

## Artículo original

## Impacto del territorio miocárdico infartado en la cuantificación del área en riesgo mediante cardi resonancia magnética



Leticia Fernández-Friera<sup>a,b</sup>, José Manuel García-Ruiz<sup>c,d</sup>, Ana García-Álvarez<sup>c,e</sup>, Rodrigo Fernández-Jiménez<sup>c,f</sup>, Javier Sánchez-González<sup>c,g</sup>, Xavier Rossello<sup>c,h</sup>, Sandra Gómez-Talavera<sup>c,i</sup>, Gonzalo J. López-Martín<sup>c</sup>, Gonzalo Pizarro<sup>a,j</sup>, Valentín Fuster<sup>a,k</sup> y Borja Ibáñez<sup>a,i,\*</sup>

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

<sup>b</sup>Unidad de Imagen Cardíaca Avanzada, Departamento de Cardiología, Hospital Universitario HM Montepríncipe, Madrid, España

<sup>c</sup>Área de Fisiopatología del Miocardio, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Madrid, España

<sup>d</sup>Departamento de Cardiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

<sup>e</sup>Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Departamento de Cardiología, Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>f</sup>Departamento de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

<sup>g</sup>Departamento de Ciencia Clínica, Philips Healthcare Iberia, Madrid, España

<sup>h</sup>The Hatter Cardiovascular Institute, Institute of Cardiovascular Science, University College London, Reino Unido

<sup>i</sup>Servicio de Cardiología, IIS-Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

<sup>j</sup>Departamento de Cardiología, Complejo Hospitalario Ruber Juan Bravo, Universidad Europea de Madrid (UEM), Madrid, España

<sup>k</sup>Department of Cardiology, Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute, Mount Sinai School of Medicine, New York, Estados Unidos

## Historia del artículo:

Recibido el 6 de mayo de 2016

Aceptado el 11 de julio de 2016

On-line el 4 de noviembre de 2016

## Palabras clave:

Imagen

Infarto de miocardio

Isquemia miocárdica

Resonancia magnética

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** La cuantificación del área en riesgo (AR) es importante para evaluar los beneficios de las terapias cardioprotectoras; sin embargo, la evaluación puede estar influida por el territorio miocárdico infartado. Nuestro objetivo es validar las secuencias  $T_2$ -weighted short tau triple-inversion recovery ( $T_2$ W-STIR) de cardi resonancia magnética (CRM) para la cuantificación del AR en infartos anteriores, laterales e inferiores.

**Métodos:** Se utilizó un modelo porcino de isquemia/reperusión (40 min de oclusión) de la descendente anterior (n = 4), la circunfleja (n = 4) y la coronaria derecha (n = 4). Se realizó CRM de perfusión inmediatamente antes de la oclusión coronaria durante la inyección selectiva intracoronaria de gadolinio para delimitar el AR (patrón de referencia *in vivo*) y después CRM el día 7 incluyendo secuencias  $T_2$ W-STIR. Finalmente, se sacrificó a los animales y se realizó histología mediante tinción de Evans blue (patrón de referencia clásico de histología).

**Resultados:** La concordancia entre la CRM de referencia y las secuencias  $T_2$ W-STIR fue buena para la cuantificación del AR en los infartos anteriores e inferiores (r = 0,73; p = 0,001; error medio, 0,50% [intervalo, -12,68% a 13,68%], y r = 0,87; p = 0,001; error medio, -1,5% [-8,0% a 5,8%] respectivamente), mientras que fue subóptima para el territorio de la circunfleja (r = 0,21; p = 0,37). Los patrones de referencia para CRM y clásico de histología presentan una alta correlación (r = 0,84; p < 0,001; error medio, 0,91% [-7,55% a 9,37%]).

**Conclusiones:** La precisión de las secuencias  $T_2$ W-STIR para cuantificar el AR es alta en infartos anteriores e inferiores; sin embargo, es limitada en infartos laterales. Estos hallazgos tienen implicaciones importantes para el diseño de ensayos clínicos orientados a evaluar terapias cardioprotectoras en el infarto.

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Accuracy of Area at Risk Quantification by Cardiac Magnetic Resonance According to the Myocardial Infarction Territory

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Area at risk (AAR) quantification is important to evaluate the efficacy of cardioprotective therapies. However, postinfarction AAR assessment could be influenced by the infarcted coronary territory. Our aim was to determine the accuracy of  $T_2$ -weighted short tau triple-inversion recovery ( $T_2$ W-STIR) cardiac magnetic resonance (CMR) imaging for accurate AAR quantification in anterior, lateral, and inferior myocardial infarctions.

## Keywords:

Imaging

Myocardial infarction

Myocardial ischemia

Magnetic resonance imaging

## VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.09.054>, Rev Esp Cardiol. 2017;70:316–317.

\* Autor para correspondencia: Laboratorio Traslacional para la Imagen y Terapia Cardiovascular, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Melchor Fernández Almagro 3, 28029 Madrid, España.

Correo electrónico: [bibanez@cnic.es](mailto:bibanez@cnic.es) (B. Ibáñez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.07.005>

0300-8932/© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**Methods:** Acute reperfused myocardial infarction was experimentally induced in 12 pigs, with 40-minute occlusion of the left anterior descending (n = 4), left circumflex (n = 4), and right coronary arteries (n = 4). Perfusion CMR was performed during selective intracoronary gadolinium injection at the coronary occlusion site (in vivo criterion standard) and, additionally, a 7-day CMR, including T<sub>2</sub>W-STIR sequences, was performed. Finally, all animals were sacrificed and underwent postmortem Evans blue staining (classic criterion standard).

**Results:** The concordance between the CMR-based criterion standard and T<sub>2</sub>W-STIR to quantify AAR was high for anterior and inferior infarctions ( $r = 0.73$ ;  $P = .001$ ; mean error = 0.50%; limits = -12.68%-13.68% and  $r = 0.87$ ;  $P = .001$ ; mean error = -1.5%; limits = -8.0%-5.8%, respectively). Conversely, the correlation for the circumflex territories was poor ( $r = 0.21$ ,  $P = .37$ ), showing a higher mean error and wider limits of agreement. A strong correlation between pathology and the CMR-based criterion standard was observed ( $r = 0.84$ ,  $P < .001$ ; mean error = 0.91%; limits = -7.55%-9.37%).

**Conclusions:** T<sub>2</sub>W-STIR CMR sequences are accurate to determine the AAR for anterior and inferior infarctions; however, their accuracy for lateral infarctions is poor. These findings may have important implications for the design and interpretation of clinical trials evaluating the effectiveness of cardioprotective therapies.

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

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

ACD: arteria coronaria derecha  
 AR: área en riesgo  
 CRM: cardiorresonancia magnética  
 DAI: arteria coronaria descendente anterior izquierda  
 IM: infarto de miocardio  
 T<sub>2</sub>W-STIR: T<sub>2</sub>-weighted short tau triple-inversion recovery

## INTRODUCCIÓN

En el infarto agudo de miocardio (IM), el área isquémica en riesgo (AR) es el principal factor determinante del tamaño del infarto y de eventos clínicos<sup>1,2</sup>. De hecho, la mortalidad se reduce según aumenta el tamaño del miocardio salvado, que se define como la proporción del AR que no llega a presentar necrosis, gracias a estrategias de reperfusión precoces<sup>3</sup>. En consecuencia, la cuantificación exacta del AR y del miocardio salvado es de enorme valor en los ensayos clínicos en los que se evalúa la eficacia de los tratamientos destinados a reducir el tamaño del infarto<sup>4</sup>.

Recientemente, la cardiorresonancia magnética (CRM) ha pasado a ser la mejor técnica no invasiva para la caracterización del miocardio después del IM. Concretamente, la secuencia T<sub>2</sub>-weighted short tau triple-inversion recovery (T<sub>2</sub>W-STIR) es la secuencia de CRM de uso más extendido para determinar el AR, puesto que realza el edema secundario a la isquemia/reperfusión del miocardio<sup>5-7</sup>. En estudios experimentales<sup>8,9</sup> y clínicos<sup>10,11</sup> previos, se ha evaluado la utilidad de la T<sub>2</sub>W-STIR para la cuantificación del AR comparándola con los patrones de referencia clásicos: histopatología u otras técnicas de imagen que permiten una identificación macroscópica del AR, como la tomografía computarizada por emisión monofotónica<sup>12</sup>. Sin embargo, la histopatología es una evaluación realizada *post mortem* y la tomografía computarizada por emisión monofotónica impide realizar una evaluación exacta por su limitada resolución espacial. Las imágenes de perfusión de la CRM durante la inyección intracoronaria selectiva de contraste podrían ser un patrón de referencia apropiado, puesto que permiten delinear con exactitud e *in vivo* el área del miocardio irrigada por una arteria coronaria, sin exposición a radiación<sup>13</sup>; sin embargo, su uso no se ha validado frente a ningún patrón de referencia histológico.

Actualmente se desconoce si diferentes territorios coronarios infartados influyen en la precisión de las imágenes de T<sub>2</sub>W-STIR

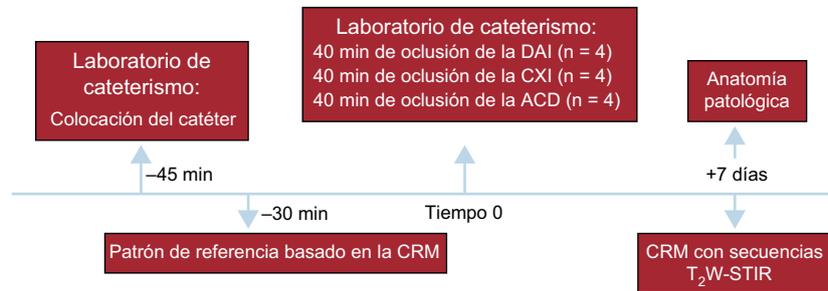
para la evaluación del AR. Recientemente, nuestro grupo ha demostrado que el edema no es estable durante la primera semana siguiente a la reperfusión en un modelo porcino de isquemia/reperfusión<sup>14</sup>. Se observa un patrón bimodal, con un primer pico de edema asociado a la reperfusión que cede a las 24 h y un segundo pico de edema por la reparación/cicatrización del tejido<sup>15</sup>. Este segundo pico de edema aparece de manera progresiva varios días después y alcanza un máximo el día 7. No obstante, continúa por investigarse la influencia del territorio coronario infartado en la cuantificación del AR. Por lo tanto, el objetivo de este estudio es evaluar la utilidad de las imágenes de T<sub>2</sub>W-STIR obtenidas en el día 7, cuando el infarto afecta a diferentes territorios del miocardio.

## MÉTODOS

### Diseño del estudio

Se realizó un modelo de isquemia/reperfusión basado en el empleo de angioplastia para inducir IM experimental en 12 cerdos *Large-White* machos castrados de 3 meses de edad, según los protocolos descritos previamente<sup>16-18</sup>. Se dispuso de un registro continuo de electrocardiografía, monitorización de la presión arterial y pulsioximetría de todos los animales. La anestesia se indujo mediante la inyección intramuscular de quetamina (20 mg/kg), xilazina (2 mg/kg) y midazolam (0,5 mg/kg) y se mantuvo con la administración intravenosa de midazolam (0,2 mg/kg/h). Se utilizó buprenorfina (0,3 mg/kg) para la analgesia. Todos los animales fueron intubados y ventilados mecánicamente con oxígeno (FiO<sub>2</sub>, 28%). La infusión continua de amiodarona (300 mg, 150 mg/h) se mantuvo durante la intervención como profilaxis para las arritmias ventriculares malignas. Los animales fueron anticoagulados con la administración de 300 UI/kg de heparina (con un tiempo de coagulación activado > 250 s en todos los casos).

El diseño del estudio se resume en la figura 1. La intervención percutánea utilizó una vía arterial femoral de 6 Fr y un balón de angioplastia coronaria sobre la guía (Voyager, Abbott) que se colocó en el segmento medio de la arteria descendente anterior izquierda (DAI) (n = 4), en el segmento proximal de la arteria circunfleja izquierda (CXI) (n = 4) o en el segmento proximal de la arteria coronaria derecha (ACD) (n = 4). Al igual que en otros modelos de isquemia/reperfusión previos de nuestro grupo<sup>17,18</sup>, se ocluyó la DAI después de la primera rama diagonal con objeto de reducir la mortalidad secundaria a arritmias o *shock* cardiogénico en comparación con las oclusiones proximales de la DAI, al tiempo que se producían infartos grandes. Después de que una angiografía coronaria confirmara la posición correcta del catéter, los animales



**Figura 1.** Diseño del estudio. ACD: arteria coronaria derecha; CRM: cardiorresonancia magnética; CXI: arteria circunfleja izquierda; DAI: arteria coronaria descendente anterior izquierda; T<sub>2</sub>W-STIR: *T<sub>2</sub>-weighted short tau triple-inversion recovery*.

fueron transportados cuidadosamente a la sala de CRM situada inmediatamente adyacente al laboratorio de cateterismo experimental. Se estableció un patrón de referencia basado en una CRM de perfusión *in vivo*, donde se realizó una inyección intracoronaria selectiva de gadolinio justo a nivel de la oclusión coronaria que se produciría posteriormente, con objeto de delinear el AR (vídeo 1 del suplemento) y a continuación se hinchó el balón para inducir un infarto agudo de miocardio durante 40 min. A los 7 días del IM, se realizó una CRM de seguimiento y luego se sacrificó a todos los animales con objeto de validar el patrón de referencia basado en la CRM utilizando la tinción clásica con azul de Evans. Todos los animales recibieron el cuidado de experimentación establecido en la guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de investigación animal del centro y por el Centro Nacional de Investigación Cardiovascular (CNIC) de España.

### Protocolo de cardiorresonancia magnética

Todos los estudios se llevaron a cabo con un escáner Philips Achieva-TX de 3 T (Philips Healthcare, Medical Systems; Best, Países Bajos) provisto de una antena cardiaca de 32 elementos, utilizando sincronización electrocardiográfica. La anestesia se indujo y se mantuvo según se ha descrito. En la CRM realizada a los 7 días después del IM, se realizaron las siguientes técnicas: secuencias de SSFP para la función (11-13 cortes de eje corto continuos del ventrículo izquierdo [VI]; campo de visión 280 × 280 mm; grosor de corte, 8 mm sin separación; tiempo de eco/tiempo de repetición, 1,4/2,8 ms, ángulo de flip, 45°; 25 fases cardiacas; tamaño de vóxel, 1,8 × 1,8 mm; factor SENSE, 1,5; NEX, 3) y secuencias T<sub>2</sub>W-STIR de sangre negra para el edema (11-13 cortes de eje corto contiguos del VI; campo de visión, 280 × 280; grosor de corte, 8 mm sin separación; TE, 80 ms; tamaño de vóxel, 1,4 × 1,4 mm; longitud de *echo-train*, 16; NEX, 2). En la adquisición se aplicó un algoritmo de corrección de la sensibilidad de la antena para todas las imágenes de la secuencia T<sub>2</sub>W. La secuencia de T<sub>2</sub>W-STIR se adaptó al escáner de 3 T ajustando el tiempo de inversión a 200 ms para corregir el T<sub>1</sub> máximo y la adquisición se realizó cada 2 latidos, con objeto de evitar la saturación de señal debida a un tiempo de repetición muy corto. Se aseguró una excitación homogénea empleando tecnología de excitación multinuclear. De esta forma, los resultados presentados aquí son aplicables a los escáneres de 1,5 T.

Además, se adquirieron secuencias de perfusión durante la inyección intracoronaria de gadolinio como patrón de referencia de AR (campo de visión, 280 × 280 mm; grosor de corte, 8 mm sin separación; ángulo de flip, 15°; TR, 2,8 ms; TE, 1,4 ms; tiempo de saturación, 45 ms; tamaño de vóxel, 2,4 × 2,4) y secuencias de gradiente-eco de inversión-recuperación como las que se utilizan habitualmente para la evaluación de la cicatriz (11-13 cortes de eje corto contiguos; campo de visión, 280 × 280 mm; grosor de corte, 8 mm sin separación; ángulo de flip, 15°; TR, 5,6 ms; TR, 2,8 ms; tamaño de vóxel, 1,6 × 1,6 mm; tiempo de inversión, 500 ms,

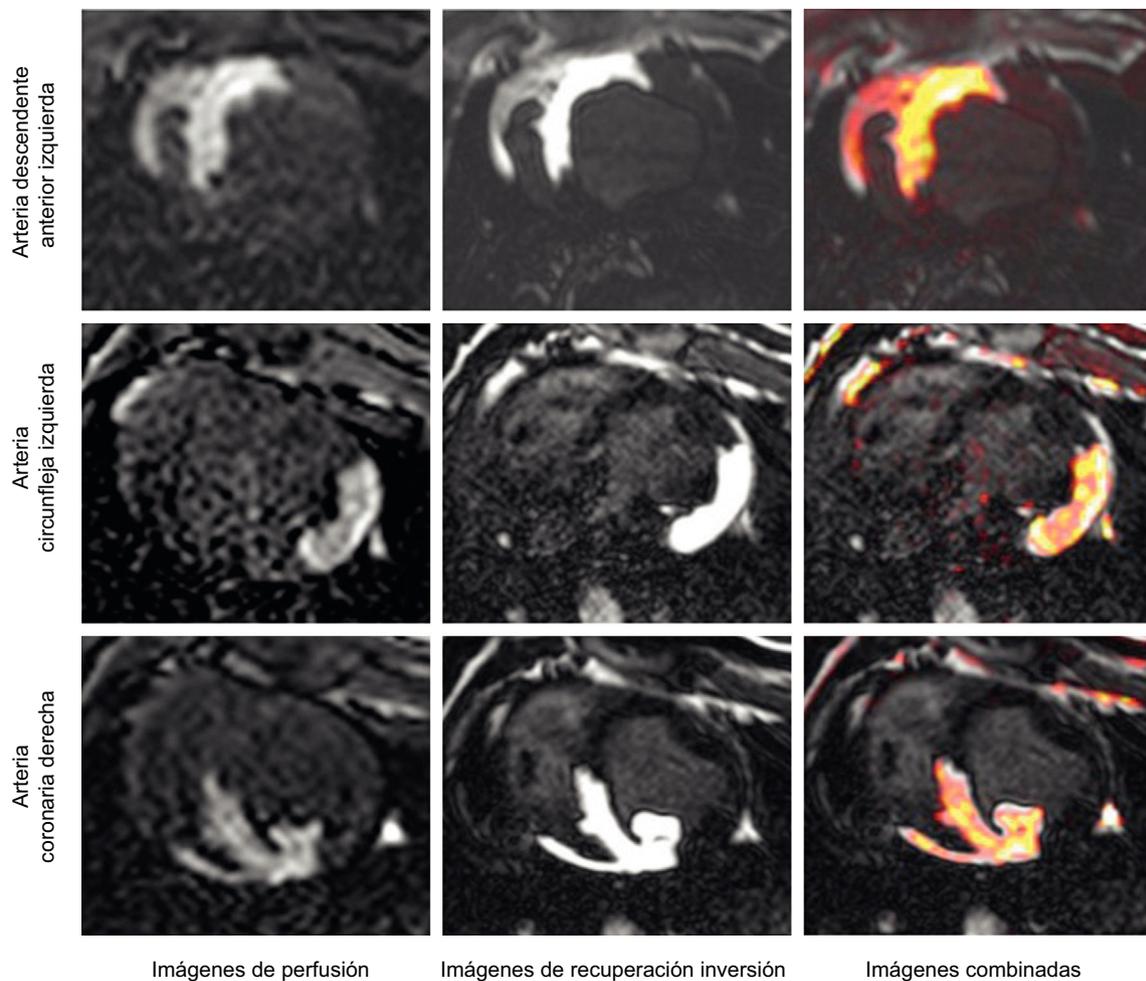
intervalo de adquisición, 2 latidos). La razón para realizar secuencias de inversión recuperación durante la inyección de gadolinio intracoronario, además de las secuencias de perfusión, fue mejorar la visualización de los límites del AR en las imágenes adquiridas para facilitar su trazado. Se llevaron a cabo experimentos preliminares para determinar la mejor concentración de gadolinio intracoronario y las mejores condiciones de volumen/velocidad de infusión. Todos los animales recibieron 0,2 mmol/kg de gadolinio a través del catéter coronario a una velocidad de 2 ml/s para la perfusión intracoronaria de gadolinio y a una velocidad de 0,15 ml/s para las secuencias de inversión recuperación. Todos los cortes del eje corto se emparejaron con las imágenes de cine en el mismo examen y, de manera análoga, las imágenes de seguimiento se obtuvieron con el mismo grosor de corte y la misma posición que en la situación basal, utilizando puntos de referencia anatómicos.

### Análisis de la cardiorresonancia magnética

Las imágenes de CRM se analizaron con un programa informático específico (QMASS 7.5, Medis; Leiden, Países Bajos). Se excluyeron los cortes basales del VI proximales al lugar de oclusión de la arteria coronaria sin AR y los cortes apicales del VI con un flujo lento y/o artefactos de volumen parcial. El trazado del AR en el patrón de referencia basado en la CRM se realizó principalmente en las imágenes de inversión recuperación, debido a la mejor visualización de los contornos. Sin embargo, se tuvo especial cuidado en confirmar la concordancia entre las áreas de hipercaptación en las imágenes de perfusión y las imágenes de inversión recuperación (figura 2). Los contornos epicárdico y endocárdico de cada eje corto del VI se trazaron manualmente, incluyendo los músculos papilares en el interior de la cavidad. El AR se identificó como las áreas de hipercaptación en las imágenes de T<sub>2</sub>W-STIR según metodología previamente descrita<sup>8</sup> y se calculó la extensión del AR respecto al área total del corte del VI (%). Se excluyeron del análisis intensidades de señal elevadas a causa de una supresión insuficiente del flujo lento en el interior de la cavidad. En caso de obstrucción microvascular/hemorragia, el núcleo central de señal hipointensa dentro del AR se incluyó en el análisis de T<sub>2</sub>W-STIR. Además, se dibujaron manualmente regiones de interés de un tamaño de 0,5 mm<sup>2</sup> en las imágenes de T<sub>2</sub>W-STIR con objeto de calcular el promedio de intensidad de señal para todos los valores de píxeles dentro del área de hipercaptación (AR) y el área de señal normal (miocardio distante). A continuación, se calculó el cambio de intensidad de señal entre el AR y el miocardio distante en cada uno de los estudios, de la siguiente forma:  $(\text{intensidad de señal}_{\text{AR}} - \text{intensidad de señal}_{\text{distante}}) / \text{intensidad de señal}_{\text{distante}}$ <sup>9,19</sup>.

### Histopatología

Todos los animales fueron llevados al laboratorio de hemodinámica para la evaluación del AR mediante tinción con azul de Evans después de la CRM realizada a los 7 días. Se



**Figura 2.** Imágenes del patrón de referencia basado en la cardiorensonancia magnética de los territorios miocárdicos de la arteria descendente anterior izquierda, la arteria circunfleja izquierda y la arteria coronaria derecha empleando perfusión intracoronaria de gadolinio y secuencias de inversión recuperación para visualizar el área anatómica en riesgo.

volvió a ocluir la DAI ( $n = 4$ ), la CXI ( $n = 4$ ) o la ACD ( $n = 4$ ) mediante el hinchado del balón de angioplastia al mismo nivel de la oclusión inicial, siguiendo las mismas referencias angiográficas. A continuación, se infundieron 100 ml de colorante azul de Evans (al 5%) en la cavidad del VI a través de un catéter *pigtail* al tiempo que se hinchaba el balón. Con esta técnica, las áreas no isquémicas tienen un aspecto azul, mientras que el AR se mantiene sin tinción<sup>20</sup>. Luego, los animales fueron sacrificados con una inyección letal de pentobarbital sódico tras la administración de heparina, y se les extirpó el corazón. Después de 3 h de congelación, se realizaron cortes de 8 mm del corazón mediante un microtomo rotatorio comercial, y se seleccionaron cortes consecutivos de la parte media ventricular que se correspondieran con las imágenes de interés de la CRM de eje corto de 8 mm. Por último, se obtuvieron fotografías de alta resolución con una cámara digital (Pentax K-m) y se utilizó el programa informático ImageJ v.1.45s (National Institutes of Health; Bethesda, Maryland, Estados Unidos) para la cuantificación del AR. El AR se expresó como porcentaje del área total de corte del VI (%) tras el trazado manual de los contornos.

#### Análisis estadístico

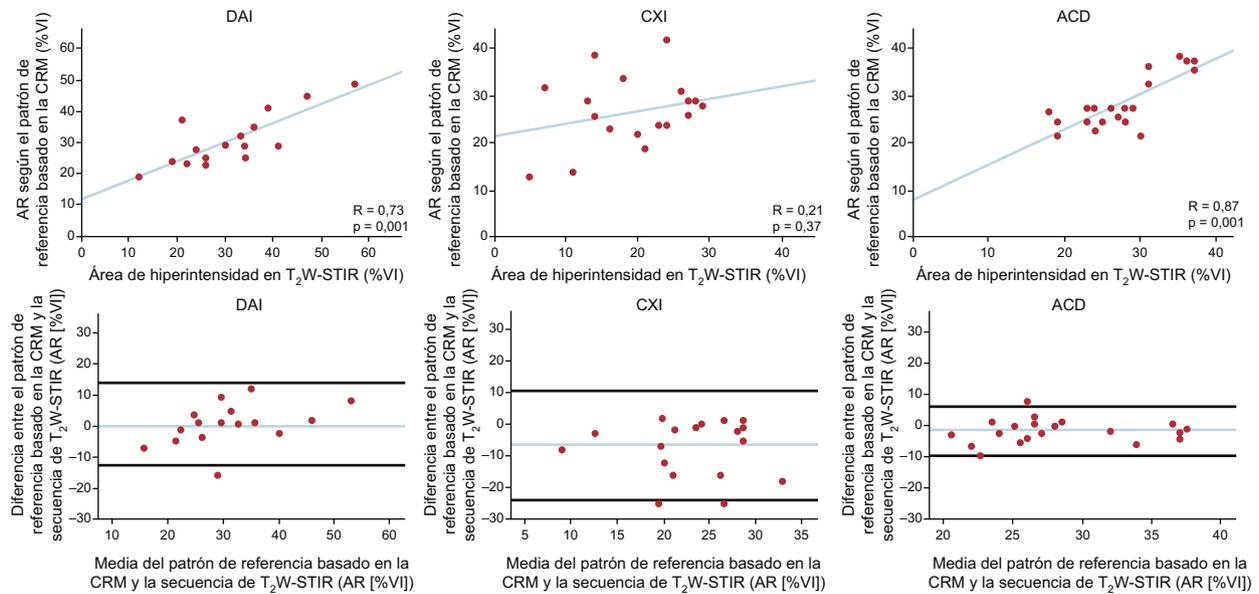
Las variables continuas se expresan en forma de media  $\pm$  desviación estándar. Las correlaciones entre los parámetros de valoración se evaluaron mediante coeficientes de orden de rango de Spearman y se utilizaron gráficos de Bland-Altman para evaluar el

grado de coincidencia. Con objeto de tener en cuenta las medidas repetidas y el agrupamiento (varios cortes por animal), se realizaron análisis con un método de modelo mixto. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el programa informático IBM SPSS Statistics, v. 20.0 (SPSS, Inc.; Chicago, Illinois, Estados Unidos).

#### RESULTADOS

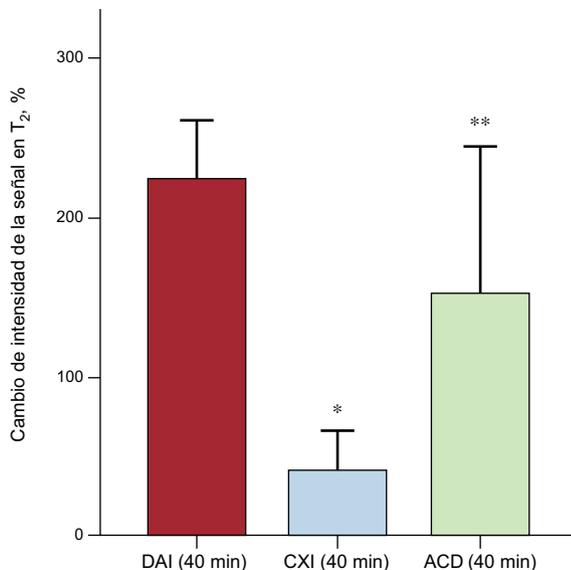
##### Capacidad de las secuencias $T_2$ -weighted short tau triple-inversion recovery para cuantificar con exactitud el área en riesgo en diferentes territorios coronarios

El grado de coincidencia entre el patrón de referencia basado en la CRM y la secuencia  $T_2$ W-STIR en los diferentes territorios se resume en la figura 3. La correlación entre la delineación del AR con el patrón de referencia basado en la CRM y la cuantificación del AR basada en la secuencia  $T_2$ W-STIR para los infartos de la DAI y la ACD fue elevada, con un coeficiente  $r = 0,73$  ( $p = 0,001$ ), un error medio del 0,50% y unos límites de coincidencia del  $-12,68$  y el  $13,68\%$  para los infartos de la DAI, y  $r = 0,87$  ( $p = 0,001$ ), un error medio del  $-1,5\%$  y unos límites de coincidencia del  $-8,0$  y el  $5,8\%$  para los infartos de la ACD. En cambio, la correlación observada en los territorios de la CXI fue mala ( $r = 0,21$ ;  $p = 0,37$ ), con un error medio superior y unos límites de coincidencia más amplios para este territorio. Se obtuvieron resultados similares en la comparación del patrón de referencia histopatológico clásico con las imágenes de  $T_2$ W-STIR



**Figura 3.** Coincidencia entre el patrón de referencia basado en la CRM y las imágenes de  $T_2W$ -STIR para cada uno de los territorios arteriales coronarios en los animales a los que se ha aplicado un periodo de 40 min de isquemia/reperusión. En los paneles superiores se muestra la correlación de Spearman y en los inferiores, los gráficos de Bland-Altman, en los que la línea azul corresponde al error medio y las líneas negras, a los límites de coincidencia. ACD: arteria coronaria derecha; AR: área en riesgo; CRM: cardiorrresonancia magnética; CXI: arteria circunfleja izquierda; DAI: arteria coronaria descendente anterior izquierda;  $T_2W$ -STIR:  $T_2$ -weighted short tau triple-inversion recovery; VI: ventrículo izquierdo. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

(figura del material suplementario). Por lo que respecta a los valores de intensidad, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los infartos de la DAI y la ACD ( $224,5 \pm 36,5\%$  frente a  $153,1 \pm 90,3\%$ ;  $p = 0,003$ ), y las diferencias fueron aún mayores entre los infartos de la DAI y los de la CXI ( $224,5 \pm 36,5\%$  frente a  $41,7 \pm 23,1\%$ ;  $p < 0,001$ ) (figura 4).



**Figura 4.** Valores de intensidad de señal en las secuencias  $T_2W$ -STIR en los animales con isquemia/reperusión en diferentes territorios ventriculares. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de intensidad de señal de los infartos que afectaban a la DAI ( $224,5 \pm 36,5\%$ ) y la ACD ( $153,1 \pm 90,3\%$ ;  $p = 0,003$ ). Las diferencias entre los infartos de la DAI y la CXI fueron aún mayores ( $224,5 \pm 36,5\%$  frente a  $41,7 \pm 23,1\%$ ;  $p < 0,001$ ). Las barras indican la media  $\pm$  desviación estándar. ACD: arteria coronaria derecha; CXI: arteria circunfleja izquierda; DAI: arteria coronaria descendente anterior izquierda;  $T_2W$ -STIR:  $T_2$ -weighted short tau triple-inversion recovery. \* $p < 0,001$ . \*\* $p = 0,003$  para las comparaciones con el grupo de DAI.

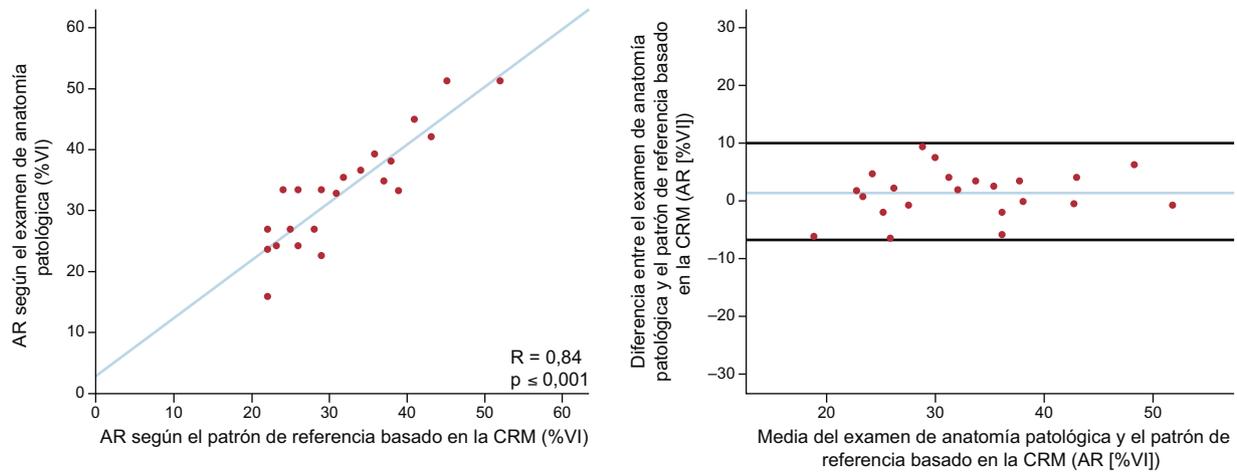
### Coincidencia en la cuantificación del área en riesgo entre el patrón de referencia clásico de histopatología y el basado en la cardiorrresonancia magnética

Hubo una correlación buena y altamente significativa ( $r = 0,84$ ;  $p < 0,001$ ) y buena coincidencia (error medio, 0,91%; límites,  $-7,55$ – $9,37\%$ ) entre la media del AR obtenida según el patrón de referencia basado en la CRM (perfusión intracoronaria de gadolinio) y la evaluada histológicamente con azul de Evans (figura 5). De manera análoga, la extensión, la forma y el contorno del área de hiperintensidad dibujada con los dos patrones de referencia y con las imágenes de  $T_2W$ -STIR mostraron una clara concordancia para cada uno de los territorios arteriales coronarios (figura 6).

### DISCUSIÓN

En los últimos años, ha habido un interés creciente en la posibilidad de medir el AR tras el infarto con objeto de evaluar el miocardio salvado. Varios estudios han puesto de manifiesto que las secuencias de  $T_2W$ -STIR de la CRM permiten delimitar la región edematosa tras el IM, que corresponde a la zona de isquemia; sin embargo, no se ha estudiado la posible influencia del territorio coronario específico en el que se ha producido el infarto. Hemos realizado un estudio detallado de CRM en un modelo de isquemia/reperusión en el cerdo y se observó que las secuencias de  $T_2W$ -STIR de la CRM cuantificaron con exactitud el AR cuando el infarto afectaba a los territorios anterior o inferior del miocardio; sin embargo, esta técnica no cuantifica con exactitud el AR en la pared lateral del VI (correspondiente al infarto de la CXI). Estos resultados tienen implicaciones importantes en el diseño y la interpretación de los ensayos clínicos en los que se utiliza el AR tras el infarto y el miocardio salvado determinado mediante CRM como objetivos primarios.

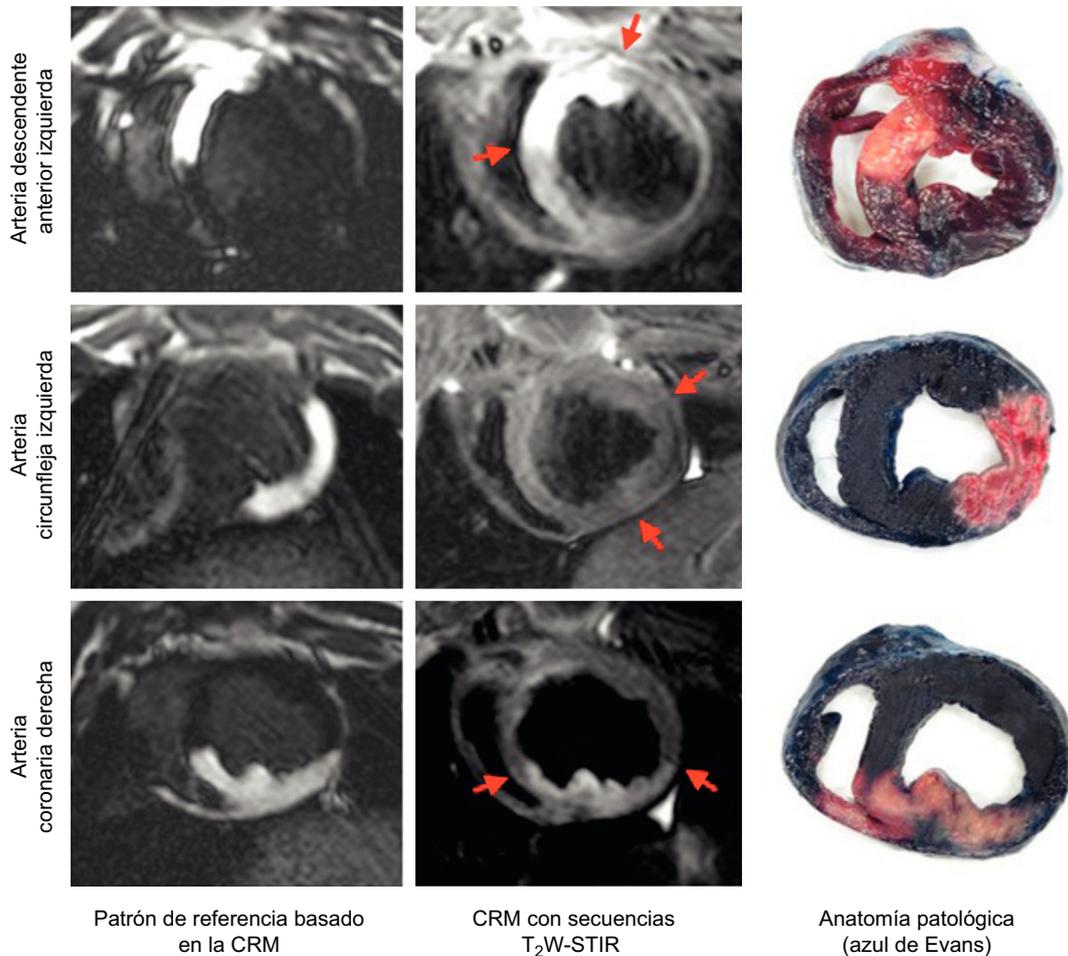
Aunque los estudios clínicos y experimentales previos han respaldado el uso de las secuencias de  $T_2W$ -STIR para delinear el AR<sup>8</sup>, el método de referencia descrito en dichos estudios tiene algunas limitaciones. En este estudio se optó por validar un patrón de referencia *in vivo* (perfusión intracoronaria de



**Figura 5.** Concordancia entre el patrón de referencia basado en la CRM y el patrón histológico clásico (tinción de azul de Evans negativa) en cuanto a la delineación del AR. En el panel izquierdo se muestra el gráfico de dispersión y en el panel derecho, los gráficos de Bland-Altman, en los que la línea azul corresponde al error medio y las líneas negras, a los límites de coincidencia. AR: área en riesgo; CRM: cardi resonancia magnética; VI: ventrículo izquierdo. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

gadolinio) para delinear el área miocárdica real que luego sufriría la isquemia. Otros autores han utilizado este enfoque anteriormente para evaluar el efecto de los nuevos tratamientos en un territorio específico del VI<sup>13</sup> y para cuantificar el AR en el IM de cara anterior sin reperfusión<sup>21</sup>; sin embargo, no se ha publicado una validación adecuada con el patrón de referencia histológico clásico. Nuestro estudio valida esta nueva

metodología para las 3 arterias coronarias principales, y los resultados mostraron una correlación significativa con la histología. La posibilidad de disponer de un patrón de referencia *in vivo* preciso para la delineación del AR tiene un gran valor para los estudios seriados longitudinales, puesto que permite reducir de manera significativa el número de experimentos al eliminar las validaciones histológicas intermedias.



**Figura 6.** Comparación de la extensión del área en riesgo visualizada según el patrón de referencia basado en la CRM, la secuencia T<sub>2</sub>W-STIR el día 7 y la tinción anatomopatológica de cada territorio coronario. CRM: cardi resonancia magnética; T<sub>2</sub>W-STIR: T<sub>2</sub>-weighted short tau triple-inversion recovery.

Las imágenes obtenidas con la secuencia  $T_2W$ -STIR no son homogéneas en todas las paredes del VI. De hecho, las imágenes de las regiones laterales del ventrículo son especialmente difíciles de interpretar. Posibles causas serían la pérdida de intensidad de señal como consecuencia del movimiento cardíaco en la fase final de la diástole o los posibles efectos de susceptibilidad debidos al aire de los pulmones que hacen que la señal de CRM decaiga más rápidamente<sup>22,23</sup>. Aunque este fenómeno está ampliamente reconocido, no se han realizado evaluaciones para determinar si el edema puede cuantificarse con la misma exactitud en diferentes regiones ventriculares. Así pues, hasta donde nosotros sabemos, este es el primer estudio en el que se compara la exactitud de la evaluación del AR mediante  $T_2W$ -CRM en diferentes territorios frente a un método de referencia. El estudio demuestra que las secuencias de  $T_2W$ -STIR permiten cuantificar con exactitud el AR en las paredes anterior e inferoposterior, pero la cuantificación del AR en la pared lateral (como consecuencia de un infarto de la CXI) mostró una mala correlación con el patrón de referencia. Esta mala correlación se acompañó de unos valores de intensidad de señal uniforme y significativamente bajos en comparación con los de otros territorios del miocardio, a pesar del empleo de secuencias de sensibilidad de la antena (CLEAR) y de un sistema de CRM multitransmisión para garantizar una señal homogénea en todo el corazón. La cuantificación de la intensidad de señal es un parámetro clave y novedoso que tener en cuenta, puesto que la baja intensidad de señal del miocardio afectado puede limitar la identificación adecuada de los límites del AR y, por lo tanto, su delineación.

Nuestro grupo ha evaluado recientemente la evolución temporal de la formación del edema<sup>14,15</sup>. Dado que el segundo pico de edema parece alcanzar un máximo alrededor del día 7 después del IM, se optó por realizar los estudios de CRM en ese momento. La extensión del edema en momentos anteriores podría ser menor y dar lugar a una menor correlación con el patrón de referencia. No obstante, todo esto está en el terreno de la especulación, puesto que hasta la fecha no se ha estudiado de manera específica.

### Limitaciones

Se utilizó una secuencia de  $T_2W$ -STIR de sangre negra para delimitar el edema. Recientemente se han propuesto otras secuencias alternativas (secuencias  $T_2W$ -sangre brillante,  $T_2P$ -SSFP, o mapeo  $T_2$  y  $T_1$ ) para obtener imágenes del edema miocárdico, lo que podría mejorar las limitaciones que tiene la secuencia  $T_2W$ -STIR para la cuantificación del AR en la pared lateral. Sin embargo, las imágenes de  $T_2W$ -STIR son actualmente el método más comúnmente utilizado para determinar la presencia y la extensión del edema miocárdico, tanto en el escenario clínico<sup>24</sup> como, aún más importante, en los ensayos clínicos en los que se utiliza como objetivo el miocardio salvado<sup>25–29</sup>. Dado que este estudio se diseñó para explorar la precisión de las imágenes clásicas de  $T_2W$ -STIR en la cuantificación del AR según el territorio afectado por el IM, no se incluyeron secuencias de mapeo  $T_2$  en el protocolo de obtención de imágenes. El flujo coronario colateral en este estudio no se evaluó, y ello podría haber influido en el tamaño del AR. Sin embargo, se sabe que en el modelo porcino del IM agudo de isquemia/reperfusión el flujo colateral es muy pequeño o nulo<sup>30</sup>. Se utilizó un modelo experimental con una muestra pequeña ( $n = 12$ ), por lo que se necesitan estudios de validación en seres humanos para confirmar nuestras observaciones.

### CONCLUSIONES

En un modelo porcino de isquemia/reperfusión y utilizando un nuevo patrón de referencia *in vivo* de CMR, se ha demostrado que la cuantificación del AR con las secuencias  $T_2W$ -STIR en los infartos laterales es escasa en comparación con los infartos anteriores o

inferiores. Estos datos podrían tener repercusiones importantes en el diseño y la interpretación de los ensayos clínicos en los que se utiliza como objetivo el índice de miocardio salvado. Una validación con una muestra de mayor tamaño o en estudios clínicos aportaría mayor valor a nuestros resultados.

### FINANCIACIÓN

Este trabajo fue financiado por subvenciones del Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO) de España, a través del Instituto de Salud Carlos III del Fondo de Investigación Sanitaria y de los programas ERDF/FEDER (PI13/01979 y RETIC# RD12/0042/0054) concedidas a B. Ibáñez, J.M. García-Ruiz y A. García-Álvarez disfrutaron de becas CNIC-cardiojoven. R. Fernández-Jiménez recibió subvenciones sin solapamiento del Ministerio de Economía y Competitividad a través del Instituto de Salud Carlos III (beca Río Hortega), y la Fundación Jesús Serra, la Fundación Interhospitalaria de Investigación Cardiovascular (FIC) y el CNIC (beca FICNIC). El CNIC cuenta con el apoyo del Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO) y la Fundación Pro-CNIC, y es un Centro de Excelencia Severo Ochoa (designación del MINECO SEV-2015-0505). B. Ibáñez ha recibido el premio Princesa de Gerona de ciencia.

### CONFLICTO DE INTERESES

J. Sánchez-González es empleado de Philips Healthcare.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- El miocardio salvado, que se basa en la cuantificación del AR, es un factor determinante de los eventos clínicos en los pacientes con infarto de miocardio y se ha utilizado para evaluar la efectividad de los tratamientos cardioprotectores. Aunque se puede usar diferentes técnicas para evaluar el AR, como la tomografía computarizada por emisión monofotónica o la histología, la resonancia magnética se considera la técnica de elección. Sin embargo, continúa habiendo controversia respecto a la capacidad de las imágenes de resonancia magnética, y en especial las de las secuencias  $T_2W$ -STIR, para cuantificar con precisión el AR, diferente según cuál sea el territorio del miocardio afectado. Actualmente las secuencias  $T_2W$ -STIR se utilizan para cuantificar el miocardio salvado, incluidos los infartos de cualquier localización.

### ¿QUÉ APORTA ESTE ESTUDIO?

- Por primera vez, en este estudio se pone de manifiesto el poco valor que tienen las secuencias  $T_2W$ -STIR para cuantificar el AR en los infartos de pared lateral. Esto tiene consecuencias importantes en el diseño de los ensayos clínicos en los que se evalúan tratamientos cardioprotectores. Este estudio indica que las secuencias  $T_2W$ -STIR cuantifican con exactitud el AR cuando el territorio afectado es el área ventricular anterior o inferior.
- En este estudio, se propone y se valida un nuevo patrón de referencia *in vivo* mediante las imágenes de resonancia magnética para la evaluación del AR. Este nuevo patrón tiene un valor añadido respecto al método histológico clásico puesto que se basa en la misma modalidad de diagnóstico por la imagen.

## MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.recesp.2016.07.005.

## BIBLIOGRAFÍA

- Feiring AJ, Johnson MR, Kioschos JM, Kirchner PT, Marcus ML, White CW. The importance of the determination of the myocardial area at risk in the evaluation of the outcome of acute myocardial infarction in patients. *Circulation*. 1987;75:980–987.
- Califf RM, Phillips HR, Hindman MC, et al. Prognostic value of a coronary artery jeopardy score. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5:1055–1063.
- Eitel I, Desch S, Fuernau G, et al. Prognostic significance and determinants of myocardial salvage assessed by cardiovascular magnetic resonance in acute reperfused myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2470–2479.
- Klocke FJ. Cardiac magnetic resonance measurements of area at risk and infarct size in ischemic syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2489–2490.
- Ubachs JF, Engblom H, Erlinge D, et al. Cardiovascular magnetic resonance of the myocardium at risk in acute reperfused myocardial infarction: comparison of T<sub>2</sub>-weighted imaging versus the circumferential endocardial extent of late gadolinium enhancement with transmural projection. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12:18.
- Friedrich MG, Kim HW, Kim RJ. T<sub>2</sub>-weighted imaging to assess postinfarct myocardium at risk. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:1014–1021.
- 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. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:569–576.
- Aletras AH, Tilak GS, Natanzon A, et al. Retrospective determination of the area at risk for reperfused acute myocardial infarction with T<sub>2</sub>-weighted cardiac magnetic resonance imaging: histopathological and displacement encoding with stimulated echoes (DENSE) functional validations. *Circulation*. 2006;113:1865–1870.
- García-Dorado D, Oliveras J, Gili J, et al. Analysis of myocardial oedema by magnetic resonance imaging early after coronary artery occlusion with or without reperfusion. *Cardiovasc Res*. 1993;27:1462–1469.
- Abdel-Aty H, Cocker M, Meek C, Tyberg JV, Friedrich MG. Edema as a very early marker for acute myocardial ischemia: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1194–1201.
- Friedrich MG, Abdel-Aty H, Taylor A, Schulz-Menger J, Messroghli D, Dietz R. The salvaged area at risk in reperfused acute myocardial infarction as visualized by cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1581–1587.
- Sinusas AJ, Trautman KA, Bergin JD, et al. Quantification of area at risk during coronary occlusion and degree of myocardial salvage after reperfusion with technetium-99m methoxyisobutyl isonitrile. *Circulation*. 1990;82:1424–1437.
- Carlsson M, Saeed M. Intracoronary injection of contrast media maps the territory of the coronary artery: an MRI technique for assessing the effects of locally delivered angiogenic therapies. *Acad Radiol*. 2008;15:1354–1359.
- Fernandez-Jimenez R, Sanchez-Gonzalez J, Aguero J, et al. Myocardial edema after ischemia/reperfusion is not stable and follows a bimodal pattern: imaging and histological tissue characterization. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:315–323.
- Fernandez-Jimenez R, Garcia-Prieto J, Sanchez-Gonzalez J, et al. Pathophysiology Underlying the Bimodal Edema Phenomenon After Myocardial Ischemia/Reperfusion. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:816–828.
- Fernandez-Jimenez R, Silva J, Martinez-Martinez S, et al. Impact of left ventricular hypertrophy on troponin release during acute myocardial infarction: new insights from a comprehensive translational study. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001218.
- García-Ruiz JM, Fernandez-Jimenez R, Garcia-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, García-Ruiz JM, Sanz-Rosa D, et al.  $\beta_3$  adrenergic receptor selective stimulation during ischemia/reperfusion improves cardiac function in translational models through inhibition of mPTP opening in cardiomyocytes. *Basic Res Cardiol*. 2014;109:422.
- Simonetti OP, Finn JP, White RD, Laub G, Henry DA. Black blood" T<sub>2</sub>-weighted inversion-recovery MR imaging of the heart. *Radiology*. 1996;199:49–57.
- Mewton N, Rapacchi S, Auguel L, et al. Determination of the myocardial area at risk with pre- versus post-reperfusion imaging techniques in the pig model. *Basic Res Cardiol*. 2011;106:1247–1257.
- Tilak GS, Hsu LY, Hoyt Jr RF, Arai AE, Aletras AH. In vivo T<sub>2</sub>-weighted magnetic resonance imaging can accurately determine the ischemic area at risk for 2-day-old nonreperfused myocardial infarction. *Invest Radiol*. 2008;43:7–15.
- Giri S, Chung YC, Merchant A, et al. T<sub>2</sub> quantification for improved detection of myocardial edema. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009;11:56.
- Kellman P, Aletras AH, Mancini C, McVeigh ER, Arai AE. T<sub>2</sub>-prepared SSFP improves diagnostic confidence in edema imaging in acute myocardial infarction compared to turbo spin echo. *Magn Reson Med*. 2007;57:891–897.
- Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1475–1487.
- Lonborg J, Vejstrup N, Kelbaek H, et al. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33:1491–1499.
- Thuny F, Lairez O, Roubille F, et al. Post-Conditioning Reduces Infarct Size and Edema in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2175–2181.
- Ibanez B, Fuster V, Macaya C, et al. Study design for the "effect of METOpolrol 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;164:473–480e5.
- Pizarro G, Fernandez-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.
- Francone M, Bucciarelli-Ducci C, Carbone I, et al. Impact of primary coronary angioplasty delay on myocardial salvage, infarct size, and microvascular damage in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: insight from cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2145–2153.
- White FC, Carroll SM, Magnet A, Bloor CM. Coronary collateral development in swine after coronary artery occlusion. *Circ Res*. 1992;71:1490–1500.