

Artículo original

Coexistencia de progresión transmural y lateral del frente de onda en el infarto de miocardio humano



Rebeca Lorca^{a,b,c,◇}, Marta Jiménez-Blanco^{a,d,◇}, José Manuel García-Ruiz^{a,e,f}, Gonzalo Pizarro^{a,f,g}, Rodrigo Fernández-Jiménez^{a,f,h}, Ana García-Álvarez^{a,f,i}, Leticia Fernández-Friera^{a,f,j}, Manuel Lobo-González^a, Valentín Fuster^{a,k}, Xavier Rossello^{a,f,l} y Borja Ibáñez^{a,f,m,*}

^a Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Madrid, España

^b Área Gestión del Corazón, Hospital Universitario Central de Asturias, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo, Asturias, España

^c Universidad de Oviedo, Oviedo, Asturias, España

^d Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^e Servicio de Cardiología, Hospital de Cabueñes, Gijón, Asturias, España

^f Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares, CIBERCV, Madrid, España

^g Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Ruber Juan Bravo, Madrid, España

^h Servicio de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

ⁱ Servicio de Cardiología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^j Área de Cardiología, Hospital Universitario Montepríncipe, Madrid, España

^k Cardiology Department, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Estados Unidos

^l Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

^m Servicio de Cardiología, IIS-Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

Historia del artículo:

Recibido el 15 de abril de 2020

Aceptado el 14 de julio de 2020

On-line el 21 de octubre de 2020

Palabras clave:

Infarto agudo de miocardio

Daño por isquemia/reperfusión

Onda de progresión del infarto

Metoprolol

Cardioprotección

RESUMEN

Introducción y objetivos: Está establecido que la necrosis secundaria a una oclusión coronaria se inicia en el subendocardio y progresa hacia el subepicardio. Sin embargo, hay controversia sobre la posibilidad de que la onda de progresión del infarto sea lateral, además de transmural, y es el objetivo de este trabajo.

Métodos: Se estudió la extensión del infarto en las dimensiones transmural y lateral en 220 pacientes con infarto agudo de miocardio del ensayo METOCARD-CNIC (Efecto del metoprolol en la cardioprotección durante un infarto agudo de miocardio). Los pacientes se sometieron a 2 resonancias magnéticas.

Resultados: En la resonancia de los días 5–7 posinfarto, se encontró una fuerte correlación lineal entre las extensiones transmural y lateral del infarto (realce tardío de gadolinio) ($r = -0,88$; $p < 0,001$). A los 6 meses, la extensión del realce tardío de gadolinio tanto transmural como lateral se había reducido de manera significativa, lo que indica que la reabsorción del infarto ocurre en ambas dimensiones. La progresión del infarto ocurrió en ambas dimensiones tanto en pacientes que recibieron metoprolol como en los controles, lo cual demuestra que la cardioprotección se produce limitando la necrosis tanto transmural como lateralmente.

Conclusiones: Nuestros hallazgos cuestionan el dogma de que la progresión del infarto solo se produce en sentido transmural. Mostramos que el infarto progresa de forma circunferencial (en sentido tanto transmural como lateral). Esto implica que las terapias cardioprotectoras pueden asociarse con miocardio salvado en los bordes laterales del infarto.

Este estudio ha sido registrado en ClinicalTrials.gov (Identificador: NCT01311700).

© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

Coexistence of transmural and lateral wavefront progression of myocardial infarction in the human heart

ABSTRACT

Introduction and objectives: According to the wavefront phenomenon described in the late 1970s, myocardial infarction triggered by acute coronary occlusion progresses with increasing duration of ischemia as a transmural wavefront from the subendocardium toward the subepicardium. However, whether wavefront progression of necrosis also occurs laterally has been disputed. We aimed to assess the transmural and lateral spread of myocardial damage after acute myocardial infarction in humans and to evaluate the impact of metoprolol on these.

Keywords:

Myocardial infarction

Ischemia/reperfusion injury

Wavefront phenomenon

Metoprolol

Cardioprotection

* Autor para correspondencia: Laboratorio Traslacional para la Imagen y Terapia Cardiovascular, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), IIS-Fundación Jiménez Díaz Hospital Universitario, C/ Melchor Fernández Almagro, 3, 28029 Madrid, España.

Correo electrónico: bibanez@cnic.es, fjrossello@cnic.es (B. Ibáñez).

◇ Han contribuido por igual.

Methods: We assessed myocardial infarction in the transmural and lateral dimensions in a cohort of 220 acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients from the METOCARD-CNIC trial (Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction). The patients underwent cardiac magnetic resonance imaging at 5 to 7 days and 6 months post-STEMI.

Results: On day 5 to 7 post-STEMI cardiac magnetic resonance, there was a strong linear correlation between the transmural and lateral extent of infarction (delayed gadolinium enhancement) ($r = -0.88$; $P < .001$). Six months after STEMI, myocardial scarring (delayed gadolinium enhancement) was significantly less extensive in the transmural and lateral dimensions, suggesting that infarct resorption occurs in both. Furthermore, progression in both directions occurred both in patients receiving metoprolol and control patients, implying that myocardial salvage occurs both in the transmural and the lateral direction.

Conclusions: Our findings challenge the assumption that irreversible injury does not spread laterally. A “circumferential” or multidirectional wavefront would imply that cardioprotective therapies might produce meaningful salvage at lateral borders of the infarct.

This trial was registered at ClinicalTrials.gov (Identifier: NCT01311700).

© 2020 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Cardiología.

Abreviaturas

CRM: cardiorresonancia magnética
IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
RTG: realce tardío de gadolinio
VI: ventrículo izquierdo

INTRODUCCIÓN

La teoría del frente de progresión de la necrosis miocárdica (*wavefront phenomenon*) se describió por primera vez en 1977 en un modelo canino de infarto de miocardio¹. Esta teoría, ampliamente aceptada, propone que la necrosis miocárdica durante una oclusión coronaria aguda progresa temporalmente desde el subendocardio hacia el subepicardio, sin que haya una extensión en dirección lateral^{2,3}. No obstante, este concepto de progresión temporal exclusivamente desde el endocardio al epicardio se ha cuestionado en estudios que argumentan que los perros tienen un sistema de colaterales coronarias epicárdicas muy desarrollado, que hace que el subendocardio sea la región del miocardio más vulnerable en esa especie. Esta crítica tiene en cuenta la heterogeneidad transmural de la pared del ventrículo izquierdo (VI), con evidentes diferencias en el flujo sanguíneo miocárdico, el metabolismo, la contracción y la dinámica de relajación; en comparación con la capa subepicárdica, el subendocardio tiene una demanda de oxígeno, una presión miocárdica y una tensión de contracción superiores⁴. Además, Reimer y Jennings describieron que los márgenes laterales del infarto en la región subepicárdica quedan establecidos durante la primera hora de oclusión coronaria, y están claramente definidos por los límites anatómicos del lecho isquémico en riesgo⁵. Posteriores estudios anatómicos detallados lo respaldaron al demostrar que las anastomosis de colaterales intramurales y epicárdicas en los perros y en el ser humano tienen bucles de capilares terminales sin conexiones microvasculares entre lechos vasculares adyacentes; sin embargo, se han descrito observaciones diferentes en otras especies⁶. Estos resultados respaldaron la opinión general de que no había fundamento anatómico alguno para plantear una extensión lateral del borde de la zona en riesgo.

La teoría de la progresión de la necrosis exclusivamente del endocardio al epicardio motivó numerosos estudios de evaluación de tratamientos de cardioprotección^{7,8}. La teoría estableció la idea de que hay una gran área de miocardio subepicárdico en el lecho isquémico que podría salvarse con una reperfusión temprana, pero que de otro modo moriría. Esta «teórica» área en riesgo puede incluir tanto miocardio infartado (no viable) como miocardio salvable (viable) y sienta las bases para la generalización de la revascularización temprana tras un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

(IAMCEST)⁹. El objetivo de este planteamiento es evitar no solo los infartos grandes, sino también cicatrices transmurales, puesto que ambos factores se han asociado con mal pronóstico^{2,10,11}.

A pesar de la abundante evidencia que respalda una progresión exclusivamente transmural de la necrosis durante un infarto, existen datos contradictorios respecto al papel que desempeñan en cada especie concreta las colaterales en la susceptibilidad del subendocardio; además, algunos estudios indican una discrepancia entre el borde lateral de los infartos subepicárdicos y el borde lateral del lecho vascular preexistente de la arteria coronaria principal ocluida¹²⁻¹⁴. Estas observaciones cuestionan la teoría previamente establecida de la progresión de la necrosis exclusivamente del endocardio al epicardio. El cambio de paradigma a considerar que abría una ola circunferencial de progresión del infarto implicaría que los tratamientos cardioprotectores también podrían salvar una proporción relevante del miocardio en los bordes laterales del infarto.

En este estudio se presenta la evaluación del infarto de miocardio en sus dimensiones transmural y lateral en una cohorte de pacientes con IAMCEST del ensayo METOCARD-CNIC (*Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction*)¹⁵. Se evaluaron los datos de cardiorresonancia magnética (CRM) disponibles en una fase temprana tras el infarto (5-7 días después del IAMCEST) y en una fase tardía (6 meses después del IAMCEST). Los objetivos del presente estudio fueron los siguientes: a) describir la extensión transmural y lateral del daño miocárdico después de un infarto agudo de miocardio; b) evaluar la evolución espacial del proceso de cicatrización en ambas dimensiones, y c) evaluar la extensión transmural y lateral del infarto y la evolución espacial del proceso de cicatrización en ambas dimensiones estratificando la cohorte según el grupo de asignación aleatoria (control frente a metoprolol).

MÉTODOS

Población del estudio e intervención

Formaron la población del estudio los pacientes incluidos en el ensayo METOCARD-CNIC (NCT01311700)¹⁵⁻¹⁸. En el METOCARD-CNIC se inscribió a 270 pacientes con un primer IAMCEST anterior tratados con una intervención coronaria percutánea primaria. Se aleatorizó a los pacientes a la administración intravenosa (i.v.) de metoprolol (en dosis de hasta 15 mg) antes de la intervención coronaria percutánea primaria o a un tratamiento convencional (sin metoprolol i.v.). Los criterios de inclusión y exclusión se han descrito ya en otras publicaciones^{15,16}. Todos los pacientes recibieron metoprolol oral (primera dosis a las 12-24 h de la reperfusión), con independencia del grupo de tratamiento al que hubieran sido asignados en la aleatorización. Se realizó una CRM a 220 pacientes al cabo de 1 semana (5-7 días) y a 215 de esos mismos pacientes a los 6 meses del IAMCEST. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a los factores demográficos, el perfil de riesgo cardiovascular o las características de la intervención¹⁵.

Adquisición de los datos de cardiorresonancia magnética

La descripción detallada del protocolo de CRM y de los métodos de análisis de esta puede encontrarse en publicaciones previas^{15,16}. Los análisis de las imágenes de CRM se realizaron en el laboratorio central ubicado en el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC). La adquisición de los datos se realizó con escáneres de CRM de 1,5 y 3,0 T. Se utilizaron imágenes de cine funcionales de precesión libre en estado de equilibrio estable para la adquisición de las proyecciones de 2, 3 y 4 cámaras y una pila de cortes contiguos en el eje corto para cubrir la totalidad del VI. Los parámetros de adquisición de los datos fueron los siguientes: tamaño de vóxel, $1,6 \times 2$ mm; grosor de corte, 8 mm; brecha, 0 mm; fases cardíacas, 25-30; TR, 3,5; TE, 1,7; ángulo de flip, 40; SENSE, 1,5; promedios, 1; FOV, 360×360 mm. Para las imágenes de la necrosis/fibrosis miocárdica, se utilizó la adquisición de una secuencia de eco-gradiente de recuperación de inversión segmentada 10-15 min después de la administración i.v. de una dosis acumulada de 0,2 mmol/kg de medio de contraste de gadolinio (Magnevist, Schering AG, Alemania).

Evaluación de los datos de cardiorresonancia magnética convencional

Los datos de CRM se analizaron con un programa informático específico para ello (QMass MR 7.5, Medis, Países Bajos), ya descrito con anterioridad¹⁹. Se utilizó el grado de realce tardío de gadolinio (RTG) como indicador indirecto del tamaño del infarto (región necrótica)²⁰. Se

calcularon las áreas con RTG positivo con el método de anchura total a la mitad de la altura máxima (*full-width-half-maximum*)¹⁵. Se midieron los volúmenes telediastólicos del VI.

Evaluación de la extensión lateral y transmural del infarto en la cardiorresonancia magnética

Se trazaron los contornos endocárdico y epicárdico de cada corte en el eje corto del VI, y cada contorno se dividió en 100 cuerdas radiales para una evaluación más detallada (figura 1). Cada cuerda atravesaba el miocardio e incluía, por lo tanto, subendocardio y subepicardio. Con este enfoque, se caracterizó la extensión del infarto en sus 2 dimensiones: a) lateral (porcentaje de cuerdas contiguas con miocardio con RTG positivo en cada corte), y b) transmural (porcentaje de realce dentro de cada cuerda). Para la dimensión transmural, un 10% indica la afectación de solo una pequeña parte de la cuerda (el subendocardio inmediato) y un 100%, la afectación de toda la cuerda. Todos los cortes (y sus porcentajes de afectación transmural y lateral asociados) se ponderaron en función de su masa relativa para obtener un porcentaje medio final de extensión lateral y transmural. Evaluadores a los que se ocultó el grupo de tratamiento asignado a los pacientes evaluaron y compararon las imágenes.

Aprobación ética

El estudio fue aprobado por los comités de ética de investigación y los comités de revisión internos pertinentes de cada centro partici-

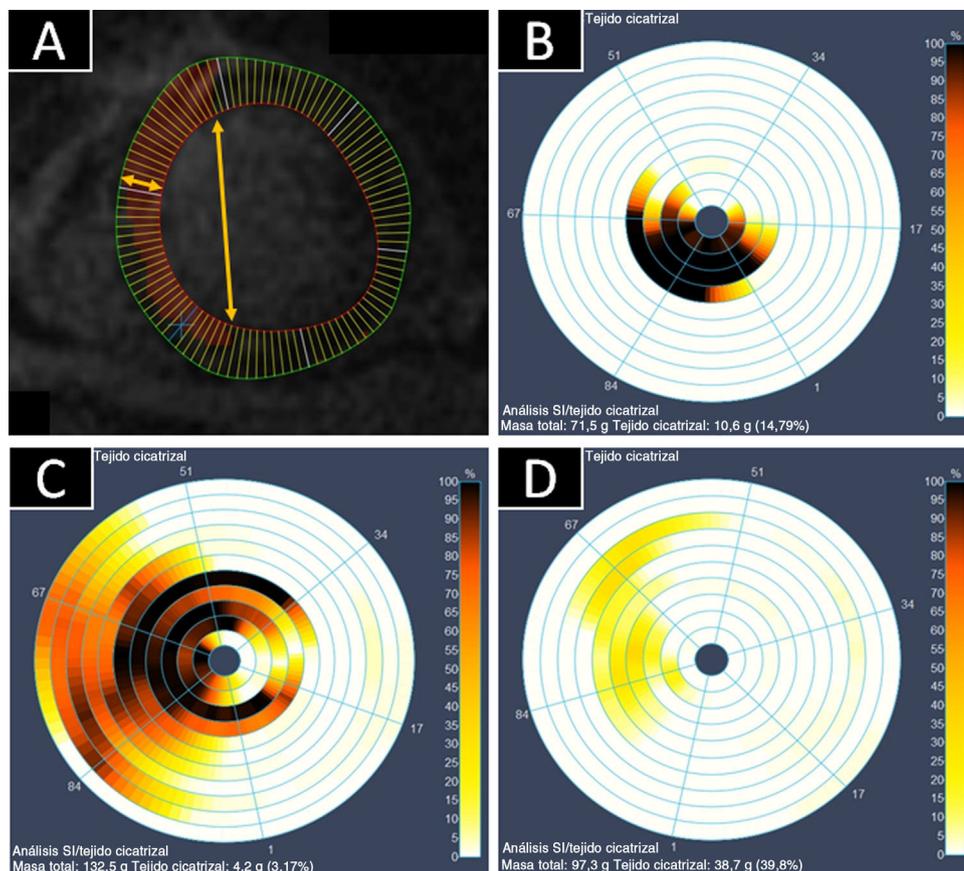


Figura 1. Evaluación de la extensión transmural y lateral del infarto mediante cardiorresonancia magnética (CRM). A: imagen de realce tardío de gadolinio en el eje corto, que muestra la subdivisión en 100 cuerdas para el análisis posterior; la transmuralidad indica la afectación del miocardio cuantificada del endocardio al epicardio (flecha horizontal); la lateralidad se midió con el número de cuerdas en el área infartada (flecha vertical); cada corte se ponderó en función de su masa. B-D: gráficos de diana de 3 infartos representativos en la CRM a los 5 días; la gama de colores del blanco al negro indica el porcentaje de necrosis transmural en cada cuerda: el color blanco indica ausencia de realce tardío de gadolinio (RTG), mientras que el negro indica RTG transmural completo. B: las cuerdas negras indican un infarto transmural; la afectación de pocas cuerdas y cortes indica que el tamaño del infarto es pequeño. C: un infarto con extensión lateral y transmural. D: un infarto no transmural pequeño. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

pante. Todos los pacientes aptos para el estudio dieron su consentimiento informado por escrito. Todos los procedimientos realizados en los pacientes se atuvieron a las normas éticas del comité de investigación de cada centro, así como a lo establecido en la Declaración de Helsinki de 1964 y sus enmiendas posteriores, o a unas normas éticas comparables.

Métodos estadísticos

Las características basales cualitativas se expresan en forma de frecuencia (%) y se compararon las de los 2 grupos mediante la prueba de la χ^2 . Las variables basales continuas se expresan en forma de media \pm desviación estándar y se compararon las de los 2 grupos con la prueba de la t de Student para datos no emparejados. Se representaron gráficamente los porcentajes de extensión lateral del infarto en la CRM frente a sus correspondientes porcentajes de extensión transmural del infarto, y se calculó el coeficiente de correlación de Pearson para evaluar la fuerza de su asociación. Se utilizaron pruebas de la t para datos emparejados para la evaluación longitudinal en el tiempo (CRM temprana frente a tardía) de la extensión lateral y transmural del infarto.

La repercusión del metoprolol en los tamaños lateral, transmural y total del infarto de miocardio se evaluó con modelos de regresión lineal, y se presentan las estimaciones del efecto del tratamiento junto con el intervalo de confianza del 95% (IC95%) sin ajustar. Dado el carácter conceptual del estudio, todos los análisis se realizaron según el principio de análisis por protocolo (tan solo hubo 3 casos de cambio de grupo de tratamiento en esta cohorte)¹⁵.

Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas con un valor de $p < 0,05$. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa STATA versión 15.1 (Stata Corp, Estados Unidos). Algunas figuras se elaboraron con el programa GraphPad Prism 6.00 (GraphPad Software, Estados Unidos).

RESULTADOS

Población en estudio

En el estudio se incluyó a un total de 220 pacientes con datos de CRM obtenidos 5-7 días después del IAMCEST (de los que 107 recibieron metoprolol y 113 fueron controles). La mayoría de los participantes en el estudio eran varones (87,2%), y se encontraron altas tasas de factores de riesgo cardiovascular: tabaquismo activo (52,8%), dislipemia (41,3%), hipertensión (39,5%) y diabetes mellitus (19,7%). No hubo diferencias significativas entre los grupos respecto a las características basales y la forma de presentación clínica (tabla 1) o la duración media de la isquemia (196 \pm 63 min en el grupo de metoprolol frente a 187 \pm 67 min en el grupo de control; $p = 0,32$).

Relación entre la extensión transmural y la lateral del infarto

Se observó una fuerte correlación lineal entre el tamaño transmural y el tamaño lateral del infarto ($r = 0,88$; $p < 0,001$) (figura 2), que se mantuvo tras un ajuste por la duración de la isquemia ($p < 0,001$). Se identificó una asociación similar en los diversos terciles de duración de la isquemia: el tercil inferior que incluía los tiempos de isquemia más breves ($r = 0,92$; $p < 0,001$), el tercil medio ($r = 0,86$; $p < 0,001$) y el tercil superior que incluía los tiempos de isquemia más largos ($r = 0,86$; $p < 0,001$).

Evolución espacial de las regiones infartadas

Se realizaron exploraciones de CRM 6 meses después del IAMCEST para poder analizar el proceso de cicatrización del miocardio en ambas dimensiones entre la fase temprana posinfarto (CRM inicial a los 5-7 días) y la fase tardía (CRM a los 6 meses). A los 6 meses del IAMCEST, el miocardio infartado fue menor en ambas dimensiones (figura 3). La extensión media del infarto lateral a los 5-7 días y a los 6 meses del

Tabla 1

Características basales de los pacientes según el grupo de estudio

	Total	Metoprolol	Control	p
Pacientes, n	220	107	113	
Edad (años)	58,5 \pm 11,5	58,5 \pm 12,5	58,6 \pm 10,4	0,92
Varones	191 (87,2)	92 (87)	99 (88)	0,86
IMC	27,6 \pm 3,7	27,5 \pm 3,5	27,8 \pm 3,9	0,62
Hipertensión	86 (39,5)	39 (37,1)	47 (41,6)	0,50
Dislipemia	90 (41,3)	44 (41,9)	46 (40,7)	0,86
Diabetes mellitus	43 (19,7)	22 (21,0)	21 (18,6)	0,66
Fumadores activos	115 (52,8)	55 (52,4)	60 (53,1)	0,94
Clase de Killip				0,53
I	197 (90,0)	97 (91,5)	100 (88,5)	
II	22 (10,0)	9 (8,5)	13 (11,5)	
Duración de la isquemia (min)	192 \pm 65	196 \pm 63	187 \pm 67	0,32
Ubicación de la arteria del infarto				0,86
DAI proximal	61 (28,6)	27 (25,7)	34 (31,5)	
DAI media	125 (58,7)	63 (60,0)	62 (57,4)	
DAI distal	19 (8,9)	11 (10,5)	8 (7,4)	
Otras	8 (3,8)	4 (3,8)	4 (3,7)	

DAI: arteria coronaria descendente anterior izquierda; IMC: índice de masa corporal.

Análisis llevado a cabo según el principio de análisis por protocolo.

Los valores expresan n (%) o media \pm desviación estándar.

IAMCEST fue del 27,9% \pm 14,8% y el 22,2% \pm 14,7% respectivamente ($p < 0,001$). La transmuralidad se redujo también de manera significativa; el porcentaje medio de transmuralidad en los días 5-7 fue del 46,8% \pm 21,9% y a los 6 meses, del 35,4% \pm 20,6% ($p < 0,001$). Estos cambios paralelos tuvieron lugar junto con un aumento del volumen teledistólico del VI, que pasó de 171,5 \pm 36,0 ml a los 5-7 días del IAMCEST a 190,6 \pm 42,8 ml a los 6 meses ($p < 0,001$).

Repercusión del metoprolol en la extensión transmural y lateral del tejido infartado

En coincidencia con resultados previos, el tamaño del infarto transmural mostró una correlación lineal directa con el tamaño del infarto lateral, tanto en el grupo de control ($r = 0,91$; $p < 0,001$) (figura 4A) como en el grupo de metoprolol ($r = 0,85$; $p < 0,001$) (figura 4B). Las menores dimensiones del infarto transmural y lateral en el grupo de metoprolol i.v. concordaban con el menor tamaño del infarto en ese grupo en general (figura 4C), si bien la potencia estadística bastó para mostrar solo la significación en el efecto observado en el tamaño total del infarto. A los 6 meses del IAMCEST, el tamaño del infarto se había reducido de manera uniforme en ambas dimensiones en los 2 grupos de tratamiento. En la figura 5 se muestran las diferencias en la progresión de la cicatriz lateral y transmural entre los 2 grupos de tratamiento.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio pone de manifiesto que la extensión transmural y lateral del infarto después de un IAMCEST tienen una estrecha correlación, lo cual indica que la progresión de la necrosis durante un infarto de miocardio tiene lugar no solo en la dirección transmural, sino también en dirección lateral. Además, los resultados de las exploraciones secuenciales de CRM tempranas y tardías revelan que la cicatrización del miocardio tiene lugar a través de reducciones del miocardio tanto en dirección transmural como en dirección lateral. Nuestros resultados señalan también a que el metoprolol i.v., un tratamiento cardioprotector con un efecto demostrado, impediría la

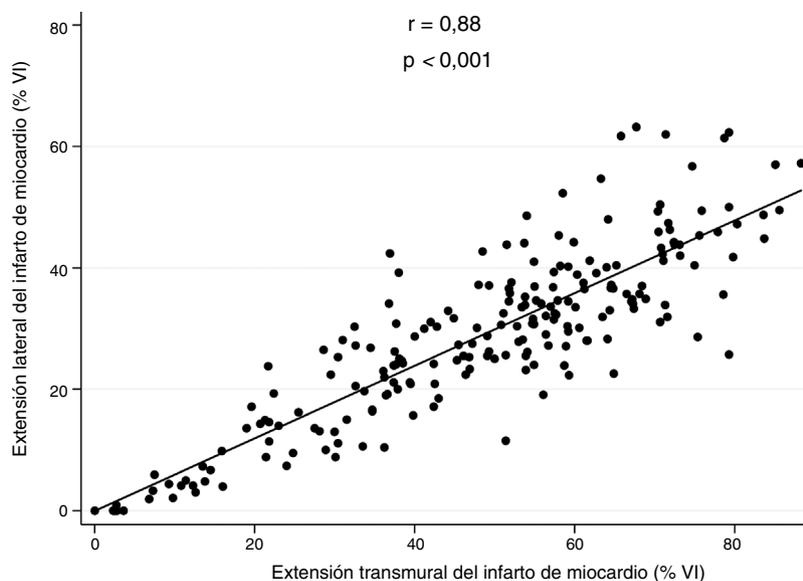


Figura 2. Correlación entre la extensión lateral y la extensión transmural en la cardi resonancia magnética temprana (días 5-7). Se observó una correlación lineal intensa entre el tamaño transmural y el tamaño lateral del infarto ($r = 0,88$; $p < 0,001$), que se mantuvo tras un ajuste respecto a la duración de la isquemia ($p < 0,001$). VI: ventrículo izquierdo.

progresión del infarto en ambas dimensiones. Estas observaciones cuestionan el concepto clásico de una progresión del infarto unidireccional del endocardio al epicardio (figura 6).

Nuestros resultados concuerdan con la teoría clásica del *wavefront phenomenon*, que plantea la existencia de una zona necrótica inicial en el miocardio subendocárdico que progresa en dirección transmural hacia el subepicardio, con lo que el miocardio subepicárdico queda como un lecho isquémico salvable mediante una reperfusión temprana u otras intervenciones de cardioprotección^{1,5}. La teoría de la progresión transmural se apoya en varias observaciones: a) el ventrículo muestra una heterogeneidad transmural con diferencias sustanciales en el metabolismo y en las propiedades hemodinámicas (contractilidad, flujo sanguíneo, presión, etc.)^{21,22}; la mayor demanda de contractilidad y la mayor necesidad de oxígeno del subendocardio hacen que esta sea la región más vulnerable a la isquemia; b) la circulación colateral coronaria se distribuye en el epicardio^{7,23}; c) estudios anatómicos detallados en perros y en seres humanos han demostrado que las

anastomosis colaterales intramurales y epicárdicas tienen bucles de capilares terminales sin conexiones microvasculares entre lechos vasculares adyacentes⁶. Sin embargo, aunque nuestros resultados no contradicen la teoría transmural clásica, la intensa correlación observada entre la extensión transmural y la extensión lateral del infarto en los pacientes con un IAMCEST indica la existencia de una progresión lateral simultánea, de tal manera que la extensión del infarto en una dirección indica que hay también extensión en la otra. Dada la falta de exploraciones de CRM secuenciales en la fase aguda tras la reperfusión, nuestro estudio parte del supuesto de que la extensión del RTG, que se utilizó como parámetro indicador indirecto del tamaño del infarto de miocardio, es relativamente estable la primera semana.

Está en aumento la evidencia que respalda la existencia de una progresión lateral de la necrosis durante un infarto. Por ejemplo, se ha observado que la parte media del miocardio es la región más vulnerable a la isquemia en las ovejas, que tienen un sistema de colaterales coronarias subendocárdicas preformadas limitado, que hacen que la región subendocárdica sea la más resistente²¹. Otros estudios han puesto en duda la presencia de unos límites laterales «fijos» en un infarto de miocardio en evolución^{12,13,24}, y han descrito una discrepancia entre el borde lateral de los infartos subendocárdicos aparecidos tras una oclusión arterial coronaria y sus lechos vasculares preexistentes¹²⁻¹⁴; sin embargo, la mayoría de estos estudios se llevaron a cabo en modelos animales antes de que se dispusiera de las técnicas de diagnóstico por la imagen actuales o en cohortes de pacientes demasiado pequeñas para respaldar unas conclusiones sólidas. Más recientemente, van der Pals et al.²⁵ utilizaron técnicas avanzadas de diagnóstico por la imagen en un modelo canino para mostrar que la transmuralidad del infarto en el borde del área en riesgo medida con tinción de cloruro de trifenílmetrazolio era menos intensa que la existente en la parte central. Esto indicaba un posible fenómeno de progresión lateral, y los autores afirmaron que existe un gradiente de perfusión lateral dentro del territorio de perfusión en la parte media del ventrículo correspondiente a la arteria descendente anterior izquierda ocluida. Estos autores cuantificaron con exactitud el área en riesgo mediante una secuencia MOLLI con ponderación T₁, y obtuvieron una coincidencia excelente con las imágenes de perfusión con tomografía computarizada, las mediciones del flujo sanguíneo coronario y la histopatología²⁵.

El aumento del volumen telediastólico del VI entre la CRM temprana y la tardía puede explicarse por una adaptación a la situación de carga adicional existente en el corazón infartado²⁶⁻²⁹. En paralelo con este cambio, se produjo una disminución del tamaño del

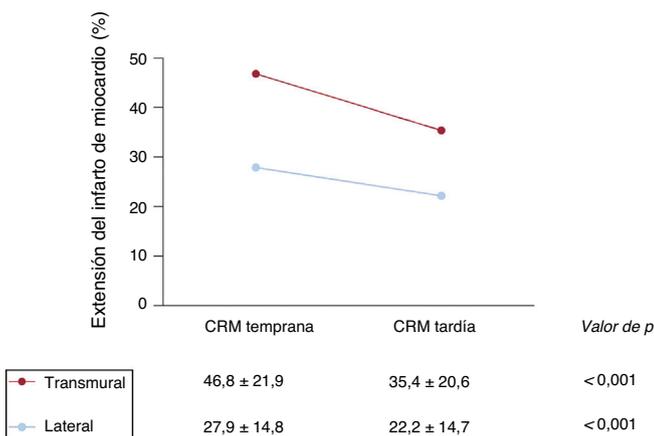


Figura 3. Evolución de la extensión transmural y la extensión lateral del infarto determinada mediante cardi resonancia magnética (CRM). Se realizaron exploraciones de CRM secuenciales para analizar el proceso de cicatrización del miocardio en ambas dimensiones, entre la fase temprana posinfarto (CRM inicial a los 5-7 días) y la fase tardía (CRM a los 6 meses). A los 6 meses del IAMCEST, el miocardio infartado fue menor en ambas dimensiones.

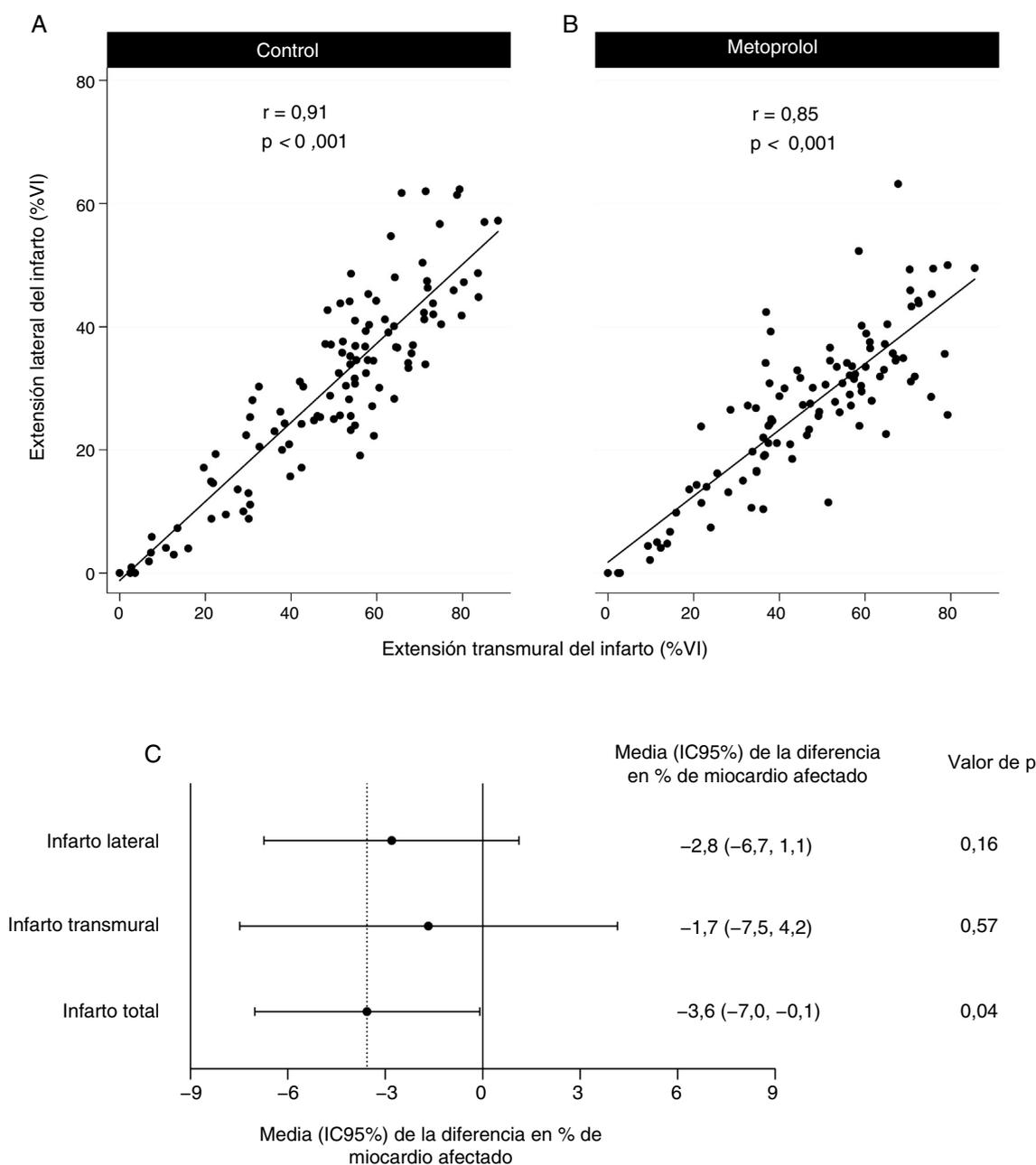


Figura 4. Repercusión del metoprolol i.v. en la extensión lateral y transmural del infarto determinada mediante cardiioresonancia magnética. A y B: correlación entre la extensión lateral y la extensión transmural del infarto en el grupo de control y en el grupo de tratamiento con metoprolol i.v. C: diferencia en las dimensiones del infarto en el grupo de metoprolol i.v. respecto al grupo de control. IC95%: intervalo de confianza del 95%; VI: ventrículo izquierdo.

infarto en ambas dimensiones en comparación con lo observado en la CRM temprana. Aunque esta observación indica que el infarto transmural se reduce significativamente en el lapso de 6 meses, los cambios en la dimensión lateral deben interpretarse con precaución, dada la dilatación general del VI. Actualmente no es posible determinar si esta dilatación se debe exclusivamente al remodelado del miocardio sano o si refleja también una contribución de la cicatrización del miocardio en su dimensión lateral.

Nuestros resultados se ven respaldados por la evaluación de la repercusión que tiene el metoprolol i.v. en la extensión lateral y transmural del infarto. El metoprolol es un tratamiento cardioprotector consolidado^{18,30}, y el ensayo clínico METOCARD-CNIC fue el primero en comparar 2 estrategias de administración/inicio del tratamiento con un bloqueador beta en pacientes con un IAMCEST a los que se practicó una intervención coronaria percutánea primaria: metoprolol i.v. antes de la

reperusión frente a metoprolol oral después de la reperusión¹⁵. La estrategia de administración de metoprolol i.v. antes de la reperusión se asoció con infartos de un menor tamaño¹⁵, mejoró la fracción de eyección del VI a largo plazo, y tuvo un menor número de casos de disfunción del VI grave crónica y del consiguiente implante de un desfibrilador automático implantable¹⁹. Sin embargo, el ensayo METOCARD-CNIC tuvo una potencia estadística insuficiente para mostrar efectos en la mortalidad a 1 año o los reinfaros³¹. En el presente estudio, la estratificación de los datos de CRM del METOCARD-CNIC según el grupo de tratamiento puso de manifiesto que el metoprolol previno la progresión del infarto y fomentó la cicatrización tanto en la dimensión transmural como en la lateral, si bien esta observación deberá confirmarse mediante pruebas estadísticas formales utilizando términos de interacción en un estudio con la potencia estadística suficiente.

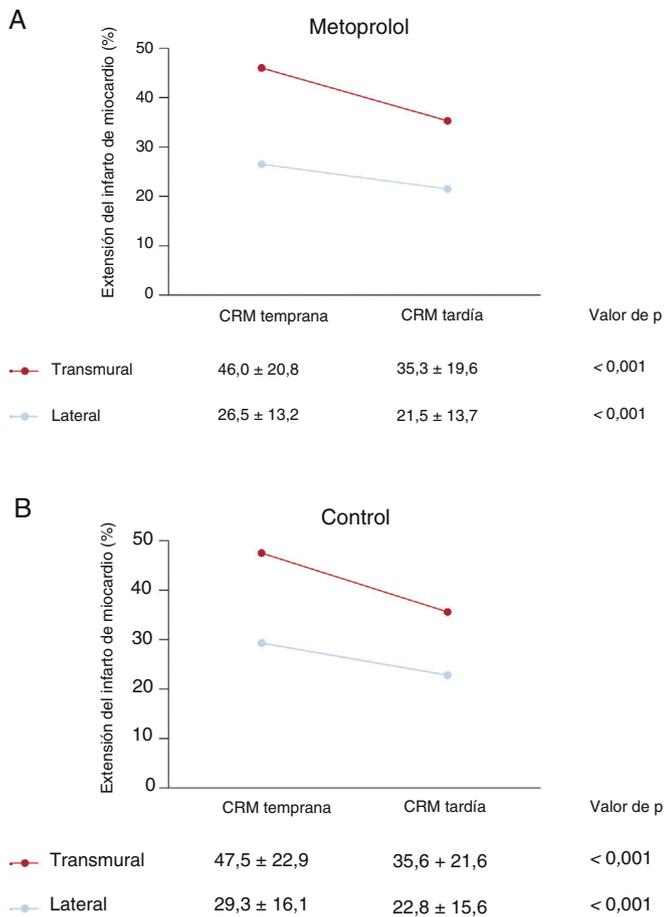


Figura 5. Cambios en la extensión transmural y lateral del infarto según el grupo de tratamiento. CRM: cardi resonancia magnética.

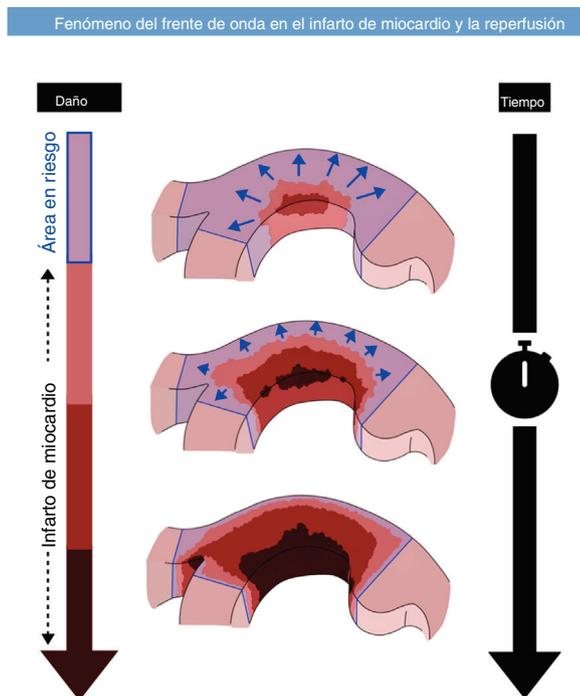


Figura 6. Fenómeno del frente de onda en el infarto de miocardio. Nuestros datos sugieren que la progresión del frente de onda de un infarto de miocardio en el corazón humano se produce no solo en la dirección transmural, sino también en dirección lateral.

Limitaciones del estudio

Nuestros resultados tienen varias limitaciones. Aunque se utilizó una técnica de diagnóstico por la imagen con una alta resolución espacial, se carece de una serie cronológica de exploraciones de CRM que permita realizar una evaluación completa de la progresión del frente de onda necrótico. En el ensayo METOCARD-CNIC se utilizó el edema como posible indicador indirecto del área en riesgo; sin embargo, algunos estudios recientes han rebatido el supuesto en el que se basa esta estrategia^{20,32-35}. Las limitaciones de realizar una CRM en un único punto temporal después de una reperusión inmediata son que la reacción edematosa que se produce en la primera semana no es estable y sigue un patrón bimodal³²⁻³⁵ y que el edema se ve afectado también por los tratamientos de cardioprotección²⁰. Por consiguiente, en este estudio no se pudo cuantificar las tendencias en la salvación de miocardio. Dado que se trata de un estudio de carácter *post hoc*, la potencia estadística es insuficiente para detectar diferencias entre los grupos de tratamiento en la reducción de las áreas de necrosis lateral y transmural al evaluarlas por separado. Hay que tener precaución al extrapolar nuestras observaciones a regiones del corazón distintas de la parte anterior, aunque es probable que los cambios histológicos observados se produzcan con independencia de la ubicación del IAMCEST³⁶.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados muestran una correlación estrecha entre la extensión transmural y la extensión lateral de la necrosis después de un infarto de miocardio, lo cual indica claramente que la progresión del frente de onda se produce en ambas direcciones. Además, las exploraciones secuenciales de CRM en la fase temprana y la fase tardía tras el IAMCEST revelan que la cicatrización del miocardio se produce tanto en dirección transmural como en dirección lateral. Con el análisis estratificado, la extensión del infarto en ambas direcciones parece verse limitada cuando se emplea un tratamiento antes de la reperusión con metoprolol, un fármaco con un efecto cardioprotector establecido.

AGRADECIMIENTOS

Los autores dan las gracias a Carlos Galán-Arriola por su ayuda en la figura que ilustra el concepto de frente de onda multidireccional. S. Bartlett (CNIC) realizó la corrección del texto en inglés.

FINANCIACIÓN

El ensayo METOCARD-CNIC fue financiado en parte por el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), a través de la subvención traslacional del CNIC 01-2009. Otros patrocinadores fueron el Ministerio de Salud y Política Social de España (EC10-042), la Fundación Mutua Madrileña (AP8695-2011) y un Acuerdo Marco de Investigación (MRA) entre Philips Health Care y el CNIC. X. Rossello ha recibido apoyo del programa de becas de SEC-CNIC CARDIOJOVEN. R. Fernández-Jiménez ha recibido financiación del programa de investigación e innovación Horizonte 2020 de la Unión Europea dentro del acuerdo de subvención Marie Skłodowska-Curie número 707642, y ha recibido la subvención del ISCIII Fondo de Investigación Sanitaria número PI19/01704. BI ha recibido las subvenciones del ISCIII Fondo de Investigación Sanitaria y los fondos ERDF/FEDER (PI16/02110, DTS17/00136, PI13/01979, SAF2015-71613-REDI) relacionadas con este tema. El CNIC cuenta con el apoyo del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (MICINN), el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), y la Fundación Pro CNIC, y es un Centro de Excelencia Severo Ochoa (designación del MINECO SEV-2015-0505).

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de intereses que declarar.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La teoría de la progresión de la necrosis exclusivamente de endocardio a epicardio (*wavefront phenomenon*) fue descrita por primera vez en 1977 en un modelo canino de infarto de miocardio. Esta teoría, ampliamente aceptada, propone que la necrosis del miocardio durante la oclusión coronaria aguda progresa, a medida que aumenta la duración de la isquemia, con una progresión transmural, desde el subendocardio hacia el subepicardio, sin que haya una extensión en dirección lateral.
- La teoría del *wavefront phenomenon* desencadenó una explosión de estudios de evaluación de tratamientos de cardioprotección. La teoría estableció la idea de que hay una gran área de miocardio subepicárdico en el lecho isquémico (área en riesgo) que podría salvarse con una perfusión temprana, pero de otro modo moriría.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Nuestro estudio muestra una correlación estrecha entre la extensión transmural y la extensión lateral de la necrosis después de un infarto de miocardio, lo cual indica claramente que la progresión de la necrosis durante un infarto se produce en ambas direcciones en el corazón humano. Además, las exploraciones secuenciales de CRM en la fase temprana y la fase tardía tras el IAMCEST revelan que la cicatrización del miocardio se produce tanto en dirección transmural como en dirección lateral.
- Nuestros resultados indican que la administración i.v. de metoprolol, que es un tratamiento cardioprotector con un efecto demostrado, impide la progresión del infarto en ambas dimensiones.
- Estas observaciones cuestionan el concepto clásico de una progresión de necrosis exclusivamente desde el endocardio al epicardio e implican que los tratamientos de cardioprotección podrían salvar una proporción relevante de miocardio en los bordes laterales del infarto.

BIBLIOGRAFÍA

- Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation*. 1977;56:786–794.
- Rossello X, Lobo-Gonzalez M, Ibanez B. Editor's Choice- Pathophysiology and therapy of myocardial ischaemia/reperfusion syndrome. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care*. 2019;8:443–456.
- Rossello X, Hall AR, Bell RM, Yellon DM. Characterization of the Langendorff Perfused Isolated Mouse Heart Model of Global Ischemia-Reperfusion Injury: Impact of Ischemia and Reperfusion Length on Infarct Size and LDH Release. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2015;21:286–295.
- Kuwada Y, Takenaka K. Transmural heterogeneity of the left ventricular wall: subendocardial layer and subepicardial layer. *J Cardiol*. 2000;35:205–218.
- Reimer KA, Jennings RB. The "wavefront phenomenon" of myocardial ischemic cell death II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab Invest*. 1979;40:633–644.
- Factor SM, Okun EM, Minase T, Kirk ES. The microcirculation of the human heart: End-capillary loops with discrete perfusion fields. *Circulation*. 1982;66:1241–1248.
- Rossello X, Yellon DM. A critical review on the translational journey of cardioprotective therapies!. *Int J Cardiol*. 2016;220:176–184.
- Hausenloy DJ, Barrabes JA, Botker HE, et al. Ischaemic conditioning and targeting reperfusion injury: a 30 year voyage of discovery. *Basic Res Cardiol*. 2016;111:70.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2017;39:119–177.
- Stone GW, Selker HP, Thiele H, et al. Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1674–1683.
- Ibáñez B, Heusch G, Ovize M, Van de Werf F. Evolving Therapies for Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1454–1471.
- Piek JJ, Becker AE. Collateral blood supply to the myocardium at risk in human myocardial infarction: a quantitative postmortem assessment. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11:1290–1296.
- Jugdutt BI, Hutchins GM, Bulkley BH, Becker LC. Myocardial infarction in the conscious dog: three-dimensional mapping of a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128:2422–2446.
- Ibanez B, Macaya C, Sánchez-Brunete V, et al. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC). *Circulation*. 2013;128:1495–1503.
- Ibanez B, Fuster V, Macaya C, et al. Study design for the "effect of METOProlol in CARDioprotection during an acute myocardial Infarction" (METOCARD-CNIC): A randomized, controlled parallel-group, observer-blinded clinical trial of early pre-reperfusion metoprolol administration in ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J*. 2012;164:473–480.
- García-Ruiz JM, Fernández-Jiménez R, García-Alvarez A, et al. Impact of the Timing of Metoprolol Administration During STEMI on Infarct Size and Ventricular Function. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2093–2104.
- García-Prieto J, Villena-Gutierrez R, Gómez M, et al. Neutrophil stunning by metoprolol reduces infarct size. *Nat Commun*. 2017;8:14780.
- Pizarro G, Fernández-Friera L, Fuster V, et al. Long-term benefit of early pre-reperfusion metoprolol administration in patients with acute myocardial infarction: results from the METOCARD-CNIC trial (Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2356–2362.
- Ibáñez B, Aletras AH, Arai AE, et al. Cardiac MRI Endpoints in Myocardial Infarction Experimental and Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:238–256.
- Leshnower BG, Sakamoto H, Hamamoto H, Zeeshan A, Gorman JH, Gorman RC. Progression of myocardial injury during coronary occlusion in the collateral-deficient heart: a non-wavefront phenomenon. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293:H1799–H1804.
- Colonna P, Cadeddu C, Montisci R, Chen L, Meloni L, Iliceto S. Transmural heterogeneity of myocardial contraction and ischemia. Diagnosis and clinical implications. *Ital Heart J*. 2000;1:174–183.
- Maroko PR, Kjekshus JK, Sobel BE, et al. Factors influencing infarct size following experimental coronary artery occlusions. *Circulation*. 1971;43:67–82.
- Forman R, Cho S, Factor SM, Kirk ES. Lateral border zone: quantitation of lateral extension of subendocardial infarction in the dog. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5:1125–1131.
- van der Pals J, Hammer-Hansen S, NIELLES-Vallespin S, et al. Temporal and spatial characteristics of the area at risk investigated using computed tomography and T1-weighted magnetic resonance imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:1232–1240.
- O'Regan DP, Shi W, Ariff B, et al. Remodeling after acute myocardial infarction: mapping ventricular dilatation using three dimensional CMR image registration. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:41.
- Weisman HF, Bush DE, Mannisi JA, Weisfeldt ML, Healy B. Cellular mechanisms of myocardial infarct expansion. *Circulation*. 1988;78:186–201.
- Mitchell GF, Lamas GA, Vaughan DE, Pfeffer MA. Left ventricular remodeling in the year after first anterior myocardial infarction: a quantitative analysis of contractile segment lengths and ventricular shape. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:1136–1144.
- Braunwald E, Pfeffer MA. Ventricular enlargement and remodeling following acute myocardial infarction: mechanisms and management. *Am J Cardiol*. 1991;68:1D–6D.
- Ibanez B, Prat-González S, Speidl WS, et al. Early metoprolol administration before coronary reperfusion results in increased myocardial salvage: analysis of ischemic myocardium at risk using cardiac magnetic resonance. *Circulation*. 2007;115:2909–2916.
- Hoedemaker NP, Roolvink V, de Winter RJ, et al. Early intravenous beta-blockers in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: A patient-pooled meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care*. 2019. <https://doi.org/10.1177/2048872619830609>
- Fernández-Jiménez R, Sánchez-González J, Agüero J, et al. Myocardial Edema After Ischemia/Reperfusion Is Not Stable and Follows a Bimodal Pattern. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:315–323.
- Fernández-Jiménez R, García-Prieto J, Sánchez-González J, et al. Pathophysiology Underlying the Bimodal Edema Phenomenon After Myocardial Ischemia/Reperfusion. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:816–828.
- Fernández-Jiménez R, Barreiro-Pérez M, Martín-García A, et al. Dynamic Edematous Response of the Human Heart to Myocardial Infarction: Implications for Assessing Myocardial Area at Risk and Salvage. *Circulation*. 2017;136:1288–1300.
- Fernández-Jiménez R, Galán-Arriola C, Sánchez-González J, et al. Effect of Ischemia Duration and Protective Interventions on the Temporal Dynamics of Tissue Composition After Myocardial Infarction. *Circ Res*. 2017;121:439–450.
- Rossello X, Lopez-Ayala P, Fernández-Jiménez R, et al. R2 prime (R2') magnetic resonance imaging for postmyocardial infarction intramyocardial haemorrhage quantification. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez306>