

## Problemas relevantes en cardiología 2010

# Modulación del sistema betaadrenérgico durante el infarto agudo de miocardio: justificación para un nuevo ensayo clínico

Borja Ibáñez<sup>a,b,\*</sup>, Valentín Fuster<sup>a,c</sup>, Carlos Macaya<sup>b</sup>, Jesús Jiménez-Borreguero<sup>a,d</sup>, Andrés Iñiguez<sup>e</sup>, Antonio Fernández-Ortiz<sup>b</sup>, Ginés Sanz<sup>a</sup> y Vicente Sánchez-Brunete<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Madrid, España

<sup>b</sup>Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

<sup>c</sup>Mount Sinai School of Medicine, Nueva York, Estados Unidos

<sup>d</sup>Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

<sup>e</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Vigo-Meixoeiro, Vigo, Pontevedra, España

<sup>f</sup>Servicio de Urgencia Médica de Madrid (SUMMA-112), Madrid, España

### Palabras clave:

Infarto agudo de miocardio  
Bloqueadores beta  
Daño por reperfusión  
Cardioprotección

### Keywords:

Acute myocardial infarction  
Beta-blockers  
Reperfusion injury  
Cardioprotection

### RESUMEN

El infarto agudo de miocardio es el resultado de una oclusión súbita de una coronaria epicárdica. La isquemia persistente tiene como resultado la necrosis del miocardio irrigado por la coronaria ocluida. El tamaño final del infarto se ha mostrado recientemente como un predictor importante de eventos clínicos futuros y, por lo tanto, se utiliza como objetivo subrogado de variables clínicas en ensayos clínicos. El tiempo de isquemia se ha mostrado como el mayor determinante para aumentar el miocardio rescatado (miocardio en riesgo no necrosado). Más allá de minimizar el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la reperfusión, hay mucho interés en encontrar terapias que puedan limitar aún más el tamaño del infarto (cardioprotección), lo que es objeto de múltiples estudios clínicos. El bloqueo beta oral en las primeras horas del infarto es una indicación de clase IA en las guías de actuación clínica; sin embargo, el bloqueo beta intravenoso precoz, incluso antes de la reperfusión coronaria, no se aconseja de manera sistemática.

El metoprolol, un bloqueador beta 1 selectivo, se ha mostrado en modelos preclínicos como un agente capaz de reducir el tamaño del infarto exclusivamente cuando se administra antes de la reperfusión coronaria, lo que indica que su capacidad cardioprotectora es secundaria a una reducción del daño por reperfusión. Datos retrospectivos de ensayos clínicos de infarto muestran un beneficio clínico (menor mortalidad y mejor recuperación de la contractilidad del ventrículo izquierdo) con el inicio precoz del bloqueo beta intravenoso en pacientes sin contraindicaciones. Nuestra hipótesis general es que la administración precoz (intravenosa antes de la reperfusión) de metoprolol, comparada con un inicio de metoprolol oral tras reperfusión, resultará en una reducción del tamaño del infarto. El ensayo Efecto del METoprolol en la CARDioprotección durante el Infarto agudo de miocardio (METOCARD-CNIC) testará esta hipótesis en pacientes con infarto con elevación del segmento ST.

### Modulation of the Beta-Adrenergic System During Acute Myocardial Infarction: Rationale for a New Clinical Trial

### ABSTRACT

Acute myocardial infarction is caused by sudden coronary artery occlusion. Persistent ischemia results in necrosis of the myocardial tissue supplied by the occluded vessel. It has recently been shown that the final size of the infarct is a major predictor of future clinical events, and is, therefore, used as a surrogate outcome in clinical trials. Moreover, it has become clear that the duration of ischemia is the main determinant of the success of myocardial salvage (i.e. of non-necrotic at-risk myocardium). In addition to minimizing the time between symptom onset and reperfusion, there is considerable interest in finding therapies that can further limit the size of the infarction (i.e. cardioprotective therapies) and they are the focus of numerous clinical studies. Oral  $\beta$ -blockade within the first few hours of an AMI is a class-IA indication in clinical practice guidelines. However, early intravenous  $\beta$ -blockade, even before coronary artery reperfusion, is not routinely recommended. Preclinical research has demonstrated that the selective

\* Autor para correspondencia: Departamentos de Epidemiología, Aterotrombosis e Imagen y de Investigación Cardiovascular Traslacional de Nuevas Tecnologías y Terapéutica, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Melchor Fernández Almagro 3, 28029 Madrid, España.  
Correo electrónico: bibanez@cnic.es (B. Ibáñez).

$\beta_1$ -blocker metoprolol is able to reduce the infarct size only when administered before coronary artery reperfusion, which indicates that its cardioprotective properties are secondary to its ability to reduce reperfusion injury. In addition, retrospective studies of AMI suggest that starting intravenous  $\beta$ -blockade early has clinical benefits (i.e. lower mortality and better recovery of left ventricular contractility) in patients without contraindications. Our general hypothesis is that early administration of metoprolol (i.e. intravenously before reperfusion) results in smaller infarcts than administering the drug orally after reperfusion. The Effect of METOprolol in CARDioproteCtion during an acute myocardial InfarCtion (METOCARD-CNIC) trial will test this hypothesis in patients with ST-segment elevation AMI.

## INTRODUCCIÓN

Tras la identificación de la progresión temporal de la necrosis miocárdica durante el infarto agudo de miocardio (IAM)<sup>1</sup>, se demostró que el tamaño del infarto podía limitarse con una reperfusión coronaria temprana. Tras ello, se han invertido muchos recursos en el desarrollo de programas que permitan una reperfusión temprana en pacientes con un IAM<sup>2</sup>, con la finalidad de reducir la extensión del tamaño necrótico. A pesar de una reperfusión temprana, el área necrótica final tras el IAM continúa siendo amplia en la mayor parte de los casos, con una ulterior incidencia elevada de nuevos eventos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca y discapacidad crónica. Por consiguiente, las intervenciones cardioprotectoras que permitan limitar en mayor medida el tamaño del IAM están siendo objeto de intensa investigación<sup>3</sup>.

## MODULACIÓN DEL SISTEMA BETAADRENÉRGICO DURANTE EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO. FUNDAMENTO DE UN NUEVO ENSAYO CLÍNICO

El bloqueo de los receptores betaadrenérgicos ha sido ampliamente evaluado en las enfermedades cardiovasculares. La familia de los antagonistas betaadrenérgicos (bloqueadores beta) ha sido estudiada detalladamente en el contexto del IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST). Los bloqueadores beta constituyen el tratamiento de primera línea en la prevención secundaria tras un IAM. En la práctica clínica, se ha demostrado de forma incuestionable que los bloqueadores beta aportan un efecto beneficioso, que produce una reducción de la mortalidad cuando se administran después de un IAM<sup>4</sup>. En consecuencia, las actuales guías para la práctica clínica recomiendan el empleo de un bloqueador beta dentro de las primeras 24 h tras el IAM<sup>5</sup> y no hacen énfasis en el inicio de este tratamiento antes de la reperfusión. Los bloqueadores beta reducen la incidencia de arritmias ventriculares malignas, reinfarctos y recurrencias de la isquemia, además de prevenir el remodelado del ventrículo izquierdo (VI)<sup>5</sup>. Se propuso el empleo de bloqueadores beta como fármacos cardioprotectores hace ya mucho tiempo<sup>6</sup>, pero ha habido controversia respecto a si son realmente capaces de limitar el tamaño del infarto. En el ámbito clínico, sigue sin haber respuesta a la pregunta de si los bloqueadores beta reducen realmente el tamaño del IM. Los resultados de los estudios clínicos realizados en el ser humano, en su mayor parte antes de la introducción del tratamiento trombolítico, fueron contradictorios<sup>7-11</sup>. Es de destacar que el ensayo TIMI-IB<sup>12</sup> investigó el efecto del bloqueo beta inmediato, en comparación con el tardío, en pacientes con IAMCEST tratados con trombolisis. El inicio temprano de un tratamiento intravenoso (i.v.) con metoprolol produjo una reducción significativa de los reinfarctos a las 6 semanas. Lamentablemente, no disponemos de datos respecto al efecto de ambas estrategias en el tamaño del infarto.

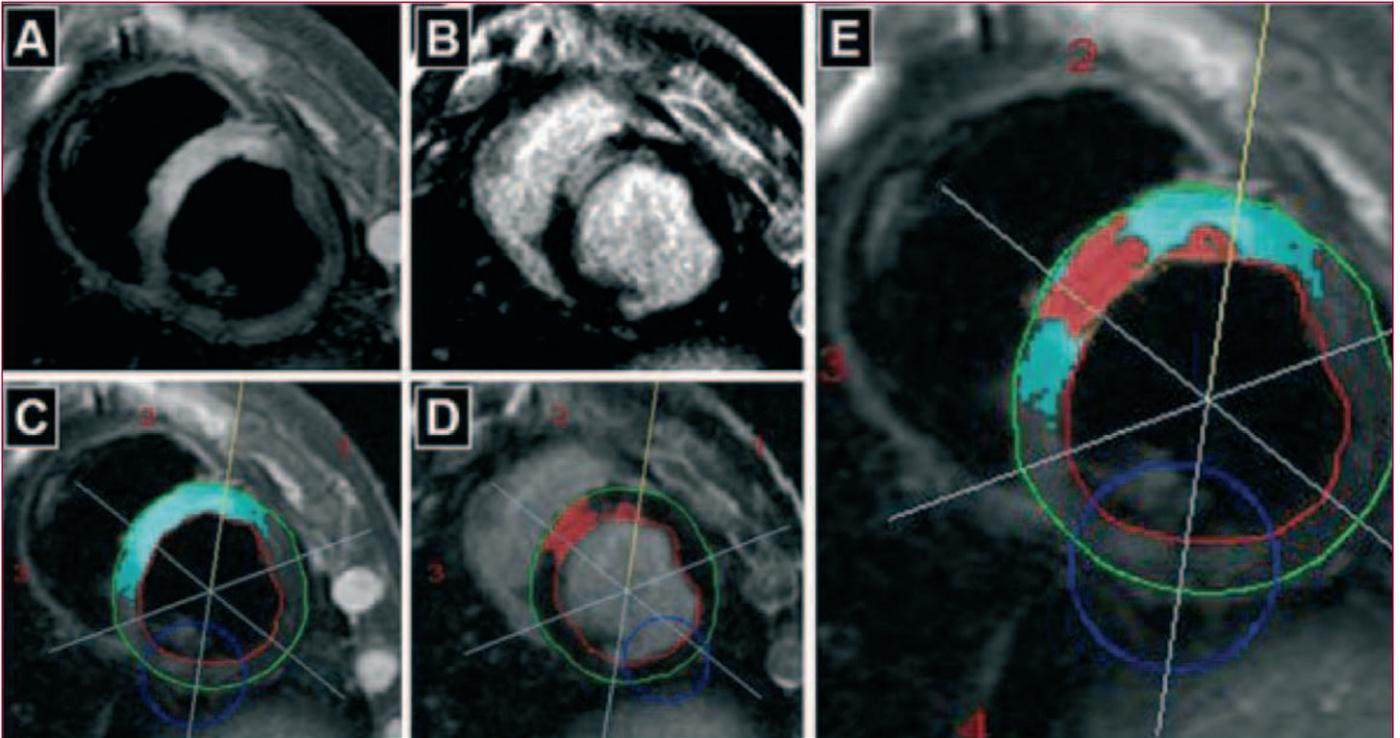
En la era de la intervención coronaria percutánea primaria (ICPp) para la revascularización coronaria, el efecto del bloqueo beta se ha analizado poco y en estudios sin asignación aleatoria. Varios estudios retrospectivos bien fundamentados han mostrado que la administración de bloqueadores beta inmediatamente antes de la ICPp o durante ella aporta reducción de la mortalidad en comparación con placebo<sup>13,14</sup>.

En esos estudios, no se documentó el efecto de los tratamientos en el tamaño del IAM. Por último, Sharma et al han descrito que los pacientes en tratamiento crónico con bloqueadores beta a los que se practica una ICP presentan un daño miocárdico post ICP significativamente menor que los pacientes que no recibían tratamiento con bloqueadores beta previamente<sup>15</sup>. Una limitación frecuente de los estudios clínicos que evalúan las capacidades cardioprotectoras de los bloqueadores beta es que el tamaño del infarto se ha cuantificado generalmente con el empleo de marcadores subrogados, como la concentración de la fracción MB de la creatincinasa (CK-MB) o las alteraciones del ECG. Con la introducción de la resonancia magnética con contraste y realce tardío de gadolinio (RM-Gd), en la actualidad es posible cuantificar con exactitud la extensión de la necrosis miocárdica *in vivo*<sup>16</sup> (véase más adelante).

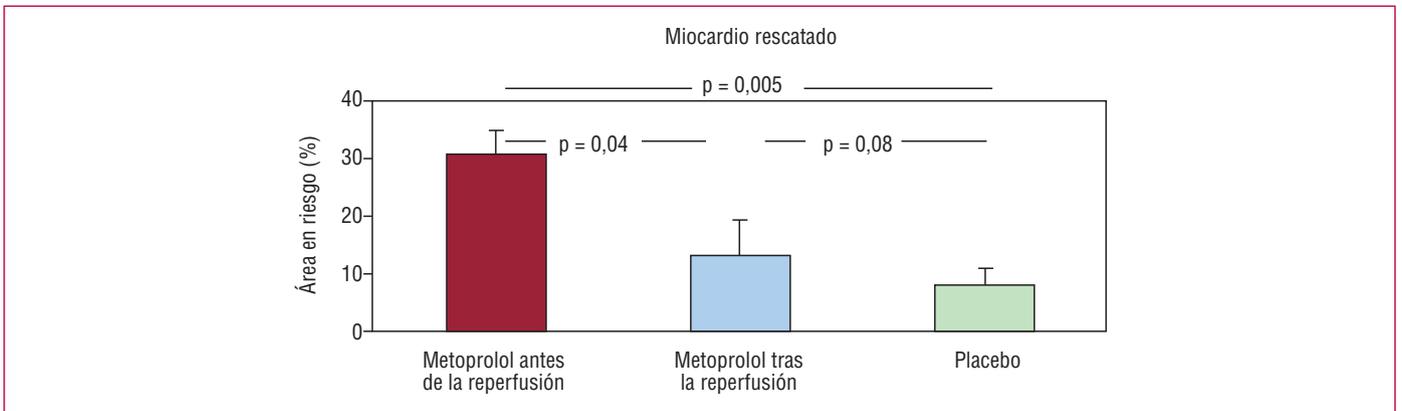
Muy recientemente, nosotros hemos estudiado los efectos cardioprotectores de metoprolol en un modelo de IAM en cerdo. En este estudio, se evaluó el tamaño de la necrosis *in vivo* en la RM, pocos días después del IAM, tal como se hace clínicamente. Esta fue la primera evaluación del efecto de los bloqueadores beta mediante la tecnología más actual de diagnóstico por la imagen no invasiva humana. Se demostró que la administración de metoprolol durante la isquemia tiene un efecto cardioprotector extraordinario en comparación con placebo<sup>17</sup> (fig. 1). En un posterior estudio en animales de experimentación, observamos que, cuando la administración de metoprolol se inicia por vía oral a las pocas horas de la reperfusión (tal como recomiendan las guías clínicas actuales), los efectos cardioprotectores del fármaco quedan anulados<sup>18</sup> (fig. 2). Este estudio preclínico, el primero en el que se comparan estas dos pautas de uso del bloqueo beta en el IAM, mostró que el momento de inicio del tratamiento con bloqueadores beta puede tener repercusiones importantes en el tamaño final del infarto, que es un factor predictivo potente respecto a los eventos cardiovasculares.

Un inconveniente clave cuando se analizan los estudios de bloqueadores beta es la heterogeneidad existente en el inicio de su administración. No se sabe cuántos pacientes de cada ensayo han recibido el bloqueador beta antes, durante o después de la reperfusión. Tras identificar el papel crucial de la reperfusión en sí por lo que respecta al tamaño final del infarto<sup>19</sup>, esta cuestión adquiere ahora una importancia aún mayor. De hecho, recientemente hemos descrito en un estudio preclínico<sup>18</sup> que la administración de metoprolol durante la isquemia puede reducir la lesión de reperfusión. Si esta hipótesis es exacta, las acciones cardioprotectoras de metoprolol quedarían limitadas a su administración antes de la reperfusión coronaria, con las consiguientes repercusiones clínicas inmediatas.

Es importante señalar que no hay ningún estudio clínico que haya comparado prospectivamente las dos pautas de empleo del bloqueo beta que se proponen en su uso actual. Dos de los pocos estudios existentes a este respecto son los del análisis retrospectivo *post-hoc* de los ensayos CADILLAC y PAMI<sup>13,14</sup>. Ambos estudios coincidieron en la observación de que, pese a que no se evaluó el tamaño del infarto, la mortalidad inicial y tardía fue significativamente inferior en el grupo de los pacientes tratados con bloqueadores beta intravenosos antes de la reperfusión, en comparación con los tratados con bloqueadores beta orales posteriormente<sup>13,14</sup>. Además, la recuperación de la contractilidad del VI a los 6 meses en la cohorte del estudio CADILLAC mostró



**Figura 1.** Visualización *in vivo*, mediante resonancia magnética, de la cardioprotección aportada por el empleo de metoprolol antes de la reperusión. Resonancia magnética con imágenes de eje corto obtenidas al mismo nivel del ventrículo izquierdo 4 días después de la inducción del infarto de miocardio en un modelo porcino. Las imágenes corresponden a un animal tratado con metoprolol i.v. antes de la reperusión coronaria. El área hiperintensa del panel A indica la presencia de edema (área en riesgo). El área brillante del panel B muestra la extensión del infarto de miocardio (contraste tardío de gadolinio). Los paneles C y D corresponden a A y B tras la cuantificación de las áreas de edema (azul) e infarto (rojo). El panel E ilustra simultáneamente la extensión del edema y el contraste tardío de gadolinio. Las zonas azules corresponden a áreas de edema sin captación de contraste tardía, lo cual indica miocardio rescatado (cardioprotección). La resonancia magnética es un instrumento potente para visualizar directamente la cardioprotección de manera temprana tras un infarto agudo de miocardio. Tomado de Ibanez et al<sup>17</sup> con permiso del titular del *copyright*.

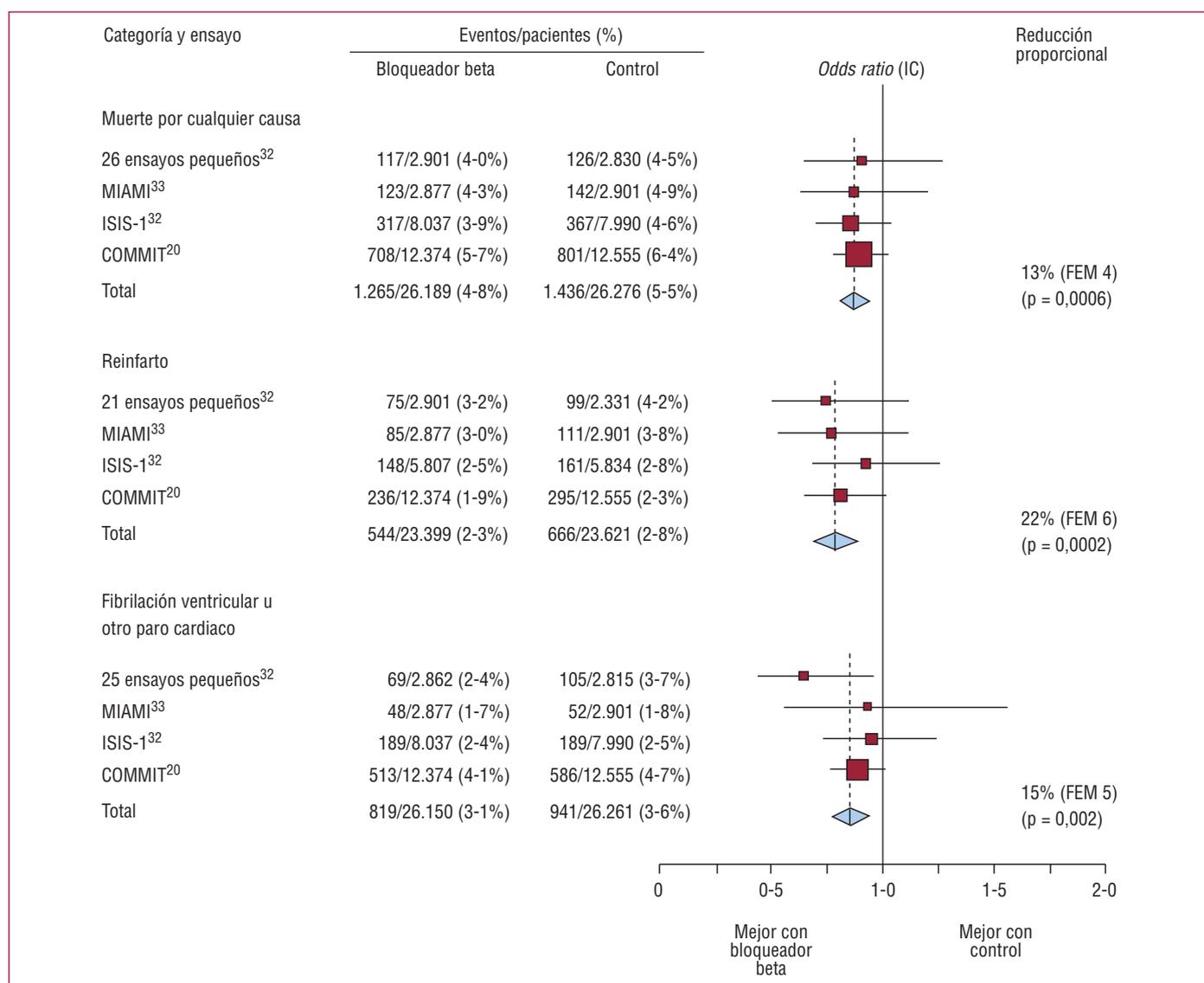


**Figura 2.** Cuantificación del miocardio rescatado basada en la resonancia magnética. Extensión del miocardio rescatado (área en riesgo sin necrosis) evaluada mediante T1 (contraste tardío de gadolinio; necrosis) y T2 (edema; área en riesgo). En los animales a los que se administró metoprolol antes de la reperusión, el miocardio rescatado fue significativamente más que el observado en los animales a los que se administró metoprolol oral después de la reperusión.

una mejoría significativa en los pacientes tratados con bloqueadores beta intravenosos antes de la reperusión<sup>13</sup>. Estos análisis constituyen la evidencia clínica indirecta más sólida existente que respalda que el empleo temprano (antes de la reperusión) de un bloqueo beta intravenoso puede mejorar los resultados clínicos en los pacientes con un IAMCEST.

Tras examinar detalladamente los resultados de los subanálisis de los ensayos CADILLAC y PAMI<sup>13,14</sup> y situarlos en el contexto de los resultados preclínicos antes descritos<sup>17,18</sup>, intuitivamente parece adecuado plantear que un estudio prospectivo que comparara las dos estrategias de inicio del bloqueo beta (i.v. temprano, antes de la reperusión, frente a oral después de la reperusión) podría dar respuesta a un debate clínico importante.

Una de las principales razones para desaconsejar el bloqueo beta intravenoso temprano en el IAM en las guías clínicas recientes<sup>2</sup> son los resultados presentados por el ensayo COMMIT. Los datos obtenidos en ese ensayo han planteado dudas respecto a la utilidad de la administración intravenosa temprana de metoprolol en el IAM<sup>20</sup>. En este megaensayo, más de 40.000 pacientes con IAM tratados con trombolisis fueron incluidos en la asignación aleatoria al empleo intravenoso muy temprano de metoprolol seguido del fármaco por vía oral o a un placebo indistinguible. No hay datos relativos al efecto de los tratamientos en el tamaño del infarto. A pesar de que hubo una reducción significativa de las tasas de reinfartos y de fibrilación ventricular en el grupo de metoprolol, no se observaron diferencias en cuanto a la mortalidad. Esto se debió principalmente a un exceso



**Figura 3.** Metaanálisis de los efectos del tratamiento con bloqueador beta intravenoso seguido del oral en muerte, reinfarto y parada cardiaca. El ensayo COMMIT incluye tan sólo datos de pacientes que presentaron una presión arterial diastólica > 105 mmHg, frecuencia cardiaca > 65 lpm y clase Killip I. Se indican las *odds ratio* de cada parámetro de valoración (cuadrados negros, de un área proporcional al número de eventos), comparando los resultados obtenidos en los pacientes tratados con bloqueadores beta con los de los pacientes de control, junto con los intervalos de confianza del 99% (línea horizontal). La *odds ratio* total y el intervalo de confianza del 95% se representan mediante rombos, y se indica el valor y la significación junto al gráfico. Los cuadrados y los rombos se encuentran todos a la izquierda de la línea continua vertical, y ello indica un efecto beneficioso del bloqueador beta, pero este efecto sólo es significativo ( $p < 0,01$ ) si la línea horizontal ( $p < 0,01$ ) o el rombo ( $p < 0,05$ ) no se solapan con la línea continua vertical. Las líneas discontinuas verticales indican *odds ratio* totales. Adaptado de Chen et al<sup>20</sup> con permiso del titular del *copyright*. IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

de casos de *shock* cardiogénico en el grupo del bloqueador beta<sup>20</sup>. Al analizar estos resultados, es preciso resaltar que los criterios de inclusión utilizados en ese ensayo diferían mucho de los criterios estándar actuales. En primer lugar, la asignación aleatoria de los pacientes se realizó en las primeras 24 h tras el inicio del IAM, y el empleo de fibrinólisis se efectuó a las  $10 \pm 6$  h del inicio de los síntomas. Diez horas después de la oclusión coronaria, el porcentaje de miocardio en riesgo que puede rescatarse con cualquier intervención, incluida la propia revascularización, es escaso. También es de destacar que, si bien la mortalidad se redujo en el grupo de metoprolol en un 5 y un 2,5% de los pacientes con IAM en las clases de Killip I y II, respectivamente, en cambio fue un 19% superior en los pacientes de la clase de Killip III que recibieron metoprolol. Además, los pacientes con presión arterial sistólica < 120 mmHg presentaron también un aumento de la tasa de mortalidad al ser tratados con metoprolol. Estos resultados refuerzan la contraindicación para el tratamiento con bloqueadores beta en los pacientes con insuficien-

cia cardiaca franca. Este tipo de pacientes han sido excluidos sistemáticamente de otros estudios con bloqueadores beta. De hecho, un metaanálisis realizado por los investigadores del estudio COMMIT, en el que se incluyeron los datos de pacientes de dicho ensayo con presión arterial sistólica > 105 mmHg, frecuencia cardiaca > 65 lpm y clase de Killip I, indican que el empleo temprano de un tratamiento con bloqueadores beta i.v. comporta menor frecuencia de episodios de la variable de valoración combinada formada por muerte, reinfarto y parada cardiaca (fig. 3).

Así pues, hay que valorar con precaución los resultados del estudio COMMIT, puesto que no puede descartarse que el metoprolol produjera un resultado positivo si los criterios de inclusión fueran más coherentes.

Considerados conjuntamente, estos datos indican que hay una información amplia que apunta a que una administración equilibrada de metoprolol en el IAM puede dar lugar a menor tamaño del infarto y una mejora del beneficio clínico obtenido.

## OBJETIVOS SUBROGADOS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO. PAPEL DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA

La realización en humanos de ensayos clínicos a gran escala y con objetivos clínicos es la mejor forma de demostrar un efecto clínico favorable de las nuevas estrategias. Sin embargo, estos ensayos requieren un enorme coste de personal y económico. Por consiguiente, cada vez se utilizan más los objetivos subrogados con capacidad predictiva de los eventos clínicos como criterios de valoración primarios en los ensayos clínicos de prueba de concepto (perfeccionamiento de la investigación).

Después de un IAM, la incidencia de eventos cardiovasculares está determinada significativamente por las anomalías estructurales y funcionales causadas por la necrosis miocárdica<sup>21</sup>. Tanto la fracción de eyección del VI (FEVI) como el volumen telesistólico del VI han mostrado de manera constante un notable valor predictivo respecto a los eventos cardiovasculares adversos (incluida la mortalidad por todas las causas) después del IAM<sup>22</sup>. En consecuencia, estos parámetros se utilizan ampliamente como objetivos subrogados de las variables de valoración clínicas en los ensayos clínicos. Sin embargo, la cuantificación de la FEVI y de los volúmenes del VI en una fase temprana (< 1 mes) después de un IAM es un instrumento poco específico para evaluar la extensión de la lesión miocárdica irreversible. El desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico por la imagen permite realizar una cuantificación precisa del área necrótica tras el IAM<sup>16</sup>. La RM-CTG es una técnica exacta para evaluar el tamaño del infarto de miocardio<sup>17,23</sup>, con una elevada reproducibilidad por lo que respecta a la cuantificación del tejido necrótico<sup>24</sup>. Mientras que la tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) es un método establecido, la mayor resolución espacial de la RM-CTG permite alcanzar mayor sensibilidad en la detección del infarto<sup>25</sup>. Además, la RM-CTG tiene una reproducibilidad superior a la de la SPECT en la cuantificación del tamaño del infarto, lo cual permite reducir el tamaño muestral de los ensayos<sup>26</sup> (perfeccionamiento de la investigación mediante exploraciones de diagnóstico por la imagen). Es importante tener en cuenta que recientemente se ha demostrado en un estudio prospectivo que la extensión de la necrosis cuantificada mediante RM-CTG es un factor predictivo de los eventos cardiovasculares más potente que la FEVI o que el volumen telesistólico del VI<sup>27</sup>.

Por último, se ha propuesto que la RM-CTG es un instrumento eficaz para confirmar la existencia y cuantificar la extensión de la lesión de reperfusión y para verificar los efectos beneficiosos persistentes del tratamiento<sup>28</sup>. De hecho, la RM con ponderación T2 permite identificar de manera fiable el área en riesgo al delimitar el edema miocárdico relacionado con el infarto<sup>29</sup>, con lo cual se puede determinar estandarizadamente el tamaño del infarto respecto al área en riesgo *in vivo* con una técnica no invasiva<sup>17,30</sup>.

Dado su carácter no invasivo e inócuo y su gran exactitud, la RM es un instrumento atractivo que se está utilizando de manera creciente en los ensayos clínicos modernos del IAM<sup>28,31</sup>.

## ENSAYO METOCARD-CNIC

En resumen, hay abundante evidencia indirecta preliminar que respalda el diseño de un ensayo clínico en el que se evalúe la eficacia cardioprotectora de un bloqueo beta i.v. temprano, iniciado antes de la reperfusión, en los pacientes con IAMCEST.

El ensayo METOCARD-CNIC evaluará la hipótesis de que una estrategia de uso temprano de metoprolol i.v. previo a la reperfusión permite reducir el tamaño del infarto, en comparación con una estrategia de uso tardío de metoprolol oral después de la reperfusión en los pacientes con un IAMCEST que no presentan contraindicaciones para el bloqueo beta. La variable de valoración principal del ensayo (tamaño del infarto) se evaluará mediante la técnica más moderna de RM-CTG.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## 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;56:786-94.
- Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation*. 2008;117:296-329.
- Kloner RA, Rezkalla SH. Cardiac protection during acute myocardial infarction: where do we stand in 2004? *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:276-86.
- Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999;318:1730-7.
- López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J*. 2004;25:1341-62.
- Sommers HM, Jennings RB. Ventricular fibrillation and myocardial necrosis after transient ischemia. Effect of treatment with oxygen, procainamide, reserpine, and propranolol. *Arch Intern Med*. 1972;129:780-9.
- Roberts R, Croft C, Gold HK, Hartwell TD, Jaffe AS, Muller JE, et al. Effect of propranolol on myocardial-infarct size in a randomized blinded multicenter trial. *N Engl J Med*. 1984;311:218-25.
- Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, Holmberg S, Malek I, Nyberg G, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial. *Lancet*. 1981;2:823-7.
- Yusuf S, Sleight P, Rossi P, Ramsdale D, Peto R, Furze L, et al. Reduction in infarct size, arrhythmias and chest pain by early intravenous beta blockade in suspected acute myocardial infarction. *Circulation*. 1983;67:132-41.
- Risenfors M, Herlitz J, Berg CH, Dellborg M, Gustavsson G, Gottfridsson C, et al. Early treatment with thrombolysis and beta-blockade in suspected acute myocardial infarction: results from the TEAHAT Study. *J Intern Med Suppl*. 1991;734:35-42.
- Van de Werf F, Janssens L, Brzostek T, Mortelmans L, Wackers FJ, Willems GM, et al. Short-term effects of early intravenous treatment with a beta-adrenergic blocking agent or a specific bradycardiac agent in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:407-16.
- Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, Lambrew CT, Diver DJ, Smith HC, et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation*. 1991;83:422-37.
- Halkin A, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Mehran R, Tchong JE, et al. Impact of intravenous beta-blockade before primary angioplasty on survival in patients undergoing mechanical reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1780-7.
- Harjai KJ, Stone GW, Boura J, Grines L, Garcia E, Brodie B, et al. Effects of prior beta-blocker therapy on clinical outcomes after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2003;91:655-60.
- Sharma SK, Kini A, Marmur JD, Fuster V. Cardioprotective effect of prior beta-blocker therapy in reducing creatine kinase-MB elevation after coronary intervention: benefit is extended to improvement in intermediate-term survival. *Circulation*. 2000;102:166-72.
- Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;343:1445-53.
- Ibanez B, Prat-Gonzalez S, Speidl WS, Vilahur G, Pinero A, Cimmino G, 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;115:2909-16.
- Ibanez B, Cimmino G, Prat-Gonzalez S, Vilahur G, Hutter R, García MJ, et al. The cardioprotection granted by metoprolol is restricted to its administration prior to coronary reperfusion. *Int J Cardiol*. 2011;147:428-32.
- Ibanez B, Fuster V, Jiménez-Borreguero J, Badimon JJ. Lethal myocardial reperfusion injury: A necessary evil? *Int J Cardiol*. 2010. PMID: 21093938; Doi: 10.1016/j.ijcard.2010.10.056
- Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1622-32.
- St John Sutton M, Lee D, Rouleau JL, Goldman S, Plappert T, Braunwald E, et al. Left ventricular remodeling and ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *Circulation*. 2003;107:2577-82.
- Burns RJ, Gibbons RJ, Yi Q, Roberts RS, Miller TD, Schaer GL, et al. The relationships of left ventricular ejection fraction, end-systolic volume index and infarct size to six-month mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:30-6.
- Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999;100:1992-2002.

24. Thiele H, Kappl MJ, Conradi S, Niebauer J, Hambrecht R, Schuler G. Reproducibility of chronic and acute infarct size measurement by delayed enhancement-magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1641-5.
25. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, Elliott MD, Regenfus M, Parker M, et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet.* 2003;361:374-9.
26. Mahrholdt H, Wagner A, Holly TA, Elliott MD, Bonow RO, Kim RJ, et al. Reproducibility of chronic infarct size measurement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2002;106:2322-7.
27. Wu E, Ortiz JT, Tejedor P, Lee DC, Bucciarelli-Ducci C, Kansal P, et al. Infarct size by contrast enhanced cardiac magnetic resonance is a stronger predictor of outcomes than left ventricular ejection fraction or end-systolic volume index: prospective cohort study. *Heart.* 2008;94:730-6.
28. Wu KC. Fighting the "fire" of myocardial reperfusion injury: how to define success? *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:730-1.
29. Abdel-Aty H, Simonetti O, Friedrich MG. T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2007;26:452-9.
30. Carlsson M, Ubachs JF, Hedstrom E, Heiberg E, Jovinge S, Arheden H. Myocardium at risk after acute infarction in humans on cardiac magnetic resonance: quantitative assessment during follow-up and validation with single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2009;2:569-76.
31. Atar D, Petzelbauer P, Schwitzer J, Huber K, Rensing B, Kasprzak JD, et al. Effect of intravenous FX06 as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction results of the F.I.R.E. (Efficacy of FX06 in the Prevention of Myocardial Reperfusion Injury) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:720-9.
32. Mechanisms for the early mortality reduction produced by beta-blockade started early in acute myocardial infarction: ISIS-1. ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet.* 1988;1:921-3.
33. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. The MIAMI Trial Research Group. *Eur Heart J.* 1985;6:199-226.