que a diferentes intervalos temporales existen cambios en el volumen del RT independientemente del día en que la CRM fue realizada.

Obstrucción microvascular (OMV)

Tras la revascularización percutánea en la fase aguda del IAM 7 pacientes (11.67%) quedaron con flujo coronario TIMI 2 mientras que 53 pacientes (88.33%) quedaron con flujo coronario TIMI 3. Los pacientes con flujo TIMI 2 residual presentaron un volumen de RT en fase aguda mayor que los pacientes con

flujo TIMI 3 (35 ± 4.52 gr vs 21.52 ± 6.13 gr, respectivamente; $p < 0.05$) y de volumen de OMV (7.51 ± 1.12 gr vs 2.33 ± 0.51 gr, respectivamente, $p < 0.05$) (**Figura 54**).

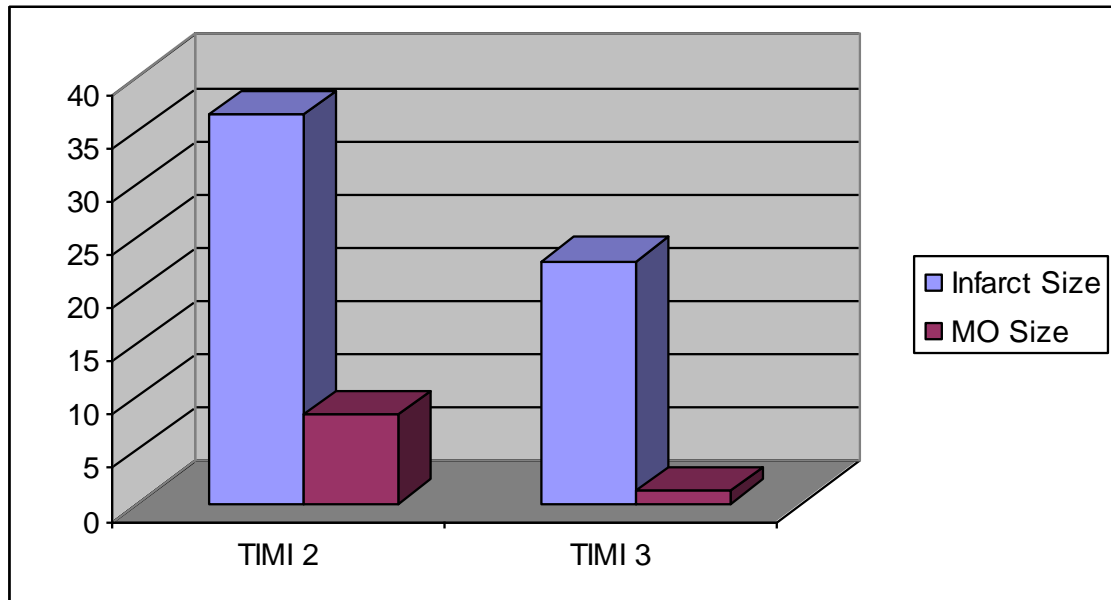


Figura 54: Diagrama de barras que muestra el volumen del RT (infarct size) y el volumen de la obstrucción microvascular (MO size) en gramos en función del flujo residual tras la revascularización percutánea.

La presencia de OMV precoz estuvo presente en 35 pacientes (58%) y la presencia de OMV tardía en 18 (30%), todos los cuales presentaron OMV precoz. Sólo 10 pacientes (17%) presentaron OMV a los 25 minutos de la administración de contraste ($p < 0.005$) (**Figuras 55 y 56**). Ningún paciente presentó OMV en la CRM 2 (crónica-precoz) ni en la CRM 3 (crónica-tardía).

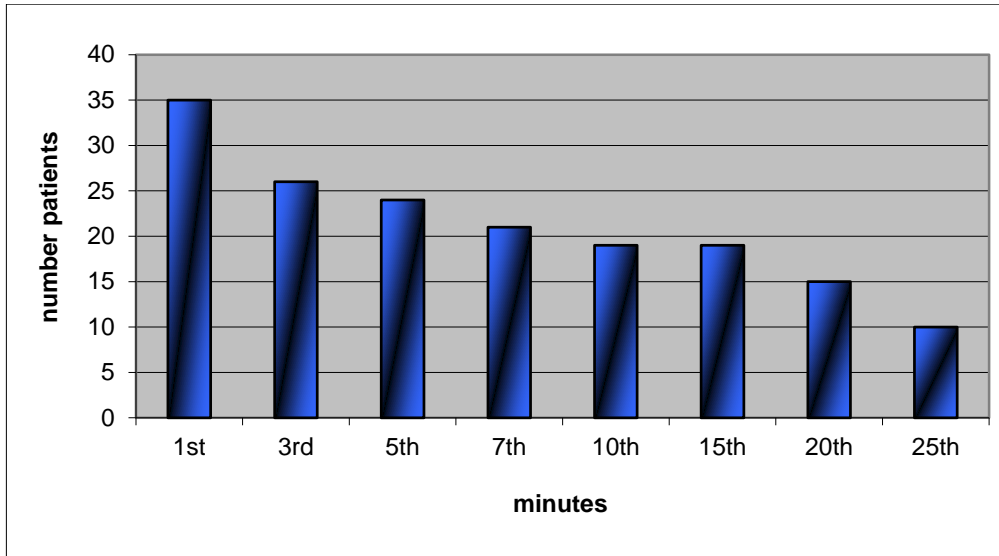


Figura 55: Número de pacientes (number patients) que presentan OMV en el tiempo tras la administración de contraste (minutes). Obsérvese una reducción progresiva del número de pacientes que presentan OMV en el tiempo.

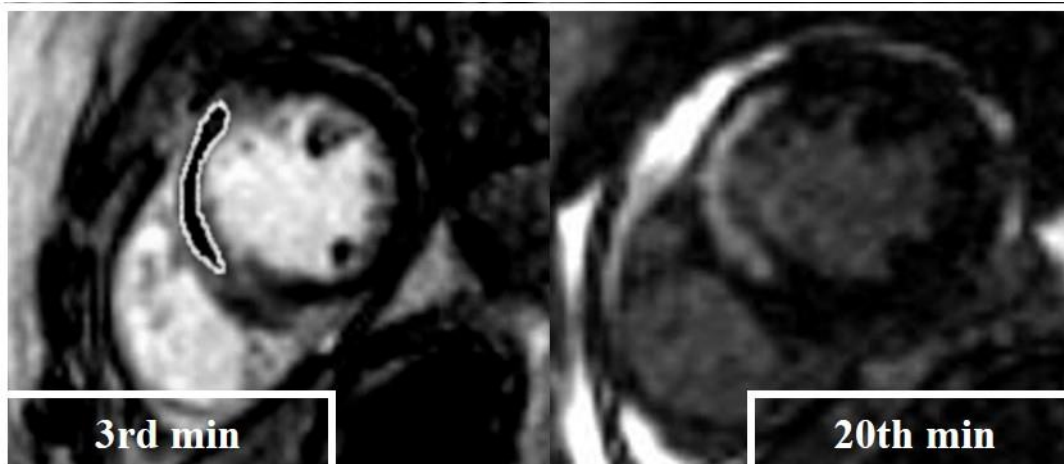


Figura 56: Evolución de la OMV en el mismo paciente a lo largo del tiempo. Obsérvese la presencia de OMV importante a los 3 minutos de la administración de contraste y su desaparición 20 minutos después.

Se observó una disminución progresiva del volumen de OMV en el tiempo tras administración de contraste con un volumen máximo 1 minuto tras la administración de contraste y el menor 25 minutos después: 6.31 ± 10.92 gr vs 0.79 ± 2.67 gr, reducción absoluta: 87.32%, $p=0.005$) (**Tabla 7, Figuras 57 y 58**).

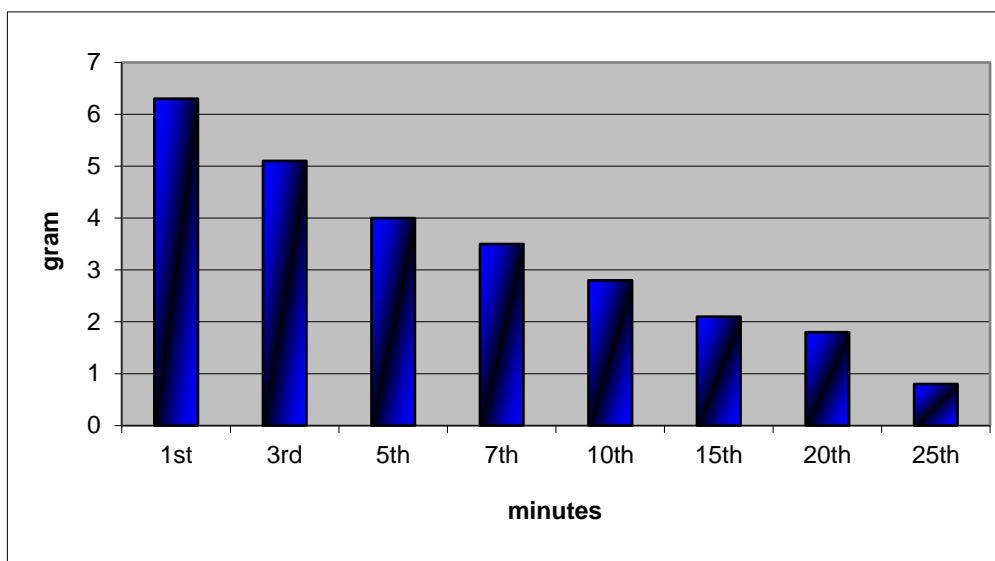


Figura 57: Reducción absoluta del volumen de OMV en gramos a diferentes intervalos temporales tras la administración de contraste.

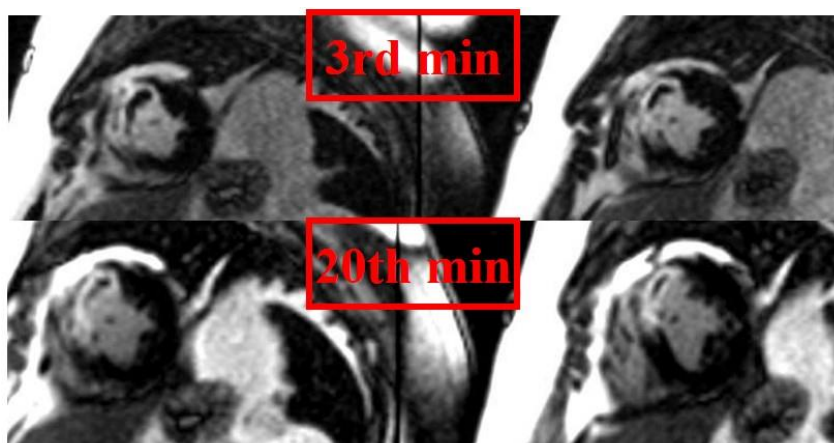


Figura 58: Cambios dinámicos en el volumen de OMV en dos pacientes diferentes (cada una de las columnas) y a diferentes intervalos temporales (3 y 20 min) tras administración de contraste. Obsérvese la reducción de la masa de OMV en el tiempo (imágenes superiores vs imágenes inferiores).

Los cambios dinámicos en el volumen del RT en el tiempo tras la administración de contraste también fueron observados independientemente de la presencia de OMV precoz o tardía. De este modo, los pacientes con OMV tardía presentaron una cinética de GD más lenta con un pico máximo de volumen de RT 7 minutos tras la administración de contraste en comparación con los 3 minutos en

pacientes con OMV precoz (OMV precoz: $p= 0.022$ y OMV tardía: $p=0.046$) (Figura 59).

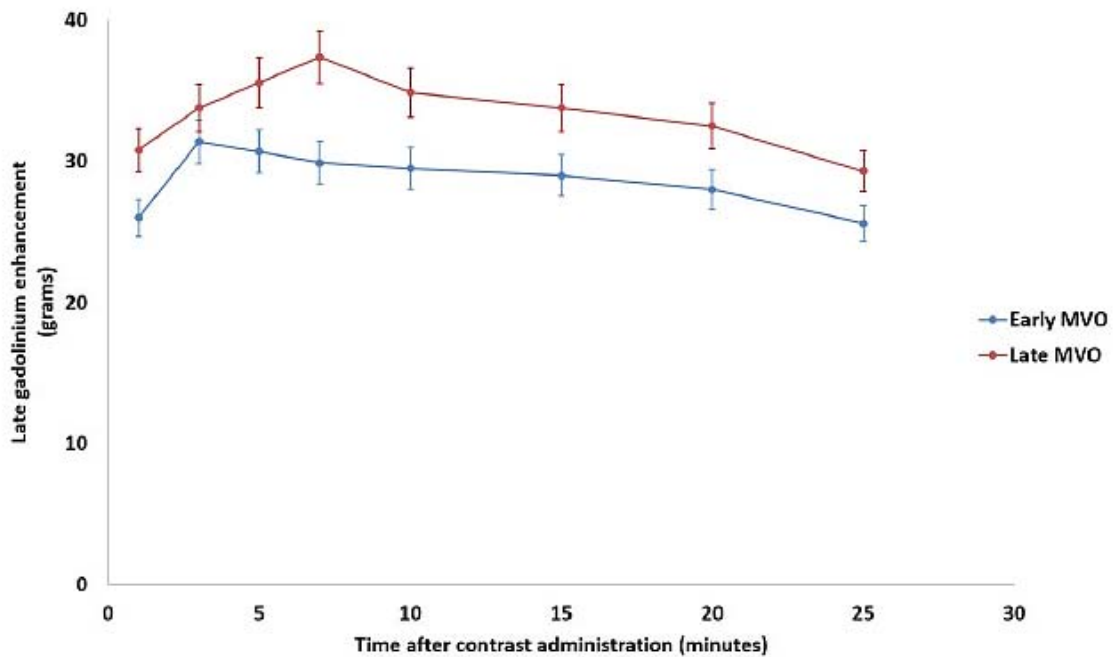


Figura 59: Evolución del volumen de RT en gramos en función del tiempo tras el tiempo de administración de GD y en relación a la presencia de OMV precoz (early MVO) o tardía (late MVO). Obsérvese que los pacientes con OMV precoz presentan una cinética de GD más rápida y similar al conjunto total de pacientes en comparación con los pacientes con OMV tardía. Estos últimos presentan un volumen de RT mayor y con una cinética más enlentecida (alcanzando el pico máximo de volumen de RT 7 minutos tras la administración de contraste). Imagen adaptada de Rodríguez-Palomares et al¹⁵.

Transmuralidad del volumen de realce tardío (RT) y extensión lateral.

En la CRM realizada en fase aguda se observó una variación en la transmuralidad del infarto en el tiempo con un incremento en los 3 primeros minutos y una reducción progresiva (siguiendo el mismo patrón que el volumen global del RT en el tiempo) ($p=0.05$). Sin embargo, el área de superficie endocárdica del infarto (ASE-I) permaneció estable en el tiempo ($p=0.981$) (Figura 60). Dichos hallazgos indican que el cambio en el tamaño del RT es debido a una disminución progresiva de su transmuralidad y no en su extensión lateral.

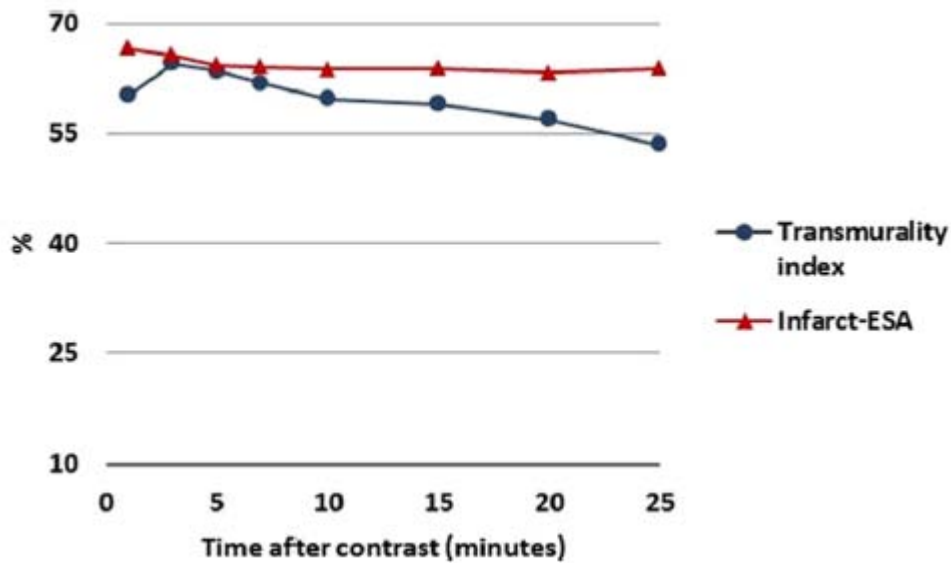


Figura 60: Cambios dinámicos del índice de transmuralidad (transmurality index) y del área de superficie endocárdica infartada (Infarct-ESA) en el tiempo y estimada en la CRM en fase aguda. Imagen adaptada de Rodríguez-Palomares et al¹¹⁵.

3. Utilización de secuencias diferentes para el cálculo del realce tardío

Volumen de RT: Secuencias ss-IR versus seg-IR.

En la CRM en fase aguda las secuencias de realce tardío seg-IR fueron adquiridas a partir del 10 minuto corte a corte hasta completar el estudio completo del ventrículo izquierdo. Posteriormente, cada imagen seg-IR fue comparada con su homóloga ss-IR en la misma posición de imagen y al mismo tiempo (**Figura 47**). Dicho análisis fue realizado con el fin de demostrar que los cambios dinámicos en el volumen de RT en fase aguda eran independientes del tipo de secuencia utilizada para la estimación del mismo

El volumen medio de RT estimado por secuencias ss-IR en cada uno de los ejes cortos fue de $(3.57 \pm 1.96 \text{ g})$ y no presentó diferencias estadísticamente significativas con el obtenido mediante secuencias seg-IR $(3.48 \pm 1.91 \text{ g})$, $p=0.72$ (**Tabla 6 y Figura 61**).

	Mean	Standard Dev	Intervalo de confianza para la media al 95%		P value
			Inferior limit	Superior limit	
SingleShot	3,57	1,96	3,22	3,92	,72
TurboFLASH	3,48	1,91	3,14	3,82	

Tabla 6: Diferencia de medias entre el volumen de RT en cada uno de los ejes cortos obtenidos mediante secuencias ss-IR y seg-IR.

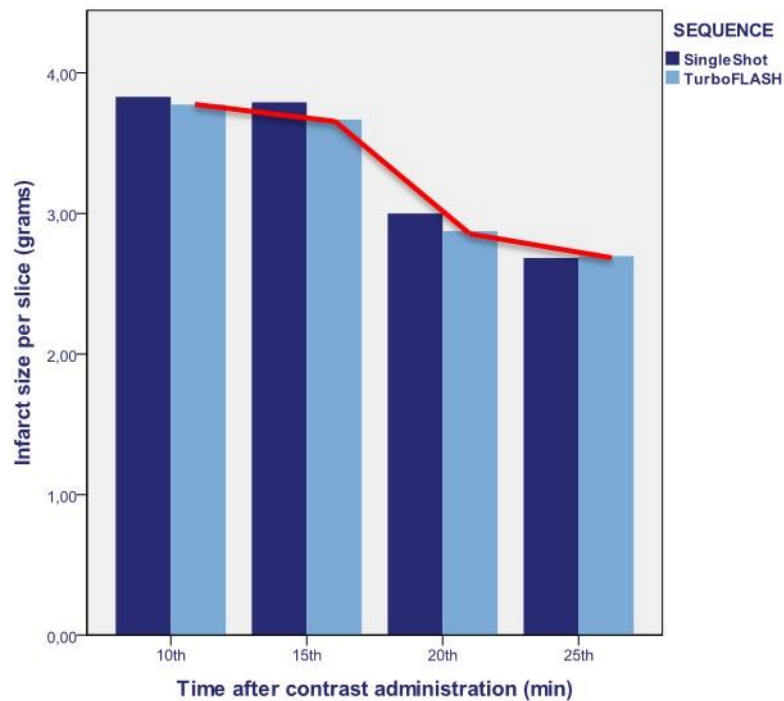


Figura 61: Diagrama de barras que muestra la comparación entre las secuencias seg-IR (TurboFLASH) y las secuencias ss-IR (SingleShot) en cada intervalo temporal. Además se observa como igualmente existe una reducción en el tamaño de la necrosis en el tiempo (línea roja).

El coeficiente de correlación intraclase entre ss-IR y seg-IR fue de 0.92 (95% CI: 0.89-0.94; $p < 0.0001$). En análisis de Bland-Altman mostró una diferencia de 0.09 gramos de volumen de RT (95% CI: -1.5, 1.9) (**Figura 62**).

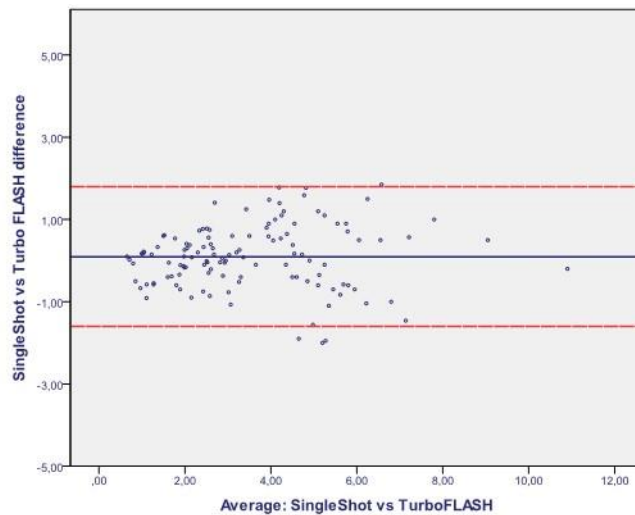


Figura 62: Representación de Bland-Altman que muestra la diferencia entre las secuencias ss-IR y las seg-IR.

Volumen de RT en relación el uso de diferentes desviaciones sobre la intensidad de señal del miocardio remoto.

El volumen del RT obtenido en las secuencias ss-IR en la CRM aguda y CRM crónica-precoz fue medido utilizando diferentes puntos de corte de desviaciones estándar sobre la intensidad de señal del miocardio remoto (2, 3, 4 y 5 DE) y sin corrección manual de la planimetría de la necrosis. El incremento de las DE se acompañaba de una reducción del volumen de RT tanto en la fase aguda ($p=0.019$ como en la fase crónica-precoz ($p=0.039$) (**Figura 63**). Las pendientes de ambas curvas fueron similares, lo cual sugería la idea de que aumentando el umbral de medición y cambiando el método de medida del volumen de RT resulta en un descenso del volumen de RT en la misma proporción en la fase aguda que en la subaguda.

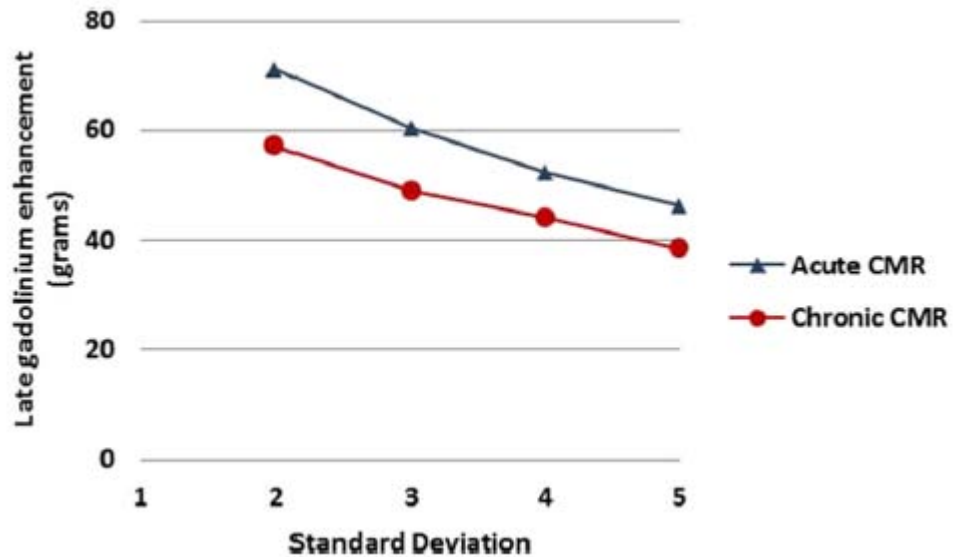


Figura 63: Volumen de RT obtenido en secuencias ss-IR mediante la utilización de diferentes desviaciones estándar respecto al miocardio remoto en CRM en fase aguda (acute CRM) y crónica-precoc (chronic CRM). Imagen adaptada de Rodríguez-Palomares et al¹⁵.

Variabilidad inter e intraobservador en la medición del realce tardío.

La variabilidad interobservador e intraobservador en la medición del volumen de RT fue excelente con un coeficiente de correlación intraclass de 0.94 (Intervalo de confianza (IC) al 95%: 0.88-0.96; $p < 0.0001$) y 0.98 (95% CI: 0.96-0.99; $p < 0.0001$), respectivamente. El análisis de Bland-Altman mostró una diferencia de 1.52 gramos de masa necrótica (IC al 95%: -0.24, 3.28) para la variabilidad interobservador y un diferencia de -1.04 gramos (IC al 95%: -1.73, -0.34) para la variabilidad intraobservador (**Figura 64**).

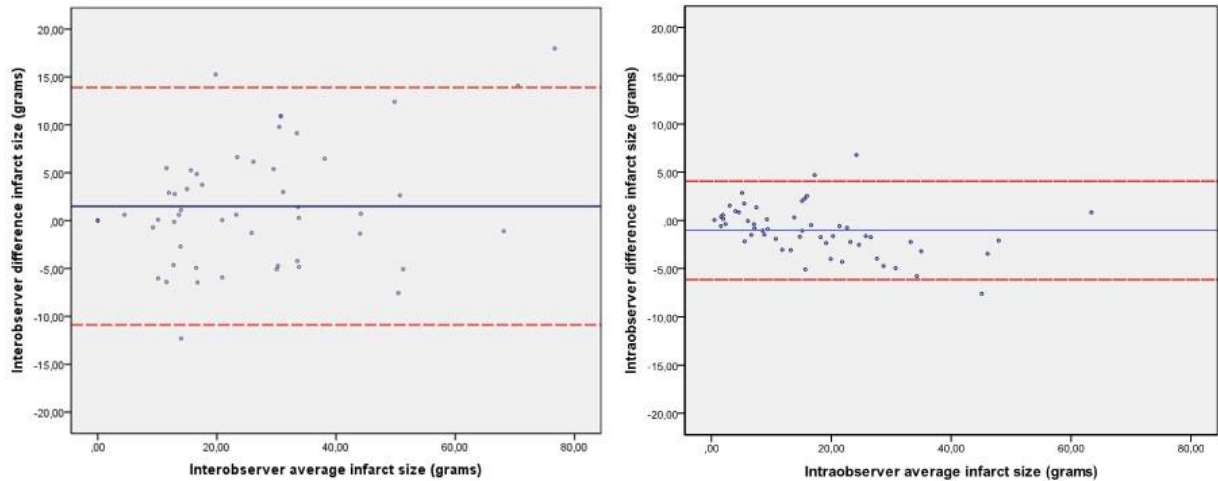


Figura 64: Gráfica de Bland-Altman que muestra las diferencias interobservador (imagen izquierda) e intraobservador (imagen derecha) para el cálculo de la masa necrótica (volumen de realce tardío).

4. Influencia del tiempo en la medida del RT con el fin de estimar el índice de transmuralidad y la recuperación de la función ventricular

Tras la administración de contraste se observa un cambio dinámico en el índice de transmuralidad y en el número de pacientes a determinado grado de transmuralidad (**Tabla 8**). En este sentido, 10 minutos tras la administración de contraste, 15 pacientes (25%) presentaron un índice de transmuralidad $\geq 75\%$, sin embargo, sólo 7 pacientes (11.67%) a los 25 minutos.

Transmurality index				
Time	<25%	25-50%	51-75%	>75%
1 min	8 (13.33%)	13 (21.67%)	21 (35%)	18 (30%)
3 min	2 (3.33%)	10(16.67%)	24 (40%)	24 (40%)
5 min	2 (3.33%)	9 (15%)	32 (53.33%)	17 (28.33%)
7 min	1 (1.67%)	12 (20%)	30 (50%)	17 (28.33%)
10 min	1 (1.67%)	15 (25%)	29 (48.33%)	15 (25%)
15 min	1 (1.67%)	14 (23.33%)	32 (53.33%)	13 (21.67%)
20 min	1 (1.67%)	19 (31.67%)	30 (50%)	10 (16.67%)
25 min	1 (1.67%)	21 (35%)	31 (51.67%)	7 (11.67%)

Data expressed as number of patients with a certain degree of transmurality index (percentages). Min = minutes.

Tabla 8: Cambio en el índice de transmuralidad en el tiempo tras la administración de contraste y determinada en la CRM en fase aguda. Tabla adaptada de Rodríguez-Palomares et al¹¹⁵.

Estos cambios dinámicos también fueron observados en la recuperación de la contractilidad segmentaria regional. En este sentido, en los pacientes con un índice de transmuralidad > 75% 10 minutos tras la administración de contraste 3.25 ± 2.76 segmentos mejoraron su contractilidad en el seguimiento y el índice de contractilidad segmentaria mejoró en 4.00 ± 4.78 puntos en la CRM en fase crónica-precoz. Sin embargo, en pacientes con un índice de transmuralidad > 75% 25 minutos tras la administración de contraste, sólo 2.00 ± 1.97 segmentos recuperaron su función en el seguimiento y el índice de contractilidad segmentaria mejoró sólo 2.00 ± 3.50 puntos ($p= 0.056$ para la recuperación segmentaria y $p= 0.058$ para el índice de contractilidad segmentaria) (**Figura 65**).

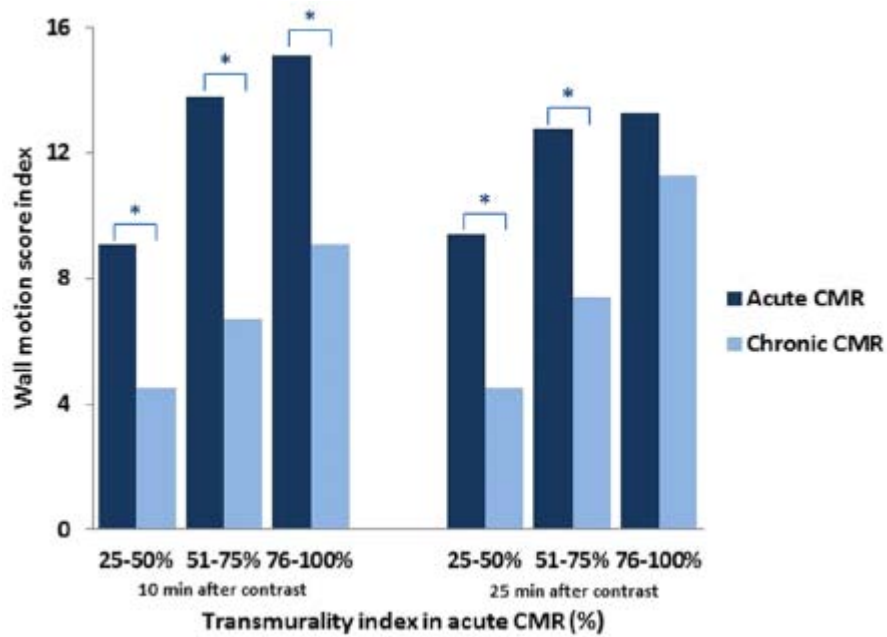


Figura 65: Variación del score de contractilidad segmentaria desde la CRM en fase aguda (acute CRM) a la CRM en fase crónica-precoc (chronic CRM) en función del grado de transmuralidad (estimado 10 ó 25 minutos tras la administración de contraste). Cabe destacar que existe un incremento significativo del score de contractilidad segmentaria en el seguimiento excepto cuando la transmuralidad es > 75% y determinada a los 25 minutos post-contraste (* $P < 0.005$). Imagen adaptada de Rodríguez-Palomares et al¹¹⁵.

Finalmente, los pacientes con un índice de transmuralidad > 75% en la CRM realizada en fase aguda 25 minutos de la administración de contraste presentaron un mayor incremento del VTD ($p=0.039$), VTS ($p<0.001$) y una disminución de la FE ($p<0.001$) en el seguimiento en comparación con aquellos pacientes en los que el índice de transmuralidad > 75% fue determinada 10 minutos post-contraste (**Tabla 9, Figura 66**).

Time	N	Δ WMSI	Δ Num segments	Δ EDV (%)	Δ ESV (%)	Δ EF (%)
1 min	18 (30%) ¹	2.90 ± 3.60	2.30 ± 2.21	12.73 ± 21.99	13.21 ± 43.06	-4.48 ± 31.23
3 min	24 (40%) ¹	4.93 ± 4.68	4.90 ± 2.56	9.87 ± 22.78	3.44 ± 40.08	3.48 ± 28.79
5 min	17 (28.33%) ¹	4.20 ± 3.01	4.80 ± 1.85	15.67 ± 22.55	15.84 ± 45.52	-0.47 ± 33.72
7 min	17 (28.33%) ¹	4.12 ± 4.36	4.55 ± 2.31	14.01 ± 28.71	14.79 ± 44.85	-2.59 ± 33.49
10 min	15 (25%) ¹	4.00 ± 4.78	4.25 ± 2.76	14.64 ± 25.56	11.08 ± 40.57	-2.01 ± 33.66
15 min	13 (21.67%) ¹	3.60 ± 5.03	3.20 ± 2.59	17.47 ± 24.60	17.05 ± 40.38	-4.38 ± 36.16
20 min	10 (16.67%) ¹	2.60 ± 3.78	2.60 ± 1.67	20.47 ± 30.93	24.81 ± 45.67	-8.75 ± 39.56
25 min	7 (11.67%) ¹	2.00 ± 3.50	2.00 ± 1.97	22.72 ± 27.52	26.15 ± 40.31	-10.27 ± 40.40

N: expresses the number of patients with a transmural index > 75% in the acute CMR. Δ: expresses the change of the variables from the acute to the chronic CMR.

Data expressed as mean and standard deviation.¹Data expressed as mean (percentages).

Min: minutes. WMSI: Wall motion score index. Num: number. EDV: end-diastolic volume. ESV: end-systolic volume. EF: ejection fraction.

Tabla 9: Cambio de las variables de CRM en el seguimiento en aquellos pacientes con un índice de transmuralidad > 75% a diferentes minutos post-contraste en el estudio de CRM realizado en fase aguda.

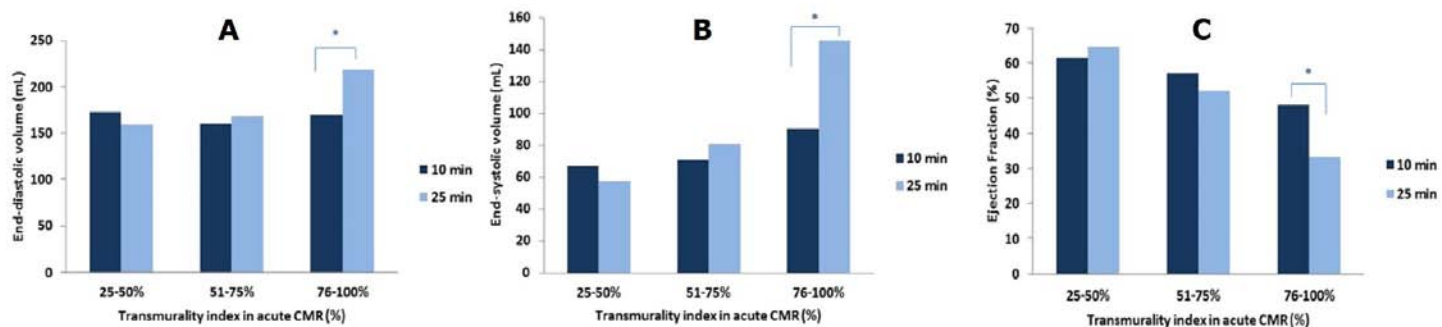


Figura 66: Evolución del VTD (A), VTS (B) y FE (C) en el seguimiento en función del grado de transmuralidad establecido en la fase aguda a los 10 y a los 25 minutos de la administración de contraste. Cabe destacar que sólo los pacientes con un índice de transmuralidad > 75% determinado a los 25 minutos post-contraste presentan un incremento significativo del VTD, VTS y disminución de la FE (* $P < 0.005$). Imagen adaptada de Rodríguez-Palomares et al¹¹⁵.

5. Proceso dinámico en la cicatrización del infarto tras un SCACEST

El tercer objetivo principal de nuestro estudio fue analizar la evolución de los volúmenes ventriculares, la función sistólica, la masa miocárdica y la masa necrótica en las 3 CRM realizadas durante el año del protocolo del estudio (CRM a la semana, CRM 3-4 meses y CRM 12-14 meses). La población total sobre la que dispusimos la información del volumen de necrosis en las 3 CRM fue de 66 pacientes (como hemos comentado en la parte de métodos y resultados).

Cuando analizamos el comportamiento de la masa necrótica tanto expresada en masa absoluta como en porcentaje de la masa ventricular izquierda, observamos

un descenso entre la necrosis aguda y la fase crónica-precoz (25 ± 17 gr vs 17 ± 12 gr, $p < 0.0001$) y también entre la fase crónica-precoz y la tardía 15 ± 11 gr, $p < 0.0001$) con el mayor descenso del tamaño de la necrosis entre la fase aguda y la cicatrización precoz (**Figura 67**).

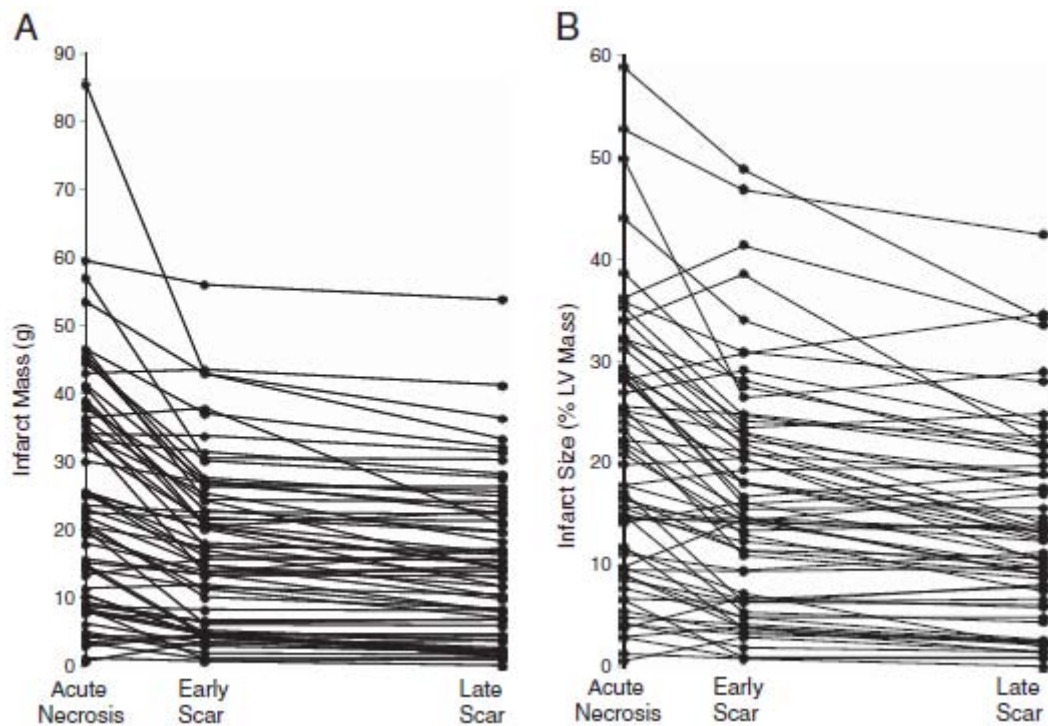


Figura 67: Cambios de la masa necrótica en el tiempo. Los diagramas de puntos muestran los cambios en la masa necrótica absoluta (A) y relativa respecto a la masa miocárdica ventricular izquierda (B) en el tiempo. Imagen adaptada de Pokorney et al¹¹².

No se observaron cambios significativos en el VTD en los 3 estudios de CRM (**Tabla 6**), sin embargo, se observó un aumento significativo de la FE entre la necrosis aguda y la fase crónica-precoz ($p < 0.05$). No se observaron cambios de la FE significativos entre la fase crónica-precoz y la tardía. Se observó una reducción significativa de la masa miocárdica global del VI entre la fase aguda y la crónica-precoz (de 115 ± 22 g a $167 103 \pm 19$ g, $p < 0.0001$). La masa ventricular izquierda se incrementó de forma ligera pero no estadísticamente significativa entre la crónica-precoz y la tardía (de 103 ± 19 a 106 ± 22 , $p < 0.16$).

Un incremento de la masa miocárdica global podría condicionar un descenso artificial de la masa necrótica relativa en ausencia de un cambio de la masa necrótica absoluta. Sin embargo, no se documentó un descenso significativo de la masa miocárdica global entre la fase crónica-precoz y la tardía. Tampoco se documentó ningún tipo de relación lineal o correlación entre cambios en la masa miocárdica global y la masa necrótica.

Cuando los pacientes fueron divididos en tertiles en base al tamaño de la necrosis aguda absoluta se observó una reducción significativa del tamaño de la necrosis (absoluta y relativa) tanto en pacientes con necrosis pequeña (< 15 gr), como media (entre 15 y 30 gr) como necrosis grande (> 30 gr) tanto entre la CRM aguda y la crónica-precoz como entre la crónica-precoz y la tardía (**Figura 68**).

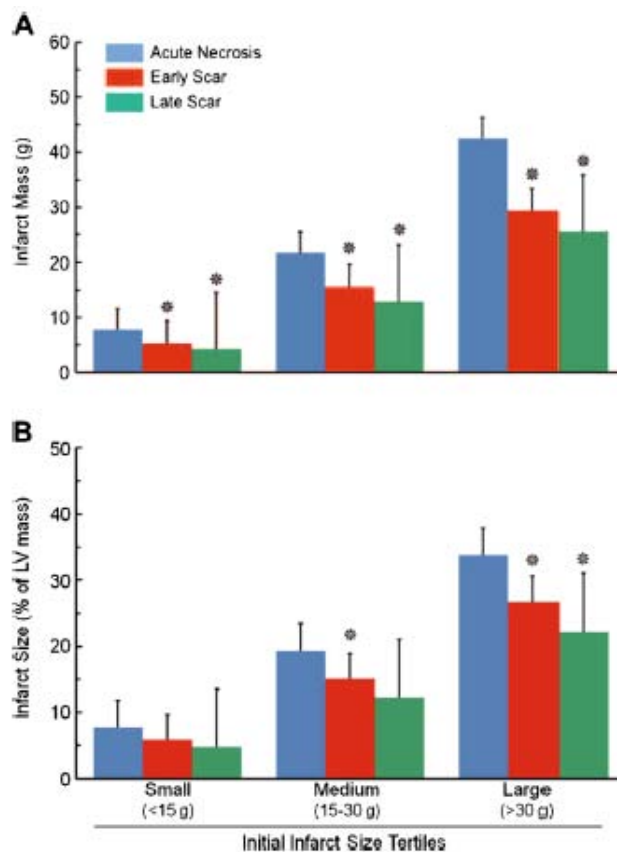


Figura 68: Diagrama de barras que muestra una reducción de la masa necrótica absoluta (A) o relativa (B) en los diferentes subgrupos de pacientes agrupados en tertiles según la masa necrótica absoluta en fase aguda. Acute necrosis: CRM fase aguda, early scar: CRM fase crónica-precoz and late scar: CRM en fase crónica-tardía. Se observa en los 3 grupos una reducción de la masa necrótica en el tiempo (* $P < 0.002$).

La reducción de la necrosis absoluta fue mayor en los pacientes con mayor necrosis en la fase aguda con una reducción de 17 ± 10 gr de la fase aguda a la fase de crónica-tardía, en comparación con los pacientes con la necrosis más pequeñas en que se produjo una reducción de la masa necrótica de 3.5 ± 3.7 gr (**Figura 68**). Sin embargo, la reducción de la necrosis relativa en el tiempo fue independiente de la masa necrótica inicial y fue similar en los 3 tertiles (**Figura 69**). La reducción relativa de la masa necrótica osciló entre el 28-31% de la fase aguda a la crónica-precoz y entre el 38-40% de la crónica-precoz a la tardía.

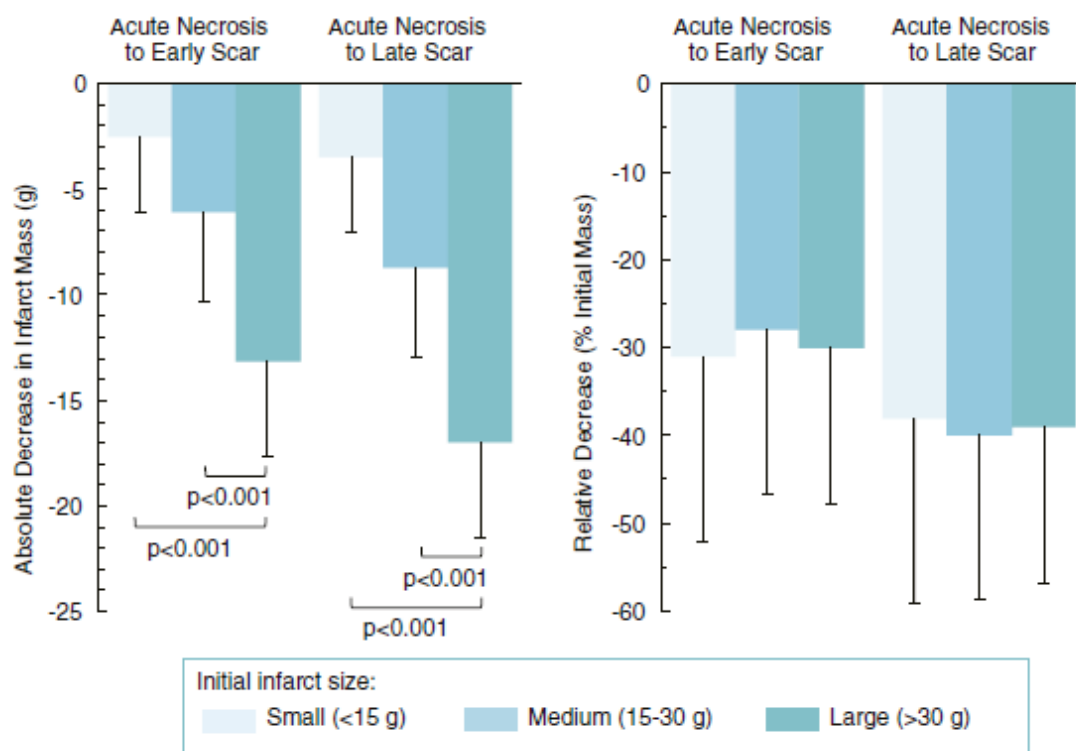


Figura 69: Reducción absoluta de la masa necrótica absoluta (imagen izquierda) y relativa (imagen derecha) en función del tamaño total de la masa necrótica en fase aguda dividida en tertiles y comparando la reducción de la masa necrótica entre fase aguda y crónica-precoz y cicatrización aguda con crónica-tardía. Imagen adaptada de Pokorney et al¹¹².

Posteriormente, analizamos la evolución de la masa necrótica absoluta en los pacientes con presencia de OMV vs los que no presentaban OMV (determinada en fase aguda en aquellos pacientes con OMV a los 10 minutos de la administración de contraste: OMV persistente). Los pacientes con OMV

presentaron una masa necrótica media superior a los pacientes sin OMV 35 ± 16 gr vs 16 ± 13 gr, respectivamente ($p < 0.0001$). La reducción absoluta del tamaño de la necrosis durante el año fue mayor en los pacientes con OMV 9 ± 6 gr, sin embargo, la reducción relativa no fue estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0.6$).

6. Remodelado ventricular izquierdo

Doce pacientes (18%) presentaron remodelado ventricular izquierdo, definido como la presencia de un incremento del VTDVI $> 20\%$, entre la CRM en fase aguda y la CRM en fase crónica-precoc. Y un total de 14 pacientes (21%) entre la CRM en fase aguda y la crónica-tardía. Los pacientes con remodelado ventricular izquierdo presentaron unos mayores volúmenes ventriculares, mayor tamaño de la necrosis, de OMV, transmuralidad del infarto y menor FE que los pacientes sin remodelado ventricular (**Tabla 10**).

Variable	No remodelado	Remodelado	P valor
CK MB pico (U/L) (mediana)	168.71	368.70	0.004
Troponina T (ng/L) (mediana)	26.9	90.92	0.032
Tiempo-reperusión (min) (mediana)	390.18	414.84	0.220
Puerta-balón (min) (mediana)	84.21	92.12	0.124
VTD CRM1	140.19 ± 23.95	187.11 ± 17.40	<0.0001
VTD CRM2	146.34 ± 21.51	196.40 ± 17.79	<0.0001
VTD CRM3	143.10 ± 29.41	189.75 ± 24.51	<0.0001
VTS CRM1	72.16 ± 21.14	115.19 ± 23.99	<0.0001
VTS CRM2	67.12 ± 23.50	106.51 ± 15.60	<0.0001
VTS CRM3	59.33 ± 17.40	89.78 ± 20.80	0.005
NM CRM1	19.10 ± 11.80	35.58 ± 19.06	<0.0001
NM CRM2	11.65 ± 10.80	18.34 ± 8.10	0.044
NM CRM3	7.54 ± 6.70	16.81 ± 6.80	0.012
OMV CRM1	0.69 ± 1.93	4.42 ± 1.37	0.05
FE CRM1	48.89 ± 10.21	38.46 ± 10.86	0.001
FE CRM2	54.84 ± 10.79	45.60 ± 7.63	0.006
FE CRM3	58.92 ± 7.22	53.16 ± 11.78	0.005
Transmuralidad CRM1	30.50 ± 16.75	52.02 ± 21.90	<0.0001

Tabla 10: Diferencias en volúmenes ventriculares, tamaño de necrosis, OMV, FE y transmuralidad entre pacientes con y sin remodelado ventricular izquierdo.

En los pacientes que desarrollaron remodelado ventricular izquierdo desde la fase aguda hasta la fase crónica-precoz, la necrosis miocárdica se redujo desde 34 ± 24 gr hasta 22 ± 15 gr ($p= 0.007$) y en los pacientes con remodelado VI en la fase crónica-tardía, el tamaño medio de la necrosis se redujo de 30 ± 19 gr hasta 19 ± 15 gr ($p=0.002$).

DISCUSIÓN

En la presente tesis doctoral hemos detallado por primera vez la cinética del GD en la misma cohorte de pacientes con SCACEST y tratados percutáneamente y estudiados mediante CRM tanto en fase aguda como en fase crónica. Además, y de forma más importante, hemos documentado que el tiempo y el retraso en la adquisición de las imágenes de viabilidad tras la administración de contraste son de vital importancia para predecir la recuperación global y segmentaria del ventrículo izquierdo. Esta dinámica en la distribución del GD es consistente con estudios experimentales y clínicos previos^{26, 104}.

Entre los principales resultados de nuestro estudio destacan:

- 1) La distribución del GD en el miocardio necrosado constituye un proceso dinámico, con un volumen máximo 3 minutos después de la administración de contraste y con una disminución progresiva en el tiempo.
- 2) Los cambios previamente descritos sólo ocurren en la fase aguda del infarto y no en fase crónica.
- 3) La reducción en el volumen del realce tardío ocurre a expensas de una disminución de la transmuralidad del mismo (en el interior del área en riesgo) más que en una disminución de la extensión lateral del mismo.
- 4) Los cambios dinámicos en la distribución del GD también ocurren ante la presencia de OMV, en este caso, existe una dinámica más retrasada en el lavado del contraste que es más acusada cuanto mayor es el volumen de OMV (OMV persistente).
- 5) Existe una variación del tamaño de la necrosis en el tiempo, con una mayor reducción entre la fase aguda y la crónica-precoc, más que entre la crónica-precoc y la tardía.

- 6) Si bien existe una reducción de la masa necrótica absoluta que es mayor cuanto mayor es el tamaño del infarto. La reducción de la masa necrótica relativa es independiente del tamaño de la necrosis, de la presencia de OMV o la presencia de remodelado ventricular izquierdo.

1. Cinética del gadolinio en la zona del infarto y la zona periinfarto.

Los pacientes que se presentan a nivel hospitalario con un IAM son sometidos rápidamente a revascularización coronaria en el menor tiempo posible (ACTP o trombolisis) con el fin de limitar la necrosis miocárdica irreversible. Sin embargo, la restauración del flujo coronario epicárdico no siempre equivale a una restauración de la perfusión coronaria, ya que en muchas ocasiones existe un incremento de las resistencias vasculares que dificultan el flujo coronario y que se describe como “no-reflow” u obstrucción microvascular (descrito con detalle en la introducción). Dicho fenómeno no sólo afecta al núcleo de la zona infartada sino que también puede afectar a toda el área de perfusión que depende de dicha arteria coronaria.

En primer lugar, el núcleo de la necrosis presenta un aumento de la resistencia coronaria y, por tanto, un descenso de la perfusión miocárdica debido al daño endotelial, edema tisular, agregados plaquetarios y de fibrina, leucocitos, formación de radicales libres y ateroembolismo¹¹⁶. En segundo lugar, porque el tejido isquémico pero viable que corresponde a la zona peri-infarto, presenta cambios en su presión osmótica coloidal debido a la extravasación de proteínas plasmáticas y/o la degradación de proteínas de la matriz extracelular¹¹⁷.

Diversos mecanismos han sido propuestos para explicar el patrón de realce de GD en el miocardio necrosado y en la zona peri-infarto.

Kim et al demostraron que existe un **aumento del volumen extracelular** debido a la presencia de edema intersticial y/o pérdida de la integridad de la membrana celular que produciría un aumento del volumen de distribución del GD, con un correspondiente aumento en la concentración efectiva de contraste¹⁰⁶. Dichos hallazgos fueron confirmados por Arheden et al¹¹⁷ y García-Dorado et al⁵⁵ que demostraron que el volumen de distribución era superior en la zona infartada y en la zona peri-infarto comparada con el miocardio remoto, y que dicho volumen aumentaba a medida que se prolongaba el tiempo de isquemia.

Otra hipótesis consiste en la idea que el miocardio isquémico presenta además una **cinética de lavado de entrada y de salida anormal** debido a diversos factores como los cambios en la tasa de flujo coronario, permeabilidad capilar o en la densidad capilar. Un lavado de entrada en la región del infarto condicionaría de forma precoz una disminución en la concentración de contraste en el tejido necrótico, mientras, que un lavado de salida enlentecido contribuiría a una mayor concentración de contraste en la zona infartada en comparación con el tejido normal¹¹³. En este sentido, Kim et al determinaron que en el tejido normal, había un lavado del contraste (de entrada y salida) rápido lo cual determinaba que el estado de equilibrio se alcanzaba en 2-3 minutos. Las regiones peri-infarto presentaban una cinética de lavado más lenta que el miocardio sano, pero más rápida que el tejido necrótico. La cinética del contraste en el core de la zona necrosada estaba tan enlentecida que la intensidad de señal no alcanzaba el equilibrio hasta 30 minutos tras la administración de contraste¹⁰⁶ (**Figura 70**).

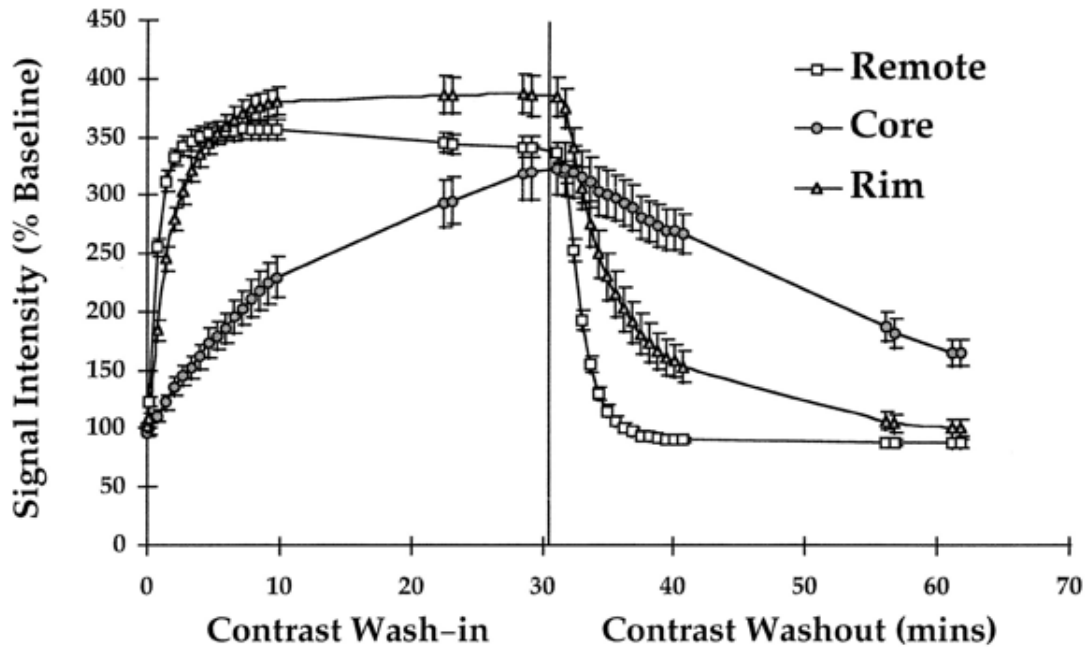


Figura 70: Curvas normalizadas de la intensidad de señal en el tiempo en diferentes zonas miocárdicas: core necrótico, zona peri-infarto y miocardio remoto. Se puede observar como el tejido necrótico presenta un lavado de entrada y de salida más enlentecido que el miocardio normal. Además, la zona peri-infarto presentaría un lavado intermedio entre el miocardio normal y el necrótico.

Klein et al demostraron que es el incremento del volumen de distribución el principal mecanismo del aumento de la intensidad de señal en el miocárdico necrótico ya que el coeficiente de partición (λ), está elevado en comparación con el miocardio remoto. Además una alteración en el lavado (de entrada y salida) del contraste contribuye a la elevada concentración de contraste tal y como se demuestra en la pendiente elevada del coeficiente de partición λ en la zona de realce a diferencia del miocardio remoto¹¹⁸ (**Figura 71**).

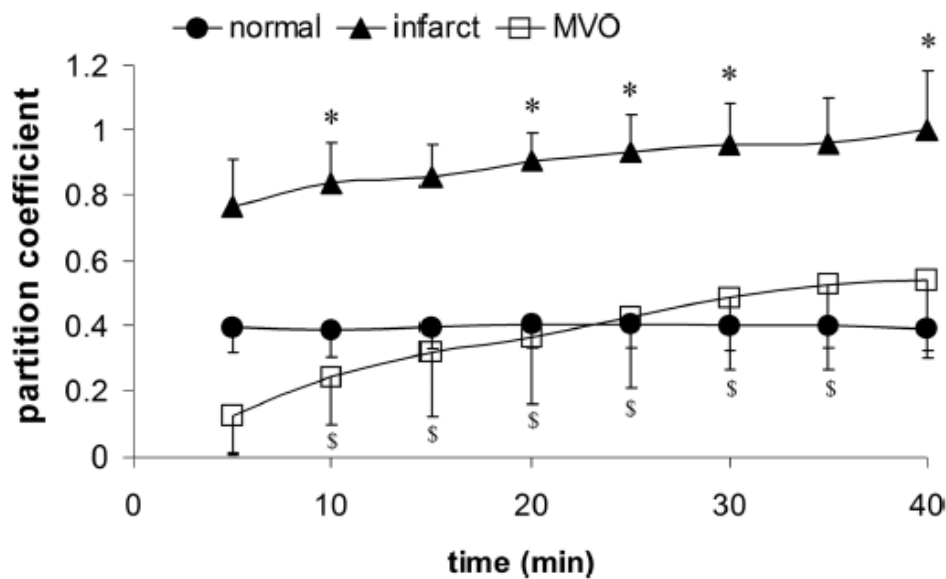


Figura 71: Comportamiento del coeficiente de partición en el tiempo tras administración de contraste y en miocardio remoto, miocardio necrosado y con obstrucción microvascular. Como se puede observar el miocardio sano presenta un equilibrio del coeficiente de partición por lo que su valor no varía en el tiempo. Imagen adaptada de Klein et al¹¹⁸.

El coeficiente de partición es una medida de volumen de distribución que se calcula atendiendo a la siguiente fórmula:

$$\lambda = \frac{\Delta R1_{\text{myocardium}}}{\Delta R1_{\text{blood}}} = \frac{(1/T1_{\text{postcontrast}} - 1/T1_{\text{precontrast}})_{\text{myocardium}}}{(1/T1_{\text{postcontrast}} - 1/T1_{\text{precontrast}})_{\text{blood}}}$$

Como el GD es un contraste de difusión libre, tras su administración el lavado de entrada y salida del contraste es similar en cavidad y tejido miocárdico sano por lo que el coeficiente permanece en equilibrio y sin variar. Sin embargo, cuando existe miocardio necrótico, existe un aumento del volumen de distribución del GD, se produce un incremento progresivo del volumen de distribución del GD en la zona necrótica mientras que se va produciendo una disminución progresiva del volumen de distribución del GD en la cavidad lo que produce un aumento de λ . Por el contrario, si existe una región de OMV existe una disminución del λ por disminución del volumen de distribución en el tejido con OMV a diferencia de la cavidad¹¹⁸.

Tras la administración de GD cabe destacar que existe un acortamiento del T1 en aquellas zonas donde hay captación de contraste (cavidad, miocardio sano o miocardio necrótico) con un alargamiento progresivo a medida que hay un lavado de salida del contraste. Sin embargo las zonas de OMV presentan un T1 más largo debido a la ausencia de captación de contraste en fases iniciales, pero con un acortamiento progresivo a medida que dicha zona va acumulando contraste (Figura 72).

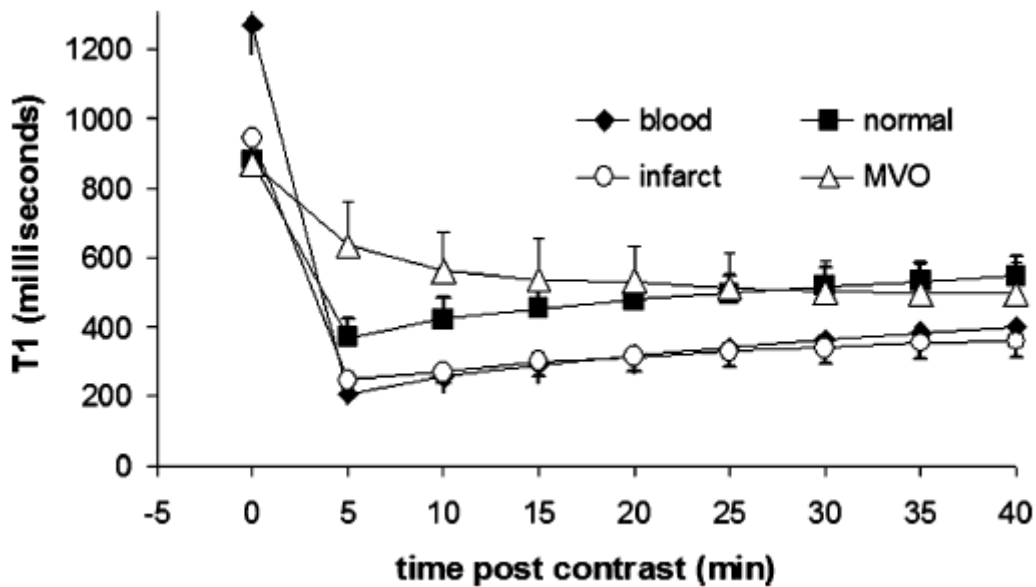


Figura 72: Distribución del comportamiento del T1 en diferentes tejidos antes y después de la administración de contraste. Imagen adaptada de Klein et al¹¹⁸.

El hecho que el GD se acumula en la zona peri-infarto puede explicar los cambios dinámicos del tamaño del infarto observados en nuestro estudio. Esta hipótesis viene sustentada por el hecho de que los cambios dinámicos observados en nuestro estudio se producen exclusivamente en la fase aguda del IAM y no en la fase crónica en donde el edema y la necrosis de los miocitos son sustituidos por una densa matriz de colágeno⁷³.

Además, en nuestro estudio hemos demostrado que la reducción del tamaño de la necrosis se produce a expensas de un descenso en la transmuralidad de la necrosis y no por una reducción en su extensión lateral. De acuerdo con la teoría

de Reimer y Jennings, tras una oclusión coronaria, se produce una necrosis miocárdica que ocupa toda la superficie endocárdica del área en riesgo y posteriormente la necrosis se extiende como una ola hacia el subepicardio⁴¹. Dichos hallazgos fueron confirmados por Solares et al que mostraron que tras la ligadura de una arteria coronaria, la necrosis miocárdica se extendía por todo el subepicardio y los bordes laterales del área en riesgo⁶⁸.

Aunque nuestro estudio y otros ^{26, 104, 119} coinciden en la idea que el realce tardío puede ocurrir tanto en el core del tejido necrótico como en la zona periinfarto del área en riesgo, otros estudios experimentales han demostrado que el realce tardío sólo ocurre en la necrosis miocárdica irreversible⁷³.

Una revisión exhaustiva de dichos estudios revela diferencias metodológicas y técnicas importantes que deben ser tenidas en consideración:

- 1) Diferentes estudios han utilizado diferentes secuencias de viabilidad para determinar la zona de realce tardío.
- 2) El tiempo tras la administración de contraste y la adquisición de las imágenes de realce tardío puede variar entre 5 y 30 minutos.
- 3) Pueden existir diferencias entre las diferentes especies de animales y los humanos.

Ibrahim et al demostraron que el tamaño real de la necrosis miocárdica en humanos y determinada mediante CRM y comparada con SPECT sobreestimaba el tamaño de la necrosis miocárdica y que el tiempo estimado para una buena correlación entre el tamaño del realce tardío con la necrosis miocárdica establecida por SPECT estaba a los 28 min ¹¹⁹ (**Figura 73**).

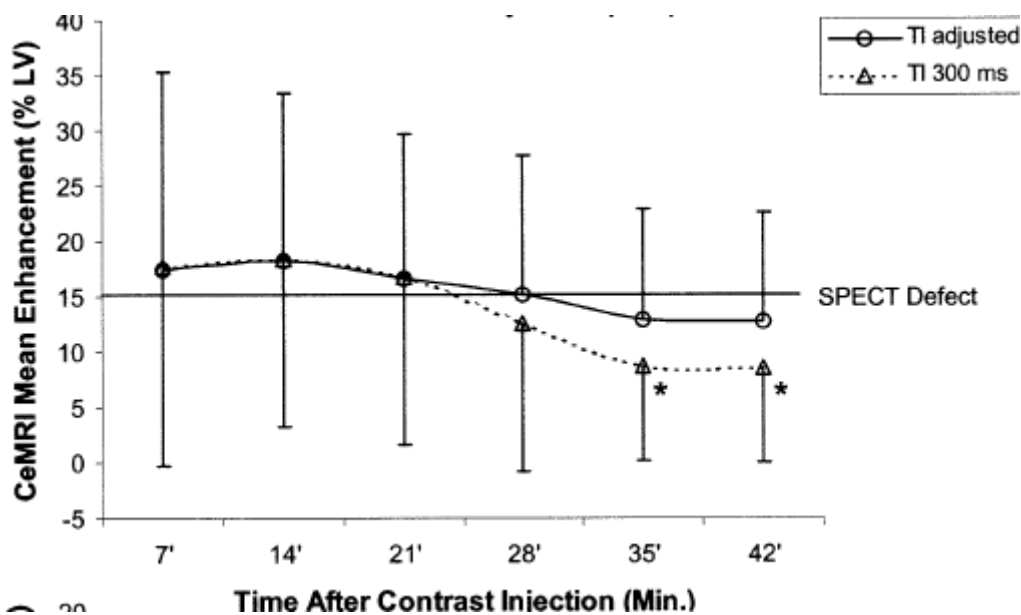


Figura 73: Variaciones del tamaño de la necrosis en el tiempo tras administración de contraste. A destacar que la mejor correlación entre CRM y SPECT se obtiene 28 minutos tras la administración de contraste. Imagen adaptada de Ibrahim et al¹¹⁹.

Dichos hallazgos son congruentes con nuestros resultados, sin embargo, existen ciertas limitaciones en dicho estudio ya que incluyeron un número reducido de pacientes, sólo se utilizaron secuencias trueFISP, el ápex del ventrículo izquierdo no fue incluido en el análisis y el estudio del ventrículo izquierdo se realizó manteniendo el tiempo de inversión fijo. Con el fin de resolver dichas limitaciones, nosotros incluimos un mayor número de pacientes para el análisis (60 versus 33), incluimos más intervalos temporales tras la inyección del contraste, comparamos secuencias trueFISP con turboFLASH, todos los ejes cortos fueron incluidos en el análisis y además los hallazgos en fase aguda fueron comparados con la fase crónica.

2. Obstrucción microvascular.

La presencia de OMV se ha documentado en un 28-58% de los pacientes tras un SCACEST⁹⁶. En nuestra serie, observamos que 58% de los pacientes presentaban OMV precoz (2 primeros minutos tras la administración de contraste) y 30% OMV tardía/persistente. Dicha prevalencia, por tanto, es similar a la descrita en series publicadas.

Centrándonos en la dinámica del GD en los segmentos con OMV, Klein et al, encontraron que patrón de lavado de entrada y de salida estaba marcadamente reducido en áreas con marcado volumen de OMV en imágenes adquiridas 18 minutos post-contraste ¹¹⁸. Similares resultados han sido documentados en nuestra serie de pacientes en donde observamos que en aquellos pacientes con presencia de OMV tardía/persistente los cambios dinámicos de la cinética del GD estaban retrasados en comparación con los pacientes con áreas más pequeñas de OMV.

Además, también hemos demostrado que existe una reducción progresiva en el volumen y en la presencia de OMV tras la administración de contraste. Dicho hallazgo es de gran relevancia ya que dicha disminución en el volumen de OMV podría falsear los resultados de estudios de reperfusión coronaria que tengan como end-point la reducción del tamaño de la OMV o dicho parámetro como end-point con fines pronósticos. Dicho hallazgo podría explicar la variabilidad en los resultados de diferentes estudios que valoran las variables pronósticas predictoras de eventos adversos en pacientes post-IAM.

La cuantificación precisa del volumen de OMV resulta relevante teniendo en cuenta que diversos estudios han demostrado la importancia de dicha variable como predictor pronóstico. Aunque la OMV puede ser determinada tanto precoz como tardíamente tras la administración de GD, existe una evidencia creciente que la presencia de OMV persistente constituye un marcador pronóstico más potente que su cuantificación precoz^{97, 101}.

3. Secuencias utilizadas para el estudio del realce tardío y aspectos técnicos.

Tras la publicación por parte de Simonetti et al de una secuencia mejorada para la visualización de la necrosis miocárdica³⁸, la secuencia segmentada de inversión recuperación turboFLASH ha sido considerada como la técnica patrón oro para el estudio de la masa necrótica y determinar la presencia de miocardio viable. Posteriormente, Huber et al³⁹ descubrieron una nueva técnica y rápida de adquisición multicorte: las secuencias single-shot trueFISP con una excelente correlación con las imágenes obtenidas mediante secuencias turboFLASH con el fin de determinar el tamaño de la necrosis miocárdica. Esta secuencia permite la adquisición de todo el volumen del ventrículo izquierdo en una única apnea, por lo que su ventaja principal es que permite acortar el tiempo de duración del estudio de CRM y que puede usarse en pacientes menos colaboradores.

Sin embargo, las secuencias trueFISP presentan una potenciación mixta en T1 y T2³⁹. Por lo que área necrosada podría haber sido sobreestimada en pacientes con una necrosis aguda por la presencia de edema (y la potenciación en T2 de dichas secuencias) y por consiguiente justificar la presencia de cambios dinámicos del volumen de RT en los pacientes en fase aguda. No obstante, esta hipótesis no puede ser justificada por diversos motivos:

- 1) Los parámetros físicos usados en las secuencias trueFISP potencian de forma más marcada la señal T1 que la señal T2 (el uso de un pulso de inversión, un tiempo de repetición y de eco cortos y un ángulo de flip de 50°).
- 2) En nuestro estudio, el área de necrosis miocárdica determinada mediante secuencias trueFISP no estaba sobreestimada al compararla con la obtenida mediante secuencias turboFLASH en la misma posición de corte.

Otro de los aspectos importantes a la hora de obtener las imágenes de realce tardío es la optimización del tiempo de inversión. Ibrahim et al¹¹⁹ documentó que el tiempo de inversión varía en el tiempo tras la administración de contraste y que con una optimización óptima del mismo el tamaño de la necrosis miocárdica establecido por SPECT y por CRM coincidían 28 minutos post-contraste. Nuestro estudio también ha demostrado que el tiempo de inversión varía a lo largo del tiempo tras la inyección del contraste, sin embargo, ha demostrado que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los tiempos de inversión utilizados en la CRM aguda y la subaguda. Es por ello, que las variaciones del tiempo de inversión en diferentes estudios tampoco han podido condicionar diferentes tamaños de la necrosis miocárdica.

Otro aspecto técnico de interés a la hora de valorar el tamaño de la necrosis es valorar la evolución de la intensidad de señal en el tiempo post-contraste. Como todos los métodos de cuantificación se centran en la valoración de la intensidad de señal dicho análisis es extremadamente importante. Oshinski et al demostraron que la intensidad de señal se mantenía relativamente constante hasta el minuto 18 post-contraste y que disminuía lentamente 30 minutos post-inyección¹⁰⁴. En nuestro estudio hemos documentado hallazgos similares en el valor de la intensidad de señal en el miocardio necrosado tanto en fase aguda como en fase crónica. Éstos refuerzan nuevamente la base de que no han sido los cambios en la intensidad de señal entre fase aguda y fase crónica los que hayan podido influir en los cambios del tamaño de la necrosis. Además, hemos observado que no habían variaciones en la relación señal-ruido y contraste-ruido post-inyección ni tampoco en la fase aguda versus la fase crónica.

Por último, el tema más capital en la determinación del tamaño de la necrosis es la metodología utilizada para medir las secuencias de realce tardío. Kim et al validaron que el volumen de RT determinaba de forma exacta el área de miocardio irreversible cuando se utilizaba un umbral de 2 desviaciones estándar por encima de la intensidad de señal media del miocardio remoto⁷³. Desde

entonces, la cuantificación de la necrosis miocárdica ha sido determinada mediante la planimetría manual de la zona de máxima intensidad o mediante el uso de diferentes umbrales de desviación estándar sobre el miocardio normal^{23, 36, 38, 73, 90, 91, 104, 106, 112}. Sin embargo, algunos estudios han demostrado la presencia de errores en la determinación del tamaño de la necrosis debido al grosor de corte y la presencia del efecto de volumen parcial^{73, 106}.

Con el fin de evitar el umbral empírico del uso de desviaciones estándar y evitar también el efecto del volumen parcial, un nuevo método fue descrito para la cuantificación del tamaño de la necrosis. Este método se basa en determinar una zona de interés en el área de necrosis. Posteriormente, el software determina la intensidad máxima de señal en dicha región y considera como realce tardío todas aquellas intensidades de señal que presentan un valor superior al 50% de la intensidad máxima y se conoce como método del *ancho total a la mitad del máximo (full width at half maximum: FWHM)*⁹³. A parte de mejorar la arbitrariedad en la determinación de la intensidad de señal por el uso de desviaciones estándar también presentan la ventaja de reducir la variabilidad inter e intraobservador (**Figura 74**).

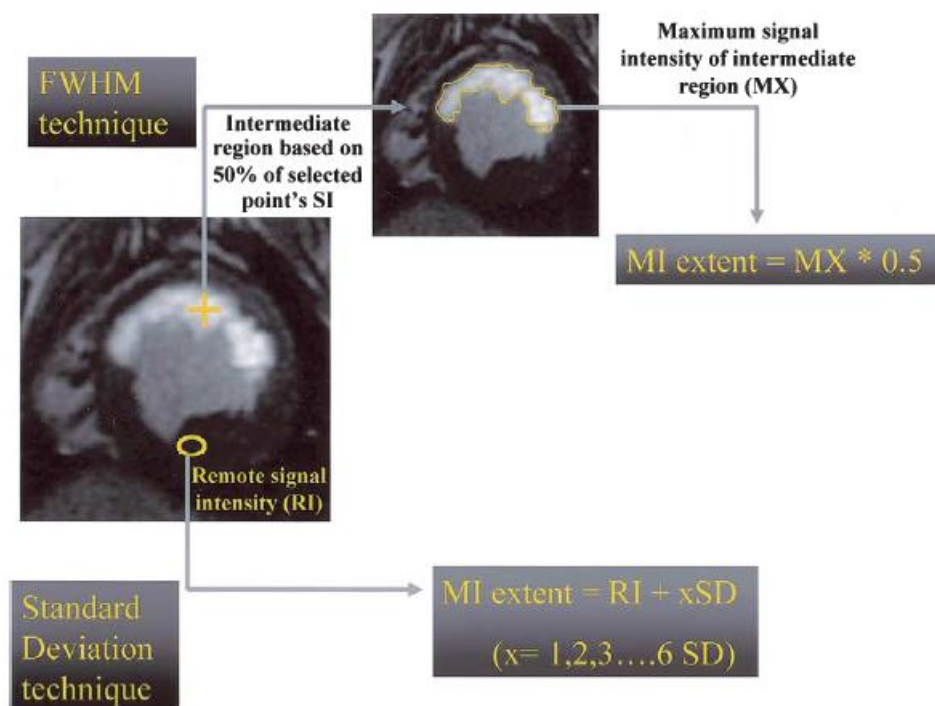


Figura 74: Imagen que ejemplifica los dos principales métodos de cuantificación del volumen de realce tardío. En la parte superior se muestra el método FWHM, en el que se marca un punto en la zona de interés, se determina la intensidad máxima de dicha región y se considera como realce toda aquella área con intensidad de señal superior al 50% de la intensidad máxima. En la parte inferior se ejemplifica el método de desviaciones estándar, en donde se traza una ROI en el miocardio remoto y se establece la intensidad media y las desviaciones estándar de dicha región. Posteriormente, se considera realce tardío aquella intensidad de señal que esté 2, 3, 4....desviaciones estándar de la media de la ROI. Imagen adaptada de Amado et al⁹³.

Dicho método fue descrito por primera vez en un estudio de Amado et al⁹³, en donde se compararon diferentes métodos de medida de la región de realce tardío (FWHM y desviaciones estándar) con las zonas de necrosis miocárdica determinadas por anatomía patológica. Como puede observarse en la **tabla 11**, la mejor correlación y la mejor diferencia de medias fue observada para el método FWHM en comparación con el uso de distintos umbrales de DE.

	FWHM	1 SD	2 SD	3 SD	4 SD	5 SD	6 SD	Visual
Pearson correlation (r^2)	0.94	0.85	0.79	0.71	0.56	0.42	0.35	0.69
Linear regression (p value)	<0.001*	<0.05*	<0.05*	<0.05*	NS	NS	NS	<0.05*
Bland-Altman plot (bias†)	4.1 ± 1.1%	22.8 ± 3.2%	11.8 ± 2.5%	6.0 ± 2.1%	6.6 ± 1.7%	8.1 ± 1.8%	8.7 ± 2.1%	8.6 ± 1.9%

*Compared with postmortem data. †Bias expressed as percentage of left ventricle (mean ± SD).
FWHM = full-width at half-maximum; NS = not significant; SD = standard deviation.

Tabla 11: Valores de correlación y significación estadística entre diferentes métodos de cuantificación de la masa de realce tardío en comparación con la masa estimada por anatomía patológica. Tabla adaptada de Amado et al⁹³.

El uso del método FWHM permite reducir la variabilidad inter e intraobservador, sin embargo, también presenta diversas limitaciones debido al uso de umbrales empíricos, la presencia de píxeles de intensidad variable en la zona de la necrosis y diferencias de intensidad de señal en función de la proximidad del miocardio necrosado a la antena de recepción. Por dicho motivo, Hsu et al desarrollaron un nuevo algoritmo computacional basado en un *análisis automatizado de las características del miocardio y con un umbral combinado de intensidades (FACT: automated feature analysis and combined thresholding)*¹²⁰. Este método consiste en que tras la delineación de los bordes endocárdicos y epicárdicos del miocardio, el software establece un mapeo de intensidades de señal estableciendo como necrosis miocárdica aquéllas de alta intensidad y con píxeles contiguos (los píxeles con intensidad alta rodeados de píxeles de intensidad normal se consideran como artefactos) (**Figura 75**).

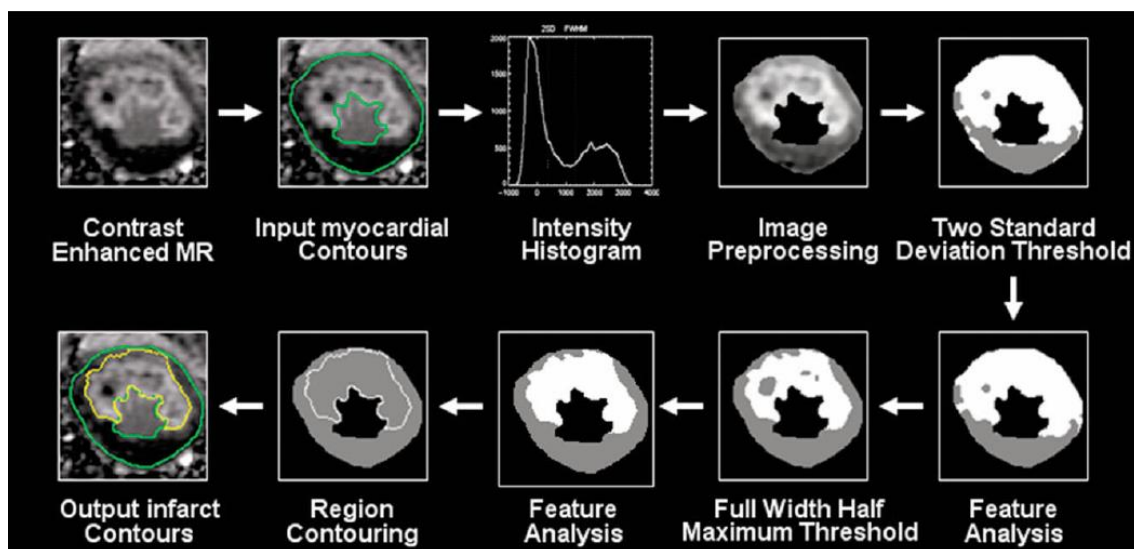


Figura 75: Método FACT para el cálculo de la necrosis miocárdica. Tras delinear el borde endocárdico y epicárdico, se realiza un histograma de intensidades seleccionándose como necrosis aquéllos píxeles de alta intensidad rodeados por píxeles de intensidad elevada. Figura adaptada de Hsu et al¹²⁰.

Dicho método fue validado, también, con anatomía patológica en modelo canino, mostrando una excelente correlación entre el volumen de necrosis obtenido mediante el algoritmo FACT y la histología tanto in vivo como ex vivo (**Figura 76**).

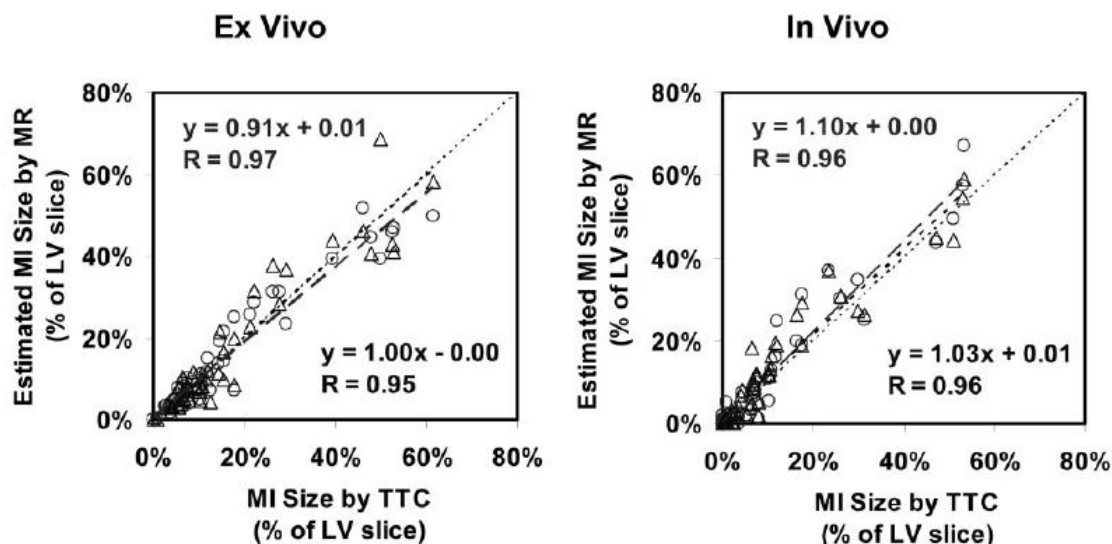


Figura 76: Correlación entre el volumen de necrosis estimada mediante el algoritmo FACT y la anatomía patológica tanto in vivo como ex vivo. Imagen adaptada de Hsu et al¹²⁰.

Otra de las diferencias entre el método FWHM y FACT es que el último incluye la zona de obstrucción microvascular sumada a la necrosis.

Un estudio reciente que compara diferentes métodos para la cuantificación de la necrosis miocárdica (planimetría manual, uso de 2 DE, 3DE, 4DE, 5DE, 6DE y el FWHM) en diferentes patologías (miocardiopatía hipertrófica, necrosis aguda y necrosis crónica) ha demostrado que el FWHM es el método que presenta una menor variabilidad inter e intraobservador¹²¹. Sin embargo, aunque se han propuesto múltiples métodos automáticos para la cuantificación de la masa necrótica, no existe consenso sobre cuál es el método más preciso para la cuantificación de la necrosis. Si bien los métodos más usados son el FWHM y el uso de 5 ó 6 desviaciones estándar, algunos autores sugieren el aporte/contribución del usuario/medidor para una mayor precisión¹²².

En nuestro estudio, nosotros aplicamos la metodología desarrollada en nuestra institución de aplicar el método de 2 desviaciones estándar para la medida del tamaño del infarto tanto en fase aguda como en fase crónica. Si bien, el uso de dicho umbral puede sobreestimar la masa necrótica real, la misma metodología fue usada en fase aguda y en fase crónica sin observar cambios dinámicos en la fase

crónica. Además, nosotros analizamos el efecto de usar diferentes desviaciones estándar en la medida de la necrosis tanto en fase aguda como crónica. Al aumentar el umbral de cuantificación, y por tanto, cambiar el método de medida se observó una disminución progresiva del tamaño de la necrosis pero en la misma proporción en fase aguda como en fase crónica. Dicho hallazgo refuerza nuestros resultados de que los cambios dinámicos en fase aguda son independientes del método de medida usado para su determinación (**Figura 63**).

Un estudio reciente de Hammer-Hansen et al¹²³ mediante el empleo de secuencias de realce tardío y secuencias de mapeo T1 ha documentado hallazgos similares a los nuestros. Para el estudio de la señal T1 se utilizaron secuencias MOLLI a diferentes intervalos temporales y para el estudio del realce tardío se utilizaron secuencias de realce tardío PSIR (phase sensitive inversion-recovery segmented turbo fast low-angle shot sequence). La medida de la necrosis miocárdica se realizó mediante el método FACT. Los autores han demostrado que existen cambios dinámicos en el tamaño de la necrosis miocárdica en el tiempo con una mayor masa de necrosis a los 5 minutos en comparación con 20 minutos post-contraste (**Figura 77**). Además, también han observado diferencias en el valor del T1 post-contraste (que refleja cambios en la cinética de contraste) entre la zona de la necrosis, el miocardio salvado y el miocardio remoto. La única diferencia entre dicho trabajo y nuestras observaciones radica en el hecho que la autora de dicho trabajo no encuentra diferencias estadísticamente significativas en el tamaño de la necrosis entre los 5 y los 20 minutos en infartos transmurales. Dichas diferencias podrían deberse a que sólo se estudian los pacientes hasta el minuto 20 y nosotros ampliamos el estudio 5 minutos más y también por un mayor número de pacientes (37 vs 60).

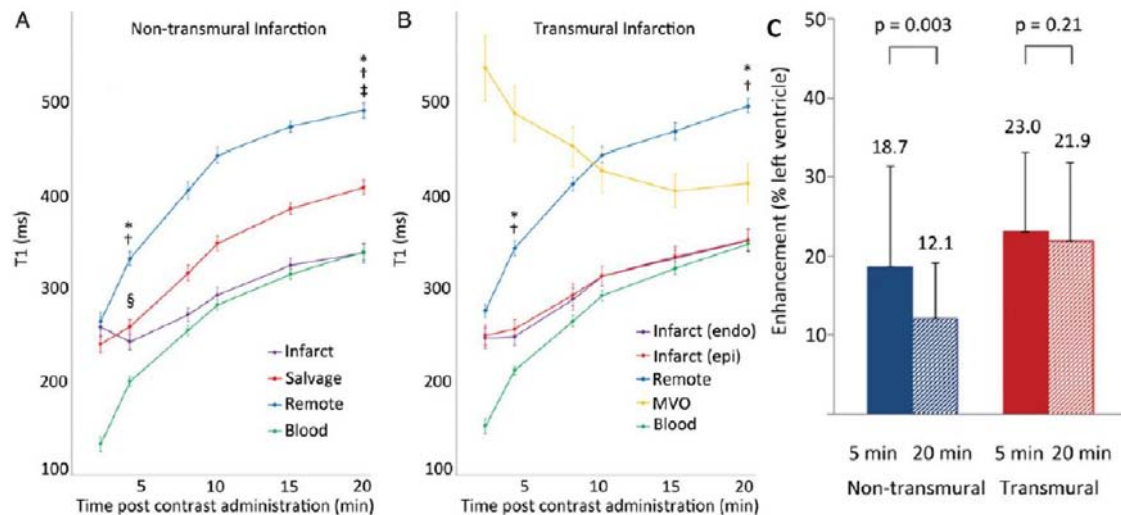


Figura 77: Cambios dinámicos de la señal T1 mediante secuencias de mapeo T1 entre la cavidad miocárdica, la zona de necrosis, obstrucción microvascular, zona peri-infarto (salvage) y miocardio remoto tanto en infartos no transmurales (A) como transmurales (B). La figura C muestra la presencia de cambios en el tamaño de la masa necrótica entre los minutos 5 y 20 de forma estadísticamente significativa en infartos no transmurales y no significativa en transmurales. Imagen adaptada de Hammer-Hansen et al¹²³.

4. Cambios dinámicos del tamaño de la necrosis y función ventricular.

Estudios clásicos han demostrado que la transmuralidad del infarto determinado mediante CRM es capaz de predecir la mejoría en la función contráctil tanto en tanto en fase aguda como en fase crónica^{90, 91}. Sin embargo, posteriormente, diversos estudios han sido publicados con resultados discordantes. Mediante el uso de secuencias tagging tanto basalmente como tras administración de dobutamina a dosis bajas, Kramer y cols²⁵ concluyeron que la transmuralidad del realce tardío sobreestimaba la necrosis miocárdica irreversible en la fase aguda del IAM. Dicha conclusión fue establecida ya que un 21% de los segmentos con infarto transmural mejoraban con dosis bajas de dobutamina y en el seguimiento. Además, Beek et al¹²⁴ reportaron que un 25% de los segmentos con un realce tardío transmural tras un IAM pueden mejorar potencialmente su función en 13 semanas de seguimiento. Resultados similares, fueron observados por Dall'Armellina et al²³, que reportó que el realce tardío detectado en fase aguda no necesariamente se corresponde con un daño miocárdico irreversible y ello podría infraestimar de forma importante la masa de miocardio salvado. En todos estos

estudios, el realce tardío fue medido entre 5-10 minutos tras la administración de contraste.

Aunque nuestro estudio y otros ^{26, 104, 119} soportan la hipótesis de que el realce tardío puede representar también daño miocárdico-reversible en la fase aguda de un IAM, estudios en modelo animal han demostrado que el RT sólo se produce en zonas con daño miocárdico irreversible ⁷³. Si analizamos con detenimiento dichos estudios podemos observar diversas diferencias metodológicas:

- 1) Diversas secuencias para la determinación del tamaño de la necrosis han sido utilizadas.
- 2) El tiempo tras la administración de contraste y la adquisición de las imágenes puede variar de 5-30 minutos.
- 3) Diferentes protocolos han sido usados. En los modelos animales se usó una resolución espacial de (0.5 x 0.5 x 0.5 mm) y estudios ex vivo. Los estudios in-vivo generalmente utilizan vóxels que son 100 veces más grandes y presentan un discreto movimiento por el movimiento cardiaco. Esto condiciona un mayor volumen parcial creando vóxels con una intensidad de señal intermedia (gris) que contiene una mezcla de miocitos viables y no viables.
- 4) Diferentes métodos de medida del RT han sido empleados.
- 5) Pueden existir diferencias entre distintas especies animales y/o entre el modelo animal y el modelo humano.

En este sentido, Oshinski et al demostraron que el verdadero tamaño de la necrosis, determinado por anatomía patológica, podía ser sobreestimado entre un 20-40% inmediatamente tras la administración de contraste y que el tiempo en el que había una mejor correlación entre el RT y la verdadera masa necrótica era a los 21 ± 4 minutos ¹⁰⁴.

En cambio, cuando el volumen de RT se estima tardíamente, se observa una menor recuperación funcional y una mayor tasa de remodelado en los pacientes con infartos transmurales. En este sentido, Ingkanisorn et al, documentaron que cuando el RT era determinado 20 minutos tras la administración de contraste, la transmuralidad de la necrosis se correlacionaba de forma inversamente proporcional con el engrosamiento de la pared miocárdica y la fracción de eyección tanto en la fase aguda de la necrosis como en el seguimiento¹¹⁰. Dichos resultados son concordantes con nuestros hallazgos ya que cuando la transmuralidad de la necrosis se establece a los 25 minutos no se observa una mejoría estadísticamente significativa del score de contractilidad segmentaria en el seguimiento. Y además, se observa un mayor incremento del remodelado ventricular izquierdo en comparación a si la estimación de la transmuralidad se realiza 10 minutos tras la inyección de contraste.

5. Cambios del tamaño de la necrosis y remodelado ventricular izquierdo.

Nuestro estudio ha demostrado que no sólo ocurren cambios dinámicos en la masa necrótica en la fase aguda del IAM y tras la administración de contraste sino que la masa necrótica puede cambiar a lo largo del primer año post-IAM. De este modo:

- 1) El porcentaje de reducción del tamaño del infarto es independiente del tamaño inicial de la necrosis.
- 2) La reabsorción de la necrosis se produce rápidamente en los primeros meses post-IAM y de forma más gradual posteriormente y durante el primer año.

Diversos estudios han demostrado que el tamaño de la necrosis y la presencia de OMV constituyen los principales determinantes de remodelado ventricular izquierdo en el seguimiento de pacientes post-IAM^{95, 96, 100, 103}. Además, también se ha descrito que la presencia de remodelado ventricular izquierdo está asociada a una mayor tasa de eventos adversos en el seguimiento¹²⁵. Es por este motivo, que la mayoría de las terapias de reperfusión van encaminadas a disminuir el tamaño de la necrosis con el fin de evitar el remodelado ventricular izquierdo y disminuir la tasa de MACE en el seguimiento. En este sentido, diversos estudios han valorado la relevancia de una revascularización precoz o el tratamiento coadyuvante a la ACTP primaria con el fin de disminuir el tamaño de la necrosis con resultados diferentes^{20, 126-130}. En nuestro centro está en curso la realización de un nuevo estudio multicéntrico que valora la repercusión del preconditionamiento en la reducción del tamaño de la necrosis (estudio COMBAT).

Tras la fase aguda de un IAM, Fieno et al¹⁰⁹ demostraron la evolución del proceso de cicatrización de la necrosis miocárdica en infartos reperfundidos y no reperfundidos en modelo canino. Observaron que tras la fase aguda se producía una reducción de la masa necrótica de $11 \pm 8\%$, $33 \pm 2\%$ y $46 \pm 3\%$ al mes del IAM, respectivamente, para arterias ocluidas durante 45 min, 90 min o de forma permanente. A los 2 meses, la masa necrótica seguía decreciendo un $10 \pm 6\%$, $32 \pm 2\%$ y $22 \pm 3\%$ respectivamente, respecto a la fase aguda. Resultados similares han sido documentados en humanos. En este sentido, Ingkanisorn et al demostraron que el tamaño de la necrosis miocárdica se reducía de forma significativa en 20 pacientes de $16 \pm 12\%$ a $11 \pm 9\%$ de la masa miocárdica (reducción del 31%) en un plazo de 5 meses tras un IAM¹¹⁰. En otro estudio, Lund et al¹³¹ demostraron que existe una reducción del tamaño de la necrosis de $19 \pm 10\%$ a $14 \pm 8\%$ de la masa miocárdica (reducción del 26%) en los primeros 8 meses post-IAM. Nuestro estudio, muestra resultados similares al documentar una

reducción de la masa necrótica de $21 \pm 13\%$ a $16 \pm 11\%$ de la masa miocárdica (reducción del 24%) en un periodo de 4 meses.

En nuestro estudio además hemos observado que si bien la necrosis absoluta se reabsorbe en mayor medida cuanto mayor es su tamaño, el porcentaje relativo de reabsorción es independiente del tamaño de la necrosis inicial. Nijveldt et al¹³² demostró que la reducción del tamaño de la necrosis era mayor en aquellos pacientes con evidencia de OMV. Sin embargo, nuestros resultados han demostrado que la OMV va asociada a infartos de mayor tamaño pero que no constituye un factor independiente de reducción de la masa necrótica.

Una de las principales causas que podrían justificar la reducción del tamaño de la necrosis desde la fase aguda a la crónica-precoz podría deberse a la presencia de edema y efecto de volumen parcial presente en la fase aguda y que podrían sobreestimar la masa de necrosis miocárdica en la fase aguda. Esta hipótesis vendría apoyada por nuestros resultados que demuestran que existen cambios dinámicos en la dinámica del GD en la fase aguda del IAM entre la inyección de contraste y la adquisición de las secuencias de RT. Esta afirmación estaría apoyada por estudios experimentales de Aletras et al⁵⁴ en modelo canino en donde observaron que las secuencias potenciadas en T2 se correspondían con el área en riesgo estimada por microesferas y que la necrosis miocárdica era significativamente menor que el área en riesgo. Además, demostró que segmentos disfuncionantes en la fase aguda, podían recuperar su función a los dos meses (**Figura 78**).

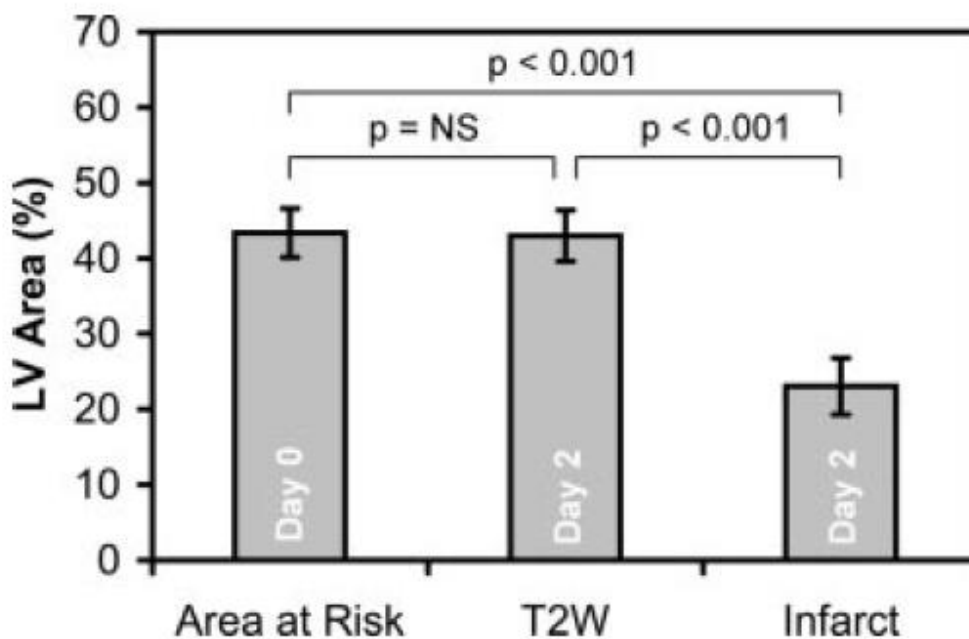


Figura 78: Diagramas de barras que muestran que las secuencias potenciadas en T2 en fase aguda se corresponden con el área en riesgo determinada por microesferas. Y que dicha área es menor que el área infartada. Imagen adaptada de Aletras et al⁵⁴.

Sin embargo, a pesar de que existe una sobreestimación de la masa de necrosis en fase aguda (y que dicha sobreestimación disminuye si aumentamos el tiempo entre la administración de contraste y la adquisición de secuencias de RT), nuestra hipótesis se centra que también existe una disminución de la masa necrótica real fruto del proceso de cicatrización del infarto. Dicha hipótesis viene documentada en que en nuestro estudio no se aprecian cambios dinámicos de la masa necrótica en la fase crónica-precoc tras la administración de contraste, sin embargo, se observa una reducción del tamaño de la necrosis entre la fase crónica-precoc y tardía. Además, el estudio de Dall'Armellina et al demuestra que la presencia de edema es muy improbable que esté presente a los 6 meses tras un IAM²³, con un descenso de la intensidad de señal a partir de las 2 semanas del evento agudo.

La rápida reducción de la masa necrótica durante los primeros meses tras un IAM presenta importantes implicaciones debido a que la medida del tamaño de la necrosis es determinante para predecir eventos mayores en el seguimiento

(MACE). Es probable, aunque no está totalmente demostrado, que el tamaño de la necrosis se reduzca día a día o semana a semana tras un evento agudo, y que por tanto, se requieren más estudios que establezcan el proceso de cicatrización tras un IAM. En este sentido, Ibrahim et al, establecieron que la masa necrótica a los 7 días post-infarto no difería de forma estadísticamente significativa con la masa necrótica a los 180 días (**Figura 79**). Sin embargo, en dicho estudio los intervalos de confianza de la masa necrótica entre el día 7 y el día 35 fueron extremadamente amplios por lo que no permiten descartar cambios significativos de la masa necrótica entre dichos periodos temporales.

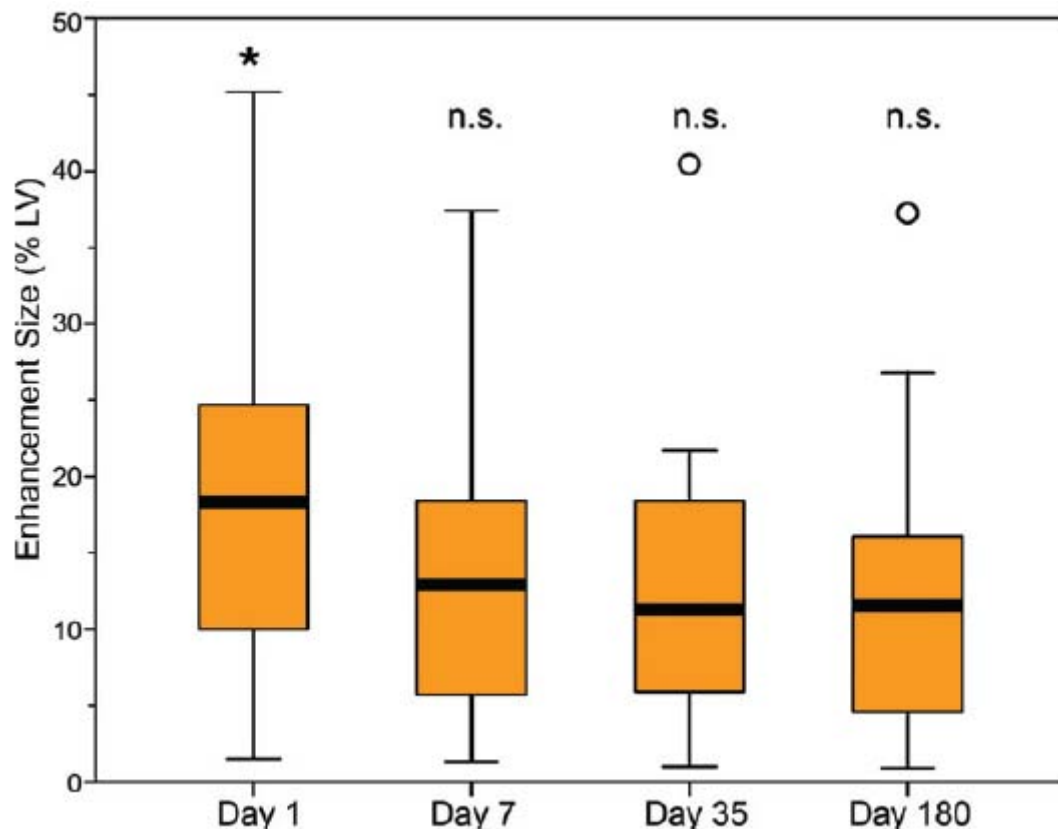


Figura 79: Cambios en el tamaño de la necrosis tras un IAM, desde fase aguda hasta 180 días post-IAM. Imagen adaptada de Ibrahim et al²⁴.

La determinación del tamaño real de la necrosis es un tema de gran relevancia ya que tiene implicaciones fisiopatológicas y pronósticas. Kwong et al¹³³ determinaron el impacto pronóstico de la presencia de realce tardío determinado mediante CRM en 195 pacientes evaluados por sospecha de

enfermedad coronaria pero sin historia previa de IAM. En dicho estudio 22% de los pacientes presentaron RT mediante CRM, la presencia y extensión del RT se asoció de forma significativa con la presencia de MACE incluida la mortalidad. Por cada 1% de incremento del tamaño de la necrosis, hubo un incremento del 10% en la mortalidad de los pacientes (Hazard Ratio: 1.10, [1.06 – 1.15], $p < 0.0001$). Roes et al¹³⁴ determinaron el valor pronóstico del tamaño de la necrosis en 231 pacientes con evidencia de RT mediante CRM. El tamaño de la necrosis miocárdica fue determinado mediante un score de necrosis semicuantitativo. Observaron que un incremento de 1 punto en el score de necrosis (equivalente a 1.5% del ventrículo izquierdo) se asociaba a un incremento 6 veces mayor en todas las causas de mortalidad (Hazard Ratio 6.2 [1.7-23], $p < 0.006$), incluso tras ajustar con 8 predictores clínicos como la edad, la FE y los volúmenes ventriculares.

Nuestro estudio también demuestra que el tamaño de la necrosis disminuye de forma significativa aunque de manera discreta (3%) entre la fase crónica-precoz y la fase crónica-tardía. Estos cambios del tamaño del infarto en los meses posteriores son debidos al proceso de cicatrización y remodelado que experimenta el ventrículo izquierdo en el tiempo. En la fase aguda de un infarto se produce necrosis, edema e inflamación en la zona del IAM que posteriormente serán sustituidos por fibroblastos y colágeno formando la escara cicatricial. Este proceso puede durar desde semanas hasta meses según las diferentes especies. El proceso de cicatrización junto con el aumento de la tensión parietal determina el fenómeno conocido como ***expansión del infarto*** sobre todo en infartos anteriores y en la región ántero-apical (más fina y con mayor curvatura) (**Figura 80**).

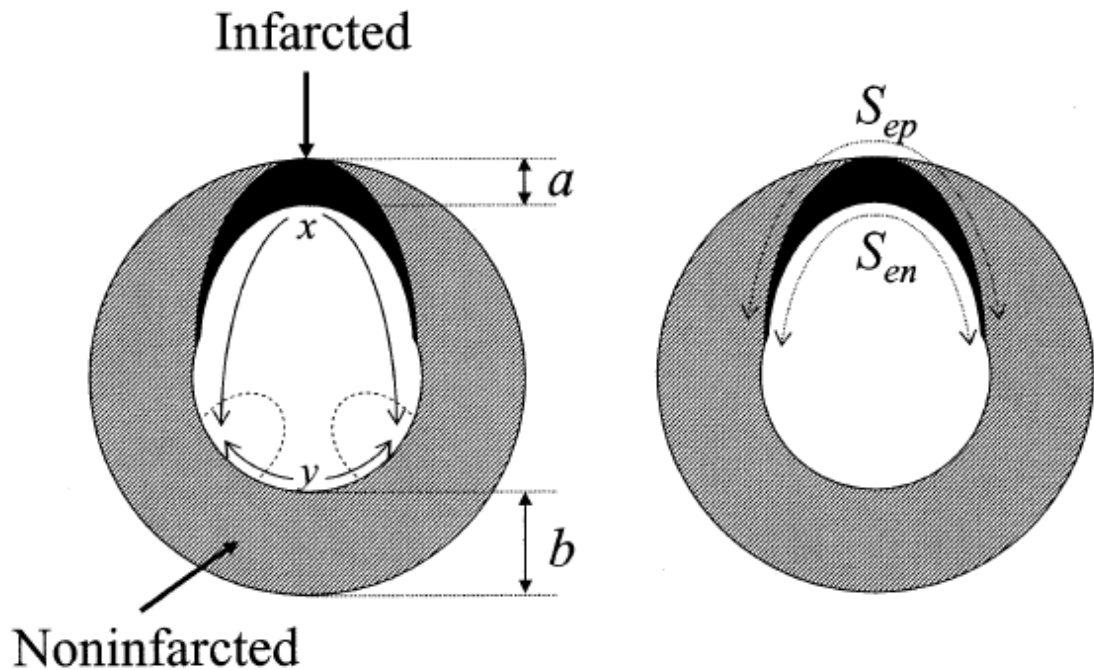


Figura 80: Imagen que muestra los parámetros que determinan los cambios circunferenciales en la zona del infarto en el tiempo. Índice de expansión: x/y (medido desde los puntos medios de los músculos papilares), razón de adelgazamiento de pared: a/b , longitud del infarto endocárdico (S_{en}), longitud del infarto epicárdico (S_{ep}) y valor medio del grosor radial del infarto: área infartada (área negra)/ S_{en} . Imagen adaptada de Fieno et al¹⁰⁹.

El proceso de remodelado conlleva la aparición de hipertrofia excéntrica por aumento de longitud de la zona no infartada o miocardio remoto (y , en la **figura 80**) produciendo un aumento de los volúmenes ventriculares que no puede ser atribuido al aumento de las presiones telediastólicas ya que se produce en el seguimiento cuando dichas presiones son más bajas que en fase aguda.

La implicación del miocardio remoto en el remodelado VI ha sido estudiada recientemente. Un estudio de Carrick et al¹³⁵ ha demostrado que la presencia de valores elevados del T1 nativo en el miocardio remoto (superiores al tercer tercil de su muestra estudiada: > 969 msec) medido 2 días tras un IAM se asociaban con un IAM de mayor tamaño, un mayor número de monocitos circulantes en fase aguda, un mayor incremento de volúmenes ventriculares, valores más elevados de NT-proBNP y una mayor tasa de eventos adversos en el seguimiento. Ello es debido a que el T1 nativo determinado en la fase aguda del IAM está en relación

con las características tisulares del miocardio remoto. Valores elevados se asocian a la presencia de edema e infiltración por células inflamatorias lo que determinaría un mayor remodelado en aquéllos pacientes con valores de T1 nativo más elevado^{136, 137}.

El incremento del volumen telediastólico es un mecanismo de compensación para mantener el gasto cardiaco. Sin embargo, si el tamaño de la necrosis es superior al 20% de la masa miocárdica dicho mecanismo compensatorio es insuficiente por lo que aparece una reducción del gasto cardiaco. La dilatación del VI y de acuerdo con la ley de Laplace se asocia a un incremento de la tensión de pared que perpetúa, a su vez, la dilatación ventricular izquierda. Es por ello que existe remodelado más allá del proceso de cicatrización en la fase aguda y crónica-precoz (**Figura 81**)^{138, 139}. Nuestro estudio va en sintonía con esta teoría ya que observamos una persistencia discreta (3%) de la disminución de la masa necrótica entre la fase crónica-precoz y la tardía (entre el 4º y el 14º mes post-IAM).

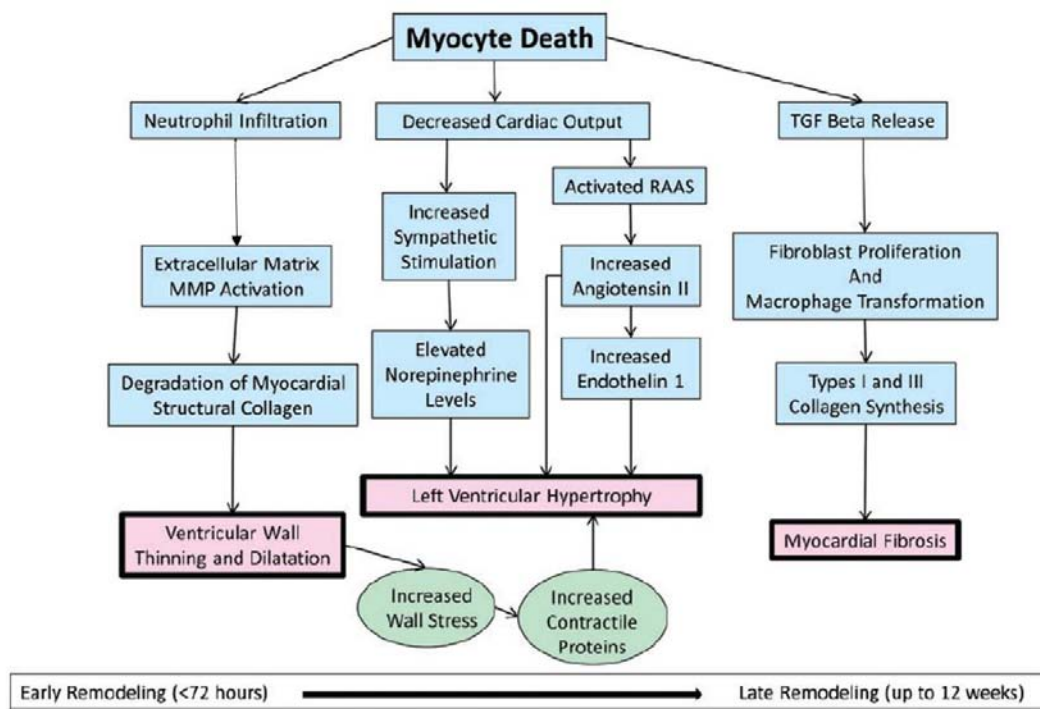


Figura 81: Representación esquemática del proceso de cicatrización y remodelado ventricular izquierdo tras un IAM. Imagen adaptada de Muhlestein et al.

LIMITACIONES

Nuestro protocolo incluye el estudio de la dinámica de contraste hasta los 25 minutos post-contraste. Dicho intervalo temporal fue determinado en base a estudios experimentales de Oshinski et al¹⁰⁴ que en estudios experimentales en modelo roedor demostraron que la mejor correlación entre las secuencias de realce tardío post-contraste y la necrosis miocárdica establecida mediante anatomía patológica ocurrían en el minuto 25. Por este motivo, la cinética del contraste pasados 25 minutos es desconocida en nuestro estudio. Sin embargo, dada la estabilidad de la masa necrótica entre los 20 y los 25 minutos post-contraste y la especificidad del índice de transmuralidad a los 25 minutos para predecir la recuperación funcional miocárdica en el seguimiento, no esperamos que ampliar en más minutos el estudio de nuestros pacientes hubiera producido cambios significativos en nuestros resultados.

Nuestros hallazgos sugieren que el volumen del realce tardío 3 minutos tras la administración de contraste se correspondería con el área en riesgo, y que, el volumen de realce tardío a los 25 minutos con la necrosis miocárdica real (realce de contraste tardío). Sin embargo, nosotros no incluimos secuencias potenciadas en T2 para comparar nuestros hallazgos (correlación entre el área en riesgo real definida por secuencias potenciadas en T2 y el volumen de RT precoz). No obstante, utilizando la misma muestra de pacientes, Ortiz-Perez et al demostró una buena correlación entre el ESA-I y el score angiográfico BARI para determinar el área en riesgo⁴⁷.

En nuestro estudio utilizamos el método de 2 desviaciones estándar para la cuantificación de la necrosis. Dicho método podría haber magnificado la zona de necrosis. Sin embargo, el mismo método fue utilizado para el análisis de la necrosis miocárdica en fase crónica sin documentar los cambios dinámicos observados en la fase aguda. Además, Hammer-Hansen et al han reportado hallazgos superponibles a los nuestros usando el método FACT para el análisis de la necrosis miocárdica y secuencias de mapeo T1¹²³.

Finalmente, aunque el número de pacientes incluidos en el estudio fue suficiente para la valoración temporal de la necrosis miocárdica ya que se analizaron 990 stacks de imágenes. El número de pacientes no es suficiente para determinar predictores potentes de remodelado ventricular izquierdo y de eventos cardiovasculares en el seguimiento. Dichos predictores serán valorados en trabajos futuros.

RESUMEN DE RESULTADOS

Basándonos en los objetivos planteados en la presente tesis doctoral y de acuerdo con nuestro análisis podemos afirmar el siguiente resumen de resultados:

- 1) Existe un cambio dinámico en el tamaño del realce tardío en la fase aguda de un infarto agudo de miocardio en pacientes reperfundidos percutáneamente y que no se observa en la fase crónica del mismo.
- 2) El tamaño del realce tardío es máximo 3 minutos post-contraste y presenta un descenso posterior. Este cambio se debe fundamentalmente a una reducción en la extensión transmural de la necrosis (en el área en riesgo) más que en los límites laterales de la necrosis.
- 3) La OMV es un fenómeno exclusivo de la fase aguda post-infarto y no se observa en ningún paciente a partir del tercer mes del evento agudo. Del mismo modo que ocurre con la necrosis miocárdica, se observa una reducción progresiva del tamaño de la OMV tras la administración de contraste.
- 4) Es importante esperar 25 minutos tras la administración de contraste para asegurar una determinación más exacta y real de la masa necrótica en la fase aguda del IAM y no en la fase crónica, con el fin de predecir de forma más precisa la recuperación de la función ventricular en el seguimiento.
- 5) La reducción de la necrosis miocárdica es un proceso continuo que se extiende más allá de la fase inicial. Los cambios absolutos de la masa necrótica más allá del 4º mes son discretos pero estadísticamente significativos y pueden tener relevancia clínica.

Todas las consideraciones previas presentan implicaciones que deben ser consideradas en futuros estudios científicos que consideren el tamaño de la necrosis y su transmuralidad como end-points finales o bien que consideren predecir la recuperación miocárdica global o segmentaria. Además, los algoritmos de decisión basados en el tamaño de la necrosis y las intervenciones encaminadas a disminuir la masa necrótica deben tener en cuenta el tiempo en el que se realiza la medida.

***LINEAS de INVESTIGACIÓN
FUTURAS***

La presente tesis doctoral ha dado lugar a diferentes líneas de investigación que estamos llevando en la Unidad de Imagen cardiaca del Hospital Vall Hebrón. Entre ellas destacan:

A) Limitación de la transmuralidad de la necrosis en fase aguda para predecir la recuperación funcional segmentaria en pacientes con STEMI.

Dicho estudio ya ha sido parcialmente presentado en diversos congresos internacionales y ha sido puntuado como una de las mejores presentaciones del Congreso EuroCMR en Viena 2014 (también presentado en Europeo y Euroecho 2014). Actualmente está en fase de redacción del manuscrito.

Debido a la sobreestimación de la necrosis en fase aguda cuando se determina 10 minutos post-contraste y también debido al proceso de fibrosis post-IAM, la transmuralidad determinada en fase aguda no es un buen predictor de recuperación funcional en el seguimiento (**Figura 82**).

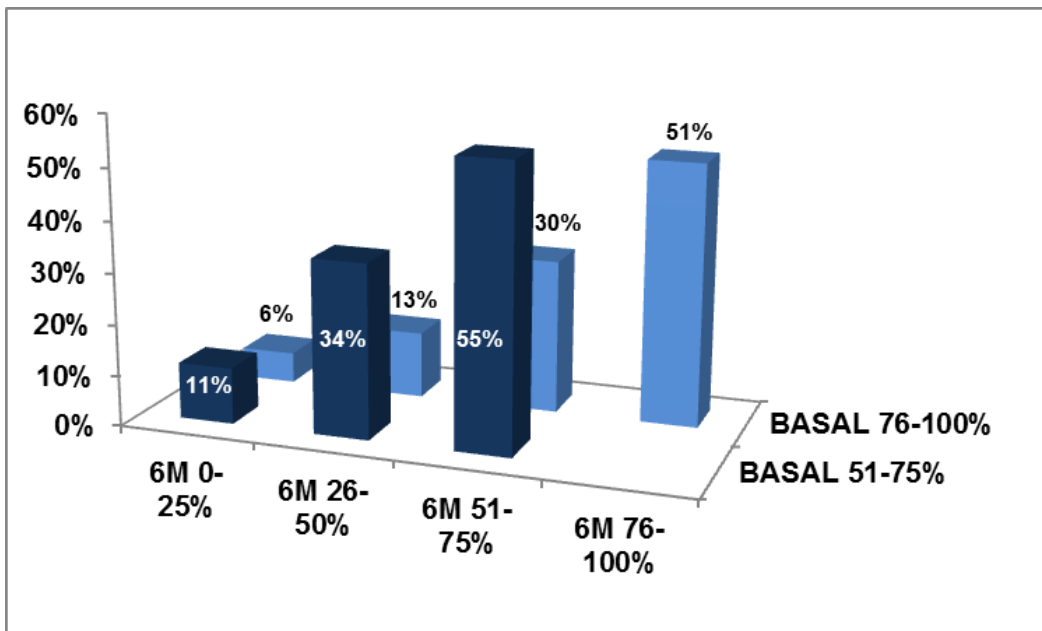


Figura 82: Cambio de la transmuralidad de la necrosis miocárdica en fase aguda para aquéllos segmentos con transmuralidad entre 51-75% y 76-100%. Se observa que casi un 50% de los segmentos disminuyen su grado de transmuralidad a los 6 meses. Imagen de Rodríguez-Palomares de datos no publicados.

En este sentido, el strain longitudinal basal y el strain post-sistólico a dosis bajas de dobutamina (establecido por eco) se consideran mejores predictores de recuperación funcional en el seguimiento (**Figura 83**).

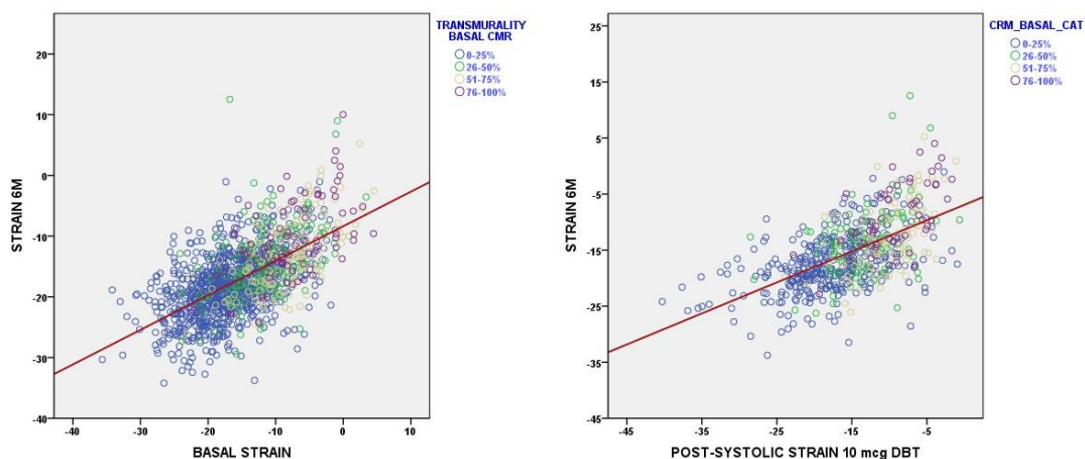


Figura 83: Correlación entre el strain basal en fase aguda con el strain segmentario a los 6 meses (figura izquierda) o del strain post-sistólico basal a 10 mcg/kg/min de dobutamina con el strain a 6 meses.

B) Predictores de remodelado ventricular izquierdo: Comparación de variables derivadas de CRM y de ecocardiografía basal y estrés.

Valoración del valor predictivo de diferentes variables de CRM, ecocardiografía basal y reserva contráctil a bajas dosis de dobutamina como predictores de remodelado ventricular izquierdo en el seguimiento.

En la **tabla 12** se observa que los pacientes con remodelado ventricular izquierdo presentan mayor miocardio necrosado, menor miocardio salvado y peores valores de strain basal y de strain post-sistólico a bajas dosis de dobutamina

	Basal EF (%)	IS (gr)	MVO (gr)	AAR (gr)	MSI (%)	Basal SS	DBT SS
No LVR (n=87)	51 ± 7	27 ± 12	2 ± 2	43 ± 15	18 ± 10	14 ± 3.2	15 ± 4.2
Adverse LVR (n=41)	45 ± 15	34 ± 18	4 ± 1.5	52 ± 12	15 ± 12	12 ± 3.2	14 ± 3.7
Reverse LVR (n=12)	47 ± 10	23 ± 13	0.9 ± 1.8	41 ± 18	25 ± 8	15 ± 3.2	16 ± 3.9

Tabla 12: Diferencias en las variables obtenidas de CRM, strain basal i strain a dosis bajas de dobutamina en pacientes que presentan remodelado ventricular izquierdo adverso en el seguimiento, remodelado reverso o bien ausencia de remodelado.

C) Valor de la diabetes mellitus como determinante de remodelado ventricular izquierdo.

Actualmente estamos completando la inclusión de pacientes y dicho tema será motivo de la tesis doctoral de la Dra. María Mutuberría.

En este estudio pretendemos valorar la influencia de la diabetes mellitus a la hora de determinar la presencia de remodelado ventricular izquierdo en pacientes con STEMI.

D) Determinar el valor de las secuencias de mapeo T1 para valorar los hallazgos de nuestro estudio tanto en fase aguda como en fase crónica.

Un estudio reciente mediante el empleo de secuencias de mapeo T1 ha demostrado que existen cambios en el tamaño de la necrosis en fase aguda y ha descrito diferentes patrones de comportamiento entre el miocardio necrosado, la zona periinfarto y el miocardio remoto¹²³. Sin embargo, quedaría aún por confirmar nuestros hallazgos en la fase crónica. Así como, establecer el periodo de tiempo en el cual desaparecen estos cambios dinámicos y se establece definitivamente la escara necrótica.

CONCLUSIONES

La principal conclusión de nuestro estudio se resume en el siguiente párrafo:

Tras un infarto agudo de miocardio existe un cambio dinámico del tamaño de la necrosis miocárdica determinado por CRM tras la administración de contraste que no se observa en la fase crónica. Por dicho motivo, se recomienda cuantificar la transmuralidad de la necrosis miocárdica a los 25 minutos post-contraste con el fin de predecir de forma más precisa el tamaño del infarto así como la recuperación de la función miocárdica en el seguimiento.

Además, el proceso de cicatrización de la necrosis miocárdica es un proceso continuo tras la revascularización coronaria con una mayor reducción de la masa necrótica en los primeros meses post-IAM y con una menor reducción pero significativa durante el primer año tras el evento agudo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hammermeister KE, DeRouen TA and Dodge HT. Variables predictive of survival in patients with coronary disease. Selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations. *Circulation*. 1979;59:421-30.
2. Harris PJ, Harrell FE, Jr., Lee KL, Behar VS and Rosati RA. Survival in medically treated coronary artery disease. *Circulation*. 1979;60:1259-69.
3. Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, Davis KB, Chaitman BR, Kouchoukos NT, Kaiser GC, Alderman E, Ryan TJ, Russell RO, Jr., Mullin S, Fray D and Killip T, 3rd. Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. *Circulation*. 1982;66:562-8.
4. Task Force on the management of ST-segment elevation, Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P and Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European heart journal*. 2012;33:2569-619.
5. Arnese M, Cornel JH, Salustri A, Maat A, Elhendy A, Reijts AE, Ten Cate FJ, Keane D, Balk AH, Roelandt JR and et al. Prediction of improvement of regional left ventricular function after surgical revascularization. A comparison of low-dose dobutamine echocardiography with ²⁰¹Tl single-photon emission computed tomography. *Circulation*. 1995;91:2748-52.
6. Braunwald E and Rutherford JD. Reversible ischemic left ventricular dysfunction: evidence for the "hibernating myocardium". *Journal of the American College of Cardiology*. 1986;8:1467-70.
7. Dilsizian V, Rocco TP, Freedman NM, Leon MB and Bonow RO. Enhanced detection of ischemic but viable myocardium by the reinjection of thallium after stress-redistribution imaging. *The New England journal of medicine*. 1990;323:141-6.

8. Ragosta M, Beller GA, Watson DD, Kaul S and Gimple LW. Quantitative planar rest-redistribution 201Tl imaging in detection of myocardial viability and prediction of improvement in left ventricular function after coronary bypass surgery in patients with severely depressed left ventricular function. *Circulation*. 1993;87:1630-41.
9. Rahimtoola SH. A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina. *Circulation*. 1985;72:V123-35.
10. Tillisch J, Brunken R, Marshall R, Schwaiger M, Mandelkern M, Phelps M and Schelbert H. Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. *The New England journal of medicine*. 1986;314:884-8.
11. Bolli R. Myocardial 'stunning' in man. *Circulation*. 1992;86:1671-91.
12. Braunwald E and Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation*. 1982;66:1146-9.
13. Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, Maroko PR and Vatner SF. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *The Journal of clinical investigation*. 1975;56:978-85.
14. Rubenstein JC, Ortiz JT, Wu E, Kadish A, Passman R, Bonow RO and Goldberger JJ. The use of periinfarct contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging for the prediction of late postmyocardial infarction ventricular dysfunction. *American heart journal*. 2008;156:498-505.
15. Anselmi M, Golia G, Cicoira M, Tinto M, Nitti MT, Trappolin R, Rossi A, Zanolla L, Marino P and Zardini P. Prognostic value of detection of myocardial viability using low-dose dobutamine echocardiography in infarcted patients. *The American journal of cardiology*. 1998;81:21G-28G.

16. Picano E, Sicari R, Landi P, Cortigiani L, Bigi R, Coletta C, Galati A, Heyman J, Mattioli R, Previtali M, Mathias W, Jr., Dodi C, Minardi G, Lowenstein J, Seveso G, Pingitore A, Salustri A and Raciti M. 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;98:1078-84.
17. Previtali M, Fetiveau R, Lanzarini L, Cavalotti C and Klersy C. Prognostic value of myocardial viability and ischemia detected by dobutamine stress echocardiography early after acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32:380-6.
18. Gibbons RJ, Miller TD and Christian TF. Infarct size measured by single photon emission computed tomographic imaging with (99m)Tc-sestamibi: A measure of the efficacy of therapy in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2000;101:101-8.
19. Cung TT, Morel O, Cayla G, Rioufol G, Garcia-Dorado D, Angoulvant D, Bonnefoy-Cudraz E, Guerin P, Elbaz M, Delarche N, Coste P, Vanzetto G, Metge M, Aupetit JF, Jouve B, Motreff P, Tron C, Labeque JN, Steg PG, Cottin Y, Range G, Clerc J, Claeys MJ, Coussement P, Prunier F, Moulin F, Roth O, Belle L, Dubois P, Barragan P, Gilard M, Piot C, Colin P, De Poli F, Morice MC, Ider O, Dubois-Rande JL, Unterseh T, Le Breton H, Beard T, Blanchard D, Grollier G, Malquarti V, Staat P, Sudre A, Elmer E, Hansson MJ, Bergerot C, Boussaha I, Jossan C, Derumeaux G, Mewton N and Ovize M. Cyclosporine before PCI in Patients with Acute Myocardial Infarction. *The New England journal of medicine*. 2015.
20. Garcia-Dorado D, Garcia-del-Blanco B, Otaegui I, Rodriguez-Palomares J, Pineda V, Gimeno F, Ruiz-Salmeron R, Elizaga J, Evangelista A, Fernandez-Aviles F, San-Roman A and Ferreira-Gonzalez I. Intracoronary injection of adenosine before reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled clinical trial. *International journal of cardiology*. 2014;177:935-41.

21. Kaul S. Assessing the myocardium after attempted reperfusion: should we bother? *Circulation*. 1998;98:625-7.
22. Fishbein MC, Meerbaum S, Rit J, Lando U, Kanmatsuse K, Mercier JC, Corday E and Ganz W. Early phase acute myocardial infarct size quantification: validation of the triphenyl tetrazolium chloride tissue enzyme staining technique. *American heart journal*. 1981;101:593-600.
23. Dall'Armellina E, Karia N, Lindsay AC, Karamitsos TD, Ferreira V, Robson MD, Kellman P, Francis JM, Forfar C, Prendergast BD, Banning AP, Channon KM, Kharbanda RK, Neubauer S and Choudhury RP. Dynamic changes of edema and late gadolinium enhancement after acute myocardial infarction and their relationship to functional recovery and salvage index. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2011;4:228-36.
24. Ibrahim T, Hackl T, Nekolla SG, Breuer M, Feldmair M, Schomig A and Schwaiger M. Acute myocardial infarction: serial cardiac MR imaging shows a decrease in delayed enhancement of the myocardium during the 1st week after reperfusion. *Radiology*. 2010;254:88-97.
25. Kramer CM, Rogers WJ, Jr., Mankad S, Theobald TM, Pakstis DL and Hu YL. Contractile reserve and contrast uptake pattern by magnetic resonance imaging and functional recovery after reperfused myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36:1835-40.
26. Matsumoto H, Matsuda T, Miyamoto K, Shimada T, Mikuri M and Hiraoka Y. Peri-infarct zone on early contrast-enhanced CMR imaging in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovascular imaging*. 2011;4:610-8.
27. McNamara MT, Tscholakoff D, Revel D, Soulen R, Schechtman N, Botvinick E and Higgins CB. Differentiation of reversible and irreversible myocardial injury by MR imaging with and without gadolinium-DTPA. *Radiology*. 1986;158:765-9.

28. Peshock RM, Malloy CR, Buja LM, Nunnally RL, Parkey RW and Willerson JT. Magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction: gadolinium diethylenetriamine pentaacetic acid as a marker of reperfusion. *Circulation*. 1986;74:1434-40.
29. Rehr RB, Peshock RM, Malloy CR, Keller AM, Parkey RW, Buja LM, Nunnally RL and Willerson JT. Improved in vivo magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction after intravenous paramagnetic contrast agent administration. *The American journal of cardiology*. 1986;57:864-8.
30. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Ho VB, Jerosch-Herold M, Kramer CM, Manning WJ, Patel M, Pohost GM, Stillman AE, White RD and Woodard PK. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55:2614-62.
31. Saeed M, Lund G, Wendland MF, Bremerich J, Weinmann H and Higgins CB. Magnetic resonance characterization of the peri-infarction zone of reperfused myocardial infarction with necrosis-specific and extracellular nonspecific contrast media. *Circulation*. 2001;103:871-6.
32. Edelman RR. Contrast-enhanced MR imaging of the heart: overview of the literature. *Radiology*. 2004;232:653-68.
33. Amano Y, Herfkens RJ, Shifrin RY, Alley MT and Pelc NJ. Three-dimensional cardiac cine magnetic resonance imaging with an ultrasmall superparamagnetic iron oxide blood pool agent (NC100150). *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2000;11:81-6.
34. Kooi ME, Cappendijk VC, Cleutjens KB, Kessels AG, Kitslaar PJ, Borgers M, Frederik PM, Daemen MJ and van Engelshoven JM. Accumulation of ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in human atherosclerotic plaques can be detected by in vivo magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2003;107:2453-8.

35. Weinmann HJ, Ebert W, Misselwitz B and Schmitt-Willich H. Tissue-specific MR contrast agents. *European journal of radiology*. 2003;46:33-44.
36. Kim RJ, Albert TS, Wible JH, Elliott MD, Allen JC, Lee JC, Parker M, Napoli A and Judd RM. Performance of delayed-enhancement magnetic resonance imaging with gadoversetamide contrast for the detection and assessment of myocardial infarction: an international, multicenter, double-blinded, randomized trial. *Circulation*. 2008;117:629-37.
37. Kim RJ, Shah DJ and Judd RM. How we perform delayed enhancement imaging. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2003;5:505-14.
38. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, Finn JP and Judd RM. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology*. 2001;218:215-23.
39. Huber A, Schoenberg SO, Spannagl B, Rieber J, Erhard I, Klauss V and Reiser MF. Single-shot inversion recovery TrueFISP for assessment of myocardial infarction. *AJR American journal of roentgenology*. 2006;186:627-33.
40. Goetti R, Kozerke S, Donati OF, Surder D, Stolzmann P, Kaufmann PA, Luscher TF, Corti R and Manka R. Acute, subacute, and chronic myocardial infarction: quantitative comparison of 2D and 3D late gadolinium enhancement MR imaging. *Radiology*. 2011;259:704-11.
41. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM and Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation*. 1977;56:786-94.
42. JE L, KA R and RB J. Experimental infarct size as a function of the amount of myocardium at risk. *The American journal of pathology*. 1978;90:363-379.
43. Eitel I, Desch S, Fuernau G, Hildebrand L, Gutberlet M, Schuler G and Thiele H. Prognostic significance and determinants of myocardial salvage assessed by cardiovascular magnetic resonance in acute reperfused myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55:2470-9.

44. Gibbons RJ, Holmes DR, Reeder GS, Bailey KR, Hopfenspirger MR and Gersh BJ. Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction. The Mayo Coronary Care Unit and Catheterization Laboratory Groups. *The New England journal of medicine*. 1993;328:685-91.
45. EL. A and M. S. The angiographic definitions of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. *Coronary artery disease*. 1992;3:1189-207.
46. Graham MM, Faris PD, Ghali WA, Galbraith PD, Norris CM, Badry JT, Mitchell LB, Curtis MJ, Knudtson ML and Investigators A. Validation of three myocardial jeopardy scores in a population-based cardiac catheterization cohort. *American heart journal*. 2001;142:254-61.
47. Ortiz-Perez JT, Meyers SN, Lee DC, Kansal P, Klocke FJ, Holly TA, Davidson CJ, Bonow RO and Wu E. Angiographic estimates of myocardium at risk during acute myocardial infarction: validation study using cardiac magnetic resonance imaging. *European heart journal*. 2007;28:1750-8.
48. Wright J, Adriaenssens T, Dymarkowski S, Desmet W and Bogaert J. Quantification of myocardial area at risk with T2-weighted CMR: comparison with contrast-enhanced CMR and coronary angiography. *JACC Cardiovascular imaging*. 2009;2:825-31.
49. Seiler C, Kirkeeide RL and Gould KL. Measurement from arteriograms of regional myocardial bed size distal to any point in the coronary vascular tree for assessing anatomic area at risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;21:783-97.
50. Moral S, Rodriguez-Palomares JF, Descalzo M, Marti G, Pineda V, Otaegui I, Garcia Del Blanco B, Evangelista A and Garcia-Dorado D. Quantification of myocardial area at risk: validation of coronary angiographic scores with cardiovascular magnetic resonance methods. *Revista espanola de cardiologia*. 2012;65:1010-7.

51. Rodriguez-Palomares JF, Alonso A, Marti G, Aguade-Bruix S, Gonzalez-Alujas MT, Romero-Farina G, Candell-Riera J, Garcia del Blanco B, Evangelista A and Garcia-Dorado D. Quantification of myocardial area at risk in the absence of collateral flow: the validation of angiographic scores by myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2013;20:99-110.
52. Rodriguez-Palomares JF, Figueras-Bellot J, Descalzo M, Moral S, Otaegui I, Pineda V, Del Blanco BG, Gonzalez-Alujas MT, Evangelista Masip A and Garcia-Dorado D. Relation of ST-segment elevation before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty to left ventricular area at risk, myocardial infarct size, and systolic function. *The American journal of cardiology*. 2014;113:593-600.
53. D Oh-I, Ridgway JP, Kuehne T, Berger F, Plein S, Sivananthan M and Messroghli DR. Cardiovascular magnetic resonance of myocardial edema using a short inversion time inversion recovery (STIR) black-blood technique: diagnostic accuracy of visual and semi-quantitative assessment. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2012;14:22.
54. Aletras AH, Tilak GS, Natanzon A, Hsu LY, Gonzalez FM, Hoyt RF, Jr. and Arai AE. Retrospective determination of the area at risk for reperfused acute myocardial infarction with T2-weighted cardiac magnetic resonance imaging: histopathological and displacement encoding with stimulated echoes (DENSE) functional validations. *Circulation*. 2006;113:1865-70.
55. Garcia-Dorado D, Oliveras J, Gili J, Sanz E, Perez-Villa F, Barrabes J, Carreras MJ, Solares J and Soler-Soler J. Analysis of myocardial oedema by magnetic resonance imaging early after coronary artery occlusion with or without reperfusion. *Cardiovascular research*. 1993;27:1462-9.
56. Kiricuta IC, Jr. and Simplaceanu V. Tissue water content and nuclear magnetic resonance in normal and tumor tissues. *Cancer research*. 1975;35:1164-7.

57. Friedrich MG, Abdel-Aty H, Taylor A, Schulz-Menger J, Messroghli D and Dietz R. The salvaged area at risk in reperfused acute myocardial infarction as visualized by cardiovascular magnetic resonance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51:1581-7.
58. Axel L. Blood flow effects in magnetic resonance imaging. *AJR American journal of roentgenology*. 1984;143:1157-66.
59. Ganame J, Messalli G, Dymarkowski S, Rademakers FE, Desmet W, Van de Werf F and Bogaert J. Impact of myocardial haemorrhage on left ventricular function and remodelling in patients with reperfused acute myocardial infarction. *European heart journal*. 2009;30:1440-9.
60. Garcia-Dorado D, Theroux P, Solares J, Alonso J, Fernandez-Aviles F, Elizaga J, Soriano J, Botas J and Munoz R. Determinants of hemorrhagic infarcts. Histologic observations from experiments involving coronary occlusion, coronary reperfusion, and reocclusion. *Am J Pathol*. 1990;137:301-11.
61. Garcia-Dorado D, Theroux P, Elizaga J, Galinanes M, Solares J, Riesgo M, Gomez MJ, Garcia-Dorado A and Fernandez Aviles F. Myocardial reperfusion in the pig heart model: infarct size and duration of coronary occlusion. *Cardiovascular research*. 1987;21:537-44.
62. Wu KC. CMR of microvascular obstruction and hemorrhage in myocardial infarction. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2012;14:68.
63. Wince WB and Kim RJ. Molecular imaging: T2-weighted CMR of the area at risk--a risky business? *Nature reviews Cardiology*. 2010;7:547-9.
64. Keegan J, Gatehouse PD, Prasad SK and Firmin DN. Improved turbo spin-echo imaging of the heart with motion-tracking. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2006;24:563-70.
65. Kellman P, Aletras AH, Mancini C, McVeigh ER and Arai AE. T2-prepared SSFP improves diagnostic confidence in edema imaging in acute myocardial infarction compared to turbo spin echo. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2007;57:891-7.

66. Aletras AH, Kellman P, Derbyshire JA and Arai AE. ACUT2E TSE-SSFP: a hybrid method for T2-weighted imaging of edema in the heart. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2008;59:229-35.
67. Payne AR, Casey M, McClure J, McGeoch R, Murphy A, Woodward R, Saul A, Bi X, Zuehlsdorff S, Oldroyd KG, Tzemos N and Berry C. Bright-blood T2-weighted MRI has higher diagnostic accuracy than dark-blood short tau inversion recovery MRI for detection of acute myocardial infarction and for assessment of the ischemic area at risk and myocardial salvage. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2011;4:210-9.
68. Solares J, Garcia-Dorado D, Oliveras J, Gonzalez MA, Ruiz-Meana M, Barrabes JA, Gonzalez-Bravo C and Soler-Soler J. Contraction band necrosis at the lateral borders of the area at risk in reperfused infarcts. Observations in a pig model of in situ coronary occlusion. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 1995;426:393-9.
69. Croisille P, Kim HW and Kim RJ. Controversies in cardiovascular MR imaging: T2-weighted imaging should not be used to delineate the area at risk in ischemic myocardial injury. *Radiology*. 2012;265:12-22.
70. Ugander M, Bagi PS, Oki AJ, Chen B, Hsu LY, Aletras AH, Shah S, Greiser A, Kellman P and Arai AE. Myocardial edema as detected by pre-contrast T1 and T2 CMR delineates area at risk associated with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovascular imaging*. 2012;5:596-603.
71. van der Pals J, Hammer-Hansen S, Nielles-Vallespin S, Kellman P, Taylor J, Kozlov S, Hsu LY, Chen MY and Arai AE. Temporal and spatial characteristics of the area at risk investigated using computed tomography and T1-weighted magnetic resonance imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015.

72. Zhou X, Rundell V, Liu Y, Tang R, Klein R, Shah S, Zuehlsdorff S, Tsaftaris SA, Li D and Dharmakumar R. T(2) -weighted STIR imaging of myocardial edema associated with ischemia-reperfusion injury: the influence of proton density effect on image contrast. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2011;33:962-7.
73. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, Bundy J, Finn JP, Klocke FJ and Judd RM. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999;100:1992-2002.
74. Rehwald WG, Fieno DS, Chen EL, Kim RJ and Judd RM. Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury. *Circulation*. 2002;105:224-9.
75. Weinmann HJ, Brasch RC, Press WR and Wesbey GE. Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent. *AJR American journal of roentgenology*. 1984;142:619-24.
76. Jennings RB, Schaper J, Hill ML, Steenbergen C, Jr. and Reimer KA. Effect of reperfusion late in the phase of reversible ischemic injury. Changes in cell volume, electrolytes, metabolites, and ultrastructure. *Circ Res*. 1985;56:262-78.
77. Perez-David E, Arenal A, Rubio-Guivernau JL, del Castillo R, Atea L, Arbelo E, Caballero E, Celorrio V, Datino T, Gonzalez-Torrecilla E, Atienza F, Ledesma-Carbayo MJ, Bermejo J, Medina A and Fernandez-Aviles F. Noninvasive identification of ventricular tachycardia-related conducting channels using contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with chronic myocardial infarction: comparison of signal intensity scar mapping and endocardial voltage mapping. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:184-94.
78. Bekkers SC, Yazdani SK, Virmani R and Waltenberger J. Microvascular obstruction: underlying pathophysiology and clinical diagnosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55:1649-60.
79. Braunwald E and Kloner RA. Myocardial reperfusion: a double-edged sword? *The Journal of clinical investigation*. 1985;76:1713-9.

80. Wu KC, Kim RJ, Bluemke DA, Rochitte CE, Zerhouni EA, Becker LC and Lima JA. Quantification and time course of microvascular obstruction by contrast-enhanced echocardiography and magnetic resonance imaging following acute myocardial infarction and reperfusion. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32:1756-64.
81. Rochitte CE, Lima JA, Bluemke DA, Reeder SB, McVeigh ER, Furuta T, Becker LC and Melin JA. Magnitude and time course of microvascular obstruction and tissue injury after acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;98:1006-14.
82. Mather AN, Lockie T, Nagel E, Marber M, Perera D, Redwood S, Radjenovic A, Saha A, Greenwood JP and Plein S. Appearance of microvascular obstruction on high resolution first-pass perfusion, early and late gadolinium enhancement CMR in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009;11:33.
83. Mather AN, Fairbairn TA, Artis NJ, Greenwood JP and Plein S. Timing of cardiovascular MR imaging after acute myocardial infarction: effect on estimates of infarct characteristics and prediction of late ventricular remodeling. *Radiology*. 2011;261:116-26.
84. Reffelmann T, Hale SL, Dow JS and Kloner RA. No-reflow phenomenon persists long-term after ischemia/reperfusion in the rat and predicts infarct expansion. *Circulation*. 2003;108:2911-7.
85. Ghugre NR, Ramanan V, Pop M, Yang Y, Barry J, Qiang B, Connelly KA, Dick AJ and Wright GA. Quantitative tracking of edema, hemorrhage, and microvascular obstruction in subacute myocardial infarction in a porcine model by MRI. *Magn Reson Med*. 2011;66:1129-41.
86. Fieno DS, Kim RJ, Chen EL, Lomasney JW, Klocke FJ and Judd RM. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of myocardium at risk: distinction between reversible and irreversible injury throughout infarct healing. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36:1985-91.

87. Burns RJ, Gibbons RJ, Yi Q, Roberts RS, Miller TD, Schaer GL, Anderson JL, Yusuf S and Investigators CS. 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.
88. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM and Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation.* 1987;76:44-51.
89. Hillenbrand HB, Kim RJ, Parker MA, Fieno DS and Judd RM. Early assessment of myocardial salvage by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2000;102:1678-83.
90. Choi KM, Kim RJ, Gubernikoff G, Vargas JD, Parker M and Judd RM. Transmural extent of acute myocardial infarction predicts long-term improvement in contractile function. *Circulation.* 2001;104:1101-7.
91. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO and Judd RM. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *The New England journal of medicine.* 2000;343:1445-53.
92. Wellnhofer E, Olariu A, Klein C, Grafe M, Wahl A, Fleck E and Nagel E. Magnetic resonance low-dose dobutamine test is superior to SCAR quantification for the prediction of functional recovery. *Circulation.* 2004;109:2172-4.
93. Amado LC, Gerber BL, Gupta SN, Rettmann DW, Szarf G, Schock R, Nasir K, Kraitchman DL and Lima JA. Accurate and objective infarct sizing by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in a canine myocardial infarction model. *Journal of the American College of Cardiology.* 2004;44:2383-9.
94. Nijveldt R, van der Vleuten PA, Hirsch A, Beek AM, Tio RA, Tijssen JG, Piek JJ, van Rossum AC and Zijlstra F. Early electrocardiographic findings and MR imaging-verified microvascular injury and myocardial infarct size. *JACC Cardiovascular imaging.* 2009;2:1187-94.

95. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, Blumenthal RS and Lima JA. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97:765-72.
96. Hombach V, Grebe O, Merkle N, Waldenmaier S, Hoher M, Kochs M, Wohrle J and Kestler HA. Sequelae of acute myocardial infarction regarding cardiac structure and function and their prognostic significance as assessed by magnetic resonance imaging. *European heart journal*. 2005;26:549-57.
97. de Waha S, Desch S, Eitel I, Fuernau G, Zachrau J, Leuschner A, Gutberlet M, Schuler G and Thiele H. Impact of early vs. late microvascular obstruction assessed by magnetic resonance imaging on long-term outcome after ST-elevation myocardial infarction: a comparison with traditional prognostic markers. *European heart journal*. 2010;31:2660-8.
98. Bodi V, Sanchis J, Nunez J, Mainar L, Lopez-Lereu MP, Monmeneu JV, Rumiz E, Chaustre F, Trapero I, Husser O, Forteza MJ, Chorro FJ and Llacer A. Prognostic value of a comprehensive cardiac magnetic resonance assessment soon after a first ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:835-42.
99. Larose E, Rodes-Cabau J, Pibarot P, Rinfret S, Proulx G, Nguyen CM, Dery JP, Gleeton O, Roy L, Noel B, Barbeau G, Rouleau J, Boudreault JR, Amyot M, De Larochelliere R and Bertrand OF. Predicting late myocardial recovery and outcomes in the early hours of ST-segment elevation myocardial infarction traditional measures compared with microvascular obstruction, salvaged myocardium, and necrosis characteristics by cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2459-69.
100. Wu E, Ortiz JT, Tejedor P, Lee DC, Bucciarelli-Ducci C, Kansal P, Carr JC, Holly TA, Lloyd-Jones D, Klocke FJ and Bonow RO. Infarct size by contrast enhanced cardiac magnetic resonance is a stronger predictor of outcomes than left ventricular ejection fraction or end-systolic volume index: prospective cohort study. *Heart*. 2008;94:730-6.

101. Eitel I, de Waha S, Wohrle J, Fuernau G, Lurz P, Pauschinger M, Desch S, Schuler G and Thiele H. Comprehensive prognosis assessment by CMR imaging after ST-segment elevation myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64:1217-26.
102. de Waha S, Desch S, Eitel I, Fuernau G, Zachrau J, Leuschner A, Gutberlet M, Schuler G and Thiele H. Impact of early vs. late microvascular obstruction assessed by magnetic resonance imaging on long-term outcome after ST-elevation myocardial infarction: a comparison with traditional prognostic markers. *Eur Heart J*. 2010;31:2660-8.
103. van Kranenburg M, Magro M, Thiele H, de Waha S, Eitel I, Cochet A, Cottin Y, Atar D, Buser P, Wu E, Lee D, Bodi V, Klug G, Metzler B, Delewi R, Bernhardt P, Rottbauer W, Boersma E, Zijlstra F and van Geuns RJ. Prognostic value of microvascular obstruction and infarct size, as measured by CMR in STEMI patients. *JACC Cardiovascular imaging*. 2014;7:930-9.
104. Oshinski JN, Yang Z, Jones JR, Mata JF and French BA. Imaging time after Gd-DTPA injection is critical in using delayed enhancement to determine infarct size accurately with magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2001;104:2838-42.
105. Saeed M, Bremerich J, Wendland MF, Wytttenbach R, Weinmann HJ and Higgins CB. Reperfused myocardial infarction as seen with use of necrosis-specific versus standard extracellular MR contrast media in rats. *Radiology*. 1999;213:247-57.
106. Kim RJ, Chen EL, Lima JA and Judd RM. Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. *Circulation*. 1996;94:3318-26.
107. Rogers WJ, Jr., Kramer CM, Geskin G, Hu YL, Theobald TM, Vido DA, Petruolo S and Reichek N. Early contrast-enhanced MRI predicts late functional recovery after reperfused myocardial infarction. *Circulation*. 1999;99:744-50.
108. Arai AE. Gadolinium can depict area at risk and myocardial infarction: a double-edged sword? *JACC Cardiovascular imaging*. 2011;4:619-21.

109. Fieno DS, Hillenbrand HB, Rehwald WG, Harris KR, Decker RS, Parker MA, Klocke FJ, Kim RJ and Judd RM. Infarct resorption, compensatory hypertrophy, and differing patterns of ventricular remodeling following myocardial infarctions of varying size. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43:2124-31.
110. Ingkanisorn WP, Rhoads KL, Aletras AH, Kellman P and Arai AE. Gadolinium delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance correlates with clinical measures of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43:2253-9.
111. Wu E, Judd RM, Vargas JD, Klocke FJ, Bonow RO and Kim RJ. Visualisation of presence, location, and transmural extent of healed Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction. *Lancet*. 2001;357:21-8.
112. Pokorney SD, Rodriguez JF, Ortiz JT, Lee DC, Bonow RO and Wu E. Infarct healing is a dynamic process following acute myocardial infarction. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2012;14:62.
113. Lima JA, Judd RM, Bazille A, Schulman SP, Atalar E and Zerhouni EA. Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI. Potential mechanisms. *Circulation*. 1995;92:1117-25.
114. Orn S, Manhenke C, Anand IS, Squire I, Nagel E, Edvardsen T and Dickstein K. Effect of left ventricular scar size, location, and transmural extent on left ventricular remodeling with healed myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2007;99:1109-14.
115. Rodríguez-Palomares JF, Ortiz-Pérez JT, Lee D, Bucciarelli-Ducci C, Tejedor P, Bonow RO and Wu E. Time elapsed after contrast injection is crucial to determine infarct transmural extent and myocardial functional recovery after an acute myocardial infarction. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2015.
116. Rezkalla SH and Kloner RA. No-reflow phenomenon. *Circulation*. 2002;105:656-62.

117. Arheden H, Saeed M, Higgins CB, Gao DW, Ursell PC, Bremerich J, Wyttenbach R, Dae MW and Wendland MF. Reperfused rat myocardium subjected to various durations of ischemia: estimation of the distribution volume of contrast material with echo-planar MR imaging. *Radiology*. 2000;215:520-8.
118. Klein C, Schmal TR, Nekolla SG, Schnackenburg B, Fleck E and Nagel E. Mechanism of late gadolinium enhancement in patients with acute myocardial infarction. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2007;9:653-8.
119. Ibrahim T, Nekolla SG, Hornke M, Bulow HP, Dirschinger J, Schomig A and Schwaiger M. Quantitative measurement of infarct size by contrast-enhanced magnetic resonance imaging early after acute myocardial infarction: comparison with single-photon emission tomography using Tc99m-sestamibi. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45:544-52.
120. Hsu LY, Natanzon A, Kellman P, Hirsch GA, Aletras AH and Arai AE. Quantitative myocardial infarction on delayed enhancement MRI. Part I: Animal validation of an automated feature analysis and combined thresholding infarct sizing algorithm. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2006;23:298-308.
121. Flett AS, Hasleton J, Cook C, Hausenloy D, Quarta G, Ariti C, Muthurangu V and Moon JC. Evaluation of techniques for the quantification of myocardial scar of differing etiology using cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovascular imaging*. 2011;4:150-6.
122. Kwong RY and Farzaneh-Far A. Measuring myocardial scar by CMR. *JACC Cardiovascular imaging*. 2011;4:157-60.
123. Hammer-Hansen S, Bandettini WP, Hsu LY, Leung SW, Shanbhag S, Mancini C, Greve AM, Kober L, Thune JJ, Kellman P and Arai AE. Mechanisms for overestimating acute myocardial infarct size with gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging in humans: a quantitative and kinetic study. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015.

124. Beek AM, Kuhl HP, Bondarenko O, Twisk JW, Hofman MB, van Dockum WG, Visser CA and van Rossum AC. Delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the prediction of regional functional improvement after acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42:895-901.
125. Bolognese L, Neskovic AN, Parodi G, Cerisano G, Buonamici P, Santoro GM and Antoniucci D. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications. *Circulation*. 2002;106:2351-7.
126. Denktas AE, Anderson HV, McCarthy J and Smalling RW. Total ischemic time: the correct focus of attention for optimal ST-segment elevation myocardial infarction care. *JACC Cardiovascular interventions*. 2011;4:599-604.
127. Desmet W, Bogaert J, Dubois C, Sinnaeve P, Adriaenssens T, Pappas C, Ganame J, Dymarkowski S, Janssens S, Belmans A and Van de Werf F. High-dose intracoronary adenosine for myocardial salvage in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *European heart journal*. 2011;32:867-77.
128. Francone M, Bucciarelli-Ducci C, Carbone I, Canali E, Scardala R, Calabrese FA, Sardella G, Mancone M, Catalano C, Fedele F, Passariello R, Bogaert J and Agati L. Impact of primary coronary angioplasty delay on myocardial salvage, infarct size, and microvascular damage in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: insight from cardiovascular magnetic resonance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54:2145-53.
129. Ibanez B, Macaya C, Sanchez-Brunete V, Pizarro G, Fernandez-Friera L, Mateos A, Fernandez-Ortiz A, Garcia-Ruiz JM, Garcia-Alvarez A, Iniguez A, Jimenez-Borreguero J, Lopez-Romero P, Fernandez-Jimenez R, Goicolea J, Ruiz-Mateos B, Bastante T, Arias M, Iglesias-Vazquez JA, Rodriguez MD, Escalera N, Acebal C, Cabrera JA, Valenciano J, Perez de Prado A, Fernandez-Campos MJ, Casado I, Garcia-Rubira JC, Garcia-Prieto J, Sanz-Rosa D, Cuellas C, Hernandez-Antolin R, Albarran A, Fernandez-Vazquez F, de la Torre-Hernandez JM, Pocock S, Sanz G and Fuster V. Effect of early metoprolol on

infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) trial. *Circulation*. 2013;128:1495-503.

130. Kin H, Zatta AJ, Lofye MT, Amerson BS, Halkos ME, Kerendi F, Zhao ZQ, Guyton RA, Headrick JP and Vinten-Johansen J. Postconditioning reduces infarct size via adenosine receptor activation by endogenous adenosine. *Cardiovascular research*. 2005;67:124-33.

131. Lund GK, Stork A, Muellerleile K, Barmeyer AA, Bansmann MP, Knefel M, Schlichting U, Muller M, Verde PE, Adam G, Meinertz T and Saeed M. Prediction of left ventricular remodeling and analysis of infarct resorption in patients with reperfused myocardial infarcts by using contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2007;245:95-102.

132. Nijveldt R, Beek AM, Hofman MB, Umans VA, Algra PR, Spreeuwenberg MD, Visser CA and van Rossum AC. Late gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance evaluation of infarct size and microvascular obstruction in optimally treated patients after acute myocardial infarction. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2007;9:765-70.

133. Kwong RY, Chan AK, Brown KA, Chan CW, Reynolds HG, Tsang S and Davis RB. Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease. *Circulation*. 2006;113:2733-43.

134. Roes SD, Kelle S, Kaandorp TA, Kokocinski T, Poldermans D, Lamb HJ, Boersma E, van der Wall EE, Fleck E, de Roos A, Nagel E and Bax JJ. Comparison of myocardial infarct size assessed with contrast-enhanced magnetic resonance imaging and left ventricular function and volumes to predict mortality in patients with healed myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2007;100:930-6.

135. Carrick D, Haig C, Rauhalammi S, Ahmed N, Mordi I, McEntegart M, Petrie MC, Eteiba H, Lindsay M, Watkins S, Hood S, Davie A, Mahrous A, Sattar N, Welsh P, Tzemos N, Radjenovic A, Ford I, Oldroyd KG and Berry C. Pathophysiology of LV Remodeling in Survivors of STEMI: Inflammation, Remote Myocardium, and Prognosis. *JACC Cardiovascular imaging*. 2015;8:779-89.
136. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Choudhury RP, Friedrich MG, Robson MD and Neubauer S. Non-contrast T1-mapping detects acute myocardial edema with high diagnostic accuracy: a comparison to T2-weighted cardiovascular magnetic resonance. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2012;14:42.
137. Miller CA, Naish JH, Shaw SM, Yonan N, Williams SG, Clark D, Bishop PW, Ainslie MP, Borg A, Coutts G, Parker GJ, Ray SG and Schmitt M. Multiparametric cardiovascular magnetic resonance surveillance of acute cardiac allograft rejection and characterisation of transplantation-associated myocardial injury: a pilot study. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2014;16:52.
138. Muhlestein JB. Adverse left ventricular remodelling after acute myocardial infarction: is there a simple treatment that really works? *European heart journal*. 2014;35:144-6.
139. Pfeffer MA and Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990;81:1161-72.