

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina

TESIS DOCTORAL



“ESTUDIO DE LA PERFUSIÓN  
MIOCÁRDICA EN PACIENTES CON INFARTO  
AGUDO DE MIOCARDIO Y ARTERIA ABIERTA”

**Directores de tesis:**

Dr. Vicente Bodí Peris

Dr. Juan Sanchis Forés

**Autor:**

Vicente Bertomeu González



## **AGRADECIMIENTOS**

Esta tesis, lejos de ser un trabajo individual es fruto de la colaboración de muchas personas.

A mi familia por el apoyo y la comprensión que han tenido por el tiempo que esta tesis “les ha robado”. Especialmente a mi padre por su impulso constante.

A Juan Sanchis, Vicent Bodí y Àngel Llàcer por crear el ambiente propicio para que se desarrolle la investigación en el Hospital Clínico de Valencia y por abrirme las puertas a su grupo de trabajo. También por dirigirme esta tesis.

A mis compañeros de residencia y resto del personal del Hospital Clínico de Valencia, por su compañerismo y colaboración. Muy especialmente a Julio, Lorenzo y Mauricio, por su amistad.

A todos los miembros de la Unidad de Arritmias del Hospital Clínico de Valencia, por su ayuda desinteresada.

A mis actuales compañeros del Hospital Universitario de San Juan, por hacer agradable la rutina diaria.

A todos vosotros gracias.





## **ÍNDICE**



## ÍNDICE

Informe favorable de los directores de tesis.

Conformidad del departamento de Medicina Clínica de la Universidad

Miguel Hernández.

Agradecimientos.

Índice.	5
Lista de abreviaturas.	9
I. INTRODUCCIÓN	13
I.a. Importancia de la cardiopatía isquémica.	15
I.b. Tratamiento del infarto agudo de miocardio.	19
I.c. Fenómeno de <i>no reflow</i> .	21
I.d. La evolución en el tiempo de las alteraciones en la perfusión.	25
I.e. Métodos de estudio de la microcirculación.	27
I.e.1. Electrocardiograma.	29
I.e.2. Angiografía.	33
I.e.3. Ecocardiografía miocárdica con inyección de contraste intracoronario.	37
I.e.4. Resonancia magnética cardíaca.	47
I.e.5. Comparación entre técnicas.	43
I.e.5.i. Empleo de los volúmenes y fracción de eyección en la comparación entre técnicas.	43
II. HIPÓTESIS DE TRABAJO	45
III. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	49

IV.	MATERIAL Y MÉTODOS	53
IV.1.	Grupo de estudio.	55
IV.2.	Protocolo del estudio.	57
IV.3.	Cateterismo cardíaco.	59
IV.4.	Ecocardiografía miocárdica con inyección de contraste intracoronario.	63
IV.5.	Resonancia magnética cardíaca.	65
IV.6.	Seguimiento clínico.	71
IV.7.	Análisis estadístico.	73
	IV.7.a. Previo: Cálculo del tamaño muestral.	73
	IV.7.b. Posterior: Análisis de los resultados.	74
V.	RESULTADOS	77
V.1.	Descripción del grupo de pacientes.	79
	V.1.a. Características clínicas de la población del estudio.	80
	V.1.b. Principales variables analíticas en el ingreso.	81
	V.1.c. Características del electrocardiograma.	82
	V.1.d. Resultados de los estudios angiográficos.	83
	V.1.e. Resultados de la ecocardiografía miocárdica con inyección de contraste intracoronario.	85
	V.1.f. Resultados de la resonancia magnética cardíaca.	87
V.2.	Técnica de referencia para el estudio de la perfusión miocárdica.	91
	V.2.a. Angiografía.	92
	V.2.b. Ecocardiografía miocárdica con inyección de contraste intracoronario.	93
	V.2.c. Resonancia magnética cardíaca.	94

V.2.d. Comparación de <i>blush</i> , ecocardiografía miocárdica con inyección de contraste intracoronario y resonancia magnética cardíaca en su ajuste a los volúmenes y función del ventrículo izquierdo.	95
V.2.e. Comparación de <i>blush</i> y resonancia magnética cardíaca con la ecocardiografía miocárdica con inyección de contraste intracoronario.	96
V.2.e.i. Concordancia de los resultados de <i>blush</i> y ecocardiografía miocárdica con inyección de contraste intracoronario.	96
V.2.e.ii. Concordancia de los resultados de resonancia magnética cardíaca y ecocardiografía miocárdica con inyección de contraste intracoronario.	98
V.3. Utilidad del análisis angiográfico para el estudio de la perfusión miocárdica. Reproducibilidad del <i>blush</i> .	101
V.4. Incidencia del fenómeno de <i>no reflow</i> . Implicaciones en términos de remodelado ventricular y función sistólica. Evolución en el tiempo.	103
V.4.a. Evolución de la fracción de eyección y los volúmenes ventriculares.	103
V.4.a.i. Índice de volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.	106
V.4.a.ii. Índice de volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.	108
V.4.a.iii. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.	110

V.4.b. Evolución de la perfusión de la primera semana al sexto mes.	112
V.4.b.i. Volúmenes ventriculares y fracción de eyección.	112
V.4.b.ii. Masa ventricular izquierda y masa infartada.	114
VI. DISCUSIÓN	117
VI.1. Técnica de referencia para el estudio de la perfusión miocárdica.	123
VI.2. Utilidad del análisis angiográfico para el estudio de la perfusión miocárdica. Reproducibilidad del <i>blush</i> .	129
VI.3. Incidencia del fenómeno de <i>no reflow</i> . Implicaciones en términos de remodelado ventricular y función sistólica. Evolución en el tiempo.	133
VI.4. Limitaciones.	139
VI.5. Estudios futuros derivados de este trabajo.	141
VII. CONCLUSIONES	143
VIII. BIBLIOGRAFÍA	147



## **LISTA DE ABREVIATURAS**



## LISTA DE ABREVIATURAS

ABC: Área bajo la curva ROC.

EMC: Ecocardiografía miocárdica con inyección de contraste intracoronario.

FE: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

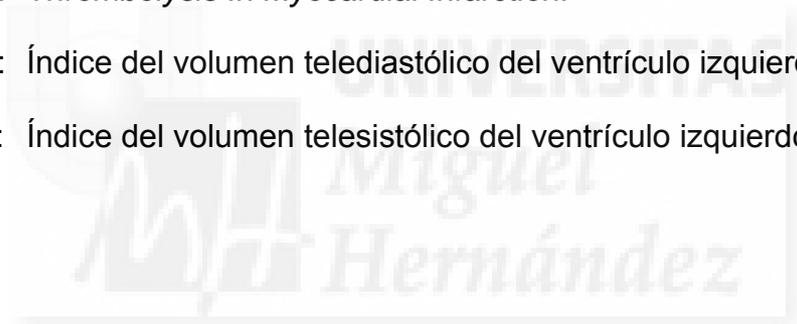
RMC: Resonancia magnética cardíaca.

ROC: *Receiver operating characteristics*.

TIMI: *Thrombolysis In Myocardial Infarction*.

VTD: Índice del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

VTS: Índice del volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.







## **I. INTRODUCCIÓN**



## **I. INTRODUCCIÓN**

### **I.a. Importancia de la cardiopatía isquémica.**

Las enfermedades cardiovasculares constituyen uno de los principales problemas de salud a nivel mundial. En los países de la Europa occidental y en Estados Unidos las tasas de esta enfermedad alcanzan proporciones epidémicas. La tendencia al alza de los factores de riesgo cardiovascular supone que también se espere un incremento en la prevalencia de la enfermedad cardiovascular en el futuro a corto y medio plazo. A pesar de los importantes avances en la prevención y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares <sup>1,2</sup>, la enfermedad cardiovascular sigue constituyendo la primera causa de muerte e invalidez en los países occidentales <sup>3,4</sup>. En concreto en Europa el conjunto de la enfermedad coronaria y el ictus suponen el 49% de los fallecimientos <sup>5</sup> y en el año 2000 fueron responsables del 22% de los años de vida perdidos ajustados por discapacidad <sup>6</sup>.

De entre las diferentes manifestaciones de la enfermedad cardiovascular destaca por sus altas tasas de prevalencia y morbimortalidad asociada la cardiopatía isquémica, y en concreto su manifestación fundamental, el infarto agudo de miocardio <sup>7</sup>. Según datos de la Organización Mundial de la Salud <sup>4</sup>, la cardiopatía isquémica supone la primera causa de muerte en España.

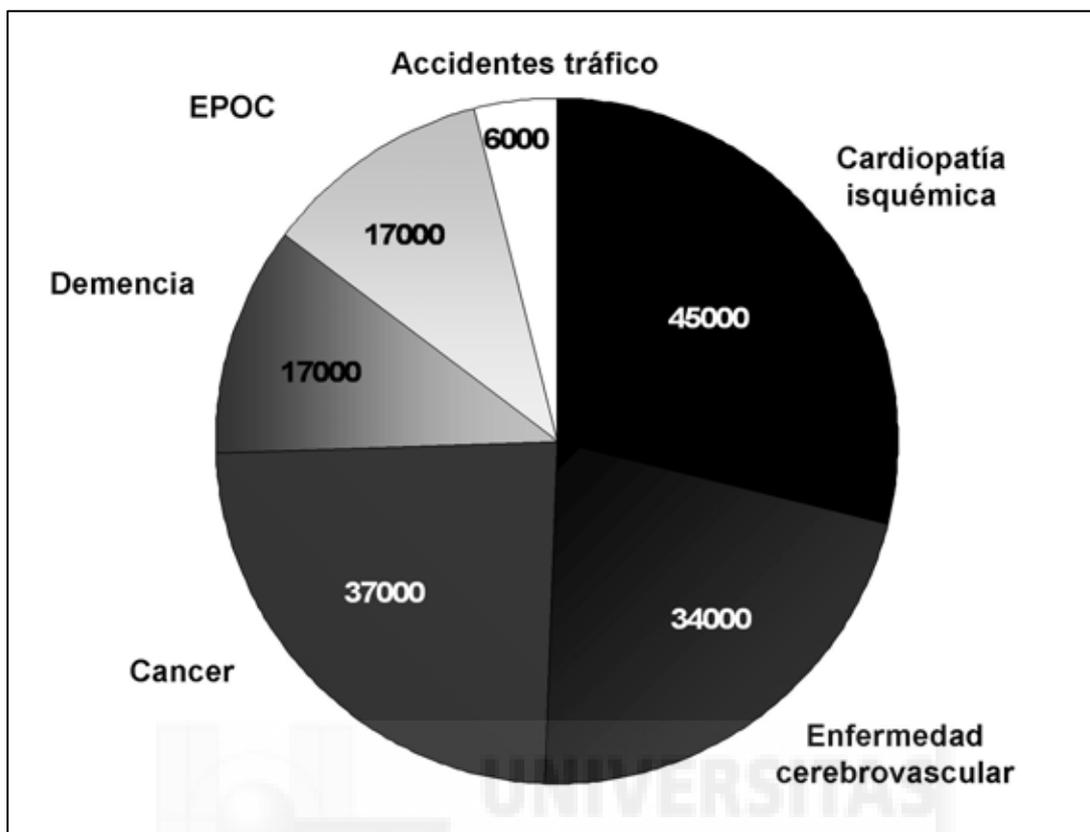


Figura 1. Distribución en España de las principales causas de mortalidad. Datos tomados de la Organización Mundial de la Salud<sup>4</sup>. Las cifras corresponden a número de muertes en el año 2002 (datos actualizados en 2006) en España por cada causa. Abreviatura: EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

El impacto sanitario y social de la enfermedad coronaria se estima que, al igual que el conjunto de la enfermedad cardiovascular, lejos de reducirse crecerá en los próximos años como consecuencia del envejecimiento de la población y de la transición epidemiológica que supone el predominio de las enfermedades crónicas sobre las agudas<sup>8</sup>. La enfermedad coronaria es un buen ejemplo de este fenómeno, ya que los avances en la medicina han logrado un aumento de la supervivencia tras el inicio de la enfermedad, sin conseguir reducir su incidencia, lo que resulta

en un aumento de la prevalencia por aumento de la población afectada de cardiopatía isquémica crónica.

Además los cambios en el estilo de vida impuestos por la sociedad occidental llevan implícitos un incremento en las tasas de sedentarismo, obesidad, diabetes, hipercolesterolemia e hipertensión arterial. El estrés laboral y el aumento en el consumo de tabaco y alimentos con alto valor energético y la disminución del de frutas y verduras contribuyen a dicho fenómeno<sup>9</sup>.





## I.b. Tratamiento del infarto agudo de miocardio.

El tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST ha evolucionado dramáticamente en las tres últimas décadas gracias al desarrollo de las técnicas de reperfusión. El pronóstico de los pacientes con infarto de miocardio ha mejorado notablemente, ya desde etapas muy tempranas tras el infarto. Las cifras publicadas de mortalidad a 30 días han pasado de ser superiores al 20% en la era pretrombolítica, al 6-8% con el uso de agentes trombolíticos y hasta un 4,5% con el uso de la angioplastia primaria <sup>2</sup>.

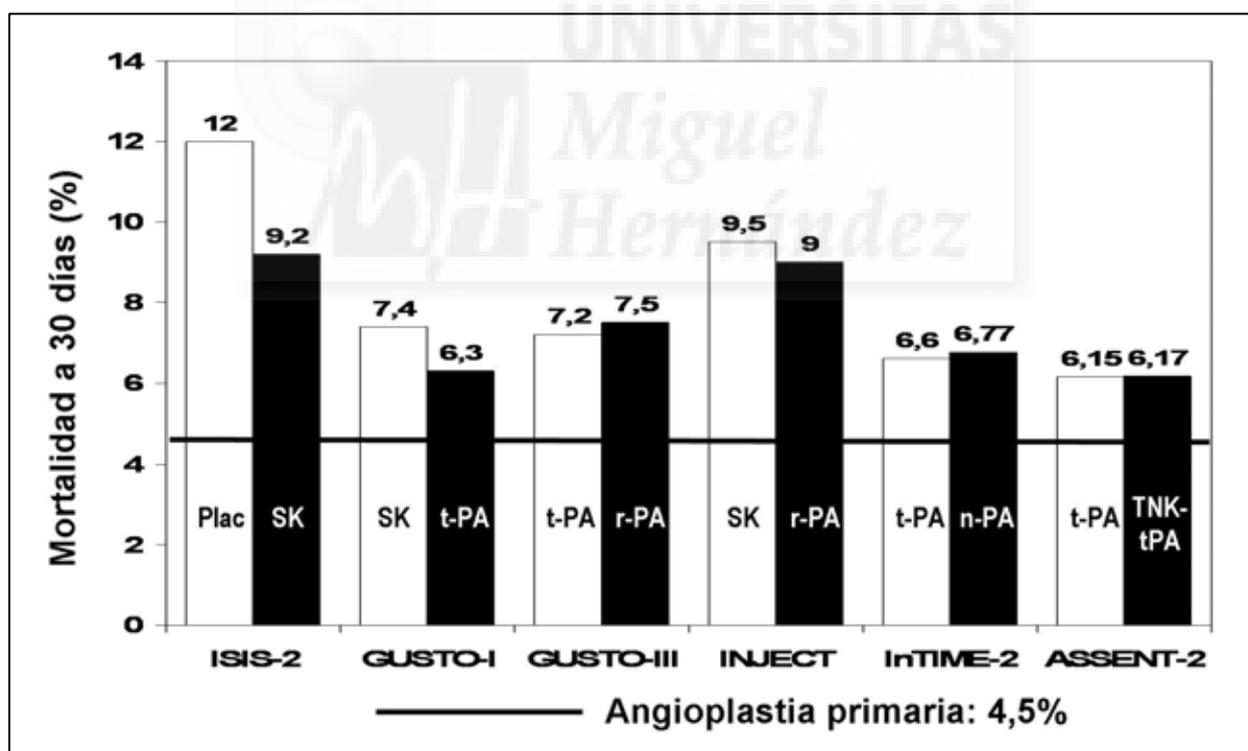


Figura 2. Mortalidad a 30 días tras infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en los principales ensayos clínicos comparando placebo, diferentes regímenes trombolíticos (barras) y angioplastia primaria (línea horizontal). Adaptado de Huber et al <sup>2</sup>. Abreviaturas: n-PA: lanoteplase; Plac: placebo; r-PA: reteplase; SK: estreptoquinasa; TNK-Tpa: tenecteplase; t-PA: alteplase.

Estas diferencias entre cifras de mortalidad tomadas de ensayos clínicos se incrementan al trasladarse al mundo real, mejor representado en registros multicéntricos que en ensayos clínicos cuyos resultados se ven favorecidos por los rigurosos criterios de selección de pacientes, el predominio de centros experimentados y las condiciones óptimas en que se desarrollan <sup>10,11</sup>. En los principales registros publicados sobre infarto agudo de miocardio se alcanzan cifras de mortalidad superiores a un 20% en casos sin tratamiento de reperfusión, un 10% en pacientes trombolisados y entre el 6 y el 8% en pacientes sometidos a angioplastia primaria <sup>2,12-14</sup>.



### **I.c. Fenómeno de *no reflow*.**

Desde el inicio de la era de la reperfusión, los objetivos en el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST se han centrado en la apertura de la arteria coronaria <sup>1,15,16</sup>. Sin embargo la permeabilidad de la arteria no garantiza una adecuada perfusión tisular, y de hecho se ha descrito que entre el 20 y el 50 % de los pacientes con flujo epicárdico aparentemente normal pueden tener una perfusión tisular inadecuada <sup>17-19</sup>. Estos hallazgos tienen importancia desde el punto de vista funcional y también pronóstico. Está ampliamente documentada la peor evolución de los pacientes con arteria responsable del infarto permeable y defecto en la perfusión tisular, tanto en términos de recuperación de la función sistólica del ventrículo izquierdo <sup>20</sup> como en términos de complicaciones intrahospitalarias y en la aparición de eventos adversos en el seguimiento, incluyendo mortalidad total <sup>21,22</sup>.

Este fenómeno se conoce como *no reflow*. Su traducción literal al español es fenómeno de no reflujo, pero debido a que el término más extendido y empleado universalmente es el original del inglés *no reflow*, de ahora en adelante será referido como tal en este texto. El fenómeno de *no reflow* se describió originariamente en un modelo experimental en el que se provocaba isquemia en tejido cerebral de conejos mediante la oclusión temporal de una arteria cerebral: oclusiones por un corto espacio de tiempo se resolvían sin secuelas, pero oclusiones más prolongadas causaron daños a nivel microvascular en el tejido cerebral que

permanecieron tras la restauración del flujo de la arteria cerebral <sup>23</sup>. Posteriormente este modelo se trasladó del sistema nervioso central a otros tejidos como la piel <sup>24</sup>, el músculo esquelético <sup>25</sup> o el riñón <sup>26</sup>, y no fue hasta 1972 cuando se demostró la existencia de dicho fenómeno a nivel cardiaco <sup>27</sup>. En esta fecha se empleó un modelo experimental canino para ligar una arteria coronaria que posteriormente se reperfundía. A pesar de la permeabilidad de la arteria responsable del infarto había regiones en el interior del miocardio que mostraban flujo lento, siempre localizadas en zonas con daño irreversible. El análisis mediante microscopía electrónica mostró obstrucción microvascular debido a la formación de microsangrados de células endoteliales, ampollas a nivel del endotelio, infiltración leucocitaria, estancamiento eritrocitario y edema celular <sup>27,28</sup> y extravascular <sup>29</sup>, pudiendo acelerarse este proceso por el daño provocado por los radicales libres <sup>30</sup>. Una vez resuelta la isquemia, en la fase de reperfusión el edema celular adicional, la contracción miocitaria y la agregación de plaquetas y fibrina pueden resultar en un agravamiento y expansión del área afecta, de hecho la inhibición de la activación plaquetaria y la vasodilatación ha probado reducir la aparición de este fenómeno <sup>31-33</sup>. La activación leucocitaria también está íntimamente ligada al daño por reperfusión, se ha demostrado la liberación de radicales libres de oxígeno, enzimas proteolíticas y leucotrienos por parte de polimorfonucleares que pueden modular negativamente las funciones plaquetaria o endotelial. Asimismo las células endoteliales pueden regular la acción leucocitaria mediante la expresión de moléculas de adhesión celular, la liberación de factores solubles como la endotelina o el factor

activador plaquetario y las plaquetas pueden activar a los leucocitos mediante la liberación de tromboxano A<sub>2</sub>, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, serotonina, proteasas o adenosina <sup>34</sup>. Esta compleja cascada de activación celular dependiente de la reperfusión se ve resumida en la figura 3.

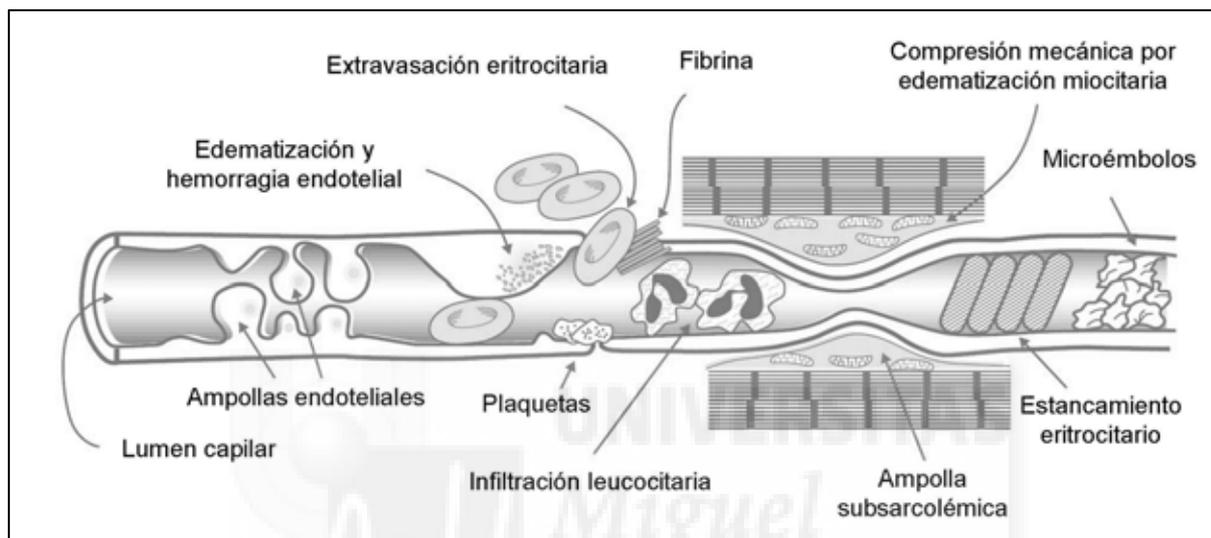


Figura 3. Representación esquemática de los mecanismos implicados en la alteración de la microcirculación conocida como fenómeno de *no reflow*. Adaptado de Reffelmann et al <sup>34</sup>.

A diferencia del modelo experimental, en el contexto clínico del infarto de miocardio en humanos el fenómeno de *no reflow* se debe habitualmente a un trombo coronario oclusivo que emboliza distalmente en el miocardio, ya sea de forma espontánea o favorecido por el tratamiento trombolítico o el intervencionismo coronario percutáneo. Esta diferencia puede atribuirse, entre otras causas a que en modelos de experimentación animal los fenómenos de isquemia y reperfusión se realizan ligando arterias coronarias sanas, mientras que en el caso del infarto agudo de miocardio en pacientes se trata de arterias enfermas, con placas

ateroscleróticas complicadas con trombosis intravascular. Estudios de necropsia han demostrado la presencia de trombos en la microcirculación coronaria de pacientes que han muerto de un infarto de miocardio<sup>35</sup>. Las plaquetas activadas segregan aminas vasoactivas que causan espasmo microvascular, deteriorando el flujo regional y contribuyendo al fenómeno de *no reflow*. Asimismo la inflamación puede contribuir limitando el flujo como consecuencia de la migración leucocitaria en la microcirculación dañada<sup>36,37</sup>.

La presentación clínica de dicho fenómeno puede ser muy diversa. En algunos casos puede cursar sin síntomas o signos específicos, sin embargo con frecuencia se asocia a la aparición de angina postinfarto con o sin reascenso del segmento ST o desarrollo de ondas Q, el deterioro hemodinámico o la aparición de arritmias malignas<sup>38,39</sup>. En el laboratorio de hemodinámica a esta expresividad clínica puede sumarse la apreciación del estancamiento del flujo coronario, tanto en la arteria responsable del infarto como en el resto del árbol coronario<sup>40</sup>.

## **I.d. La evolución en el tiempo de las alteraciones en la perfusión.**

En el trabajo original cardiaco publicado por Kloner en 1972 se probó que la probabilidad de aparición del fenómeno de *no reflow* estaba íntimamente relacionada con el tiempo que la arteria coronaria estaba ligada <sup>27</sup>. Posteriormente otros trabajos han confirmado que el retraso en la restauración del flujo coronario se relaciona de forma directa con la extensión y gravedad del daño por reperfusión <sup>30</sup>.

Estudios de experimentación básica sugieren que el daño microvascular también puede establecerse horas después de la oclusión y de la reperfusión arterial <sup>30,41</sup>. El daño por reperfusión no es necesariamente inmediato, hay mecanismos que alteran el estado de la microcirculación y que precisan de un tiempo determinado de instauración, más allá del tiempo de isquemia al que ha estado sometido el tejido. Como hemos visto los principales mecanismos implicados en el daño por reperfusión son el daño endotelial directo mediante la formación de radicales libres de oxígeno <sup>42</sup>, la reactividad vascular alterada <sup>43</sup>, la obstrucción mecánica causada por el acúmulo intracapilar de eritrocitos y granulocitos <sup>30</sup>, y la compresión mediada por edematización miocitaria <sup>44</sup>. Los resultados que sugieren que el daño microvascular puede establecerse o extenderse hasta pasadas 48 horas de la reperfusión ponen en duda la validez de los datos aportados por la angiografía

realizada inmediatamente tras la reperfusión percutánea en la valoración del estado de la microcirculación miocárdica <sup>41,45</sup>.

Una vez instaurado el fenómeno, su evolución en el tiempo no está del todo aclarada, de hecho en la actualidad no hay acuerdo acerca del carácter temporal o permanente de las alteraciones de la perfusión miocárdica objetivadas en la fase aguda del infarto. Los estudios realizados hasta la fecha muestran resultados contradictorios, muy dependientes del método de estudio empleado. En la discusión se desarrollará ampliamente la metodología y resultados de estos estudios en comparación con los de este trabajo.

La determinación de la técnica de referencia para el estudio de la perfusión miocárdica y su utilización en la correcta caracterización de dicho fenómeno son uno de los frentes de investigación abiertos más activos en el campo de la Cardiología.

## I.e. Métodos de estudio de la microcirculación.

Desde la descripción de la existencia del fenómeno de *no reflow* se han empleado como técnicas de referencia para su diagnóstico diferentes métodos de estudio histológico como la Tioflavina-S o la tinción con microesferas radiactivas <sup>27,30</sup>. La valoración post-mortem a pesar de su gran precisión, por razones obvias tan solo es aplicable en estudios experimentales. En la clínica, aunque disponemos de multitud de marcadores como los clínicos, electrocardiográficos, ecocardiográficos o angiográficos, hasta la fecha no hay ninguna técnica que haya demostrado con claridad ser superior al resto de aproximaciones en el estudio del estado de la microcirculación.

Desde los inicios de la era de la reperfusión se han empleado gran diversidad de métodos con el objetivo de valorar el estado de la microcirculación cardíaca. A principios de la década de los 80 se describió la clasificación del grupo *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI) <sup>46</sup>, que valora el estado de la circulación coronaria mediante el análisis de la velocidad de llenado coronario en comparación con el llenado de otra arteria coronaria (*vide infra*). Esta clasificación ha tenido un gran éxito, probablemente por su simplicidad y por la excelente correlación que muestra con la aparición de eventos cardíacos adversos. Otros grupos han demostrado el valor del análisis electrocardiográfico en la valoración de la perfusión miocárdica tras la revascularización coronaria <sup>47-49</sup>. La ecocardiografía ha sido empleada en numerosos trabajos en la valoración

del estado de la microcirculación miocárdica en múltiples modalidades, incluyendo la valoración por doppler del flujo coronario y la valoración de la perfusión tras la inyección de contraste, ya sea intravenoso <sup>50-52</sup> o intracoronario <sup>53,54</sup>. Otras técnicas como la gammagrafía cardíaca con talio o tecnecio <sup>55-57</sup>, la tomografía por emisión de positrones <sup>58</sup> o la resonancia magnética cardíaca (RMC) <sup>59-62</sup> también han sido empleadas con resultados variables. A continuación se exponen algunas de las técnicas de uso más extendido.



## I.e.1. Electrocardiograma.

El electrocardiograma sigue siendo la primera aproximación para el estudio de pacientes con enfermedad coronaria aguda. Tras la administración del tratamiento de reperfusión la valoración electrocardiográfica sigue siendo imprescindible. Parámetros como la resolución en el índice de elevación del segmento ST, o la suma de los mm de elevación de cada una de las derivaciones (excluyendo aVR) dividido entre el número de derivaciones que muestran elevación del segmento ST, se han correlacionado con la aparición de *no reflow*<sup>53</sup>. La valoración cuantitativa de parámetros electrocardiográficos como la extensión de las ondas Q o el ascenso del segmento ST en derivaciones con Q en el curso de una prueba de esfuerzo se han relacionado con la extensión del infarto y con el estado de la microcirculación y la viabilidad de la zona infartada<sup>47,59,63</sup>.

A pesar de las nuevas aplicaciones del electrocardiograma y del altísimo valor diagnóstico y pronóstico que presenta en la práctica clínica diaria, los datos que aporta en el estudio de la perfusión miocárdica tras un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST presentan limitaciones en comparación con otras técnicas. La estimación de la perfusión es indirecta, y la localización también lo es, a diferencia de las técnicas de imagen, más adecuadas para este propósito.

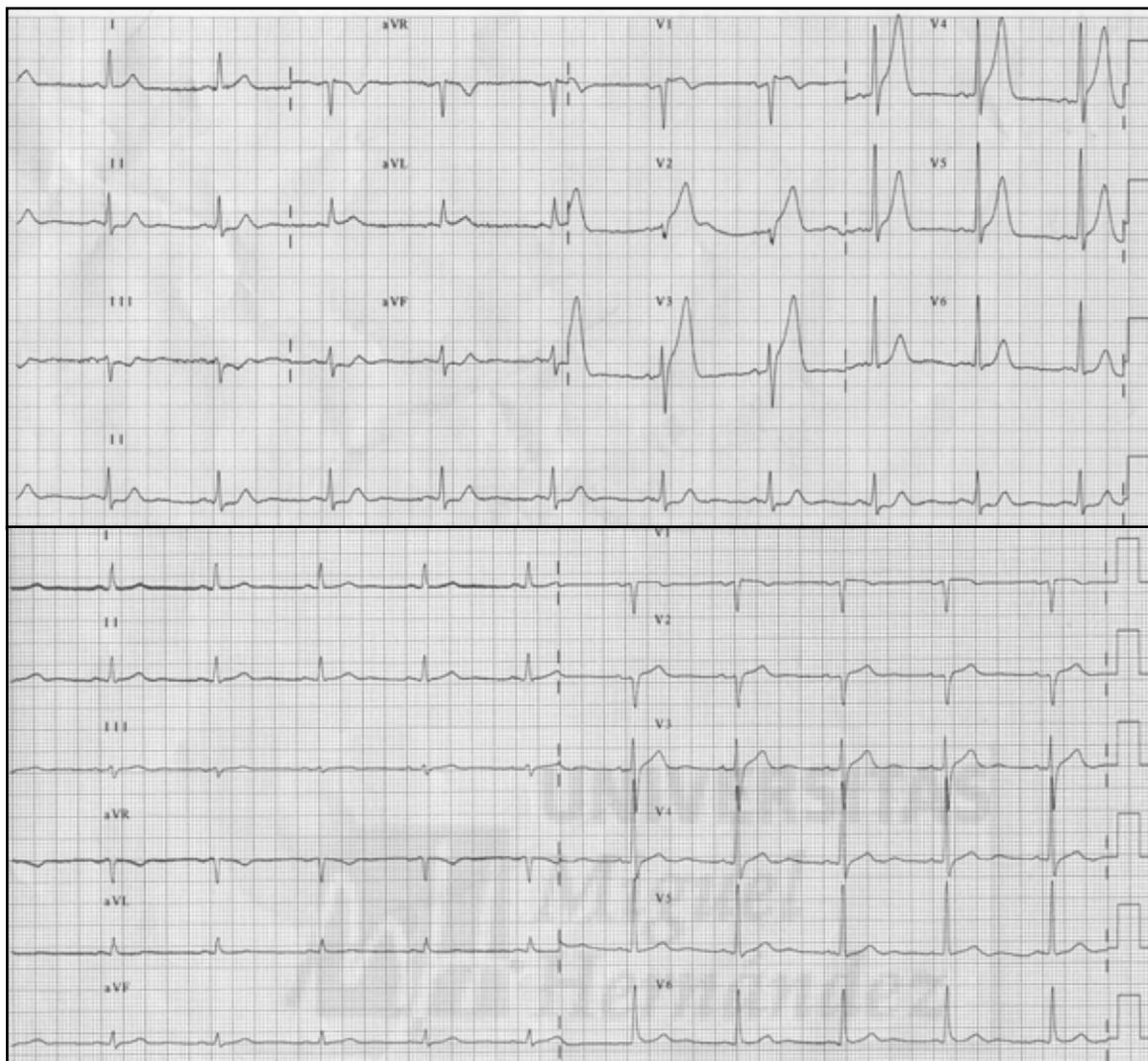


Figura 4. Electrocardiograma de un paciente revascularizado en las primeras horas tras el infarto. Al ingreso en el hospital (arriba) y al quinto día del ingreso (abajo). Puede apreciarse la resolución de la elevación del segmento ST.

En nuestro caso todos los pacientes de la muestra habían recibido tratamiento trombolítico dentro de las primeras 6 horas del infarto y se había realizado angioplastia de rescate en caso de ausencia de criterios electrocardiográficos de reperfusión, por lo tanto la mayoría de los pacientes incluidos presentaban mejoría del segmento ST respecto al del ingreso. Por estos motivos en este trabajo no hemos incluido el análisis

electrocardiográfico en la comparación entre pruebas para el estudio de la perfusión miocárdica.

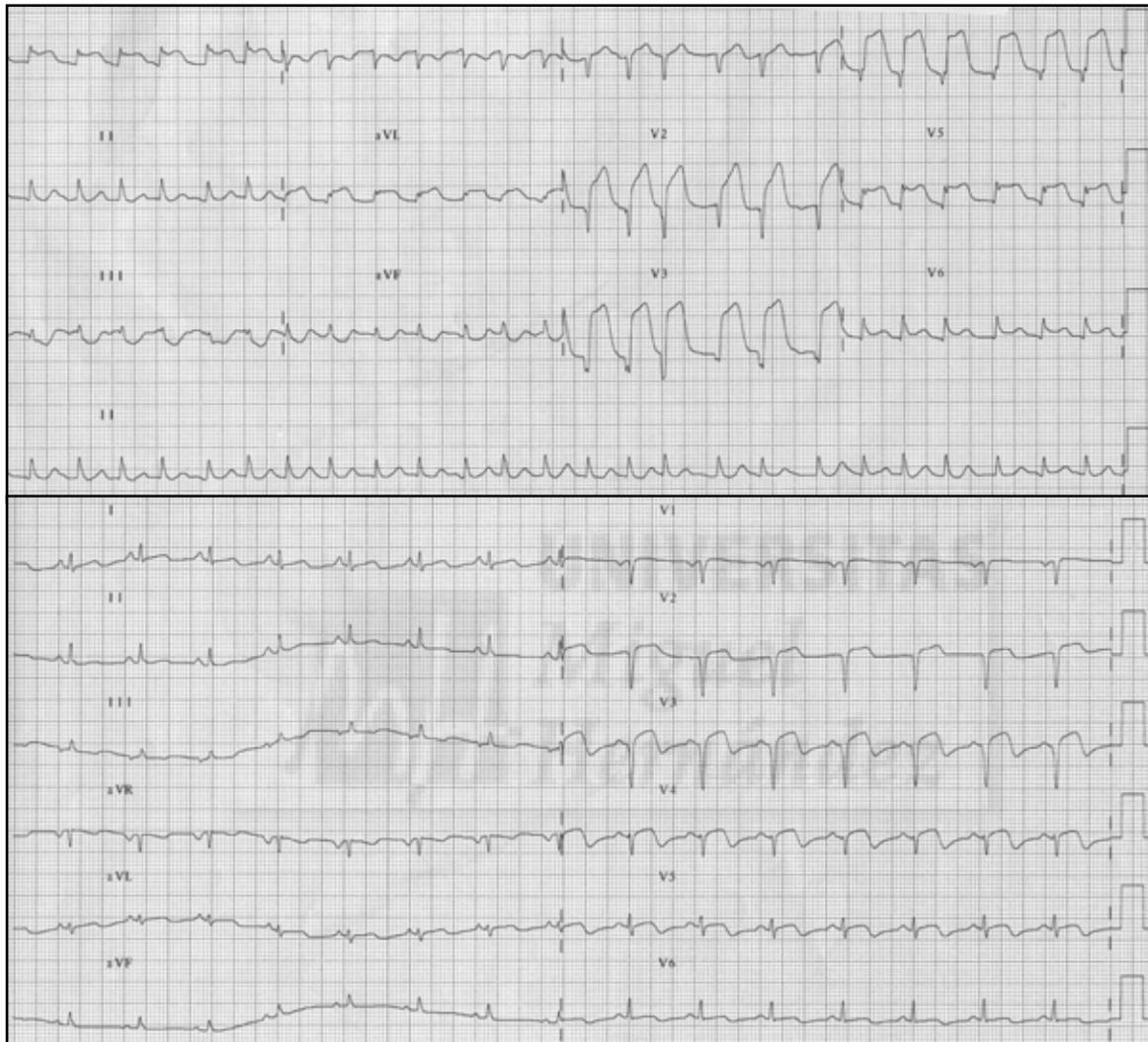


Figura 5. Electrocardiograma de un paciente que a pesar de la revascularización exitosa de la arteria epicárdica presentó una alteración mantenida en la microcirculación. Arriba electrocardiograma al ingreso y abajo en el cuarto día.

Posiblemente las nuevas aproximaciones del electrocardiograma como el *body surface mapping* o la monitorización electrocardiográfica continua puedan aportar información adicional<sup>64,65</sup>.



## I.e.2. Angiografía.

El método más extendido en la valoración angiográfica de la circulación coronaria es la clasificación TIMI <sup>46</sup>. Esta clasificación discrimina en 4 grupos: 0: ausencia de flujo anterógrado; 1: el contraste penetra en la arteria responsable del infarto pero no logra opacificar la totalidad de la arteria; 2: el contraste opacifica toda la arteria, pero la velocidad de avance del contraste o la tasa de lavado es inferior a la de otra arteria no relacionada con el infarto; y 3: penetración completa del contraste con flujo similar al de otros territorios.

Este método tiene las ventajas de ser inmediato, no suponer un coste económico añadido, no requerir postprocesado ni tratamiento de la imagen, contar con una buena variabilidad intra e interobservador y estar ampliamente validada. Sin embargo se ha demostrado que la tasa de pacientes con flujo TIMI 3 y alteraciones de la microcirculación no es despreciable, oscilando entre un 20 y un 40% <sup>17-19</sup>. La clasificación TIMI es, por lo tanto muy específica en la detección de perfusión alterada, en caso de TIMI < 3 está claro que la microcirculación está dañada, sin embargo es poco sensible para demostrar perfusión conservada, y la presencia de flujo TIMI 3, aunque es condición indispensable para una perfusión tisular adecuada no la garantiza.

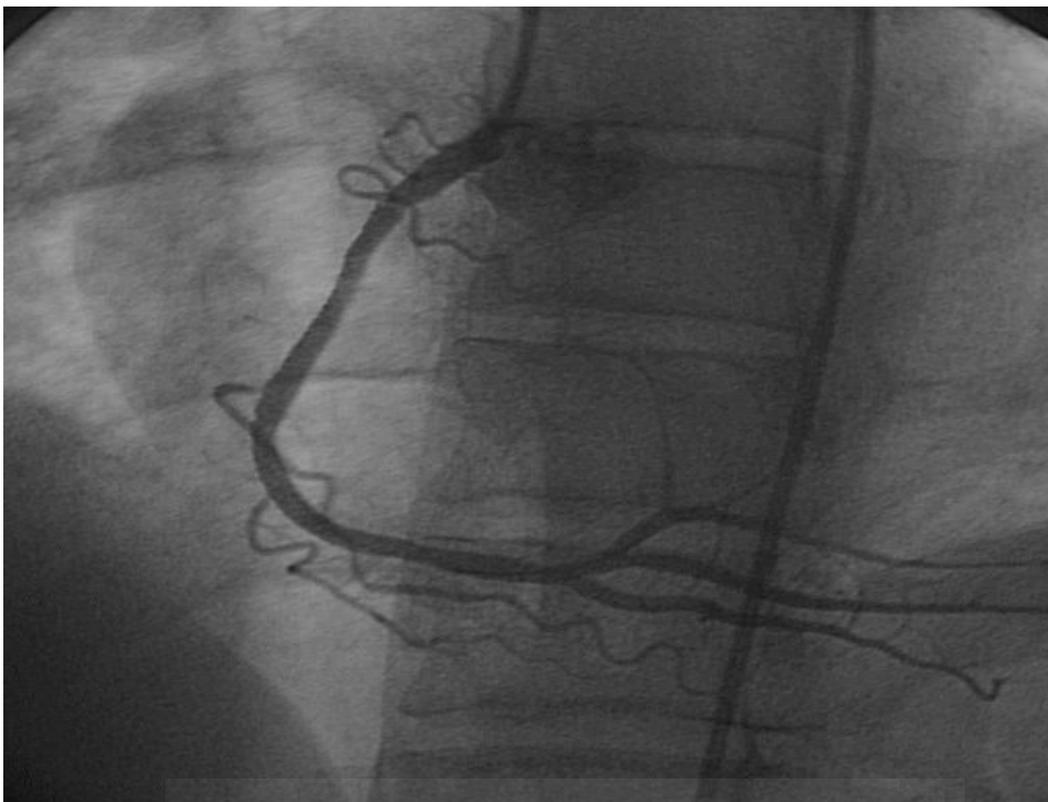


Figura 6. Imagen de angiografía de un paciente con infarto inferior y arteria responsable del infarto abierta tras el intervencionismo coronario. Esta imagen estática puede corresponder a un caso de TIMI 2 ó 3, en función de la velocidad de llenado.

Se han propuesto métodos adicionales al TIMI para el estudio de la microcirculación. De entre ellos destacan el *TIMI frame count*<sup>66,67</sup>, el *blush* miocárdico<sup>68,69</sup> y el *TIMI myocardial perfusion*<sup>70-71</sup>. El *TIMI frame count* valora el estado de la perfusión mediante el recuento del número de imágenes de cine necesarias para el paso de contraste de un punto proximal a otro distal estandarizado para cada arteria<sup>66</sup>. Esta técnica parece valorar más el estado de la arteria epicárdica que la propia perfusión miocárdica y puede ser útil para discriminar casos dudosos de TIMI entre 2 y 3. En casos de TIMI 3 claro es menos útil, ya que todos estos pacientes tienen velocidades de llenado rápidas. El *blush*

miocárdico, cuya traducción literal del inglés es tinción miocárdica, aunque es conocido universalmente con el anglicismo *blush*, valora la densidad de contraste que tiñe el territorio dependiente de la arteria responsable del infarto en comparación con la densidad de contraste de otra arteria no relacionada con el infarto <sup>68</sup>. El *TIMI myocardial perfusion* supone una valoración similar, analizando el tiempo que tarda en entrar y en salir el contraste de la microcirculación <sup>71</sup>. Hemos seleccionado para este trabajo el *blush* por tratarse de un método que *a priori* reúne algunas de las virtudes que han convertido al TIMI en una clasificación utilizada universalmente: la rapidez en su determinación, con posibilidad de realizarlo de forma inmediata en el laboratorio de hemodinámica y disponer de los resultados para la toma de decisiones antes de terminar el procedimiento, no incrementa el coste del procedimiento, y no requiere postprocesado de la imagen.

En general las diferentes técnicas de análisis angiográfico de la perfusión presentan el problema de una escasa reproducibilidad entre observadores <sup>72,73</sup>. Éste es otro aspecto que pretendemos valorar en este trabajo.



### **I.e.3. Ecocardiografía miocárdica con inyección de contraste intracoronario.**

La ecocardiografía miocárdica con inyección de contraste intracoronario (EMC) es una técnica relativamente novedosa que se ha desarrollado para visualizar el patrón de perfusión miocárdica mediante la inyección intracoronaria de un contraste sonicado. La visualización ecográfica del contraste, que actúa como un trazador microvascular, es un indicador fiable de la integridad anatómica de la microcirculación.

La utilidad de la EMC en la valoración de la microcirculación se ha confirmado en estudios clínicos y de experimentación animal. Se ha demostrado que en pacientes con repermeabilización aparentemente exitosa valorada mediante angiografía puede haber defectos severos en la microcirculación. Por lo tanto, la angiografía de manera aislada está limitada a la hora de valorar la perfusión miocárdica postinfarto <sup>74-76</sup>.

La correlación de la localización espacial de las alteraciones de la microcirculación detectadas mediante EMC se ha confirmado en estudios histológicos realizados en animales de experimentación <sup>45</sup>.

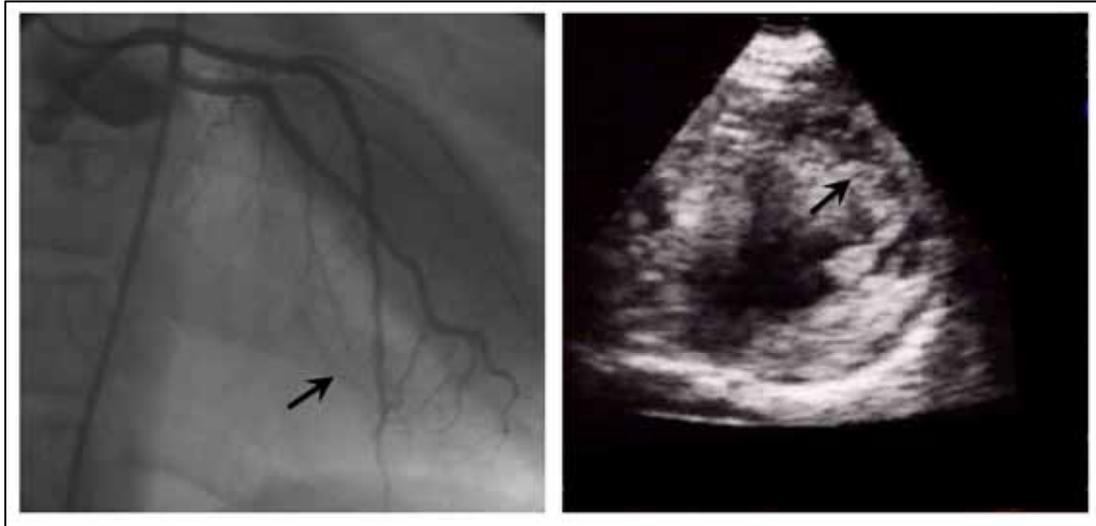


Figura 7. Imágenes de angiografía y EMC de un paciente con un infarto anterior y fenómeno de *no reflow*. Presenta flujo TIMI 3 en arteria descendente anterior (flecha) y déficit de perfusión en la zona anterior mediante EMC (flecha).

La ecocardiografía también ofrece la posibilidad de estudio de la microcirculación mediante la inyección de contraste intravenoso<sup>50-52</sup>. Esta modalidad ofrece la ventaja de no requerir su realización en el laboratorio de hemodinámica, de no ser invasiva y por lo tanto permitir su realización de forma más rutinaria o incluso repetir los estudios de forma seriada. Sin embargo existen diferencias sustanciales que afectan a la calidad de las imágenes: las inyecciones intracoronarias son directas, de alta presión y administrando gran cantidad de contraste, todo ello repercute en una imagen de alta calidad. Esto no puede ser conseguido en el caso de aplicación intravenosa del ecocontraste, y por razones obvias el número de microburbujas que llega a la circulación coronaria es muy inferior. Todo

ello resulta en una técnica más fácilmente aplicable, pero con peor calidad de imagen y por lo tanto resultados menos fiables y más sujetos a la interpretación del observador.

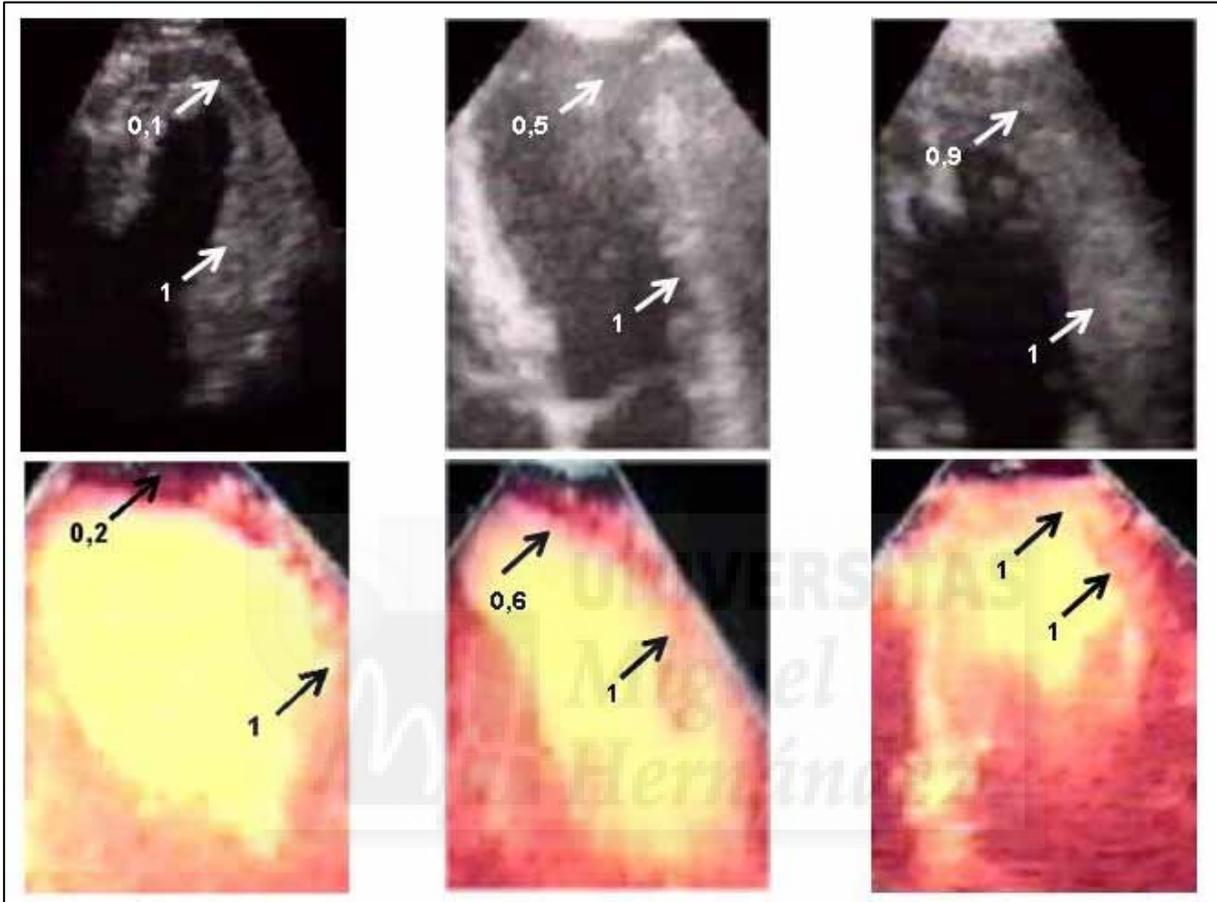


Figura 8. Se muestran tres ejemplos de pacientes con infarto anterior en los que se cuantifica la perfusión del segmento antero-apical normalizada por el segmento antero-basal (segmento de referencia, intensidad=1). En los paneles superiores se muestran las imágenes de ecocardiografía de contraste con inyección intracoronaria y en los paneles inferiores las imágenes de ecocardiografía de contraste con inyección intravenosa de los mismos pacientes. En el caso de la izquierda se observa un defecto severo de perfusión apical, en el ejemplo del centro se observa un defecto apical moderado y en los paneles de la derecha una perfusión apical normal.



#### **I.e.4. Resonancia magnética cardíaca.**

El desarrollo de la RMC ha abierto las puertas de un nuevo método de valoración de la perfusión miocárdica. En la actualidad se ha mostrado la eficacia de la técnica en el análisis de la viabilidad, la realización de mediciones precisas del tamaño y grosor de paredes y las secuencias de cine que permiten cuantificar de manera fiable y pormenorizada por segmentos la función sistólica. Estos resultados se ven favorecidos por la alta calidad y definición de sus imágenes, su reproducibilidad y el desarrollo de un contraste magnético seguro que permite la potenciación de las estructuras cardíacas. Se han propuesto diversos parámetros a valorar en las imágenes de resonancia como la perfusión medida mediante el fenómeno de primer paso <sup>77</sup>, la medida de los grosores de paredes sisto-diafólicos <sup>78</sup> determinando así el engrosamiento sistólico y su variación tras la administración de drogas inotrópicas como la dobutamina <sup>79</sup>, y el porcentaje de masa infartada del ventrículo izquierdo, así como la transmuralidad de la necrosis en cada uno de los segmentos <sup>80</sup>.

La validez de las medidas de RMC para el estudio de la microcirculación ha sido contrastada con hallazgos de anatomía patológica en estudios de experimentación animal. Estos trabajos han confirmado tanto los resultados referentes a la integridad microvascular como la información referente a la localización y extensión del daño <sup>41,62,81</sup>.

Además, la reproducibilidad y la precisión en la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FE), así como de los volúmenes de cavidades y grosor de las paredes permiten valorar el remodelado ventricular y la recuperación funcional en el seguimiento con gran fiabilidad <sup>82-84</sup>.

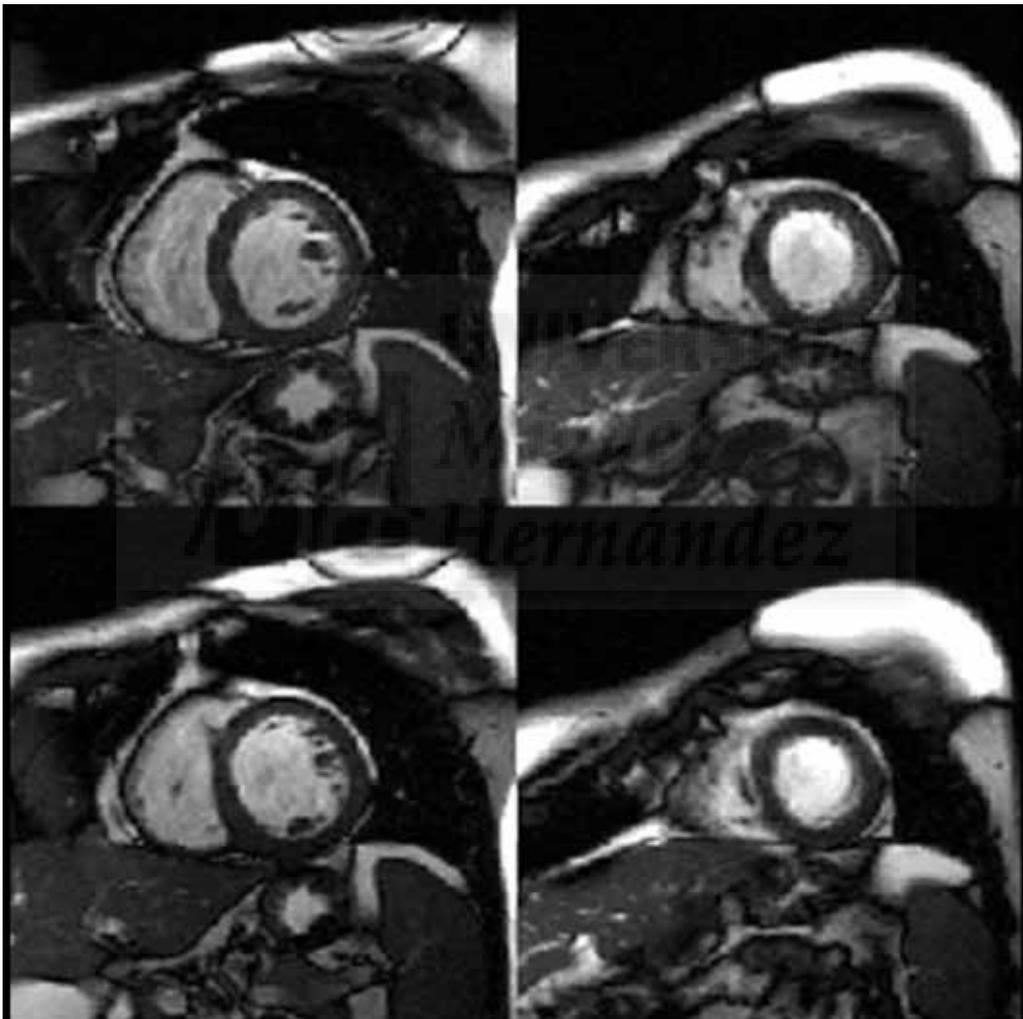


Figura 9. Imagen de resonancia magnética cardíaca en la que se aprecia la gran definición y precisión que ofrece la técnica para la cuantificación del estado de la perfusión, los volúmenes ventriculares y el grosor de las paredes ventriculares.

## **I.e.5. Comparación entre técnicas.**

Hasta la fecha no disponemos de ningún trabajo que haya analizado de forma simultánea las principales técnicas de análisis de la microcirculación. Con este estudio pretendemos analizar la utilidad de las principales técnicas de imagen empleadas en la valoración de la perfusión miocárdica tras un infarto agudo de miocardio. Para ello se ha seleccionado una muestra homogénea de pacientes con un primer infarto agudo de miocardio, enfermedad de un vaso y arteria epicárdica abierta al final del cateterismo cardíaco y mantenida al sexto mes. Hemos analizado los resultados de la angiografía por tratarse de la técnica más empleada en la actualidad, la EMC por tratarse de la técnica que *a priori* puede ser considerada como la más válida en el estudio de la microcirculación y la RMC por tratarse de la técnica que reúne más cualidades para convertirse en una referencia futura en el estudio de la perfusión cardíaca de manera no invasiva.

### **I.e.5.i. Empleo de los volúmenes y fracción de eyección en la comparación entre técnicas.**

El remodelado y la función sistólica ventricular izquierda marcan el pronóstico a largo plazo. La conexión entre el remodelado ventricular postinfarto y el estado de la microcirculación miocárdica tras el infarto agudo de miocardio se ha documentado tanto en experimentación básica<sup>85</sup> como clínica<sup>19,21,86</sup>. Esta relación se mantiene con independencia del

tamaño del infarto <sup>87,88</sup>. Aprovechando esta estrecha relación en este trabajo analizamos las implicaciones del estado de la microcirculación empleando los datos de volúmenes y función sistólica ventricular izquierda, en la fase aguda y a los 6 meses.





## **II. HIPÓTESIS DE TRABAJO**



## II. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Tras un infarto agudo de miocardio la apertura de la arteria coronaria epicárdica no garantiza una perfusión miocárdica normal. Nuestra hipótesis de trabajo contempla:

1. De las técnicas de imagen disponibles para el estudio de la perfusión miocárdica la EMC es la que más se ajusta al estado de la microcirculación, y puede ser considerada como la técnica de referencia en su estudio.

2. El *blush* miocárdico tiene importantes limitaciones en la valoración de la perfusión, y presenta gran variabilidad interobservador.

3. La presencia de fenómeno de *no reflow* se relaciona con el incremento en los volúmenes ventriculares y con una depresión en la fracción de eyección. Las alteraciones de la microcirculación pueden hacerse crónicas, y esto se relaciona con peores volúmenes y función sistólica a largo plazo.





### **III. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**



### III. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Dentro del objetivo global de avanzar en el estudio de la perfusión miocárdica tras un infarto agudo de miocardio, se han fijado los siguientes objetivos concretos:

1. Determinar la técnica de imagen de referencia para el estudio de la perfusión miocárdica tras un infarto agudo de miocardio.

2. Analizar la utilidad del análisis angiográfico para el estudio de la perfusión miocárdica. Valorar la reproducibilidad del *blush* miocárdico en comparación con un laboratorio central.

3. Determinar la incidencia del fenómeno de *no reflow*, sus implicaciones en términos de remodelado ventricular y función sistólica y su evolución en el tiempo.





## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**



## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **IV.1. Grupo de estudio.**

El estudio incluyó a 47 pacientes consecutivos ingresados con un primer infarto agudo de miocardio con elevación persistente del segmento ST reperfundidos dentro de las primeras 6 horas. Los pacientes se incluyeron en un periodo comprendido entre enero de 2002 y junio de 2005. Se definió infarto de miocardio con elevación del ST como dolor torácico típico de más de 30 minutos de duración con elevación del segmento ST  $> 1$  mm a 80 ms del punto J en más de una derivación contigua, que no se normaliza con nitroglicerina y elevación de los marcadores séricos de daño miocárdico. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: a) enfermedad de un vaso con la arteria responsable del infarto abierta, definida como flujo TIMI 3 y estenosis residual  $< 50\%$  al final de la angiografía (y eventual angioplastia) realizada antes del alta; b) curso clínico estable y sin complicaciones durante los primeros 6 meses de seguimiento; c) persistencia de la arteria responsable del infarto abierta (flujo TIMI 3 y estenosis residual  $< 50\%$ ) en la angiografía realizada al sexto mes, y d) ausencia de contraindicaciones para la realización de la RMC.

Fueron criterios de exclusión la existencia de antecedentes conocidos de cardiopatía (isquémica o no), la presencia de enfermedades

intercurrentes que dificultasen el seguimiento a largo plazo, la afección significativa de una arteria no responsable del infarto (lesión > 50% en la coronariografía) y la ausencia de permeabilidad de la arteria responsable del infarto al finalizar el cateterismo prealta.



## **IV.2. Protocolo del estudio.**

Siguiendo la estrategia vigente en nuestra institución se administró tratamiento trombolítico dentro de las primeras 6 horas del inicio del cuadro clínico en los casos indicados de acuerdo con las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología <sup>89</sup>. En caso de ausencia de criterios clínicos (persistencia del dolor a los 90 minutos de la administración del trombolítico) o electrocardiográficos de reperfusión se realizó angioplastia de rescate. Todos los enfermos recibieron desde las primeras 24 horas y durante el seguimiento tratamiento con aspirina, betabloqueantes e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (o bloqueantes del receptor AT1 de la angiotensina II en casos en los que los primeros estuvieran contraindicados). El resto del tratamiento farmacológico y recomendaciones no farmacológicas se realizaron de acuerdo con las recomendaciones vigentes en el momento del estudio <sup>89</sup>.

Se realizó un cateterismo cardíaco a todos los pacientes pasada la fase aguda del infarto. En dicho procedimiento, que se explicará en profundidad más adelante, se realizó la EMC. Posteriormente se realizó un estudio de RMC antes del alta hospitalaria.

Los pacientes siguieron controles en consultas de Cardiología, y a los 6 meses de evolución se repitió la angiografía, la EMC y la RMC.

El protocolo del estudio cumple con la Declaración de Helsinki <sup>90</sup> y fue aprobado por el comité ético del Hospital Clínico Universitario de Valencia. Todos los participantes del estudio firmaron un consentimiento informado.



### IV.3. Cateterismo cardíaco.

La angiografía se realizó durante el ingreso por el infarto en una media de  $4 \pm 1$  días tras el infarto. En caso de estenosis  $> 50\%$  u oclusión de la arteria relacionada con el infarto, se realizó angioplastia con implantación de *stent*. En 7 casos se realizó angioplastia de rescate por ausencia de criterios clínicos o electrocardiográficos de reperfusión. En estos casos se repitió la angiografía antes del alta y los datos empleados en el estudio se tomaron del cateterismo prealta. En todos los casos quedó una estenosis residual  $< 50\%$  y flujo TIMI 3 al finalizar el procedimiento.

Tras finalizar la angioplastia o el estudio diagnóstico cuando no existía estenosis significativa, se realizaron angiografías en proyecciones en que el análisis individual de la arteria responsable fuera óptimo (caudal derecha como primera opción para el estudio de la arteria coronaria izquierda y proyecciones izquierdas para la coronaria derecha). Se emplearon secuencias angiográficas largas (hasta la fase venosa). Se administró nitroglicerina intravenosa previamente a la proyección analizada salvo en caso de hipotensión arterial (presión arterial sistólica  $< 90$  mmHg). Para garantizar la homogeneidad de las medidas se empleó un protocolo estandarizado: se empleó una inyectora de contraste eléctrica (Acist Medical Systems CMS2000, Estados Unidos) con velocidades de infusión constantes de 4 ml por segundo para la arteria coronaria izquierda (bolos de 8 ml) y 3 para la arteria coronaria derecha (bolos de 6 ml).

El *blush* miocárdico evalúa la microcirculación mediante la valoración de la densidad de contraste en el territorio de miocardio dependiente de la arteria causante del infarto. Los grados de *blush* se definen de la siguiente manera: 0, ausencia de tinción o densidad de contraste; 1, mínima densidad de contraste; 2, densidad de contraste moderada pero inferior a la obtenida durante la angiografía de una arteria contralateral o ipsilateral no relacionada con el infarto; y 3, densidad de contraste normal, comparable a la obtenida durante la angiografía de una arteria contralateral o ipsilateral no relacionada con el infarto; en caso de persistencia de densidad de contraste en la siguiente proyección se interpretó como escape del contraste al espacio extravascular, y se dio el valor de 0<sup>68</sup>. Se consideraron como perfusión normal los grados 2 y 3<sup>69</sup>, aunque para valorar la variabilidad interobservador se analizaron dichas variabilidades tanto para la correlación en la discriminación de *blush* 0 y 1 de los grados 2 y 3, como para la discriminación del grado 3, respecto de 0, 1 y 2.

El cateterismo se repitió al sexto mes del infarto ( $179 \pm 8$  días), y se confirmaron la persistencia de flujo TIMI 3 y de estenosis residual < 50% en todos los pacientes incluidos.

La valoración de las angiografías se realizó en 2 laboratorios independientes por cardiólogos intervencionistas experimentados en ambos casos. Los observadores desconocían el resto de la información clínica. El laboratorio 1 es la institución en la que se llevó a cabo el estudio,

el laboratorio de hemodinámica del Hospital Clínico Universitario de Valencia, y el laboratorio 2, un laboratorio central independiente con amplia experiencia en la cuantificación de este índice, el Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR) de Valladolid. Los datos empleados en el análisis fueron los del laboratorio de referencia (laboratorio 2), salvo en el caso de análisis de concordancia y variabilidad en la medición, en que se emplearon los resultados de ambos laboratorios.



Figura 10. Imagen de angiografía de un paciente incluido en el estudio tras un infarto anterior. La trombolisis cumplió criterios clínicos y electrocardiográficos de reperfusión. El cateterismo cardiaco mostró una lesión severa en la arteria descendente anterior a nivel proximal que se trató con *stent*.



#### IV.4. Ecocardiografía miocárdica con inyección de contraste intracoronario.

Al final del cateterismo cardiaco (tanto prealta como en el sexto mes) se realizó la EMC de acuerdo con el protocolo de nuestro laboratorio. Se inyectó un bolo de 1 ml (concentración 350 mg/ml) de contraste sonificado (Galactosa 99%, ácido palmítico 1%; Levovist®, Schering AG, Alemania) seguido de 5 ml de suero salino a través del catéter que canalizaba la arteria responsable del infarto para las vistas paraesternal y apical. Se administraron bolos sucesivos de 1 ml de contraste si era necesario. Tras más de 100 estudios realizados no hemos detectado ningún efecto secundario. Las imágenes se registraron en tiempo real y segundo armónico, y se usó el ecocardiógrafo Ving Med 750 (General Electric, Estados Unidos); la ganancia y la compresión se optimizaron en cada caso y se mantuvieron constantes durante cada uno de los estudios.

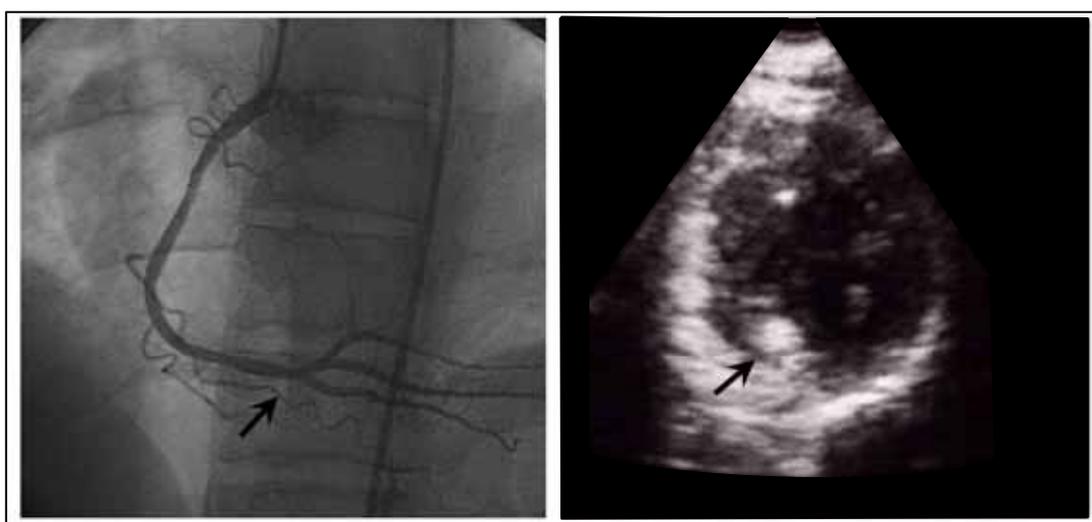


Figura 11. Imágenes de angiografía y EMC de un paciente con un infarto inferior, flujo TIMI 3 en arteria coronaria derecha (flecha) y perfusión normal mediante EMC en la zona del infarto (flecha).

Las imágenes se digitalizaron y fueron analizadas en días separados por un observador experimentado que no conocía el resultado del resto de las exploraciones. Se capturaron las imágenes con máxima intensidad de contraste en telesístole y se definió el área de riesgo como la que incluía los segmentos dependientes de la arteria relacionada con el infarto en el modelo de 17 segmentos <sup>91</sup>. La cuantificación de las imágenes de perfusión se realizó mediante el paquete informático MATLAB 6.5 (The Mathworks Inc., Estados Unidos). Se definió una región de interés en cada segmento; se sustrajo la intensidad basal (unidades de videointensidad) y se normalizó por la del segmento que mostraba contractilidad normal y máxima intensidad (unidades de videointensidad), resultando en todos los casos un rango normalizado de perfusión entre 0 y 1. De acuerdo con nuestra experiencia previa, definimos que un segmento presentaba perfusión anormal si su rango normalizado era  $< 0,75$  <sup>92</sup>. Se consideró que un paciente tenía mala perfusión en la zona infartada si más de un segmento mostraba perfusión anormal.

## IV.5. Resonancia magnética cardíaca.

A todos los pacientes del estudio se les practicó una RMC en una media de  $7 \pm 1$  días, en todos los casos más de 48 horas después del cateterismo. La RMC se realizó con un equipo de 1,5 Teslas (Sonata Magnetom; Siemens, Erlangen, Alemania) con bobina de superficie, sincronismo cardíaco prospectivo y apnea respiratoria.

Se adquirieron secuencias funcionales de cine (*True Fast Imaging with Steady-state free Precession*, tiempo de repetición: 25 ms, tiempo de eco: 1,6 ms, ángulo de inclinación:  $61^\circ$ , matriz:  $256 \times 128$ , grosor de corte: 6 mm) en diferentes proyecciones (2, 3, 4 cavidades y ejes cortos cada 1 cm desde la válvula mitral al ápex).

Posteriormente se planificaron 2 ejes largos y al menos 4 ejes cortos incluyendo basal, medio y apical para la toma de las secuencias de perfusión miocárdica de primer paso (*True Fast Imaging with Steady-state free Precession*, tiempo de inversión: 110 ms, tiempo de repetición: 190 ms, tiempo de eco: 1 ms, ángulo de inclinación:  $49^\circ$ , matriz:  $128 \times 72$ ) tras administración de 0,1 mmol/kg de gadolinio (gadopentato de dimeglumida; Magnograf®, Juste SAQF, Madrid, España). Se adquirieron uno de cada 2 latidos a un flujo de 3 ml/s, tomándose 60 imágenes consecutivas de cada corte.

Diez minutos después de la inyección del contraste se obtuvieron imágenes de inversión-recuperación (*True Fast Imaging with Steady-state free Precession*, tiempo de repetición: 700 ms, tiempo de eco: 1,1 ms, grosor de corte: 6 mm, ángulo de inclinación: 50°, matriz: 195 × 192, adaptando el tiempo de inversión en cada caso hasta anular la señal del miocardio) en idénticas proyecciones que las secuencias funcionales de cine, con el fin de obtener las imágenes de captación tardía de contraste.

No se retiró ninguna medicación para la realización de los estudios de resonancia.

El análisis de las imágenes se realizó por un observador independiente y desconocedor de la evolución clínica, el resultado del resto de exploraciones o si se trataba de un estudio de la primera semana o el sexto mes. Se realizó en la plataforma Syngo con el software QMASS MR 6.1.5 (Medis, Leiden, Holanda). Se dividió el ventrículo izquierdo en 17 segmentos de acuerdo con el modelo de la American Heart Association<sup>91</sup>. A partir de las secuencias de cine de eje corto se obtuvieron los volúmenes ventriculares telediastólico y telesistólico indexados por la superficie corporal (ml/m<sup>2</sup>), la FE (%) con el método de Simpson y el porcentaje de masa infartada.

Se valoró cuantitativamente la perfusión miocárdica de primer paso. Se marcaron los límites endocárdicos y epicárdicos varios píxeles en el interior de los bordes para asegurar que la muestra fuera miocárdica. Se

calculó la media de intensidad antes de la inyección de contraste y se sustrajo de todas las imágenes post-contraste. Posteriormente se calculó la pendiente de la curva de intensidad-tiempo en las secuencias de primer paso <sup>77,93,94</sup>. La máxima pendiente de cada segmento se normalizó mediante la máxima pendiente en un segmento remoto sin realce tardío de contraste y con lavado normal en todos los cortes, resultando en una pendiente máxima normalizada con rango entre 0 y 1. Empleamos el punto de corte  $< 0,7$  para clasificar un segmento como hipoperfundido. Este punto se basó en el análisis de la curva *receiver operating characteristic* (ROC) para predecir la recuperación funcional del segmento. Esta hipoperfusión se consideró significativa cuando un paciente presentaba al menos 2 segmentos consecutivos con perfusión normalizada  $< 0,7$  <sup>93</sup>.

En las imágenes de captación tardía se consideró que había realce tardío si la intensidad de la señal era superior a 2 desviaciones estándar respecto a la zona remota no infartada <sup>93</sup>. Se calculó la masa ventricular con realce tardío de contraste, que representaba la masa infartada <sup>95,96</sup>.

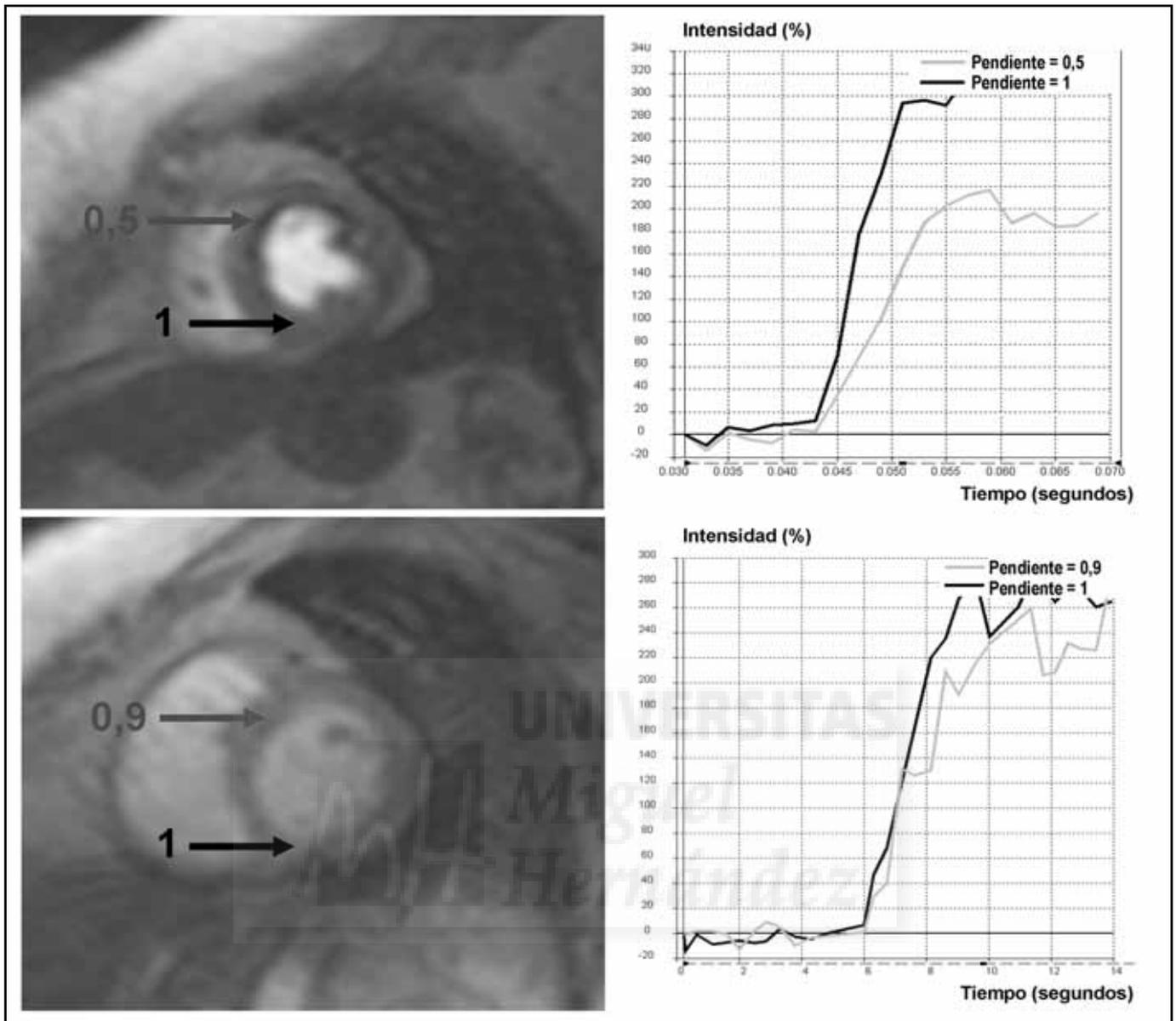


Figura 12. Análisis cuantitativo de la perfusión miocárdica mediante RMC. La pendiente máxima de la curva de tiempo-intensidad se normalizó mediante la máxima pendiente en un segmento de la zona no infartada. Ejemplo de un paciente con un infarto anterior, con perfusión normal en la zona remota del infarto (negro), pero retraso en la llegada de contraste en la cara anterior (gris) en la primera semana (panel superior), con normalización en el sexto mes (panel inferior).

A partir de las imágenes de supresión miocárdica, se cuantificó la transmuralidad de la captación tardía de contraste (grosor de área con captación de contraste / grosor total de la pared ventricular  $\times 100$  (%)), y se clasificó como anormal en casos de transmuralidad  $\geq 50\%$  <sup>80,97-99</sup>.

En el sexto mes se repitió el estudio de RMC ( $184 \pm 11$  días). Se reevaluaron todos los índices cuantificados en la primera semana siguiendo el mismo modelo de 17 segmentos <sup>91</sup>. Se consideró un segmento como viable cuando al sexto mes presentaba contractilidad normal, definida como engrosamiento sistólico  $> 2$  mm. En caso de un segmento inicialmente disfuncionante con recuperación a los 6 meses se consideró como recuperación sistólica, y por lo tanto viable.





#### **IV.6. Seguimiento clínico.**

Todos los pacientes fueron seguidos en consultas externas de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

El manejo clínico se realizó por un Cardiólogo de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología <sup>89</sup>.

A los 6 meses se repitieron el cateterismo, la EMC y la RMC.





## **IV.7. Análisis estadístico.**

### **IV.7.a. Previo: Cálculo del tamaño muestral.**

Para el cálculo del tamaño muestral empleamos una combinación de datos propios tomados de estudios pilotos realizados en nuestro centro y datos publicados en la literatura. Los principales datos empleados son:

Incidencia estimada de alteración en la perfusión miocárdica tras la apertura de la arteria coronaria epicárdica en pacientes con infarto agudo de miocardio: oscila entre la mitad y la quinta parte de los pacientes con flujo TIMI 3. Hemos empleado el valor de 40% para este cálculo, tomando la cifra de la literatura<sup>17-19,100,101</sup> y tras confirmar en nuestros estudios<sup>50</sup>. La diferencia en la sensibilidad entre técnicas la calculamos a partir de los valores prevalencia previstos para las técnicas de *blush* (20%) y ECM (40%)<sup>102,103</sup>.

Para el cumplimiento de todos los objetivos del presente estudio se estimó que una muestra con 40 pacientes permite identificar las diferencias existentes más allá del azar con una potencia del 80% y un error beta < 0,05. Dicho cálculo se realizó mediante el programa para análisis epidemiológico de datos tabulados Epidat 3.0.

#### **IV.7.b. Posterior: Análisis de los resultados.**

Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar y se compararon mediante el test de la  $t$  de Student para datos pareados y no pareados. Las comparaciones entre más de 2 grupos se realizaron con análisis de la varianza aplicando la corrección de Bonferroni para analizar las diferencias entre subgrupos.

La distribución de las variables continuas se realizó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y la estimación visual de los gráficos de tallo y hojas. En caso de distribución no normal se expresaron como mediana (rango intercuartílico) y se emplearon test no paramétricos en las comparaciones.

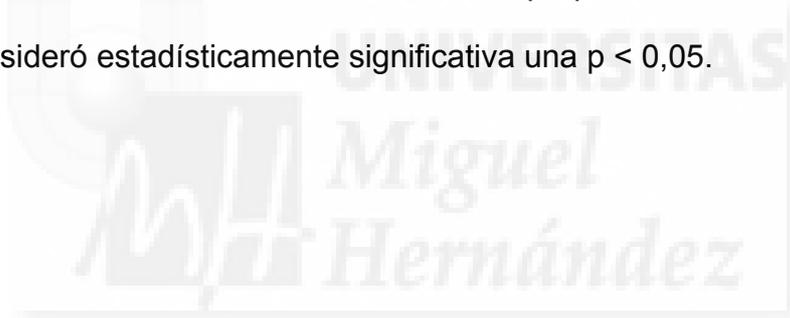
Las variables categóricas se expresan como porcentajes de la población a estudio y se compararon mediante el test de la  $\chi^2$ , aplicando la corrección de Fisher en los casos apropiados.

Se realizaron análisis univariantes de regresión simple (calculándose el coeficiente de Pearson y su significación en cada caso). Mediante análisis de regresión lineal múltiple con la inclusión simultánea de variables se determinaron, de los métodos de estudio de la perfusión valorados, aquellos que aportaban información independiente en la predicción del índice de volumen telediastólico (VTD), del índice de volumen telesistólico (VTS) y de la FE del sexto mes. Se calculó el

coeficiente de determinación  $R^2$  de la ecuación derivada de los análisis multivariantes.

Se calculó el coeficiente de correlación intraclase, el índice kappa entre los 2 laboratorios para determinaciones del *blush*. Se muestran las gráficas de Bland-Altman. Se calculó el índice de correlación de la perfusión valorada mediante *blush* en el laboratorio central con la perfusión por EMC y con la FE al sexto mes del infarto mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Spearman.

Los cálculos se realizaron utilizando el paquete estadístico SPSS 9.0. Se consideró estadísticamente significativa una  $p < 0,05$ .







## **V. RESULTADOS**



## V. RESULTADOS

### V.1. Descripción del grupo de pacientes.

De los 67 pacientes que entraron en el proceso de cribado se excluyó a 20 por: enfermedad multivaso (10 casos), flujo TIMI < 3 (2 casos), reestenosis (5 casos), claustrofobia (2 casos) y reinfarto (1 caso). Los 47 pacientes restantes conformaron la muestra final del estudio. Todos ellos tuvieron enfermedad de un vaso, se reperfundieron en las primeras 6 horas del infarto y tuvieron un curso clínico estable. En todos los casos se completó el protocolo prediseñado del estudio.

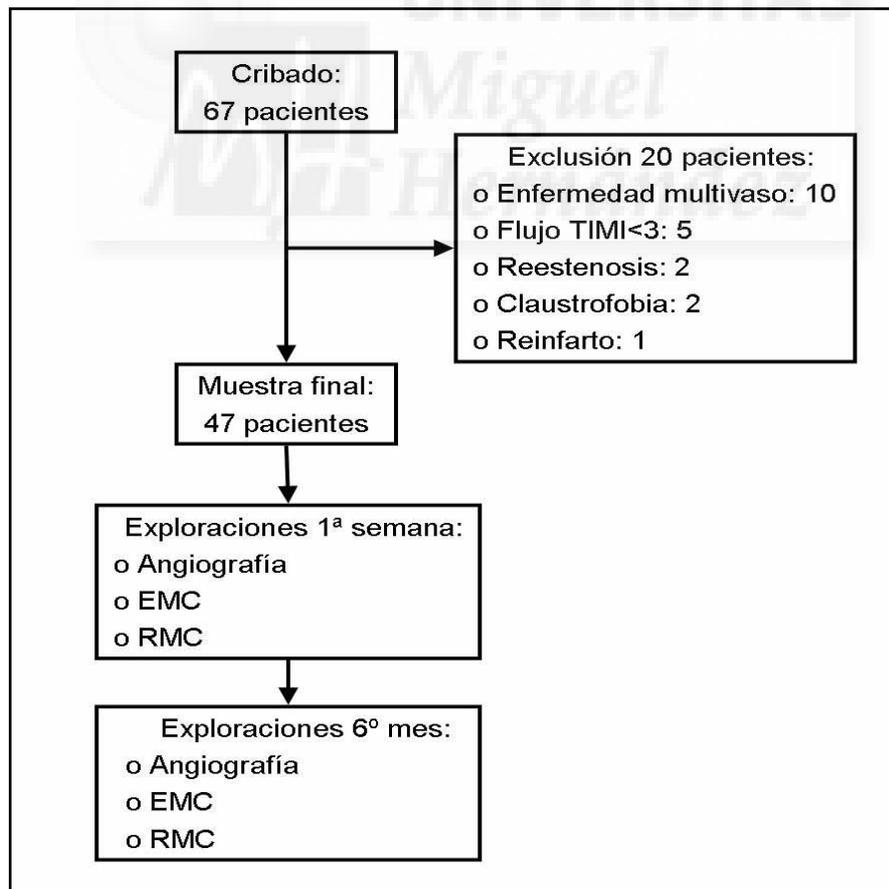


Figura 13. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.

### V.1.a. Características clínicas de la población del estudio.

La muestra final se compuso de 47 pacientes. Fueron en su mayoría varones (89%), con una edad media de  $57 \pm 10$  años, la distribución de factores de riesgo cardiovascular clásicos fue: 38% de hipertensos, 11% de diabéticos, 43% de hipercolesterolémicos y 75% de fumadores.

La presión arterial sistólica media al ingreso fue de  $129 \pm 24$  mmHg y la frecuencia cardíaca fue de  $77 \pm 20$  latidos/minuto.

La tabla 1 resume las principales características basales de la población así como las variables hemodinámicas al ingreso.

Tabla 1. Características del grupo de pacientes en el momento del ingreso.

Número	47
<b>Características clínicas</b>	
Edad (años)	$57 \pm 10$
Sexo (varón)	42 (89%)
Hipertensión arterial	18 (38%)
Diabetes	5 (11%)
Dislipemia	20 (43%)
Tabaquismo activo	35 (75%)
Clase Killip > 1	7 (15%)
Infarto anterior	29 (62%)
Infarto inferior	18 (38%)
Tiempo de reperfusión (minutos)	$175 \pm 137$
<b>Variables hemodinámicas</b>	
Tensión arterial sistólica (mmHg)	$129 \pm 24$
Frecuencia cardíaca (latidos/minuto)	$77 \pm 20$

### V.1.b. Principales variables analíticas en el ingreso.

Los principales valores analíticos de los pacientes incluidos en el estudio (obtenidos en una media de  $2 \pm 1$  días del ingreso) se reflejan en la tabla 2.

Tabla 2. Valores analíticos de los pacientes del estudio.

Número	47
<b>Variables analíticas</b>	
Glucemia al ingreso (mg/dL)	105 (96 - 141)
Colesterol total (mg/dL)	181 (148 - 218)
Colesterol LDL (mg/dL)	114 (98 - 150)
Colesterol HDL (mg/dL)	35 (29 - 39)
Triglicéridos (mg/dL)	116 (96 - 165)
Creatinina (mg/dL)	1,0 (0,9 - 1,1)
Pico de troponina I (ng/dL)	76 (26 - 100)
Pico de CK MB masa (ng/dL)	184 (57 - 425)
Proteína C reactiva ultrasensible (mg/dL)	28 (11 - 62)
Enzima convertora de la angiotensina (U/L)	48 (35 - 72)
Fibrinógeno (mg/dL)	5,7 (5,1 - 8,1)

### V.1.c. Características del electrocardiograma.

La siguiente tabla muestra los milímetros de elevación del segmento ST en el electrocardiograma de los pacientes incluidos en el estudio en su llegada a urgencias y a los 90 minutos, 7 días y 6 meses.

Tabla 3. Datos electrocardiográficos

Número	47
<b>Electrocardiograma</b>	
Máxima elevación del ST (mm), urgencias	5 (2,5 - 8,5)
Máxima elevación del ST (mm), 90 minutos	2,0 (1,0 - 3,0)
Máxima elevación del ST (mm), 1ª semana	1,0 (0,5 - 2,0)
Máxima elevación del ST (mm), 6º mes	0,4 (0,0 - 1,0)
Elevación media del ST (mm), urgencias	3,0 (1,5 - 4,0)
Elevación media del ST (mm), 90 minutos	1,0 (0,5 - 2,0)
Elevación media del ST (mm), 1ª semana	0,6 (0,2 - 0,9)
Elevación media del ST (mm), 6º mes	0,2 (0,0 - 0,75)
Número derivaciones con onda Q	3 (2 - 3)
Número derivaciones con ↑ residual ST	1 (0 - 2)
Pacientes con ↑ residual ST en > 1 derivación	18 (38 %)

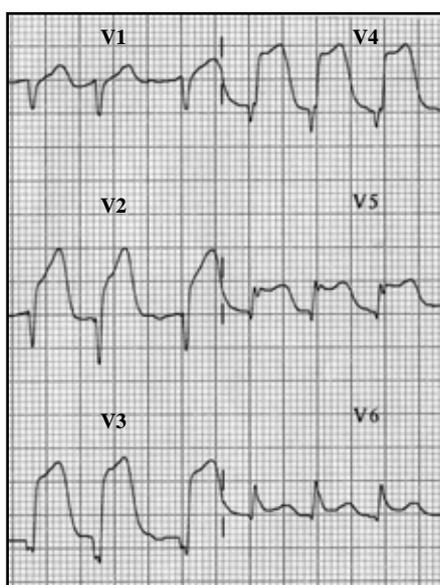


Figura 14. Ampliación de un electrocardiograma. Medición de la máxima elevación del segmento ST. En este caso en la derivación V3 se aprecia un ascenso del ST de 10 mm, a 80 ms del punto J.

#### V.1.d. Resultados de los estudios angiográficos.

Las angiografías realizadas en la primera semana del infarto mostraron los siguientes resultados: el 100% de los pacientes presentaron enfermedad de un único vaso, en el 40% de los casos la arteria presentaba una oclusión completa al inicio del cateterismo, se trató con *stent* coronario al 83% de los pacientes y se emplearon inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en el 43% de los casos. Los 47 pacientes de la muestra final del estudio presentaron al final del procedimiento flujo TIMI 3 y arteria responsable del infarto abierta. A los 6 meses del infarto se comprobó la persistencia de flujo TIMI 3 y arteria abierta.

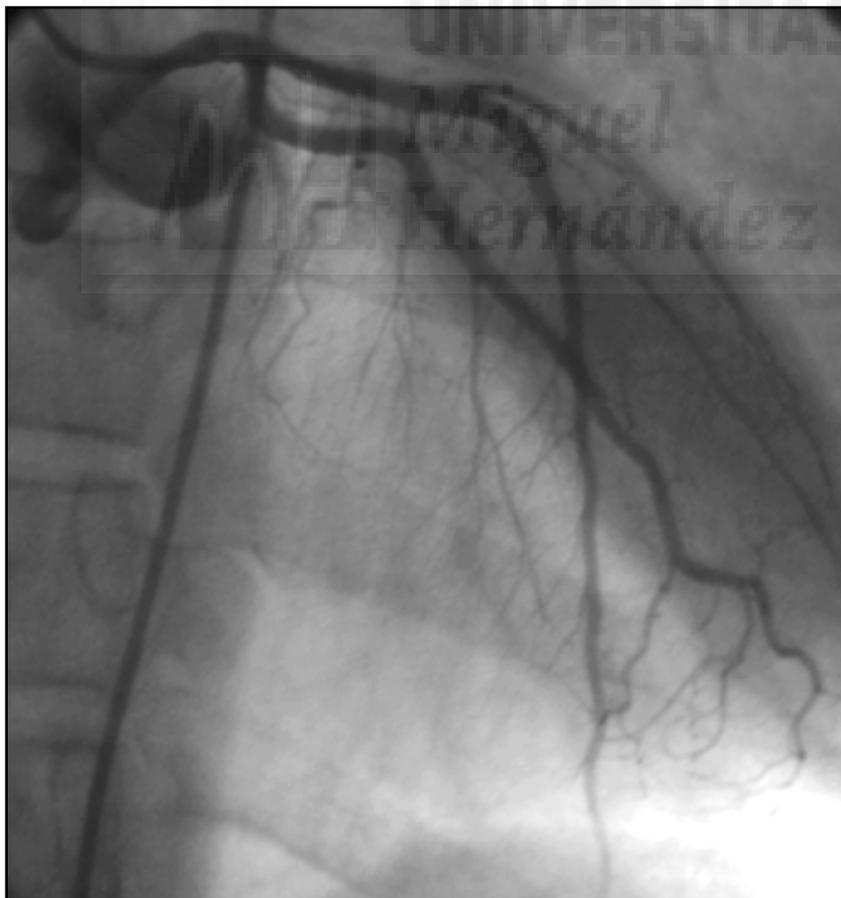


Figura 15. Angiografía de control a los 6 meses en un paciente tratado con stent en la arteria descendente anterior. Puede apreciarse la ausencia de estenosis residual.

La arteria responsable del infarto fue la descendente anterior en 29 casos (62%), la arteria coronaria derecha en 15 casos (32%) y la circunfleja en 3 casos (6%).

Tabla 4. Datos angiográficos en la primera semana del infarto.

Número	47
<b>Cateterismo</b>	
Días desde el infarto	4 ± 1 días
Oclusión total pre- <i>stent</i>	19 (40%)
Estenosis previa (%)	88 ± 18
Enfermedad multivaso	0 (0%)
Vaso responsable	
Arteria descendente anterior	29 (62%)
Arteria coronaria derecha	15 (32%)
Arteria circunfleja	3 (6%)
Empleo de <i>stent</i>	39 (83%)
Inhibidores de la GP IIb/IIIa	20 (43%)
<b>Datos de perfusión según angiografía</b>	
Pre- <i>stent</i>	
Clase TIMI	
TIMI 0	15 (32%)
TIMI 1	3 (6%)
TIMI 2	4 (9%)
TIMI 3	25 (53%)
Post- <i>stent</i>	
<i>Blush</i> miocárdico	
<i>Blush</i> <3	18 (38%)
<i>Blush</i> 3	29 (62%)
<i>Blush</i> 0-1	10 (21%)
<i>Blush</i> 2-3	37 (79%)
TIMI <i>frame count</i> corregido (fotogramas)	22,4 ± 9,7

No hubo diferencias entre los infartos anteriores e inferiores en cuanto al *blush* (2,5 ± 0,9 frente a 2,2 ± 0,9 respectivamente, p = 0,3).

### V.1.e. Resultados de la ecocardiografía miocárdica con inyección de contraste intracoronario.

Se realizó EMC en los 47 pacientes incluidos en el estudio. El tiempo invertido para la realización de la técnica, una vez finalizado el cateterismo diagnóstico y/o terapéutico, fue de  $6 \pm 2$  minutos. No se produjo ninguna complicación relacionada con dicho procedimiento.

El análisis de la EMC en la primera semana mostró una media de  $2 \pm 2,6$  segmentos mal perfundidos por paciente ( $EMC < 0,75$ ). Se detectó una mala perfusión ( $EMC < 0,75$  en al menos 2 segmentos de la zona infartada) en 20 de los 47 pacientes del grupo de estudio (43%).



Figura 16. Imagen de EMC de un paciente con un infarto agudo de miocardio inferior. Tras tratamiento percutáneo de una lesión en la arteria coronaria derecha muestra una perfusión normal en el segmento afecto (flecha).

Al sexto mes la media de segmentos con perfusión alterada fue de  $0,85 \pm 1,8$ . En 10 pacientes se detectó perfusión alterada (21%).

Tabla 5. Datos de EMC en la primera semana y el sexto mes del infarto.

	1ª semana	6º mes
Número	47	47
<b>Ecografía miocárdica con inyección de contraste intracoronario</b>		
Perfusión anormal (segmentos/paciente)	$2 \pm 2,6$	$0,85 \pm 1,8$
Pacientes con perfusión anormal	20 (43%)	10 (21%)

Se analizó la variabilidad intraobservador en 15 pacientes respecto a la presencia o no de perfusión normal; estos estudios fueron evaluados 2 veces por el observador que cuantificó todos los datos con un espacio entre ambos análisis de al menos 3 meses. Con la metodología descrita la variabilidad fue del 0%. El observador fue desconocedor del curso clínico y del resultado del resto de exploraciones.

### V.1.f. Resultados de la resonancia magnética cardíaca.

El VTD en la primera semana del infarto fue de  $70 \pm 21$  ml/m<sup>2</sup>, y el VTS fue de  $35 \pm 19$  ml/m<sup>2</sup>. La FE fue del  $52 \pm 12$  %. La masa ventricular izquierda en el global de pacientes fue de  $80 \pm 16$  g/m<sup>2</sup>, y la masa infartada según volumen de realce tardío de contraste fue de  $25 \pm 14$  g/m<sup>2</sup> ( $31 \pm 16$  % del total de masa ventricular).

A los 6 meses el VTD fue de  $70 \pm 24$  ml/m<sup>2</sup>, con un VTS de  $32 \pm 22$  ml/m<sup>2</sup> y una FE de  $56 \pm 13$  %. La masa ventricular izquierda fue de  $79 \pm 18$  g/m<sup>2</sup>, con una masa infartada de  $25 \pm 14$  g/m<sup>2</sup> ( $33 \pm 14$  %)

Tabla 6. Datos de RMC en la primera semana y al sexto mes del infarto.

	1ª semana	6º mes
Número	47	47
<b>RMC, anatomía y función</b>		
Índice de volumen telediastólico (ml/m <sup>2</sup> )	$70 \pm 21$	$70 \pm 24$
Índice de volumen telesistólico (ml/m <sup>2</sup> )	$35 \pm 19$	$32 \pm 22$
Fracción de eyección (%)	$52 \pm 13$	$56 \pm 13$
Masa ventricular izquierda (g/m <sup>2</sup> )	$80 \pm 16$	$79 \pm 18$
Masa infartada (g/m <sup>2</sup> )	$25 \pm 14$	$25 \pm 14$
Masa infartada (%)	$31 \pm 16$	$33 \pm 14$
<b>RMC, perfusión</b>		
Perfusión anormal (segmentos/paciente)	$3,3 \pm 2,9$	$3,2 \pm 2,8$
Pacientes con perfusión anormal	30 (64%)	26 (55%)
Necrosis transmural (segmentos/paciente)	$3,2 \pm 2,5$	$2,9 \pm 2,4$

Según esta técnica  $3,3 \pm 2,9$  segmentos por paciente presentaron una perfusión alterada en la primera semana. El estudio de resonancia clasificó como anormalmente perfundidos a 30 pacientes (64%). Al sexto

mes estos datos fueron:  $3,2 \pm 2,8$  segmentos mal perfundidos por paciente, con 26 casos de perfusión alterada (55%).

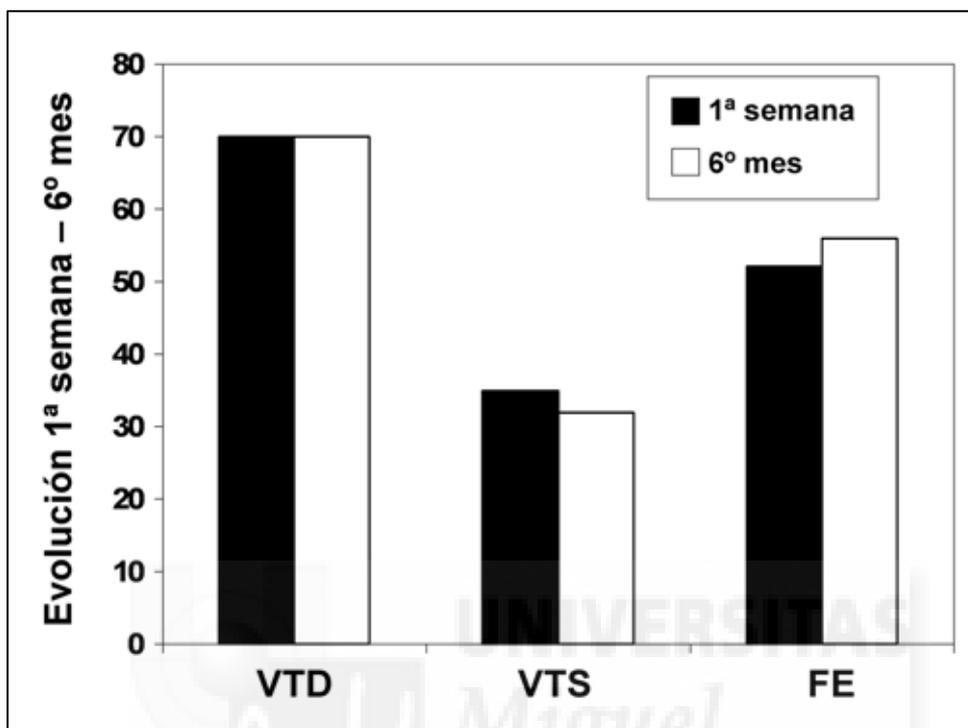


Figura 17. Evolución del VTD ( $\text{ml}/\text{m}^2$ ), VTS ( $\text{ml}/\text{m}^2$ ) y FE (%) entre la primera semana y el sexto mes en el conjunto de pacientes.

Se analizó la variabilidad intraobservador en 15 pacientes; los estudios de RMC fueron evaluados 2 veces por el observador, que cuantificó todos los datos con un espacio entre ambos análisis de al menos 3 meses. La variabilidad intraobservador fue de  $4,1 \pm 2,9 \text{ ml}/\text{m}^2$  para el VTD,  $2 \pm 1,4 \text{ ml}/\text{m}^2$  para el VTS y  $2,4 \pm 2,4\%$  para la FE. El acuerdo intraobservador en la valoración de la perfusión fue de 94% ( $\text{kappa} = 0,86$ ) y en la valoración de la función sistólica fue de 96% ( $\text{kappa} = 0,88$ ).

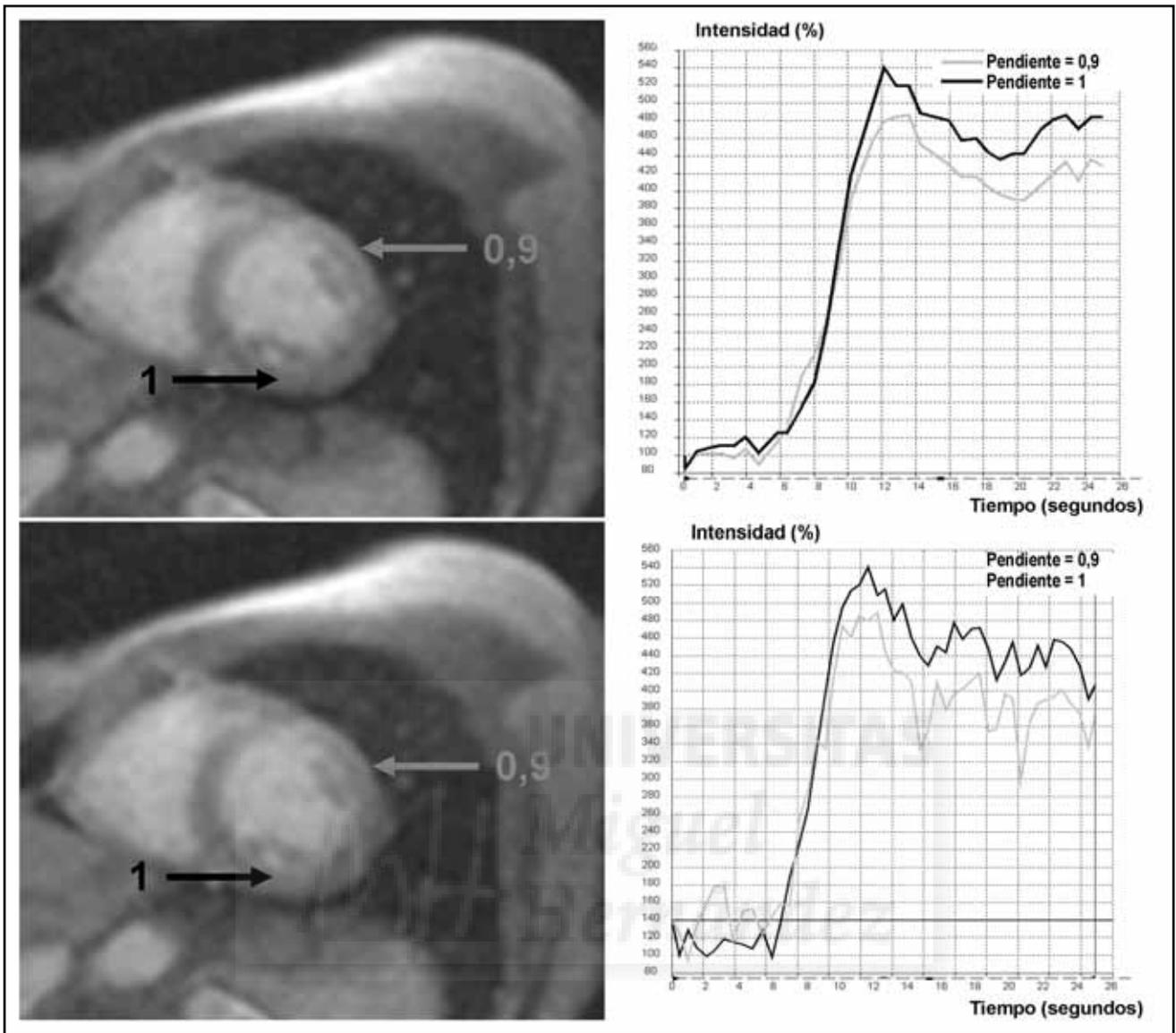


Figura 18. Análisis cuantitativo de la perfusión miocárdica mediante RMC. Ejemplo de un paciente con un infarto anterolateral, con perfusión normal en las zonas infartada (gris) y remota del infarto (negro) en la primera semana (panel superior) y en el sexto mes del infarto (panel inferior).



## V.2. Técnica de referencia para el estudio de la perfusión miocárdica.

Las técnicas evaluadas mostraron una variabilidad considerable en la detección de alteraciones en la perfusión.

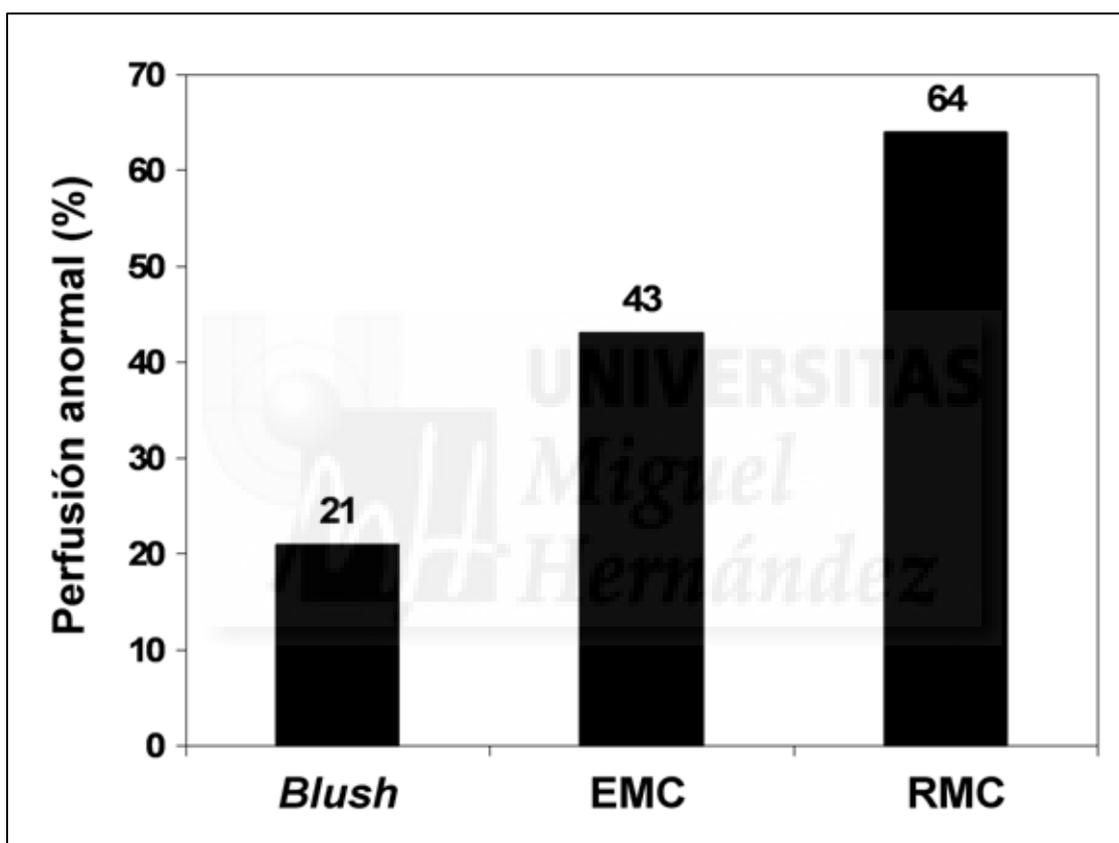


Figura 19. Porcentaje de pacientes clasificados como anormalmente perfundidos en la primera semana según las diferentes técnicas.

A continuación se detallan los datos de la correlación de las técnicas evaluadas con la FE y los volúmenes ventriculares en el sexto mes.

## V.2.a. Angiografía.

Mediante *blush* se clasificó a 10 pacientes (21%) como perfusión anormal para el criterio de normalidad *blush* 2-3, mientras que para el criterio de normalidad *blush* 3 se clasificó como perfusión anormal a 18 pacientes (38%).

No se halló correlación significativa entre los resultados de perfusión valorada mediante *blush* con el VTD ( $r = -0,088$ ,  $p = 0,6$ ) ni con el VTS ( $r = -0,25$ ,  $p = 0,09$ ) a los 6 meses. La correlación con la FE a los 6 meses se aproximó a la significación estadística, aunque con una asociación débil ( $r = 0,39$ ,  $p = 0,06$ ).

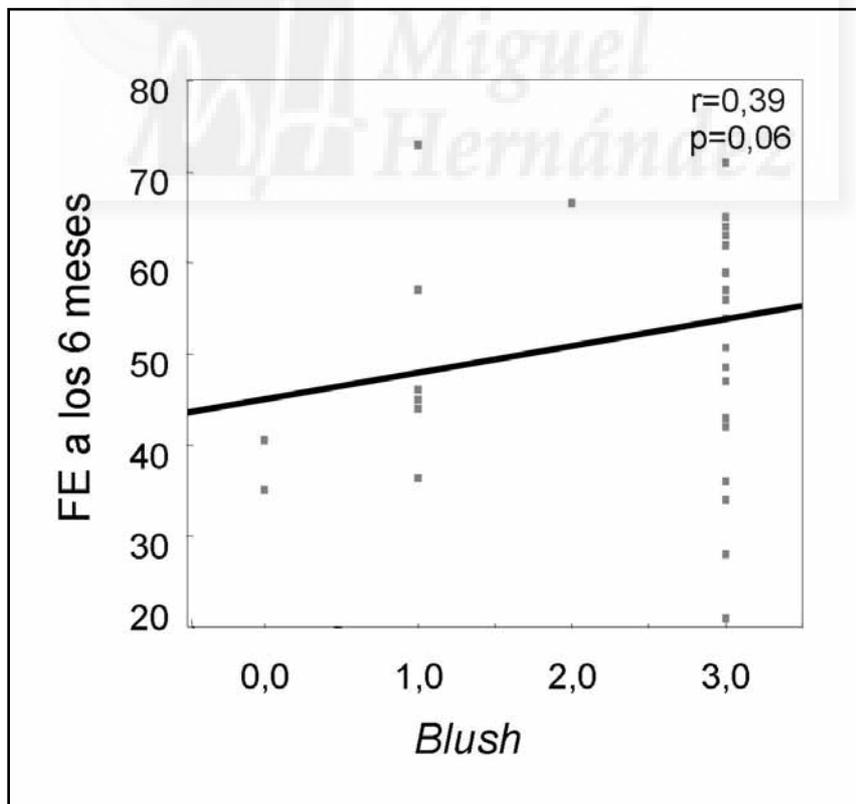


Figura 20. Relación entre la perfusión miocárdica medida mediante *blush* con la FE al 6º mes medida mediante RMC.

## V.2.b. Ecocardiografía miocárdica con inyección de contraste intracoronario.

Se detectó una mala perfusión mediante EMC (EMC < 0,75 en > 1 segmento) en 20 de los 47 pacientes del grupo de estudio (43%).

La EMC se asoció con el VTD ( $r = -0,46$ ,  $p = 0,001$ ), el VTS ( $r = -0,61$ ,  $p < 0,001$ ) y con la FE al sexto mes ( $r = 0,68$ ,  $p < 0,001$ ).

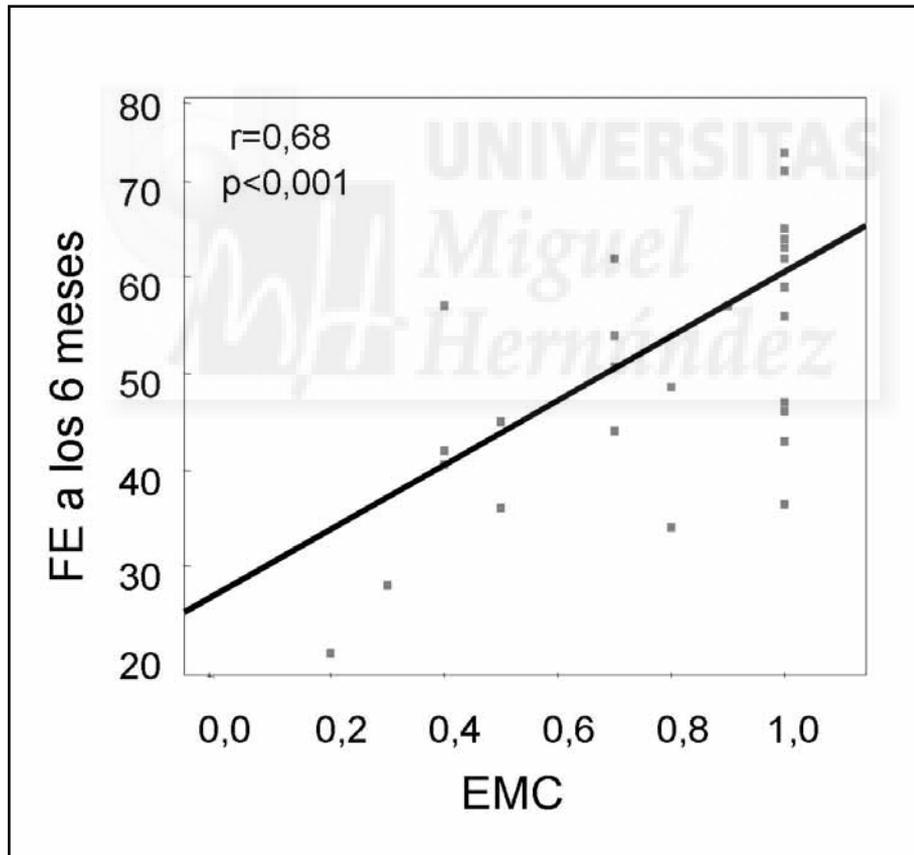


Figura 21. Relación entre la perfusión miocárdica medida por EMC y la FE al sexto mes.

### V.2.c. Resonancia magnética cardíaca.

De los 47 estudios realizados con RMC se observó una perfusión anormal (RMC perfusión < 0,7 en > 1 segmento) en 30 casos (64%).

Los datos de perfusión determinada mediante RMC no se correlacionaron con el VTD ( $r = 0,25$ ,  $p = 0,1$ ), guardaron relación débil y en el límite de la significación con el VTS ( $r = 0,29$ ,  $p = 0,051$ ), y correlación débil y significativa con la FE a los 6 meses ( $r = -0,34$ ,  $p = 0,025$ ).

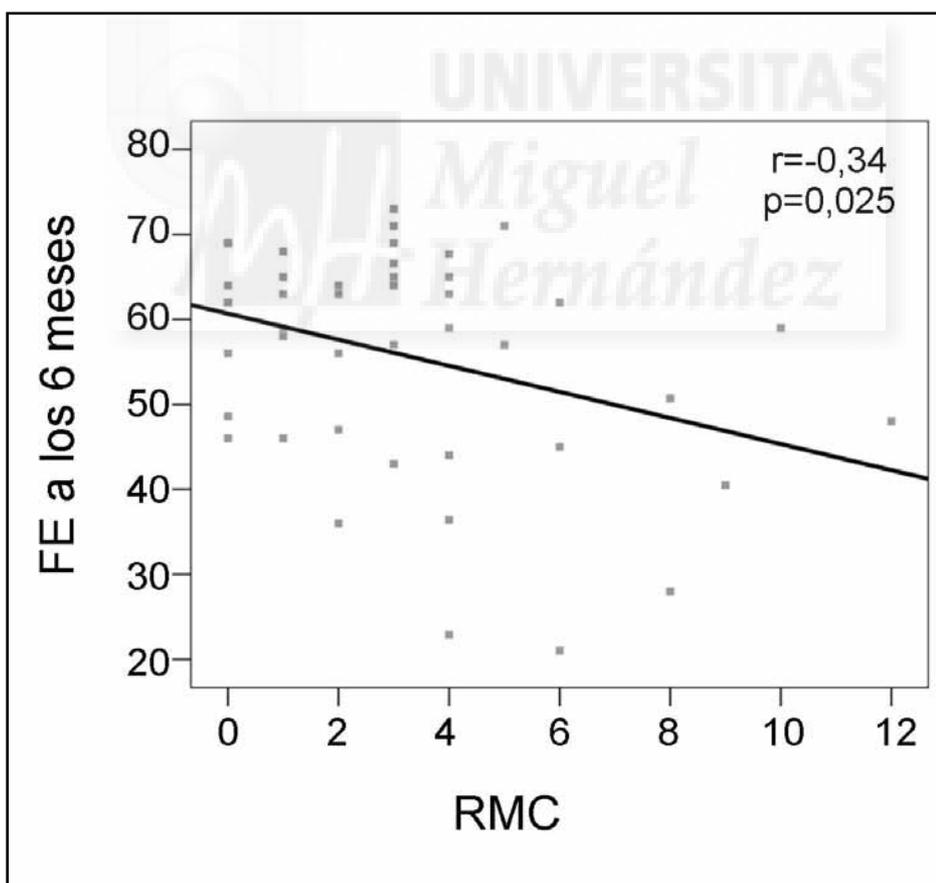


Figura 22. Relación entre la perfusión miocárdica medida por RMC y la FE al sexto mes.

**V.2.d. Comparación de *blush*, ecocardiografía miocárdica con inyección de contraste intracoronario y resonancia magnética cardíaca en su ajuste a los volúmenes y función del ventrículo izquierdo.**

Al incluir los 3 índices de perfusión (*Blush*, RMC y EMC) de la primera semana en el modelo multivariable la EMC fue el único predictor independiente de VTD, VTS y FE a los 6 meses.

Tabla 7. Análisis de regresión lineal multivariable entre los índices de perfusión y los VTD y VTS y la FE al sexto mes.

	VTD		VTS		FE	
	r	p	r	p	r	p
<i>Blush</i>	0,020	0,89	-0,061	0,63	0,13	0,28
EMC	0,55	0,003*	0,67	<0,001*	-0,70	<0,001*
RMC	-0,065	0,69	-0,10	0,49	0,092	0,50
R <sup>2</sup>	0,26	0,006	0,41	<0,001	0,50	<0,001

\* Predictores independientes de cada modelo.

Todas las variables se analizan como variables continuas.

En el modelo estadístico se incluyen de forma simultánea los 3 índices de perfusión analizados en la primera semana. Se expresan los coeficientes de correlación (r) y el nivel de significación (p) para cada índice. En la última fila se expresa el coeficiente de determinación R<sup>2</sup> y el nivel de significación de la regresión final.

De acuerdo con estos resultados, en los análisis posteriores se considerarán los datos obtenidos de la EMC como referencia para perfusión miocárdica tras el infarto.

## V.2.e. Comparación de *blush* y resonancia magnética cardíaca con la ecocardiografía miocárdica con inyección de contraste intracoronario.

### V.2.e.i. Concordancia de los resultados de *blush* y ecocardiografía miocárdica con inyección de contraste intracoronario.

El *blush* mostró una correlación significativa, aunque débil con la EMC ( $r = 0,35$ ,  $p = 0,015$ ). La tabla 8 muestra la concordancia en la valoración de la perfusión entre ambas técnicas.

Tabla 8. Concordancia en los resultados de *blush* y EMC.

	EMC normal	EMC anormal	Total
<i>Blush</i> normal	25	12	37
<i>Blush</i> anormal	2	8	10
Total	27	20	47

La siguiente tabla muestra los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del *blush* para detectar EMC alterado.

Tabla 9. Validez y seguridad del *blush* en la detección de alteraciones de la perfusión mediante EMC.

Sensibilidad	40 %
Especificidad	93 %
Valor predictivo positivo	80 %
Valor predictivo negativo	68 %

La siguiente figura muestra la precisión diagnóstica del *blush* 2-3 para predecir EMC alterada mediante una curva ROC. El área bajo la curva (ABC) ROC es de 0,704.

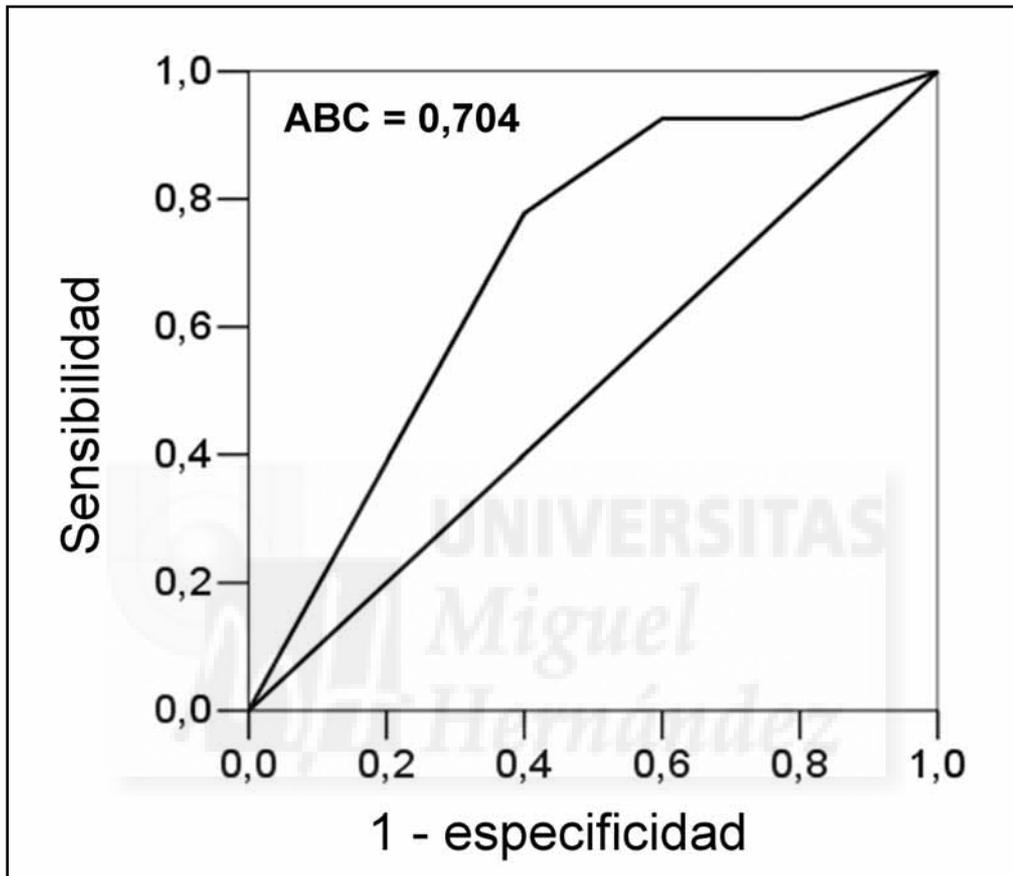


Figura 23. Curva ROC del *blush* frente a EMC. Abreviatura: ABC: área bajo la curva ROC.

**V.2.e.ii. Concordancia de los resultados de resonancia magnética cardíaca y ecocardiografía miocárdica con inyección de contraste intracoronario.**

La RMC mostró una correlación significativa con la EMC ( $r = 0,58$ ,  $p < 0,001$ ). La tabla 10 muestra la concordancia en la valoración de la perfusión entre ambas técnicas.

Tabla 10. Concordancia en los resultados de RMC y EMC.

	EMC normal	EMC anormal	Total
RMC normal	15	2	17
RMC anormal	12	18	30
Total	27	20	47

La siguiente tabla muestra los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la RMC para detectar EMC alterado.

Tabla 11. Validez y seguridad de la RMC en la detección de alteraciones de la perfusión mediante EMC.

Sensibilidad	90 %
Especificidad	56 %
Valor predictivo positivo	60 %
Valor predictivo negativo	88 %

La siguiente figura muestra la precisión diagnóstica de la RMC para predecir EMC alterada mediante una curva ROC. El ABC es de 0,783.

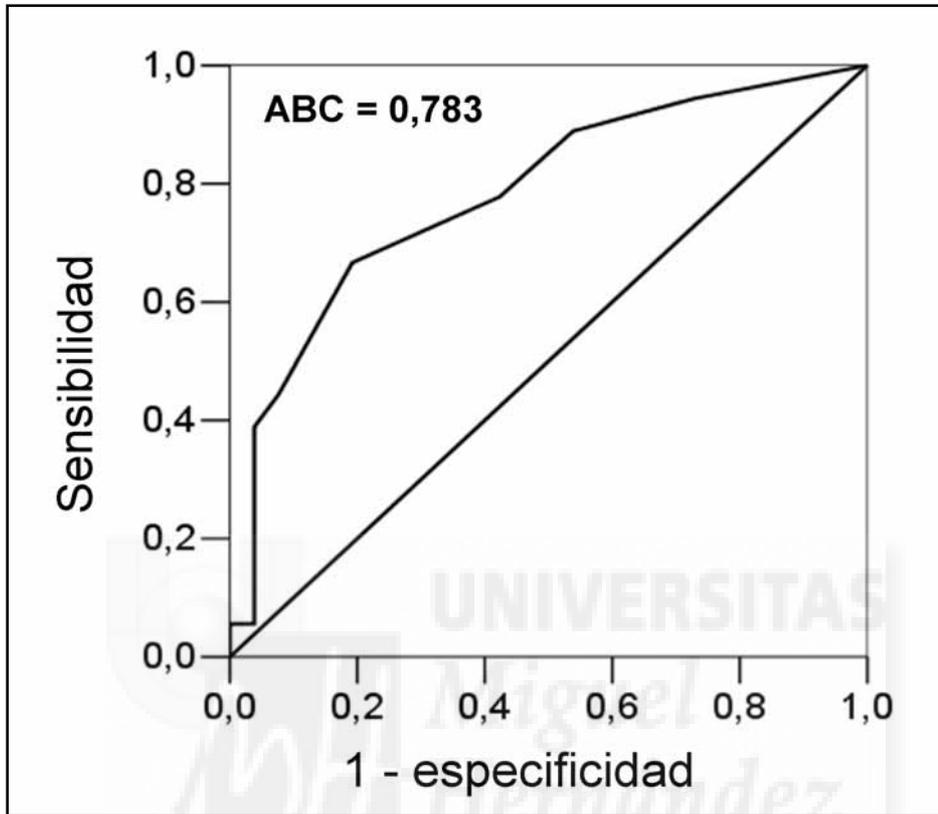


Figura 24. Curva ROC de la RMC frente a EMC. Abreviatura: ABC: área bajo la curva ROC.



### V.3. Utilidad del análisis angiográfico para el estudio de la perfusión miocárdica. Reproducibilidad del *blush*.

Como hemos visto en el apartado anterior, la valoración de la perfusión mediante *blush* no se correlacionó significativamente con los datos anatómicos ( $r = -0,088$ ,  $p = 0,6$  con el VTD, y  $r = -0,25$ ,  $p = 0,09$  con el VTS) ni con los funcionales ( $r = 0,39$ ,  $p = 0,06$  con la FE) del ventrículo izquierdo a los 6 meses del infarto. La relación con la técnica de referencia en la valoración de la perfusión fue estadísticamente significativa, aunque con asociación débil ( $r = 0,35$ ,  $p = 0,015$  con la EMC).

La correlación detectada entre los resultados de los 2 laboratorios fue pobre (coeficiente de correlación intraclase  $r = 0,38$ ,  $p = 0,006$ ). La concordancia en la valoración del *blush* miocárdico 2-3 fue del 80%, lo que se tradujo en un índice *kappa* de 0,43. En el caso de tomar como normal *blush* 3, la concordancia era del 55%, con un índice *kappa* de 0,1.

Tabla 12. Concordancia en la valoración del *blush* entre los dos laboratorios para los criterios de normalidad *blush* 3 y *blush* 2-3.

	<i>Blush</i> 2-3 (ICICOR)	<i>Blush</i> 0-1 (ICICOR)
<i>Blush</i> 2-3 (HCUV)	27	4
<i>Blush</i> 0-1 (HCUV)	4	5
	<i>Blush</i> 3 (ICICOR)	<i>Blush</i> 0-2 (ICICOR)
<i>Blush</i> 3 (HCUV)	16	7
<i>Blush</i> 0-2 (HCUV)	11	6

La variación media entre el grado *blush* medido en nuestro laboratorio y en el laboratorio central fue de  $0,72 \pm 0,88$  (variación porcentual  $41 \pm 57\%$ ).

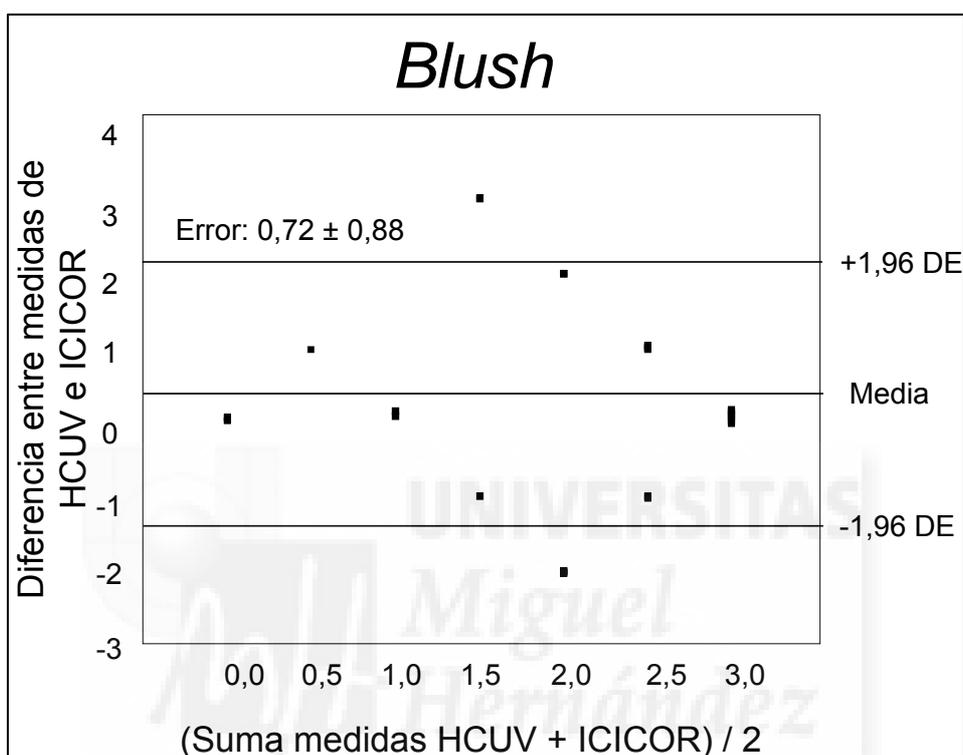


Figura 25. Gráfica de Bland-Altman que muestra la dispersión entre los dos laboratorios para la valoración de *blush*. Abreviaturas: DE: desviación estándar; HCUV: Hospital Clínico Universitario de Valencia; ICICOR: Instituto de Ciencias del Corazón.

La variabilidad intraobservador para la detección de *blush* 2-3 fue del 10%, y para *blush* 3 del 20% en el Laboratorio 1, y del 13 y el 15%, respectivamente, en el Laboratorio 2.

**V.4. Incidencia del fenómeno de *no reflow*.  
Implicaciones en términos de remodelado ventricular y  
función sistólica. Evolución en el tiempo.**

**V.4.a. Evolución de la fracción de eyección y los  
volúmenes ventriculares.**

Se detectó perfusión anormal por EMC en 20 pacientes (43%) en la primera semana y en 10 (21%) en el sexto mes.

No encontramos diferencias en las variables clínicas entre los pacientes con perfusión anormal y aquellos con perfusión normal, tanto en la primera semana como en el sexto mes.

Tan solo los pacientes con infarto anterior mostraron una tendencia a presentar alteración en la perfusión miocárdica, aunque sin alcanzar significación estadística.

Tabla 13. Datos clínicos en función de la presencia de perfusión anormal en la primera semana y el sexto mes mediante EMC.

	Perfusión normal (n=27)	Perfusión anormal (n=20)	p	Perfusión normal (n=37)	Perfusión anormal (n=10)	p
	Primera semana			Sexto mes		
<b>Variables clínicas</b>						
Edad (años)	59 ± 9	55 ± 11	0,2	59 ± 10	55 ± 10	0,4
Sexo (varón)	24 (89%)	18 (90%)	0,9	33 (89%)	9 (90%)	0,9
Hipertensión arterial	9 (34%)	9 (45%)	0,5	12 (33%)	6 (60%)	0,2
Tabaquismo	19 (70%)	16 (80%)	0,4	27 (73%)	8 (80%)	0,7
Diabetes	4 (15%)	1 (5%)	0,4	5 (12%)	0 (0%)	0,6
Dislipemia	13 (48%)	7 (35%)	0,5	18 (49%)	2 (20%)	0,2
Clase Killip	1,1 ± 0,2	1,2 ± 0,4	0,5	1 ± 0,2	1,2 ± 0,4	0,5
Infarto anterior	16 (59%)	13 (65%)	0,9	20 (54%)	9 (90%)	0,07
Inhibidores GP IIb/IIIa	12 (45%)	8 (40%)	0,8	15 (40%)	5 (50%)	0,7

En los datos anatómicos y funcionales sí se hallaron diferencias entre los pacientes con perfusión normal y alterada. Una perfusión anormal en la primera semana se relacionó con mayores volúmenes ventriculares, una FE más deprimida y un mayor porcentaje de masa infartada. Estas diferencias se incrementaron entre los pacientes con perfusión normal y anormal en el sexto mes. (Tabla 14 y figuras 26, 27 y 28)

Tabla 14. Datos anatómicos y funcionales del ventrículo izquierdo en función de la presencia de perfusión anormal en la primera semana y el sexto mes mediante EMC.

	Perfusión normal (n=27)	Perfusión anormal (n=20)	p	Perfusión normal (n=37)	Perfusión anormal (n=10)	p
	Primera semana			Sexto mes		
<b>Datos de RMC</b>						
VTD primera semana (ml/m <sup>2</sup> )	65 ± 14	78 ± 26	0,04			
VTS primera semana (ml/m <sup>2</sup> )	27 ± 9	46 ± 24	0,002			
FE primera semana (%)	59 ± 9	43 ± 11	<0,001			
Masa ventricular primera semana (g/m <sup>2</sup> )	78 ± 14	82 ± 19	0,4			
Masa infartada primera semana (g/m <sup>2</sup> )	25 ± 12	39 ± 17	0,002			
VTD sexto mes (ml/m <sup>2</sup> )	64 ± 17	77 ± 32	0,05	64 ± 12	91 ± 41	0,001
VTS sexto mes (ml/m <sup>2</sup> )	24 ± 6	44 ± 30	0,008	26 ± 8	56 ± 38	<0,001
FE sexto mes (%)	63 ± 6	46 ± 13	<0,001	60 ± 10	42 ± 14	<0,001
Masa ventricular sexto mes (g/m <sup>2</sup> )	78 ± 18	80 ± 19	0,6	75 ± 16	91 ± 19	0,01
Masa infartada sexto mes (g/m <sup>2</sup> )	26 ± 12	43 ± 13	<0,001	29 ± 13	45 ± 12	0,001

#### V.4.a.i. Índice de volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

El VTD se mantuvo sin diferencias significativas en el seguimiento a 6 meses en el conjunto de pacientes del estudio ( $70 \pm 21$  ml/m<sup>2</sup> en la primera semana frente a  $70 \pm 24$  ml/m<sup>2</sup> en el sexto mes,  $p = 0,72$ ).

En el análisis por subgrupos observamos como:

- Los pacientes con perfusión normal tienen cifras de VTD significativamente inferiores a aquellos con perfusión alterada tanto en la primera semana como en el sexto mes.

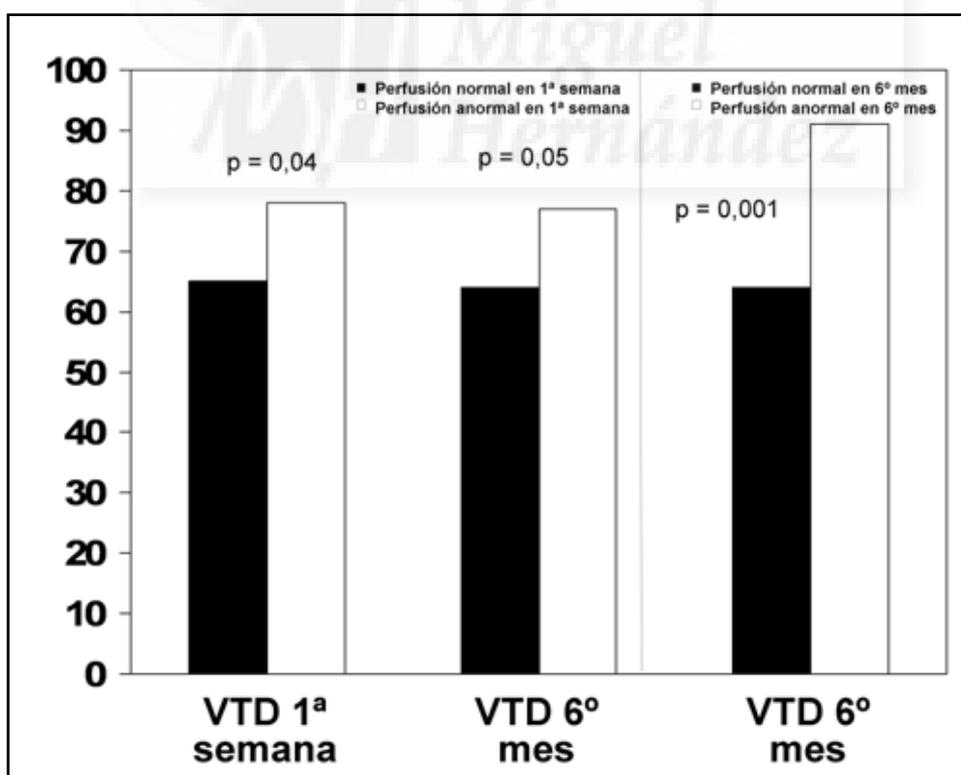


Figura 26. Diferencias en la FE entre pacientes con perfusión normal y anormal mediante EMC en la primera semana y el sexto mes. Unidades: ml/m<sup>2</sup>.

- En la comparación dentro de cada grupo no se hallaron diferencias en el VTD entre la primera semana y el sexto mes:  $65 \pm 14 \text{ ml/m}^2$  en la primera semana frente a  $64 \pm 13 \text{ ml/m}^2$  en el sexto mes,  $p = 0,58$  en los pacientes con perfusión normal,  $69 \pm 15 \text{ ml/m}^2$  en la primera semana frente a  $64 \pm 12 \text{ ml/m}^2$  en el sexto mes,  $p = 0,30$  en el subgrupo que normalizó la perfusión a los 6 meses, y  $86 \pm 33 \text{ ml/m}^2$  en la primera semana frente a  $91 \pm 40 \text{ ml/m}^2$  en el sexto mes,  $p = 0,61$  en los pacientes con perfusión anormal mantenida.



#### V.4.a.ii. Índice de volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

No se hallaron diferencias en el seguimiento a 6 meses del VTS en el conjunto de pacientes ( $35 \pm 19 \text{ ml/m}^2$  en la primera semana frente a  $32 \pm 22 \text{ ml/m}^2$  en el sexto mes,  $p = 0,15$ ).

En el análisis por subgrupos observamos como:

- En la comparación entre subgrupos los pacientes con perfusión normal tienen cifras de VTS significativamente inferiores a aquellos con perfusión alterada tanto en la primera semana como en el sexto mes.

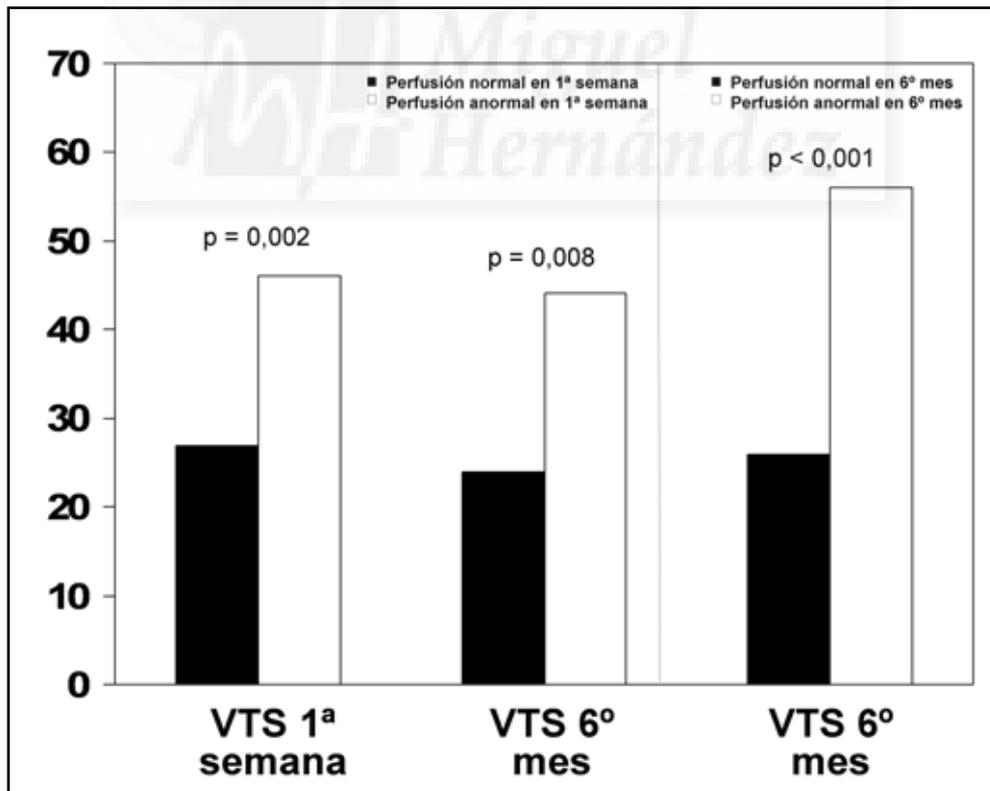


Figura 27. Diferencias en la FE entre pacientes con perfusión normal y anormal mediante EMC en la primera semana y el sexto mes. Unidades:  $\text{ml/m}^2$ .

- El grupo de pacientes con perfusión normal mostró mejoría del VTS ( $27 \pm 9 \text{ ml/m}^2$  en la primera semana frente a  $24 \pm 6 \text{ ml/m}^2$  en el sexto mes,  $p = 0,021$ ). En los pacientes que normalizaron la perfusión se observó una tendencia no significativa a la mejoría del VTS ( $39 \pm 13 \text{ ml/m}^2$  en la primera semana frente a  $31 \pm 10 \text{ ml/m}^2$  en el sexto mes,  $p = 0,079$ ). Los pacientes con perfusión anormal mantenida no presentaron diferencias significativas en el VTS ( $54 \pm 31 \text{ ml/m}^2$  en la primera semana frente a  $56 \pm 38 \text{ ml/m}^2$  en el sexto mes,  $p = 0,72$ ).



#### V.4.a.iii. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

La FE se incrementó de manera global en el total de la muestra ( $52 \pm 13 \%$  en la primera semana frente a  $56 \pm 13 \%$  en el sexto mes,  $p < 0,001$ ).

En el análisis por subgrupos observamos como:

- Los pacientes con perfusión normal tienen cifras de FE significativamente superiores a aquellos con perfusión alterada tanto en la primera semana como en el sexto mes.

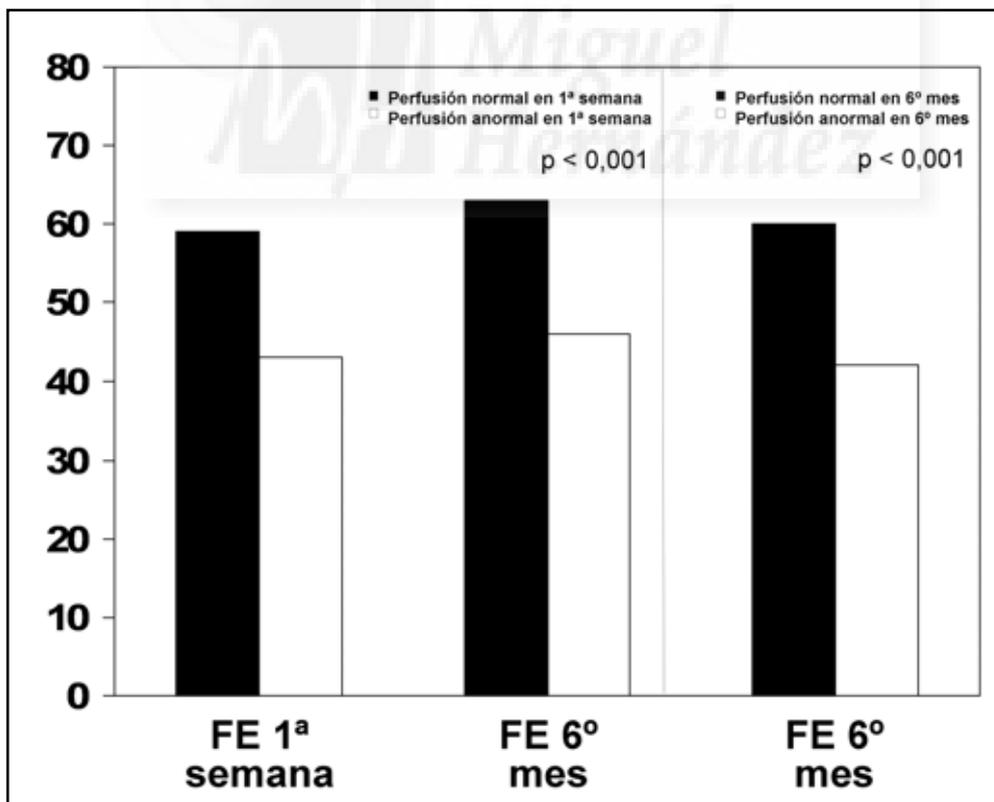


Figura 28. Diferencias en la FE entre pacientes con perfusión normal y anormal mediante EMC en la primera semana y el sexto mes. Unidades: %.

- Esta mejoría en la función sistólica se observa en el grupo de pacientes con perfusión normal en la primera semana y en el sexto mes ( $59 \pm 9$  frente a  $63 \pm 7$ ,  $p = 0,02$ ) y en los pacientes con perfusión anormal en la primera semana pero que normalizaron al sexto mes ( $45 \pm 10$  frente a  $51 \pm 12$ ,  $p = 0,017$ ). El grupo de pacientes con perfusión anormal en la primera semana y en el sexto mes no presentó mejoría de la FE ( $40 \pm 11$  frente a  $42 \pm 14$ ,  $p = 0,63$ ).



#### V.4.b. Evolución de la perfusión de la primera semana al sexto mes.

##### V.4.b.i. Volúmenes ventriculares y fracción de eyección.

El número de segmentos por paciente con perfusión anormal por EMC disminuyó desde la primera semana al sexto mes ( $2 \pm 2,6$  frente a  $0,8 \pm 1,8$  segmentos;  $p < 0,001$ ). Los 27 pacientes con perfusión normal por EMC en la primera semana mantuvieron esta condición en el sexto mes. De los 20 pacientes con perfusión anormal en la primera semana, 10 (50%) normalizaron la perfusión en el sexto mes mientras que la perfusión anormal se hizo crónica en 10 pacientes (21% de la totalidad del grupo).

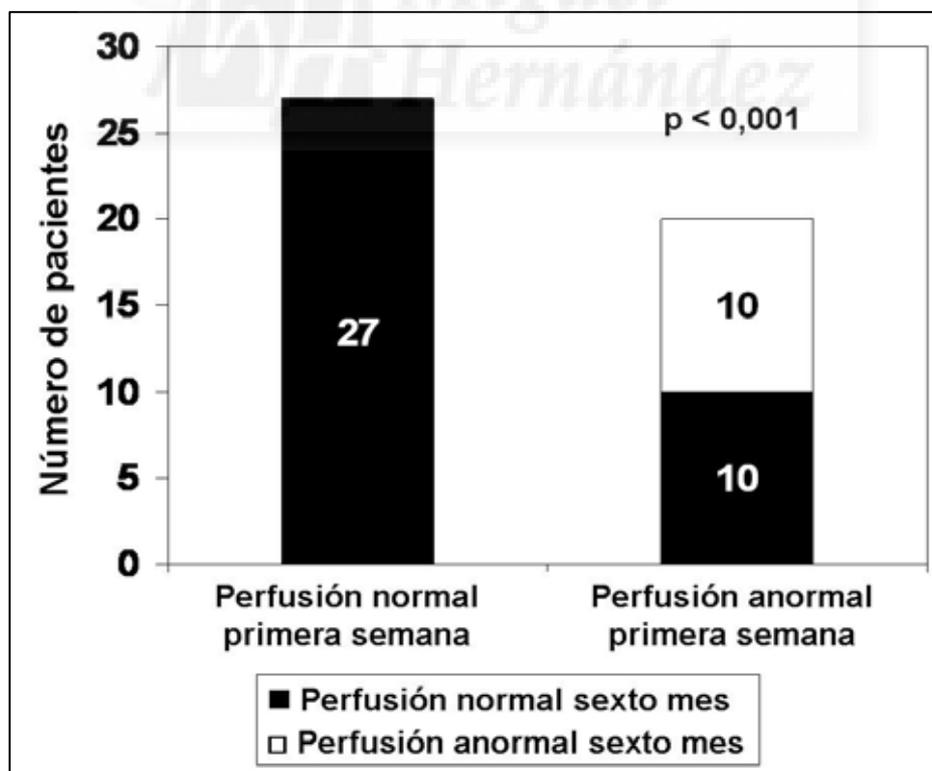


Figura 29. Evolución de la perfusión determinada mediante EMC entre la primera semana y el sexto mes.

Los pacientes con perfusión anormal crónica exhibieron mayores volúmenes (VTD  $91 \pm 41$  ml/m<sup>2</sup> y VTS  $56 \pm 38$  ml/m<sup>2</sup>) y una FE más deprimida ( $42 \pm 14$  %) en el sexto mes que aquellos que tuvieron perfusión normal en la primera semana y en el sexto mes (VTD  $64 \pm 13$  ml/m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ; VTS  $24 \pm 6$  ml/m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ; FE  $63 \pm 7$  %,  $p < 0,001$ ), y también que aquellos que normalizaron la perfusión en el seguimiento (VTD  $64 \pm 12$  ml/m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ; VTS  $31 \pm 10$  ml/m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ; FE  $52 \pm 12$  %,  $p < 0,001$ ).

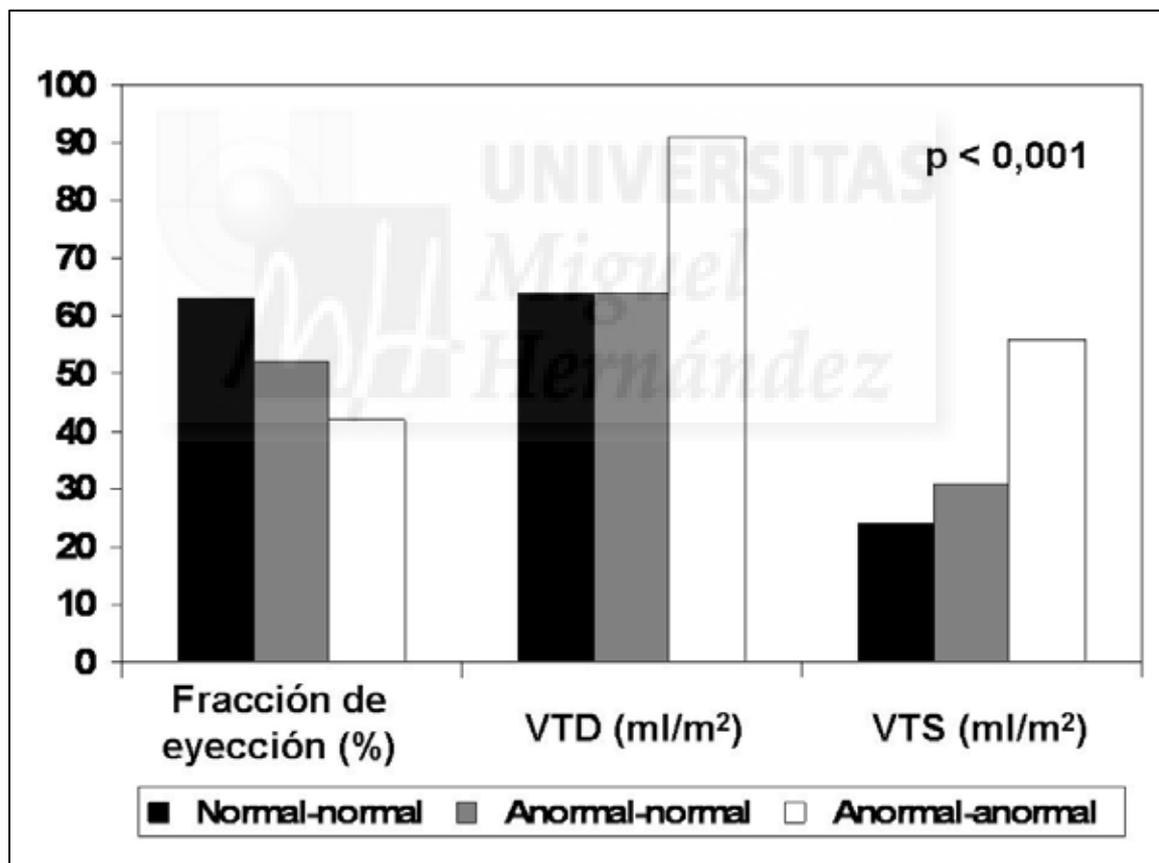


Figura 30. Evolución de la FE y los volúmenes ventriculares en telediástole y telesístole en los pacientes clasificados en los siguientes subgrupos en función de los resultados de perfusión de la EMC: negro pacientes con perfusión normal en la primera semana y el sexto mes (27 pacientes), gris pacientes con perfusión anormal en la primera semana con normalización en el sexto mes (10 pacientes) y blanco pacientes con perfusión anormal en la primera semana y en el sexto mes (10 pacientes).  $P < 0,001$  para la comparación de anormal-anormal frente a los otros 2 subgrupos.

#### **V.4.b.ii. Masa ventricular izquierda y masa infartada**

Los pacientes con perfusión anormal en la primera semana y el sexto mes presentaron mayor masa ventricular izquierda que los otros subgrupos ( $91 \pm 19 \text{ g/m}^2$  frente a  $78 \pm 18 \text{ g/m}^2$  en pacientes con perfusión normal y  $68 \pm 10 \text{ g/m}^2$  los pacientes que normalizaron la perfusión en el sexto mes,  $p < 0,001$  en ambos casos) y un mayor porcentaje de masa infartada que los pacientes con perfusión normal desde el principio ( $45 \pm 12 \%$  frente a  $26 \pm 12 \%$ ,  $p < 0,001$ ), y que aquellos con normalización tardía de la perfusión ( $45 \pm 12 \%$  frente a  $40 \pm 12 \%$ ,  $p = 0,01$ ).

Los valores absolutos de masa infartada fueron:  $19 \pm 10 \text{ mg/m}^2$  los pacientes con perfusión normal,  $23 \pm 13 \text{ mg/m}^2$  los pacientes que normalizaron la perfusión en el seguimiento y  $40 \pm 12 \text{ mg/m}^2$  los pacientes con perfusión anormal mantenida ( $p < 0,001$  entre normal y anormal mantenidos,  $p = 1$  entre los pacientes con perfusión normal desde el principio y aquellos que normalizaron en el seguimiento y  $p = 0,010$  entre los pacientes que normalizaron la perfusión y aquellos con perfusión alterada desde el inicio).

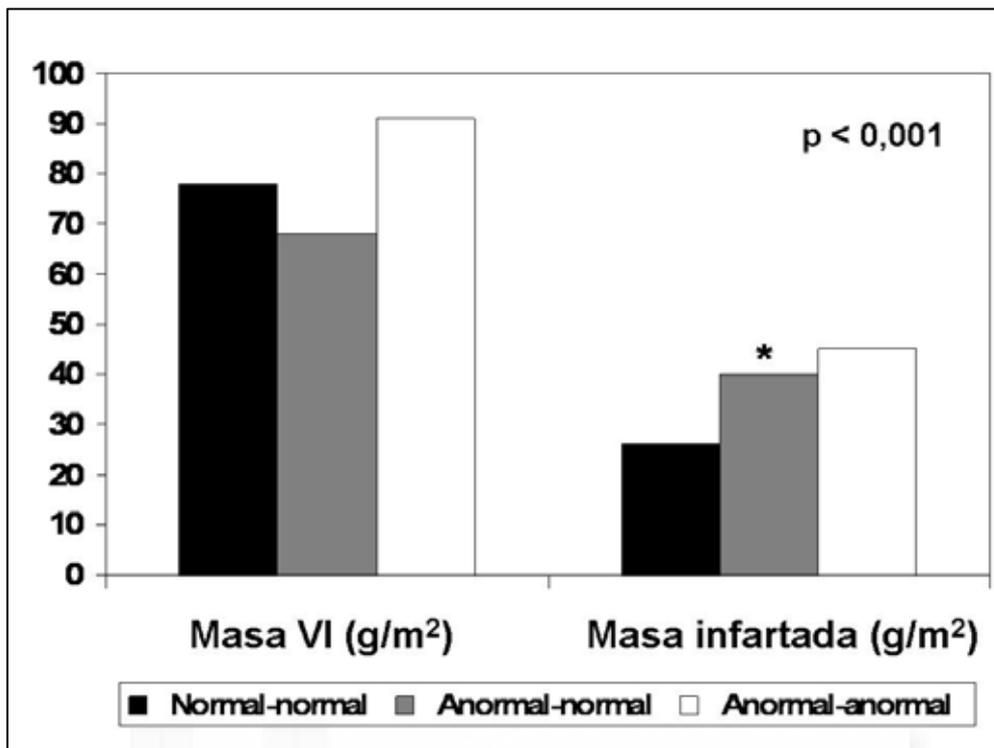


Figura 31. Evolución de la masa ventricular izquierda y de la masa infartada en los pacientes clasificados en los siguientes subgrupos en función de los resultados de perfusión de la EMC: negro pacientes con perfusión normal en la primera semana y el sexto mes (27 pacientes), gris pacientes con perfusión anormal en la primera semana pero normalización en el sexto mes (10 pacientes) y blanco pacientes con perfusión anormal en la primera semana y en el sexto mes (10 pacientes).  $P < 0,001$  para la comparación de anormal-anormal frente a los otros 2 subgrupos salvo en la comparación de la masa infartada de los pacientes con perfusión anormal mantenida y aquellos que normalizaron al sexto mes,  $p = 0,010$  (\*).





## **VI. DISCUSIÓN**



## VI. DISCUSIÓN

En el tratamiento del infarto agudo de miocardio la prioridad es el reestablecimiento lo más precoz posible del flujo en las arterias coronarias<sup>89</sup>. La repermeabilización coronaria tras un infarto de miocardio ha mostrado beneficios en términos de mortalidad, reinfarto, complicaciones mecánicas o eléctricas y mantenimiento del tamaño y función ventricular. Aunque los mecanismos exactos de la dilatación ventricular tras el infarto no son del todo conocidos se sabe que la apertura de la arteria coronaria juega un papel clave en el desarrollo de este fenómeno. Incluso en casos en los que la repermeabilización coronaria no se refleja en una reducción del tamaño del infarto se ha demostrado que participa en el mantenimiento de los volúmenes ventriculares y la FE, esta hipótesis se conoce como “hipótesis de la arteria abierta”<sup>104-106</sup>.

Sin embargo, hay evidencias suficientes que demuestran que la restauración completa del flujo coronario, aún siendo necesaria, no es suficiente debido a la importancia de la integridad de la microcirculación en la perfusión miocárdica. La existencia de una perfusión alterada a pesar de la permeabilidad de la arteria coronaria epicárdica se conoce como el fenómeno de *no reflow*, y se ha relacionado con un pronóstico adverso en términos de remodelado ventricular, función sistólica tardía y eventos clínicos, incluyendo la mortalidad total<sup>20-22</sup>.

En este estudio diseñado con la finalidad de avanzar en el conocimiento de la incidencia y significado de las alteraciones en la perfusión miocárdica, los principales hallazgos encontrados son:

1) El establecimiento de la EMC como la técnica de referencia para el estudio de la microcirculación, en comparación con otras técnicas de reconocida utilidad y uso extendido como son la valoración angiográfica o por RMC. El uso de una técnica de referencia ha permitido avanzar en el conocimiento de la incidencia, el significado a lo largo del tiempo y la utilidad relativa de otras técnicas alternativas.

2) Describimos las importantes limitaciones que presenta la angiografía, la técnica más empleada en la actualidad en la valoración de la perfusión miocárdica en la mayoría de hospitales de nuestro medio, en términos de baja correlación con los valores anatómicos y funcionales del ventrículo izquierdo, baja correlación con la perfusión miocárdica evaluada mediante EMC y elevada variabilidad en la medición, aún empleando análisis cuantitativos informatizados.

3) Detectamos una incidencia aguda de fenómeno de *no reflow* en casi la mitad de los pacientes, y un mantenimiento de las alteraciones de la perfusión a los 6 meses en la mitad de estos casos, siendo normal a los 6 meses en todos los pacientes con perfusión normal en la primera semana. Confirmamos la importancia de la integridad de la perfusión miocárdica y el mal pronóstico que se asocia en términos de tamaño y función ventricular,

especialmente a los pacientes con microcirculación dañada a corto y largo plazo tras el infarto.

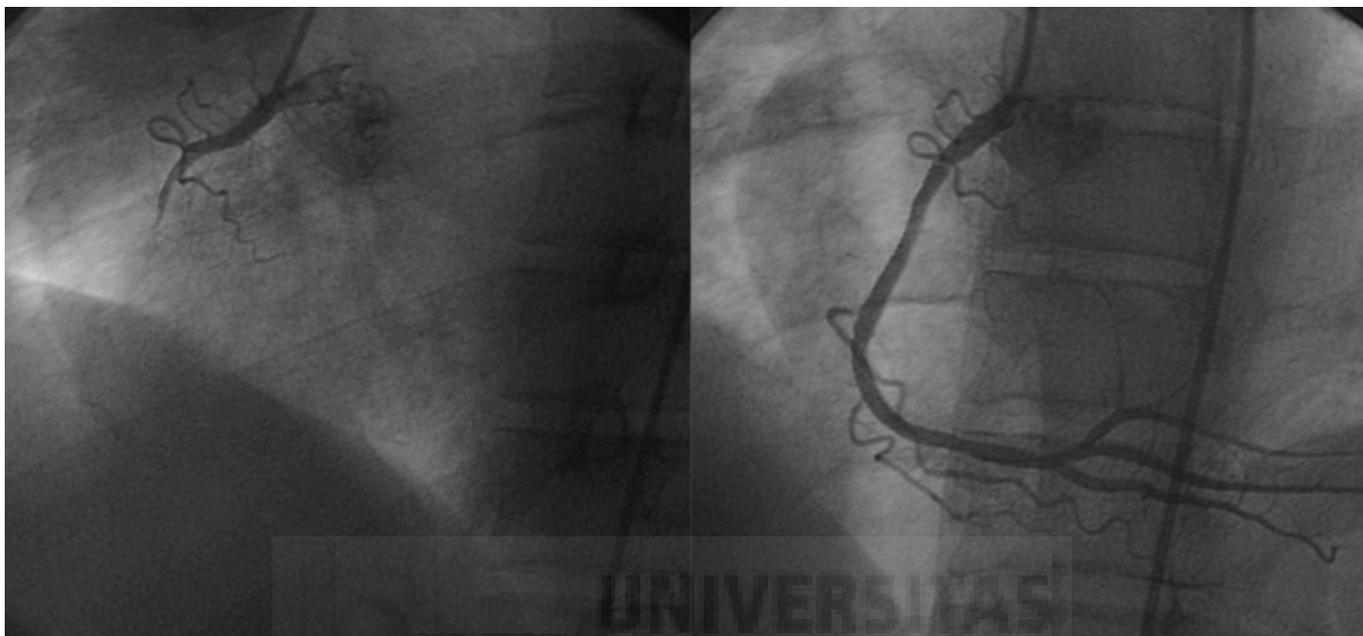


Figura 32. Imagen de angiografía de un paciente antes (izquierda) y después (derecha) de la revascularización percutánea con stent de una oclusión completa en la arteria coronaria derecha.



## **VI.1. Técnica de referencia para el estudio de la perfusión miocárdica.**

En nuestro grupo de pacientes los resultados de perfusión medidos mediante EMC fueron los que mejor correlacionaron con los datos anatómicos y funcionales del ventrículo izquierdo a corto plazo y en el seguimiento tras el infarto.

La técnica de EMC se desarrolló específicamente con el objetivo de valorar el estado de la microcirculación tras el infarto de miocardio <sup>74</sup>. La eficacia de la técnica ha sido avalada en estudios clínicos y experimentales <sup>87,103</sup>. La EMC presenta además la ventaja de su accesibilidad y bajo coste. A pesar de los problemas organizativos que puede suponer en algunos centros el disponer de un ecógrafo y un cardiólogo entrenado para realizar la ecografía en el laboratorio de hemodinámica, no deja de ser una técnica inocua, barata, accesible y rápida. Según nuestros propios datos, el tiempo medio que la EMC prolonga el cateterismo cardiaco es de 6 minutos, las complicaciones a las que se expone el paciente son muy bajas debido a la excelente tolerabilidad de los ecocontrastes comercializados, y el coste adicional del procedimiento también es muy bajo. Todo ello comparado con los tiempos y costes económicos de pruebas como la resonancia o las tomografías por emisión de positrones o de fotón simple, o con los riesgos en este tipo de pacientes de pruebas como la ecocardiografía con perfusión de dobutamina, o los riesgos inherentes a la administración de contrastes yodados demuestran el excelente perfil de seguridad de la

técnica. Como contrapartida, requiere su realización en el curso de un cateterismo cardíaco, lo cual además de los problemas logísticos ya mencionados dificulta su empleo en situaciones clínicas concretas, como puede ser la angioplastia primaria.

A nuestro juicio la gran utilidad de esta técnica no está tanto en la práctica clínica rutinaria, como en su empleo como referencia en la valoración de la utilidad de otras técnicas o en el estudio en profundidad de la integridad de la microcirculación en ámbitos como el de la angiogénesis, la inoculación por catéter de células madre en el miocardio, etcétera.

Uno de los factores que puede explicar su aptitud para el estudio de la perfusión es el tipo de contraste empleado, un trazador microvascular compuesto de microburbujas que no atraviesan el endotelio vascular. Los contrastes yodados empleados en angiografía, por el contrario pueden pasar al espacio extracelular y proporcionar imágenes a veces indistinguibles en casos de perfusión adecuada por microcirculación íntegra, o perfusión alterada, pero extravasación del contraste al intersticio. Otra cualidad que se relaciona directamente con la alta calidad y facilidad de interpretación de sus imágenes son las infusiones de contraste a alta presión y directamente en el territorio de interés, lo que favorece la llegada de cantidades elevadas de contraste en un espacio temporal limitado evitando incluso problemas de mala ventana <sup>107,108</sup>.

Aunque hasta la fecha no está claramente establecida cual es la técnica de referencia para el estudio de la perfusión miocárdica tras el infarto, la EMC se perfila en los estudios publicados como la que más se ajusta al estado de la microcirculación miocárdica<sup>74,103,108</sup>. La alteración en la perfusión medida mediante EMC ha mostrado correlación con el aumento de volúmenes del ventrículo izquierdo en el seguimiento en pacientes con arteria epicárdica abierta<sup>109</sup>. En este trabajo hemos demostrado que la EMC se ajusta mejor al estado de la microcirculación miocárdica que la cuantificación digital angiográfica y que los métodos de estudio de la perfusión mediante RMC.

La RMC, debido a su gran resolución espacial, temporal y de alto contraste ofrece imágenes estáticas y de cine de alta calidad. Se trata además de una técnica no invasiva. El potenciador de imagen empleado presenta un elevado perfil de seguridad, a diferencia del contraste yodado utilizado en angiografía<sup>110</sup>. La resonancia permite extraer gran cantidad de información de enorme utilidad clínica con una sola exploración, como puede ser el tamaño y función del ventrículo izquierdo, la presencia y extensión de la necrosis miocárdica, el estado de la perfusión miocárdica y la viabilidad tras un episodio coronario agudo. Por todo ello el uso de la resonancia en el estudio de la perfusión miocárdica ha despertado gran interés y probablemente se trate de la técnica no invasiva de referencia en el estudio de la microcirculación miocárdica, como también es referencia para la determinación de la fracción de eyección, los volúmenes

ventriculares, la masa ventricular y la masa infartada o la viabilidad miocárdica tras un infarto.

La RMC presenta además una importante ventaja debido a la gran precisión obtenida en la realización de múltiples cortes del ventrículo izquierdo <sup>45</sup>, que permite el estudio simultáneo de todo el ventrículo, a diferencia de otras técnicas como la EMC, en las que el estudio se limita a una zona concreta del miocardio. Su elevada resolución espacial permite definir mejor los bordes de la zona afecta así como la localización más precisa, también en comparación con la EMC <sup>45</sup>.

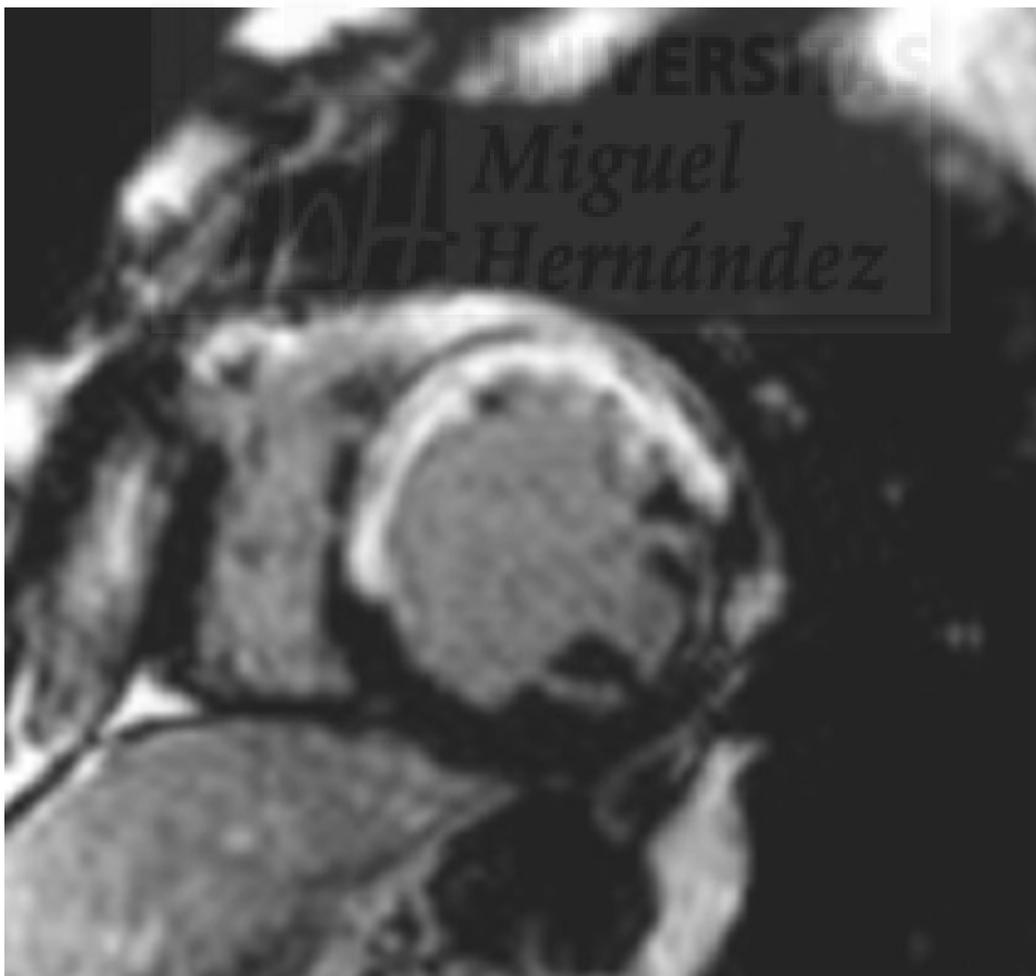


Figura 33. Imagen de RMC de un paciente con infarto anterior extenso y defecto en la perfusión en el territorio afecto.

En nuestro trabajo la RMC en comparación con la EMC presentó peor correlación con los efectos a largo plazo de la obstrucción microvascular, como son la dilatación ventricular y la disfunción sistólica, pero esta correlación fue aceptable, y mejor que la de la angiografía. Estudios previos que han comparado ambas técnicas sugieren que la EMC pueda ser más sensible para detectar zonas viables. Una posible explicación para este fenómeno es la gran calidad de imagen de alto contraste que se obtiene con la EMC gracias a la infusión de contraste intracoronario a alta presión, a diferencia de la infusión intravenosa del gadolinio, que a pesar de ser más fisiológica alcanza menor cantidad de contraste a nivel miocárdico. Por otro lado el edema intersticial que aparece en la fase aguda del infarto puede afectar a la llegada del gadolinio al espacio extracelular.

En nuestro estudio hemos observado que un mayor defecto de perfusión por RMC se asocia con menor FE a los 6 meses de seguimiento tras el infarto. En el estudio comparativo con la EMC, la RMC demostró un valor predictivo positivo del 90% para detectar perfusión normal. Al igual que en la literatura, encontramos un valor predictivo negativo elevado, aunque un valor predictivo positivo más limitado en la detección de alteraciones de la microcirculación.

Si bien hemos visto que la RMC puede sobreestimar el tamaño del área de microcirculación alterada en su comparación con la EMC, esta

diferencia es aún mayor al compararla con técnicas histológicas. Estudios de experimentación animal han confirmado la tendencia a la sobreestimación del área de afectación microvascular determinada mediante RMC y EMC al compararlos con los resultados del análisis histológico <sup>111</sup>. Aunque las razones de estos hallazgos no están del todo aclaradas se sabe que el edema intersticial en zonas sin necrosis celular puede resultar en secuencias de primer paso de contraste o imágenes de realce tardío de contraste indistinguibles de aquellas con necrosis miocárdica asociada <sup>41</sup>. Por otra parte el peso molecular de la Tioflavina-S (marcador histoquímico fluorescente empleado en los estudios de anatomía patológica) es similar al del gadolinio e inferior al de las microesferas empleadas en EMC, la Tioflavina-S puede alcanzar zonas del miocardio en las que la alteración en la perfusión no sea muy marcada, dando así imagen de perfusión normal y que no se alcancen por el gadolinio o las microburbujas de la EMC que por lo tanto mostrarán imágenes de hipoperfusión.

## **VI.2. Utilidad del análisis angiográfico para el estudio de la perfusión miocárdica. Reproducibilidad del *blush*.**

La valoración angiográfica de la perfusión miocárdica, a pesar de sus limitaciones, sigue siendo el método más empleado para el estudio de la microcirculación coronaria. El flujo TIMI, por su facilidad en la determinación, por la inmediatez de sus resultados y por la gran difusión que tiene en los laboratorios de hemodinámica de todo el mundo, es la técnica más empleada. La clasificación TIMI, al igual que las variantes que se han desarrollado a partir de la misma como el TIMI *frame count*, permite una valoración del estado de la arteria coronaria epicárdica, aunque presenta importantes limitaciones para la estimación del estado de la perfusión tisular <sup>112</sup>. La presencia de flujo TIMI 3 es obligatoria para conseguir una perfusión normal, sin embargo, dadas las limitaciones que se han encontrado en la detección de alteraciones en la perfusión se impone el uso de métodos adicionales.

El *blush* es una técnica que reúne las características necesarias para su difusión como método alternativo al TIMI para el estudio de la perfusión: es sencilla, inmediata y no requiere coste adicional al de la angiografía. La pobre correlación con el VTD ( $r = -0,088$ ,  $p = 0,6$ ), con el VTS ( $r = -0,25$ ,  $p = 0,09$ ) o con la FE al sexto mes ( $r = 0,39$ ,  $p = 0,06$ ) y la baja especificidad en la detección de perfusión alterada mediante EMC que hemos encontrado en nuestro estudio no refuerzan su empleo. Sin embargo dado el elevado valor predictivo positivo en la detección de

perfusión anormal podría plantearse utilizarla para descartar la presencia de flujo tisular normal en caso de *blush* 0 ó 1. Posiblemente, el paso del contraste yodado al espacio extravascular, la difícil separación de territorios irrigados por cada arteria o la dificultad para la interpretación visual de determinados territorios puedan explicar, al menos en parte las limitaciones de la técnica.

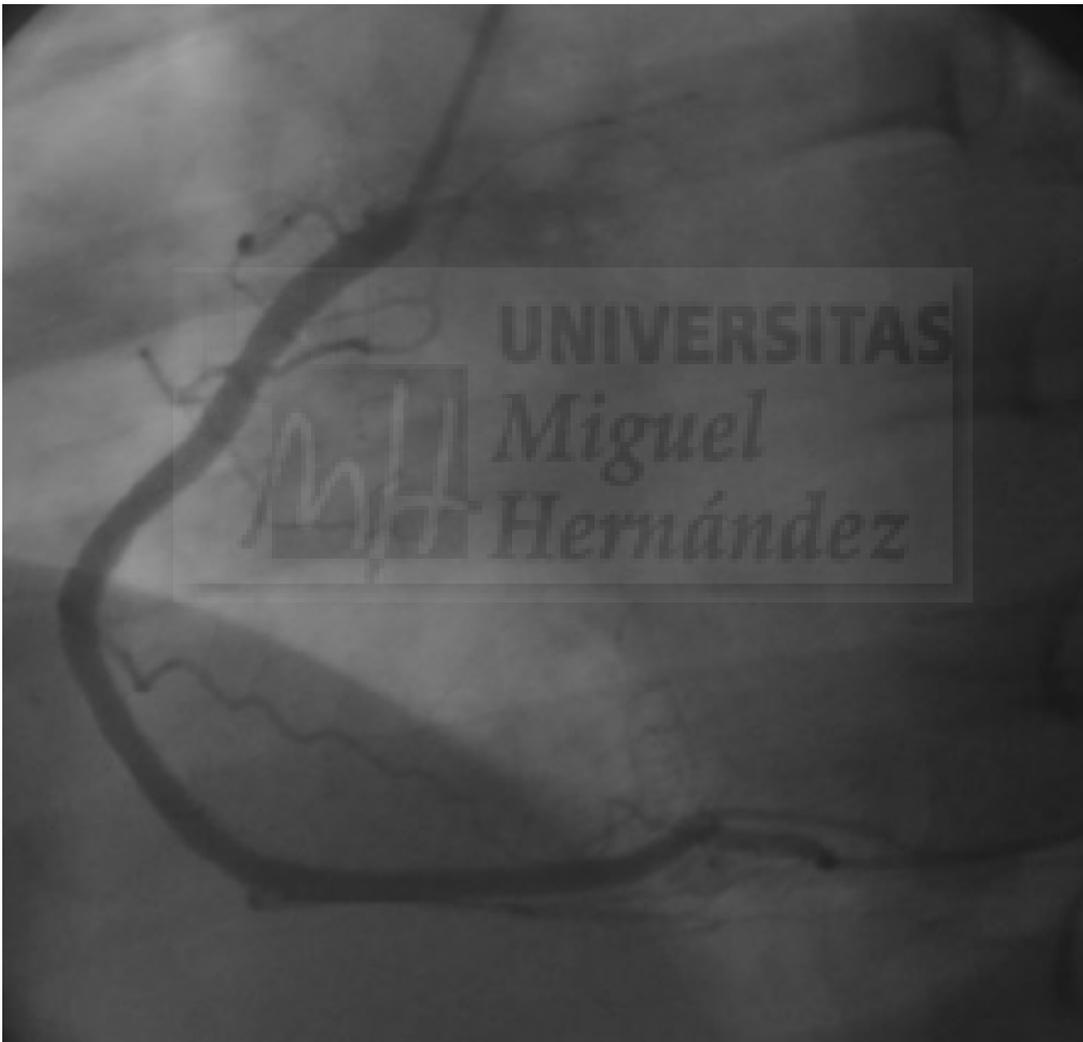


Figura 34. Imagen de angiografía en la que se aprecia que a pesar de la adecuada opacificación de la arteria coronaria no se consigue una tinción adecuada del territorio irrigado por ella.

La relevancia clínica de los resultados del *blush* ha quedado demostrada gracias a trabajos que han evidenciado una menor supervivencia y una mayor disfunción sistólica tras un infarto de miocardio en casos de *blush* 0-1 comparado con los casos de *blush* 2-3 <sup>18,68,113</sup>.

En trabajos que han empleado el *blush*, al igual que en otros métodos angiográficos, los valores de perfusión anormales se concentran de forma muy significativa en el grupo de pacientes con flujo TIMI inferior a 3 <sup>22,68,114</sup>. Esto supone que en grandes series de pacientes que incluyen diferentes grados TIMI la correlación entre medidas de distintos observadores sea superior. Tenemos el ejemplo del grupo de van't Hof y colaboradores <sup>68</sup>, en cuya serie hasta un 98 % de los pacientes con *blush* miocárdico 2 ó 3 tenía flujo TIMI 3, la facilidad aparente para excluir *blush* normal en pacientes con flujo TIMI 2 ó 1 hace que la concordancia interobservador en poblaciones heterogéneas sea superior a la encontrada en grupos de pacientes exclusivamente con flujo TIMI 3.

Nuestros resultados muestran una escasa correlación entre las mediciones del *blush* por distintos observadores, estas diferencias se reducen a un 20% cuando se discrimina entre los grados 0-1 y 2-3, lo que sugiere la utilización de dicha clasificación, algo ya empleado en la práctica clínica de muchos centros.



### **VI.3. Incidencia del fenómeno de *no reflow*. Implicaciones en términos de remodelado ventricular y función sistólica. Evolución en el tiempo.**

Los trabajos publicados hasta la fecha muestran cifras de *no reflow* de entre un 16% y un 40% de los pacientes con TIMI 3 tras un infarto agudo de miocardio <sup>19,100,101,115</sup>.

El empleo de diferentes técnicas en la valoración de dicho fenómeno y en diferentes tiempos de evolución del infarto explica, en parte, la disparidad en estas cifras. Incluso en estudios en los que se emplea una misma técnica se obtienen resultados divergentes cuando se valoran aspectos diferentes de la exploración. En el caso de la RMC, series de pacientes en los que se ha empleado la captación tardía de contraste como indicador de la presencia de microcirculación alterada han mostrado tasas de entre el 25 y el 46% de *no reflow* en fase aguda, alteraciones que desaparecieron en todos los casos en el seguimiento en fase crónica <sup>45,116</sup>. Sin embargo otros trabajos en los que la alteración en la microcirculación se ha determinado según las alteraciones en el primer paso de contraste han mostrado que las alteraciones presentes en la fase aguda pueden persistir en el seguimiento <sup>117</sup>. En nuestro grupo, de forma acorde con los datos publicados hasta la fecha, hemos observado que las alteraciones de la perfusión pueden afectar hasta a un 55% de pacientes en la fase crónica postinfarto al emplear el análisis de las secuencias de primer paso del gadolinio <sup>93</sup>.

Las características moleculares del gadolinio permiten su paso al espacio extravascular, de manera que en la fase aguda del infarto, la ausencia de difusión del trazador en el intersticio, puede en algunos casos estar más en relación con la aparición de edema intersticial que con la afectación de la microcirculación. Estos casos pueden corresponder a falsos positivos de microcirculación dañada en la fase aguda con normalización posterior en el seguimiento a largo plazo. En la EMC, sin embargo se emplea un contraste puramente intravascular, con lo cual se obvian estos falsos positivos de microcirculación alterada, y la técnica confirma que en la mitad de los casos en los que la microcirculación está dañada en la fase aguda existe una normalización en la fase crónica.

En nuestro caso nos encontramos con una cifra acorde con las tasas más altas publicadas, alcanzando hasta un 43% en la primera semana y el 21% en el sexto mes. Atribuimos este hecho a que hemos trabajado con la técnica más sensible para detectar alteraciones de perfusión, y a que hemos realizado la ecografía pasadas las primeras 48 horas del infarto, lo que incrementa aún más su sensibilidad al eliminar los falsos negativos provocados por la hiperemia reactiva, la edematización miocárdica o la inflamación hiperaguda.

Uno de cada cinco pacientes con infarto agudo de miocardio, en quienes se realizan las técnicas de reperfusión de acuerdo con las recomendaciones actuales, con resultados aparentemente exitosos (arteria

abierta con flujo TIMI 3) presenta una alteración de la microcirculación a largo plazo que se va a reflejar en el remodelado ventricular y finalmente en el pronóstico. Aunque el mecanismo exacto del fenómeno de *no reflow* es desconocido, ha quedado demostrado que la isquemia prolongada incrementa las probabilidades del desarrollo de alteraciones en la microcirculación y que el área afectada presenta mayor extensión y grado de afectación conforme aumenta el tiempo de isquemia<sup>30,118</sup>. Trabajos de experimentación han mostrado como estas alteraciones de la microcirculación no son instantáneas en el momento de la reperfusión, sino que se trata de un proceso que se va instaurando progresivamente mientras se mantenga la isquemia<sup>119</sup>.

Algunos de los factores clínicos que se han asociado al desarrollo de *no reflow* son los tiempos prolongados de isquemia a que está sometido el miocardio, la extensión del infarto, la edad del paciente, la hipotensión arterial en la presentación y la ausencia de angina los días previos al infarto, lo que ha sido interpretado por algunos autores como efecto de la protección que confiere el preconditionamiento isquémico a nivel microvascular<sup>120-122</sup>.

En vista de la importancia que tiene el tiempo a que está sometido el tejido a la isquemia en la aparición y gravedad del fenómeno de *no reflow* se especula que la optimización de los recursos actuales permita reducir las tasas actuales de *no reflow*, incluyendo la optimización de la terapia farmacológica<sup>123,124</sup>, la universalización de la angioplastia primaria,

y en algunos casos la trombolisis extrahospitalaria con el objetivo fundamental de reducir los tiempos de reperfusión.

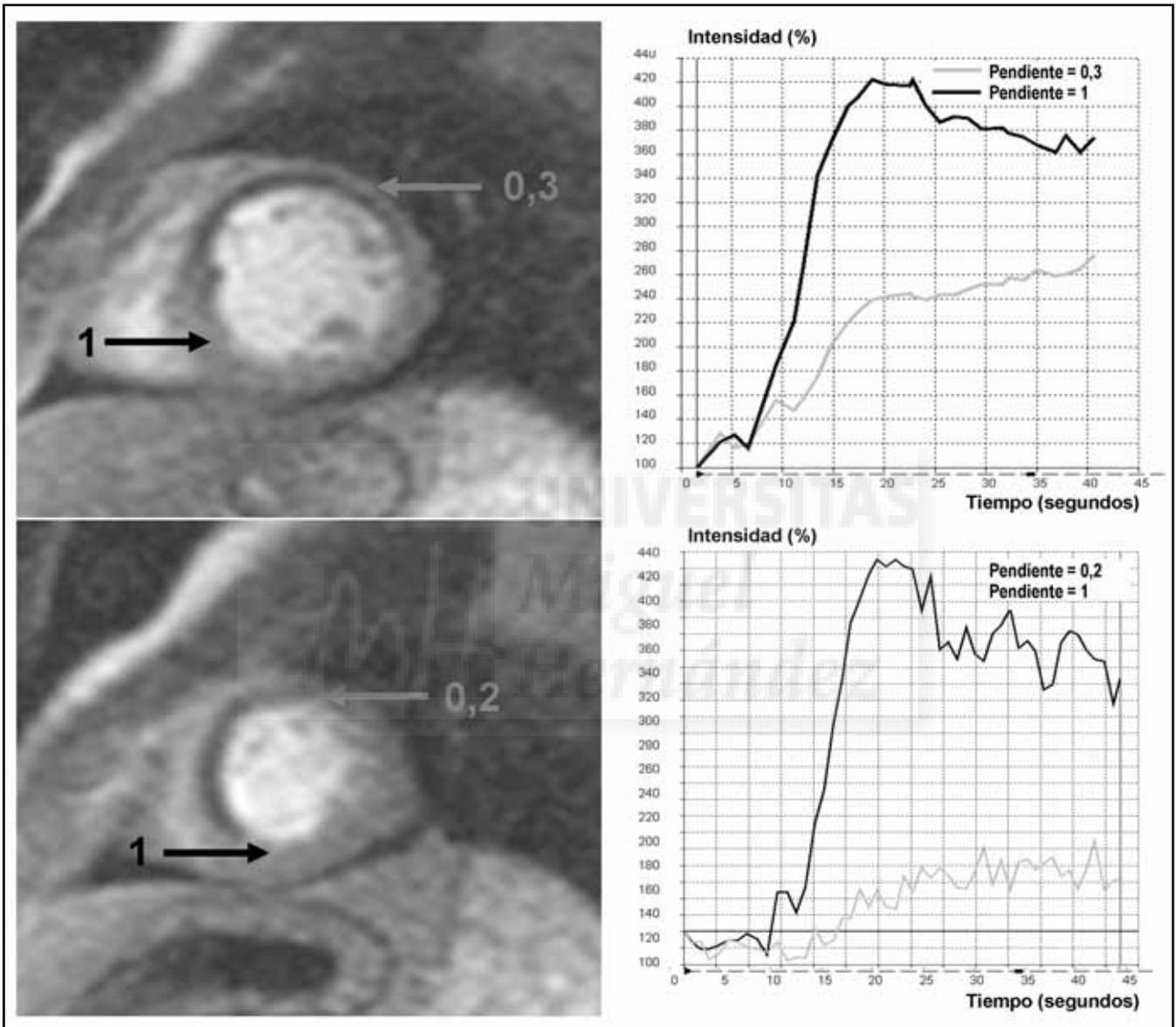


Figura 35. Análisis cuantitativo de la perfusión miocárdica mediante RMC. Ejemplo de un paciente con un infarto anteroseptal extenso, con perfusión anormal en la zonas infartada tanto en la primera semana (panel superior) y como en el sexto mes (panel inferior).

Dadas las importantes repercusiones de las alteraciones de la microcirculación miocárdica tras un infarto de miocardio que se han mostrado en este trabajo, la detección de los pacientes con alteraciones en

la perfusión es un paso obligado en la identificación de aquellos sujetos que pueden beneficiarse de tratamientos invasivos más allá de la revascularización de la arteria coronaria epicárdica, como la medicina regenerativa con inoculación de células madre intracoronarias o la prevención activa de las complicaciones relacionadas con el remodelado cardíaco postinfarto como la insuficiencia cardíaca <sup>19</sup>, la aparición de arritmias malignas <sup>125</sup> o incluso complicaciones mecánicas como la rotura cardíaca <sup>126,127</sup>.

Hasta la fecha no hay un tratamiento eficaz de esta condición. El empleo agresivo de agentes antiagregantes ha mostrado reducir su incidencia. Otros agentes han mostrado efectos en la prevención de la instauración del fenómeno, como el nitroprusiato sódico <sup>128</sup>. En caso de *no reflow* constatado no se han diseñado ensayos clínicos específicos, aunque a la espera de evidencias científicas al respecto se emplean fundamentalmente verapamilo <sup>129</sup> u otros antagonistas de los canales del calcio <sup>130,131</sup> o adenosina <sup>132-135</sup>, en ambos casos en infusión intracoronaria, aunque los resultados en la resolución del fenómeno una vez instaurado son limitados.

Como una última referencia a la variabilidad en la incidencia y en la presentación clínica de este fenómeno, reflexionar acerca de la existencia de diferentes grados de afectación microvascular, que se verán reflejados en incidencias variables según el método y los criterios diagnósticos empleados. En mayor o menor medida la microembolización puede

apreciarse en la mayoría de pacientes con un síndrome coronario agudo. La transición de una lesión aterosclerótica estable en una lesión inestable induce, tanto por el estímulo inflamatorio como facilitada por la lisis farmacológica o mecánica en caso de la angioplastia, la rotura de la capa fibrótica y la exposición de la matriz endotelial que subsiguientemente lleva a la embolización de lípidos, matriz extracelular, células endoteliales o agregados plaquetarios y trombos de fibrina a la vascularización distal <sup>136</sup>. En cuanto a los mecanismos inflamatorios implicados también esperamos verlos en grados variables en la práctica totalidad de los pacientes con síndromes coronarios agudos, y lo mismo sucede con los cambios en la permeabilidad endotelial o en la aparición de microsangrados en el tejido sometido a isquemia.



#### **VI.4. Limitaciones.**

Con la finalidad de realizar una evaluación cuidadosa de los objetivos hemos incluímos a un grupo de pacientes muy seleccionados en los que los efectos encontrados puedan atribuirse al infarto y al daño en la microcirculación, excluyendo así a pacientes con cardiopatía isquémica crónica, con enfermedad multivaso, reestenosis de la lesión culpable o con otras cardiopatías o condiciones que pudieran alterar los resultados de la perfusión miocárdica *per se*. Nuestros resultados, por lo tanto, sólo son directamente extrapolables a series similares a la presentada.

Debido a los estrictos criterios de selección y a la necesidad de realizar pruebas adicionales a las empleadas en la práctica clínica diaria el número de pacientes incluido en el estudio es limitado. Cumple, sin embargo con las previsiones del cálculo previo del tamaño muestral y aporta resultados concluyentes y significativos.

Tanto el análisis angiográfico como el estudio de EMC se han realizado en una media de  $4 \pm 1$  días en pacientes ya reperfundidos mediante un agente trombolítico en las primeras horas del infarto. Para los propósitos de este trabajo se hace necesario realizar las exploraciones pasada la fase aguda del infarto, especialmente la EMC. Sin embargo a la hora de trasladar los resultados que hemos obtenido al ámbito de la angioplastia primaria, estrategia que se prevé se imponga como primera

opción en la mayoría de centros en los próximos años, son necesarios estudios que confirmen nuestros resultados en esta situación.



## **VI.5. Estudios futuros derivados de este trabajo.**

Con los resultados de nuestro estudio hemos profundizado en el conocimiento del estado de la microcirculación tras un infarto de miocardio y en la utilidad individual de cada una de las principales técnicas empleadas en la práctica clínica para la valoración de la perfusión miocárdica.

Son necesarios nuevos estudios que confirmen nuestros resultados en series más amplias y en otros escenarios clínicos dentro de la enfermedad coronaria, y que valoren diferentes técnicas o parámetros novedosos de valoración de las técnicas que hemos tratado aquí.

En nuestro grupo seguimos trabajando en el estudio de la perfusión, además de con las técnicas empleadas en este trabajo, empleando otras como la ecografía miocárdica con inyección de contraste intravenoso, técnicas de registro electrocardiográfico con múltiples electrodos (*body surface mapping*) y con nuevas aplicaciones de la RMC.





## **VII. CONCLUSIONES**



## VII. CONCLUSIONES

En este estudio realizado en una muestra de pacientes con infarto agudo de miocardio, enfermedad de un vaso, revascularización farmacológica y posteriormente con *stent*, hemos demostrado que:

1. La ecografía miocárdica con inyección de contraste intracoronario puede ser considerada como la técnica de referencia para el estudio de la perfusión miocárdica en este contexto clínico. Los datos aportados por esta técnica se asocian de forma estrecha con las medidas de tamaño y función del ventrículo izquierdo en los meses siguientes a un infarto de miocardio.

2. El *blush* miocárdico complementa la información de la angiografía proporcionada por la clase TIMI, sin embargo la sensibilidad para detectar alteraciones en la perfusión miocárdica es limitada, como también lo es la reproducibilidad entre observadores independientes.

3. En un grupo de pacientes con infarto agudo de miocardio, tratados de acuerdo con las recomendaciones actuales, en los que la revascularización ha sido exitosa según las medidas de valoración habitual, hasta un 43% presentaron una alteración de la perfusión miocárdica en la primera semana y un 21% al sexto mes, lo que ocasionó importantes efectos en el remodelado y la función ventricular a los 6 meses de seguimiento.





## **VIII. BIBLIOGRAFÍA**



## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival, after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993;329:1615-1622.

2. Huber K, Maurer G. Thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Semin Thromb Haemost.* 1996;22:12-23.

3. Villar Alvarez F, Banegas Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Del Rey Calero J. Mortalidad cardiovascular en España y sus comunidades autónomas (1975-1992). *Med Clin.* 1998;110:321-327.

4. Disponible en: <http://www.who.int/whosis/en/index.html>

5. British Heart Foundation. *European Cardiovascular Disease Statistics*, 2000. London: British Heart Foundation.

6. WHO Regional Publications. *The European Health Report 2002*, 2002. Copenhagen: WHO Europe. European Series.

7. Baena Díez JM, del Val García JL, Tomas Pelegrina J, Martínez Martínez JL, Martín Peñacoba R, González Tejón I, Raidó Quintana EM, Pomares Sajkiewicz M, Altés Boronat A, Alvarez Pérez B, Piñol Forcadell P, Rovira España M, Oller Collom M. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo en atención primaria. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:367-373.

8. Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, de Mata Donado Campos J, Rodríguez Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores

de riesgo en España: hechos y cifras. Informe Sociedad Española de Arteriosclerosis 2003. Ed. Ergon. Madrid.

9. Perk J, Rosengren A, Dallongeville J. Prevención de las enfermedades cardiovasculares: identificación y modificación de los factores de riesgo. En: Camm AJ, editor. Tratado de Medicina Cardiovascular de la European Society of Cardiology. Sophia Antipolis, Francia: Sociedad Europea de Cardiología; 2006. p. 261-290.

10. Jensen AR, Storm HH, Møller S, Overgaard J. Validity and representativity in the Danish Breast Cancer Cooperative Group - a study on protocol allocation and data validity from one county to a multi-centre database. *Acta Oncol.* 2003;42:179-185.

11. Dugas M, Messerer D, Hasford J, Haferlach T, Heinze B, Ludwig W, Rieder H, Schoch R, Schwartz S, Thiel E. German multicenter study group for adult ALL (GMALL): recruitment in comparison to ALL incidence and its impact on study results. *Ann Hematol.* 2003;82:83-87.

12. Huber K, De Caterina R, Kristensen SD, Verheygt FWA, Montalescot G, Badimon L, Van de Werf F, for the Task Force on Pre-hospital Reperfusion Therapy of the Working Group on Thrombosis of the ESC. Pre-hospital reperfusion therapy: a strategy to improve therapeutic outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart Jour.* 2005;26:2063-2074.

13. Goldberg RJ, Currie K, White K, Brieger D, Steg PG, Goodman SG, Dabbous O, Fox KA, Gore JM. Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (the

Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol.* 2004;93:288-293.

14. Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Eagle KA, Flather MD, Sadiq I, Kasper R, Rushton-Mellor SK, Anderson FA; GRACE Investigators. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol.* 2002;90:358-363.

15. Puma JA, Sketch MH Jr, Thompson TD, Simes RJ, Morris DC, White HD, Topol EJ, Califf RM.. Support for the open-artery hypothesis in survivors of acute myocardial infarction: analysis of 11228 patients treated with thrombolytic therapy. *Am J Cardiol.* 1999;83:482-487.

16. Brodie BR, Stuckey TD, Kissling G, Hansen CJ, Weintraub RA, Kelly TA. Importance of infarct-related artery patency for recovery of left ventricular function and late survival after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:319-325.

17. Stone GW, Peterson MA, Lansky AJ, Dangas G, Mehran R, Leon MB. Impact of normalized myocardial perfusion after successful angioplasty in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:591-597.

18. Haager PK, Christoff P, Heussen N, Lepper W, Hanrath P, Hoffmann R. Prediction of clinical outcome after mechanical revascularization in acute myocardial infarction by markers of myocardial reperfusion. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:532-538.

19 Ito H, Okamura A, Iwakura K, Masuyama T, Hori M, Takiuchi S, Negoro S, Nakatsuchi Y, Taniyama Y, Higashino Y, Fujii K, Minamino T. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Circulation*. 1996;93:1993-1999.

20. Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K, Masuyama T, Kitabatake A, Minamino T. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation*. 1992;85:1699-1705.

21. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, Blumenthal RS, Lima JA. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97:765-772.

22. Gibson M, Murphy SA, Rizzo MJ, Ryan KA, Marble SJ, McCabe CH, Cannon CP, Van de Werf F, Braunwald E, for the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Study Group. Relationship Between TIMI Frame Count and Clinical Outcomes After Thrombolytic Administration. *Circulation*. 1999;99:1945-1950.

23. Majno G, Ames A, Chiang J, Wright RL. No reflow after cerebral ischaemia. *Lancet*. 1967;2:569-570.

24. May JW Jr, Chait LA, O'Brien BM, Hurley JV. The no-reflow phenomenon in experimental free flaps. *Plast Reconstr Surg*. 1978;61:256-267.

25. Allen DM, Chen LE, Seaber AV, Urbaniak JR. Pathophysiology and related studies of the no reflow phenomenon in skeletal muscle. *Clin Orthop.* 1995;314:122-133.
26. Summers WK, Jamison RL. The no reflow phenomenon in renal ischemia. *Lab Invest.* 1971;25:635-643.
27. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The “no-reflow” phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest.* 1974;54:1496-1508.
28. Manciet LH, Poole DC, McDonagh PF, Copeland JG, Mathieu-Costello O. Microvascular compression during myocardial ischemia: mechanistic basis for no-reflow phenomenon. *Am J Physiol.* 1994;266:H1541-H1550.
29. Kloner RA, Rude RE, Carlson N, Maroko PR, DeBoer LW, Braunwald E. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: which comes first? *Circulation.* 1980;62:945-952.
30. Ambrosio G, Weisman HF, Mannisi JA, Becker LC. Progressive impairment of regional myocardial perfusion after initial restoration of postischemic blood flow. *Circulation.* 1989;80:1846-1861.
31. Humphrey SM, Gavin JB, Herdson PB. Catecholamine-depletion and the no-reflow phenomenon in anoxic and ischaemic rat hearts. *J Mol Cell Cardiol.* 1982;14:151-161.
32. Humphrey SM, Seelye RN, Gavin JB. The influence of adenosine on the no-reflow phenomenon in anoxic and ischaemic hearts. *Pathology.* 1982;14:129-133.

33. Westin M, Hedén P. Calcitonin gene-related peptide delays the no-reflow phenomenon in the rat island flap. *Ann Plast Surg.* 1988;21:329-334.

34. Reffelmann T, Kloner RA. The "no-reflow" phenomenon: basic science and clinical correlates. *Heart.* 2002;87:162-168.

35. Frink RJ, Rooney PA Jr, Trowbridge JO, Rose JP. Coronary thrombosis and platelet/fibrin microemboli in death associated with acute myocardial infarction. *Br Heart J.* 1988;59:196-200.

36. Yao SK, Ober JC, McNatt J, Benedict CR, Rosolowsky M, Anderson HV, Cui K, Maffrand JP, Campbell WB, and Buja LM. ADP plays an important role in mediating platelet aggregation and cyclic flow variations in vivo in stenosed and endothelium-injured canine coronary arteries. *Circ Res.* 1992;70:39-48.

37. Hirsh PD, Hillis LD, Campbell WB, Firth BG, Willerson JT. Release of prostaglandins and thromboxane into the coronary *Circulation* in patients with ischemic heart disease. *N Engl J Med.* 1981;304:685-691.

38. Bowles M, Palko W, Beaver C, Cowley C, Kipperman R. Clinical and postmortem outcome of "no-reflow" phenomenon in a patient treated with rotational atherectomy. *South Med J.* 1996;89:820-823.

39. Marzilli M, Gliozheni E, Marraccini P, Fedele S. Primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction: clinical correlates of the "no reflow" phenomenon. *Int J Cardiol.* 1998;65:s23-s28.

40. Gibson CM, Ryan KA, Murphy SA, Mesley R, Marble SJ, Giugliano RP, Cannon CP, Antman EM, Braunwald E. Impaired coronary

blood flow in nonculprit arteries in the setting of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:974-982.

41. Rochitte CE, Lima JAC, Bluemke DA, Reeder SB, McVeigh ER, Furuta T, Becker LC, Melin JA. Magnitude and time course of microvascular obstruction and tissue injury after acute myocardial infarction. *Circulation.* 1998;98:1006-1014.

42. Lima JAC, Becker LC, Melin JA, Lima S, Kallman CA, Weisfeldt ML, Weiss JL. Impaired thickening of nonischemic myocardium during acute regional ischemia in the dog. *Circulation.* 1985;71:1048-1059.

43. Sklenar J, Camarano G, Goodman C, Ismail S, Jayaweera AR, Kaul S. Contractile versus microvascular reserve for the determination of the extent of myocardial salvage after reperfusion: the effect of residual stenosis. *Circulation.* 1996;94:1430-1440.

44. Jennings RB, Schaper J, Hill ML, Steenbergen CJ, Reimer KA. Effect of reperfusion late in the phase of reversible ischemic injury: changes in cell volume, electrolytes, metabolites, and ultrastructure. *Circ Res.* 1985;56:262-278.

45. Wu KC, Kim RJ, Bluemke DA, Rochitte CE, Zerhouni EA, Becker LC, Lima JA. Quantification and time course of microvascular obstruction by contrast-enhanced echocardiography and magnetic resonance imaging following acute myocardial infarction and reperfusion. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1756-1764.

46. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial, phase I findings: TIMI Study Group. *N Engl J Med.* 1985;312:932-936.

47. Bodí V, Sanchis J, Guillem MS, Núñez J, López-Lereu MP, Gómez C, Moratal D, Chorro FJ, Millet J, Llàcer A. Analysis of the extension of Q-waves after infarction with body surface map: Relationship with infarct size. *Int J Cardiol.* 2006;111:399-404.

48. Matetzky S, Novikov M, Gruberg L, Freimark D, Feinberg M, Elian D, Novikov I, Di Segni E, Agranat O, Har-Zahav Y, Rabinowitz B, Kaplinsky E, Hod H. The significance of persistent ST elevation versus early resolution of ST segment elevation after primary PTCA. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1932-1938.

49. Claeys MJ, Bosmans J, Veenstra L, Jorens P, De Raedt H, Vrints CJ. Determinants and prognostic implications of persistent ST-segment elevation after primary angioplasty for acute myocardial infarction: importance of microvascular reperfusion injury on clinical outcome. *Circulation.* 1999;99:1972-1977.

50. Bodí V, Sanchis J, Losada A, López-Lereu MP, García D, Pellicer M, Chorro FJ, Llàcer A. Usefulness of quantitative intravenous myocardial contrast echocardiography to analyze microvasculature perfusion in patients with a recent myocardial infarction and an open infarct-related artery: comparison with intracoronary myocardial contrast echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2005;6:164-174.

51. Bodí V, Sanchis J, Losada A, García D, Núñez J, Pellicer M, Millet J, Chorro FJ, Llàcer A. Estudio de la perfusión coronaria postinfarto mediante análisis cuantitativo de la ecocardiografía miocárdica con inyección de contraste por vía intravenosa. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:137-144.

52. Lepper W, Kamp O, Vanoverschelde JL, Franke A, Sieswerda GT, Pasquet A, Kühl HP, Voci P, Visser CA, Hanrath P, Hoffmann R. Intravenous myocardial contrast echocardiography predicts left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15:849-856.

53. Santoro GM, Valenti R, Buonamici P, Bolognese L, Cerisano G, Moschi G, Trapani M, Antonucci D, Fazzini PF. Relation between ST-segment changes and myocardial perfusion evaluated by myocardial contrast echocardiography in patients with acute myocardial infarction treated with direct angioplasty. *Am J Cardiol.* 1998;82:932-937.

54. Bolognese L, Antonucci D, Rovai D, Buonamici P, Cerisano G, Santoro GM, Marini C, L'Abbate A, Fazzini PF. Myocardial contrast echocardiography versus dobutamine echocardiography for predicting functional recovery after acute myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:1677-1683.

55. Kondo M, Nakano A, Saito D, Shimono Y. Assessment of "microvascular no-reflow phenomenon" using technetium-99<sup>m</sup> macroaggregated albumin scintigraphy in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:898-903.

56. Faraggi M, Karila-Cohen D, Brochet E, Lebtahi R, Czitrom D, Feldman LJ, Assayag P, Doumit D, Steg G, Le Guludec D. Relationship between resting <sup>201</sup>Tl reverse redistribution, microvascular perfusion, and functional recovery in acute myocardial infarction. *J Nucl Med.* 2000;41:393-399.

57. Hamada S, Nakamura S, Sugiura T, Nishiue T, Watanabe J, Hatada K, Miyoshi H, Baden M, Iwasaka T. Early detection of the no-reflow phenomenon in reperfused acute myocardial infarction using technetium-99m tetrofosmin imaging. *Eur J Nucl Med.* 1999;26:208-214.

58. Jeremy RW, Links JM, Becker LC. Progressive failure of coronary flow during reperfusion of myocardial infarction: documentation of the no reflow phenomenon with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;16:695-704.

59. Bodí V, Sanchis J, Llàcer A, López-Lereu MP, Losada A, Pellicer M, García D, Nuñez J, Chorro FJ. Significance of exercise-induced ST segment elevation in Q leads in patients with a recent myocardial infarction and an open infarct-related artery. Analysis with angiography, intracoronary myocardial contrast echocardiography and cardiac magnetic resonance. *Int J Cardiol.* 2005;103:85-91.

60. Bremerich J, Wendland MF, Arheden H, Wyttenbach R, Gao DW, Huberty JP, Dae MW, Higgins CB, Saeed M. Microvascular injury in reperfused infarcted myocardium: non invasive assessment with contrast-enhanced echoplanar magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:787-793.

61. Canet E, Revel D, Sebbag L, de Lorgeril M, Baldy C, Delabre C, Amiel M. Non invasive assessment of no-reflow phenomenon in a canine model of reperfused infarction by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Am Heart J.* 1995;130:949-956.

62. Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Arai M, Kondo T, Croisille P, Lima JA, Mohan V, Becker LC, Zerhouni EA. Physiological basis of myocardial

contrast enhancement in fast magnetic resonance images of 2-day-old reperfused canine infarcts. *Circulation*. 1995;92:1902-1910.

63. Bodí V, Sanchis J, Llàcer A, Insa L, Chorro FJ, Lopez-Merino V. ST-segment elevation on Q-leads at rest and during exercise. Relationship with myocardial viability and left ventricular remodeling within the first six months postinfarction. *Am Heart J*. 1999;137:1107-1115.

64. Wung SF, Drew B. Comparison of 18-lead ECG and selected body surface potential mapping leads in determining maximally deviated ST lead and efficacy in detecting acute myocardial ischemia during coronary occlusion. *J Electrocardiol*. 1999;32:30-7.

65. Pettersson J, Pahlm O, Carro E, Edenbrandt L, Ringborn M, Sörnmo L, Warren SG, Wagner GS. Changes in high-frequency QRS components are more sensitive than ST-segment deviation for detecting acute coronary artery occlusion. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1827-1834.

66. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT Jr, Alexander B Jr, Marble SJ, McCabe CH, Raymond L, Fortin T, Poole WK, Braunwald E, for the TIMI 4 Study Group. TIMI Frame Count: A Quantitative Method of Assessing Coronary Artery Flow. *Circulation*. 1996;93:879-88.

67. Sahin M, Basoglu T, Canbaz F, Elcik M, Kosus A. The value of the TIMI frame count method in the diagnosis of coronary no-reflow: a comparison with myocardial perfusion SPECT in patients with acute myocardial infarction. *Nucl Med Commun*. 2002;23:1205-10.

68. van't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje J, De Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients

treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. Myocardial Blush Grade. *Circulation*. 1998;97:2302-2306.

69. Henriques JP, Zijlstra F, van 't Hof AW, de Boer MJ, Dambrink JH, Gosselink M, Hoorntje JC, Suryapranata H. Angiographic Assessment of Reperfusion in Acute Myocardial Infarction by Myocardial Blush Grade. *Circulation*. 2003;107:2115-2119.

70. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Ryan KA, Mesley R, Marble SJ, McCabe CH, Van De Werf F, Braunwald E. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality following thrombolytic administration. *Circulation*. 2000;101:125-130.

71. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Marble SJ, Barron HV, Braunwald E; TIMI Study Group. Relationship of the TIMI myocardial perfusion grades, flow grades, frame count, and percutaneous coronary intervention to long-term outcomes after thrombolytic administration in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2002;105:1909-1913.

72. Moer R, van Weert AW, Myreng Y, Mølsted P. Variability of quantitative coronary angiography: an evaluation of on-site versus core laboratory analysis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2003;19:457-464.

73. Sirnes PA, Myreng Y, Mølsted P, Golf S. Reproducibility of quantitative coronary analysis, Assessment of variability due to frame selection, different observers, and different cinefilmless laboratories. *Int J Card Imaging*. 1996;12:197-203.

74. Ito H, Tomooka T, Sakai N, Higashino Y, Fujii K, Katoh O, Masuyama T, Kitabatake A, Minamino T. Time course of functional

improvement in stunned myocardium in risk area in patients with reperfused anterior infarction. *Circulation*. 1993;87:355-362.

71. Czitrom D, Karila-Cohen D, Brochet E, Juliard JM, Faraggi M, Aumont MC, Assayag P, Steg PG. Acute assessment of microvascular perfusion patterns by myocardial contrast echocardiography during myocardial infarction: relation to timing and extent of functional recovery. *Heart*. 1999;81:12-16.

76. Kenner MD, Zajac EJ, Kondos GT, Dave R, Winkelmann JW, Joffus J, Laucevicius A, Kybarskis A, Berukstis E, Urbonas A, Feinstein SB. Ability of the no reflow phenomenon during an acute myocardial infarction to predict left ventricular dysfunction at one-month follow-up. *Am J Cardiol*. 1995;76:861-868.

77. Wu KC. Myocardial perfusion imaging by magnetic resonance imaging. *Curr Cardiol Rep*. 2003;5:63-68.

78. Hundley WG, Hamilton CA, Rerkpattanapipat P. Magnetic resonance imaging assessment of cardiac function. *Curr Cardiol Rep*. 2003;5:69-74.

79. Underwood SR, Bax JJ, vom Dahl J, Henein MY, Knuuti J, van Rossum AC, Schwarz ER, Vanoverschelde JL, van der Wall EE, Wijns W; Study Group of the European Society of Cardiology. Imaging techniques for the assessment of myocardial hibernation. Report of a study group of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25:815-836.

80. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, van Rossum AC, Shaw LJ, Yucel EK; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance; Working Group on Cardiovascular

Magnetic Resonance of the European Society of Cardiology. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J.* 2004;25:1940-1965.

81. Kim RJ, Chen E, Lima JAC, 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;94:3318-3326.

82. Grothues ET, Smith GC, Moon JC. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol.* 2002;90:29-34.

83. Grothues ET, Moon JC, Bellenger NG, Smith GC, Klein HU, Pennell DJ. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function and mass with cardiovascular magnetic resonance. *Am Heart J.* 2004;147:218-223.

84. Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W, Klein C, Vogel U, Frantz E, Ellmer A, Dreyse S, Fleck E. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation.* 1999;99:763-770.

85. Rochitte CE, Melin JA, Bluemke DA, Guttman MA, McVeigh ER, Reeder SB, Becker LC, Lima JAC. The extent of microvascular obstruction best predicts left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Circulation.* 1997;96:1-305.

86. Harrison JK, Califf RM, Woodlief LH, Kereiakes D, George BS, Stack RS, Ellis SG, Lee KL, O'Neill W, Topol EJ. Systolic left ventricular function after reperfusion therapy for acute myocardial infarction. Analysis of determinants of improvement. The TAMI Study Group. *Circulation*. 1993;87:1531-41.

87. Gerber BL, Rochitte CE, Melin JA, McVeigh ER, Bluemke DA, Wu KC, Becker LC, Lima JA. Microvascular Obstruction and Left Ventricular Remodeling Early After Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2000;101:2734-2741.

88. Badano LP, Werren M, Di Chiara A, Fioretti PM. Contrast echocardiographic evaluation of early changes in myocardial perfusion after recanalization therapy in anterior wall acute myocardial infarction and their relation with early contractile recovery. *Am J Cardiol*. 2003;91:532-537.

89. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FW, Wijns W; Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2003;24:28-66.

90. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2000;284:3043-3045.

91. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS; American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: A statement for healthcare professionals from the cardiac imaging committee of the council on clinical cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105:539-542.

92. Bodí V, Sanchis J, Losada A, García D, Pellicer M, Millet J, Chorro FJ, Llàcer A. Estudio de la perfusión coronaria post-infarto mediante análisis cuantitativo de la ecocardiografía miocárdica con inyección intravenosa de contraste. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:137-44.

93. Bodí V, Sanchis J, López-Lereu MP, Núñez J, Sanz R, Palau P, Gómez C, Moratal D, Chorro FJ, Llàcer A. Microvascular perfusion one week and six months after myocardial infarction by first-pass perfusion imaging CMR. *Heart*. 2006;92:1801-1807.

94. Steen H, Lehrke S, Wiegand UK, Merten C, Schuster L, Richardt G, Kulke C, Gohl HB, Lima JA, Katus HA, Giannitsis E. Very early cardiac magnetic resonance imaging for quantification of myocardial tissue perfusion in patients receiving tirofiban before percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J*. 2005;149:564e1-564e7.

95. Lima JAC, Judd RM, Bazille A, Schulman SP, Atalar E, Zerhouni EA. Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI. *Circulation*. 1995;92:1117-1125.

96. Nilsson S. MR imaging of contrast-enhanced porcine myocardial infarction. Assessment of reperfusion and tissue viability. *Acta Radiol Suppl.* 1995;397:1-44.
97. Weinsaft JW, Klem I, Judd RM. MRI for the assessment of myocardial viability. *Cardiol Clin.* 2007;25:35-56.
98. Bodí V, Sanchis J, López-Lereu MP, Losada A, Núñez J, Pellicer M, Bertomeu V, Chorro FJ, Llàcer A. Usefulness of a comprehensive cardiovascular magnetic resonance imaging assessment for predicting recovery of left ventricular wall motion in the setting of myocardial stunning. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1747-1752.
99. Lauerma K, Niemi P, Hänninen H, Janatuinen T, Voipio-Pulkki LM, Knuuti J, Toivonen L, Mäkelä T, Mäkijärvi MA, Aronen HJ. Multimodality MR imaging assessment of myocardial viability: combination of first-pass and late contrast enhancement to wall motion dynamics and comparison with FDG PET-initial experience. *Radiology.* 2000;217:729-736.
100. Bellandi F, Leoncini M, Maioli M, Toso A, Gallopin M, Piero Dabizzi R. Markers of myocardial reperfusion as predictors of left ventricular function recovery in acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Clin Cardiol.* 2004;27:683-688.
101. Nakamura T, Kubo N, Ako J, Momomura S. Angiographic no-reflow phenomenon and plaque characteristics by virtual histology intravascular ultrasound in patients with acute myocardial infarction. *J Interv Cardiol.* 2007;20:335-339.

102. Lopez-Lereu MP, Bodí V, Sanchis J, García D, Pellicer M, Losada A, Chorro FJ, Estornell J, Igual B, Maceira A, Martín J, Llàcer A. Reliability of cardiac magnetic resonance imaging indicators of myocardial viability for predicting the recovery of systolic function after acute myocardial infarction with a patent culprit artery. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:826-833.

103. Greaves K, Dixon SR, Fejka M, O'Neill WW, Redwood SR, Marber MS, Senior R. Myocardial contrast echocardiography is superior to other modalities for assessing myocardial reperfusion after acute myocardial infarction. *Heart.* 2003;89:139-144.

104. Hochman JS, Choo H. Limitation of myocardial infarct expansion by reperfusion independent of myocardial salvage. *Circulation.* 1987;75:299-306.

105. Jeremy RW, Hackworthy RA, Bautovich G, Hutton BF, Harris PJ. Infarct artery perfusion and changes in left ventricular volume in the month after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1987;9:989-995.

106. Kim CB, Braunwald E. Potential benefits of late reperfusion of infarcted myocardium: the open artery hypothesis. *Circulation.* 1993;5:2426-2436.

107. Lepper W, Sieswerda GT, Vanoverschelde JL, Franke A, de Cock CC, Kamp O, Kuhl HP, Pasquet A, Voci P, Visser CA, Hanrath P, Hoffmann R. Predictive value of markers of myocardial reperfusion in acute myocardial infarction for follow-up left ventricular function. *Am J Cardiol.* 2001;88:1358-1363.

108. Garramone B, Scarà A, Rebuzzi AG, Crea F, La Torre G, Funaro S, Madonna M, Fedele F, Agati L; AMICI Investigators. The extent of microvascular damage during myocardial contrast echocardiography is superior to other known indexes of post-infarct reperfusion in predicting left ventricular remodeling: results of the multicenter AMICI study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:552-559.

109. Porter TR, Li S, Oster R, Deligonul U. The clinical implications of no-reflow demonstrated with intravenous perfluorocarbon containing microbubbles following restoration of Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 3 flow in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1998;82:1173-1177.

110. Ersoy H, Rybicki FJ. Biochemical safety profiles of gadolinium-based extracellular contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *J Magn Reson Imaging.* 2007;26:1190-1197.

111. Nishimura T, Yamada Y, Hayashi M, Kozuka T, Nakatani T, Noda H, Takano H. Determination of infarct size of acute myocardial infarction in dogs by magnetic resonance imaging and gadolinium-DTPA: comparison with indium-111 antimyosin imaging. *Am J Physiol Imaging.* 1989;4:82-88.

112. Chugh SK, Koppel J, Scott M, Shewchuk L, Goodhart D, Bonan R, Tardif JC, Worthley SG, DiMario C, Curtis MJ, Meredith IT, Anderson TJ. Coronary flow velocity reserve does not correlate with TIMI frame count in patients undergoing non-emergency percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:778-782.

113. Hoffmann R, Haager P, Arning J, Christott P, Radke P, Blindt R, Ortlepp J, Lepper W, Hanrath P. Usefulness of myocardial blush grade early and late after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction in predicting left ventricular function. *Am J Cardiol.* 2003;92:1015-1019.

114. Costantini CO, Stone GW, Mehran R, Aymong E, Grines CL, Cox DA, Stuckey T, Turco M, Gersh BJ, Tcheng JE, Garcia E, Griffin JJ, Guagliumi G, Leon MB, Lansky AJ. Frequency, Correlates, and Clinical Implications of Myocardial Perfusion After Primary Angioplasty and Stenting, With and Without Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition, in Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:305-312.

115. Ragosta M, Camarano G, Kaul S, Powers ER, Sarembock IJ, Gimple LW. Microvascular integrity indicates myocellular viability in patients with recent myocardial infarction: new insights using myocardial contrast echocardiography. *Circulation.* 1994;89:2562-2569.

116. Hombach V, Grebe O, Merkle N, Waldenmaier S, Höher M, Kochs M, Wöhrle J, Kestler HA. Sequelae of acute myocardial infarction regarding cardiac structure and function and their prognostic significance as assessed by magnetic resonance imaging. *Eur Heart J.* 2005;26:549-557.

117. Taylor AJ, Al-Saadi N, Abdel-Aty H, Schulz-Menger J, Messroghli DR, Friedrich MG. Detection of acutely impaired microvascular reperfusion after infarct angioplasty with magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2004;109:2080-2085.

118. Kloner RA. Does reperfusion injury exist in humans? *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:537-545.

119. Hickey MJ, Hurley JV, Morrison WA. Temporal and spatial relationship between no-reflow phenomenon and postischemic necrosis in skeletal muscle. *Am J Physiol.* 1996;271:H1277-H1286.

120. Kloner RA, Shook T, Przyklenk K, Davis VG, Junio L, Matthews RV, Burstein S, Gibson M, Poole WK, Cannon CP, McCabe CH, Braunwald E. Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4: a clinical correlate to preconditioning? *Circulation.* 1995;92:1064-1065.

121. Richard V, Kaeffer N, Tron C, Thuillez C. Ischemic preconditioning protects against coronary endothelial dysfunction induced by ischemia and reperfusion. *Circulation.* 1994;89:1254-1261.

122. Karila-Cohen D, Czitrom D, Brochet E, Faraggi M, Seknadji P, Himbert D, Juliard JM, Assayag P, Steg PG. Decreased no-reflow in patients with anterior myocardial infarction and pre-infarction angina. *Eur Heart J.* 1999;20:1724-1730.

123. Giri S, Mitchel JF, Hirst JA, McKay RG, Azar RR, Mennett R, Waters DD, Kiernan FJ. Synergy between intracoronary stenting and abciximab in improving angiographic and clinical outcomes of primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2000;86:269-274.

124. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, Boulenc JM, Morice MC, Maillard L, Pansiéri M, Choussat R, Pinton P; ADMIRAL Investigators. Abciximab before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-Term Follow-

up. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2001;344:1895-1903.

125. Aiello EA, Jabr RI, Cole WC. Arrhythmia and delayed recovery of cardiac action potential during reperfusion after ischemia: role of oxygen radical-induced no-reflow phenomenon. *Circ Res.* 1995;77:153-162.

126. Morishima I, Sone T, Mokuno S, Taga S, Shimauchi A, Oki Y, Kondo J, Tsuboi H, Sassa H. Clinical significance of no-reflow phenomenon observed on angiography after successful treatment of acute myocardial infarction with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J.* 1995;130:239-243.

127. Morishima I, Sone T, Okumura K, Tsuboi H, Kondo J, Mukawa H, Matsui H, Toki Y, Ito T, Hayakawa T. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1202-1209.

128. Shinozaki N, Ichinose H, Yahikozawa K, Shimada H, Hoshino K. Selective intracoronary administration of nitroprusside before balloon dilatation prevents slow reflow during percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Int Heart J.* 2007;48:423-433.

129. Taniyama Y, Ito H, Iwakura K, Masuyama T, Hori M, Takiuchi S, Nishikawa N, Higashino Y, Fujii K, Minamino T. Beneficial effect of intracoronary verapamil on microvascular and myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1193-1199.

130. Villari B, Ambrosio G, Golino P, Ragni M, Focaccio A, Tritto I, Salvatore M, Chiariello M. The effects of calcium channel antagonist treatment and oxygen radical scavenging on infarct size and the no-reflow phenomenon in reperfused hearts. *Am Heart J.* 1993;125:11-23.

131. Fugit MD, Rubal BJ, Donovan DJ. Effects of intracoronary nicardipine, diltiazem and verapamil on coronary blood flow. *J Invasive Cardiol.* 2000;12:80-85.

132. Kaminski PM, Proctor KG. Attenuation of no-reflow phenomenon, neutrophil activation, and reperfusion injury in intestinal microcirculation by topical adenosine. *Circ Res.* 1989;65:426-435.

133. Marzilli M, Orsini E, Marraccini P, Testa R. Beneficial effects of intracoronary adenosine as an adjunct to primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2000;101:2154-2159.

134. Assali AR, Sdringola S, Ghani M, Denkats AE, Yepes A, Hanna GP, Schroth G, Fujise K, Anderson HV, Smalling RW, Rosales OR. Intracoronary adenosine administered during percutaneous intervention in acute myocardial infarction and reduction in the incidence of "no reflow" phenomenon. *Cathet Cardiovasc Interv.* 2000;51:27-31.

135. Hanna GP, Yhip P, Fujise K, Schroth GW, Rosales OR, Anderson HV, Smalling RW. Intracoronary adenosine administered during rotational atherectomy of complex lesions in native coronary arteries reduces the incidence of no-reflow phenomenon. *Cathet Cardiovasc Interv.* 1999;48:275-278.

136. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation*. 2000;101:570-580.

