

# Impacto de la obstrucción microvascular persistente en el remodelado ventricular postinfarto tras el implante intracoronario de células mononucleadas de médula ósea: un estudio de cardiorrsonancia con contraste

Adolfo Villa<sup>a</sup>, Paula Tejedor-Viñuela<sup>b</sup>, Pedro L. Sánchez<sup>c</sup>, Cristina Tapia<sup>a</sup>, Roman Arnold<sup>a</sup>, Itziar Gómez-Salvador<sup>a</sup>, Luis J. García-Frade<sup>d</sup>, Ana Sánchez<sup>e</sup>, Francisco Fernández-Avilés<sup>c</sup> y José A. San Román<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR). Hospital Clínico Universitario. Valladolid. España.

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología. Hospital General Yagüe. Burgos. España.

<sup>c</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

<sup>d</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid. España.

<sup>e</sup>Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM). Universidad de Valladolid. Valladolid. España.

**Introducción y objetivos.** La cardiorrsonancia magnética con realce tardío de contraste (RMc) permite la detección precoz de obstrucción microvascular persistente (OMP) tras un infarto. Hemos analizado el impacto de la OMP en el remodelado ventricular de una cohorte de pacientes con infarto agudo de miocardio con ST elevado (IAMSTE) que recibieron implante intracoronario de células mononucleadas de médula ósea autóloga (CMMOA).

**Métodos.** Catorce pacientes recibieron infusión intracoronaria de  $66 \pm 39$  millones de CMMOA a los  $8 \pm 2$  días de un IAMSTE revascularizado con éxito (flujo TIMI 3 epicárdico). Se realizaron estudios seriados de RMc con gadolinio-DTPA (basal y a los 10 meses del infarto), con análisis de volúmenes y fracción de eyección ventricular izquierda, motilidad regional, tamaño del infarto y presencia de OMP (definida como un área con ausencia de señal en el seno del infarto).

**Resultados.** Se detectó OMP en 5 (36%) de los 14 pacientes, junto con una tendencia en el estudio basal a presentar un mayor tamaño del infarto, mayores volúmenes y peor función sistólica general y regional de ventrículo izquierdo respecto a aquellos sin OMP. En el seguimiento, la presencia de OMP se relacionó significativamente con un incremento en el volumen telediastólico ( $25 \pm 24$  frente a  $-2 \pm 19$  ml;  $p = 0,037$ ), ausencia de incremento en el

grosor telediastólico parietal ( $p = 0,027$ ) y una menor reducción en el número de segmentos acinéticos o discinéticos.

**Conclusiones.** La OMP evaluada precozmente mediante RMc tras un IAMSTE revascularizado con éxito se asocia con un remodelado ventricular izquierdo adverso en pacientes sometidos a implante intracoronario de CMMOA.

**Palabras clave:** Resonancia magnética cardiovascular. Obstrucción microvascular. Infarto agudo de miocardio. Remodelado. Reperusión. Terapia celular. Médula ósea.

## Effect of Persistent Microvascular Obstruction on Post-Infarction Ventricular Remodeling Following Intracoronary Bone-Marrow Cell Transplantation: a Contrast-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance Study

**Introduction and objectives.** Late contrast-enhanced cardiac magnetic resonance (CMR) enables areas of persistent microvascular obstruction (PMO) to be detected early after acute myocardial infarction. Our aim was to evaluate the impact of PMO on subsequent ventricular remodeling in a cohort of patients with acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) who underwent intracoronary autologous bone-marrow mononuclear cell (ABMMC) transplantation.

**Methods.** In total, 14 patients underwent intracoronary transplantation of  $66 \pm 39 \times 10^6$  ABMMCs 8  $\pm$  2 days following successful revascularization of a STEMI (i.e., TIMI flow grade 3 in the affected artery). Serial CMR studies with gadolinium-DTPA enhancement were performed at baseline and 10 months after infarction. Left ventricular volume and ejection fraction, regional contractility and the infarct size were measured and the presence of PMO (defined as hypoenhanced areas within the infarcted zone) was investigated.

**Results.** Overall, PMO was detected in five of the 14 patients (36%). Those with PMO tended to have a larger infarct size, larger ventricular volumes, and poorer regional

Este estudio ha podido llevarse a cabo en parte por la ayuda de la Red de Enfermedades Cardiovasculares (RECAVA) y del Centro en Red de Medicina Regenerativa y Terapia Celular de Castilla y León.

En ningún caso las fuentes de financiación participaron en el diseño del estudio, la recogida, el análisis y la interpretación de datos, la redacción del manuscrito o la decisión de enviarlo para publicación o cualquier relación con los autores que pudiera considerarse un conflicto de intereses.

Correspondencia: Dr. A. Villa.  
Instituto de Ciencias del Corazón. Hospital Clínico Universitario.  
Avda. Ramón y Cajal, 3. 47005 Valladolid. España.  
Correo electrónico: adolfovilla74@hotmail.com

Recibido el 18 de julio de 2007.

Aceptado para su publicación el 4 de marzo de 2008.

and global left ventricular systolic function in baseline studies than those without PMO. At follow-up, there were significant associations between PMO and an increase in end-diastolic volume ( $25\pm 24$  mL vs.  $-2\pm 19$  mL;  $P=.037$ ), the absence of an increase in end-diastolic parietal thickness ( $P=.027$ ), and a smaller reduction in the number of akinetic or dyskinetic segments.

**Conclusions.** The detection of PMO by CMR early after successful revascularization of a STEMI in patients who underwent intracoronary ABMMC transplantation was associated with adverse left ventricular remodeling.

**Key words:** Cardiovascular magnetic resonance. Microvascular obstruction. Acute myocardial infarction. Remodeling. Reperfusion. Cell therapy. Bone marrow.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## ABREVIATURAS

CMMOA: células mononucleadas de médula ósea autóloga.

IAMSTE: infarto agudo de miocardio con ST elevado.

OMP: obstrucción microvascular persistente.

RMc: cardi resonancia magnética con realce tardío de contraste.

VI: ventrículo izquierdo.

## INTRODUCCIÓN

El fenómeno de remodelado ventricular adverso tras un infarto agudo de miocardio con ST elevado (IAMSTE) se caracteriza por una dilatación precoz de la región necrótica y periinfarto, con una posterior extensión a zonas inicialmente sanas del miocardio que conlleva cambios en la forma y el tamaño ventriculares (esfericidad y dilatación) que desembocan en disfunción sistólica e insuficiencia cardíaca<sup>1</sup>. Dicho fenómeno afecta a casi un tercio de los supervivientes a un infarto y tiene graves implicaciones pronósticas<sup>2</sup>.

Entre las medidas más eficaces para prevenir el remodelado ventricular se encuentran la aplicación precoz de tratamientos de reperfusión (trombolisis y angioplastia primaria) y el bloqueo neurohormonal farmacológico<sup>3</sup>. Sin embargo, la recanalización precoz de la arteria causal del infarto en el epicardio no implica en todos los casos una reperfusión microvascular exitosa<sup>4,5</sup>, de modo que un porcentaje considerable de pacientes sufren el llamado fenómeno de «no reflujo», situación que predice complicaciones y dilatación ventricular a corto y largo plazo<sup>6</sup>. Desde el punto de vista histológico, el fenómeno de «no reflujo» ha sido caracterizado en detalle y se ha relacionado con fenómenos inflamatorios y trombóticos que producen obstrucción del lecho microvascular<sup>7-9</sup>.

Se ha tratado de evaluar el éxito en la reperfusión microvascular tras un evento coronario agudo mediante distintas técnicas, como la angiografía coronaria<sup>10,11</sup>, la gammagrafía<sup>12</sup>, la tomografía por emisión de positrones<sup>13</sup>, el estudio por Doppler intracoronario<sup>14</sup>, la ecocardiografía de perfusión miocárdica con contraste<sup>4</sup> o la resonancia magnética con contraste<sup>5</sup>. Dos de las ventajas principales de la resonancia magnética con realce tardío de contraste (RMc) con respecto a la mayoría de las modalidades de imagen son su carácter no invasivo y su elevada resolución espacial, que permite, además de la detección de obstrucción microvascular y la viabilidad miocárdica, un análisis detallado de las secuelas morfológicas y funcionales tras un infarto agudo de miocardio<sup>15</sup>.

La obstrucción microvascular se ha descrito, en el contexto del IAMSTE en imágenes de RMc, como áreas con ausencia de señal localizadas en el subendocardio, dentro de un área con realce de señal<sup>16</sup>. Dicha imagen puede verse en las imágenes obtenidas con la secuencia de primer paso de contraste, en los primeros minutos tras la inyección de gadolinio, así como tardíamente (entre 5 y 15 min) en las imágenes de realce tardío<sup>17</sup>, y ha demostrado tener implicaciones pronósticas y predecir la ulterior dilatación ventricular<sup>5,15</sup>.

Nuestro propósito es analizar el impacto de la obstrucción microvascular persistente (OMP) detectada mediante RMc<sup>15</sup> en la evolución del remodelado ventricular postinfarto de una pequeña cohorte de pacientes revascularizados con éxito que se han sometido a una nueva modalidad de terapia antirremodelado en investigación, el implante intracoronario de células mononucleadas de médula ósea autóloga (CMMOA).

## MÉTODOS

El protocolo del estudio se redactó de acuerdo con las normas de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité ético local. Todos los pacientes firmaron consentimiento informado tras recibir explicación detallada del protocolo.

## Pacientes

Se incluyó para el estudio a 14 pacientes con edad > 18 años ingresados en nuestro centro con el diagnóstico de IAMSTE extenso de cualquier localización (sumatorio de ST elevado > 6 mm), que fueron sometidos con éxito a tratamiento de reperfusión en las 72 h posteriores al comienzo de los síntomas (flujo TIMI epicárdico grado 3 tras la angioplastia primaria o angioplastia posttrombolítica con tenecteplasa), y con un área identificable de asinergia en la ventriculografía.

Se excluyó a los pacientes en shock cardiogénico, con complicación mecánica del infarto, con contraindicación para realizarse el estudio de resonancia (portadores de desfibrilador implantable o marcapasos),

con historia de cáncer en los últimos 5 años o con cualquier enfermedad que comprometiera la supervivencia durante la duración del estudio.

### Extracción, procesamiento e implante celular

Se extraen de cada paciente 50 ml de médula ósea mediante punciones repetidas de cresta iliaca posterior con un trocar de punción (5 ml por punción), en sedación ligera y analgesia, con monitorización de presión arterial, electrocardiograma y saturación de oxígeno. La muestra se introduce en una bolsa de transferencia junto con 20 ml de sangre periférica del paciente heparinizada. Una muestra de 5 ml se envía al laboratorio de criopreservación para citometría y cultivos.

La fracción mononuclear se obtiene mediante gradiente de densidad en Ficoll antes de lisar los eritrocitos con agua. La suspensión celular se resuspende en medio RPMI-1640 con un 2% de plasma autólogo. Se ajusta el número de células a  $1 \times 10^6$ /ml. Las células mononucleares se traspasan a una bolsa de teflón y se incuban durante la noche a 37 °C con CO<sub>2</sub> al 5%. Al día siguiente, se centrifugan y heparinizan, y se valora la viabilidad con azul triptán.

La implantación de las células en la región infartada se lleva a cabo en las primeras 2 semanas tras el infarto en el laboratorio de hemodinámica, con el paciente consciente y con monitorización de presión arterial y electrocardiograma. La suspensión de CMMOA se introduce en una jeringa de 50 ml conectada al catéter de infusión, y se infunde la preparación celular por vía intracoronaria a través de un catéter balón de angioplastia inflado a baja presión (2-4 atm) en la lesión previamente tratada con *stent* para prevenir el reflujo de la solución y aumentar el tiempo de contacto de ésta con el lecho coronario. Para evitar daño isquémico adicional, en la transferencia se alternan períodos de perfusión a 1 ml/min durante 2 min (oclusión de la arteria coronaria) con períodos de 1 min de reperfusión (desinflado de balón).

### Estudios de cardiorresonancia

El protocolo incluyó la realización de estudios de cardiorresonancia magnética en las primeras 2 semanas y a los 10 meses del infarto.

Todos los estudios se realizaron en una resonancia de 1,5 T (Signa, General Electric) con una antena *phased-array* específica para estudios cardiológicos. El estudio funcional del ventrículo izquierdo (VI) se realizó antes de la administración de contraste con una secuencia con eco de gradiente (FIESTA) sensada con el electrocardiograma y en múltiples apneas (tiempo de repetición/tiempo de eco, 3,2/1,6; ángulo de orientación, 60°; tamaño de la matriz, 256 × 128 mm; campo de visión, 320 mm). Las secuencias rápidas de captación de imágenes en paralelo no estaban disponibles

durante el desarrollo del estudio. Se obtuvieron múltiples planos de eje corto de VI desde base hasta ápex, con un grosor de corte de 8 mm y una distancia entre los planos de 1 mm, además de planos de 2, 3 y 4 cámaras. Las imágenes de realce tardío de contraste se obtuvieron 10 min tras la inyección manual de gadolinio 0,2 mmol/kg (gadolinio-DTPA) utilizando una secuencia con recuperación del pulso de inversión y con eco de gradiente. El tiempo de inversión se fue ajustando para anular el miocardio. El tamaño de la matriz típico fue 195 × 192 mm, y el campo de visión fue 320 mm. Los planos de imagen obtenidos con la secuencia de realce tardío fueron los mismos que los seleccionados para el estudio funcional del VI.

### Análisis de las imágenes de cardiorresonancia

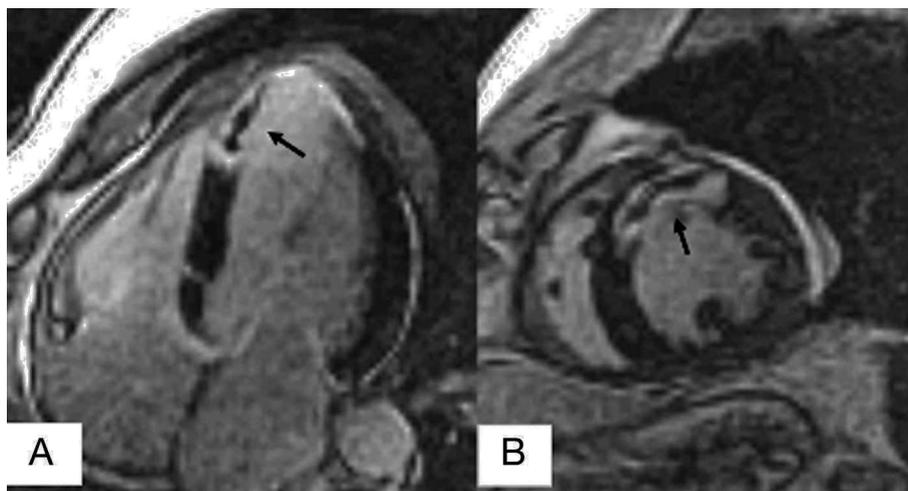
Se realizó un análisis cuantitativo de fracción de eyección, volumen telesistólico, volumen telediastólico, masa y grosor de la pared de VI mediante planimetría manual de los bordes endocárdicos y epicárdicos (excluyendo los músculos papilares) en telediástole y en telesístole de cada uno de los planos de eje corto captados en las imágenes de cine-RM.

En las imágenes de realce tardío de contraste, se cuantificó el tamaño del infarto mediante planimetría manual del área de hipercaptación de contraste en los planos de eje corto de VI. También se analizó la presencia de OMP, definida como una zona de hipocaptación de contraste en el centro de la zona infartada (fig. 1).

Ambos tipos de análisis fueron realizados con el *software* MASS 4.0.1 en la Unidad de Imagen Cardíaca del ICICOR por un observador experimentado (P.T.), desconocedor de la evolución clínica de los pacientes y del resultado del resto de las pruebas incluidas en el protocolo.

### Estadística

Las variables categóricas se expresan como valor absoluto y porcentaje y las continuas, como media ± desviación estándar y/o mediana y rango intercuartílico. La presunción de normalidad en las variables cuantitativas se ha comprobado mediante el test de Shapiro-Wilk. Se establecieron a posteriori dos grupos de estudio según el paciente presentara o no OMP en el estudio basal de RMc. La comparación entre grupos de las variables categóricas se ha realizado mediante la prueba de la  $\chi^2$  y el test exacto de Fisher cuando fue necesario. Para las variables continuas se ha utilizado el test de la t de Student o su homólogo no paramétrico, el test de la U de Mann-Whitney, si no cumplía la hipótesis de normalidad. Para evaluar la evolución basal-seguimiento de las variables continuas en el total de los pacientes, se ha utilizado el test de la t de Student para datos apareados, y en el caso de variables no



**Fig. 1.** Imágenes de cortes de cuatro cámaras (A) y eje corto apical (B) del estudio de cardi resonancia magnética basal de un mismo paciente. Indicada con una flecha negra, se visualiza un área con obstrucción microvascular persistente (señal hipointensa localizada en el seno de una región infartada con realce de señal).

normales, su homólogo no paramétrico, el test de Wilcoxon.

Los datos han sido analizados con el paquete estadístico SPSS Inc. versión 14.0 (Chicago, Illinois, Estados Unidos). Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

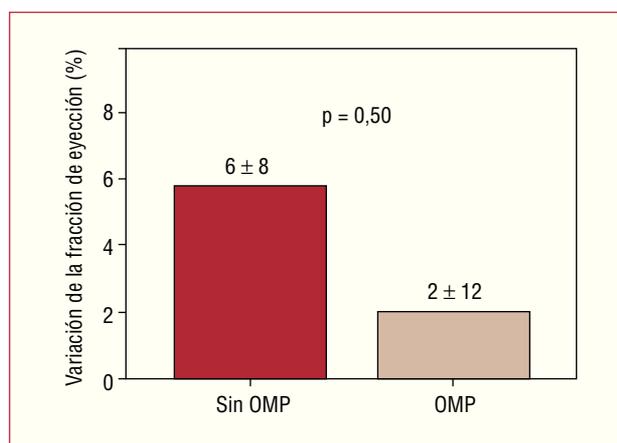
## RESULTADOS

Los 14 pacientes incluidos (edad,  $59 \pm 12$  años, todos varones) recibieron infusión intracoronaria de  $66 \pm 39 \times 10^6$  CMMOA,  $8 \pm 2$  días tras el inicio de los síntomas. En función del estudio de RMc basal, se dividió a los pacientes en dos grupos: con OMP (5 pacientes) y sin OMP (9 pacientes).

No se hallaron diferencias significativas entre grupos en cuanto a variables demográficas, localización del infarto, cifra máxima de creatinina, tratamiento de reperfusión recibido, uso de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, tratamiento farmacológico al alta y variables relacionadas con el procedimiento de trasplante celular como el tiempo al trasplante, número de CMMOA implantadas y fenotipo celular de éstas (tabla 1). En cuanto al impacto inmediato del infarto según la RMc basal, se detectó en el grupo de pacientes con OMP una tendencia a presentar un mayor tamaño del infarto, mayores volúmenes ventriculares y peor función sistólica general y regional de VI (tabla 2).

### Estudios de cardi resonancia

La resonancia magnética basal se realizó a los  $8 \pm 4$  días tras el infarto, y la de seguimiento a los  $313 \pm 50$  días. En el conjunto de pacientes, la fracción de eyección de VI presentó una tendencia a mejorar en el seguimiento (FEVI basal,  $46 \pm 8\%$  frente a seguimiento,  $51 \pm 11\%$ ;  $p = 0,10$ ). Asimismo, hubo una reducción significativa en el tamaño del infarto valorado por



**Fig. 2.** Variación de la fracción de eyección ventricular izquierda en el seguimiento en función de la presencia de obstrucción microvascular persistente (OMP) en la cardi resonancia magnética basal.

realce tardío tanto en masa absoluta (basal,  $42 \pm 19$  g frente a seguimiento,  $26 \pm 15$  g;  $p = 0,001$ ) como relativa respecto a la masa total del VI (basal,  $32 \pm 11\%$  frente a seguimiento,  $23 \pm 11\%$ ;  $p = 0,001$ ). La imagen de OMP no se observó en ningún caso en los estudios de seguimiento de RMc.

En el análisis comparativo entre grupos, no se halló una diferencia significativa entre los pacientes con y sin OMP en el incremento en la FEVI ( $2\% \pm 12\%$  frente a  $6\% \pm 8\%$ ;  $p = 0,5$ ) (fig. 2) ni en la reducción del tamaño del infarto en el seguimiento ( $-16 \pm 4$  frente a  $-16 \pm 9$  g;  $p = 0,97$ ). Sin embargo, tener una OMP se relacionó en el seguimiento con un remodelado ventricular adverso, caracterizado por una evolución de los volúmenes ventriculares desfavorable y opuesta a la de aquellos sin OMP; fue significativa ( $p < 0,037$ ) la variación en el volumen telediastólico del VI (fig. 3), no así la del volumen telesistólico (fig. 4).

**TABLA 1. Análisis comparativo de datos demográficos, características del infarto y procedimiento de implante celular entre grupos en función de la presencia de obstrucción microvascular persistente (OMP) en la cardiiorresonancia magnética basal**

	Todos (n = 14)	Con OMP (n = 5)	Sin OMP (n = 9)
<b>Características basales</b>			
Edad (años), media ± DE	59 ± 12	52 ± 11	62 ± 11
Hipertensión, n (%)	4 (29)	2 (40)	2 (22)
Dislipemia, n (%)	3 (21)	2 (40)	1 (11)
Diabetes, n (%)	3 (21)	1 (20)	2 (22)
Tabaquismo activo, n (%)	7 (50)	3 (60)	4 (44)
<b>Características del infarto</b>			
Localización anterior, n (%)	11 (79)	4 (80)	7 (78)
Pico de creatinina total (U/l), mediana (rango intercuartílico)	2.000 (947-3.668)	3.668 (1.331-7.888)	1.804 (947-2.916)
Tiempo de isquemia (min), mediana (rango intercuartílico)	147 (90-780)	195 (90-960)	135 (95-180)
<b>Estrategia de reperfusión, n (%)</b>			
Angioplastia primaria	3 (21)	1 (20)	2 (22)
Angioplastia postrombolítica	11 (79)	4 (80)	7 (78)
<b>Flujo TIMI epicárdico<sup>a</sup>, n (%)</b>			
0-1	5 (36)	2 (40)	3 (33)
2-3	9 (64)	3 (60)	6 (67)
Presencia de colaterales <sup>b</sup> , n (%)	4 (29)	1 (20)	3 (33)
<b>Tratamiento, n (%)</b>			
Abciximab	8 (57)	3 (60)	5 (56)
IECA	8 (57)	2 (40)	6 (67)
Bloqueadores beta	13 (93)	5 (100)	8 (89)
<b>Datos del implante celular, media ± DE</b>			
Días hasta el implante	8 ± 2	8 ± 3	7 ± 1
Dosis (millones de células)	66 ± 39	66 ± 23	66 ± 47
<b>Fenotipo celular (%)</b>			
CD 34+	1,29 ± 0,85	1,45 ± 1,12	1,21 ± 0,72
CD117+	2,6 ± 1,3	2,96 ± 1,43	2,41 ± 1,26
CD133+	0,87 ± 0,52	0,97 ± 0,69	0,82 ± 0,45

DE: desviación estándar; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina.

<sup>a</sup>En la arteria que causa el infarto en la coronariografía realizada al ingreso.

<sup>b</sup>Valorada según la clasificación de Rentrop et al (J Am Coll Cardiol. 1985;5:587-92); todos los pacientes con colaterales presentaban un grado 1 (débil visualización de colaterales que llegan a la arteria coronaria receptora); los demás, grado 0 (no se visualizan colaterales).

Variables numéricas expresadas como media ± desviación estándar o mediana y rango intercuartílico. Variables categóricas como frecuencia absoluta y relativa. OMP frente a sin OMP, valor de p no significativo en todos los casos.

**TABLA 2. Análisis comparativo entre grupos en función del impacto inmediato del infarto en parámetros del estudio de cardiiorresonancia basal**

	Todos (n = 14)	Con OMP (n = 5)	Sin OMP (n = 9)
MV (g)	128 ± 26	142 ± 28	121 ± 24
Tamaño del infarto (g)	42 ± 19	52 ± 17	37 ± 19
Tamaño del infarto (% de MV)	32 ± 12	36 ± 7	30 ± 13
Grosor telediastólico (mm)*	5 ± 1	5,3 ± 0,8	4,9 ± 1
Volumen telediastólico (ml)	165 ± 27	176 ± 28	158 ± 25
Volumen telesistólico (ml)	89 ± 23	103 ± 22	82 ± 21
Fracción de eyección (%)	46 ± 8	42 ± 6	49 ± 8
Índice de motilidad segmentaria	1,6 ± 0,3	1,8 ± 0,3	1,5 ± 0,3

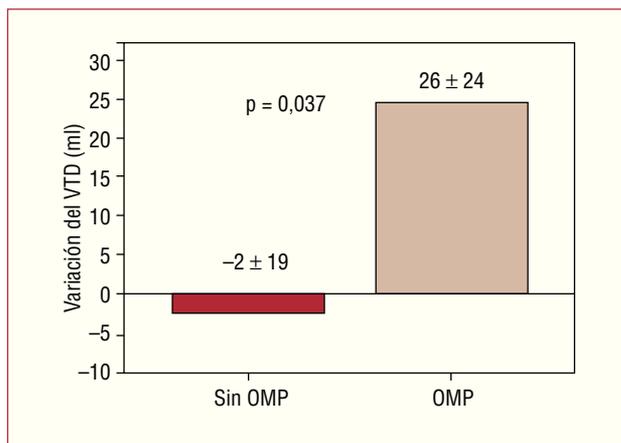
MV: masa ventricular izquierda total; OMP: obstrucción microvascular persistente.

\*Medido en el segmento infartado de mínimo grosor.

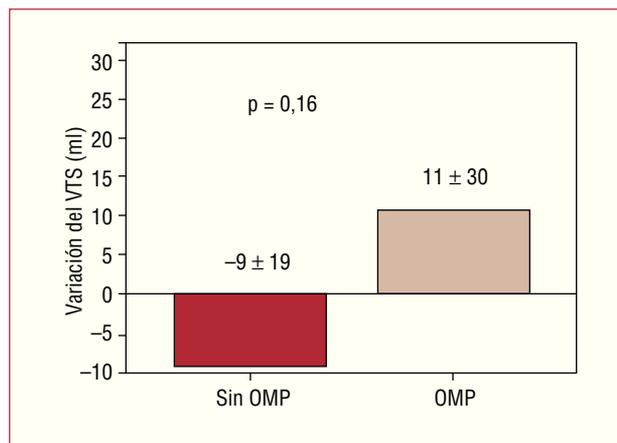
Variables numéricas expresadas como media ± desviación estándar. OMP frente a sin OMP, valor de p no significativo en todos los casos.

A su vez, se detectó en los pacientes con OMP una ausencia de incremento en el grosor telediastólico de la pared infartada (fig. 5), en claro contraste con la evolución de los pacientes sin OMP ( $p < 0,027$ ). Ade-

más, únicamente los pacientes sin OMP mostraron en el seguimiento una reducción significativa en el número de segmentos acinéticos o discinéticos respecto al estudio basal (fig. 6).



**Fig. 3.** Variación del volumen telediastólico ventricular izquierdo (VTD) en el seguimiento en función de la presencia de obstrucción microvascular persistente (OMP) en la cardi resonancia magnética basal.



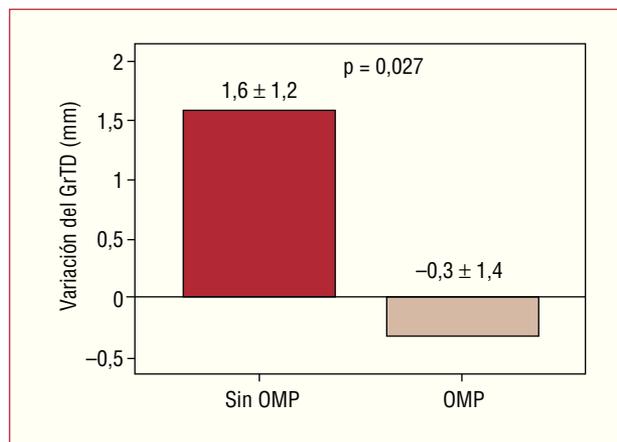
**Fig. 4.** Variación del volumen telesistólico ventricular izquierdo (VTS) en el seguimiento en función de la presencia de obstrucción microvascular persistente (OMP) en la cardi resonancia magnética basal.

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio hemos tratado de analizar el impacto de la OMP en la evolución del remodelado ventricular postinfarto en una pequeña cohorte de pacientes con IAMSTE revascularizado con éxito, y sometidos a implante intracoronario de CMMOA. Para evaluar la presencia de OMP hemos utilizado las imágenes de realce tardío con gadolinio en el estudio de cardi resonancia, técnica que, además de permitir un análisis morfológico y funcional completo del ventrículo izquierdo, muestra la OMP en el subendocardio del área infartada (fig. 1) de un modo mucho más objetivo y detallado que otras técnicas de imagen no invasivas, como la gammagrafía<sup>17</sup> (con limitada resolución espacial) o la ecocardiografía de contraste miocárdico<sup>18</sup> (con restricción de uso en el contexto de un síndrome coronario agudo reciente). A diferencia de esta última, la RMc puede usarse en este contexto clínico, salvo en pacientes con insuficiencia renal grave.

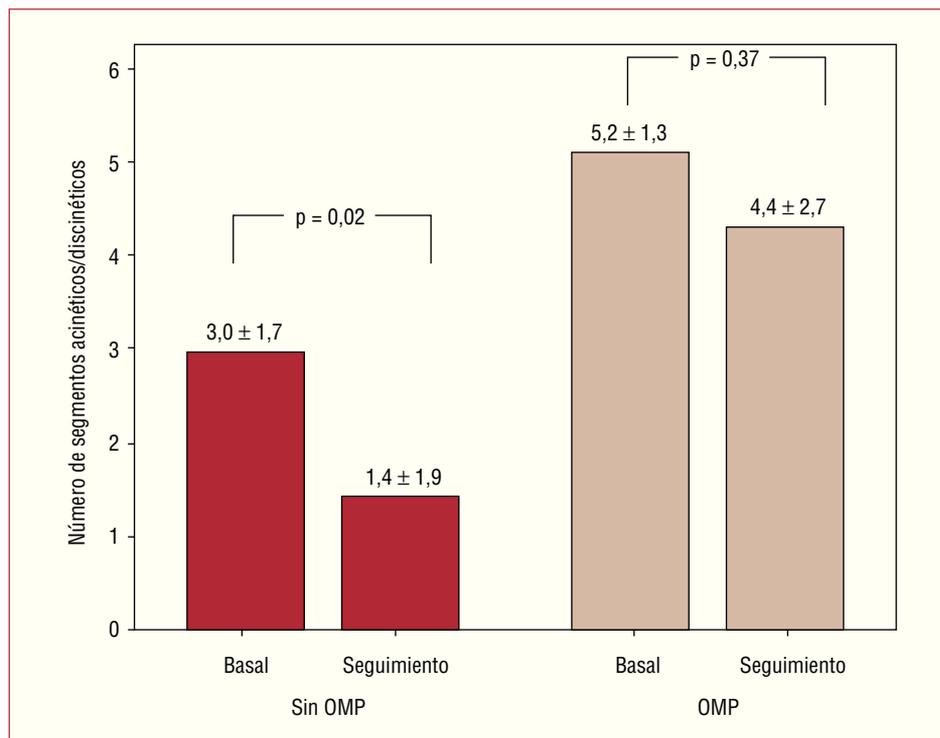
Nuestras observaciones indican que la OMP se relaciona, también en pacientes sometidos a implante intracoronario de CMMOA, con un remodelado ventricular adverso a medio plazo, lo que constituye un obstáculo no resuelto con la metodología actual de aplicación de esta nueva terapia en investigación. Asimismo, este estudio pone de relieve la extraordinaria capacidad de esta modalidad de imagen para evaluar el riesgo individual de sufrir dilatación ventricular, y en consecuencia insuficiencia cardiaca, tras un infarto agudo de miocardio.

Hasta el momento, los ensayos clínicos que han evaluado la seguridad, la factibilidad y la eficacia del trasplante intracoronario de CMMOA tras un IAMSTE ofrecen un resultado en general prometedor<sup>19</sup>, lo que indica que dicha terapia es segura y que podría aportar,



**Fig. 5.** Variación del grosor telediastólico de la pared infartada (GrTD) en el seguimiento en función de la presencia de obstrucción microvascular persistente (OMP) en la cardi resonancia magnética basal.

de un modo adicional a la revascularización y la terapia farmacológica convencional, un beneficio modesto en mejoría de la función sistólica, reducción del tamaño del infarto y reducción del volumen ventricular izquierdo. Sin embargo, es destacable, especialmente en el caso del trasplante de CMMOA, que la fracción de eyección basal de los pacientes asignados a terapia celular en los estudios aleatorizados con grupo control publicados hasta el momento está, en el peor de los casos, ligeramente reducida (valores medios de la FEVI basal, 48-55%)<sup>20-24</sup>. Curiosamente, entre los resultados comunicados encontramos que en el ensayo REPAIR-AMI se objetivó un beneficio considerablemente superior en el subgrupo de pacientes tratados con fracción de eyección basal más deteriorada<sup>24</sup>. De un modo similar, en el estudio realizado por Janssens et al<sup>22</sup>, se detectó un incremento de la actividad metabólica del



**Fig. 6.** Número de segmentos acinéticos o discinéticos en el análisis regional de la contractilidad basal y en el seguimiento en función de la presencia de obstrucción microvascular persistente (OMP) en la cardi resonancia magnética basal.

área infartada únicamente en infartos de gran tamaño, así como una mejoría en la contractilidad regional en pacientes con escara transmural que recibieron infusión celular, pese a no hallarse beneficio en la función ventricular global. Teniendo en cuenta que en ambos estudios los pacientes con mayor afección funcional o morfológica basal se beneficiaron más del implante celular intracoronario, algunos autores han propuesto que, para futuros ensayos clínicos, los criterios de inclusión deberían restringirse a poblaciones con alto riesgo de desarrollar remodelado ventricular<sup>25,26</sup>.

Sin embargo, pese a que la obstrucción microvascular ha demostrado ser un predictor pronóstico independiente de morbilidad postinfarto y, por lo tanto, un marcador de riesgo para estos pacientes, hasta el momento sólo dos ensayos clínicos aleatorizados han evaluado su impacto en el efecto del implante intracoronario de células madre de médula ósea, con resultados dispares. En el caso del estudio BOOST, la presencia de obstrucción microvascular no se mostró como predictor de la recuperación de la función sistólica global a largo plazo (18 meses postinfarto)<sup>27</sup>. En contraposición, según Janssens et al, esta complicación se asocia con una falta de recuperación funcional y predice dilatación ventricular, independientemente del tratamiento asignado (terapia celular o tratamiento convencional aislado)<sup>22</sup>.

Nuestro análisis apoya los hallazgos de estos últimos<sup>22</sup> y apunta a la necesidad de optimizar la metodología actual de la terapia celular postinfarto agudo para

lograr resultados positivos en pacientes con OMP. Dado que el anidamiento miocárdico de las células madre es en general muy pobre y que en la obstrucción microvascular el lecho capilar ocluido o destruido no permitiría a priori que las células madre implantadas por vía intravascular alcanzaran su objetivo, nuevas combinaciones terapéuticas (fenotipos celulares concretos, vías de administración alternativas, potenciación del efecto paracrino mediante citocinas) deberían ser objeto de futuros estudios en el contexto del IAMSTE<sup>28,29</sup>.

### Limitaciones del estudio

El presente estudio presenta dos limitaciones obvias. En primer lugar, no disponemos de grupo control aleatorizado para valorar el efecto de la OMP en pacientes tratados de modo convencional. Nuestros pacientes fueron seleccionados consecutivamente de una cohorte más amplia (72 pacientes) que forma la muestra de población de un ensayo piloto de fase I, diseñado para evaluar la factibilidad y la seguridad del implante intracoronario de CMMOA tras un IAMSTE reperfundido, y cuyos resultados iniciales ya se publicaron en esta Revista<sup>30</sup>. Por ello nuestras observaciones se limitan a señalar la asociación OMP-remodelado adverso en un grupo de pacientes sometidos a terapia celular, y en ningún caso a extraer conclusiones sobre el beneficio que ésta haya podido aportar a los individuos participantes en comparación con el tratamiento

estándar postinfarto. En segundo lugar, una importante limitación es el escaso tamaño de la muestra de pacientes, que en caso de haber sido mayor probablemente habría revelado diferencias significativas en cuanto a la alteración morfológica y funcional basal del miocardio entre grupos y en cuanto a la recuperación de la función ventricular global o la evolución del volumen telesistólico. A su vez, una muestra de pacientes mayor habría permitido analizar el impacto de la OMP evaluada cuantitativamente (volumen y masa ventricular absoluta y relativa con OMP). No obstante, la baja variabilidad de la cardiorresonancia permite obtener resultados concluyentes con tamaños muestrales hasta un 80-90% menores que si se utilizaran otras modalidades de imagen más extendidas como la ecocardiografía<sup>31</sup>. Asimismo, ya es conocido que la presencia de OMP se relaciona con mayor tamaño del infarto y peor función ventricular postinfarto inmediato y a medio-largo plazo. Lo que revela el hallazgo de una dilatación ventricular significativa de los pacientes con OMP con un tamaño muestral tan limitado es la enorme utilidad de este parámetro para predecir remodelado ventricular adverso de un modo individual, así como la utilidad de la RMc para detectar con exactitud su presencia.

## CONCLUSIONES

La obstrucción microvascular persistente, evaluada precozmente tras un infarto mediante cardiorresonancia magnética con realce tardío de contraste, se asocia con un remodelado ventricular adverso en pacientes sometidos a implante intracoronario de CMMOA tras un infarto agudo de miocardio reperfundido. En consecuencia, parece necesario optimizar la metodología actual del implante celular para lograr resultados positivos en dichos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990;81:1161-72.
- Bolognese L, Neskovic AN, Parodi G, Cerisano G, Buonamici P, Santoro GM, et al. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications. *Circulation*. 2002;106:2351-7.
- Tiyyagura SR, Pinney SP. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: past, present, and future. *Mt Sinai J Med*. 2006;73:840-51.
- Ito H, Okamura A, Iwakura K, Masuyama T, Hori M, Takiuchi S, et al. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Circulation*. 1996;93:1993-9.
- Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97:765-72.
- Bolognese L, Carrabba N, Parodi G, Santoro GM, Buonamici P, Cerisano G, et al. Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodeling and long-term clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109:1121-6.
- Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest*. 1974;54:1496-508.
- Kloner RA, Rude RE, Carlson N, Maroko PR, DeBoer LW, Braunwald E, et al. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: which comes first? *Circulation*. 1980;62:945-52.
- Camilleri JP, Joseph D, Fabiani JN, Deloche A, Schlumberger M, Relland J, et al. Microcirculatory changes following early reperfusion in experimental myocardial infarction. *Virch Arch A Pathol Anat Histol*. 1976;369:315-33.
- Van't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, De Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Circulation*. 1998;97:2302-6.
- Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Ryan KA, Mesley R, Marble SJ, et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation*. 2000;101:125-30.
- Kondo M, Nakano A, Saito D, Shimono Y. Assessment of microvascular no-reflow phenomenon using technetium-99m macro-aggregated albumin scintigraphy in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;32:898-903.
- Maes A, Van de Werf F, Nuyts J, Bormans G, Desmet W, Mortelmans L. Impaired myocardial tissue perfusion early after successful thrombolysis: impact on myocardial flow, metabolism, and function at late follow-up. *Circulation*. 1995;92:2072-8.
- Iwakura K, Ito H, Takiuchi S, Taniyama Y, Nakatsuchi Y, Negoro S, et al. Alteration in the coronary blood flow velocity pattern in patients with no reflow and reperfused acute myocardial infarction. *Circulation*. 1996;94:1269-75.
- Hombach V, Grebe O, Merkle N, Waldenmaier S, Höher M, Kochs M, et al. Sequelae of acute myocardial infarction regarding cardiac structure and function and their prognostic significance as assessed by magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2005;26:549-57.
- Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Arai M, Kondo T, Croisille P, Lima JA, et al. Physiological basis of myocardial contrast enhancement in fast magnetic resonance images of 2-day-old reperfused canine infarcts. *Circulation*. 1995;92:1902-10.
- Lund GK, Stork A, Saeed M, Bansmann MP, Gerken JH, Muller V, et al. Acute myocardial infarction: evaluation with first-pass enhancement and delayed enhancement MR imaging compared with <sup>201</sup>Tl SPECT imaging. *Radiology*. 2004;232:49-57.
- Wu KC, Kim RJ, Bluemke DA, Rochitte CE, Zerhouni EA, Becker LC, et al. 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;32:1756-64.
- Abdel-Latif A, Bolli R, Tleyjeh IM, Montori VM, Perin EC, Hornung CA, et al. Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007;167:989-97.
- Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet*. 2004;364:141-8.
- Ge J, Li Y, Qian J, Shi J, Wang Q, Niu Y, et al. Efficacy of emergent transcatheter transplantation of stem cells for treatment of acute myocardial infarction (TCT-STAMI). *Heart*. 2006;92:1764-7.
- Janssens S, Dubois C, Bogaert J, Theunissen K, Deroose C, Desmet W, et al. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in

- patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:113-21.
23. Lunde K, Solheim S, Aakhus S, Arnesen H, Abdelnoor M, Egeland T, et al. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355:1199-209.
  24. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, Haberbosch W, Hambrecht R, Holschermann, et al; REPAIR-AMI Investigators. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355:1210-21.
  25. Lipiecki J, Durel N, Ponsonnaille J. Which patients with ischaemic heart disease could benefit from cell replacement therapy? *Eur Heart J Suppl*. 2006;8:H3-7.
  26. Penn MS. Stem-cell therapy after acute myocardial infarction: the focus should be on those at risk. *Lancet*. 2006;367:87-8.
  27. Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, Steffens J, Lippolt P, Fichtner S, et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST (BOne marrOw transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) trial. *Circulation*. 2006;113:1287-94.
  28. Hofmann M, Wollert KC, Meyer GP, Menke A, Arseniev L, Hertenstein B, et al. Monitoring of bone marrow cell homing into the infarcted human myocardium. *Circulation*. 2005;111:2198-202.
  29. Hou D, Youssef EA, Brinton TJ, Zhang P, Rogers P, Price ET, et al. Radiolabeled cell distribution after intramyocardial, intracoronary, and interstitial retrograde coronary venous delivery: implications for current clinical trials. *Circulation*. 2005;112:1150-6.
  30. Avilés FF, San Román JA, García Frade J, Valdés M, Sánchez A, De la Fuente L, et al. Regeneración miocárdica mediante la implantación intracoronaria de células madre en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:201-8.
  31. Bellenger NG, Davies LC, Francis JM, Coats AJ, Pennell DJ. Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2000;2:271-8.