

Universidad de Salamanca



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

TESIS DOCTORAL

**“EVOLVING IN CARDIAC MAGNETIC RESONANCE IMAGING:
CLINICAL AND RESEARCH APPLICATIONS OF TISULAR
CARACHTERIZATION IN MYOCARDIAL INFARCTION AND
CARDIOTOXICITY”**

**"EVOLUCIÓN DE LA IMAGEN POR RESONANCIA
MAGNÉTICA CARDIACA: APLICACIONES CLÍNICAS Y DE
INVESTIGACIÓN DE LA CARACTERIZACIÓN TISULAR EN EL
INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO Y LA CARDIOTOXICIDAD"**

Autor: Elena Díaz Peláez

Directores: Pedro Luis Sánchez Fernández

Borja Ibáñez Cabeza

Salamanca, octubre de 2022

Universidad de Salamanca



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

TESIS DOCTORAL

**“EVOLVING IN CARDIAC MAGNETIC RESONANCE IMAGING:
CLINICAL AND RESEARCH APPLICATIONS OF TISULAR
CARACHTERIZATION IN MYOCARDIAL INFARCTION AND
CARDIOTOXICITY”**

**"EVOLUCIÓN DE LA IMAGEN POR RESONANCIA
MAGNÉTICA CARDIACA: APLICACIONES CLÍNICAS Y DE
INVESTIGACIÓN DE LA CARACTERIZACIÓN TISULAR EN EL
INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO Y LA CARDIOTOXICIDAD"**

Autor: Elena Díaz Peláez

Directores: Pedro Luis Sánchez Fernández

Borja Ibáñez Cabeza

Salamanca, octubre de 2022

Prefacio

Estimado Coordinador del Programa de Doctorado:

Elena Díaz Peláez, con DNI: 53549407W, alumna del programa de Doctorado “Biociencia: Biología y Clínica del Cáncer y Medicina Traslacional (R.D. 99/2011)”, matriculada en el plan de estudios: D001 - BIOCENCIAS: BIOLOGÍA Y CLÍNICA DEL CÁNCER Y MEDICINA. TRASLACIONAL (R.D. 99/2011),

Solicita:

Que se tenga en consideración la información aportada en este documento con el objetivo de poder presentar la tesis con título "EVOLUCIÓN DE LA IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA: APLICACIONES CLÍNICAS Y DE INVESTIGACIÓN EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO Y LA CARDIOTOXICIDAD" / “EVOLVING IN CARDIAC MAGNETIC RESONANCE IMAGING: CLINICAL AND RESEARCH APPLICATIONS IN MYOCARDIAL INFARCTION AND CARDIOTOXICITY” mediante el formato de compendio de artículos/publicaciones. La información aportada se corresponde con lo establecido en el Procedimiento para la presentación de la tesis doctoral en la Universidad de Salamanca en el Formato de Compendio de Artículos/Publicaciones:

A continuación, se detallan los documentos adjuntos en esta solicitud:

- Autorización de los directores para la presentación de la tesis mediante el formato de compendio de artículos/publicaciones.
- Página inicial especificando que la tesis corresponde a un compendio de trabajos previamente publicados, detallando para cada uno de ellos: referencia de la revista, editorial, DOI, factor de impacto y métricas y filiación de cada uno de los coautores.
- Tema objeto de estudio: Introducción y estado del arte.
- Apartado en castellano que refleja la coherencia y relación directa entre

los artículos/publicaciones presentados.

- Copia de las publicaciones originales que conforman la Tesis Doctoral.
- Para cada uno de los 3 artículos presentados, un resumen en castellano en el cual se especifican: los objetivos de la investigación, la metodología utilizada, los resultados alcanzados, y las conclusiones finales. Se ha añadido además un apartado de discusión en castellano.
- Resumen de la contribución de la autora en cada uno de los artículos que componen esta tesis.

Autorización de los directores

Don Pedro Luis Sánchez Fernández, Profesor Titular de Medicina de la Universidad de Salamanca, y Don Borja Ibañez Cabeza, Profesor Titular de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid

CERTIFICAN

Que Doña Elena Díaz Peláez, Licenciada en Medicina por la Universidad de Oviedo, ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado "Evolving in Cardiac Magnetic Resonance Imaging: Clinical and Research Applications of Tisular Carachterization in Myocardial Infarction and Cardiotoxicity / Evolución de la Imagen por Resonancia Magnética Cardíaca: Aplicaciones Clínicas y de Investigación de la Caracterización Tisular en el Infarto Agudo de Miocardio y la Cardiotoxicidad" que presenta como Tesis Doctoral para alcanzar el grado de Doctora por la Universidad de Salamanca.

Y para que conste, firmamos la presente en Salamanca y Madrid a 28 de octubre de 2022.

Pedro L Sanchez Borja Ibanez

Prof. D. Pedro Luis Sánchez

Prof. D. Borja Ibáñez Cabeza

Signature: *Pedro L Sánchez*
Pedro L Sánchez (Oct 28, 2022 12:44 GMT+2)
Email: pedroluissanchezfernandez@gmail.com

Signature: *Borja Ibanez*
Borja Ibanez (Oct 28, 2022 12:49 GMT+2)
Email: bibanez@cnic.es

Artículos

El trabajo recogido en esta tesis doctoral se presenta en forma de compendio de publicaciones e incluye tres artículos previamente publicados en revistas científicas con evaluación por pares y alto prestigio en el campo de la investigación cardiovascular. A continuación, se detalla el título de los artículos, autores y filiación, referencia e índices de calidad de la revista y DOI.

1. Título: Dynamic Edematous Response of the Human Heart to Myocardial Infarction: Implications for Assessing Myocardial Area at Risk and Salvage.



Autores: Rodrigo Fernández-Jiménez ¹, Manuel Barreiro-Pérez ¹, Ana Martín-García ¹, Javier Sánchez-González ¹, Jaume Agüero ¹, Carlos Galán-Arriola ¹, Jaime García-Prieto ¹, **Elena Díaz-Peláez** ¹, Pedro Vara ¹, Irene Martínez ¹, Ivan Zamarro ¹, Beatriz Garde ¹, Javier Sanz ¹, Valentin Fuster ¹, Pedro L Sánchez ², Borja Ibanez ²

Filiación: ¹ Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Madrid, Spain (R.F.-J., J.A., C.G.-A., J.G.-P., J.S., V.F., B.I.); CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, Spain (R.F.-J., M.B.-P., A.M.-G., J.A., C.G.-A., J.G.-P., B.G., P.L.S., B.I.); The Zena and Michael A. Wiener CVI, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York (R.F.-J., J.S., V.F.); Hospital Universitario de Salamanca, Spain (M.B.-P., A.M.-G., E.D.-P., P.V., I.M., I.Z., B.G., P.L.S.); Philips Healthcare, Madrid, Spain (J.S.-G.); Cardiology Department, Hospital Universitari i Politecnic La Fe, Valencia, Spain (J.A.); and IIS-Fundación Jiménez Díaz Hospital, Madrid, Spain (B.I.).

² Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Madrid, Spain (R.F.-J., J.A., C.G.-A., J.G.-P., J.S., V.F., B.I.); CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, Spain (R.F.-J., M.B.-P., A.M.-G., J.A., C.G.-A., J.G.-P.,



B.G., P.L.S., B.I.); The Zena and Michael A. Wiener CVI, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York (R.F.-J., J.S., V.F.); Hospital Universitario de Salamanca, Spain (M.B.-P., A.M.-G., E.D.-P., P.V., I.M., I.Z., B.G., P.L.S.); Philips Healthcare, Madrid, Spain (J.S.-G.); Cardiology Department, Hospital Universitario i Politecnic La Fe, Valencia, Spain (J.A.); and IIS-Fundación Jiménez Díaz Hospital, Madrid, Spain (B.I.). bibanez@cnic.es pedrolsanchez@secardiologia.es.

Circulation. 2017;136(14):1288-1300

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025582.

ISSN: 00097322, 15244539

Índices de calidad JCR:

	Actual	Año Publicación
Factor impacto	39,922	18,881
Journal Citation Indicator (JCI)	6,31	5,80
Posición revista según factor de impacto		
<i>Cardiac & Cardiovascular systems</i>	2/143	2/128
<i>Peripheral Vascular Disease</i>	1/67	1/65
Posición revista según JCI		
<i>Cardiac & Cardiovascular systems</i>	2/208	1/189
<i>Peripheral Vascular Disease</i>	1/91	1/82

Número de citas recibidas (Web of Science): 78

Número de citas recibidas (Google Scholar): 107

Altmetric: 58

2. Título: Myocardial Function and Structure Improvement With Sacubitril/Valsartan in Cancer Therapy-Induced Cardiomyopathy



Autores: Ana Martín-García ¹, Elena Díaz-Peláez ², Agustín C Martín-García ², Javier Sánchez-González ³, Borja Ibáñez ⁴, Pedro L Sánchez ⁵

Afiliación: ¹Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Universidad de Salamanca, Salamanca, Spain; ²Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Universidad de Salamanca, Salamanca, Spain; ³CIBERCV, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. Electronic address: anamartin.amg@gmail.com.

²Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Universidad de Salamanca, Salamanca, Spain.

³Philips Healthcare, Madrid, Spain.

⁴CIBERCV, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; Laboratorio Traslacional para la Imagen y Terapia Cardiovascular, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, Spain; Servicio de Cardiología, Fundación Jiménez Díaz Hospital, Madrid, Spain.

⁵Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Universidad de Salamanca, Salamanca, Spain; CIBERCV, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2020;73(3):268-269

DOI: 10.1016/j.rec.2019.07.006

ISSN: 0300-8932

Índices de calidad JCR:

	Actual	Año Publicación
Factor impacto	7,050	4,753
Journal Citation Indicator (JCI)	1,42	0,83
Posición revista según factor de impacto		



<i>Cardiac & Cardiovascular systems</i>	33/143	45/142
Posición revista según JCI		
<i>Cardiac & Cardiovascular systems</i>	29/208	59/196

Número de citas recibidas (Web of Science): 10

Número de citas recibidas (Google Scholar): 11

3. **Título: T2 Mapping Identifies Early Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Elderly Patients With Cancer.**



Autores: Ana Martin-Garcia¹, **Elena Diaz-Pelaez¹**, Lucia Lopez-Corral¹, Clara Sanchez-Pablo¹, Guillermo Macias de Plasencia¹, Carlos Galan-Arriola², Javier Sanchez-Gonzalez², Juan Jesus Cruz⁴, Borja Ibanez², Pedro L Sanchez¹

Afiliación: ¹Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Universidad de Salamanca, Salamanca, Spain; CIBERCV, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

²CIBERCV, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; Laboratorio Traslacional para la Imagen y Terapia Cardiovascular, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, Spain; Servicio de Cardiología, Fundación Jiménez Díaz Hospital, Madrid, Spain.

³Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL.

⁴Servicio de Oncología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Universidad de Salamanca, Salamanca, Spain.

JACC Cardiovasc Imaging. 2020;S1936-878X(20)30158-3.

DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.01.017

ISSN: 1936878X, 18767591

Índices de calidad JCR:

	Actual	Año Publicación
Factor impacto	16,051	14,805
Journal Citation Indicator (JCI)	3,26	3,41
Posición revista según factor de impacto		
<i>Cardiac & Cardiovascular systems</i>	9/143	8/142
	2/136	1/133



<i>Radiology, Nuclear Medicine & Medicine Imaging</i>		
Posición revista según JCI		
<i>Cardiac & Cardiovascular systems</i>	8/208	6/196
<i>Radiology, Nuclear Medicine & Medicine Imaging</i>	2/200	1/186

Número de citas recibidas (Web of Science): 6

Número de citas recibidas (Google Scholar): 7

Agradecimientos

A mis padres, que me dieron la vida y me dedicaron la suya, y con su ejemplo y sacrificio me enseñaron el valor de la honradez, del esfuerzo y del trabajo.

A mis hermanos, por todo lo que me han enseñado, y a mis sobrinos, por el tiempo que les he robado.

A Pedro Luis, por su constante apoyo y confianza. Por su orientación en la elaboración de este trabajo y la gran oportunidad de ser parte del mismo, por contagiarnos diariamente de optimismo y embarcarnos en nuevos retos.

A Borja Ibáñez, por darme la oportunidad de participar en este proyecto, por su disponibilidad, su apoyo y orientación en la elaboración de esta tesis, y por ser un referente para todos los cardiólogos jóvenes.

A Fran, por su amistad incondicional, sus consejos, y su apoyo personal y profesional en éste y en el resto de proyectos que le han precedido.

A Manu, sin cuyo trabajo no habría sido posible la consecución de este proyecto. Por haberme inculcado el interés por la investigación y por su apoyo e inestimable ayuda en mis primeros pasos en el mundo de la cardiología y más adelante de la imagen cardiaca.

A mis compañeros del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Salamanca, por su profesionalidad y compañerismo, y por su contribución en el reclutamiento y atención a los pacientes participantes en este estudio. En especial, a mi compañera Ana Martín, por su apoyo y colaboración que hacen más fácil el día a día y por tantas cosas compartidas y aprendidas.

A los investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) involucrados en este proyecto, por su trabajo y su contribución diaria al conocimiento.

A mis compañeros del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), con quienes tuve el placer de compartir mis inicios en la cardiología y con los que tanto he

aprendido. Y a mis amigos del Hospital Civil Fray Antonio Alcalde de Guadalajara, México, que me enseñaron una forma diferente de ejercer la medicina y despertaron las ganas de continuar en este camino.

A mis pacientes, por todo lo que me han enseñado y por haber depositado en mí su confianza.

A Amando Prendes (D.E.P.) quien, quizá sin saberlo, sigue estando detrás de todo nuevo propósito y, sobre todo, detrás de la superación de cada una de las dificultades que surgen en el camino, como un acicate, una fuente inagotable de motivación, un ejemplo perpetuo de superación y entrega. Amando, desde un campo algo alejado al de la ciencia, fue el más claro exponente de las 4 “tes” que habitualmente menciona el Dr. Fuster: “*time to reflex, talent to discover, transmit positive and tutoring the young*”. Muy especialmente esto último, inculcando a centenares de jóvenes una actitud ejemplar y apasionada ante la vida, a través de sus muchos consejos resumidos en el himno que tantas veces entonó: “Nuestro lema ha sido siempre la constancia, la lucha diaria por mejorar”.

“Nuestro lema ha sido siempre la constancia, la lucha diaria por mejorar”

(P. Prendes)

A mi padre (D.E.P.)

*“No morirá la dulce voz
de quien dio siempre lo que tuvo, lo mejor.
Tantos desvelos, tanta dicha, tanto amor,
nadie podrá nunca olvidar”*

(P. Prendes)

ÍNDICE GENERAL

Índice de figuras

Glosario de términos

Resumen

Capítulo 1. Introducción y Estado del Arte.....	1
1.1 La cardiopatía isquémica.....	3
1.1.1 Daño por reperfusión.....	4
1.1.2 Estrategias terapéuticas en la prevención del daño por isquemia y por isquemia-reperfusión.....	5
1.2 Cardiotoxicidad.....	6
1.2.1 Disfunción sistólica e insuficiencia cardiaca.....	8
1.2.2. Cardiotoxicidad por antraciclina:.....	10
1.3 Resonancia magnética cardiaca:.....	11
1.3.1 Análisis morfológico y funcional con RMC:.....	17
1.3.2 Caracterización tisular con RM cardiaca:.....	17
1.3.3 Seguridad de la RM:.....	27
1.3.4 Resonancia magnética cardiaca en la cardiopatía isquémica aguda:.....	29
1.3.5 Resonancia magnética cardiaca en el estudio de la cardiotoxicidad.....	42
Capítulo 2. Coherencia y relación directa entre los artículos presentados.....	49
Capítulo 3. Publicaciones originales que conforman la tesis doctoral.....	53
Capítulo 4. Resumen y discusión de los artículos publicados.....	75
ARTÍCULO I.....	77
4.1 Resumen.....	77
4.2 Discusión.....	79
4.2.1 Primera demostración del patrón bimodal del edema miocárdico posinfarto en humanos: prueba de concepto.....	79
4.2.2 Fisiopatología de la curva de edema bimodal tras un proceso de isquemia-reperfusión. ..	80
4.2.3 Controversia sobre la descripción del edema bimodal posinfarto en humanos.....	84
4.2.4 Implicaciones del fenómeno del edema bimodal para la cuantificación del miocardio en riesgo y miocardio salvado.....	88

4.2.5 La hemorragia intramiocárdica como posible factor modificador del edema bimodal posinfarto	90
4.2.6. Relevancia de la curva de edema bimodal sobre futuros estudios de terapias cardioprotectoras	91
4.2.7 Limitaciones	91
ARTÍCULO II:	94
4.3 Resumen.....	94
4.4 Discusión.....	95
ARTÍCULO III:.....	101
4.5 Resumen.....	101
4.6 Discusión:.....	104
4.6.1 Implicaciones clínicas y pronósticas:.....	107
Capítulo 5109_Conclusiones.....	109
Chapter 6113_Conclusions.....	113
Bibliografía.....	117
Anexos	144

ÍNDICE DE FIGURAS

- FIGURA 1.** Erosión de placa aterosclerótica con oclusión trombótica de la arteria descendente anterior.
- FIGURA 2.** Fenómeno de frente de onda en la isquemia aguda.
- FIGURA 3.** Principales grupos de fármacos antitumorales y su potencial efecto cardiotoxico.
- FIGURA 4.** Movimiento de precesión de los átomos de hidrógeno.
- FIGURA 5.** Curvas de relajación T1, T2 y T2*.
- FIGURA 6.** Comportamiento de los tiempos T1, T2 y T2* y el VEC en distintas patologías.
- FIGURA 7.** Variación temporal de la intensidad de señal tras la administración de contraste de gadolinio.
- FIGURA 8.** Realce tardío en el diagnóstico diferencial de las miocardiopatías.
- FIGURA 9** Evolución del mapa T2, secuencias T2-GraSE sobre eje corto en plano medio en un paciente con IAM anterior.
- FIGURA 10.** Secuencias cine del ventrículo izquierdo sobre eje corto y ejes largos de 4, 2 y 3 cámaras.
- FIGURA 11.** Secuencias de mapas T1 nativo y T2.
- FIGURA 12.** Imágenes de realce tardío en un paciente con IAM anterior.
- FIGURA 13.** Secuencia T2-STIR adquirida sobre sobre eje corto a nivel basal (A), medio (B) y apical (C).
- FIGURA 14.** Representación esquemática del área de infarto, miocardio salvado y área en riesgo.

FIGURA 15. Imágenes de realce tardío con gadolinio adquiridas sobre eje corto a nivel basal, medio y apical de VI, con áreas extensas de hipointensidad dentro del área de necrosis correspondientes con OMV en un paciente con IAM por oclusión de la arteria descendente anterior.

FIGURA 16. Complicaciones posinfarto de miocardio.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

2D	2 dimensiones o bidimensional
3D	3 dimensiones o tridimensional
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AMI	<i>Acute myocardial infarction</i>
CAUSA	Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
CNIC	Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FWHM	<i>Full-Width-Half-Maximum</i> ; anchura total a la mitad de la máxima
HIM	Hemorragia intramiocárdica
HTA	Hipertensión arterial
HF	<i>Heart failure</i>
IAM	Infarto agudo de miocardio
IAMCEST	Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
IC	Insuficiencia cardiaca
LVEF	<i>Left ventricular ejection fraction</i>
MeR	Miocardio en riesgo
NT-proBNP	Fracción N-terminal del propéptido natriurético
OMV	Obstrucción microvascular
PCI	<i>Percutaneous coronary intervention</i>
PET	Tomografía por emisión de positrones
RM	Resonancia magnética
RMC	Resonancia magnética cardiaca
ROI	<i>Region of interest</i> (región de interés)
SCACEST	Síndrome coronario aguda con elevación del segmento ST
SPECT	Tomografía computarizada por emisión de fotón simple
SSFP	<i>Steady state free precession</i>
STEMI	<i>ST segment elevation myocardial infarction</i>
STIR	<i>Short Tau inversion recovery</i>
TCMD	Tomografía computarizada multidetector
TIMI	<i>The thrombolysis in myocardial infarction trial</i>
VEC	Volumen extracelular
VI	Ventrículo izquierdo

Resumen

Antecedentes: La cardiopatía isquémica y las enfermedades neoplásicas son las dos primeras causas de fallecimiento en el mundo. El síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST) o infarto agudo de miocardio (IAM) es una de las principales manifestaciones clínicas de la cardiopatía isquémica. La resonancia magnética cardíaca (RMC) se ha convertido en una técnica de referencia en investigación y práctica clínica, capaz de aportar información anatómica y funcional. La detección y cuantificación del edema miocárdico, como vía de lesión común en la fase aguda posinfarto y en el desarrollo de cardiotoxicidad secundaria a fármacos antitumorales, tiene importantes implicaciones diagnósticas y pronósticas, y es imprescindible para la cuantificación del miocardio salvado, parámetro de gran relevancia pronóstica y criterio de evaluación primario o secundario de multitud de ensayos clínicos que evalúan distintas intervenciones cardioprotectoras. En el IAM, el paradigma establecido asume que el edema miocárdico aparece dentro de los primeros minutos u horas tras la reperfusión y permanece estable en el territorio en riesgo por un período de al menos dos semanas. Los recientes datos publicados sobre un modelo animal parecen contradecir esta teoría. En cuanto a la cardiotoxicidad, las nuevas secuencias paramétricas de mapeo T2 con RMC parecen identificar de forma precoz y confiable el futuro desarrollo de cardiotoxicidad en modelos animales.

Objetivos: Determinar la dinámica de la curva de edema posinfarto mediante RMC en cuatro puntos temporales durante la primera semana tras infarto (primeras horas posreperfusión, 1º, 4º y 7º días). Determinar el valor añadido de la RMC en la evaluación de la función sistólica en pacientes con cardiotoxicidad y su potencial recuperación tras tratamiento con sacubitril/valsartán. Trasladar al humano los datos preclínicos observados sobre la presencia de edema con RMC en un modelo animal, tanto en el caso de la fase precoz posinfarto como en la detección precoz de cardiotoxicidad.

Material y métodos: Para el estudio con RMC en cardiopatía isquémica aguda se diseñó un estudio prospectivo en el que se incluyeron 16 pacientes con SCACEST

anterior, con obstrucción de la arteria descendente anterior tratados con angioplastia primaria (ACTP) y 16 sujetos control ajustados por sexo y edad. Se realizaron estudios de RMC seriados en los pacientes con SCACEST a las 3 horas posreperusión, 24 horas, 4,7 y 40 días respectivamente, y un estudio basal en los controles. Se valoró en cada uno de los estudios la presencia de edema miocárdico en secuencias T2-STIR y se cuantificaron los tiempos de relajación T2 mediante secuencias de mapeo T2. Por otro lado, para el estudio de la cardiotoxicidad mediante RMC se utilizaron dos poblaciones distintas en los dos artículos incluidos. Para el estudio de la función ventricular y su modificación tras tratamiento cardioprotector se realizó una inclusión consecutiva de 10 pacientes a los que se les realizó una RMC basal y un segundo estudio a los 3 meses de tratamiento. En el artículo que describe el estudio del valor T2 como predictor de cardiotoxicidad, se seleccionó una cohorte final de 28 pacientes del estudio CARTIER (*Cardiotoxicity in the Elderly*; NCT03981588), a los que se realizó una RMC basal y antes del 3º y 5º ciclos de quimioterapia, y posteriormente a los 3, 6, 9 y 12 meses tras la finalización del tratamiento. Todos los estudios incluyeron un protocolo para estudio de morfología y función ventricular y secuencias de mapeo T2.

Resultados: El tiempo de relajación T2 en el miocardio isquémico en humanos disminuye significativamente desde la reperusión hasta 24 horas después, y se incrementa posteriormente hasta el día 4 tras la reperusión, en que alcanza una fase de meseta que disminuye progresivamente desde el día 7 posreperusión. En consecuencia, la extensión del edema estimada sobre secuencias T2-STIR y de la que se deriva la estimación del área de miocardio en riesgo varió en función del momento en que se realizó el estudio de RMC. Por otro lado, en el estudio de la cardiotoxicidad mediante RMC, se observó una reducción significativa en el volumen ventricular y el valor del péptido natriurético (NT-proBNP), con una mejoría significativa de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), independientemente de la dosis de sacubitril/valsartán administrada. En el estudio relativo al mapeo T2 durante el tratamiento con antraciclinas, se observó cardiotoxicidad en 8 pacientes (28,6%). El valor basal de T2 no fue diferente entre los pacientes con cardiotoxicidad (mediana 56 ms, rango intercuartílico 53-61 ms) y los que no la desarrollaron (mediana 56 ms, rango intercuartílico 53-62 ms; $p = 0,939$). De forma análoga a lo previamente descrito en el modelo animal, en pacientes con cardiotoxicidad el valor de T2 se prolongó respecto al valor inicial después de 2 ciclos de

quimioterapia (mediana 61 ms, rango intercuartílico 59 - 65 ms; $p = 0,089$) y 4 ciclos respectivamente (mediana 63 ms, rango intercuartílico 59-74 ms; $p = 0,027$). Por el contrario, en el grupo de pacientes sin cardiotoxicidad, el valor basal de T2 permaneció sin cambios durante la quimioterapia, y disminuyó a los 12 meses en todos los pacientes hasta medidas similares a las reportadas en voluntarios sanos ($p = 0,921$). El T2 después de 2 ciclos de quimioterapia fue un buen predictor del desarrollo de cardiotoxicidad, con un área bajo la curva de 0,86 (intervalo de confianza del 95%: 0,70 a 1,00; $p = 0,012$).

Conclusión: Las nuevas secuencias de mapeo paramétrico T2 permiten la identificación del edema miocárdico, que tiene un papel principal en la cardiopatía isquémica aguda y la cardiotoxicidad. El edema miocárdico en la primera semana posinfarto sigue un patrón dinámico bimodal, y su extensión varía por tanto en función del momento en que sea adquirido el estudio de RMC. Su cuantificación afecta directamente a la estimación del miocardio en riesgo mediante RMC y sugiere que es necesaria una estandarización de los protocolos de adquisición de los estudios de imagen que pretendan delimitar el miocardio en riesgo y miocardio salvado. De acuerdo con los datos publicados, una ventana de tiempo entre los días 4 y 7 tras la reperfusión parece razonable. El tratamiento con sacubitril/valsartán se muestra eficaz en la recuperación de parámetros de función sistólica y recuperación funcional en pacientes con insuficiencia cardíaca por cardiotoxicidad. El edema miocárdico observado con secuencias de mapeo T2 con RMC es un marcador precoz del desarrollo de cardiotoxicidad. La detección de estos cambios en una etapa reversible de daño miocárdico demuestra el potencial clínico de este marcador de RMC para el tratamiento individualizado de pacientes con cardiotoxicidad.

Summary

Background: Ischemic heart disease and tumoral diseases are the leading causes of death in the world. ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) or acute myocardial infarction (AMI) is one of the main clinical manifestations of ischemic heart disease. Cardiac magnetic resonance imaging (CMR) has become a reference technique in research and clinical practice, capable of providing anatomical and functional information. The detection and quantification of myocardial edema, as a common pathway of injury in the acute post-infarction phase and in cardiotoxicity secondary to antitumor drugs, has important diagnostic and prognostic implications, and is essential for the quantification of the area at risk and saved myocardium, primary or secondary end points of a multitude of clinical trials evaluating different cardioprotective interventions in ischemic disease. Regarding AMI, the established paradigm assumes that myocardial edema appears within the first minutes or hours after reperfusion and remains stable in the territory at risk for a period of at least two weeks. Recent published data on an animal model seems to contradict this theory. On the other hand, the new T2 mapping parametric sequences seem to be very useful also in cardiotoxicity, allowing an early and reliably identification of cardiotoxicity data in animal models.

Objectives: To determine the dynamics of the post-infarction edema curve by CMR at four time points during the first week after AMI (first hours post-perfusion, 1st, 4th, and 7th days). To determine the added value of CMR in the evaluation of systolic function in patients with cardiotoxicity and its potential recovery with treatment with sacubitril/valsartan. To transfer the preclinical data observed about the presence of myocardial edema identified by RMC in an animal model to humans, for the early detection of cardiotoxicity.

Material and methods: For the study with CMR in acute ischemic heart disease, a prospective study was designed, which included 16 patients with anterior STEMI due

to the obstruction of the anterior descending coronary artery treated with primary percutaneous intervention (PCI) and 16 control subjects adjusted for sex and age. Serial CMR studies were performed in patients with STEMI at 3 hours post-perfusion, 24 hours, 4, 7 and 40 days respectively, and a baseline study in controls. The presence of myocardial edema in T2-STIR sequences was assessed in each of the studies, and T2 relaxation times were quantified using T2 mapping sequences. For CMR cardiotoxicity study, two different populations were used in the two articles included. For the study of ventricular function and its modification after cardioprotective treatment, a consecutive inclusion of 10 patients was performed, who underwent a baseline CMR and a second study 3 months after treatment with sacubitril/valsartan; regarding the study of the T2 value as a predictor of cardiotoxicity, a final cohort of 28 patients was selected from the CARTIER study (Cardiotoxicity in the Elderly; NCT03981588), who underwent a baseline CMR, another before the 3rd and 5th chemotherapy cycles, and later at 3, 6, 9 and 12 months after the end of treatment. All studies included a protocol for the study of morphology and ventricular function and T2 mapping sequences.

Results: T2 relaxation time in the ischemic myocardium in humans decreases significantly from reperfusion up to 24 hours later, and subsequently increases until day 4 after reperfusion, when it reaches a plateau that progressively decreases from day 7 post-reperfusion. Consequently, the extent of edema estimated on T2-STIR sequences and from which the estimate of the area at risk is derived varied depending on when the CMR study was performed. On the other hand, in the study of cardiotoxicity by CMR, a significant reduction in ventricular volumes and the value of the natriuretic peptide (NT-proBNP) was observed after treatment with sacubitril/valsartan, with a significant improvement in the left ventricular ejection fraction (LVEF), regardless of the dose of drugs administered. T2 value had also important value when obtained during anthracycline treatment. Cardiotoxicity was observed in 8 patients (28.6%). Baseline T2 value was not different between patients with cardiotoxicity (median 56 ms, IQR 53 to 61 ms) and those who did not develop it (median 56 ms, IQR 53 to 62 ms; $p = 0.939$). Similar to that described in the animal model, in patients with cardiotoxicity, T2 value

was prolonged with respect to the initial value after 2 cycles of chemotherapy (median 61 ms, IQR 59 to 65 ms; $p = 0.089$) and 4 cycles (median 63 ms, IQR 59 to 74 ms; $p = 0.027$). In contrast, in the group of patients without cardiotoxicity, baseline T2 value remained unchanged during chemotherapy, and decreased at 12 months in all patients to measures similar to those reported in healthy volunteers ($p=0.921$). T2 after 2 cycles of chemotherapy was a good predictor of the development of cardiotoxicity, with an area under the curve of 0.86 (95% confidence interval: 0.70 to 1.00; $p = 0.012$).

Conclusion: CMR and new T2 parametric mapping sequences allow the identification of myocardial edema, which plays a major role in the acute ischemic heart disease and cardiotoxicity. Myocardial edema in the first week post-infarction follows a dynamic bimodal pattern, and its extension therefore varies depending on when the CMR study is acquired. Its quantification directly affects the estimation of the area at risk and suggests that a standardization of the protocols for the acquisition of CMR studies which aim to delimit the myocardium at risk and saved myocardium is necessary. Based on published data, a time window between days 4 and 7 after reperfusion seems reasonable. Treatment with sacubitril/valsartan seems to be effective in recovering parameters of systolic function and functional recovery in patients with heart failure due to cardiotoxicity. The edema identified by RMC mapping sequences is an early marker of cardiotoxicity in patients receiving anthracyclines. Detection of these changes at a reversible stage of myocardial damage demonstrates the clinical potential of this CMR marker for the individualized treatment of patients with cardiotoxicity.

Fuentes de financiación

Esta tesis doctoral se ha desarrollado en el marco de investigación del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV; grupos CB16/11/00374 y CB16/11/00358) y el Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL).

- El estudio titulado **“DYNAMIC EDEMATOUS RESPONSE OF THE HUMAN HEART TO MYOCARDIAL INFARCTION: IMPLICATIONS FOR ASSESSING MYOCARDIAL AREA AT RISK AND SALVAGE”**, fue parcialmente financiado por una beca competitiva de la Sociedad Española de Cardiología (Proyectos de Investigación Traslacional en Cardiología de la Sociedad Española de Cardiología 2015, para el proyecto Caracterización tisular miocárdica con resonancia magnética en pacientes tras infarto agudo de miocardio con elevación de ST sometidos a angioplastia Coronaria primaria - SURF-CNIC).

Este estudio forma parte de un acuerdo de investigación entre el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) y *Philips Healthcare*, y es parte de un programa de investigación bilateral entre el Servicio de Cardiología del Centro Asistencial Universitario de Salamanca y el CNIC. El CNIC cuenta con el respaldo del MEIC y la Fundación Pro CNIC, y es un Centro de Excelencia Severo Ochoa (premio MEIC SEV-2015-0505).

- El estudio titulado **“Myocardial Function and Structure Improvement With Sacubitril/Valsartan in Cancer Therapy-Induced Cardiomyopathy”** recibió apoyo de la Red Cardiovascular Española (CIBERCV) y fue financiado por un Proyecto de Excelencia Integrado en la subvención IIS (PIE14/00066) del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, Gobierno de España; y con fondos europeos FEDER.

- El estudio titulado **“T2 MAPPING IDENTIFIES EARLY ANTHRACYCLINE-INDUCED CARDIOTOXICITY IN ELDERLY PATIENTS WITH CANCER”** fue financiado por el Instituto de Salud Carlos III, el Ministerio de

Ciencia, Innovación y Universidades, y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional de la Unión Europea (PIE14/00066 y PI14/00695), así como por la Red de Investigación Cardiovascular CIBERCV.

Capítulo 1

Introducción y Estado del Arte

1.1 La cardiopatía isquémica.

La cardiopatía isquémica es la primera causa de mortalidad en todo el mundo (1). Incluso durante el pasado año 2020, en la pandemia por SARS-CoV2, la enfermedad cardiovascular ha continuado siendo la principal causa de muerte y ha supuesto prácticamente el doble de fallecimientos que los reportados por enfermedad COVID-19 (2). El infarto agudo de miocardio es una de las principales manifestaciones de la cardiopatía isquémica (3). A pesar de haber logrado, gracias a las estrategias terapéuticas actuales, un descenso en la mortalidad del síndrome coronario agudo, la morbilidad secundaria a la cardiopatía isquémica no ha disminuido (4).

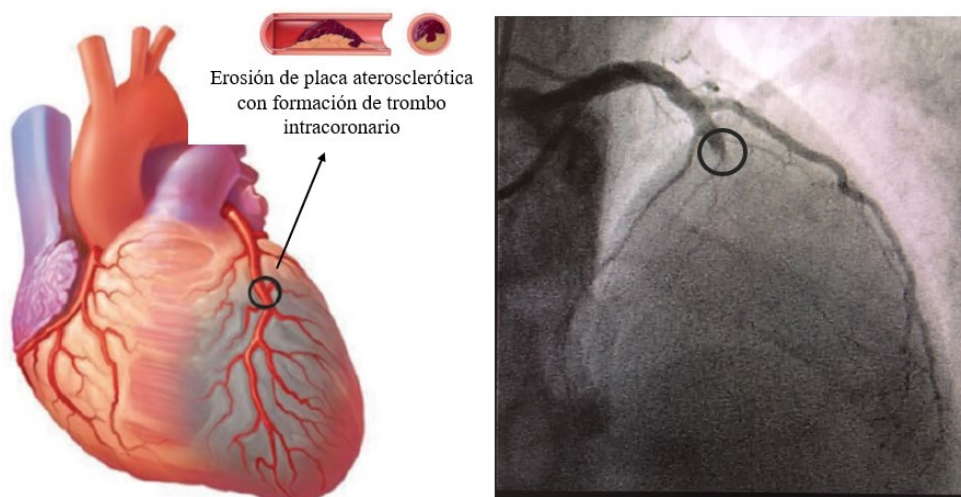


FIGURA 1. Erosión de placa aterosclerótica con oclusión trombótica de la arteria descendente anterior. Adaptado de Thygesen K. *et al.* (3).

Reimer K.A. *et al.* enfatizaron ya en base a sus resultados la necesidad de una revascularización precoz, puesto que la cantidad de miocardio potencialmente salvable disminuye progresivamente a medida que se prolonga el periodo de isquemia y, por tanto, el tiempo sería la variable más importante involucrada en la prevención de la muerte celular en el miocardio isquémico (5,6).

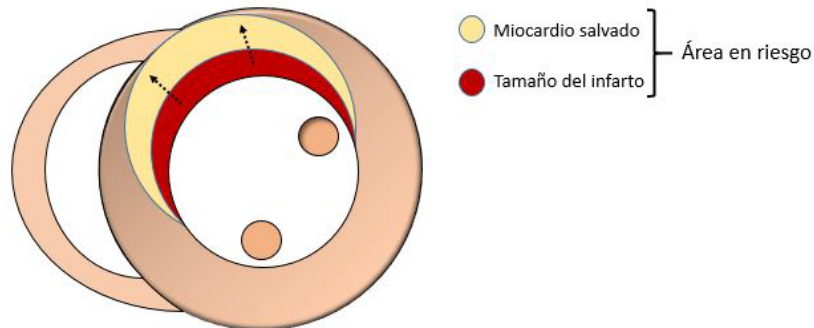


FIGURA 2. Fenómeno de frente de onda en la isquemia aguda; las flechas representan de forma esquemática la progresión de la isquemia desde el endocardio al epicárdico.

1.1.1 Daño por reperusión

Hoy sabemos que el proceso de reperusión coronaria puede causar *per se* y, paradójicamente, daño miocárdico y muerte celular (7). El concepto del daño por reperusión fue descrito por primera vez en 1960 por Jennings *et al.* (8). En su artículo, describieron el análisis histológico del miocardio isquémico de un modelo canino una vez reperfundido. En base a sus hallazgos clasificaron las lesiones por reperusión en cuatro tipos, dependiendo de la alteración causada en el tejido miocárdico: el aturdimiento miocárdico, el fenómeno de *no-reflow*, las arritmias por reperusión y la lesión por reperusión letal (8,9). Dado que la muerte celular no es provocada por tanto únicamente por la isquemia miocárdica, sino que el propio proceso de reperusión conlleva lesión celular, hablamos a menudo del daño por isquemia-reperusión.

Teniendo en cuenta estos conceptos, la principal dirección de los estudios actuales en cardiopatía isquémica va encaminada al desarrollo de estrategias de cardioprotección, tanto del propio daño isquémico como del daño por reperusión (10).

1.1.2 Estrategias terapéuticas en la prevención del daño por isquemia y por isquemia-reperusión

A la descripción del frente de onda en la muerte celular isquémica del miocardio realizada por Reimer *et al.* (11), se sumaron en las décadas de los 70 y 80 otros 3 estudios, cuyos hallazgos han sido determinantes en la historia de la reperusión miocárdica y el tratamiento del IAM (12):

- Maroko *et al.* (13) y Ginks *et al.* (14) describieron en sendos trabajos la reducción del tamaño del infarto mediante reperusión. Demostraron por primera vez la existencia de miocardio salvado por reperusión a las 3 horas tras la oclusión coronaria.
- El grupo de Chazov *et al.* (15) publicó la primera experiencia con la administración de trombolíticos intracoronarios, concretamente estreptoquinasa. Estos hallazgos fueron confirmados más tarde y estudiados en una muestra mayor de pacientes por Rentrop *et al.* (16)
- Posteriormente, a principios de los 80, DeWood *et al.* (17) publicaron la demostración inequívoca de que la trombosis coronaria está presente en la mayoría de los casos de SCACEST, basándose en los hallazgos angiográficos estudiados en pacientes con IAM.

Estos trabajos supusieron un antes y un después en el tratamiento y pronóstico del IAM. En la actualidad, basándose aún en parte en los conceptos descritos por estos autores, intentan desarrollarse distintas estrategias terapéuticas que supongan igualmente un cambio significativo en el tratamiento del SCACEST, encaminado a limitar sus consecuencias y mejorar el pronóstico. Numerosos estudios experimentales han demostrado que algunas intervenciones durante la reperusión miocárdica pueden reducir el tamaño del infarto de miocardio hasta en un 50%, lo que sugiere indirectamente que la lesión por reperusión letal podría determinar hasta la mitad del tamaño final del infarto. Sin embargo, los intentos de traslación de algunos de estos hallazgos experimentales a la práctica clínica han fracasado reiteradamente (18,19).

La limitación para la demostración en un escenario clínico de los beneficios observados por algunas terapias está ligada a las diferencias inevitables que existen entre los distintos modelos animales y el ser humano. Además de las diferencias anatómicas y fisiopatológicas entre los distintos animales, en cuanto a variables como el mayor o menor grado de circulación colateral que confiere distinta resistencia a la isquemia, intervienen además múltiples variables cuya presencia en la práctica clínica no podemos evitar ni controlar como ocurre habitualmente en los estudios experimentales. Es el caso de la presencia de distintos factores de riesgo cardiovascular, comorbilidades, tratamientos farmacológicos, o incluso la hora del día a la que se produce el infarto, que parece tener influencia en la tolerancia del miocardio a la isquemia (20,21). La presencia de enfermedad coronaria de larga evolución o la historia previa de angina, pueden contribuir al desarrollo de circulación colateral o preconditionamiento isquémico (22–24). Todos estos factores, además de la posible reperusión espontánea en algunos episodios isquémicos y el distinto grado de oclusión coronaria que puede provocar la ruptura de una placa aterosclerótica en un paciente, en contraposición a la oclusión coronaria provocada y controlada en modelos animales, contribuyen al tamaño final del infarto y determinan diferencias potencialmente significativas entre el modelo preclínico y el humano (25).

A pesar de estas limitaciones, la mayor parte de nuestro conocimiento sobre el infarto de miocardio se deriva de estudios en animales jóvenes anestesiados y sanos sometidos a oclusión coronaria y reperusión. El futuro va encaminado al desarrollo de ensayos de fase III que evalúen los resultados clínicos de terapias dirigidas a minimizar la lesión por reperusión letal.

1.2 Cardiotoxicidad

Las neoplasias suponen la segunda causa de fallecimiento en nuestro medio (26). No obstante, la cifra de supervivientes de cáncer continúa creciendo, debido a los importantes avances en programas y técnicas de detección precoz y tratamiento. En Estados Unidos se estima que existen casi 17 millones de pacientes con antecedentes de cáncer vivos, y se espera que este número supere los 22 millones en el año 2030 (27).

Una gran parte de los supervivientes de cáncer sufrirá a lo largo de su vida las secuelas tanto de su proceso neoplásico como del tratamiento recibido. Las enfermedades cardiovasculares y las segundas neoplasias son la principal causa de muerte en los supervivientes de cáncer. Los tratamientos oncológicos y hematológicos triplican según algunos estudios el riesgo de eventos cardiovasculares a medio y largo plazo (28–30).

La creciente prevalencia del problema ha llevado a la recomendación por parte de las sociedades científicas internacionales del desarrollo e implementación de protocolos de prevención, diagnóstico precoz, tratamiento y seguimiento de la cardiotoxicidad relacionada con los tratamientos antineoplásicos, a través de la creación de unidades o equipos de cardio-onco-hematología, integrados de forma multidisciplinar por especialistas de estas áreas. El fin último de estas iniciativas es evitar la suspensión precoz por cardiotoxicidad del tratamiento con antitumorales eficaces en pacientes que puedan beneficiarse de ellos y disminuir la aparición de potenciales complicaciones (31,32).

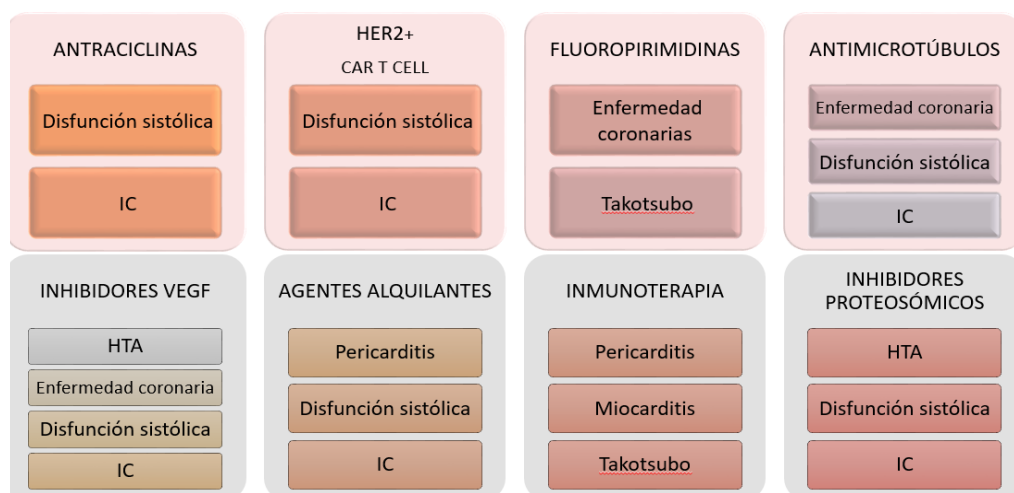


FIGURA 3. Principales grupos de fármacos antitumorales y su potencial efecto cardiotoxico. CART-cell: receptor quimérico de antígenos de las células T; HER2: proteínas HER2, protooncogén; IC: insuficiencia cardiaca; HTA: hipertensión arterial; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

1.2.1 Disfunción sistólica e insuficiencia cardiaca.

La disfunción sistólica y el desarrollo de insuficiencia cardiaca (IC) constituyen una de las complicaciones cardiovasculares más frecuentes de los tratamientos antineoplásicos y su aparición condiciona un aumento de morbilidad y mortalidad (33).

La disfunción cardiaca secundaria a la exposición a fármacos antitumorales fue descrita por primera vez en 1967, tras la incorporación de las antraciclinas al tratamiento oncológico (34). En un principio, la valoración funcional cardiaca se realizaba mediante escintigrafía y la única estrategia posible para evitar la aparición de IC era la limitación de las dosis del fármaco (35). Posteriormente, en la década de los 70, la biopsia miocárdica se convirtió en la técnica de referencia para el diagnóstico de cardiotoxicidad por antraciclinas, y no es hasta finales de los 70 y década de los 80 cuando las técnicas de imagen empiezan a ocupar un papel principal en el diagnóstico de cardiotoxicidad de forma no invasiva (36,37). Posteriormente, y de la mano del desarrollo de la ecocardiografía, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) se ha convertido en el principal parámetro para la monitorización de los cambios en la función sistólica ventricular durante el tratamiento y en el seguimiento posterior del paciente (37,38).

Algunos fármacos pueden provocar la aparición de IC precozmente tras su administración, incluso de forma transitoria, mientras que otros, entre ellos las antraciclinas, pueden provocar un remodelado ventricular progresivo, a modo de miocardiopatía dilatada, con disfunción sistólica y eventual aparición de síntomas de IC de forma tardía, años después del tratamiento (32,39). Se ha descrito un riesgo aumentado de desarrollo de IC a largo plazo en supervivientes de cáncer, que en el caso de pacientes que han sufrido un cáncer pediátrico alcanza hasta 15 veces el riesgo de la población general (40). También en pacientes mayores con factores de riesgo cardiovascular se ha descrito un aumento del riesgo de IC a corto plazo, con una incidencia de hasta el 17% a los 5 años en pacientes con antecedente de linfoma no Hodgkin (41).

En caso de desarrollo de IC, se recomienda su tratamiento siguiendo las guías de práctica clínica internacional, de forma análoga a la población general, con tratamiento precoz con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y bloqueantes beta, así como antagonistas del receptor de mineralcorticoides, para evitar en la medida de lo posible la progresión del remodelado ventricular y el deterioro de capacidad funcional (32,42). Las últimas guías de práctica clínica introducen además en el tratamiento la combinación de un antagonista del receptor de la angiotensina II (ARA II) (valsartán) y un inhibidor de neprilisina (sacubitril). Destacan que esta combinación farmacológica se ha mostrado superior a un IECA en la reducción del riesgo de muerte y hospitalización por IC, y sientan inicialmente su indicación en población general, IB en este caso, en pacientes ambulatorios con IC con fracción de eyección reducida que permanezcan sintomáticos a pesar de tratamiento médico óptimo (42).

Se han intentado identificar marcadores de daño miocárdico precoz que ayuden a guiar el inicio de tratamiento cardioprotector o el eventual ajuste del tratamiento antineoplásico si fuera necesario. Entre estos marcadores se ha identificado la elevación de troponinas durante el tratamiento como un indicador útil que se asocia con un aumento del riesgo de disfunción sistólica ventricular por cardiotoxicidad. El tratamiento cardioprotector ha mostrado además disminuir los niveles de este biomarcador (43–46). Otro de los biomarcadores que se han incorporado a la práctica clínica en los últimos años es la porción amino terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP). En este caso, aunque se observa a menudo un incremento de sus valores durante el tratamiento con antitumorales, parece que su valor predictivo es inferior al de las troponinas y no existe evidencia científica actual que respalde de forma consistente su utilidad como biomarcador predictor del desarrollo de cardiotoxicidad (45).

Además de la elevación de troponinas, se han tratado de identificar biomarcadores por técnicas de imagen cardíaca, concretamente técnicas de deformación miocárdica con ecocardiografía. La disminución del *strain* longitudinal global con un valor de corte del 15%, aún en presencia de valores de FEVI dentro de la normalidad, parece identificar pacientes con daño miocárdico subclínico y mayor riesgo de progresión a IC (31,47).

1.2.2. Cardiotoxicidad por antraciclinas:

Las antraciclinas son antitumorales potencialmente cardiotoxicos de amplia utilización en el tratamiento de tumores sólidos y neoplasias hematológicas. Desde el inicio de su utilización se observó su capacidad de lesionar el tejido miocárdico y provocar disfunción ventricular, en forma de miocardiopatía dilatada e IC secundaria (48,49). Algunos estudios han reportado hasta un 57% de daño miocárdico subclínico a los 6,4 años de tratamiento en niños expuestos, aunque la aparición de síntomas se observa en una proporción menor (50). La mortalidad cardiovascular es hasta 8 veces mayor en este grupo de supervivientes en comparación con población general no expuesta (50). Dado el beneficio de su uso en el tratamiento y curación de algunas neoplasias malignas, el objetivo de la comunidad científica es, por un lado, lograr sintetizar agentes antitumorales con similar eficacia, pero sin los efectos adversos potenciales de las actuales antraciclinas, y, por otro lado, desarrollar herramientas diagnósticas y terapéuticas que permitan la detección precoz de estos efectos adversos y su tratamiento efectivo. Las antraciclinas más utilizadas actualmente son la doxorubicina, daunorubicina, epirubicina e idarrubicina, que comparten una estructura química similar, con ciertas diferencias en su farmacocinética y actividad antitumoral (51). Son capaces de provocar su efecto cardiotoxico sobre el miocardio por distintos mecanismos, la mayoría de los cuáles son diferentes a aquellos por los que desarrollan su acción antitumoral, e interfieren con la replicación celular. La cardiotoxicidad por antraciclinas puede ser aguda, temprana o tardía (32). La toxicidad aguda se presenta principalmente en forma de arritmias transitorias supraventriculares. Se estima que el 1% de los pacientes desarrollan disfunción sistólica y cambios electrocardiográficos inmediatamente tras la infusión del fármaco, ambos generalmente reversibles. No obstante, la disfunción sistólica puede reflejar una lesión miocárdica que evoluciona hacia una cardiotoxicidad temprana o tardía. Los efectos tempranos ocurren dentro del primer año de tratamiento, mientras que los efectos tardíos aparecen varios años después, con una mediana estimada de 7 años tras el tratamiento (52,53). La mayoría de los datos disponibles al respecto se basan en registros y estudios de supervivientes tras un proceso tumoral en edad pediátrica, con un tiempo de supervivencia más o menos prolongado tras el tratamiento (53–57). En

pacientes de mayor edad, algunos estudios sugieren una tasa de desarrollo de IC de hasta el 10% para pacientes de 65 años (58).

Actualmente, no disponemos de herramientas diagnósticas que nos permitan predecir si la disfunción sistólica observada será reversible o, por el contrario, seguirá evolucionando de forma progresiva. La mayoría de los pacientes permanecen inicialmente asintomáticos y los primeros síntomas comienzan años después, en ocasiones en el contexto de otros factores precipitantes. Si el efecto cardiotóxico y la disfunción sistólica ocasionada es detectada de forma precoz y tratada de forma adecuada, es posible lograr una recuperación funcional completa. Por el contrario, si el diagnóstico se retrasa, el tratamiento suele ser insuficiente para evitar la progresión de la IC y el deterioro progresivo de clase funcional (32,59).

1.3 Resonancia magnética cardiaca:

La resonancia magnética cardiaca (RMC) es una técnica de imagen no invasiva, que permite la obtención de imágenes de calidad diagnóstica sin el empleo de radiación ionizante ni isótopos radiactivos, y que ha demostrado su utilidad, tanto en el campo de la investigación como en la práctica clínica, en el estudio de la patología cardiovascular (60). Se considera actualmente el estándar de oro en la valoración morfológica y funcional del corazón, así como en el estudio de la perfusión y viabilidad del miocardio (61). Gracias a la administración de contraste de gadolinio y al desarrollo de nuevas secuencias, permite además realizar una caracterización histológica del tejido miocárdico de forma no invasiva, superando en este aspecto al resto de técnicas de diagnóstico por la imagen y contribuyendo de este modo al diagnóstico diferencial entre distintas cardiopatías (62).

Aunque su uso en la práctica clínica se ha extendido en los últimos años, su principal limitación en nuestro entorno continúa siendo su escasa disponibilidad. Su introducción en la práctica clínica en España data de los años noventa con los primeros estudios publicados sobre el empleo de esta técnica en nuestro país en pacientes con cardiopatía (63,64). Durante la última década, su uso se ha extendido en nuestro medio y,

según los últimos datos disponibles del registro RECALCAR 2020 elaborado por la Sociedad Española de Cardiología, se realizan unos 699 estudios de RMC por millón de habitantes, con tendencia a un aumento notable, si bien con una amplia variabilidad entre centros y comunidades (65).

Conscientes de la utilidad y necesidad de disponibilidad de esta técnica de imagen para mejorar la calidad asistencial de nuestros pacientes, el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA) fue pionero en la instalación y gestión de un equipo de resonancia magnética dentro de un Servicio de Cardiología del Sistema Nacional de Salud en España. Desde su instalación y puesta en marcha en julio de 2014 hasta mayo de 2017 en que fueron publicados los primeros datos sobre su uso y gestión, se habían realizado un total de 3.422 estudios de RMC en 2.747 pacientes (66). Desde entonces y hasta la presentación de este trabajo, el rendimiento del equipo se ha optimizado, y a fecha agosto de 2022 se han superado ya los 12.000 estudios realizados. La disponibilidad de esta técnica en nuestro servicio con uso exclusivo y dedicado a estudios cardiológicos ha permitido no sólo mejorar el proceso asistencial, sino también la puesta en marcha de proyectos de investigación como los expuestos en este trabajo.

De los 3.422 estudios revisados en la citada publicación de 2017 (66), el 77,6% se realizaron dentro del ámbito asistencial. De ellos, el 12,2% correspondía a casos de IAM y estudio de viabilidad, de los cuáles, el 18,4% eran casos de cardiopatía isquémica aguda; el 9,9% fueron estudios para evaluación de la función sistólica biventricular y el 2,5% para estudio etiológico de la insuficiencia cardiaca, grupos estos últimos en los que se incluyen los estudios de cardiotoxicidad por fármacos antineoplásicos. Por otro lado, se realizaron 766 estudios en el ámbito de protocolos de investigación. Las principales líneas de investigación se centraron en el estudio de la cardiotoxicidad (484 estudios de RMC, 63.2%) y el estudio del IAM con RMC (170 estudios, 22.2%), parte de cuyos resultados se exponen en los artículos presentados en esta tesis.

La RMC es el estándar de referencia para la cuantificación de los volúmenes, la fracción de eyección como principal parámetro de función sistólica y la masa ventricular.

Debe considerarse por tanto la técnica de elección en ensayos clínicos que requieran la medición precisa y reproducible de estos parámetros. La capacidad de la RMC para la cuantificación de los volúmenes ventriculares y la fracción de eyección ha sido validada en numerosos artículos, y disponemos de protocolos internacionales estandarizados tanto para la adquisición como para la medición y reporte de los resultados obtenidos, así como referencias validadas de valores normalizados para los distintos grupos de población (67–71). Mediante RMC es posible detectar pequeños cambios en la masa o volumen miocárdicos, que pasarían inadvertidos con otras técnicas de imagen por su limitada precisión. Esta ventaja resulta particularmente útil en el diseño de estudios de investigación, en los que puede conducir a una reducción del tamaño muestral necesario, así como en la práctica clínica, para el seguimiento y evaluación de la eficacia de una medida terapéutica concreta (72–74).

La resonancia magnética se basa en la detección de las señales emitidas por los núcleos de los átomos de hidrógeno. Los núcleos de hidrógeno, al igual que los de otros elementos con protones o neutrones no apareados, poseen una propiedad llamada espín cuántico. Los núcleos con espín pueden considerarse esferas que giran sobre su propio eje. Como estos núcleos tienen una carga neta positiva generan un campo magnético a medida que giran. En ausencia de un campo magnético externo, los espines se mueven de forma aleatoria y no existe una magnetización neta. Cuando son sometidos a un campo magnético, los núcleos de los átomos de hidrógeno se alinean con el campo, de forma paralela (aquellos de baja energía) o antiparalela (los de alta energía), y mantienen un movimiento de precesión en fase (coherencia de fase) alrededor del eje del campo magnético (**FIGURA 4**). Se forma así un vector de magnetización neto, que es la suma de todos los vectores alineados de forma paralela. La frecuencia (ω) a la que precesa el núcleo de un átomo sometido a un campo magnético B_0 se expresa en Hz y viene dada por la ecuación de Larmor: $\omega = \gamma B_0$, donde γ es la constante giromagnética, específica del núcleo, y B_0 es la potencia del campo magnético externo (62,75). Para el estudio de la patología cardiovascular se emplean equipos de RM con una fuerza magnética de 1,5T o 3T.

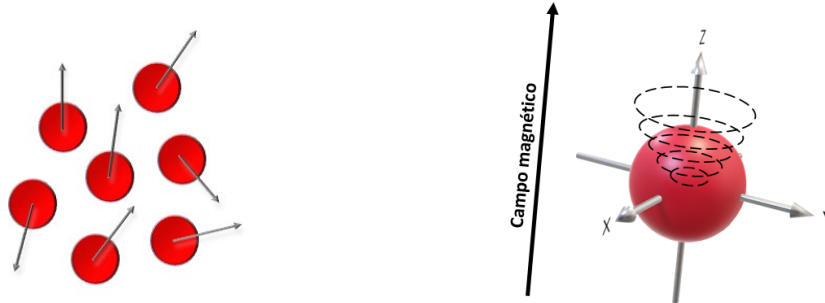


FIGURA 4: Movimiento de precesión de los átomos de hidrógeno. En ausencia de un campo magnético, los átomos de hidrógeno se mueven de forma aleatoria (izquierda). Tras la aplicación de un campo magnético externo B_0 (derecha), los núcleos de los átomos de hidrógeno se alinean con el campo y se mantienen en un movimiento de precesión sobre el eje de éste.

Este estado de los espines puede ser modificado con la aplicación de energía de radiofrecuencia en forma de secuencias de pulsos, aplicados en distintos ángulos y a una frecuencia igual a la frecuencia de precesión del núcleo, y que generan un campo magnético B_1 . Con la aplicación controlada de estas secuencias de pulsos, el vector de magnetización neto cambia su orientación y se produce una transición entre distintos estados de energía. Así, los núcleos de baja energía absorben energía. Esa transición a un estado de alta energía es lo que conocemos como resonancia, y precede a la transición contraria de nuevo a un estado de baja energía (relajación), en que los protones se alinean en paralelo. Las señales emitidas durante este proceso de vuelta al estado de baja energía son representadas en el espacio K, y se pueden recibir y procesar para producir una imagen de la distribución espacial de los espines o protones dentro del cuerpo. Existen múltiples tipos de secuencias de pulsos que nos permiten registrar y definir la estructura y función cardiacas y caracterizar el tejido estudiado (62,75).

Una característica única de la resonancia magnética que supone su mayor valor añadido es la capacidad de usar las características de la relajación de los protones tras ser sometidos a un campo magnético (tiempos de relajación T1, T2 y T2*), para la caracterización del tejido miocárdico. La relajación es el proceso por el cual la magnetización vuelve a su estado de reposo tras la aplicación de pulsos de

radiofrecuencia. La relajación longitudinal se refiere a la transferencia de energía de los protones de alta energía a la red circundante. Durante este proceso, la magnetización longitudinal se recupera exponencialmente (**FIGURA 5**). La velocidad de recuperación longitudinal depende de la constante de velocidad T1. El tiempo de relajación T1 depende de la estructura atómica del tejido, de modo que es una constante específica de éste. En los tejidos con un T1 corto, como la grasa, la magnetización longitudinal se recupera más rápidamente que en los tejidos con un T1 largo, como el músculo. Se define el tiempo de relajación T1 como el tiempo que los protones tardan en recuperar el 63% de su magnetización longitudinal (62). Por otro lado, la relajación transversal se debe al desfase de los espines individuales que conduce a una reducción de la magnetización transversal. Se debe a la interacción entre los campos magnéticos de los protones adyacentes (interacciones espín-espín) y da como resultado la precesión de protones a diferentes velocidades, perdiendo la fase y condicionando una reducción en la magnetización transversal neta. La relajación transversal resulta en una caída exponencial de la coherencia de magnetización. El T2 de un tejido es el tiempo que tarda en perder el 37% de su magnetización transversal. En este momento, la magnetización transversal tendrá inhomogeneidad de campo, y este tipo de desfase es lo que conocemos como tiempo T2*. Este valor depende del tiempo T2 y de la inhomogeneidad de campo y, por lo tanto, no es una constante de tejido. La presencia de otros elementos metálicos en el campo distorsiona la homogeneidad del mismo, por lo que la cuantificación del T2* resulta especialmente útil para valorar la sobrecarga de hierro en el tejido (62).

Hablamos de secuencias ponderadas o potenciadas en T1 cuando la relajación T1 ha tenido el mayor peso en la formación de la imagen. Por el contrario, las secuencias T2, empleadas principalmente para la identificación de agua y, por tanto, de edema tisular, y para la valoración funcional, son aquellas en las que la relajación transversal es la causante en mayor medida del contraste y la imagen generada. Podemos programar la obtención de unas u otras secuencias modificando el tipo de pulsos de radiofrecuencia y el tiempo de repetición de éstos.

Otra de las ventajas inherentes a la técnica que aporta la RMC es el hecho de que la adquisición de imágenes se encuentra menos limitada por el fenotipo del paciente en comparación con lo que ocurre con otras técnicas como la ecocardiografía, en la que la interposición de grasa, aire y otros elementos, o bien una deformidad torácica, pueden limitar en gran medida o imposibilitar la adquisición del estudio. Las imágenes obtenidas mediante RMC tienen una elevada resolución espacial y temporal. En equipos de 1,5 T se pueden adquirir tamaños de vóxel de 1 x 1 x 3 cm con la mayoría de las secuencias de pulsos empleadas. Permite además la estimación de la velocidad del flujo a través de un vaso sanguíneo o de las válvulas cardíacas con elevada precisión, o el estudio de la perfusión tisular mediante la administración de contraste de gadolinio (76).

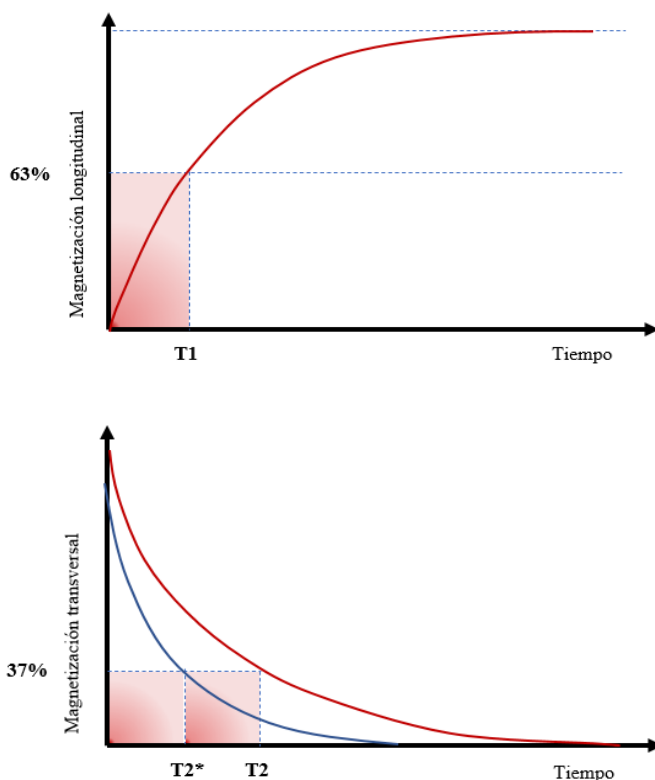


FIGURA 5: curvas de relajación T1 (63% de la magnetización longitudinal) y T2 y T2* (37% de la magnetización transversal). Adaptado de Bogaert, J. (62)

1.3.1 Análisis morfológico y funcional con RMC:

La RMC se considera la técnica de referencia, “estándar de oro”, para la valoración de los volúmenes y la fracción de eyección de ambos ventrículos de forma precisa y reproducible (77). La adquisición de secuencias de eco de gradiente o más recientemente secuencias *stady-state free precession* (SSFP) con RMC elimina el factor de confusión derivado de las técnicas bidimensionales y permite la estimación de los volúmenes ventriculares en 3 dimensiones, limitando así errores derivados de suposiciones geométricas a partir de imágenes bidimensionales (76,78). Para la medición del volumen ventricular y la masa miocárdica se obtienen secciones transversales consecutivas del corazón, en planos de eje corto, de 6 a 10 mm de grosor, con una resolución temporal igual o inferior a 50 ms. El método habitual de discos apilados empleado en ecocardiografía se aplica de forma análoga sobre las imágenes obtenidas en secuencias cine con RMC para cuantificar el volumen ventricular y la masa miocárdica. Los volúmenes y fracción eyección pueden estimarse asimismo sobre ejes largos de 4 y 2 cámaras (76,79–81). La adquisición de estas secuencias para análisis morfológico y funcional requiere la realización de apneas de unos segundos de duración por parte del paciente para obtener una adecuada calidad de imagen, aunque es posible su adquisición en secuencias en tiempo real en respiración libre en pacientes con limitación para una adecuada colaboración.

1.3.2 Caracterización tisular con RM cardiaca:

La característica que confiere mayor valor añadido a la RMC es la capacidad de utilizar las propiedades de la relajación de los protones, es decir, los tiempos de relajación T1, T2 y T2*, para la caracterización del tejido miocárdico. Las secuencias potenciadas en T1 se emplean a menudo, como veremos, en estudios con contraste, mientras que para la adquisición de secuencias T2 y T2* no se emplea contraste de gadolinio. El tiempo de relajación T2 es sensible al incremento del contenido de agua miocárdica, y permite por tanto la identificación de la presencia de edema o inflamación en escenarios clínicos como el IAM, la miocarditis aguda o el rechazo del injerto en trasplante cardiaco (70,82).

	Disminuido	Incremento ligero	Incremento moderado o severo
T1 nativo	Enfermedad de Fabry Sobrecarga férrica Grasa Hemorragia intramiocárdica	Fibrosis difusa Fibrosis de reemplazamiento Inflamación subaguda	Amiloidosis Inflamación aguda Isquemia aguda Necrosis
VEC	Corazón de atleta	Fibrosis difusa	Amiloidosis Necrosis Fibrosis de reemplazamiento
T2	Depósito férrico Hemorragia	Inflamación subaguda	Inflamación aguda Isquemia aguda Necrosis
T2*	Depósito férrico Hemorragia		

FIGURA 6: comportamiento de los tiempos T1, T2 y T2* y el VEC en distintas patologías. VEC: volumen extracelular. Adaptado de Messroghli D. *et al* (83).

Existen varias secuencias T2 distintas y no existe un estándar general de consenso. Resulta de suma importancia definir y estandarizar el tiempo de adquisición de las imágenes T2 tras un evento agudo, puesto que la presencia de inflamación local o edema, y por lo tanto los parámetros subrogados del mismo, se modificarán siguiendo una determinada evolución temporal en cada entidad clínica. Como veremos posteriormente, este aspecto es de especial importancia en el estudio de la cardiopatía isquémica aguda.

Los tiempos de relajación T2*, en cambio, se ven modificados por la presencia de hierro en el tejido, por lo que permite identificar la presencia de depósito férrico o hemorragia intramiocárdica. La cuantificación del T2* es un marcador de la sobrecarga de hierro con especial utilidad en el estudio y seguimiento de pacientes con talasemia o síndromes mielodisplásicos, y en la valoración de la respuesta al tratamiento (84–88).

1.3.2.1 Secuencias de realce tardío de gadolinio:

Las imágenes potenciadas en T1 se utilizan a menudo en secuencias con contraste de gadolinio para la caracterización del tejido miocárdico. Los contrastes de gadolinio

acortan el tiempo de relajación T1 y aumentan la intensidad de la señal de las regiones con alta concentración de gadolinio. Las diferencias regionales tras la inyección intravenosa del contraste se emplean en el estudio de la perfusión miocárdica (secuencias de perfusión de primer paso).

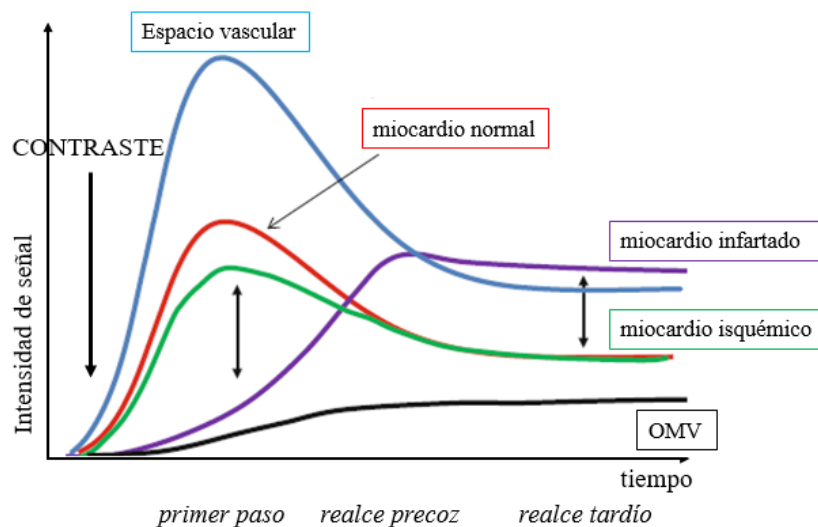


FIGURA 7: variación temporal de la intensidad de señal en el espacio vascular y en el tejido miocárdico tras la administración de contraste de gadolinio. El contraste se lava rápidamente del miocardio normal, mientras que la intensidad de señal en el miocardio infartado aumenta de forma progresiva. En pacientes con infarto y zonas de OMV, éstas no reciben perfusión y no captan contraste, por lo que se visualizan como áreas sin señal. OMV: obstrucción microvascular. Adaptado de Bogaert J. (62)

Poco tiempo después del primer paso de gadolinio, una fracción significativa del mismo pasa al espacio intersticial. La expansión del espacio intersticial y el mayor volumen de distribución existente en el miocardio necrótico o fibrótico produce una mayor concentración de gadolinio en esa región respecto al miocardio sin fibrosis y la imagen registrada es lo que conocemos como realce tardío. Las secuencias de realce tardío han demostrado su valor diagnóstico como marcador de daño miocárdico irreversible tras IAM, con una precisión y reproducibilidad superiores a las de otras técnicas de imagen. Por ello, la valoración del realce tardío con RMC es la técnica de primera línea en ensayos clínicos que requieren la evaluación de la cicatriz o escara, en forma de fibrosis focal. La mayor o menor extensión transmural de este realce predice la recuperación funcional de ese territorio después de un evento isquémico y ha demostrado

su valor pronóstico tras infarto de miocardio (70,89–91). Por ello, permite además una estratificación del riesgo y valoración pronóstica en pacientes con cardiopatía isquémica, entre otras patologías cardíacas (78).

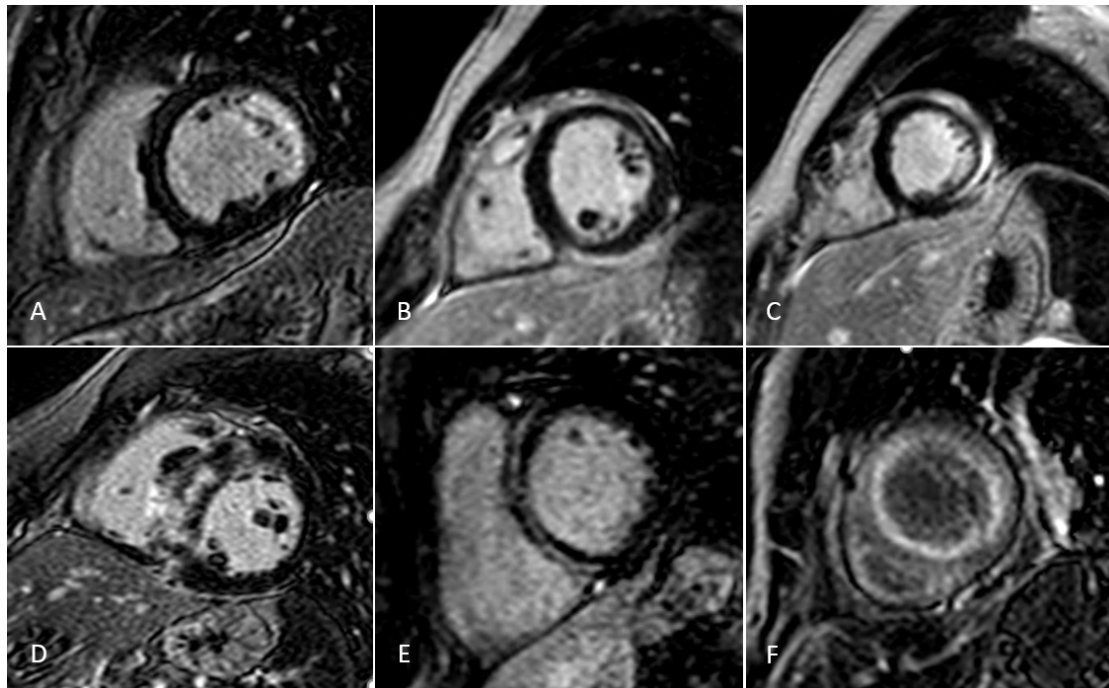


FIGURA 8: realce tardío en el diagnóstico diferencial de las cardiopatías.

A: paciente con infarto de miocardio lateral, con realce subendocárdico no transmural.

B: paciente con miocarditis con focos de realce subepicárdico en segmentos inferior y anterolateral medios.

C: eje corto a nivel apical del mismo paciente con realce subepicárdico lateral.

D: paciente con miocardiopatía hipertrófica de distribución septal con realce tardío intramiocárdico, parcheado, coincidente con los segmentos de mayor grosor.

E: miocardiopatía dilatada con realce tardío intramiocárdico septal (estría septal).

F: paciente con amiloidosis cardíaca, realce subendocárdico difuso, en anillo, con dificultad para la supresión miocárdica.

La distribución de este realce tardío dentro de la pared miocárdica de forma subendocárdica, intramiocárdica o subepicárdica, permite el diagnóstico diferencial entre diferentes cardiopatías. Por la evolución descrita de la progresión del frente de onda en la isquemia miocárdica, el realce tardío en la cardiopatía isquémica se extiende desde la región subendocárdica hacia el epicardio. Por el contrario, en otras patologías como la miocarditis, el realce tardío sigue una distribución preferentemente subepicárdica o intramiocárdica; en la miocardiopatía dilatada, cuando aparece, sigue una distribución

típicamente intramiocárdica, y su presencia y extensión han demostrado ser un factor pronóstico en diversas miocardiopatías no isquémicas (92). En otras cardiopatías como la amiloidosis, la expansión del volumen extracelular y la unión del gadolinio a la sustancia amiloide puede conducir al depósito extenso de contraste en el tejido miocárdico y a una alteración típica de la cinética del gadolinio, con un lavado rápido desde el espacio vascular, que contribuye al diagnóstico diferencial con otras entidades (70) (**FIGURA 8**).

1.3.2.2 Nuevas secuencias de mapeo paramétrico:

El mapeo paramétrico es un proceso en el que se genera una imagen en la que cada píxel representa una propiedad magnética del tejido (T1, T2 o T2*), relativo al vóxel correspondiente en el espacio y obtenidos a partir de un conjunto de imágenes de RMC (83).

Las técnicas de mapeo paramétrico con RMC permiten la visualización espacial y la cuantificación de los cambios en la composición del tejido miocárdico en base a los cambios que se producen en los tiempos de relajación T1, T2 y T2* en distintas cardiopatías. Las técnicas convencionales de RMC requieren una zona de tejido de referencia intracardiaco (miocardio remoto), o extracardiaco (músculo esquelético) para poder comparar y detectar las alteraciones relativas en la composición del tejido miocárdico. Las nuevas técnicas de mapeo paramétrico amplían la capacidad diagnóstica de la RMC al proporcionar datos cuantitativos sobre los cambios en las propiedades magnéticas del tejido, reflejo de los cambios en la composición de éste, y ya no sólo una estimación meramente cualitativa. Los avances en las técnicas de mapeo miocárdico han demostrado su utilidad en la práctica clínica, como en el caso del manejo terapéutico guiado por la cuantificación de los valores de mapas T2* en los pacientes con sobrecarga férrica, que puede sentar la indicación de tratamiento con quelantes de hierro y permite el seguimiento de la efectividad de éstos, y prometen demostrar su utilidad en otros escenarios clínicos (83,93,94).

La combinación de los datos obtenidos mediante secuencias de mapeo y los datos cuantitativos de secuencias funcionales puede facilitar el diagnóstico diferencial entre

distintas cardiopatías, o entre la adaptación fisiológica y la patología cardiovascular en escenario clínicos complejos (95). Las técnicas de mapeo presentan además un valor diagnóstico y pronóstico adicional en la evaluación de la enfermedad miocárdica difusa, por lo que deben incluirse en los estudios de aquellos pacientes con insuficiencia cardiaca (83).

Mapeo paramétrico T1

Un mapa T1 o T2 es una imagen en la que la intensidad de señal de cada vóxel es directamente proporcional al tiempo T1 o T2 del tejido. Para medir estos tiempos de relajación pueden realizarse adquisiciones repetidas con diferentes tiempos de inversión-recuperación para obtener imágenes con diferentes grados de relajación longitudinal (para los mapas T1) o transversal (para el mapa T2) y generar así una curva de la intensidad de señal respecto al tiempo que permita calcular los valores T1 o T2 en cada caso, píxel a píxel. Se han diseñado secuencias que permiten la adquisición de mapas T1 en una sola apnea y en la misma fase del ciclo cardiaco. Son las secuencias de inversión-recuperación de *look-locker* modificada (MOLLI), y la desarrollada posteriormente por modificación de ésta, *shortened modified Look-Locker inversion recovery* (ShMOLLI), que permite acortar el tiempo de apnea (83,96–101).

Hablamos de T1 nativo cuando las secuencias del mapa T1 se han adquirido previamente a la administración de contraste. Los valores de T1 nativo se modifican por los cambios en la composición tisular tanto a nivel intracelular como extracelular, por la presencia de edema, colágeno y otras proteínas, hierro y lípidos (101,102). La cuantificación de estos valores permite identificar distintos procesos biológicos que acontecen en presencia de cardiopatía isquémica, miocarditis, enfermedades sistémicas como la amiloidosis (incremento del T1 nativo), la enfermedad de Anderson-Fabry (que cursa con valores bajos de T1 nativo por depósito de esfingolípidos), la siderosis, o distintas causas de fibrosis difusa (102). Se estiman unos valores normales de T1 nativo de entre 900 y 1000 ms a 1,5 T (103), aunque como veremos posteriormente, estos valores de normalidad han de determinarse para cada equipo de RM en concreto.

La posibilidad de obtener esta información histológica sin necesidad de administrar contraste supone una gran ventaja de las secuencias de mapeo paramétrico T1, especialmente en pacientes con contraindicación para la administración de compuestos de gadolinio o en pacientes que requieren múltiples estudios de seguimiento.

El T1 poscontraste refleja el acceso al espacio intracelular en caso de pérdida de integridad de la membrana celular, o la expansión del espacio intersticial, puesto que el gadolinio actúa como un contraste extracelular (62,104). Su valor va a depender del tiempo transcurrido desde la administración de contraste, la dosis empleada, la composición corporal, la función renal, la frecuencia cardíaca y el hematocrito del paciente (105). El T1 poscontraste para el cálculo del volumen extracelular (VEC) debe registrarse entre 10 y 30 minutos tras la administración intravenosa del mismo, a dosis de 0.1-0.2 mmol/Kg (83).

Mapeo paramétrico T2

Las técnicas de mapeo T2 han mostrado ser superiores a las imágenes habituales ponderadas en T2 para la detección de inflamación y edema miocárdico al aportar mayor calidad de imagen, robustez y reproducibilidad, y al limitar en gran medida la subjetividad en el análisis. Para la obtención de mapas T2 se pueden emplear secuencias *turbo spin echo* (TSE), con un tiempo de eco variable; secuencias SSFP o de eco de gradiente (GRE), o secuencias que combinan las propiedades de ambas, espín eco y eco de gradiente (secuencias GraSE) (83).

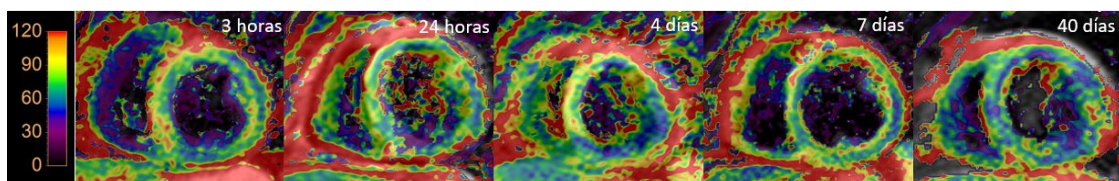


FIGURA 9. Evolución del mapa T2, secuencias T2-GraSE sobre eje corto en plano medio, en un paciente con IAM anterior. Puede apreciarse de forma cualitativa la región con valores T2 más elevados, en tono amarillo ($T2 > 60$ ms) correspondiente al edema a nivel anteroseptal y anterior en la fase aguda durante la primera semana tras el evento isquémico. IAM: infarto agudo de miocardio.

Volumen extracelular

Las secuencias de realce tardío con gadolinio permiten la visualización de zonas de fibrosis focal o de reemplazo, pero algunas cardiopatías provocan alteraciones más difusas de la matriz extracelular, en cuyo caso, las imágenes de realce tardío van a tener un papel limitado. Mediante técnicas de mapeo T1 y la administración de contraste de gadolinio podemos cuantificar la expansión del VEC que se produce en el contexto de enfermedades de depósito, fibrosis difusa o inflamación (106).

La capacidad de la RMC para la cuantificación no invasiva del VEC fue descrita por primera vez por el grupo de Arheden *et al* en 1999. Estudiaron el volumen de distribución del gadopentato de dimeglumida en el miocardio infartado y reperfundido y en el miocardio normal con RMC sobre un modelo murino. Demostraron así el potencial de la RMC para la visualización y cuantificación de la expansión del VEC, que alcanzaba el 90% en el miocardio infartado, frente al 23% en el miocardio normal (107).

Las características farmacocinéticas de los contrastes de gadolinio permiten que podamos obtener mediante RMC una medición del VEC a los 10 minutos aproximadamente tras la administración de contraste (77). La técnica empleada para la estimación del VEC es sensible a los cambios producidos en el compartimento celular e intersticial extracelular. El depósito de colágeno que ocasiona expansión del VEC es responsable de la aparición de disfunción mecánica, eléctrica y vascular (102).

Una vez obtenidos los mapas T1 nativo y T1 poscontraste, el VEC puede calcularse con la siguiente ecuación (83,101):

$$VEC = \frac{\left(\frac{1}{T1 \text{ miocardio pos}} \frac{1}{T1 \text{ miocardio nativo}} \right)}{\left(\frac{1}{T1 \text{ sangre pos}} \frac{1}{T1 \text{ sangre nativo}} \right)} \times (100 - \text{hematocrito})$$

Donde la primera parte de la ecuación $\left(\frac{\frac{1}{T1_{miocardio\ pos}} \frac{1}{T1_{miocardio\ nativo}}}{\left(\frac{1}{T1_{sangre\ pos}} \frac{1}{T1_{sangre\ nativo}} \right)} \right)$ se corresponde con λ , que es el coeficiente de reparto, e indica la relación entre los cambios del T1 en el miocardio y en la sangre antes y después de la administración de contraste; con el coeficiente de reparto se intenta corregir las variaciones interindividuales en la dosis de contraste, el tiempo transcurrido tras la administración de éste o la función renal del paciente (108). El hematocrito debe determinarse, en la medida de lo posible, en el momento de la exploración radiológica (83).

Las técnicas de mapeo T1 que permiten la estimación del VEC son superiores a las secuencias de realce tardío de gadolinio en patologías con afectación miocárdica difusa, permitiendo además la identificación de cambios precoces en el VEC en una fase subclínica (102,109,110). Algunos estudios sugieren que las medidas estimadas del VEC por RMC podrían tener un valor pronóstico tan importante como la FEVI en la estratificación del riesgo en pacientes con IC (111,112). Por ello, la Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) y la European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI) recomiendan la adquisición de mapas paramétricos en el estudio diagnóstico de todos los pacientes con IC y elevación no explicada de troponinas, con un protocolo de estudio guiado por el contexto clínico del paciente, y con la cuantificación del VEC de rutina en todos aquellos a los que se administre contraste de gadolinio (83).

Limitaciones y factores de confusión de las técnicas de mapeo miocárdico

Los valores obtenidos en las secuencias de mapeo paramétrico se ven influidos por múltiples factores que pueden afectar a los resultados, entre los que se encuentran la temperatura y la intensidad del campo magnético. El tiempo de relajación T1 aumentará aproximadamente un 1% por cada aumento de 1° C en la temperatura corporal. El tiempo T2, por el contrario, se acorta con el aumento de la temperatura. Este factor debe tenerse en cuenta en pacientes con fiebre o hipotermia (83). Además, los valores de T1, T2 y T2* no son directamente comparables entre equipos de RMC de 1,5 T y 3 T. Otro de los

factores a tener en cuenta es el artefacto provocado por el desplazamiento de las estructuras, en relación con el movimiento cardíaco y respiratorio. Podemos emplear distintas estrategias para tratar de limitar este efecto no deseado que puede condicionar de forma significativa la calidad de imagen, como la realización correcta de apneas por parte del paciente o la utilización de navegador (83,113). Algunos softwares de análisis han incorporado herramientas de corrección de movimiento que permiten limitar esta posible fuente de error.

Una de las limitaciones que pueden surgir en la adquisición e interpretación de las secuencias paramétricas está en relación con los artefactos de volumen parcial. Éstos se ocasionan por la contaminación de la señal de la zona de miocardio que queremos estudiar por el tejido adyacente, como puede ser la sangre de la cavidad ventricular o la grasa epicárdica, que pueden alterar la señal dentro del vóxel de interés. La angulación del corte programado o el grosor de la pared también pueden influir en la aparición de este artefacto. Anomalías focales de estos valores pueden obedecer a la heterogeneidad del miocardio. Por tanto, la medición cuantitativa sobre secuencias de mapeo requiere de entrenamiento y formación, puesto que los valores obtenidos van a depender de la resolución y la forma de medición.

Las recomendaciones internacionales de expertos nos recuerdan que la metodología de posprocesado de las imágenes es tanto o más importante que la adquisición. Los resultados obtenidos de los mapas T1 y T2 deben compararse con los rangos de normalidad publicados, pero cada centro debe disponer de sus propios valores de normalidad. Estos rangos de valores de referencia deben obtenerse a partir de conjuntos de datos adquiridos y procesados de forma sistemática y de manera análoga a como se espera realizar en su aplicación clínica para garantizar la mayor reproducibilidad, con los rangos superior e inferior de la normalidad definidos por la media ± 2 desviaciones estándar (83). El T1 nativo, T2 y T2* deben medirse en ausencia de contraste, o al menos 24 horas tras la administración del mismo en pacientes con función renal normal (83).

Algunos estudios han reportado además variación de los valores T1 y T2 en relación con el sexo y edad del individuo, no así el T2*(114–116). En el estudio MESA, se observó en los hombres un valor de T1 nativo más bajo en el rango de edad de 54 a 63 años, que aumentó en los grupos de mayor edad con un valor más próximo al de las mujeres. Las mujeres mostraron un valor de VEC mayor al de los hombres. Del mismo modo, se ha reportado un valor de T2 miocárdico mayor en mujeres y en sujetos con mayor edad (117).

Las técnicas de mapeo paramétrico son un campo en desarrollo, en cuyo futuro se espera la estandarización y extensión de su uso en la práctica clínica. La evolución técnica en los softwares de adquisición y procesado se encamina a la obtención de imágenes con mayor resolución espacial y en tiempos lo más cortos posibles (118,119). El mapeo tridimensional podría permitir una mejor caracterización de ciertos patrones con distribución regional compleja, y la aplicación de los mapas T1 y T2 para la realización de estudios de estrés sin contraste supondría una importante ventaja (120–122). El desarrollo de las técnicas paramétricas de mapeo podría permitir el uso en un futuro próximo de los valores cuantificados como biomarcadores de enfermedad, con aplicación clínica en distintas cardiopatías (83,123).

1.3.3 Seguridad de la RM:

La RMC es una técnica segura, con muy escasa tasa de incidencias o complicaciones. No obstante, la presencia de un potente campo magnético y el empleo frecuente de contraste obliga a tener en cuenta ciertas normas de seguridad y precauciones, principalmente en cuanto a tres aspectos:

- La presencia de objetos ferromagnéticos en la sala que puedan ser atraídos por el imán y actuar como proyectiles. Pueden lesionar al paciente y al personal sanitario y suponen un peligro potencialmente letal por la fuerza con la que son atraídos hacia el equipo.

- La presencia de dispositivos o material ferromagnético en el paciente. Es el caso de marcapasos y desfibriladores no compatibles, que podrían desplazarse o perder su normal funcionamiento, con pérdida de la estimulación o calentamiento del electrodo y riesgo de arritmia. También material protésico u otros dispositivos no compatibles, así como esquirlas de material metálico que pueden calentarse durante el estudio o desplazarse.
- La administración de contraste de gadolinio para la adquisición de secuencias de realce precoz o tardío, secuencias de perfusión o angiografías. El contraste de gadolinio puede ocasionar reacciones alérgicas, en su mayoría leves o moderadas, con una incidencia estimada de reacciones alérgicas graves muy baja.

Se ha descrito una complicación poco frecuente pero importante en relación con la administración de contrastes de gadolinio en pacientes con insuficiencia renal grave (estadios 4 o 5), conocida como fibrosis nefrogénica sistémica. Se trata de una entidad que causa fibrosis progresiva a nivel cutáneo y sistémico, que puede afectar a diversos órganos, incluido el miocardio. Tiene una incidencia anual descrita del 1 al 4,6%, y no se dispone actualmente de una terapia efectiva, por lo que es necesario tener precaución para evitar su desarrollo. En condiciones normales, el gadolinio se elimina por vía renal con una vida media aproximada de unas 3 horas. En pacientes con insuficiencia renal el tiempo de vida media se alarga, por lo que es necesario conocer la función renal del paciente para poder ajustar la dosis de contraste en caso de un descenso significativo del filtrado glomerular, y para evitar su administración en insuficiencia renal avanzada (tasa de filtrado glomerular <30 ml/min). Se sabe además que otros factores, además de la insuficiencia renal, pueden influir en el desarrollo de fibrosis nefrogénica sistémica, como son la insuficiencia hepática grave o el síndrome hepatorenal. Se recomienda, por tanto, administrar la dosis mínima necesaria de contraste para obtener una imagen de calidad suficiente (124,125).

1.3.4 Resonancia magnética cardiaca en la cardiopatía isquémica aguda:

En el escenario clínico de la cardiopatía isquémica aguda, la técnica de imagen más utilizada, por su disponibilidad y facilidad de uso a la cabecera del paciente, incluso en unidades de cuidados agudos cardiológicos, continúa siendo la ecocardiografía. No obstante, la RMC aporta un gran valor adicional, al permitir la cuantificación de volúmenes y fracción de eyección biventricular con mayor exactitud y reproducibilidad, y especialmente por su capacidad de caracterización tisular; permite valorar la localización y extensión de las áreas de necrosis y la identificación de edema miocárdico, aportando por tanto datos de valor pronóstico adicional y de eventual respuesta al tratamiento, y permite además la detección de posibles complicaciones (126–128). En las guías de práctica clínica actuales, la realización de RMC tras IAM tiene una indicación IIb, y IIa en el caso de pacientes con mala ventana acústica que limite la realización de una ecocardiografía, tanto durante el ingreso como tras el alta hospitalaria, para evaluar la función sistólica ventricular y la eventual indicación de implante de un desfibrilador automático a las 6-12 semanas del evento isquémico (1).

Las sociedades internacionales, entre ellas la SCMR (Society of Cardiovascular Magnetic Resonance), recomiendan en sus protocolos estandarizados la adquisición de las siguientes secuencias o datos en el estudio del infarto agudo de miocardio y síndromes coronarios (68,76,78,129,130):

1.- Secuencias morfológicas para el estudio de la estructura y función del ventrículo izquierdo (secuencias cine).

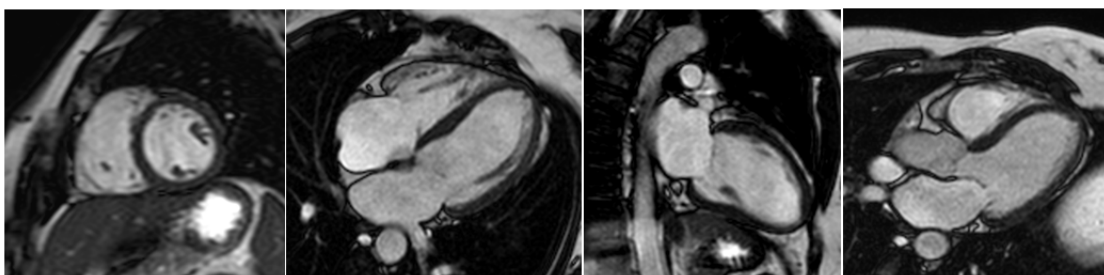


FIGURA 10: De izquierda a derecha, imágenes de secuencias cine del ventrículo izquierdo sobre eje corto y ejes largos de 4, 2 y 3 cámaras.

2.- Módulo de caracterización tisular avanzada (opcional).

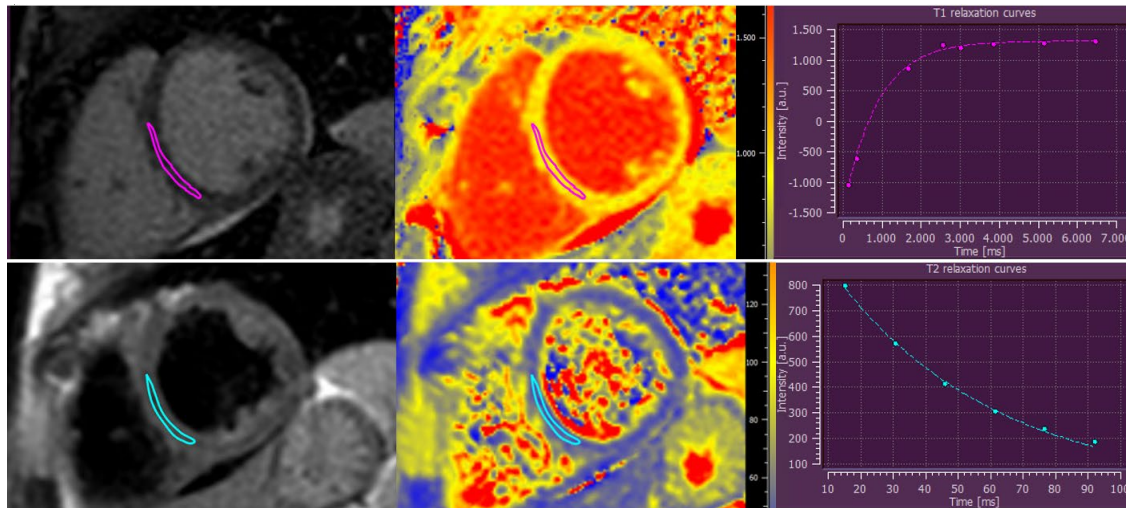


FIGURA 11: Secuencias de mapas T1 nativo (fila superior) y T2 (fila inferior), con ROI a nivel septal y sus correspondientes curvas de relajación. ROI: *región of interest*

3.- Secuencia de perfusión de primer paso en reposo (opcional). Se recomienda valorar la adquisición de perfusión de estrés en caso de que el vaso responsable haya sido ya revascularizado para identificar la presencia de isquemia inducible en el resto de territorios no afectados.

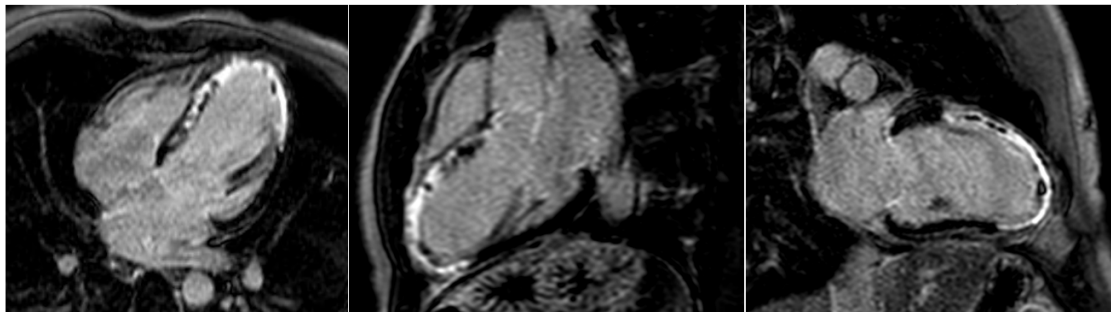


FIGURA 12: Imágenes de realce tardío (IR-TFE) sobre ejes largos en un paciente con IAM anterior extenso por oclusión de la arteria descendente anterior adquiridas 7 días tras la revascularización coronaria. Se observan áreas extensas de OMV. IR-TFE: *inversión-recovery turbo field echo*; IAM: infarto agudo de miocardio; OMV: obstrucción microvascular.

4.- Secuencia de realce precoz (opcional), 1 a 3 minutos tras la administración de gadolinio, para la detección de obstrucción microvascular.

5.- Secuencias de realce tardío.

1.3.4.1 La RMC en el estudio del edema miocárdico tras infarto agudo de miocardio.

El edema es una respuesta genérica al daño tisular agudo y, por lo tanto, un objetivo diagnóstico importante para valorar la evolución temporal de la lesión tisular. En el pasado, era necesario recurrir a técnicas histológicas para la valoración del edema celular e intersticial, lo cual requiere procedimientos invasivos para la obtención de muestras de tejido, y el procesado posterior mediante técnicas histológicas no proporcionaba a menudo datos cualitativos o cuantitativos suficientes sobre su presencia, extensión y distribución.

La RMC nos permite hoy en día estudiar la presencia de edema miocárdico *in vivo* y de forma no invasiva, como hemos visto, mediante la obtención de secuencias potenciadas en T2, sin necesidad de administrar contraste, donde el edema se mostrará como áreas de hiperintensidad de señal (131). Las secuencias de sangre negra potenciadas en T2 *short Tau inversion recovery* (STIR) permiten la identificación del edema miocárdico, aunque debemos tener en cuenta que presentan ciertas limitaciones, como son las áreas de flujo lento (por ejemplo, en regiones muy trabeculadas o zonas apicales) en las que tendremos una señal hiperintensa, las caídas de señal por artefacto de movimiento y la presencia de zonas de baja señal en regiones con hemorragia intramiocárdica (68). Las imágenes de edema miocárdico por RMC proporcionan información útil con valor diagnóstico y pronóstico en una variedad de entornos clínicos con sospecha de lesión aguda del miocardio, entre ellos el síndrome coronario agudo (132).

Después de la oclusión aguda de una arteria coronaria se produce un incremento del contenido de agua en el tejido miocárdico, con aparición de edema celular e intersticial, consecuencia no sólo de la isquemia aguda sino del proceso de reperfusión (134–135). El edema miocárdico es uno de los parámetros que mayor importancia ha adquirido en los últimos años en el estudio del infarto de miocardio (136). Su presencia y extensión tiene implicaciones tanto diagnósticas como pronósticas, además de participar en la evaluación directa e indirecta del efecto de distintas intervenciones cardioprotectoras. La detección de edema miocárdico en la RMC ayuda además al diagnóstico de pacientes con dolor torácico y a la identificación de la arteria responsable del infarto (137).

Algunos de los estudios publicados al inicio del presente siglo ya describían que los pacientes con edema más extenso tenían también mayores cifras de volumen telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo y mayor masa ventricular, mayor masa infartada, así como mayor número de segmentos con obstrucción microvascular (135). La valoración del edema miocárdico es imprescindible, como veremos posteriormente, para la cuantificación del miocardio en riesgo y el miocardio salvado, parámetros de gran relevancia pronóstica y criterios de evaluación primarios o secundarios en multitud de ensayos clínicos (138).

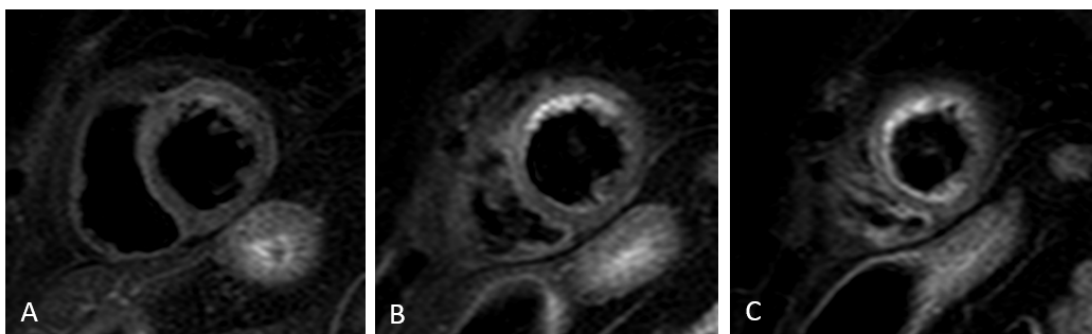


FIGURA 13: Secuencia T2-STIR adquirida sobre sobre eje corto a nivel basal (A), medio (B) y apical (C) en un paciente con IAM de localización anterior, adquirida a las 3 horas tras la reperfusión coronaria. T2-STIR: secuencia potenciada en T2 *short Tau inversión recovery*; IAM: infarto agudo de miocardio.

El paradigma aceptado en las últimas décadas asume que el edema miocárdico aparece dentro de los primeros minutos u horas tras el restablecimiento del flujo coronario, y permanece estable en el territorio en riesgo por un periodo de tiempo de al menos dos semanas (139). También se ha sugerido la presencia de este fenómeno en casos de infarto sin reperfusión. En consecuencia, la comunidad científica ha asumido que el edema se puede detectar y cuantificar mediante secuencias específicas de RMC de forma homogénea e inequívoca durante al menos una semana tras el infarto, y que este edema se resuelve de forma progresiva durante las siguientes semanas. El paradigma establecido admite, de esta forma, que el tiempo concreto de realización de la RMC para la detección y cuantificación del edema miocárdico es indiferente dentro de esta primera semana posinfarto. De hecho, los ensayos clínicos varían ampliamente en el día de realización de la RMC, en cuyos resultados se basan las conclusiones de muchos de estos estudios, dirigidos en su mayoría a valorar nuevas estrategias terapéuticas que permitan limitar el daño isquémico (140).

Las guías de la European Society of Cardiology (ESC) resaltan el valor pronóstico añadido en la cardiopatía isquémica aguda de algunos parámetros que podemos obtener mediante RMC, como el área de miocardio en riesgo, el tamaño del infarto y la presencia de obstrucción microvascular o de hemorragia intramiocárdica, como veremos a continuación (1).

Área en riesgo

El área en riesgo se define como la zona de miocardio hipoperfundido durante un episodio de isquemia (141,142). Se corresponde por tanto con el área miocárdica a la que suministra riego sanguíneo la arteria ocluida. El área en riesgo incluye tanto el miocardio con lesión reversible (miocardio salvado), como el miocardio infartado (que determinará el tamaño final del infarto) (7). La localización anatómica de la oclusión coronaria no permite predecir de forma exacta el tamaño del área en riesgo, por lo que es necesario el estudio mediante técnicas de imagen para la delimitación de este área (143,144).

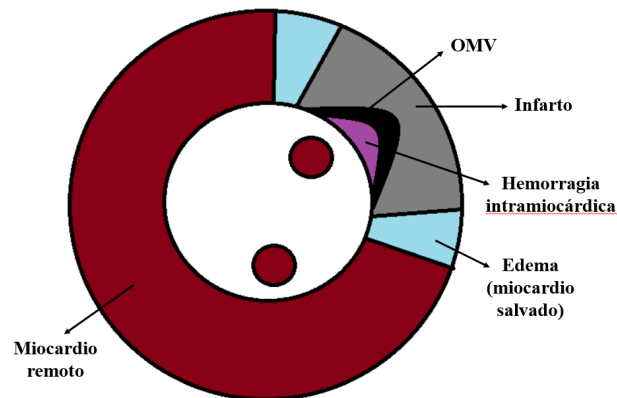


FIGURA 14: Representación esquemática del área de infarto, miocardio salvado y área en riesgo. Aparece representada el área de infarto (en gris), dentro de la cual se observa una zona de OMV (negro) y de hemorragia intramiocárdica a nivel subendocárdico (morado); el área en azul, con edema miocárdico, corresponde con el miocardio salvado. El área en riesgo inicial incluiría todas éstas, puesto que en el esquema incluye y supera la zona infartada. OMV: obstrucción microvascular.

La RMC aporta grandes ventajas frente a otras técnicas de imagen para la estimación del área en riesgo y del tamaño del infarto en un único examen tras la revascularización miocárdica (145). Como hemos citado anteriormente, la isquemia produce un aumento del contenido de agua en el miocardio con expansión del volumen extracelular, que se manifiesta como edema miocárdico. Hace más de 30 años, Higgins *et al.* compararon la relación entre el contenido de agua en el miocardio y los tiempos de relajación T1 y T2 en un modelo canino de IAM. Describieron que las secuencias potenciadas en T2, en comparación con la secuencias T1, tenían una mayor correlación para la cuantificación del área en riesgo (102,146).

Se han descrito varios métodos para la estimación mediante RMC del área en riesgo tras un SCACEST. Sin embargo, todos ellos tienen sus limitaciones (147), y aunque han sido validados histológicamente en modelos preclínicos (142,148–150), y frente a otras técnicas de imagen (151), actualmente no existe consenso sobre qué método de RMC debe utilizarse para cuantificar el área en riesgo en el ámbito clínico. Además, desconocemos con exactitud y es tema de debate, cómo se ve afectada la medición del área en riesgo por el retraso entre la reperfusión y la adquisición de las imágenes de RMC (25,145). El concepto de área en riesgo es de suma importancia en el diseño y análisis de los estudios para la evaluación de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a limitar el

tamaño del infarto. El área en riesgo es el principal determinante del límite máximo de tamaño el infarto (152).

Miocardio salvado

Una vez que conocemos el área en riesgo y el tamaño del infarto, podemos calcular el índice de miocardio salvado, restando el tamaño del infarto del área en riesgo. El índice de miocardio salvado se considera una medida más sensible que el tamaño del infarto para evaluar la eficacia de nuevas terapias cardioprotectoras, ya que expresa la relación entre el tejido miocárdico salvado y el área en riesgo, la cual varía de un paciente a otro (153). La utilización del índice de miocardio salvado como parámetro subrogado, en lugar del tamaño del infarto, permite reducir el tamaño de la muestra en estudios clínicos de cardioprotección (154).

Visualización del infarto con RMC y estimación del tamaño del infarto

El tamaño del infarto corresponde con la masa o volumen de miocardio infartado y es habitualmente cuantificado mediante secuencias de realce tardío con gadolinio (155). Tras la administración de contraste de gadolinio, a los 10 minutos aproximadamente, se produce una situación denominada de pseudoequilibrio entre la concentración de gadolinio en el espacio intravascular y en el tejido miocárdico. En condiciones normales, el contraste de gadolinio no es capaz de atravesar las membranas celulares de los miocardiocitos, pero tras el proceso de necrosis miocárdica se produce la ruptura de las membranas celulares, lo que facilita el paso del contraste al interior de las células (7). En el contexto del infarto ocurre, además de la ruptura de las membranas celulares, una expansión del volumen intersticial, debido al depósito de colágeno y a la disminución de las células contráctiles en la región necrótica. El contraste de gadolinio se distribuye en el espacio intersticial aumentado. Este depósito extracelular de contraste produce un acortamiento del tiempo de relajación T1, de forma que, tras lograr una adecuada supresión miocárdica del miocardio remoto, las áreas necróticas aparecen reflejadas en la imagen de realce tardío como zonas de hiperintensidad con color blanco y brillo intenso (7).

La mayor o menor extensión de tejido con lesión irreversible dentro del área en riesgo, es decir, el tamaño del infarto, depende de varios factores determinantes, entre los que se encuentran el tamaño del área en riesgo, y otros sobre los que se centran los estudios en búsqueda de terapias cardioprotectoras: la duración de la isquemia miocárdica, la presencia de ramas colaterales, la temperatura del tejido y la frecuencia cardíaca del paciente, como principal determinante de la demanda miocárdica de oxígeno y del flujo coronario (25,142,156).

Métodos para la medición del tamaño del infarto en secuencias de realce tardío.

Se han utilizado varios métodos para la medición del tamaño del infarto sobre secuencias de realce tardío. El más simple es la evaluación visual, a la que algunos autores han aplicado una escala de hasta 5 puntos para cada segmento, sobre un modelo de 17 segmentos miocárdicos. El tamaño del infarto puede estimarse sumando las puntuaciones regionales, ponderadas por el punto medio del rango de realce y divididas por el número total de segmentos (157). El tamaño del infarto puede estimarse también por planimetría manual de las áreas con hiperintensidad de señal en las imágenes de ejes cortos obtenidas. Cuando se realiza esta medición por planimetría se tiende a sobreestimar el tamaño, debido a la confluencia de muchos píxeles contiguos de intensidad de señal similar que son ligeramente más brillantes que el tejido circundante y pueden condicionar efectos de volumen parcial (158). Se han propuesto además varios métodos semiautomáticos. Algunos estudios *ex vivo* han demostrado que un umbral de intensidad de señal de 2 a 3 desviaciones estándar por encima de la media de la intensidad normal en el miocardio remoto resulta en mediciones del tamaño del infarto superponibles a las obtenidas por histología (159,160). El resultado en este caso va a depender en gran medida por tanto de la elección de la zona de miocardio remoto. Dado que la resolución espacial de las imágenes obtenidas *in vivo* es significativamente más baja debido al movimiento cardíaco y a los artefactos de volumen parcial, un umbral de 2 a 3 desviaciones estándar puede llevar a una sobreestimación del tamaño del infarto, por lo que algunos trabajos utilizan umbrales más elevados, de 5 o 6 desviaciones estándar (161).

Un método alternativo es el conocido como FWHM (*full-width at half maximum*, que podría traducirse como la anchura total a la mitad de la anchura máxima). En este caso se utiliza un valor umbral del 50% de la intensidad de señal máxima dentro del infarto, lo que ha mostrado mejor reproducibilidad en algunos estudios (162). Se han propuesto además algoritmos más sofisticados que asignan un valor ponderado a cada vóxel según la intensidad de señal y parecen proporcionar una estimación más reproducible y precisa (163).

Todos los métodos semicuantitativos requieren no obstante la delimitación manual de los bordes miocárdicos. Dado que el borde endocárdico puede ser la mayor fuente de variabilidad en la medición del tamaño del infarto, continúa utilizándose a menudo en la práctica clínica la delimitación manual por planimetría, que realizada por personal experimentado ha demostrado una baja variabilidad intra e interobservador para cuantificar visualmente el tamaño del infarto (131,144,164).

Obstrucción microvascular y hemorragia intramiocárdica

La obstrucción microvascular (OMV), o fenómeno de *no-reflow*, es una de las complicaciones del daño por reperfusión, que se caracteriza por una serie de cambios ultraestructurales y funcionales a nivel microvascular. A pesar de la revascularización exitosa de una arteria coronaria epicárdica, la perfusión del miocardio isquémico no se restaura por completo hasta en un 30% de los pacientes como resultado de la OMV. Es un predictor de mal pronóstico y marcador de remodelado ventricular adverso, que se asocia con una mayor incidencia de disfunción sistólica y mortalidad (165–169).

La RMC permite una evaluación precisa de la función, la extensión transmural de la necrosis y la OMV en un solo examen, y es la técnica de referencia para identificar la presencia y extensión de la OMV. La OMV puede detectarse en RMC en secuencias de realce precoz y tardío con gadolinio, en las que se muestra como áreas de hipointensidad (no perfundidas y, por tanto, sin contraste) dentro del área de infarto (170,171). Se ha demostrado que las regiones de OMV visualizadas mediante RMC con contraste de gadolinio corresponden con áreas de lesión microvascular definidas histológicamente, y

que el flujo sanguíneo en estas regiones es menor en comparación con el existente en el miocardio viable (168). Debido a la progresión del frente de onda en la necrosis tras un evento isquémico, el endocardio es el área más vulnerable. Las secuencias de realce precoz o de perfusión de primer paso aportan información dinámica sobre el lavado rápido del contraste, con imágenes de una resolución espacial relativamente baja, con limitación de la relación señal/ruido (SNR, *signal to noise ratio*) y de la cobertura del ventrículo izquierdo. Las secuencias de realce tardío, en cambio, permiten la obtención de imágenes de alta resolución (172).

Estudios que compararon diferentes secuencias de RMC para la detección de OMV mostraron que la prevalencia de hipoperfusión durante la adquisición de las imágenes de primer paso era mayor que en las secuencias de realce tardío, lo que sugiere que las secuencias de realce precoz podrían utilizarse de manera preferente para la visualización de la OMV (173,174). Aunque se ha demostrado que ambas técnicas de imagen por RMC permiten visualizar la presencia de OMV, es necesario tener en cuenta varios aspectos que pueden afectar a la imagen. El más importante de ellos es el momento de adquisición tras la inyección de contraste. El gadolinio se extravasa al espacio intersticial y también intracelular en aquellas regiones en que los miocitos presentan destrucción de la membrana celular. Posteriormente, se produce un lavado desde el núcleo del infarto mediante difusión. Dependiendo de la gravedad de la lesión microvascular y la tasa de difusión del contraste, la hipointensidad de señal que marca las regiones con OMV puede persistir durante minutos y ser visible en las imágenes de realce tardío. Aunque las secuencias de realce precoz pueden ser más sensibles para la identificación de áreas de OMV, algunos estudios han demostrado que la persistencia del defecto de perfusión de forma tardía es el determinante más importante para la recuperación funcional, mientras que los pacientes que presentaban áreas de hipointensidad únicamente en las imágenes de realce precoz no mostraron una evolución distinta a los pacientes sin datos de OMV (167). Por ello, las secuencias de realce precoz se consideran de adquisición opcional, mientras que deben adquirirse siempre las imágenes de realce tardío para la identificación de la OMV .

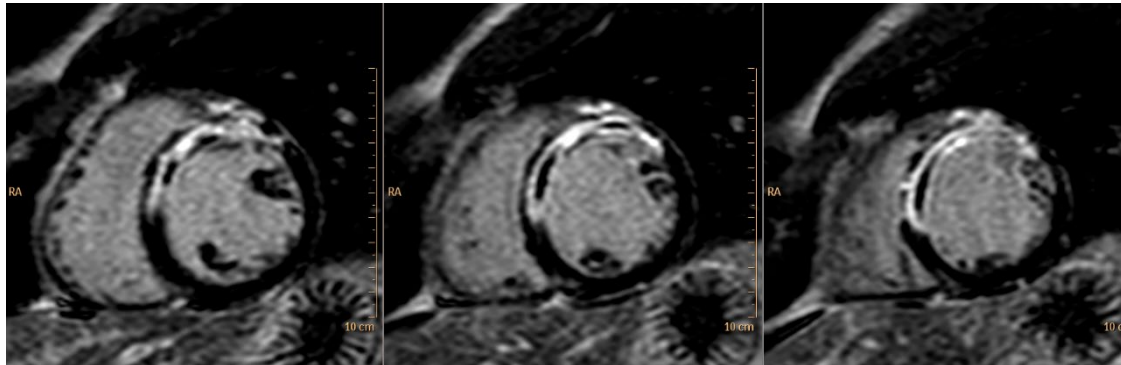


FIGURA 15: Imágenes de realce tardío con gadolinio adquiridas sobre eje corto a nivel basal, medio y apical de VI, con áreas extensas de hipointensidad dentro del área de necrosis correspondientes con OMV en un paciente con IAM por oclusión de la arteria descendente anterior, en el 7º día tras la revascularización coronaria. VI: ventrículo izquierdo; OMV: obstrucción microvascular; IAM: infarto agudo de miocardio.

El daño microvascular posreperusión puede causar además hemorragia intramiocárdica, con extravasación masiva de glóbulos rojos al espacio extravascular. Este fenómeno se asocia con una mayor duración de la oclusión coronaria, con la gravedad de la hipoperfusión previa a la reperusión y el grado de necrosis (175–180).

Histológicamente, la hemorragia intramiocárdica se caracteriza por daño celular vascular, con extravasación de glóbulos rojos de los vasos lesionados que afecta principalmente a la capa media del miocardio (178). Varios estudios han demostrado la capacidad de las secuencias de RMC potenciadas en T2 para identificar la hemorragia intramiocárdica, al usar las propiedades paramagnéticas de los productos de degradación de la hemoglobina. La desoxihemoglobina causa un acortamiento de los tiempos de relajación T2 y permite así detectar y cuantificar la hemorragia miocárdica (181–185).

En pacientes con IAM, las secuencias T2-STIR muestran hiperintensidad de señal en la zona con edema tisular, que como hemos visto corresponde con el área en riesgo. Como hemos citado, la hemorragia intramiocárdica se observa como una zona de hipointensidad en el núcleo del territorio infartado (186). No obstante, hay que tener en cuenta que las secuencias T2-STIR tienen una resolución de contraste limitada, por lo que podrían pasar inadvertidas pequeñas áreas de hemorragia miocárdica. Por ello, algunos autores han utilizado secuencias de gradiente-eco de inversión-recuperación potenciadas

en T1 poscontraste para detectar la presencia de hemorragia miocárdica, que se observa en este caso como una señal hiperintensa dentro del área hipointensa correspondiente a la obstrucción microvascular (184).

Kumar *et al.* validaron el uso de secuencias T2* para la identificación de la hemorragia intramiocárdica relacionada con la reperfusión (152,187). Como hemos visto, el tiempo T2* es una constante que representa la descomposición de la magnetización transversal en presencia de inhomogeneidades locales del campo magnético. Es un valor dependiente además del T2 subyacente y, por lo tanto, no es puramente una constante de tejido (83).

La hemorragia intramiocárdica es un signo de lesión microvascular grave, que se relaciona con la duración del tiempo de isquemia y la presencia de daño microvascular extenso. Cabe destacar que no se ha observado hemorragia intramiocárdica en infartos no reperfundidos, de forma que la restauración del flujo coronario parece ser un requisito previo para el desarrollo de infarto hemorrágico (180). La hemorragia se expande gradualmente después de la reperfusión, lo que sugiere que el daño microvascular puede progresar durante varias horas después de la restauración del flujo coronario, y relaciona la hemorragia intramiocárdica directamente con la lesión por isquemia-reperfusión (188).

Se ha descrito un aumento de la masa del ventrículo izquierdo y mayor grosor de la pared en la zona de infarto y miocardio adyacente en pacientes con hemorragia intramiocárdica frente a un grupo de pacientes con infarto sin hemorragia, lo que sugiere la presencia de edema miocárdico más extenso en aquellos con infarto hemorrágico (179). Como se ha señalado anteriormente, la presencia de edema tisular puede contribuir a la compresión extrínseca de la red capilar y al daño microvascular secundario. La presencia de hemorragia intramiocárdica ha demostrado ser un factor pronóstico asociado con remodelado ventricular adverso en el seguimiento, incremento de los volúmenes ventriculares telesistólico y telediastólico, ausencia de mejoría en la FEVI y mayor reducción en la masa del ventrículo izquierdo a expensas de adelgazamiento de la pared

(179,189). La presencia de hierro miocárdico residual 6 meses tras el infarto se ha asociado a eventos clínicos y peor pronóstico en el seguimiento (190).

Por tanto, la identificación de hemorragia intramiocárdica puede tener importantes implicaciones pronósticas para el paciente, y es uno de los parámetros a tener en cuenta en los estudios dirigidos a la identificación de nuevas estrategias terapéuticas para mejorar el pronóstico a largo plazo.

1.3.4.2 Utilidad de la RMC en el estudio de las complicaciones del IAM

El estudio con RMC permite identificar la mayoría de complicaciones estructurales relacionadas con el infarto, desde la presencia de derrame pericárdico, pericarditis postinfarto, la formación de aneurismas o pseudoaneurismas ventriculares, o la rotura ventricular (191). En secuencias cine se puede apreciar también la presencia de insuficiencia mitral. En estos casos, la presencia de realce tardío a nivel de los músculos papilares contribuye a aclarar el mecanismo de la insuficiencia mitral (192,193). Los trombos intraventriculares pueden desarrollarse en fases precoces tras el infarto, y se observan como masas intracavitarias de intensidad baja o intermedia en las secuencias cine. Al tratarse de estructuras avasculares, no captan contraste y pueden identificarse tras la administración de gadolinio en secuencias de realce con superioridad diagnóstica respecto a la ecocardiografía (194) (**FIGURA 16**). Las secuencias de realce tardío permiten detectar además la afectación del ventrículo derecho en asociación con IAM inferior. La fracción de eyección del ventrículo derecho ha demostrado valor pronóstico en este contexto (195).

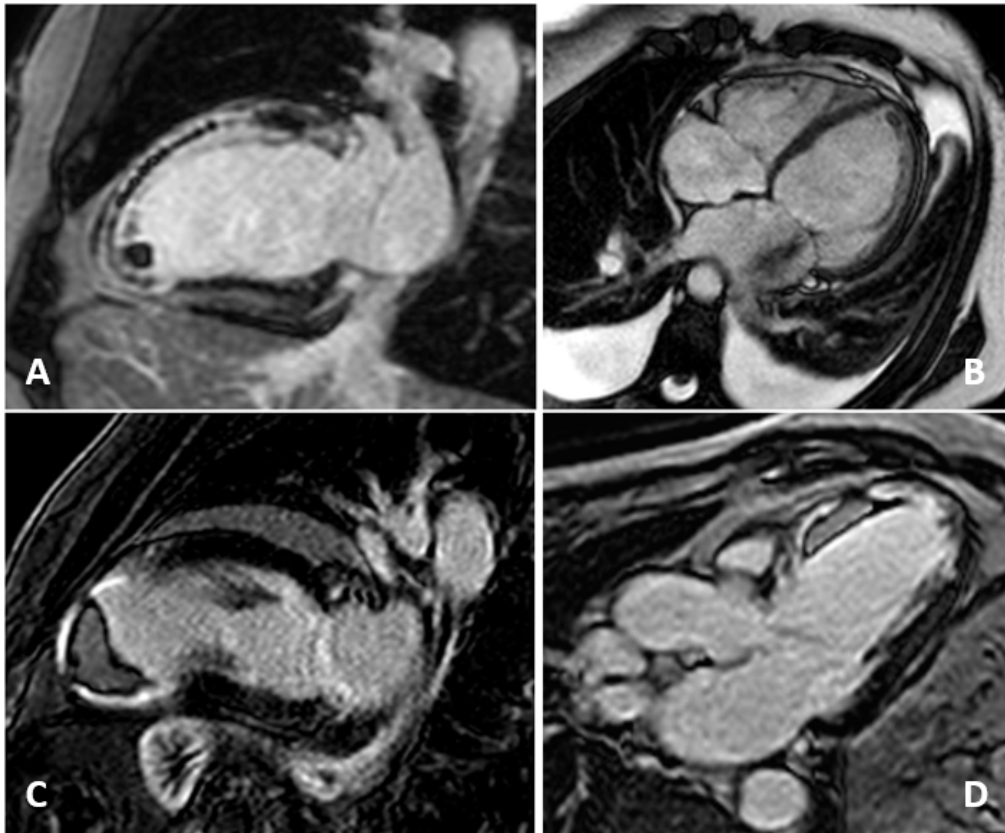


FIGURA 16: Complicaciones posinfarto de miocardio. **A:** secuencia de realce tardío con gadolinio en paciente con infarto anterior extenso, con datos de OMV (hipointensidad dentro de la zona con hiperintensidad de señal por depósito de gadolinio) y un trombo redondeado a nivel apical del VI; **B:** secuencia cine en un paciente con infarto anterior crónico, con remodelado ventricular, imagen compatible con trombo apical que se confirmó en secuencias de realce y datos congestivos, con derrame pleural bilateral y signos de regurgitación mitral; **C:** secuencia de realce tardío en un paciente con infarto anteroapical con rotura ventricular contenida, con imagen compatible con trombo de gran tamaño en su interior y derrame pericárdico asociado; **D:** secuencia de realce tardío, plano de 3 cámaras, que muestra un infarto anterior extenso con trombo laminar. OMV: obstrucción microvascular; VI: ventrículo izquierdo.

1.3.5 Resonancia magnética cardiaca en el estudio de la cardiotoxicidad

Una de las complicaciones más frecuentes, y a la que nos referimos a menudo de forma sinónima como cardiotoxicidad, es la disfunción ventricular secundaria a cardiotóxicos. Se define como una reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) mayor al 10% respecto al valor basal con FEVI inferior al límite normal. No existe consenso respecto a este valor límite y las sociedades científicas internacionales mantienen cierta disparidad de criterio en los documentos y recomendaciones publicadas.

Mientras la European Society of Cardiology (ESC) establece un valor de FEVI del 50% (32), la American Society of Echocardiography (ASE) y la European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) establecen un valor de FEVI del 53% como punto de corte (38). En pacientes que recibieron tratamiento adyuvante con antraciclinas y trastuzumab y tras un seguimiento a 7 años, una FEVI ligeramente disminuida, entre el 50 y 55%, mostró correlación con un aumento del desarrollo de disfunción sistólica significativa (198), por lo que un valor de corte más estricto, en el 53%, de acuerdo con lo recogido en las guías de cuantificación de cámaras cardíacas (52% en hombres, 54% en mujeres) (199), parece adecuado para la detección precoz de cardiotoxicidad.

Hoy disponemos de un amplio abanico de técnicas de imagen multimodal, entre las que se encuentran la ecocardiografía 2D, ecocardiografía 3D, técnicas de deformación miocárdica, tomografía computarizada (TC), técnicas de medicina nuclear como la tomografía computarizada por emisión de fotón simple (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET), y la RMC para evaluar la disfunción ventricular secundaria a cardiotoxícos. La decisión final de emplear una modalidad de imagen sobre otra dependerá de varios factores, puesto que todas ellas tienen sus fortalezas en un determinado aspecto, pero la RMC ha demostrado su gran potencial en el diagnóstico y seguimiento de la cardiotoxicidad. Además de las ventajas e inconvenientes inherentes a cada una de estas técnicas, la realización de estudios de una u otra modalidad diagnóstica se debe a menudo a la falta de disponibilidad de alguna de las técnicas, o de los recursos técnicos y humanos para la adquisición e informe del estudio con garantías, así como al coste.

Con el empleo de estas técnicas en el diagnóstico y seguimiento de la cardiotoxicidad buscamos un biomarcador de imagen que idealmente debe tener una alta sensibilidad y especificidad, exactitud, precisión y reproducibilidad. Dado que los cambios en el tejido miocárdico pueden ser sutiles en las fases iniciales de la cardiotoxicidad, es necesario disponer de otros parámetros funcionales, más allá de la FEVI, que permitan detectar estos cambios de forma precoz y confiable.

1.3.5.1 Valor añadido de la RMC en cardiotoxicidad: más allá de la FEVI

La disfunción ventricular izquierda es la manifestación final más frecuente de la cardiotoxicidad. Los primeros trabajos que identificaron la disminución de la FEVI tras tratamiento con antraciclinas, en los años 70, emplearon estudios con radionúclidos y tomografía computarizada (35,200). La RMC ofrece la enorme ventaja de permitir la caracterización del tejido miocárdico, y permite por tanto detectar la presencia de edema y fibrosis, con un nivel de evidencia creciente en el marco de la cardio-oncología (201). Estudios con RMC en pacientes que recibieron tratamiento con antraciclinas reportaron una disminución significativa de la FEVI entre 3 y 28 días tras el tratamiento en pacientes con FEVI previamente normal (202).

Un biomarcador de imagen ideal permitiría detectar datos de cardiotoxicidad antes del desarrollo de disfunción mecánica y caída de la fracción de eyección. La RMC ha demostrado su capacidad para la detección de daño subclínico por antraciclinas, previamente a la caída de la FEVI (202,203). Se ha observado además que la aparición de realce en RMC en fases precoces tras el tratamiento, predice una disminución significativa de la FEVI en el seguimiento, en relación con una vacuolización intracelular por cardiotoxicidad (144,202).

Amstrong *et al.* compararon los resultados obtenidos mediante ecocardiografía 2D y 3D y RMC en una cohorte de pacientes supervivientes de cáncer pediátrico (204). Reportaron que los valores de FEVI estimados mediante ecocardiografía 2D sobreestimaron el valor medio de FEVI en un 5%. Los volúmenes ventriculares y la FEVI estimados con ecocardiografía 3D mostraron menos variación, pero los investigadores concluyen que ninguno de los dos métodos fue capaz de identificar con precisión y de manera confiable cambios del 5% en la FEVI. Cabe destacar que el 11% de los pacientes de este estudio se clasificaron mediante ecocardiografía 2D de manera errónea dentro del grupo con FEVI <50%, cuando el valor era mayor al 50% por métodos 3D (204). La RMC permite la identificación de pequeños cambios en la FEVI, y es especialmente útil en aquellos pacientes con mala ventana acústica o con valores limítrofes de FEVI (205).

Artículos recientes sobre las nuevas técnicas de deformación miocárdica con RMC sugieren que el *strain* longitudinal global medido con RMC permite identificar precozmente pacientes con daño ventricular subclínico. La caída del *strain* longitudinal global ha mostrado ser un predictor independiente de mortalidad por todas las causas en pacientes con miocardiopatía dilatada y cardiopatía isquémica (206). La caída del *strain* longitudinal y circunferencial en RMC medido por técnicas de *feature tracking* ha mostrado ser un predictor del desarrollo de disfunción ventricular en pacientes tras tratamiento antineoplásico (202,207).

En la valoración de la disfunción sistólica por fármacos cardiotóxicos, es importante tener en cuenta que la caída de la FEVI puede producirse por una disminución aislada del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo, o un aumento del volumen telesistólico, que repercuten además en las medidas obtenidas por técnicas de deformación miocárdica (207) (208). Estos datos reflejan el hecho de que las medidas volumétricas y de deformación miocárdica se ven afectadas por la precarga y la poscarga ventricular. El resto de efectos secundarios de los fármacos antineoplásicos, así como los propios síntomas del proceso oncológico, tales como náuseas, anorexia, vómitos o diarrea, pueden afectar significativamente a la precarga del ventrículo izquierdo.

Otra de las posibles formas de cardiotoxicidad es la miocardiopatía de estrés o enfermedad de Takotsubo, que cursa con el desarrollo de disfunción sistólica ventricular de forma transitoria (209,210). La miocardiopatía de estrés puede simular en su presentación clínica y ecocardiográfica un infarto de miocardio, al cursar con síntomas comunes y alteraciones electrocardiográficas a menudo similares. Esta entidad clínica parece tener mayor incidencia entre la población con antecedentes de cáncer en comparación con población general, que podría estar en relación con el aumento de marcadores inflamatorios circulantes, entre ellos citocinas, radicales libres y catecolaminas (205,209,210). La RMC tiene un papel principal en este escenario, ya que permite establecer el diagnóstico diferencial entre la miocardiopatía de estrés y el infarto de miocardio, mediante la adquisición de secuencias cine que permitan la identificación

de las alteraciones típicas de contractilidad, secuencias T2 para valorar la presencia de edema y secuencias de realce tardío.

Por otro lado, las antraciclinas causan fibrosis miocárdica difusa a través del depósito intersticial de colágeno. Las técnicas paramétricas descritas de mapeo T1 nativo y poscontraste con estimación del VEC permiten identificar la presencia de esta fibrosis difusa. Algunos estudios pequeños han mostrado el valor de los mapas T1 como biomarcador de cardiotoxicidad, reportando una elevación del T1 nativo y del VEC a los 3 años del tratamiento en pacientes que recibieron antraciclinas, en comparación con controles pareados por sexo y edad y de forma independiente del tipo de cáncer tratado o de las comorbilidades cardiovasculares (211,212).

Los resultados preclínicos con mapas T2 son aún más prometedores. El grupo de investigadores del CNIC, con la participación de investigadores del CAUSA, han estudiado el comportamiento de los tiempos T1 y T2 mediante secuencias paramétricas de mapeo en RMC seriadas en un modelo porcino de cardiotoxicidad inducida por doxorubicina. Los valores del mapa T2 fueron el primer parámetro en verse afectado a las 6 semanas tras el inicio del tratamiento. La prolongación del T2 se correlacionó con la presencia de edema intracelular miocárdico secundario a la vacuolización celular, aunque sin expansión del espacio intersticial, y con valores por tanto de los mapas T1 y del VEC estables. La contractilidad miocárdica y la FEVI no se vieron significativamente alteradas hasta la semana 10 tras el tratamiento, coincidiendo con las alteraciones del mapa T1 y el VEC. Se observó además que la interrupción del tratamiento con doxorubicina tras la detección de la prolongación del T2 detuvo la progresión de las alteraciones miocárdicas más tardías y frenó la vacuolización intracelular en los miocardiocitos, demostrando así que la prolongación precoz del T2 es detectable en una etapa reversible de la enfermedad (213).

Parte del trabajo presentado en esta tesis consiste precisamente en la traslación al humano de estos hallazgos descritos en un modelo preclínico, cuya demostración resulta de gran utilidad en la práctica clínica y permite considerar los tiempos de relajación T2,

obtenidos por técnicas de mapeo paramétrico con RMC, como un biomarcador precoz de carditoxicidad.

Capítulo 2

Coherencia y relación directa entre los artículos presentados

Los tres trabajos incluidos en esta Tesis Doctoral que se presenta en el formato de “Compendio de Artículos”, se enmarcan en una línea de investigación común, definida y planificada, en el campo de la imagen cardiovascular avanzada. De este modo, todos ellos comparten y fueron diseñados con las siguientes características:

- Se centran en el estudio mediante RMC de pacientes con daño miocárdico agudo.
- Intentan establecer la utilidad de las nuevas técnicas de diagnóstico por la imagen en la identificación y medición del daño miocárdico establecido por distintas vías (isquemia o toxicidad farmacológica).
- De este modo, el trabajo titulado **“Dynamic edematous response of the human heart to myocardial infarction: implications for assessing myocardial area at risk and salvage”**, estudia la aplicación de las nuevas técnicas paramétricas en la identificación y cuantificación del daño miocárdico en pacientes en fase aguda tras infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; por su parte, los trabajos titulados **“Myocardial function and structure improvement with sacubitril/valsartan in cancer therapy-induced cardiomyopathy”** y **“T2 mapping identifies early anthracycline-induced cardiotoxicity in elderly patients with cancer”**, estudian la aplicación del análisis morfológico y las secuencias de caracterización tisular mediante RMC, respectivamente, en pacientes con daño miocárdico secundario a cardiotoxicidad por quimioterapia.
- Los citados trabajos aplican las nuevas técnicas paramétricas de RMC, a través de las técnicas de mapeo T2, en la evaluación del daño miocárdico, y más concretamente en la identificación de la presencia de edema miocárdico como signo de daño celular precoz.
- Tratan de identificar escenarios clínicos específicos en los que estas nuevas técnicas paramétricas puedan aportar un mayor beneficio, tanto en el campo de la investigación en la búsqueda de nuevas terapias cardioprotectoras, como en el ámbito clínico en el manejo terapéutico particular del paciente con el fin de mejorar los resultados.

En este sentido, esta Tesis Doctoral se ha desarrollado de forma paralela a la puesta en marcha y optimización de uso del primer equipo de RMC instalado en España con gestión integral por un servicio de cardiología, y pone en práctica la experiencia adquirida por el grupo conformado por técnicos y facultativos con formación específica que trabajan diariamente en esta unidad.

Esta tesis se enmarca dentro del convenio de colaboración entre el Servicio de Cardiología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA) y el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), que sigue vigente tras la publicación de estos resultados, y en cuyo marco continúa la investigación en el campo de la imagen cardiovascular y que esperamos continúe dando frutos en un futuro próximo. Esta línea de investigación compartida por ambos centros ha permitido, como se muestra en los trabajos titulados **“Dynamic edematous response of the human heart to myocardial infarction: implications for assessing myocardial area at risk and salvage”** y **“T2 mapping identifies early anthracycline-induced cardiotoxicity in elderly patients with cancer”** la traslación de los hallazgos descritos en un modelo animal por un centro de investigación de referencia en este campo, al humano, en un centro asistencial de cuarto nivel.

Capítulo 3

Publicaciones originales que conforman la tesis doctoral



Dynamic Edematous Response of the Human Heart to Myocardial Infarction

Implications for Assessing Myocardial Area at Risk and Salvage

Editorial, see p 1301

BACKGROUND: Clinical protocols aimed to characterize the post-myocardial infarction (MI) heart by cardiac magnetic resonance (CMR) need to be standardized to take account of dynamic biological phenomena evolving early after the index ischemic event. Here, we evaluated the time course of edema reaction in patients with ST-segment–elevation MI by CMR and assessed its implications for myocardium-at-risk (MaR) quantification both in patients and in a large-animal model.

METHODS: A total of 16 patients with anterior ST-segment–elevation MI successfully treated by primary angioplasty and 16 matched controls were prospectively recruited. In total, 94 clinical CMR examinations were performed: patients with ST-segment–elevation MI were serially scanned (within the first 3 hours after reperfusion and at 1, 4, 7, and 40 days), and controls were scanned only once. T2 relaxation time in the myocardium (T2 mapping) and the extent of edema on T2-weighted short-tau triple inversion-recovery (ie, CMR-MaR) were evaluated at all time points. In the experimental study, 20 pigs underwent 40-minute ischemia/reperfusion followed by serial CMR examinations at 120 minutes and 1, 4, and 7 days after reperfusion. Reference MaR was assessed by contrast-multidetector computed tomography during the index coronary occlusion. Generalized linear mixed models were used to take account of repeated measurements.

RESULTS: In humans, T2 relaxation time in the ischemic myocardium declines significantly from early after reperfusion to 24 hours, and then increases up to day 4, reaching a plateau from which it decreases from day 7. Consequently, edema extent measured by T2-weighted short-tau triple inversion-recovery (CMR-MaR) varied with the timing of the CMR examination. These findings were confirmed in the experimental model by showing that only CMR-MaR values for day 4 and day 7 postreperfusion, coinciding with the deferred edema wave, were similar to values measured by reference contrast-multidetector computed tomography.

CONCLUSIONS: Post-MI edema in patients follows a bimodal pattern that affects CMR estimates of MaR. Dynamic changes in post-ST-segment–elevation MI edema highlight the need for standardization of CMR timing to retrospectively delineate MaR and quantify myocardial salvage. According to the present clinical and experimental data, a time window between days 4 and 7 post-MI seems a good compromise solution for standardization. Further studies are needed to study the effect of other factors on these variables.

Rodrigo Fernández-Jiménez, MD*

Manuel Barreiro-Pérez, MD, PhD*

Ana Martín-García, MD, PhD*

Javier Sánchez-González, PhD

Jaume Agüero, MD, PhD

Carlos Galán-Arriola, DVM

Jaime García-Prieto, BSc

Elena Díaz-Pelaez, MD

Pedro Vara, DCS

Irene Martínez, DCS

Ivan Zamorro, DCS

Beatriz Garde, BPharm

Javier Sanz, MD

Valentin Fuster, MD PhD

Pedro L. Sánchez, MD, PhD

Borja Ibanez, MD, PhD

*Drs Fernández-Jiménez, Barreiro-Pérez, and Martín-García contributed equally.

Correspondence to: Borja Ibanez, MD, PhD, Translational Laboratory for Cardiovascular Imaging and Therapy, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC) & Cardiology Department, IIS-Fundación Jiménez Díaz, Melchor Fernández Almagro, 3. 28029, Madrid, Spain, or Pedro L. Sánchez, MD, PhD, Cardiology Department, Hospital Universitario Salamanca-IBSAL, Paseo de San Vicente 58-182, 37007, Salamanca, Spain. E-mail bibanez@cnic.es or pedrolsanchez@secardiologia.es

Sources of Funding, see page 1298

Key Words: edema ■ magnetic resonance imaging ■ myocardial infarction ■ translational medical research

© 2017 The Authors. *Circulation* is published on behalf of the American Heart Association, Inc., by Wolters Kluwer Health, Inc. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial-NoDerivs License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original work is properly cited, the use is noncommercial, and no modifications or adaptations are made.

Clinical Perspective

What Is New?

- This work shows for the first time that myocardial edema in the week after ST-segment–elevation myocardial infarction in humans is a bimodal phenomenon.
- An initial wave of edema appears abruptly at reperfusion, but it is significantly attenuated by 24 hours.
- The initial wave of edema is followed by a second (deferred) healing-related wave of edema several days after reperfusion reaching a plateau ≈4 to 7 days after myocardial infarction.
- This bimodal edematous response has a major impact on retrospective myocardial area at risk and salvage quantification by cardiac magnetic resonance given that measures of edema are greatly influenced by the timing of imaging.

What Are the Clinical Implications?

- Both cardiac magnetic resonance imaging techniques and timing of postinfarction imaging for assessing myocardial area at risk and myocardial salvage should be standardized to take account of the pathophysiology of the bimodal edematous phenomenon.
- The time frame between day 4 and 7 postinfarction seems a good compromise solution according to clinical and experimental data here presented.
- Our results have important implications for the design and interpretation of clinical trials using edema-sensitive cardiac magnetic resonance protocols to quantify myocardium at risk and myocardial salvage as an end point.

Noninvasive tissue characterization by cardiac magnetic resonance (CMR) after myocardial infarction (MI) offers the possibility to evaluate the impact of interventions designed to preserve cardiac function and predict long-term remodeling.¹ It has been postulated that an intense edematous reaction confined to the postischemic region appears early after MI and persists in stable form for at least 1 week.^{2,3} On the basis of this assumption, the use of edema-sensitive T2-CMR sequences to delineate the spatial extent of post-MI edema was rapidly incorporated as an index of the original occluded coronary artery perfusion territory (myocardium at risk, MaR).^{4,5} Quantification of late gadolinium enhancement (LGE) and edema extent (assumed to delineate MaR) in the same imaging session has been extensively used to quantify the amount of salvaged myocardium, a theoretical surrogate of the effect of cardioprotective therapies,^{6,7} thus reducing the required sample size in trials.⁸ Consequently, CMR-based myocardial salvage has been and continues to be used as an end point in multiple clinical and experimental studies.⁹

On the basis of the assumed stable unimodal edematous reaction during the first week after MI, the timing of the end point imaging session in these studies varies considerably. However, recent work in the pig model showed that the post-MI edematous reaction is not stable, and instead follows a bimodal pattern.¹⁰ An initial reperfusion-related wave of edema appears abruptly on reperfusion and dissipates at 24 hours. This is followed by a healing-related deferred wave of edema appearing several days after MI, peaking around postreperfusion day 7.¹¹ This coordinated bimodal edema pattern suggests that CMR-quantified MaR may vary according to the day of imaging, but to date this has not been tested in a controlled manner. Some recent studies evaluated MaR extent in patients according to the timing of post-MI imaging, but these were either retrospective analyses¹² or did not systematically scan patients at the same time points.¹³ Consequently, whether this phenomenon occurs in MI patients is unclear.

This study was designed to address these specific 2 questions: (1) is post-MI edematous reaction bimodal in humans, and (2) does the bimodal edematous reaction affect the CMR-based quantification of MaR and myocardial salvage? We designed a longitudinal clinical study in which patients with ST-segment–elevation MI (STEMI) successfully treated by primary angioplasty were prospectively recruited and CMR performed within the first 3 hours postreperfusion and at 24 hours, 4 days, 7 days, and 40 days. The impact of the dynamic edematous response on post-MI CMR measures of MaR, infarct size (IS), and salvaged myocardium was evaluated in the pig model of reperfused MI by performing reference measures of MaR and a comprehensive serial CMR imaging study.

METHODS

Clinical Study

Design

Hemodynamically stable consecutive patients with a first anterior STEMI and undergoing primary percutaneous coronary intervention were prospectively recruited between February 2015 and November 2015 ad hoc for this study. Patients eligible for enrollment were aged ≥18 years, and showed symptoms consistent with STEMI for >90 minutes and ST-segment elevation ≥2 mm in ≥2 contiguous leads in V₁ through V₃, with an anticipated time from symptom onset to reperfusion of ≤8 hours. Additional mandatory inclusion criteria were evidence of complete occlusion in the proximal or mid portion of the left anterior descending coronary artery (TIMI 0–1 initial flow) and successful primary angioplasty evidenced by appropriate reestablishment of coronary flow in the culprit artery (TIMI-3 flow after angioplasty). Exclusion criteria were Killip class III to IV, persistent systolic blood pressure <100 mm Hg, persistent heart rate <50 bpm or >110 bpm, presence of bifascicular or trifascicular block, evidence of second- or third-degree atrioventricular block, atrial fibrillation, known history of previous MI, pregnancy, active breastfeeding, and the presence

of metallic objects or devices incompatible with MRI. Patients were managed according to current clinical guidelines.^{14,15}

CMR examinations were performed within 3 hours of reperfusion (hyperacute reperfusion) and at 24 hours, 4 days, 7 days, and 40 days after reperfusion (Figure 1A). Normal T2 relaxation times (baseline) were obtained in 16 healthy age- and sex-matched volunteers. The study was approved by the hospital Ethics Committee, and all patients and volunteers gave written informed consent.

CMR Protocol

CMR examinations were conducted with a Philips 1.5-Tesla Achieva whole-body scanner (Philips Healthcare) equipped with a 16-element phased-array cardiac coil. At all time points, the imaging protocol included a standard segmented cine steady-state free-precession sequence to provide high-quality anatomic references; a T2-weighted short-tau triple inversion-recovery (T2W-STIR) sequence to assess the extent of edema and intramyocardial hemorrhage (IMH); and a T2-gradient-spin-echo mapping sequence to provide precise myocardial T2 relaxation time properties.¹⁶ On day 7 and day 40 CMR, LGE imaging was performed to assess infarct size and microvascular obstruction (MVO), using a T1-weighted inversion recovery turbo field echo sequence acquired 10 to 15 minutes after intravenous administration of 0.20 mmol gadobutrol contrast agent per kg body weight.

CMR Analysis

CMR images were analyzed using dedicated software (MR Extended Work Space 2.6, Philips Healthcare; and

QMassMR 7.6, Medis) by 2 observers experienced in CMR analysis and blinded to time-point allocation and patient identification. T2 maps were analyzed by placing the region of interest at the transmural ischemic, infarcted (with or without including areas suggestive of IMH), salvage, and transmural remote areas in a midapical ventricular short-axis slice corresponding to the same anatomic level in all acquisitions to track T2 relaxation time changes over time.^{16,17} The extent of edema, expressed as a percentage of left ventricular (LV) mass (CMR-MaR), was initially identified by using the full width at half-maximum with subsequent manual correction and visual border delineation after tracing the endocardial and epicardial contours of T2W-STIR short-axis images.¹⁸ Hypointense areas within the edematous zone, corresponding to IMH, were included within the edematous region.^{19,20} In addition, IMH area was calculated by manual delineation of the hypointense areas on T2W images¹⁹ and expressed as a percentage of LV mass.

IS, expressed as a percentage of LV mass, was defined according to the extent of LGE after manually tracing the endocardial and epicardial contours on T1-weighted inversion recovery turbo field echo short-axis images. Abnormal areas were defined using the full width at half-maximum, with manual correction if needed. Hypointense black areas within the necrotic zone, corresponding to MVO, were included within the necrotic area.^{19,20} In addition, the size of the MVO area was calculated by manual delineation of

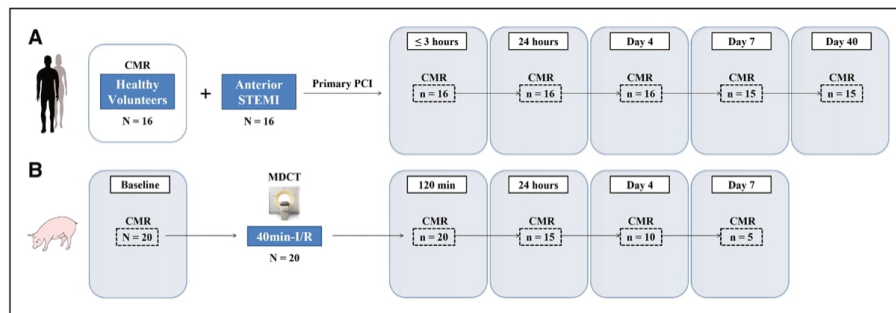


Figure 1. Study design.

A, Clinical study design. Twenty-two consecutive anterior patients with STEMI fulfilling the inclusion criteria were assessed for eligibility: 3 patients refused to participate; 1 patient experienced anxiety and a claustrophobic reaction requiring premature termination of the first CMR; 1 patient felt sick with vomiting before the first CMR, which could not be performed; and 1 patient had a failed CMR study because of frequent episodes of premature ventricular contraction and nonsustained ventricular tachycardia during the scan. The clinical study population thus included 16 consecutive hemodynamically stable patients with anterior STEMI reperfused by primary percutaneous coronary intervention. CMR examinations including T2-weighted short-tau triple inversion-recovery and T2-gradient-spin-echo mapping sequences were per protocol scheduled at the following times after reperfusion: within the first 3 hours and at 24 hours, 4 days, 7 days, and 40 days. To take account of baseline values, myocardial T2 relaxation time was measured in 16 healthy age- and sex-matched volunteers. **B**, Experimental study design. The study population comprised 20 pigs weighing 30 to 40 kg that underwent closed-chest 40 minutes reperfused acute anterior myocardial infarction. These pigs were euthanized at 120 minutes (n=5), 24 hours (n=5), 4 days (n=5), and 7 days (n=5) after myocardial infarction. Arterial enhanced multidetector computed tomography was performed during coronary occlusion in all pigs as a reference standard for measuring the myocardial area at risk. CMR scans, including T2-weighted short-tau triple inversion-recovery, T2 mapping, and late gadolinium enhancement imaging, were performed at every follow-up stage until euthanization. CMR indicates cardiac magnetic resonance; I/R, ischemia/reperfusion; MDCT, multidetector computed tomography; PCI, percutaneous coronary intervention; and STEMI, ST-segment-elevation myocardial infarction.

the hypointense areas on LGE images¹⁹ and expressed as a percentage of LV mass.

Detailed information about CMR imaging protocol and parameters, and imaging analysis is presented in the online-only [Data Supplement Methods](#).

Experimental Study

Design and MI Procedure

The study was approved by Institutional and Regional Animal Research Committees.

To study the impact of the dynamic edematous response on post-MI CMR time profile measures of MaR, IS, and salvaged myocardium, a group of 20 pigs underwent closed-chest reperfused MI by the percutaneous catheter-based technique, with 40-minute angioplasty-balloon occlusion of the mid left anterior descending coronary artery, followed by balloon deflation and reestablishment of blood flow¹⁰ (Figure 1B). These pigs were euthanized at 120 minutes (n=5), 24 hours (n=5), 4 days (n=5), or 7 days (n=5) after ischemia/reperfusion (I/R). In all pigs, arterial enhanced multidetector computed tomography (MDCT) was performed during the index coronary occlusion, between minute 10 and minute 20 of ischemia, to delineate the reference MaR (hypoperfused region during coronary occlusion).²¹ Comprehensive CMR scans were performed at every follow-up stage until euthanization (ie, animals euthanized on day 7 underwent baseline, 120 minutes, 24 hours, day4, and day7 CMR examinations).

Full methods can be found in the [online-only Data Supplement Appendix](#).

Arterial Enhanced MDCT Protocol and Analysis

All MDCT studies were performed on a 64-slice CT scanner (Brilliance CT 64, Philips Healthcare) after intravenous administration of 60 mL of 400 mg/mL iomeprol (Iomeron 400, Bracco Imaging).²¹ MDCT images were analyzed using dedicated software (MR Extended Work Space 2.6, Philips Healthcare). MaR and remote areas were visually identified based on contrast enhancement differences, manually delineated, and expressed as a percentage of LV area.

CMR Protocol and Analysis

CMR examinations were conducted with a Philips 3-Tesla Achieva Tx whole body scanner (Philips Healthcare) equipped with a 32-element phased-array cardiac coil. The imaging protocol included an steady-state free-precession sequence to provide high-quality anatomic references, and assessment of LV mass and wall thickness; a T2W-STIR sequence to assess the extent of edema and IMH; a T2-gradient-spin-echo mapping sequence^{10,16}; and a T1-weighted inversion recovery turbo field echo sequence to assess IS and MVO. CMR images were similarly analyzed using dedicated software (MR Extended Work Space 2.6, Philips Healthcare; and QMassMR 7.6, Medis) by 2 observers experienced in CMR analysis and blinded to group allocation.

Detailed information about MDCT and CMR imaging protocol and parameters, and imaging analysis, can be found in the [online-only Data Supplement Methods](#).

Statistical Analysis

In the clinical study, the sample size calculation to detect a difference in T2 relaxation time in the ischemic

myocardium between examination time points after STEMI was prespecified by using the user-written command *nsize* (Stata 12.0). A sample size of 16 patients was determined on the basis of our previous experimental results,¹⁰ a 95% confidence level, a statistical power of 80%, a conservative significant mean difference to detect of 15 ms in T2, a SD of 12, and multiple pairwise comparisons between time points.

Normal distribution of each data subset was checked by using graphical methods and a Shapiro-Wilk test. The Leven test was performed to check the homogeneity of variances. For quantitative variables, data are expressed as mean±SD. For categorical variables, data are expressed as frequencies and percentages. To take account of repeated measures, generalized linear mixed models were conducted to analyze the time course of T2 relaxation time, CMR-MaR, IMH, MVO, IS, and salvaged myocardium. Models evaluating the time course of T2 or CMR-MaR were further adjusted by extent of hemorrhage, including the amount of IMH expressed as a percentage of the LV as a covariate, given that this parameter is known to affect T2. Given the hypothesis-driven nature of the study, comparisons among different time points were planned in advance. Nonetheless, *P* value was adjusted for multiple comparisons by using the Hochberg method.

All statistical analyses were performed with Stata v12.0 (StataCorp).

RESULTS

Clinical Study

General Characteristics of the Population

Clinical characteristics of the study population are summarized in Table 1. Serial CMR was performed with informed consent in 16 consecutive patients with anterior STEMI fulfilling the inclusion criteria (mean age 58.8±14.5 years, 14 [87.5%] male) and successfully treated by primary percutaneous coronary intervention. A total of 94 CMR examinations were performed: the 16 healthy volunteers were scanned once, and the 16 patients with STEMI were scanned at 2.2±0.5 hours, 24.8±1.8 hours, 3.8±0.4 days, 6.8±0.6 days, and 41.7±4.3 days after reperfusion. In all patients, the first CMR scan was performed within the first 3 hours (90–180 minutes) after primary percutaneous coronary intervention. The timing for the initial CMR scan (around the peak of reperfusion-related wave of edema) was identified before in a dedicated separate group of 5 pigs undergoing serial CMR scans every 20 minutes during the 6 hours following reperfusion (see [online-only Data Supplement Methods and Results](#), and [online-only Data Supplement Figures I and II](#)). Evaluable T2-mapping and T2W-STIR data were available in 100% of CMR scans performed. Information on vital status was available for all participants.

Table 1. Baseline Patient Characteristics

Characteristic	All Patients (n=16)
Age, y	58.8±14.5
Male sex	14 (87.5)
Body mass index, kg/m ²	27.1±2.9
Hypertension	9 (56.3)
Smoking	
Current smoker	9 (56.3)
Ex-smoker (0–10 y before)	4 (25.0)
Dyslipidemia	10 (62.5)
Diabetes mellitus	3 (18.8)
Ischemia duration, min*	185±115
Killip class at recruitment	
I	11 (68.7)
II	5 (31.3)
Infarct artery lesion location	
Proximal left anterior descending coronary artery	16 (100.0)
Mid left anterior descending coronary artery	0 (0.0)
Treatment at the time of primary percutaneous intervention	
Heparin	16 (100.0)
Oral antiplatelet	
Aspirin	14 (87.5)
Clopidogrel	8 (50.0)
Prasugrel	5 (31.3)
Ticagrelor	4 (25.0)
Thrombus aspiration	9 (56.3)
Glycoprotein IIb/IIIa during primary percutaneous intervention	9 (56.3)

Data are presented as mean±SD or n (%).

*Mean time from symptom onset to reperfusion.

Edema Time Course in Patients With STEMI

T₂ Relaxation Time

Mean myocardial T₂ relaxation times in the 16 healthy volunteers (mean age 59.3±17.7 years, 12 [75%] male) were 53.1±4.1 ms and 51.1±4.5 ms for the midapical anteroseptal and posterolateral LV walls, respectively. In comparison with these values, hyperacute reperfusion in patients with STEMI (≤3 hours) was associated with significantly longer T₂ relaxation times in the ischemic area (Figure 2A and 2B). T₂ relaxation time in patients with STEMI showed a systematic and significant decrease at 24 hours post-MI. This was followed by a rebound increase, with T₂ relaxation times on day 4 postreperfusion reaching values similar to those observed during early reperfusion. Thereafter, T₂ relaxation time progressively decreased, with values on day 40 similar to those observed at 24 hours. Similar results were obtained after adjusting T₂ for the amount of IMH

(online-only Data Supplement Table I). During the first week after MI, T₂ relaxation time in the remote myocardium showed a linear trend toward a progressive increase, albeit slight. T₂ relaxation times in the ischemic and remote myocardium at different postreperfusion time points are summarized in Table 2. T₂ relaxation time was longer in the transmural ischemic myocardium than in the remote myocardium at all time points evaluated. However, the differences observed at 24 hours and 40 days, albeit statistically significant, were of small magnitude and resulted in a wide overlapping of myocardial T₂ values within ischemic and remote areas (Figure 2C). Individual trajectories for T₂ relaxation time in the ischemic myocardium of STEMI patients are shown in online-only Data Supplement Figure III.

Extent of Edema (CMR-MaR)

The edematous area delineated by T₂W-STIR sequences was similar in CMR scans performed at hyperacute reperfusion (≤3 hours) and on day 4 and day 7 (Figure 3). Conversely, the area of edema was significantly smaller at 24 hours postreperfusion. On day 40 post-MI, the area of edema was comparable to that seen at 24 hours. This time-course pattern for edema resembles that observed for T₂ relaxation time, and similar results were obtained after adjusting the area of edema for the amount of IMH evaluated by T₂W-STIR (online-only Data Supplement Table II). Edematous area at different postreperfusion time points is summarized in Table 2. Individual patient trajectories for area of edema measurements are shown in online-only Data Supplement Figure IV.

Experimental Study

Dynamics of CMR-MaR After Reperfused MI in Comparison With the Reference Standard

CMR-measured MaR values at different times after reperfusion in pigs are summarized in Table 3 and online-only Data Supplement Table III. Mean MaR as assessed by the MDCT reference method was 30.5±5.0% of the LV. Because of the initial swelling of the ischemic myocardium (online-only Data Supplement Table IV), CMR-measured MaR as delineated by T₂W-STIR sequence was significantly higher than MaR measured by MDCT at early reperfusion (Figure 4A and 4B). Coinciding with the dissipation of the first edema wave,¹⁰ MaR was strikingly underestimated by CMR at 24 hours postreperfusion. Conversely, CMR-estimated MaR values for day 4 and day 7 postreperfusion, coinciding with the deferred edema wave,¹⁰ were similar to values measured by MDCT (ie, no overestimation or underestimation). The dynamics of CMR-measured MaR resembled the time course for myocardial T₂ relaxation time and water content in the ischemic area.¹⁰

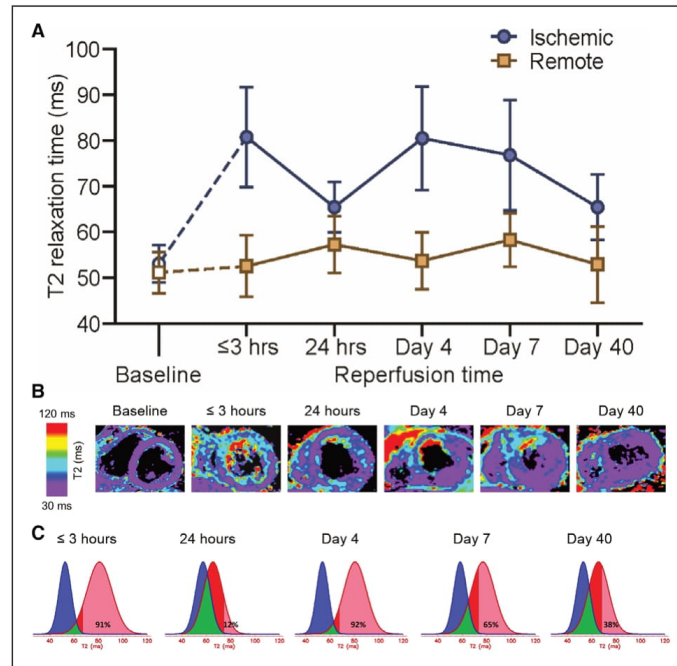


Figure 2. Temporal evolution of myocardial T2 relaxation time in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction.

A, Time course of absolute T2 relaxation time (ms) in the ischemic and remote myocardium in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. Data are means and SD. For baseline values, myocardial T2 relaxation time was measured in 16 healthy age- and sex-matched volunteers. Dashed lines represent hypothetical mean trajectories for T2 from baseline to the hyperacute postreperfusion phase (≤ 3 hours). At all time points after reperfusion, T2 relaxation time in the ischemic myocardium of patients differed significantly from baseline values in healthy volunteers. It is noteworthy that cardiac magnetic resonance T2 mapping revealed similar T2 values at ≤ 3 hours and on day 4 and day 7 postreperfusion; in contrast, T2 relaxation time was significantly lower at 24 hours and on day 40 post-MI. **B**, Representative images from a patient with anterior ST-segment-elevation myocardial infarction who underwent serial cardiac magnetic resonance T2-mapping examinations at 150 minutes, 26 hours, 4 days, 7 days, and 44 days after reperfusion. For baseline cardiac magnetic resonance T2 mapping, an image from a healthy volunteer is shown. All T2 maps were scaled between 30 and 120 ms. **C**, T2 values distribution in the ischemic and remote myocardium in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction at different time points. Mean and SD from all individual regions of interest placed in these areas at all time points were analyzed. Blue and red colors represent distribution of T2 values in the remote and ischemic myocardium, respectively. Green color represents the overlapping of T2 values, ie, pixels from both areas having the same T2. The percentages shown in each panel represent the percent of the ischemic myocardium region of interest with T2 > 2 SDs from the mean T2 in the remote myocardium (pink). Despite that the mean T2 relaxation time in ischemic myocardium at all time points was longer than mean T2 in the remote, overlapping was patent and widest at the 24-hour time point.

Dynamics of CMR-Measured IS, Myocardial Salvage, IMH, and MVO After Reperfused MI

CMR-measured IS and myocardial salvage in pigs are summarized in Table 3 and online-only Data Supplement Table III. A progressive reduction of IS was observed during the first week after I/R (Figure 4C and 4D). Matching the temporal variations in CMR-MaR, CMR-estimated myocardial salvage quantification [(MaR-IS)/MaR, %]

also changed dynamically during the first week after I/R (online-only Data Supplement Figure V).

CMR-estimated IMH and MVO are summarized in online-only Data Supplement Table V. IMH was apparent at 24 hours and peaked on day 4 post-I/R; in contrast, MVO was apparent at 120 minutes after reperfusion, peaking on day 1 post-I/R and progressively decreasing thereafter. The dynamics of CMR-estimated

IMH are consistent with histologically evaluated IMH in the same model previously reported.¹¹

DISCUSSION

First Demonstration of the Postinfarction Bimodal Edema Reaction in the Human Heart

This is the first comprehensive evaluation of patients with STEMI by serial CMR to include the hyperacute postreperfusion period (the first 3 hours). CMR scans timing was designed as per the protocol of our previous experimental studies, in which we demonstrated the existence of bimodal post-MI edema in pigs.^{10,11}

The main finding of the present clinical study is that, contrary to the accepted view, myocardial edema in the ischemic area after MI in humans is not stable, but rather follows a systematic bimodal pattern. An initial wave of edema appears abruptly very early after reperfusion, but it is significantly attenuated by 24 hours. This is followed by a second (deferred) wave of edema several days after reperfusion reaching a plateau \approx 4 to 7 days after MI.

The Initial Wave of Edema

To select the optimal timing for the first CMR scan in STEMI patients, we first analyzed the dynamics of the initial wave of edema in a series of 5 pigs; serial CMR scans were performed every 20 minutes until the reperfusion-related edema wave faded. It is interesting to note that this initial wave of edema peaked very early, being significantly attenuated within a few hours after MI: at 180 minutes after reperfusion, the edema had declined by \approx 50% from its maximum. In agreement with CMR data, quantification of myocardial water content and histological analysis at 6 hours after MI revealed partial resolution of the massive interstitial edema seen earlier after reperfusion (see [online-only Data Supplement Results](#)).¹¹ On the basis of these results in pigs, we decided to perform the first CMR scan in patients within a narrow 3-hour time window after primary percutaneous coronary intervention to be able to detect the noon of the initial wave of edema.

Controversy on the Bimodal Postinfarction Edema Occurrence in Humans

The recent demonstration of bimodal edema in the posts ischemic myocardium in pigs^{10,11} has generated intense discussion in the cardiac imaging field.^{6,22–28} Whether this phenomenon occurs in humans has been explored in 2 recent studies. Carrick and colleagues¹³ performed a longitudinal assessment of IMH and edema in 30 patients with STEMI, concluding that “myocardial edema has a unimodal time course.” This popu-

lation was more heterogeneous than the population examined here: 20% had an open artery on angiography (TIMI coronary flow grade 2–3) and only 30% had an anterior MI, whereas all patients in our study had an anterior infarction with an occluded artery on angiography. These factors might affect edema dynamics and visualization.^{11,18} In addition, patients in the Carrick et al study underwent 3 CMR examinations within the first 10 days after MI, at 8.6 ± 3.1 hours, 2.9 ± 1.5 days, and 9.6 ± 2.3 days.¹³ It is important to note that the first of these examinations was performed between 4 and 12 hours after reperfusion, which, according to the experimental data we present here, is after the dissipation of the first edema wave. Indeed, the T2 values in the infarcted zone reported for the first CMR examination in Carrick et al are similar to those observed in the second scan in our clinical study, performed 24 hours after MI.

In the second report, Nordlund et al¹² retrospectively analyzed pooled data from 3 studies assessing the MaR by qualitative CMR, concluding that no bimodal edema pattern was apparent. However, most patients in the evaluated studies underwent a single CMR scan at disparate times to from each other, and there were no systematic serial examinations. It is important to note that no CMR scans were performed on day 0, and very few were performed on day 1 after MI. Moreover, no quantitative parametric T2 mapping was performed, despite this technique being demonstrated to improve detection and quantification of myocardial edema.²⁹ Unlike these recent reports, our study was specifically designed to provide insight into the existence of bimodal edema in patients with MI by mimicking time points and CMR sequences performed in the previous experimental studies.^{10,11}

Implications of the Bimodal Edema Phenomenon for Quantifying MaR and Salvage

On the basis of an assumed stable edematous reaction lasting for several days after MI and despite recent controversy,^{30,31} T2-CMR sequences have been widely used to retrospectively quantify the MaR.^{6,29} In the present clinical study, we show that T2 relaxation time in the ischemic region changes systematically with the post-MI timing of the examination. In parallel, we confirmed significant variation in the extent of the MaR as measured by T2W-STIR. Consistent with the drop in T2 relaxation time at 1 day post-MI, T2W-estimated MaR at this time point was significantly lower than values obtained before and subsequently.

We experimentally confirmed clinical findings by accomplishing a comprehensive CMR serial imaging study in 20 pigs subjected to reperfused MI. Remarkably, we included prereperfusion MDCT imaging as a reference for the assessment of MaR,²¹ which otherwise we con-

Table 2. CMR Data of Patients

	Reperfusion Time				
	≤3 h	24 h	4 days	7 days	40 days
T2 transmural ischemic, ms	80.8 (10.9)	65.4 (5.5)	80.5 (11.3)	76.8 (12.1)	65.4 (7.2)
T2 transmural remote, ms	52.5 (6.7)	57.2 (6.2)	53.7 (6.2)	58.3 (5.9)	52.9 (8.3)
T2 infarct incl. hypointense core, ms	80.5 (16.4)	63.0 (9.0)	81.5 (15.3)	76.3 (16.6)	65.2 (8.4)
T2 infarct excl. hypointense core, ms	87.2 (15.1)	65.2 (8.8)	86.0 (16.6)	81.3 (16.9)	66.4 (7.0)
T2 salvaged, ms	70.2 (9.7)	64.4 (8.3)	78.5 (14.9)	68.9 (9.5)	62.3 (8.2)
Myocardial area at risk, % of left ventricle	39.9 (13.0)	21.8 (12.2)	42.8 (11.5)	42.9 (13.0)	20.1 (11.5)
Intramycardial hemorrhage, % of left ventricle	0.6 (0.5)	1.1 (0.6)	1.7 (1.4)	1.7 (1.8)	0.7 (0.6)
Infarct size, % of left ventricle	–	–	–	30.3 (14.6)	21.9 (11.9)
Microvascular obstruction, % of left ventricle	–	–	–	2.7 (2.4)	0.9 (0.8)

Data are presented as mean (SD). T2 maps were analyzed by placing regions of interests at the transmural ischemic, infarcted (with or without including areas suggestive of intramycardial hemorrhage), salvage, and transmural remote areas in a midapical ventricular short-axis slice corresponding to the same anatomic level in all acquisitions to track T2 relaxation time changes over time. The different myocardial states were initially defined by the localization relative to late gadolinium enhancement.¹⁷ One patient died between day 4 and day 7 cardiac magnetic resonance, and 1 patient was unable to undergo late gadolinium enhancement imaging because of severe renal impairment; therefore, T2 information from the different myocardial states within the ischemic region was obtained from 14 of 16 patients.

T2 relaxation time was longer in the transmural ischemic myocardium than in the remote myocardium at all time points evaluated (≤3 hour, day 1, day 4, day 7, and day 40 after reperfusion). At the 24-hour time point, T2 values were 65.4±5.5 ms and 57.2±6.2 ms in the ischemic and remote myocardium, respectively ($P<0.01$). Similar results (even of greater magnitude) were shown when comparing T2 in the ischemic and remote myocardium at day 40 (65.4±7.2 ms versus 52.9±8.3 ms, $P<0.01$). However, T2 relaxation time in the ischemic myocardium showed significant variations across time: T2 at 24 hours was statistically shorter than at ≤3 hours (65.4±5.5 ms versus 80.8±10.9 ms, $P<0.01$), than at day 4 (65.4±5.5 ms versus 80.5±11.3 ms, $P<0.01$), and than at day 7 (65.4±5.5 ms versus 76.8±12.1 ms, $P<0.01$). In contrast, T2 in the ischemic myocardium at 24 hours did not differ from T2 at day 40 (65.4±5.5 ms versus 65.4±7.2 ms, $P=0.99$). CMR indicates cardiac magnetic resonance.

considered unethical to perform in patients with STEMI. In the experimental study, our results show that, because of the bimodal pattern of post-I/R edema formation, the extent of MaR delineated by T2-CMR varies during the first week after I/R. Specifically, the edema-sensitive T2W-STIR CMR sequence overestimates MaR in comparison with MDCT at early time points (120 minutes) after reperfusion, which is in agreement with previous reports.²¹ This overestimate is mainly driven by swelling of the reperfused myocardium. By 24 hours, the scenario is completely altered, with a substantial resorption of edema and normalization of T2 relaxation time,¹⁰ resulting in systematic underestimation of MaR by CMR. This underestimation resulted in biologically implausible negative myocardial salvage data at 24 hours. This finding reinforces the idea that MaR (and consequently salvaged myocardium) cannot reliably be quantified by CMR around this time point. Conversely, on days 4 and 7, CMR-measured MaR was similar to MaR measured by MDCT.

More pronounced dynamic tissue changes were shown in the experimental model. This is a common phenomenon seen in the experimental setting in which many variables are controlled, as opposed to clinical studies. In addition, the more severe ischemic process

in the porcine myocardium in the presence of poor collateral circulation, among other reasons, could influence the magnification of this phenomenon. However, the parallel courses of T2 and CMR-MaR fluctuations observed in the clinical and experimental settings strengthen the message of the present study. Thus, our data suggest that between day 4 and day 7 would be a good compromise solution for the delineation of theoretical MaR.

Nevertheless, our results highlight the need for caution in interpreting CMR of the post-MI heart. In the clinical study, 3 of the 16 patients with STEMI showed more limited changes in T2 and extent of edema (see online-only Data Supplement Figures III and IV). Remarkably, these 3 patients were older and showed significantly smaller infarcts and less extent of IMH and MVO, and greater myocardial salvage areas despite having longer intervals between symptom onset to reperfusion (data not shown). We speculate that there might be several factors affecting the dynamics of the bimodal edematous reaction such as the existence of preformed collateral circulation, episodes of spontaneous reperfusion/reocclusion during ischemia duration, or the presence of specific comorbidities. The impossibility of controlling these aspects in the clinical scenario

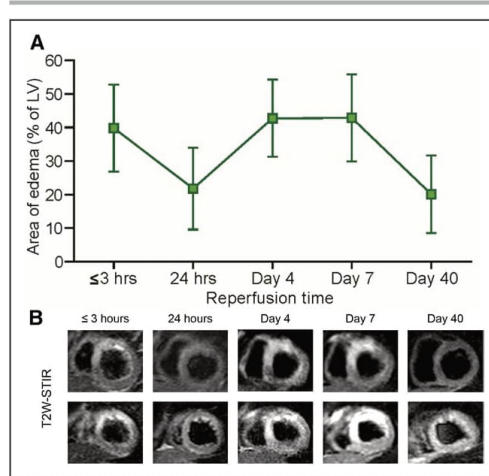


Figure 3. Time profile of edematous area in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. **A**, Time profile of edematous area in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction, evaluated by T2W-STIR imaging. Data are means and SD. Cardiac magnetic resonance T2W-STIR scans at ≤3 hours and on day 4 and day 7 revealed a similar edematous area (% left ventricle); in contrast, the edematous area was significantly smaller at 24 hours and on day 40 post-MI. Note the parallel courses of T2 relaxation time fluctuations and the extent of edema by cardiac magnetic resonance. **B**, Representative contiguous short-axis images from a patient with anterior ST-segment-elevation myocardial infarction who underwent serial cardiac magnetic resonance T2W-STIR examinations at 150 minutes, 26 hours, 4 days, 7 days, and 44 days after reperfusion. LV indicates left ventricle; and T2W-STIR, T2-weighted short-tau inversion recovery.

and the limited sample size preclude any definitive conclusion in this regard, but further studies are warranted.

In comparison with T2W-STIR, parametric T2 mapping might improve the detection and quantification of

myocardial edema¹⁶; however, it is unlikely to alter the dynamic pattern of post-MI edema that is attributable to pathophysiological phenomena. The deferred edema wave is related to the post-MI healing process,^{11,32} and therefore interventions that protect the myocardium could affect the dynamics of edema, and thus bias MaR estimation. This idea is supported by recent suggestions that the extent of edema can be affected by the degree of damage⁹ or exposure to infarct-limiting interventions.^{33–35} However, patients in these studies received 1 CMR examination at a single time point, which was not the same for all. Therefore, a dedicated study would be needed to provide evidence to support this hypothesis.

IMH Is Not the Main Mechanism Underlying Bimodal Post-MI Edema

In the clinical study, IMH, assessed by T2W-CMR, peaked around day 4 after reperfusion. This finding is in agreement with the present experimental CMR data and histologically validated data from our previous pig study.¹¹ Given that T2 can be affected by hemorrhage, some authors have argued that the bimodal post-MI T2-CMR pattern could be explained entirely by the destructive paramagnetic effects of deoxyhemoglobin, rather than by a real fluctuation of tissue water content.^{13,36} However, if hemorrhage was the sole explanation for the bimodal T2 pattern, it would be difficult to understand why T2 (both in the pig model¹⁰ and in the present clinical study) and water content (in the pig model)¹⁰ increased to day 4, coinciding with the maximum extent of hemorrhage.^{11,23} In fact, in the clinical study, we observed no significant influence of IMH on T2 relaxation time or area of edema delineation. The finding that infarcted (either with or without IMH areas) and salvaged myocardium displayed the same bimodal pattern strengthen our results. In line with our data, Carrick et al¹³ found small differences in T2 (<5 ms) between patients with and without hemorrhage, whereas

Table 3. Time Profile of CMR-Assessed Myocardium at Risk, Infarct Size, and Myocardial Salvage During the First Week After Reperfused Myocardial Infarction in Pigs

CMR	Follow-Up			
	120 min After Reperfusion (n=20)	24 h After Reperfusion (n=15)	Day 4 After Reperfusion(n=10)	Day 7 After Reperfusion(n=5)
MaR, % of left ventricle	48.1 (6.0)	3.6 (2.8)	30.2 (6.2)	30.1 (2.3)
Infarct size, % of left ventricle	45.1 (5.3)	35.3 (5.2)	30.2 (4.3)	25.4 (4.0)
Myocardial salvage, %	4.7 (4.7)	-1285 (858)	-2.5 (20.3)	15.7 (13.3)

Data are presented as mean (SD). CMR data for each time point correspond to pooled data from all animals undergoing 40 minutes ischemia/reperfusion. n values decrease over time because 5 pigs were euthanized after each CMR examination for histological measurement of water content.¹⁰ The extent of myocardium at risk was assessed by MDCT reference during coronary occlusion in all animals (MDCT-MaR). MDCT-MaR as assessed during the index coronary occlusion was 30.5±5.0%, 29.6±4.7%, 29.1±3.9%, and 28.3±4.3% of left ventricle; for pigs followed up to 120 minutes (n=20), 24 hours (n=15), 4 days (n=10), and 7 days (n=5) after reperfusion. Myocardial salvage as assessed by MDCT/CMR [(MDCT MaR – CMR Infarct Size) / MDCT MaR, %] in each of these groups was -50.6±24.4% at 120 minutes, -20.4±16.9% at 24 hours, -4.8±17.1% at 4 days, and 9.1±19.9% at 7 days after reperfusion, respectively. Note that MDCT was performed in all pigs only once (during the index ischemic event). Online-only Data Supplement Table III shows all individual data from animals euthanized at each time point.

CMR indicates cardiac magnetic resonance; MaR, myocardium at risk; and MDCT, multidetector computed tomography.

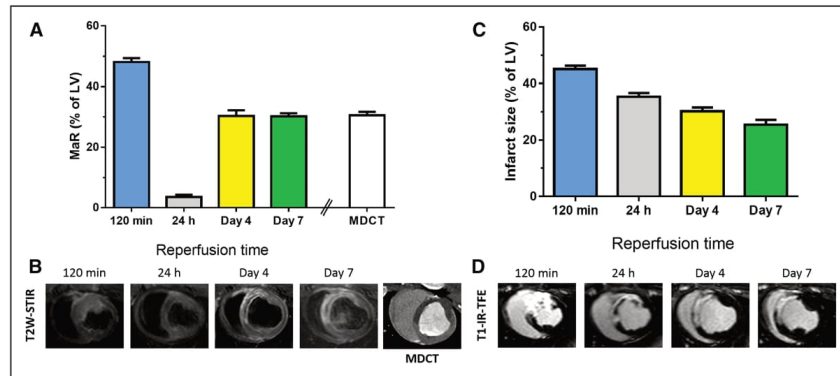


Figure 4. Temporal evolution of cardiac magnetic resonance-myocardium at risk and infarct size after reperfused myocardial infarction in the pig model.

Time profile of myocardium at risk evaluated by T2-weighted short-tau inversion recovery imaging (A) and infarct size evaluated by T1-weighted inversion recovery turbo-field echo in pigs subjected to 40 minutes inversion-recovery (C). Arterial enhanced multidetector computed tomography was performed during coronary occlusion in all pigs as a reference standard measure of myocardium at risk. Data are shown as mean±standard error of the mean. B and D, Representative images from a pig that underwent multidetector computed tomography during coronary occlusion followed by serial T2-weighted short-tau inversion recovery (B) and late gadolinium enhancement (D) examinations at 120 minutes, 24 hours, 4 days, and 7 days after reperfusion. LV indicates left ventricle; MaR, myocardium at risk; MDCT, multidetector computed tomography; T1-IR-TFE, T1-weighted inversion recovery turbo-field echo; and T2W-STIR, T2-weighted short-tau inversion recovery.

Hammer-Hansen et al¹⁷ found that T2 relaxation time differed in the infarcted and salvaged myocardium, and both were significantly longer than remote in the postreperfused dog heart. It is interesting to note that the later study followed animals at 4 and 48 hours after MI with results indicating a partial resolution of edema in the first 48 hours after reperfusion.^{17,26} Nevertheless, hemorrhage might exert some influence on T2 relaxation time, as we previously conceded.^{10,11,16,23,24}

Dynamics of Infarct Size Over the First Week After MI

Consistent with previous observations,^{3,37,38} our experimental data show a progressive decrease of CMR-based IS. The substantial swelling of the early postreperfused myocardium might explain the large IS detected in our experimental study 120 minutes after reperfusion. The early period after reperfusion is associated with significant transient expansion of extracellular volume^{11,38}; gadolinium gets trapped in this expanded extracellular volume, but when extracellular volume recedes, gadolinium no longer stays in this area. In this interpretation, acutely detected LGE does not necessarily equate to irreversible injury and may severely distort estimates of salvaged myocardium. These data highlight the importance of performing CMR infarct imaging within a consistently defined and narrow time frame, preferably at the end of the first

week, when using IS as an end point in clinical trials during the acute post-MI period.

Chronotherapeutic Approaches

New treatments demonstrating significant promise in preclinical experiments frequently produce no benefits in clinical trials,^{1,39} and the present results hint that timing of intervention might be a key determinant of this mismatch.^{40–43} We believe the discovery of the bimodal nature of post-MI edema will help in the design and new therapies for reducing infarct size and post-MI LV dysfunction.

In summary, we present the first demonstration that myocardial edema after MI is not stable in patients but instead follows a bimodal pattern, confirming recent experimental findings in pigs. The identification of such a pattern has important biological, diagnostic, prognostic, and therapeutic implications, and opens a route to further exploration of factors influencing this phenomenon. Remarkably, this bimodal edematous response after MI has a major impact on CMR-MaR, and consequently, myocardial salvage quantification given that measures of edema are greatly influenced by the timing of post-MI imaging.

LIMITATIONS

Only patients with anterior STEMI were recruited to the clinical study. The reasons for this choice include the

avoidance of possible magnetic-field nonhomogeneity related to the inferolateral wall.^{4,29} These eligibility criteria closely resemble recommendations for patient selection in clinical trials of cardioprotective interventions.^{39,44} The bimodal edema pattern may occur regardless of MI location; however, caution should be exercised when extrapolating results to other MI locations, especially regarding adequate visualization of the phenomenon by T2W-CMR in lateral MI where signal loss attributable to through-plane cardiac motion might occur.¹⁸ Given that patients were serially scanned, including 1 examination very early after reperfusion, we planned the shortest CMR protocol possible. For this reason we did not include T2* CMR as a diagnostic method for quantifying IMH *in vivo*.²⁹ Instead, we assessed both edema and hemorrhage by T2W-STIR imaging, a sequence validated and used for these purposes by many authors.¹⁹

Extrapolation of the experimental results to the clinic should be done with caution. Nonetheless, the pig is one of the most clinically translatable large-animal models for the study of reperfused MI.⁴⁵ The similar edema and hemorrhage time courses in the pig and the patient cohort highlight the great translational value of the pig model, especially considering the difficulty of performing a comprehensive CMR study that includes serial examinations within the first hours after reperfusion and reference techniques for the assessment of the MaR. The fact that myocardial edema and LGE follow a disparate dynamic pattern after ischemia/reperfusion highlights the complexity of measuring myocardial salvage in real practice. Thus, acutely detected LGE does not necessarily equate to irreversible injury and may contribute to severely distorted estimates of salvaged myocardium when comparing against a prereperfusion standard to assess MaR.³⁸ Other reasons might contribute to inaccurate estimations. Among them, it has been previously demonstrated that damage after ischemia/reperfusion may extend beyond the boundaries of the hypoperfused region during coronary occlusion²¹; that MaR might slightly shrink in MDCT performed during coronary occlusion because of a lack of perfusion in animal models with poor collateral circulation; and that residual edema in salvaged myocardium might contribute to the overestimation of infarct size early after reperfusion.³⁸

Last, it is fair to acknowledge that although previous studies have validated the use of MDCT to measure MaR,^{21,46} there is probably no perfect method for such purpose, because there is no consensus on a standardized method for the identification of MaR on T2W-CMR imaging.⁴⁷ Underestimation of the maximum intensity at time points exhibiting shorter myocardial T2, ie, 24 hours and day 40, could potentially bias results in the case of the full width at half-maximum method. However, we believe the region of interest selection as initial thresholding for the full width at half-maximum

method did not have a significant impact on our results for several reasons. First, the blinded analysis included manual correction and visual border delineation after initial thresholding. Second, the hemorrhagic area was larger at day 4 and day 7 coinciding with the largest edematous area delineated. Third, the demonstration of a similar bimodal edema pattern by the use of a quantitative and more objective method, ie, T2 mapping, both in the human and pig myocardium strongly supports our findings here reported.

CONCLUSIONS

Contrary to the accepted view, the post-MI edematous reaction in patients is not stable, but follows a bimodal pattern. The initial edema wave appears early on reperfusion and dissipates by 24 hours. The deferred edema wave emerges thereafter and reaches a plateau lasting from approximately day 4 to day 7 postreperfusion. Consequently, the MaR as measured by T2W-CMR changes dynamically according to timing of the CMR examination. Timing of CMR after MI for assessing MaR and salvaged myocardium needs to be standardized. According to the data presented, a time frame between day 4 and day 7 after reperfusion seems a good compromise solution although some other factors might affect these variables.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are greatly indebted to G. J. Lopez-Martin and M^o J. García-Sánchez for image acquisition in pigs and patient recruitment, respectively, and to the Cardiology Department at Hospital Universitario de Salamanca for patient recruitment and care. The authors thank T. Córdoba, O. Sanz, E. Fernández, and other members of the CNIC animal facility and farm for outstanding animal care and support. S. Bartlett (CNIC) provided English editing.

SOURCES OF FUNDING

This study was partially supported by a competitive grant from the Spanish Society of Cardiology (Proyectos de Investigación Traslacional en Cardiología de la Sociedad Española de Cardiología 2015, for the project Caracterización tisular miocárdica con resonancia magnética en pacientes tras infarto agudo de miocardio con elevación de ST sometidos a angioplastia Coronaria primaria. Estudio SURF-CNIC), by a competitive grant from the Carlos III Institute of Health-Fondo de Investigación Sanitaria- and the European Regional Development Fund (ERDF/FEDER) (PI10/02268 and PI13/01979), the Spanish Ministry of economy, industry, and competitiveness (MEIC) and ERDF/FEDER SAF2013-49663-EXP. Dr Fernández-Jiménez holds a FICNIC fellowship from the Fundació Jesús Serra, the Fundación Interhospitalaria de Investigación Cardiovascular, and the Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), and Dr Agüero is a FP7-PEOPLE-2013-ITN-

Cardionext fellow. This study forms part of a Master Research Agreement between the CNIC and Philips Healthcare, and is part of a bilateral research program between Hospital de Salamanca Cardiology Department and the CNIC. This research program is part of an institutional agreement between FISS-Fundación Jiménez Díaz and CNIC. The CNIC is supported by the MEIC and the Pro CNIC Foundation, and is a Severo Ochoa Center of Excellence (MEIC award SEV-2015-0505).

DISCLOSURES

Dr Sánchez-González is a Philips Healthcare employee. The other authors declare no conflict of interest.

AFFILIATIONS

From Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Madrid, Spain (R.F.-J., J.A., C.G.-A., J.G.-P., J.S., V.F., B.I.); CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, Spain (R.F.-J., M.B.-P., A.M.-G., J.A., C.G.-A., J.G.-P., B.G., P.L.S., B.I.); The Zena and Michael A. Wiener CVI, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York (R.F.-J., J.S., V.F.); Hospital Universitario de Salamanca, Spain (M.B.-P., A.M.-G., E.D.-P., P.V., I.M., I.Z., B.G., P.L.S.); Philips Healthcare, Madrid, Spain (J.S.-G.); Cardiology Department, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, Spain (J.A.); and IIS-Fundación Jiménez Díaz Hospital, Madrid, Spain (B.I.).

FOOTNOTES

Received September 30, 2016; accepted June 26, 2017.

The online-only Data Supplement is available with this article at <http://circ.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025582/-/DC1>.

Circulation is available at <http://circ.ahajournals.org>.

REFERENCES

- Ibáñez B, Heusch G, Ovize M, Van de Werf F. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1454–1471. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.032.
- Carlsson M, Ubachs JF, Hedström 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. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.11.018.
- Dall'Armellina E, Karia N, Lindsay AC, Karamitsos TD, Ferreira V, Robson MD, Kellman P, Francis JM, Forfar C, Prendergast BD, Banning AP, Channon KM, Kharbada RK, Neubauer S, Choudhury RP. Dynamic changes of edema and late gadolinium enhancement after acute myocardial infarction and their relationship to functional recovery and salvage index. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4:228–236. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.111.963421.
- Friedrich MG, Kim HW, Kim RJ. T2-weighted imaging to assess post-infarct myocardium at risk. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:1014–1021. doi: 10.1016/j.jcmg.2011.07.005.
- Aletras AH, Tilak GS, Natanzon A, Hsu LY, Gonzalez FM, Hoyt RF Jr, Arai AE. Retrospective determination of the area at risk for reperfused acute myocardial infarction with T2-weighted cardiac magnetic resonance imaging: histopathological and displacement encoding with stimulated echoes (DENSE) functional validations. *Circulation*. 2006;113:1865–1870. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.576025.
- Heusch P, Nensa F, Heusch G. Is MRI really the gold standard for the quantification of salvage from myocardial infarction? *Circ Res*. 2015;117:222–224. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.306929.
- 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. doi: 10.1016/j.jacc.2008.01.019.
- Engblom H, Heiberg E, Erlinge D, Jensen SE, Nordrehaug JE, Dubois-Randé JL, Halvorsen S, Hoffmann P, Koul S, Carlsson M, Atar D, Arheden H. Sample size in clinical cardioprotection trials using myocardial salvage index, infarct size, or biochemical markers as endpoint. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e002708. doi: 10.1161/JAHA.115.002708.
- Kim HW, Van Assche L, Jennings RB, Wince WB, Jensen CJ, Rehwald WG, Wendell DC, Bhatti L, Spatz DM, Parker MA, Jenista ER, Klem I, Crowley AL, Chen EL, Judd RM, Kim RJ. Relationship of T2-weighted MRI myocardial hyperintensity and the ischemic area-at-risk. *Circ Res*. 2015;117:254–265. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.305771.
- Fernández-Jiménez R, Sánchez-González J, Agüero J, García-Prieto J, López-Martin GJ, García-Ruiz JM, Molina-Iracheta A, Rosselló X, Fernández-Friera L, Pizarro G, García-Álvarez A, Dall'Armellina E, Macaya C, Choudhury RP, Fuster V, Ibáñez B. 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. doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.004.
- Fernández-Jiménez R, García-Prieto J, Sánchez-González J, Agüero J, López-Martin GJ, Galán-Arriola C, Molina-Iracheta A, Dooan R, Fuster V, Ibáñez B. Pathophysiology underlying the bimodal edema phenomenon after myocardial ischemia/reperfusion. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:816–828. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.023.
- Nordlund D, Klug G, Heiberg E, Koul S, Larsen TH, Hoffmann P, Metzler B, Erlinge D, Atar D, Aletras AH, Carlsson M, Engblom H, Arheden H. Multi-vendor, multicentre comparison of contrast-enhanced SSFP and T2-STIR CMR for determining myocardium at risk in ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:744–753. doi: 10.1093/ehjci/ew027.
- Carrick D, Haig C, Ahmed N, Rauhalmi S, Clerfond G, Carberry J, Moridi I, McEntegart M, Petrie MC, Eteiba H, Hood S, Watkins S, Lindsay MM, Mahrous A, Welsh P, Sattar N, Ford I, Oldroyd KG, Radjenovic A, Berry C. Temporal evolution of myocardial hemorrhage and edema in patients after acute ST-segment elevation myocardial infarction: pathophysiological insights and clinical implications. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e002834.
- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey Jr DE, Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127:e362–e425. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182742c66.
- Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van't Hof A, Widimsky P, Zahger D, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Hasdai D, Astin F, Åström-Olsson K, Budaj A, Clemmensen P, Collet J-P, Fox KA, Fuat A, Gustiene O, Hamm CW, Kala P, Lancellotti P, Maggioni AP, Merkely B, Neumann F-J, Piepoli MF, Van de Werf F, Verheugt F, Wallentin L. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33:2569–2619.
- Fernández-Jiménez R, Sánchez-González J, Agüero J, Del Trigo M, Galán-Arriola C, Fuster V, Ibáñez B. Fast T2 gradient-spin-echo (T2-GraSE) mapping for myocardial edema quantification: first in vivo validation in a porcine model of ischemia/reperfusion. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:92. doi: 10.1186/s12968-015-0199-9.
- Hammer-Hansen S, Ugander M, Hsu LY, Taylor J, Thune JJ, Køber L, Kellman P, Arai AE. Distinction of salvaged and infarcted myocardium within the ischaemic area-at-risk with T2 mapping. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15:1048–1053. doi: 10.1093/ehjci/ieu073.
- Fernández-Friera L, García-Ruiz JM, García-Álvarez A, Fernández-Jiménez R, Sánchez-González J, Rosselló X, Gómez-Talavera S, López-Martin GJ, Pizarro G, Fuster V, Ibáñez B. Accuracy of area at risk quantification by

- cardiac magnetic resonance according to the myocardial infarction territory. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70:323–330. doi: 10.1016/j.rec.2016.07.004.
19. Robbers LF, Eerenberg ES, Teunissen PF, Jansen MF, Hollander MR, Horrevoets AJ, Knaapen P, Nijveldt R, Heymans MW, Levi MM, van Rossum AC, Niessen HW, Marcu CB, Beek AM, van Royen N. Magnetic resonance imaging-defined areas of microvascular obstruction after acute myocardial infarction represent microvascular destruction and haemorrhage. *Eur Heart J*. 2013;34:2346–2353. doi: 10.1093/eurheartj/ehh100.
 20. Valle-Caballero MJ, Fernández-Jiménez R, Diaz-Munoz R, Mateos A, Rodriguez-Alvarez M, Iglesias-Vázquez JA, Saborido C, Navarro C, Dominguez ML, Gorjón L, Fontoira JC, Fuster V, García-Rubira JC, Ibanez B. QRS distortion in pre-reperfusion electrocardiogram is a bedside predictor of large myocardium at risk and infarct size (a METOCARD-CNIC trial substudy). *Int J Cardiol*. 2016;202:666–673. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.09.117.
 21. Mewton N, Rapacchi S, Auguel L, Ferrera R, Loufouat J, Bousset L, Micolich A, Rioufol G, Revel D, Ovize M, Croisille P. 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. doi: 10.1007/s00395-011-0214-8.
 22. Fernández-Jiménez R, Fuster V, Ibáñez B. Reply: myocardial salvage, area at risk by T2w CMR: the resolution of the retrospective radio wave paradigm? *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2358–2359. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.071.
 23. Fernández-Jiménez R, Fuster V, Ibanez B. Reply: “waves of edema” seem implausible. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1869–1870. doi: 10.1016/j.jacc.2016.01.052.
 24. Fernández-Jiménez R, Fuster V, Ibáñez B. Reply: myocardial edema should be stratified according to the state of cardiomyocytes within the ischemic region. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2356–2357. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.070.
 25. Arai AE. Healing after myocardial infarction: a loosely defined process. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:680–683. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.02.012.
 26. Arai AE. Area at risk in acute myocardial infarction: oedema imaging and species-specific findings. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:754–755. doi: 10.1093/ehjci/jev074.
 27. Dharmakumar R. Building a unified mechanistic insight into the bimodal pattern of edema in reperfused acute myocardial infarctions: observations, interpretations, and outlook. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:829–831. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.074.
 28. Kloner RA. New observations regarding post-ischemia/reperfusion myocardial swelling. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:324–326. doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.006.
 29. Salerno M, Kramer CM. Advances in parametric mapping with CMR imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:806–822. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.05.005.
 30. Arai AE, Leung S, Kellman P. Controversies in cardiovascular MR imaging: reasons why imaging myocardial T2 has clinical and pathophysiological value in acute myocardial infarction. *Radiology*. 2012;265:23–32. doi: 10.1148/radiol.12112491.
 31. Croisille P, Kim HW, Kim RJ. Controversies in cardiovascular MR imaging: T2-weighted imaging should not be used to delineate the area at risk in ischemic myocardial injury. *Radiology*. 2012;265:12–22. doi: 10.1148/radiol.12111769.
 32. Samouillon V, Revuelta-López E, Soler-Botija C, Dandurand J, Benitez-Amaro A, Nasarre L, de Gonzalo-Calvo D, Bayes-Genis A, Lacabanne C, Llorente-Cortés V. Conformational and thermal characterization of left ventricle remodeling post-myocardial infarction. *Biochim Biophys Acta*. 2017;1863:1500–1509. doi: 10.1016/j.bbadis.2017.02.025.
 33. Crimi G, Pica S, Raineri C, Bramucci E, De Ferrari GM, Klersy C, Ferlini M, Marinoni B, Repetto A, Romeo M, Rosti V, Massa M, Raisaro A, Leonardi S, Rubartelli P, Oltrona Visconti L, Ferrario M. Remote ischemic post-conditioning of the lower limb during primary percutaneous coronary intervention safely reduces enzymatic infarct size in anterior myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:1055–1063. doi: 10.1016/j.jcin.2013.05.011.
 34. Thuny F, Lairez O, Roubille F, Mewton N, Rioufol G, Sportouch C, Sanchez I, Bergerot C, Thibault H, Cung TT, Finet G, Argaud L, Revel D, Derumeaux G, Bonnefoy-Cudraz E, Elbaz M, Plot C, Ovize M, Croisille P. Post-conditioning reduces infarct size and edema in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2175–2181. doi: 10.1016/j.jacc.2012.03.026.
 35. White SK, Frohlich GM, Sado DM, Maestrini V, Fontana M, Treibel TA, Tehrani S, Flett AS, Meier P, Ariti C, Davies JR, Moon JC, Yellon DM, Hausenloy DJ. Remote ischemic conditioning reduces myocardial infarct size and edema in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(1 pt B):178–188. doi: 10.1016/j.jcin.2014.05.015.
 36. Berry C, Carrick D, Haig C, Oldroyd KG. “Waves of edema” seem implausible. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1868–1869. doi: 10.1016/j.jacc.2015.11.073.
 37. Ibrahim T, Hackl T, Nekolla SG, Breuer M, Feldmair M, Schömig A, Schwaiger M. Acute myocardial infarction: serial cardiac MR imaging shows a decrease in delayed enhancement of the myocardium during the 1st week after reperfusion. *Radiology*. 2010;254:88–97. doi: 10.1148/radiol.09090660.
 38. Jablonowski R, Engblom H, Kanski M, Nordlund D, Koul S, van der Pals J, Englund E, Heiberg E, Erlinge D, Carlsson M, Arheden H. Contrast-Enhanced CMR overestimates early myocardial infarct size: mechanistic insights using ECV measurements on day 1 and day 7. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:1379–1389. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.08.015.
 39. Hausenloy DJ, Botker HE, Engstrom T, Erlinge D, Heusch G, Ibanez B, Kloner RA, Ovize M, Yellon DM, Garcia-Dorado D. Targeting reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: trials and tribulations. *Eur Heart J*. 2017;38:935–941. doi: 10.1093/eurheartj/ehw145.
 40. Garcia-Ruiz JM, Fernández-Jiménez R, García-Alvarez A, Pizarro G, Galán-Arriola C, Fernández-Friera L, Mateos A, Nuno-Ayala M, Agüero J, Sánchez-González J, García-Prieto J, López-Melgar B, Martínez-Tenorio P, López-Martín GJ, Macías A, Pérez-Asenjo B, Cabrera JA, Fernández-Ortiz A, Fuster V, Ibáñez B. Impact of the timing of metoprolol administration during STEMI on infarct size and ventricular function. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2093–2104. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.050.
 41. Pryds K, Terkelsen CJ, Sloth AD, Munk K, Nielsen SS, Schmidt MR, Botker HE; CONDI Investigators. Remote ischaemic conditioning and healthcare system delay in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Heart*. 2016;102:1023–1028. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308980.
 42. Roubille F, Mewton N, Elbaz M, Roth O, Prunier F, Cung TT, Plot C, Roncalli J, Rioufol G, Bonnefoy-Cudraz E, Wiedemann JY, Furber A, Jacquemin L, Willoteaux S, Abi-Khalil W, Sanchez I, Finet G, Sibellas F, Ranc S, Bous-saha I, Croisille P, Ovize M. No post-conditioning in the human heart with thrombolysis in myocardial infarction flow 2-3 on admission. *Eur Heart J*. 2014;35:1675–1682. doi: 10.1093/eurheartj/ehu054.
 43. Liu B, Duan CY, Luo CF, Ou CW, Wu ZY, Zhang JW, Ni XB, Chen PY, Chen MS. Impact of timing following acute myocardial infarction on efficacy and safety of bone marrow stem cells therapy: a network meta-analysis. *Stem Cells Int*. 2016;2016:1031794. doi: 10.1155/2016/1031794.
 44. Bell RM, Botker HE, Carr RD, Davidson SM, Downey JM, Dutka DP, Heusch G, Ibanez B, Macallister R, Stoppe C, Ovize M, Redington A, Walker JM, Yellon DM. 9th Hatter Biannual Meeting: position document on ischaemia/reperfusion injury, conditioning and the ten commandments of cardioprotection. *Basic Res Cardiol*. 2016;111:41. doi: 10.1007/s00395-016-0558-1.
 45. Fernández-Jiménez R, Fernández-Friera L, Sánchez-González J, Ibáñez B. Animal models of tissue characterization of area at risk, edema and fibrosis. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2014;7:1–10.
 46. van der Pals J, Hammer-Hansen S, Nielles-Vallespin S, Kellman P, Taylor J, Kozlov S, Hsu LY, Chen MY, Arai AE. Temporal and spatial characteristics of the area at risk investigated using computed tomography and T1-weighted magnetic resonance imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:1232–1240. doi: 10.1093/ehjci/jev072.
 47. McAlindon E, Pufulete M, Lawton C, Angelini GD, Bucciarelli-Ducci C. Quantification of infarct size and myocardium at risk: evaluation of different techniques and its implications. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:738–746. doi: 10.1093/ehjci/jev001.

Myocardial function and structure improvement with sacubitril/valsartan in cancer therapy-induced cardiomyopathy



Remodelado ventricular tras el uso de sacubitrilo-valsartán en la miocardiopatía tóxica del paciente con cáncer

To the Editor,

Cancer therapy-induced cardiotoxicity (CTiCT), in the form of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), is increasingly recognized. The effect of newer therapies such as sacubitril/valsartan in this form of HFrEF has not been established. In fact, a history of chemotherapy-related heart failure less than 12 months previously was an exclusion criterion for the PARADIGM-HF trial.¹ Given the clinical benefits of sacubitril/valsartan, this therapy is starting to be used in real-life patients with CTiCT, but its effectiveness in this setting has not been tested.

The aim of this study was to evaluate the effects of sacubitril/valsartan on left ventricular ejection fraction (LVEF) and reverse remodelling parameters, assessed by cardiac magnetic resonance (CMR), in patients with cancer therapy-induced cardiomyopathy.

We present data from 10 consecutive patients with CTiCT who underwent a comprehensive multiparametric CMR before and > 3 months after sacubitril/valsartan initiation in our cardio-oncology clinic. CMR examinations were conducted with a Philips 1.5-Tesla Achieva whole-body scanner (Philips Healthcare) equipped with a 16-element phase-array cardiac coil and fully installed and managed by the Cardiology Department at Salamanca University Hospital.² At all-time points, the imaging protocol included a standard segmented cine steady-state free-precession sequence to provide high-quality anatomic references, a multi-echo gradient-spin-echo sequence, and a modified look locker inversion (MOLLI) recovery with-5(3)3 acquisition scheme to provide T₂ and native T₁ relaxation times, respectively. CMR images were analyzed using dedicated software (MR Extended Work Space 2.5, Philips Healthcare; and QMassMR 7.6, Medis) at the Salamanca University Hospital with supervision from the CNIC (National Center for Cardiovascular Research) and blinded to time-point allocation and patient identification.

We conducted a complete medical history, physical examination, electrocardiogram, and blood sample extraction including N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and renal function for each participant at baseline and at follow-up.

Data are presented as mean and standard deviation (SD) for normally distributed quantitative variables and as median and interquartile range [IQR] for non-normally distributed variables. For categorical variables, data are expressed as frequencies and percentages. The paired sample Student *t* test and Wilcoxon signed rank test were used for comparisons. All reported *P* values are 2-sided. Statistical analyses were performed with SPSS, version 23.

The median age was 73 [IQR 65-78] years; 60% were male and 90% had at least 1 cardiovascular risk factor (60% dyslipidemia, 50% hypertension, and 40% diabetes). Two patients (20%) were diagnosed with previous atrial fibrillation. Six of these patients had lymphoma, 2 had breast cancer, 1 had myeloma and 1 had lung cancer. The anticancer agents to which patients had been exposed were wide-ranging and had a variety of toxic mechanisms; 80% of the population received anthracyclines, 80% alkylating agents, 60% antimicrotubule agents, 60% rituximab, 20% antimetabolites, 20% PD-1 inhibitors, and 10% trastuzumab, anti-VEGF antibodies, lenalidomide, or pomalidomide. Combi-

nations of therapy were used in 100% of the patients. No patients had received thoracic radiotherapy.

The median time from anticancer therapy to HFrEF was 31 [IQR 9-113] months. The median time from HFrEF to sacubitril/valsartan initiation was 11 [IQR 2-24] months. All patients were treated with triple HFrEF therapy before initiating sacubitril/valsartan. Functional class by then was New York Heart Association (NYHA) II in 6 patients, III in 3, and IV in 1. Most patients (70%) initiated sacubitril/valsartan at the lowest dose of 24/26 mg. A total of 50% of patients achieved the dose of 49/51 mg and 10% the target dose of 97/103 mg at the end of follow-up. No patient in our study discontinued sacubitril/valsartan.

CMR data are presented in table 1. In summary, from baseline to follow-up CMR, there was a significant reduction in left ventricular (LV) volumes and a significant improvement in LVEF. A parallel significant reduction in NT-proBNP levels was also observed. When echocardiographic parameters and NT-proBNP levels were evaluated according to the sacubitril/valsartan dose received, there were improvements regardless of whether the patient was receiving a low dose or medium/high doses. Finally, at the time of follow-up CMR, a significant improvement in NYHA functional class was observed with 40% of patients in NYHA I, and 60% in NYHA II. No clinical adverse events were observed.

To the best of our knowledge, this is the first study to report changes in LV function and anatomy in patients with CTiCT and HFrEF after sacubitril/valsartan treatment assessed with CMR.

Although cancer therapies have dramatically improved cancer-free survival, they have been accompanied by increasing CTiCT. LV dysfunction is potentially reversible, but crucially depended on the time to treatment with renin-angiotensin-aldosterone inhibitors and beta-blockers. We hypothesize that the observed benefit is likely related to the incremental benefits of neprilysin inhibition, which may further counteract the detrimental effects of the renin-angiotensin-aldosterone system and sympathetic nervous system activation. Thus, after our initial observations, we can speculate that sacubitril/valsartan could be the preferred approach for inhibiting the renin-angiotensin system in cancer survivors with CTiCT and LVEF reduction.

We have only identified in the literature a report of 2 cases of anthracycline-induced cardiomyopathy survivors successfully managed with sacubitril/valsartan,³ and in the oncology setting, only one similar study addressing improvements in echocardiographic LVEF and reverse remodelling with sacubitril/valsartan treatment.⁴

In conclusion, we present imaging and clinical data pertaining to CTiCT patients, before and after treatment with sacubitril/valsartan. After the treatment, we found improvements in CMR functional and structural parameters, NT-proBNP, and symptomatic status. Although the demonstration of a beneficial effect of sacubitril/valsartan is intriguing, the conclusions of this small observational study remain merely speculative. Thus, further observational studies with a larger number of patients are required to confirm our initial results.

FUNDING

This study was supported by the Spanish Cardiovascular Network (CIBERCV) and was funded by an Excellence Project Integrated into the IIS grant (PIE14/00066) from the Institute of Health Carlos III, Ministry of Science, Innovation and Universities, Government of Spain; and with European FEDER funds.

Table 1

Patients' CMR functional and structural parameters before and after sacubitril/valsartan treatment

	Before sacubitril/valsartan	After sacubitril/valsartan	Mean \pm SD Median [interquartile] Difference	P
Global LV ejection fraction, %	35 \pm 8	47 \pm 9	13 \pm 9	< .01
LV end-diastolic volume index, mL/m ²	107 [97-117]	91 [77-106]	-15 [-33 to -4]	< .05
LV end-systolic volume index, mL/m ²	66 [59-81]	42 [35-60]	-17 [-39 to -7]	< .01
LV mass index, g/m ²	79 [70-85]	68 [59-76]	-14 [-20 to -3]	< .05
Global RV ejection fraction, %	54 [49-59]	62 [58-66]	4 [1-17]	< .05
RV end-diastolic volume index, mL/m ²	68 [53-85]	67 [52-78]	-2 [-14 to 6]	.29
RV end-systolic volume index, mL/m ²	29 [22-42]	25 [20-33]	-4 [-11 to 0]	< .05
GLS feature tracking, %	-11 [-15 to -9]	-16 [-19 to -14]	-4 [-8 to -2]	< .05
GCS feature tracking, %	-11 [-13 to -9]	-12 [-17 to -8]	0 [-3 to 3]	.89
Native T ₁ relaxation time, msec	1086 [1034-1108]	1006 [976-1054]	-35 [-129 to -7]	< .05
T ₂ relaxation time, msec	58 [51-66]	52 [50-57]	-7 [-15 to 3]	.11
NT-proBNP, pg/mL	1063 [492-1818]	458 [217-648]	-478 [-1376 to -261]	< .01

GCS, global circumferential strain; GLS, global longitudinal strain; LV, left ventricle; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; RV, right ventricle. Values are expressed as mean \pm standard deviation or median [interquartile range].

Ana Martín-García,^{ab,*} Elena Díaz-Peláez,^a
Agustín C. Martín-García,^a Javier Sánchez-González,^c
Borja Ibáñez,^{b,de} and Pedro L. Sánchez^{a,b}

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Universidad de Salamanca, Salamanca, Spain

^bCIBERCV, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

^cPhilips Healthcare, Madrid, Spain

^dLaboratorio Traslacional para la Imagen y Terapia Cardiovascular, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, Spain

^eServicio de Cardiología, Fundación Jiménez Díaz Hospital, Madrid, Spain

*Corresponding author:

E-mail address: anamartin.amg@gmail.com (A. Martín-García).

Available online 12 August 2019

REFERENCES

- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993–1004.
- Barreiro-Perez M, Tundidor-Sanz E, Martín-García A, et al. First Magnetic Resonance Managed by a Cardiology Department in the Spanish Public Healthcare System. Experience and Difficulties of an Innovative Model. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71:365–372.
- Sheppard CE, Anwar M. The use of sacubitril/valsartan in anthracycline-induced cardiomyopathy: A mini case series. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25:1231–1234.
- Almufleh A, Marbach J, Chih S, et al. Ejection fraction improvement and reverse remodeling achieved with Sacubitril/Valsartan in heart failure with reduced ejection fraction patients. *Am J Cardiovasc Dis*. 2017;7:108–113.

<https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.07.006>
1885-5857/

© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

A novel complex structural genetic variant in DSP causing a form of arrhythmogenic cardiomyopathy



Nueva variante estructural compleja en DSP como causa de miocardiopatía arritmogénica

To the Editor,

A 35-year-old amateur cyclist with a heavy training routine was referred due to an abnormal electrocardiogram (ECG). The ECG showed inverted T waves in lateral and inferior leads (Figure 1B). He was asymptomatic and had no personal history of any serious medical condition.

The patient's father died suddenly aged 47 years. The episode was classified as secondary to myocardial infarction. No autopsy was performed. His mother was healthy and none of the family members had previously undergone specific cardiological evaluation. He has 3 siblings and a son, all apparently healthy.

Transthoracic echocardiogram was performed showing only mild (12 mm) left ventricular hypertrophy. Cardiac magnetic resonance imaging showed normal cardiac dimensions, wall thickness, and systolic function. Several intramyocardial and subepicardial areas of late gadolinium enhancement (LGE) were

detected in the anterior, lateral and inferior left ventricular walls (Figure 1A). Exercise stress single-photon emission computed tomography (SPECT) imaging showed minor nonspecific perfusion defects. No arrhythmias were documented during exercise. Coronary angiography was normal. No rhythm abnormalities were detected on 24 h ECG-Holter monitoring.

A genetic test using a next-generation sequencing panel of 173 genes was performed. Sequencing was completed using an Illumina HiSeq platform. Alignment and filtering of variants was performed in a custom in-house pipeline. Variant pathogenicity was classified according to the American College of Medical Genetics and Genomics guidelines.¹

The sequence revealed a complex genetic rearrangement in the DSP gene. (NP_004406.2:p.Ala1904Serfs*7/NC_000006.11:g.7583204_7584375delinsGAGCAGTACCAGGTCGGACTAAGCCAATTTCATGGCCATATAAATGCCAAGCTTCTGTTTTGTGGTCTCATTGTATA TGCTGCTATGCAGCTTGAACC). The variant is a copy number variant (CNV) that introduces a stop codon. The CNV consist of a large deletion of 906 base pairs (bp) and an insertion (126 bp) of a downstream region. A portion of the inserted material is also inverted (Figure 1D). The variant has not been reported in the literature or in general population databases. Multiple truncating

patients without NAFLD (revascularization, $n = 13$; ACS, $n = 3$; CV death, $n = 2$; heart failure, $n = 4$). Kaplan-Meier analysis showed that patients with NAFLD experienced more CV events than those without NAFLD during follow-up (Figure 1A). Stepwise multivariate Cox regression analysis using traditional CV risk factors, NAFLD, HRPs, and $>50\%$ stenosis demonstrated that NAFLD (hazard ratio [HR]: 2.302; 95% CI: 1.236 to 4.289; $p = 0.009$), HRPs (HR: 5.061; 95% CI: 2.092 to 12.244; $p < 0.001$), and $>50\%$ stenosis (HR: 3.689; 95% CI: 1.790 to 7.601; $p < 0.001$) were independent predictors of CV events.

Figure 1B shows the occurrence of acute coronary events including ACS and CV death in patients with NAFLD according to the presence of HRPs. In patients with NAFLD, the incidence of ACS and CV death was markedly higher in patients with than without HRPs. Cox univariate regression analysis showed that HRPs in patients with NAFLD were significantly associated with ACS and CV death (crude HR: 8.816; 95% CI: 1.058 to 73.440; $p = 0.044$).

In conclusion, NAFLD was significantly associated with CTA-verified HRPs. CV events were predicted by the presence of NAFLD and HRPs independently. Furthermore, HRPs in patients with NAFLD were a predictor of ACS and CV death. The prognostic significance of these data should be confirmed in larger studies.

Keishi Ichikawa, MD
Toru Miyoshi, MD*
Kazuhiro Osawa, MD
Takashi Miki, MD
Kazufumi Nakamura, MD
Hiroshi Ito, MD

*Department of Cardiovascular Medicine
Okayama University Graduate School of Medicine,
Dentistry and Pharmaceutical Sciences
2-5-1 Shikata-cho, Kita-ku
Okayama 700-8558
Japan

E-mail: miyoshit@cc.okayama-u.ac.jp

<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.01.022>

© 2020 by the American College of Cardiology Foundation. Published by Elsevier.

Please note: The authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

The authors attest they are in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions and Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. For more information, visit the *JACC: Cardiovascular Imaging* author instructions page.

REFERENCES

1. Stepanova M, Younossi ZM. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:646-50.

2. Puchner SB, Lu MT, Mayrhofer T, et al. High-risk coronary plaque at coronary CT angiography is associated with nonalcoholic fatty liver disease, independent of coronary plaque and stenosis burden: results from the ROMICAT II trial. *Radiology* 2015;274:693-701.

3. Osawa K, Miyoshi T, Yamauchi K, et al. Nonalcoholic hepatic steatosis is a strong predictor of high-risk coronary-artery plaques as determined by multidetector CT. *PLoS ONE* 2015;10:e0131138.

T2 Mapping Identifies Early Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Elderly Patients With Cancer

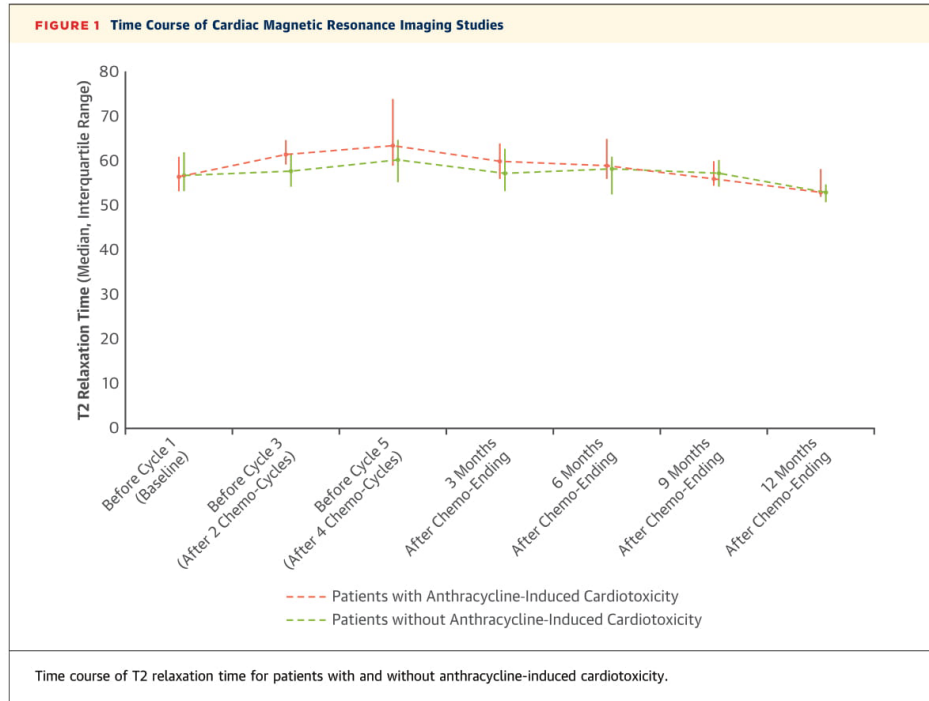


Current measures of anthracycline-induced cardiotoxicity, defined by decreases in left ventricular ejection fraction (LVEF), may become apparent only at a late stage when the myocardium has been significantly damaged, exceeding its ability to compensate (1). Our group has recently shown in a large animal model that T2 relaxation time (T2) cardiac magnetic resonance (CMR) identifies intracardiomyocyte edema as the earliest marker of anthracycline-induced cardiotoxicity. T2 prolongation preceded LVEF decrease and occurred at a reversible stage of cardiotoxicity (2). Here, we present T2 mapping trajectories during treatment in a population of elderly patients with cancer undergoing anthracycline chemotherapy.

CARTIER (Cardiotoxicity in the Elderly; [NCT03981588](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03981588)) is a prospective study of elderly patients (≥ 65 years of age) with cancer undergoing serial CMR before, during, and after chemotherapy. The study protocol was approved by the ethics committee, and participants provided written informed consent. All patients underwent CMR imaging before the first (baseline assessment), third, and fifth cycles of a regular chemotherapy course and 3, 6, 9, and 12 months after the completion of treatment. At all time points, the CMR protocol included LVEF and T2 mapping (3). Cardiotoxicity was defined as any follow-up LVEF $<53\%$, in which case heart failure therapy was initiated (1). Here, we present initial CMR data for CARTIER patients receiving anthracyclines.

Categorical variables are described as percentages and continuous variables as median (interquartile range [IQR]). Nonparametric tests at the ordinal level were used for dependent (Wilcoxon test) or independent (Mann-Whitney U test) samples. Area under the receiver-operating characteristic curve (AUC) was used to assess the predictive capacity of T2 mapping.

A total of 110 consecutive patients were enrolled in CARTIER, of whom 34 (31%) received anthracyclines; 20 patients had lymphoma, 8 breast cancer, 2 leukemia, 2 gastric cancer, 1 myxoid chondrosarcoma, and 1 Kaposi sarcoma. One patient with claustrophobia and 5 patients undergoing only baseline CMR (unable to follow the protocol because of poor clinical



conditions) were excluded from this analysis. Thus, a final cohort of 28 patients, 169 of the 196 per protocol planned CMR examinations, constituted this study evaluation. The median age was 73 years (IQR: 68 to 79 years), 57% of patients were women, 93% had cardiovascular risk factors, 36% had cardiovascular histories, and 79% had concomitant cardiovascular medications. The majority of patients received 6 cycles of chemotherapy. Compared with 10 sex- and age-matched population-based (NCT03429452) healthy volunteers (median LVEF 69% [IQR: 66% to 73%]; median T2 53 ms [IQR: 48 to 57 ms]), patients in our cohort had similar baseline LVEFs (median 64%; IQR: 59% to 71%; $p = 0.189$) but slightly higher baseline T2 (median 56 ms; IQR: 53 to 62 ms; $p = 0.052$). Cardiotoxicity in our cohort was observed in 8 patients (28.6%): in 5 patients after only 2 cycles of chemotherapy (i.e., on CMR done before the third cycle), in 2 patients after 4 cycles, and in 1 additional patient 3 months after finishing chemotherapy. Baseline characteristics were similar between patients with and those without cardiotoxicity, except for a predominance of men (75% vs. 30%; $p = 0.044$). Baseline T2 was not different between patients with cardiotoxicity and those without (median 56 ms [IQR: 53 to 61 ms] vs. 56 ms [IQR: 53 to 62 ms], respectively;

$p = 0.939$). In patients with cardiotoxicity, compared with baseline, T2 was prolonged after 2 (median 61 ms; IQR: 59 to 65 ms; $p = 0.089$) and 4 (median 63 ms; IQR: 59 to 74 ms; $p = 0.027$) cycles of chemotherapy. Conversely, in the group of patients without cardiotoxicity, T2 remained unchanged during chemotherapy (Figure 1). T2 (median 53 ms; IQR: 51 to 55 ms) decreased 12 months after chemotherapy for all patients with cancer compared with baseline, to similar measurements to those previously reported among healthy volunteers ($p = 0.921$).

T2 after 2 cycles of chemotherapy was revealed to be a good predictor of cardiotoxicity development, with an AUC of 0.86 (95% confidence interval [CI]: 0.70 to 1.00; $p = 0.012$). A T2 cutoff of 59 ms after 2 cycles had sensitivity of 100% and specificity of 71% for the prediction of cardiotoxicity. Neither baseline T2 (AUC = 0.62; 95% CI: 0.36 to 0.88; $p = 0.386$) nor post-treatment T2 later in time (i.e., before the fifth cycle) (AUC = 0.71; 95% CI: 0.45 to 0.97; $p = 0.149$) was a better predictor of future cardiotoxicity.

These observations are in line with those of a previous clinical study showing changes in T2 following anthracycline initiation in younger patients with breast cancer (4). Our data suggest that if T2 is to be used to best detect early cardiotoxicity, CMR should

be performed soon after anthracycline chemotherapy initiation (2 cycles in our study). The high negative predictive value of a T2 cutoff value of 59 ms after 2 cycles of chemotherapy would make it possible to rule out future cardiotoxicity development and thus limit subsequent CMR examinations.

T2 tended to normalize in the long term in patients who developed cardiotoxicity. We speculate that this is secondary to the initiation of anti-heart failure therapies according to clinical recommendations (1), but it could also be related to the intersection between cancer and cardiovascular disease (5), as it is observed even in patients who do not develop cardiotoxicity. This normalization in T2 after intervention is in line with our experimental data, in which changing the chemotherapeutic protocol after observing T2 prolongation resulted in a normalization of T2 values and precluded overt left ventricular deterioration (2). However, the conclusions of this small-number observational study remain speculative, and further studies are required to confirm our results.

Ana Martin-García, MD, PhD
Elena Diaz-Pelaez, MD
Lucía Lopez-Corral, MD
Clara Sanchez-Pablo, Nr
Guillermo Macias de Plasencia, Nr
Carlos Galan-Arriola, DVM
Javier Sanchez-Gonzalez, PhD
Juan Jesus Cruz, MD, PhD
Borja Ibanez, MD, PhD
Pedro L. Sanchez, MD, PhD*

*Cardiology Department
Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL
Paseo de San Vicente 58-187
37007 Salamanca
Spain

E-mail: pedrolsanchez@secardiologia.es

<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.01.017>

© 2020 by the American College of Cardiology Foundation. Published by Elsevier.

Please note: This study was funded by Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, Spain, and the European Union European Regional Development Fund (PIE14/00066 and PI14/00695) as well as by Red de Investigación Cardiovascular and CIBERCV. The authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

The authors attest they are in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions and Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. For more information, visit the *JACC: Cardiovascular Imaging* [author instructions page](#).

REFERENCES

1. Lopez-Fernandez T, Martin Garcia A, Santaballa Beltran A, et al. Cardio-onco-hematology in clinical practice. Position paper and recommendations. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017;70:474-86.

2. Galan-Arriola C, Lobo M, Vilchez-Tschischke JP, et al. Serial magnetic resonance imaging to identify early stages of anthracycline-induced cardiotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:779-91.

3. Barreiro-Perez M, Tundidor-Sanz E, Martin-Garcia A, et al. First magnetic resonance managed by a cardiology department in the Spanish public healthcare system. Experience and difficulties of an innovative model. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2018;71:365-72.

4. Lustberg MB, Reinbolt R, Addison D, et al. Early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in breast cancer survivors with T2 cardiac magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019;12:e008777.

5. Moslehi JJ. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. *N Engl J Med* 2016;375:1457-67.

Rapid Cardiovascular Magnetic Resonance for Ischemic Heart Disease Investigation (RAPID-IHD)



Cardiac magnetic resonance (CMR) is widely used for diagnostic and prognostic determination in patients with suspected/known ischemic heart disease (IHD) (1). CMR is advocated in international clinical practice guidelines and recent multicenter trials like CEMARC-2 (Clinical Evaluation of Magnetic Resonance Imaging in Coronary Heart Disease-2) (2) and MR-INFORM (MR Perfusion Imaging to Guide Management of Patients With Stable Coronary Artery Disease) (3) have shown that CMR as a first-line test is highly effective as a gatekeeper for diagnostic invasive coronary angiography and also to guide coronary revascularization. However, a perceived limitation of CMR is that it is difficult and time consuming to perform. The aim of this feasibility study was to show that using a standard MR scanner, assessment of left ventricular function, ischemia and myocardial viability could be reliably performed in ~20 min while maintaining image quality.

Consecutive stable patients in sinus rhythm, referred for routine comprehensive assessment of suspected/known IHD, were investigated on a 1.5T Philips Ingenia system equipped with a 24-channel digital receiver coil and patient-adaptive radio-frequency shimming. The Rapid-IHD protocol consisted of the following.

- 1) Free breathing low-resolution survey of the chest and standard cine imaging to define long and short axis (balanced steady-state free precession, single-slice/breath-hold, typical parameters: echotime 1.3 ms, repetition time 2.6 ms, flip angle 40°, field of view 320 to 420 mm, sensitivity encoding (SENSE, undersampling factor 2), slice thickness

Capítulo 4

Resumen y Discusión de los artículos publicados

ARTÍCULO I

“Dynamic edematous response of the human heart to myocardial infarction: implications for assessing myocardial area at risk and salvage”.

“Respuesta dinámica del edema en el corazón humano tras infarto de miocardio: implicaciones para la evaluación del área de miocardio en riesgo y miocardio salvado”.

Circulation. 2017;136(14):1288-1300. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025582

4.1 Resumen

Antecedentes: los protocolos para la caracterización por RMC del tejido cardiaco después de un IAM deben estandarizarse para tener en cuenta la dinámica de los fenómenos biológicos que evolucionan precozmente después del evento isquémico índice. En este trabajo se evalúa el curso temporal de la reacción del edema miocárdico en pacientes con IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST) por RMC y sus implicaciones para la cuantificación del miocardio en riesgo, tanto en pacientes como en un modelo animal grande.

Objetivos: determinar el patrón de evolución temporal del edema miocárdico en la primera semana posinfarto, y su repercusión en la estimación del área en riesgo y el miocardio salvado como parámetros subrogados.

Métodos: se reclutaron de forma prospectiva un total de 16 pacientes con IAMCEST de localización anterior tratados con éxito mediante angioplastia primaria y 16 controles coincidentes. En total, se realizaron 94 estudios de RMC: los pacientes con IAMCEST fueron escaneados en serie (dentro de las primeras 3 horas después de la reperfusión y 1, 4, 7 y 40 días), y una sola vez en el caso de los controles. El tiempo de relajación T2 en el miocardio (obtenido con secuencias de mapeo T2) y la extensión del edema en secuencias T2W-STIR (es decir, el miocardio en riesgo) se evaluaron en todos los puntos

temporales. En el estudio experimental, 20 cerdos se sometieron a isquemia/reperfusión durante 40 minutos, con exámenes seriados posteriormente de RMC a los 120 minutos y 1, 4 y 7 días después de la reperfusión. El miocardio en riesgo de referencia fue evaluado por tomografía computarizada multidetector (TCMD) durante la oclusión coronaria. Se utilizaron modelos mixtos lineales generalizados para tener en cuenta las mediciones repetidas.

Resultados: en humanos, el tiempo de relajación T2 en el miocardio isquémico disminuye significativamente desde una fase precoz después de la reperfusión hasta las 24 horas tras la misma, y aumenta posteriormente hasta el día 4, alcanzando una meseta desde la cual disminuye a partir del día 7 posreperfusión. En consecuencia, la extensión del edema medida por T2W-STIR (miocardio en riesgo) variaba con el momento de realización de la RMC. Estos hallazgos fueron confirmados en el experimento modelo mostrando que sólo los valores de miocardio en riesgo por RMC para los días 4 y 7 después de la reperfusión, coincidiendo con la onda de edema diferido, fueron similares a los valores medidos por la TCMD de referencia.

Conclusiones: el edema posinfarto sigue un patrón bimodal, que afecta a la estimación por RMC del área en riesgo. Los cambios dinámicos en el edema posinfarto resaltan la necesidad de estandarización del tiempo de realización de la RMC para delinear retrospectivamente el área de miocardio en riesgo y cuantificar el miocardio salvado. De acuerdo con los datos clínicos y experimentales, una ventana de tiempo entre los días 4 y 7 posinfarto parece una buena opción para la estandarización. Se necesitan aún más estudios para determinar el efecto de otros factores en estas variables.

4.2 Discusión

4.2.1 Primera demostración del patrón bimodal del edema miocárdico posinfarto en humanos: prueba de concepto.

Los resultados presentados en este trabajo constituyen la primera demostración de la variación temporal y la presencia de una reacción bimodal del edema miocárdico en la fase aguda posinfarto tras reperfusión en humanos.

De forma contraria a la hipótesis aceptada hasta el momento, nuestros resultados sugieren que el edema miocárdico en humanos en el área isquémica tras un infarto agudo de miocardio sometido a reperfusión no es estable en el tiempo, sino que sigue una curva temporal bimodal en la primera semana posinfarto. Esta curva tiene dos ondas principales:

- Una onda inicial de edema que aparece precozmente en las primeras horas tras la reperfusión y se atenúa posteriormente dentro de las primeras 24 horas.
- Una segunda onda diferida en el tiempo, que aparece varios días tras la reperfusión y que alcanza una fase de meseta entre los días 4 y 7 tras la reperfusión.

Los hallazgos descritos son la prueba de concepto en el humano de la hipótesis previamente demostrada en un estudio preclínico sobre un modelo porcino específicamente diseñado a tal efecto, y con posterior análisis y correlación de los datos descritos en las técnicas de imagen con el estudio histológico del tejido (214).

Para el diseño del estudio traslacional y la demostración de esta hipótesis en humanos, fue necesario seleccionar el momento óptimo para la realización de cada prueba de imagen que permitiera delimitar la curva de edema y registrar la evolución temporal de ésta. Para ello, se tomaron los tiempos estimados en el ensayo preclínico sobre grupos de 5 cerdos sometidos a un IAM anterior mediante oclusión con balón de angioplastia de la arteria descendente anterior durante 40 minutos y posterior revascularización mediante desinflado del balón. Los animales fueron sometidos posteriormente a RMC seriadas cada 20 minutos para analizar la dinámica temporal de la primera onda de la curva de edema,

hasta que esta onda inicial observada en la RMC fue desapareciendo progresivamente. Se observó en el modelo animal que esta primera onda de edema alcanzaba su punto máximo de forma muy precoz tras la reperfusión coronaria, y se atenuaba significativamente en apenas unas horas, de forma que, a los 180 minutos de la reperfusión el edema había disminuido ya en aproximadamente un 50% desde su máximo. Se realizó además un análisis histológico del tejido miocárdico 6 horas tras la reperfusión, tanto del área isquémica como del miocardio remoto, que reveló una resolución parcial del edema intersticial masivo observado tras la reperfusión (215). Teniendo en cuenta estos resultados, se decidió realizar la adquisición de la primera RMC en el estudio clínico en humanos en una ventana temporal de 3 horas tras la angioplastia primaria, con el fin de poder identificar adecuadamente la primera onda de edema.

4.2.2 Fisiopatología de la curva de edema bimodal tras un proceso de isquemia-reperfusión.

La demostración en estudios preclínicos de la curva de edema bimodal tras isquemia-reperfusión desafió el concepto previo establecido (216), e hizo necesaria la explicación de este fenómeno mediante un estudio mecanicista para aclarar los fenómenos fisiopatológicos subyacentes.

Con la hipótesis de que la curva inicial de edema es consecuencia directa del proceso de reperfusión miocárdica mientras que la segunda onda diferida de edema está en relación con el proceso de cicatrización miocárdica tras la isquemia, Fernández-Jiménez *et al.* publicaron un estudio sobre un modelo porcino en el que trataron de manipular ambos picos de la curva de edema de forma independiente mediante diferentes estrategias terapéuticas: reperfusión vs no reperfusión, y tratamiento con esteroides, para obtener una aproximación fisiopatológica de este fenómeno (217). En el estudio se incluyeron 40 cerdos, de los cuáles, 5 fueron asignados al grupo control y sacrificados para análisis histológico del miocardio. Los otros 35 animales fueron sometidos a isquemia miocárdica mediante la oclusión de la arteria descendente anterior con balón de angioplastia. En 25 de estos animales se reestableció el flujo coronario mediante

desinflado del balón tras 40 minutos de isquemia. Los otros 10 animales fueron sometidos a isquemia sin reperfusión, de forma que el balón se mantuvo inflado 120 minutos hasta la realización del primer estudio de imagen. Además, del grupo sometido a isquemia y reperfusión, un subgrupo de 5 animales recibió tratamiento con esteroides. Se establecieron así 8 grupos de 5 cerdos cada uno y se realizó RMC basal, a los 120 minutos, 4 horas y en los días 4 y 7 tras la reperfusión, así como análisis histológico en los mismos puntos temporales.

Con este diseño estudiaron los cambios histológicos en el tejido miocárdico en la primera semana postinfarto. En el grupo sometido a isquemia-reperfusión, la densidad de neutrófilos fue máxima a las 24 horas posreperfusión, y permaneció elevada hasta el cuarto día, para disminuir significativamente al séptimo día. La densidad de macrófagos en el tejido aumentó significativamente desde el día 1 hasta alcanzar un máximo al cuarto día posreperfusión, para disminuir posteriormente al séptimo día. La presencia de hemorragia intersticial se observó desde las primeras 24 horas, alcanzando el máximo en el día 4 posreperfusión. No se observó aumento significativo del depósito de colágeno hasta el cuarto día, que se incrementó en las muestras obtenidas el día 7 posreperfusión. Cuando compararon estos resultados con los obtenidos en los animales sometidos a isquemia prolongada y sin reperfusión, el contenido de agua miocárdica en la región isquémica en los animales no reperfundidos fue significativamente menor ($80,8 \pm 0,4\%$ vs. $84,5 \pm 0,5\%$; $p < 0001$). Los resultados obtenidos con RMC fueron acordes al análisis histológico, de modo que en las imágenes T2-STIR la intensidad de señal en los animales no reperfundidos fue menor que en aquellos sometidos a reperfusión, y los tiempos de relajación T2 obtenidos mediante secuencias de mapeo T2 fueron significativamente menores en el grupo de cerdos no sometidos a reperfusión en comparación con el grupo sometido a isquemia-reperfusión ($57,0 \pm 3,0$ ms vs. $73,3 \pm 10,0$ ms; $p < 0,01$) (217).

En cuanto a la segunda onda de edema, utilizaron dos estrategias modificadoras del proceso de cicatrización miocárdica: la oclusión permanente de la arteria coronaria en uno de los subgrupos (5 cerdos), y la administración de esteroides a altas dosis tras la reperfusión en otro de los subgrupos (5 cerdos). Tras la realización de RMC seriadas en

los referidos puntos temporales y el sacrificio de los animales para análisis histológico al séptimo día obtuvieron los siguientes resultados. La oclusión permanente de la arteria coronaria, es decir, la ausencia de reperfusión, se asoció con una atenuación de la segunda onda de edema miocárdico. Así, el contenido de agua en la región de miocardio isquémico fue significativamente menor al séptimo día en los animales no reperfundidos respecto a los reperfundidos ($82,5 \pm 1,0 \%$ vs. $85,2 \pm 0,9 \%$; $p < 0,01$). En cuanto a los hallazgos de RMC, no hubo diferencias en los tiempos de relajación T2 obtenidos a las 24 horas entre el grupo de animales reperfundidos y no reperfundidos. Posteriormente, comenzaron a observarse diferencias a partir del día 4, con una tendencia a la disminución de los tiempos T2 en los animales no reperfundidos, que se hizo estadísticamente significativa al día 7 ($63,8 \pm 2,5$ ms vs. $78,4 \pm 10,6$ ms; $p=0,02$) (217). El análisis histológico demostró también diferencias entre ambos grupos al séptimo día. La oclusión coronaria permanente se relacionó con un contenido significativamente menor de colágeno en el área de lesión miocárdica ($4,7 \pm 2,4 \%$ vs. $10,8 \pm 3,1 \%$; $p = 0,01$), una extensión de necrosis miocárdica significativamente mayor ($68,9 \pm 21,7 \%$ vs. $8,9 \pm 12,7 \%$; $p < 0,001$), y una proporción de tejido de granulación significativamente menor ($31,1 \pm 21,7 \%$ vs. $91,1 \pm 12,7 \%$; $p < 0,001$) (217).

Por otro lado, un grupo de 5 cerdos fueron sometidos a isquemia-reperfusión y posterior tratamiento con corticoides, con 3 dosis de metilprednisolona (30 mg/Kg/dosis) por vía intravenosa: la primera dosis posterior a la primera RMC de los 120 minutos, seguida de una dosis diaria en los siguientes 2 días. El tratamiento con corticoides demostró ya en estudios previos su capacidad para modificar el depósito de colágeno en el área isquémica en modelos animales de infarto de miocardio (218). En el trabajo de Fernández-Jiménez *et al.*, los corticoides alteraron de forma significativa los hallazgos histológicos relativos a la segunda onda de edema, con un menor contenido de agua miocárdica en la región isquémica en el día 7 posreperfusión ($83,3 \pm 0,8 \%$ vs. $85,2 \pm 0,4 \%$ en el grupo tratado con esteroides y grupo no tratado respectivamente, $p = 0,01$) y menor contenido de colágeno ($6,1 \pm 3,4 \%$ vs. $10,8 \pm 3,1 \%$; $p = 0,05$) (217). No se observaron diferencias significativas en cuanto al área de necrosis y el tejido de granulación respecto a los animales no tratados. En este caso, el hallazgo histológico no

se acompañó de diferencias significativas en los valores T2 de ninguno de los estudios de RMC. Los autores sugieren que esta aparente discrepancia podría estar en relación con el efecto de los esteroides sobre el colágeno intersticial, puesto que el depósito de colágeno se correlaciona inversamente con los tiempos de relajación T2 en estudios de RMC, lo que podría contrarrestar la alteración de los tiempos T2 originada por la disminución del contenido de agua (219,220).

Estos hallazgos descritos en un modelo porcino sugieren que las dos ondas de la curva de edema bimodal obedecen a dos procesos fisiopatológicos distintos, que pueden ser eventualmente modulados de forma independiente por diversas estrategias terapéuticas. La onda inicial de edema estaría directamente relacionada con el proceso de reperfusión, de forma que la ausencia de reperfusión coronaria prácticamente suprime esta onda inicial. La segunda onda del edema miocárdico se ve alterada o modulada por intervenciones que afectan al proceso de cicatrización miocárdica, como la ausencia de reperfusión (oclusión coronaria permanente) o la administración de esteroides (217).

La asociación entre el proceso de reperfusión y la onda inicial de edema que aparece de forma inmediatamente posterior ya había sido descrita en estudios previos desde los años 90, en los que se compararon los hallazgos en modelos experimentales caninos reperfundidos vs. no reperfundidos (221,222). Los hallazgos del trabajo que se expone en esta tesis reprodujeron los datos reportados en el estudio preclínico en que se describió por primera vez la existencia de una curva bimodal y apoyan la teoría fisiopatológica previamente descrita (214).

La disponibilidad actual de las técnicas paramétricas de mapeo en RMC permite un análisis cuantitativo de los tiempos de relajación T2 y su correlación con los hallazgos histológicos. La discrepancia entre los valores obtenidos en RMC y algunos de los descritos en cuanto al edema miocárdico en el análisis histológico sugieren que el contenido de agua miocárdica podría no ser el único factor que influya en los tiempos de relajación T2. De este modo, se describe que la presencia de hemorragia intramiocárdica observada a las 24 horas tras la reperfusión y el efecto paramagnético de la hemoglobina

contenida en ésta, descrito ya en estudios previos (183), podría afectar a los hallazgos de los estudios de RMC. Los autores dejan la puerta abierta a otros posibles fenómenos moduladores que podrían afectar en distinto grado al proceso de cicatrización en la zona de isquemia miocárdica, relativos al estado previo de la circulación coronaria, el proceso de inflamación o la angiogénesis (217,223). El control de todos estos factores es indudablemente aún más complejo en el ámbito clínico que en modelos animales, lo que limita la traslación de este tipo de estudios al humano.

Las limitaciones propias de la realización de análisis histológicos impiden la realización de este tipo de estudios en pacientes, pero las ventajas para la caracterización tisular que aporta hoy en día la RMC nos permiten una aproximación *in vivo* para la explicación y demostración de hallazgos similares en el humano. Dada la proximidad entre el modelo animal porcino empleado en el estudio y el humano, y tras la reproducción de la curva de edema previamente observada en cerdos en el estudio traslacional en humanos, es plausible asumir que la fisiopatología subyacente en ambas especies sea la misma. Este mecanismo fisiopatológico tendría potenciales implicaciones diagnósticas y pronósticas, especialmente en cuanto al estudio de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a limitar el remodelado miocárdico en pacientes tras infarto agudo.

4.2.3 Controversia sobre la descripción del edema bimodal posinfarto en humanos.

Desde la publicación del estudio preclínico que demostró la presencia de una curva de edema bimodal miocárdico posinfarto en el cerdo (214), se ha generado un intenso debate en el campo de la imagen cardíaca acerca de si este fenómeno podía describirse también en humanos, como posteriormente hemos expuesto en este trabajo, y sobre su adecuada valoración mediante distintas secuencias de RMC (158,216,224–228).

La extrapolación de este fenómeno al humano ha sido valorada en otros 3 estudios que merecen especial mención. El grupo de Carrick *et al.* publicaron un estudio longitudinal que incluyó 30 pacientes con SCACEST que fueron sometidos a RMC para

caracterización del edema y hemorragia miocárdicos (229). Los autores concluyeron que el edema miocárdico postinfarto seguía un patrón temporal unimodal. Cabe destacar que la población incluida por Carrick *et al.* fue más heterogénea en cuanto a la distribución del IAM que la población seleccionada para este trabajo. El 20% tenía una arteria abierta en la angiografía (flujo coronario TIMI grado 2-3), y sólo el 30% tenía un IAM anterior, en contraste con todos los pacientes de nuestro estudio que fueron aleatorizados tras corroborarse la presencia de IAM anterior por oclusión de la arteria descendente anterior.

Se ha descrito que la localización del territorio infartado es relevante para la valoración del edema miocárdico y del área en riesgo. Aunque en múltiples estudios previos se han empleado las secuencias T2-STIR para delimitar el área de miocardio en riesgo, estas secuencias tienen algunas limitaciones (142). En un estudio que correlacionó la valoración del edema miocárdico mediante secuencias T2-STIR en modelos animales con oclusión de la arteria descendente anterior, coronaria derecha o circunfleja respectivamente, se observó que la precisión de estas secuencias para la cuantificación del área en riesgo es alta en el caso de infartos anteriores e inferiores, pero es sin embargo más limitada en infartos de localización lateral (230). Las imágenes obtenidas con secuencias T2-STIR no son homogéneas en todos los segmentos del ventrículo izquierdo, y las alteraciones en los segmentos correspondientes a la pared lateral pueden ser especialmente difíciles de interpretar. La distancia a la antena, la pérdida de intensidad de señal en estos segmentos respecto a los de la pared anterior o septal como consecuencia del movimiento cardiaco, así como posibles artefactos de susceptibilidad magnética debidos al aire contenido en los pulmones, parecen condicionar una disminución de la señal electromagnética en esa zona del miocardio. Es importante tener en cuenta este fenómeno para el diseño de ensayos clínicos dirigidos a la evaluación de la efectividad de nuevas terapias cardioprotectoras.

Por otro lado, en el trabajo de Carrick *et al.* los pacientes fueron sometidos a estudios de RMC en 3 momentos dentro de los 10 primeros días de evolución posinfarto: a las $8,6 \pm 3,1$ horas, $2,9 \pm 1,5$ días y $9,6 \pm 2,3$ días respectivamente (229). Por tanto, el primero de los estudios de imagen se realizó entre 4 y 12 horas después de la reperusión,

fuera de la ventana temporal sugerida en los datos experimentales publicados para la detección de la primera onda de edema posreperusión (214,217). De acuerdo con esta observación, los valores de los tiempos de relajación T2 en la zona infartada reportados en la primera RMC en el estudio de Carrick *et al.* son similares a los observados en el segundo estudio de RMC (24 horas posreperusión) en nuestro trabajo.

El segundo de los estudios que trató de valorar la morfología y evolución temporal de la curva de edema miocárdico fue realizado por el grupo de Nordlund *et al.* Analizaron de forma retrospectiva los datos de 3 estudios en los que se evaluó el área de miocardio en riesgo mediante estimación cualitativa del edema con RMC y concluyeron que no existía un patrón de edema bimodal (150). Cabe destacar la limitación implícita del carácter retrospectivo del estudio y la heterogeneidad derivada del análisis conjunto de múltiples trabajos realizados en distintas poblaciones. Además, la mayoría de los pacientes incluidos en los estudios evaluados por Norlund *et al.* no fueron sometidos a estudios seriados de RMC, sino a un único estudio de imagen que fue adquirido en diferentes momentos temporales. No se realizaron además estudios de RMC en las primeras 24 horas posreperusión, por lo que la primera onda de edema miocárdico pudo pasar fácilmente inadvertida. Además, la estimación del edema miocárdico en los estudios analizados por el grupo de Norlund se realizó de forma cualitativa, sin incluir técnicas paramétricas de mapeo T2, que han demostrado superioridad en la detección y cuantificación del edema miocárdico como hemos descrito.

Dall'Armellina *et al.* habían publicado previamente los resultados de un estudio sobre un grupo de 30 pacientes con SCACEST tratados con angioplastia primaria, cuyo objetivo era describir la evolución temporal del edema miocárdico y el patrón de realce tardío en la fase aguda y subaguda posinfarto de miocárdico (139). Estos pacientes fueron sometidos a RMC en cuatro puntos temporales: entre las 12 y 48 horas tras la revascularización, entre los días 5 y 7, entre los días 14 y 17 y a los 6 meses del infarto. Las conclusiones del estudio, en base a los hallazgos de la RMC, fueron principalmente dos:

- El edema miocárdico era máximo y constante durante la primera semana después del infarto. En base a ello, se establecía una ventana estable para la evaluación retrospectiva del área en riesgo.
- Por otro lado, la zona hiperintensa en las secuencias de realce tardío regresaba con el tiempo, de forma que la extensión del realce era menor en la RMC realizada a los 6 meses en comparación con el área de realce observada a las 24 horas del infarto, y esta extensión de realce a los 6 meses correlacionaba mejor con los valores de troponina obtenidos a las 48 horas del infarto. Ello indicaba que el patrón de realce tardío obtenido en la fase aguda del infarto no equivalía necesariamente a una zona con lesión irreversible, si no que la extensión de este área podía disminuir y, por tanto, la asunción de este área inicial de realce como lesión miocárdica irreversible podía subestimar de forma importante el miocardio salvado (139).

Si bien no afecta a las conclusiones obtenidas sobre el patrón de realce tardío, al igual que en el citado estudio de Carrick, la realización de la primera resonancia pasadas las 12 horas tras la reperfusión coronaria impediría la detección de la primera onda de edema. Además, el grupo de pacientes estudiado incluía pacientes con infarto en los 3 territorios vasculares cardíacos y no sólo pacientes con IAM anterior. Igualmente se analizó la presencia de edema de forma cualitativa sobre secuencias T2-STIR, por lo que debemos asumir las limitaciones implícitas a la técnica en el análisis del edema en distintos segmentos miocárdicos, como hemos descrito.

A diferencia de los trabajos reseñados anteriormente, el estudio que se expone fue diseñado *ad hoc*, y en base a los resultados de estudios preclínicos (214,217), para proporcionar información sobre la evolución temporal del edema miocárdico desde las primeras horas posreperfusión.

4.2.4 Implicaciones del fenómeno del edema bimodal para la cuantificación del miocardio en riesgo y miocardio salvado

Hasta la publicación de los datos reportados en nuestro estudio, el paradigma de una evolución estable del edema miocárdico en la fase aguda del infarto con una curva unimodal estaba ampliamente establecido, de forma que, las secuencias de RMC potenciadas en T2 y adquiridas en la primera semana posinfarto se han utilizado ampliamente para cuantificar de forma retrospectiva el área de miocardio en riesgo (231,232).

En este estudio clínico mostramos que los tiempos de relajación T2 en la región isquémica cambian de forma significativa con la evolución temporal a lo largo de la primera semana posinfarto y, por tanto, los valores obtenidos van a depender del momento de adquisición del estudio de RMC. Además, se confirma con los hallazgos descritos una variación significativa de la extensión del miocardio en riesgo medido en secuencias T2-STIR. Coincidiendo con la caída en el tiempo de relajación T2 un día después del IAM, el miocardio en riesgo estimado mediante secuencias T2-STIR en este momento era significativamente más bajo que los valores obtenidos antes y posteriormente.

Los datos presentados en este trabajo han de interpretarse como un continuo respecto a los datos preclínicos publicados de forma conjunta, puesto que suponen la confirmación en el humano de la hipótesis previa demostrada en un modelo animal. Los cambios tisulares fueron más pronunciados en el modelo animal que los descritos posteriormente en el estudio clínico. Esta situación es un hallazgo habitual en los estudios traslacionales, puesto que en los estudios preclínicos es posible controlar de forma más exhaustiva múltiples variables que no podemos controlar ni homogeneizar por completo en un escenario clínico. No obstante, y a pesar de estas circunstancias limitantes comunes al resto de estudios traslacionales, los datos descritos previamente en modelo animal y los reportados en humanos, con fluctuaciones paralelas de los valores T2 y del área en riesgo, refuerzan la hipótesis planteada y las conclusiones obtenidas.

Los datos sugieren que una ventana temporal entre el día 4 y el día 7 posreperusión sería adecuada para la estimación del área de miocardio en riesgo. No obstante, los resultados resaltan la necesidad de una interpretación cautelosa de los parámetros obtenidos en los estudios de RMC en la fase aguda posinfarto. Tres de los 16 pacientes incluidos, mostraron cambios más limitados en los tiempos de relajación T2, así como en la extensión del edema. Cabe destacar que estos tres pacientes tenían mayor edad y mostraron infartos significativamente más pequeños y una menor extensión de hemorragia intramiocárdica y OMV, así como áreas mayores de miocardio salvado, a pesar de tener un tiempo de isquemia más prolongado, entre el inicio de los síntomas y la revascularización. A la vista de estos datos, podemos sospechar que pueden existir varios factores que afectan a la dinámica temporal del edema miocárdico, como la existencia de circulación colateral previa, los episodios de reperusión/reoclusión espontánea durante la duración de la isquemia, o la presencia de comorbilidades específicas. La imposibilidad de controlar estos aspectos en el escenario clínico y el tamaño limitado de la muestra excluyen cualquier conclusión definitiva a este respecto, por lo que son necesarios estudios adicionales que permitan profundizar en el tema y aclarar estos extremos.

Las nuevas técnicas paramétricas de mapeo T2 en comparación con las secuencias T2-STIR parecen mejorar la detección y cuantificación del edema miocárdico. Sin embargo, es poco probable que esto altere el patrón dinámico del edema posterior al IAM, que se debe a fenómenos fisiopatológicos independientes a la secuencia de imagen empleada para su cuantificación.

La onda de edema diferido se relaciona como hemos descrito con el proceso de cicatrización posterior al IAM y, por tanto, las intervenciones dirigidas a la protección del miocardio podrían afectar la dinámica del edema en esta segunda fase y sesgar la estimación del área en riesgo. Esta idea estaría respaldada por sugerencias recientes de exposición a intervenciones limitantes del infarto. Sin embargo, los pacientes incluidos en estos estudios fueron sometidos a un estudio de RMC en un solo momento temporal, que no fue además el mismo para todos. Sería por tanto necesario un estudio diseñado a tal efecto para proporcionar evidencia suficiente que soporte esta hipótesis.

4.2.5 La hemorragia intramiocárdica como posible factor modificador del edema bimodal posinfarto

Tras la publicación de los resultados de este trabajo fueron planteadas varias controversias al respecto (233–235). Una de ellas fue el papel que la presencia de hemorragia intramiocárdica podía jugar en los datos obtenidos. La hemorragia intramiocárdica evaluada en secuencias T2-STIR alcanzó su punto máximo alrededor del cuarto día tras la reperfusión, de forma concordante con los datos experimentales publicados previamente (214).

Dado que el tiempo de relajación T2 puede verse afectado por la presencia de hemorragia intramiocárdica, algunos autores argumentaron que el patrón de edema bimodal posinfarto podría explicarse por los efectos paramagnéticos de la desoxihemoglobina, en lugar de por una fluctuación real del contenido de agua del tejido (164,229). Sin embargo, si la hemorragia fuera la única explicación para el patrón bimodal del edema, sería difícil entender por qué los tiempos T2, tanto en el estudio experimental como en el estudio clínico, así como el contenido de agua miocárdica en el análisis histológico del modelo animal, aumentaron al cuarto día, coincidiendo con el momento de máxima extensión de la hemorragia intramiocárdica. De hecho, no se observó una influencia significativa de la hemorragia intramiocárdica en los valores de los tiempos de relajación T2 o en el área de edema. El hallazgo de que el territorio infartado (ya sea con o sin áreas de hemorragia intramiocárdica) y el miocardio salvado mostraron el mismo patrón bimodal refuerza la hipótesis planteada (236).

En línea con los resultados descritos, Carrick, *et al.*, encontraron pequeñas diferencias en los tiempos T2 (<5 ms) entre pacientes con y sin hemorragia intramiocárdica (229). Hammer-Hansen *et al.* por su parte, describen en un modelo canino que el tiempo de relajación de T2 fue diferente entre la zona de infarto y el miocardio salvado, y ambos tiempos fueron significativamente más largos que en el miocardio remoto (237). La hemorragia intramiocárdica por tanto, aunque podría ejercer cierta influencia sobre el tiempo de relajación T2 como se ha descrito previamente, no es el principal factor que afecte a la curva de edema bimodal en la fase aguda posinfarto.

4.2.6. Relevancia de la curva de edema bimodal sobre futuros estudios de terapias cardioprotectoras

Múltiples ensayos preclínicos dirigidos al estudio del beneficio terapéutico de distintas estrategias farmacológicas e invasivas no han conseguido demostrar un resultado favorable (25,238). A la luz de los datos presentados en este trabajo, el momento de la adquisición de los estudios de imagen, de los cuáles se van a obtener los parámetros subrogados que definan la eficacia de estas terapias, podría ser un factor clave que limite el hallazgo de resultados significativos en estos estudios (239).

La descripción del comportamiento bimodal de la curva de edema miocárdico posinfarto puede contribuir de forma significativa en el diseño de futuros estudios destinados a la búsqueda de terapias cardioprotectoras, y la evolución temporal de esta curva debería ser tomada en cuenta en el diseño y metodología de éstos.

Se describe por tanto la primera demostración de que el edema miocárdico después de un infarto no es estable en los pacientes, sino que sigue un patrón bimodal, lo que confirma hallazgos experimentales previos. La identificación de dicho patrón tiene importantes implicaciones biológicas, diagnósticas, pronósticas y terapéuticas, y abre una ruta para la exploración de los factores que influyen en este fenómeno. Esta evolución temporal bimodal tiene un impacto importante en la estimación del área en riesgo y, en consecuencia, en la cuantificación del miocardio salvado.

4.2.7 Limitaciones

Dentro de las limitaciones de este trabajo, cabe citar que se trata de un estudio unicéntrico, en el que fueron incluidos únicamente pacientes con SCACEST de localización anterior. Como se ha descrito previamente, aunque el patrón de edema bimodal puede darse en cualquier región miocárdica, este criterio de inclusión fue establecido para evitar posibles no homogeneidades del campo magnético que pudieran afectar a la interpretación de las imágenes de RMC, especialmente de las secuencias T2-STIR en el caso de infarto de pared lateral. Los criterios de inclusión trataron de adaptarse

además a las recomendaciones internacionales vigentes para la selección de pacientes para ensayos clínicos de intervenciones de cardioprotección (240) (241).

Cada paciente fue sometido a múltiples estudios de RMC, y el primero de los estudios de RMC se realizó además dentro de las primeras 3 horas tras la reperfusión. Esto obligó a la adquisición de los primeros estudios en pacientes que eran trasladados desde la Unidad de Cuidados Críticos Cardiológicos a la Unidad de Imagen Cardíaca, que debían permanecer monitorizados durante el estudio, y en una situación clínica susceptible de complicaciones propias de las primeras horas de evolución tras un infarto anterior. Se diseñó por tanto un protocolo de adquisición lo más corto posible, que permitiera obtener todas las secuencias necesarias para el análisis posterior, pero sin prolongar de forma innecesaria la permanencia del paciente en la máquina y fuera de la Unidad de Cuidados Críticos Cardiológicos. Por ello, no se adquirieron secuencias T2* en el protocolo, y se emplearon las secuencias T2-STIR para la estimación tanto del edema como de la hemorragia intramiocárdica. La utilidad de estas secuencias para la cuantificación de ambos parámetros ha sido validada y reportada previamente en la literatura (232).

El cerdo es uno de los modelos animales empleados para el estudio del infarto de miocardio más próximo al humano (242). No obstante, la extrapolación al humano de los resultados obtenidos previamente en el modelo animal y que dieron pie al diseño de este estudio ha de hacerse con cautela. La evolución temporal similar del edema y de la hemorragia intramiocárdica en el modelo animal y en la muestra de pacientes resalta la proximidad de ambas especies y el valor traslacional de los datos obtenidos.

El hecho de que el edema miocárdico y el realce tardío sigan un patrón dispar tras la isquemia-reperfusión, destaca la complejidad de la medición del miocardio salvado en la práctica clínica. El área de realce tardío en la fase aguda del infarto no equivale necesariamente a una lesión irreversible y puede contribuir a distorsionar de forma importante la estimación del miocardio salvado. Se ha demostrado que el daño por isquemia y reperfusión puede extenderse más allá de los límites de la región hipoperfundida durante la oclusión coronaria, y que el edema residual en el miocardio

recuperado podría contribuir a la sobrestimación del tamaño del infarto en la fase precoz tras la reperfusión (243).

En cuanto a la técnica empleada para la estimación del área en riesgo, no existe consenso en la literatura sobre un método estandarizado para la cuantificación sobre las imágenes T2-STIR (244). El empleo de la técnica FWHM podría conllevar la subestimación de la intensidad máxima en los puntos temporales que muestran un T2 miocárdico más corto, en este caso 24 horas y 40 días. No obstante, la selección de un ROI inicial como umbral para la cuantificación mediante el método de FWHM no parece haber tenido un impacto significativo en los resultados. El análisis ciego incluyó la corrección manual y la delimitación visual del borde después del umbral inicial. Además, el área hemorrágica fue mayor en los días 4 y 7, coincidiendo con la delimitación de un área de edema mayor. Por otra parte, se utilizaron técnicas paramétricas para la estimación cuantitativa del edema miocárdico, cuyo resultado fue paralelo al obtenido de forma cualitativa, lo cual refuerza la idea de que el método utilizado para la cuantificación en secuencias T2-STIR no parece tener un papel relevante en los resultados.

El limitado tamaño muestral, inherente al diseño del estudio en el que se tuvieron en cuenta unos criterios estrictos de inclusión, no permite la obtención de conclusiones significativas en cuanto a la correlación de variables clínicas o electrocardiográficas con los parámetros obtenidos en los estudios de imagen.

Aunque inicialmente se destacaba ya la dificultad de la realización de este tipo de estudios en humanos, y en palabras del Dr. Arai en la editorial dedicada al artículo que se expone en esta tesis (245), *“el conjunto de experimentos clínicos debe haber sido ferozmente difícil de realizar y no es probable que se repita en el corto plazo, si acaso alguna vez”*, este trabajo ha sido posible gracias a la colaboración en un modelo de investigación traslacional entre un centro con extensa y consolidada experiencia en investigación básica y un centro hospitalario de cuarto nivel con experiencia clínica y disponibilidad de RMC con herramientas de análisis avanzado. Esta colaboración ha permitido corroborar la hipótesis planteada en el humano, describiendo la prueba de concepto de los hallazgos preclínicos.

ARTÍCULO II:

“Myocardial Function and Structure Improvement With Sacubitril/Valsartan in Cancer Therapy-Induced Cardiomyopathy”.

“Remodelado ventricular tras el uso de sacubitrilo-valsartán en la miocardiopatía tóxica del paciente con cáncer”.

Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2020;73(3):268-269.

4.3 Resumen.

Antecedentes: La IC secundaria a cardiotoxicidad por tratamientos antineoplásicos es una entidad clínica cada vez más frecuente en nuestro medio. No disponemos de datos suficientes hasta la fecha que permitan conocer el efecto que algunos fármacos de reciente incorporación como la combinación de sacubitrilo-valsartán pueden tener en los pacientes con esta forma de IC.

Objetivos: Evaluar el efecto del tratamiento con sacubitrilo-valsartán sobre la FEVI y los parámetros de remodelado ventricular evaluados por RMC en pacientes con cardiotoxicidad secundaria a tratamiento antineoplásico.

Métodos: se diseñó un estudio observacional sobre una cohorte de 10 pacientes con inclusión consecutiva en seguimiento en la consulta cardio-oncología, con IC con FEVI reducida secundaria a cardiotoxicidad. Se realizaron dos estudios de RMC, antes y al menos 3 meses después del inicio del tratamiento con sacubitrilo-valsartán respectivamente. Se incluyeron secuencias cine *steady-state free precession* (SSFP) para el estudio de los volúmenes y FEVI, secuencias multi-eco de gradiente-spin-eco (GraSE) y una secuencia de inversión-recuperación *look-locker* modificada (MOLLI) con un esquema de adquisición de 5(3)3 para el análisis de los tiempos de relajación T2 y

T1 nativo respectivamente. Se recogieron además los valores de NT-proBNP y la función renal de cada paciente al inicio y tras el tratamiento.

Resultados: La mediana de edad fue de 73 (65-78) años; el 60% de los pacientes eran varones y el 90% tenía como mínimo un factor de riesgo cardiovascular (el 60%, dislipemia, el 50%, hipertensión y el 40% diabetes). Los pacientes recibieron distintos antineoplásicos, siempre en combinación, y en diversos esquemas de tratamiento en función de la patología tumoral. Todos habían recibido triple terapia para el tratamiento de su IC, siguiendo las recomendaciones internacionales. La mediana de tiempo transcurrido entre el tratamiento oncológico y la documentación de la IC con FEVI reducida fue de 31 (9-113) meses, y entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento con sacubitrilo-valsartán fue 11 (2-24) meses. En la RMC basal y la de seguimiento tras el inicio del tratamiento, se objetivó una reducción significativa de los volúmenes del ventrículo izquierdo y una mejora significativa de la FEVI, y las concentraciones de NT-proBNP disminuyeron significativamente, con independencia de la dosis de sacubitrilo-valsartán que hubiera recibido el paciente. En el momento de realización de la RMC de seguimiento, se documentó además una mejora significativa de la clase funcional, con un 40% de los pacientes en NYHA I y un 60% en NYHA II. No se observaron sucesos clínicos adversos.

Conclusiones: El tratamiento con sacubitrilo-valsartán en pacientes con IC con FEVI reducida secundaria a cardiotoxicidad por quimioterapia, parece mejorar los parámetros funcionales y estructurales evaluados con RMC, así como los valores séricos de NT-proBNP y los síntomas del paciente.

4.4 Discusión

El remodelado cardíaco puede definirse como los cambios genómicos, moleculares, celulares e intersticiales que se manifiestan clínicamente como cambios en el tamaño, forma y función del corazón después de una lesión cardíaca (246). Este proceso

está influido, entre otros factores, por la carga hemodinámica y la activación neurohormonal, y puede desencadenarse de forma fisiológica, o tras una condición patológica, como un infarto de miocardio o como fenómeno adaptativo a la sobrecarga de presión o volumen secundarias a una disfunción valvular, o bien por lesiones miocárdicas de otra etiología como una miocarditis o una miocardiopatía dilatada idiopática (246).

Este proceso adaptativo de remodelado ventricular secundario, en su caso, a un infarto de miocardio, fue descrito inicialmente por Pfeffer *et al.* (247). Se ha descrito que, en estas situaciones de sobrecarga, a medida que aumenta el estrés de pared sobre el ventrículo izquierdo y los miocitos, aumenta la actividad local de noradrenalina y la liberación de angiotensina y endotelina; se produce la expresión de proteínas alteradas y la dilatación de la cavidad e hipertrofia de los miocitos, así como un aumento de la activación de la aldosterona y citocinas que participan en la estimulación de la síntesis de colágeno, dando lugar a cambios intersticiales, fibrosis miocárdica y remodelado de la matriz extracelular (246,248).

El proceso de remodelado es inicialmente adaptativo, en un intento por mantener el volumen sistólico y, por tanto, hasta cierto punto beneficioso. Se asocia con un mantenimiento del gasto cardíaco, pero con un aumento significativo de los volúmenes del ventrículo izquierdo. Tras un periodo adaptativo inicial que persigue mantener el gasto cardíaco, el remodelado ventricular prosigue hacia una vía final en la que se produce un mayor deterioro del rendimiento cardíaco y un aumento de la activación neurohormonal. En el caso del remodelado posinfarto, se ha descrito que la magnitud de los cambios observados se relaciona aproximadamente con el tamaño del infarto, de modo que el índice de volumen telesistólico ha demostrado ser un importante predictor de mortalidad posinfarto en pacientes con IC con FEVI reducida (246,248–251).

El remodelado ventricular es fundamental en la progresión de la IC con FEVI reducida. La modificación de este remodelado a través de la modificación de la activación

neurohormonal representa un objetivo importante en el tratamiento de la IC y en la evaluación de la eficacia de múltiples fármacos.

Una de las principales adaptaciones neurohormonales en la IC es la activación del sistema nervioso simpático, cuya hiperactividad mantenida ejerce efectos deletéreos sobre el sistema cardiovascular a través de un aumento de los niveles circulantes de noradrenalina (252). La activación del sistema nervioso simpático ejerce su efecto también a nivel renal, con la activación de los receptores adrenérgicos β_1 en el aparato yuxtglomerular que estimulan la liberación de renina. La renina convierte el angiotensinógeno formado en el hígado en angiotensina I. Posteriormente, la enzima convertidora de angiotensina (ECA) escinde la angiotensina I para formar el octapéptido angiotensina II, que ejerce un potente efecto vasoconstrictor y actuará sobre el receptor de angiotensina II tipo 1 (AT1) en la zona glomerulosa de las glándulas suprarrenales provocando la liberación de aldosterona. En conjunto, la activación mantenida del sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona tiene importantes efectos en la patogenia de la insuficiencia cardíaca (252).

Si bien no es objeto de esta discusión analizar la fisiopatología de la IC o las características farmacocinéticas del sacubitril-valsartán, sino más bien la aportación de la RMC en este escenario clínico y la utilidad del fármacos en el contexto de la cardiotoxicidad, no podríamos hablar de las técnicas de imagen en este ámbito sin hacer un breve resumen de la fisiopatología y la evidencia reciente sobre el sacubitrilo-valsartán.

La neprilisina (EC3.4.24.11) es una endopeptidasa que se encarga de la fragmentación de distintos péptidos vasoactivos del sistema cardiovascular, entre ellos, los péptidos natriuréticos y la bradicinina, y otros con acción vasoconstrictora como la angiotensina I y II. Muestra su máxima afinidad por el péptido natriurético auricular, el péptido natriurético de tipo C y las angiotensinas I y II, por lo que se ha convertido en una importante diana terapéutica (253). Dada la importancia de esta endopeptidasa en el sistema cardiovascular, se han desarrollado múltiples estudios en los últimos años en

búsqueda de un inhibidor eficaz y seguro de la neprilisina que pudiera ser empleado en el tratamiento de los pacientes con IC.

Los intentos iniciales de inhibición de la neprilisina con otras moléculas, como racecodotril, candoxatrilat y ecadotril, no lograron los efectos deseados sobre la presión arterial ni la mortalidad (254,255). Dado que la neprilisina también degrada la angiotensina II, la inhibición de ésta provocaba un aumento tanto de los niveles de péptidos natriuréticos como de angiotensina II y otros sustratos habituales del enzima que contrarrestan en parte las acciones de estos péptidos, como la endotelina o la bradicina. Por ello, se optó por el bloqueó dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona y de los péptidos natriuréticos (256–259)

La combinación de un IECA (enalapril) con un inhibidor de neprilisina (omapatrilat) fue analizada en el estudio OVERTURE, en el que no se observó una reducción de la muerte por cualquier causa ni de las hospitalizaciones por IC, mientras que sí se observó que la tasa de angioedema fue mucho mayor en el grupo de omapatrilat (260). Dado que tanto el IECA como la neprilisina descomponen la bradiquinina, y el omapatrilat por su parte inhibe la aminopeptidasa P, que también cataboliza la bradicina, se producía una potenciación no intencionada de la bradicina, con altas tasas resultantes de angioedema grave que obligaron a la interrupción del desarrollo del fármaco (260).

Posteriormente, se optó por la combinación de un ARAII (valsartán) y un inhibidor de neprilisina (sacubitril). Dado que el metabolito activo del sacubitril, sacubitrilat (LBQ657), no inhibe la aminopeptidasa P, era de esperar que las tasas de angioedema en el estudio fueran significativamente menores a las observadas con omapatrilat. Esta combinación logró una inhibición sostenida de la neprilisina y del sistema renina-angiotensina-aldosterona durante un período de 24 horas, administrada en dos dosis diarias (261).

El estudio PARADIGM-HF analizó de forma prospectiva si la dosis de 97 mg / 103 mg dos veces al día de sacubitril / valsartán era superior a enalapril 10 mg dos veces al día en la reducción del *endpoint* principal de muerte cardiovascular u hospitalización

por insuficiencia cardiaca, en una cohorte de más de 8000 pacientes con IC con FEVI reducida ($\leq 40\%$) y CF II-IV de la NYHA (262). El ensayo se terminó precozmente, por recomendación del Comité de Seguimiento de Datos, debido a una reducción sostenida y muy significativa en el riesgo de la variable principal compuesta (muerte cardiovascular u hospitalización por IC) y en la mortalidad cardiovascular en el grupo de sacubitril / valsartán en comparación con el grupo de enalapril. Al final del ensayo, hubo una reducción del riesgo relativo del 20% en el *endpoint* primario y cada uno de sus componentes, así como una reducción del 16% en la mortalidad por todas las causas. Se redujeron igualmente las hospitalización por IC y las hospitalizaciones totales en más de un 20% (262).

No hubo además diferencias estadísticamente significativas en la tasa de angioedema con sacubitril / valsartán, y aunque la hipotensión fue significativamente más frecuente con sacubitril / valsartán que con enalapril (14% frente al 9% en el grupo de sacubitril / valsartán y enalapril respectivamente, $p < 0,001$), rara vez condujo a la suspensión del fármaco en estudio (0,9% y 0,7% en los grupos de sacubitril / valsartán y enalapril respectivamente, $p = 0,38$) (262).

Las posteriores publicaciones en literatura médica sobre los subanálisis del estudio PARADIGM y sobre la seguridad del fármaco, han extendido su prescripción, de modo que actualmente, tanto la FDA (Food and Drug Administration) como la EMA (European Medicines Agency) indican el uso de sacubitril / valsartán en pacientes con IC con FEVI reducida.

La cardiotoxicidad inducida por el tratamiento antineoplásico en forma de IC con FEVI reducida es una entidad cada vez más frecuente en cardiología. Además, es de especial importancia en estos pacientes controlar y mitigar la progresión de la IC de forma que puedan completar su tratamiento antineoplásico. Se desconoce el efecto de los nuevos tratamientos para la IC como el sacubitrilo-valsartán en estos pacientes, puesto que no disponemos de evidencia científica suficiente en la literatura médica. El antecedente de un proceso neoplásico en los 12 meses previos a la inclusión era un criterio de exclusión

en el ensayo PARADIGM-HF. Dado el beneficio clínico del sacubitrilo-valsartán en la IC con FEVI reducida, se está utilizando en práctica clínica para los pacientes con cardiotoxicidad, pero su efectividad no se ha sido realmente evaluada en ese contexto.

Nuestro estudio aporta los primeros datos sobre el uso de este fármaco en vida real en paciente con IC secundaria a cardiotoxicidad utilizando objetivos subrogados medidos con RMC. Tras la publicación de estos resultados, se han reportado casos clínicos y series de casos, así que algunas series presentadas en congresos internacionales y un registro retrospectivo multicéntrico, en el que se reproducen los datos presentados en nuestro estudio utilizando el ecocardiograma (263).

Dos estudios investigan actualmente el papel cardioprotector del sacubitril/valsartán durante el tratamiento con quimioterapia y en pacientes supervivientes de cáncer. El TREAT-HF (Tratamiento de la disfunción cardíaca relacionada con la terapia del cáncer con sacubitrilo/valsartán) es un ensayo aleatorizado en curso con fecha de finalización estimada para junio de 2024. Se lleva a cabo sobre una población de estudio de 30 pacientes con IC en estadio B de la ACCF/AHA con edad comprendida entre 18 y 39 años en el momento del diagnóstico de cáncer, asintomáticos y que recibieron quimioterapia con antraciclina. El estudio evaluará la eficacia y tolerancia de sacubitrilo/valsartán en pacientes adultos con cáncer con IC en estadio B (264). El segundo de los ensayos, PRADAI (Prevención de la disfunción cardíaca durante la terapia del cáncer de mama), con fecha de finalización prevista para septiembre de 2025, es un ensayo aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo, doble ciego, con una N objetivo de 214 pacientes y un seguimiento de 18 meses. La hipótesis del estudio es que el uso concomitante de sacubitrilo/valsartán durante la quimioterapia con antraciclina en pacientes con cáncer de mama previene el desarrollo de IC y la caída de FEVI estimada por RMC (265). Esperamos que los resultados de estos estudios arrojen mayor evidencia que permita establecer un protocolo de tratamiento antes, durante y tras la administración de fármacos cardiotóxicos en pacientes con cáncer, que ayude a prevenir y mitigar el desarrollo de IC y a esclarecer el potencial beneficio de los nuevos fármacos disponibles para el tratamiento de la IC en este grupo de pacientes.

ARTÍCULO III:

“T2 Mapping Identifies Early Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Elderly Patients With Cancer”.

“El mapeo T2 identifica precozmente la carditoxicidad por antraciclinas en pacientes mayores con cáncer”.

JACC Cardiovasc Imaging. 2020;S1936-878X(20)30158-3.

4.5 Resumen

Antecedentes: los parámetros estimados para el diagnóstico de carditoxicidad por antraciclinas, definida como una disminución de la FEVI, pueden hacerse evidentes sólo en una etapa tardía cuando ya existe un daño miocárdico significativo e irreversible. Nuestro grupo ha demostrado recientemente en un modelo animal que el tiempo de relajación T2 estimado por RMC identifica el edema intracelular de los miocardiocitos como el primer marcador de carditoxicidad inducida por antraciclinas. La prolongación del T2 precedió a la disminución de la FEVI y ocurrió en una etapa reversible de carditoxicidad.

Objetivos: estudiar el comportamiento de los valores de relajación T2 mediante técnicas de mapeo con RMC en una población de pacientes de edad avanzada con cáncer en tratamiento con antraciclinas.

Metodología: la población a estudio forma parte de la población incluida en el estudio CARTIER (*Cardiotoxicity in the Elderly*; NCT03981588), un estudio prospectivo en pacientes de edad avanzada (> 65 años) con cáncer sometidos a RMC seriadas antes, durante y después del tratamiento. Todos los pacientes fueron estudiados con RMC antes del tratamiento (evaluación inicial), tras el tercer y quinto ciclos del esquema de quimioterapia y a los 3, 6, 9 y 12 meses tras la finalización del tratamiento. En todos los estudios se realizó un análisis de la FEVI y secuencia de mapeo T2. En caso de que la

FEVI fuera menor del 53% en alguno de los estudios, se inició tratamiento de insuficiencia cardíaca según las guías de práctica clínica.

Resultados: Un total de 110 pacientes fueron incluidos de forma consecutiva en el estudio CARTIER, de los cuales 34 (31%) recibieron tratamiento con antraciclina. De ellos, 20 pacientes tenían linfoma, 8 pacientes cáncer de mama, 2 leucemia, 2 cáncer gástrico, 1 condrosarcoma mixoide y 1 sarcoma de Kaposi. Fueron excluidos del estudio un paciente con claustrofobia y 5 pacientes en los que se realizó únicamente RMC basal, por incapacidad de proseguir el protocolo debido a su estado clínico. Se obtuvo una cohorte final de 28 pacientes, sobre los que se realizaron un total de 169 estudios sobre los 196 planificados por protocolo. La mediana de edad fue de 73 años (68-79 años), el 57% eran mujeres, el 93% tenía factores de riesgo cardiovascular, el 36% tenía antecedentes de patología cardiovascular y el 79% recibía tratamiento por problemas cardiovasculares concomitantes. La mayoría de los pacientes recibió 6 ciclos de quimioterapia. Los resultados se compararon con una muestra de 10 voluntarios pareados por sexo y edad (NCT03429452), en los que se estimaron los siguientes valores: mediana de FEVI 69% (66-73%); mediana T2 53 ms (48-57 ms). Los pacientes de la cohorte a estudio tenían valores de FEVI basal similares (mediana 64% [59-71%]; $p = 0.189$) y T2 basal ligeramente superior (mediana 56 ms [53- 62] ms; $p = 0.052$). Se observó cardiotoxicidad en 8 pacientes (28,6%): en 5 de ellos después de 2 ciclos de quimioterapia, en 2 pacientes después de 4 ciclos y en 1 paciente 3 meses después del tratamiento quimioterápico.

Las características basales fueron similares entre los pacientes con y sin cardiotoxicidad, excepto por el predominio de hombres (75% vs. 30%; $p = 0.044$). El valor basal de T2 no fue diferente entre los pacientes con cardiotoxicidad (mediana 56 ms, rango intercuartílico 53-61 ms) y los que no la desarrollaron (mediana 56 ms, rango intercuartílico 53-62 ms; $p = 0.939$). En pacientes con cardiotoxicidad, el valor de T2 se prolongó respecto al valor inicial después de 2 ciclos de quimioterapia (mediana 61 ms, [59 – 65] ms; $p = 0.089$) y 4 ciclos (mediana 63 ms, [59-74 ms]; $p = 0.027$). Por el contrario, en el grupo de pacientes sin cardiotoxicidad, el valor basal de T2 permaneció sin cambios durante la quimioterapia (Figura 1 del artículo original). El valor de T2

(mediana de 53 ms, [51-55 ms]) disminuyó a los 12 meses de la quimioterapia para todos los pacientes con cáncer en comparación con el valor inicial, hasta medidas similares a las reportadas previamente entre voluntarios sanos ($p = 0.921$).

El tiempo de relajación T2 después de 2 ciclos de quimioterapia se reveló como un buen predictor del desarrollo de cardiotoxicidad, con un área bajo la curva de 0,86 (intervalo de confianza del 95%: 0,70 a 1,00; $p = 0,012$). Un corte de T2 de 59 ms después de 2 ciclos tenía una sensibilidad del 100% y una especificidad del 71% para la predicción de cardiotoxicidad. Ni el valor basal de T2 (área bajo la curva = 0,62; intervalo de confianza del 95%: 0,36 a 0,88; $p = 0,386$) ni el valor de T2 obtenido más adelante durante el tratamiento, antes del quinto ciclo (área bajo la curva = 0,71; intervalo de confianza del 95%: 0,45 a 0,97; $p = 0,149$) fueron mejores predictores del desarrollo de cardiotoxicidad.

Conclusiones: en consonancia con los resultados previos sobre un modelo animal, el valor T2 obtenido en secuencias de mapeo durante el tratamiento con antraciclinas es un marcador precoz del desarrollo de cardiotoxicidad. La detección de estos cambios en una etapa reversible de daño miocárdico demuestra el potencial clínico de este marcador de RMC para el tratamiento individualizado de pacientes con cardiotoxicidad.

Los datos observados están en línea con los descritos previamente en un estudio clínico en pacientes jóvenes con cáncer de mama, en que se objetivaron cambios en los tiempos de relajación T2 tras el inicio de antraciclinas (266). Nuestros datos sugieren que para obtener el valor añadido como marcador precoz de la prolongación del tiempo de relajación T2 estimado con secuencias de mapeo, el estudio de RMC debe realizarse poco tiempo después del inicio de la quimioterapia con antraciclinas (tras la administración de 2 ciclos en nuestro estudio). El alto valor predictivo negativo de un valor de corte T2 de 59 ms después de 2 ciclos de tratamiento permitiría descartar el desarrollo futuro de cardiotoxicidad y, por lo tanto, limitaría la realización de exámenes de RMC posteriores.

El valor de T2 tendió a normalizarse a largo plazo en todos los pacientes, incluidos aquellos que desarrollaron cardiotoxicidad y habían presentado por tanto una prolongación significativa del tiempo T2. Especulamos que este hallazgo es secundario al inicio de tratamiento dirigido de insuficiencia cardíaca, de acuerdo con las recomendaciones clínicas vigentes (42). Otra hipótesis que podría explicar este hecho es

la relación estrecha entre cáncer y enfermedad cardiovascular, como se observa incluso en pacientes que no desarrollan cardiotoxicidad. Esta normalización del T2 está en consonancia con los datos experimentales publicados previamente, en los que el cambio del protocolo quimioterapéutico después de observar la prolongación del T2 resultó en una normalización de los valores y evitó el deterioro del ventrículo izquierdo (213). No obstante, se trata de un estudio observacional por lo que se requieren más estudios para confirmar nuestros resultados.

4.6 Discusión:

Las antraciclinas continúan siendo uno de los fármacos antineoplásicos más empleados en la práctica clínica, tanto de forma aislada como en distintos esquemas de poliquimioterapia dado su potente efecto antitumoral, pese a su potencial efecto cardiotóxico. Dada su larga trayectoria en la farmacopea son, además, uno de los fármacos antitumorales cuyo efecto cardiotóxico ha sido más estudiado, y hoy sabemos que el desarrollo de IC secundaria al tratamiento con antraciclinas puede ser tanto o más deletéreo que el propio proceso neoplásico.

Los actuales algoritmos diagnósticos y de seguimiento en pacientes con tratamiento quimioterápico no son capaces a menudo de detectar la cardiotoxicidad de forma precoz. Es habitual que se detecten signos de cardiotoxicidad en etapas tardías del tratamiento, cuando sus efectos sobre el sistema cardiovascular y en concreto sobre los cardiomiocitos y el remodelado ventricular es ya irreversible. El diagnóstico de cardiotoxicidad se establece por tanto a menudo de forma tardía, cuando el paciente experimenta síntomas compatibles con IC o cuando el deterioro morfológico y funcional del ventrículo izquierdo es manifiesto en estudios de imagen, generalmente ecocardiografía, a través de la caída de la FEVI. La incorporación de nuevas herramientas diagnósticas a las técnicas de imagen cardíaca, como el análisis de la deformación miocárdica, ha conseguido mejorar ligeramente la detección de afectación cardíaca subclínica a través del análisis del strain longitudinal global, cuya alteración y caída de

valores podemos observar con anterioridad a la caída de la FEVI (267,268), no obstante aún a menudo en una fase tardía y de daño celular irreversible. Por ello, es de vital importancia disponer de un marcador de daño celular miocárdico temprano, que nos permita detectar el desarrollo de cardiotoxicidad de forma precoz en una etapa idealmente aún reversible, en la que el empleo de terapias farmacológicas cardioprotectoras sea capaz de limitar el daño establecido y prevenir el desarrollo de mayor toxicidad sobre los miocardiocitos. Todo ello, sin perder de vista que la disponibilidad de un marcador de cardiotoxicidad precoz permitiría el objetivo primario de que el paciente con un proceso neoplásico pueda completar el tratamiento oncológico preestablecido sin efectos secundarios limitantes sobre su sistema cardiovascular.

La RMC, a través del desarrollo de las nuevas secuencias paramétricas, se muestra como una técnica clave en la detección del daño celular miocárdico. El análisis de los mapas T1 y T2 ha demostrado en diversos escenarios clínicos su capacidad para permitir la detección de edema miocárdico, como hemos visto en el trabajo sobre cardiopatía isquémica previamente presentado en esta tesis, y de fibrosis miocárdica difusa (269–272).

La mayoría de los datos publicados en humanos se han obtenido de población superviviente de cáncer infantil, con desarrollo o detección de cardiotoxicidad en una etapa tardía, o bien con el hallazgo de alteración de los valores de mapas T1 y del volumen extracelular al menos 3 meses tras la administración del quimioterápico (273). La mayoría de estudios disponibles aportan además una foto fija en un momento temporal concreto de la evolución del paciente, con mayor o menor proximidad al momento de tratamiento, pero sin la posibilidad de poder establecer una secuencia temporal precisa que nos ayude a determinar el momento oportuno para la detección precoz de datos subclínicos de cardiotoxicidad.

Recientemente, hemos publicado un estudio preclínico sobre un modelo de cerdo de cardiotoxicidad inducida por doxorubicina en el que se ha logrado identificar la prolongación de los tiempos de relajación T2 como el marcador más precoz de daño

miocárdico, en ausencia de prolongación de los tiempos de relajación T1 y de expansión del VEC (213). En el análisis histológico realizado sobre el modelo porcino en el artículo de Galán-Arriola C. *et al.*, esta prolongación de los tiempos T2 se correlacionó con un aumento del contenido de agua miocárdica, en relación con la vacuolización intracelular de los miocardiocitos, sin desarrollo aún de un aumento del espacio extracelular ni fibrosis, en consonancia con los datos observados en los mapas T1 en RMC. Además, en aquellas cerdos en los que se interrumpió el tratamiento con doxorubicina tras la detección de la prolongación del tiempo de relajación T2, la progresión de la disfunción miocárdica se detuvo, de forma que los tiempos T2 se normalizaron en estudios de RMC posteriores, como resultado de la resolución histológica del proceso de vacuolización celular (213).

Se han publicado diversos estudios sobre modelos animales de cardiotoxicidad, principalmente ratones, ratas y conejos, que han tratado de caracterizar los cambios miocárdicos con RMC tras tratamiento con adriamicina o doxorubicina (274–276). En algunos de estos estudios sobre modelos animales con análisis de los mapas T1, se reporta una prolongación de los tiempos de relajación T1 tras tratamiento con antraciclinas, pero no se incluyeron mapas T2 en el estudio, por lo que no podemos comparar sus resultados con los que aquí exponemos (273). Por otro lado, también se han publicado resultados en modelos animales de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas reportando una prolongación precoz de los tiempos de relajación T2, con hallazgos histológicos correspondientes con una vacuolización intracelular de los miocardiocitos, con una prolongación de los tiempos T1 nativo y una expansión concurrente del VEC. Estos resultados se deben probablemente al estudio de la cardiotoxicidad en esos modelos animales en una fase tardía, tras completar el tratamiento con doxorubicina, en una etapa en que la destrucción celular ya condiciona una expansión del VEC, y por lo tanto se acompaña ya de alteración de los datos obtenidos de los mapas T1, y ya no sólo en los mapas T2 (273).

La publicación de los resultados de Galán-Arriola C. *et al.* tiene un potencial clínico enorme, ya que de confirmarse su correlación en el humano abre la puerta a la

detección precoz de cardiotoxicidad, en una etapa potencialmente reversible, y con una técnica de imagen no invasiva y sin precisar si quiera administración de contraste. Por ello, y en base a estos resultados, tratamos de reproducir en nuestro estudio de forma traslacional los datos publicados en el modelo preclínico.

La identificación tanto en el estudio básico en cerdos como en la reproducción del estudio que hemos realizado en humanos de alteración de los valores del mapa T2 tras la segunda dosis de antraciclinas sugiere la utilidad del mapa T2 para detección de una etapa más precoz del desarrollo de cardiotoxicidad, cuando los cambios se han producido únicamente aún a nivel intracelular.

Los hallazgos descritos en nuestro trabajo son la primera evidencia de que los resultados previamente reportados en un modelo porcino son reproducibles en el humano, y demuestran que la prolongación del tiempo T2 en las secuencias paramétricas de RMC es el marcador más precoz de daño miocárdico por cardiotoxicidad de que disponemos hasta el momento.

4.6.1 Implicaciones clínicas y pronósticas:

Los hallazgos descritos tienen gran importancia pronóstica, al indicar que este momento temporal en el proceso de cardiotoxicidad es un punto aún reversible del daño celular, de forma que la detección de edema intracelular a través de la prolongación del tiempo T2 en RMC nos permitiría detectar la disfunción cardíaca en un punto aún reversible del proceso de daño celular cardíaco.

El estudio sobre el modelo animal en cerdos de Galan-Arriola C. *et al.* es el único hasta la fecha cuyo diseño ha permitido establecer una secuencia temporal completa con un estudio de imagen con RMC semanal durante 4 meses, tratando de cubrir todo el periodo temporal desde el inicio del tratamiento hasta el desarrollo de disfunción sistólica con caída de la FEVI.

Según los datos publicado por Cardinale *et al.*, hasta el 90% de los pacientes que desarrollan cardiotoxicidad con deterioro de la FEVI no recuperan por completo la FE

previa al tratamiento, pese a la administración de tratamiento cardioprotector (273). No obstante, el inicio precoz de tratamiento puede condicionar una recuperación completa hasta en el 42% de los pacientes, y parcial al menos en un 13%, con un porcentaje progresivamente menor de respondedores al tratamiento cardioprotector a medida que se retrasa el inicio de tratamiento específico para la IC (273). La disponibilidad de un marcador precoz de cardiotoxicidad puede contribuir no sólo al inicio de tratamiento cardioprotector de forma precoz, que se ha mostrado como el principal marcador del éxito del tratamiento, sino también al ajuste de dosis en pacientes especialmente vulnerables, como pueden ser pacientes con menor reserva cardíaca basal (pacientes con antecedente de cardiopatía y disfunción sistólica de otras etiologías), o población pediátrica.

El desarrollo de protocolos de estudio tan exhaustivos en humanos es una tarea compleja, cuando no imposible, debido a la carga de pruebas diagnósticas, en pacientes sometidos a la administración de múltiples dosis de contraste, y cuyo proceso patológico requiere además la realización de otros estudios de imagen, a menudo con administración también de contraste yodado, y sometidos a largas sesiones terapéuticas. Además, el estado clínico de los pacientes con diferentes procesos neoplásicos es lógicamente fluctuante a lo largo del tratamiento y del tiempo de evolución de su enfermedad, y la reproducción en este escenario clínico de los exhaustivos protocolos diseñados para estudios preclínicos se ve por tanto limitado. No obstante, el diseño de nuestro trabajo ha permitido reproducir en el humano los datos preclínicos publicados con éxito, y establece las bases para futuros estudios sobre terapias preventivas y distintas estrategias terapéuticas dirigidas al control de los efectos cardiotóxicos de los tratamientos antineoplásicos. La realización de protocolos rápidos de RMC en la práctica clínica, especialmente en paciente de mayor riesgo de cardiotoxicidad y sometidos a tratamiento con antraciclinas tras la administración de los primeros dos ciclos de tratamiento, puede contribuir por tanto a la detección precoz de cardiotoxicidad y a la instauración de tratamiento cardioprotector.

Capítulo 5

Conclusiones

1. El edema miocárdico como reacción posterior al IAM no es estable, si no que sigue unos cambios dinámicos en forma de un patrón bimodal.
2. La onda de edema inicial aparece de forma precoz tras la reperfusión y disminuye significativamente en las primeras horas.
3. A las 24 horas de la reperfusión reaparece una segunda onda de edema miocárdico que alcanza una meseta que se extiende aproximadamente desde el día 4 hasta el día 7 posreperfusión.
4. En consecuencia, el miocardio en riesgo y miocardio salvado estimado mediante secuencias T2 por RMC se ven afectados significativamente en función del momento temporal en que se realice el estudio.
5. Los tiempos para realización de estudios de RMC para la medición de tiempos de relajación T2 y estimación del miocardio en riesgo y miocardio salvado deben por tanto estandarizarse. El plazo ideal estaría situado entre los días 4 y 7 posreperfusión.
6. El tratamiento con sacubitril/valsartan logra mejorar los volúmenes ventriculares y FEVI estimados mediante RMC, así como la capacidad funcional, en pacientes con cardiotoxicidad e insuficiencia cardíaca secundaria.
7. Este beneficio terapéutico se observó en todos los pacientes estudiados y resultó independiente de la dosis administrada.
8. La prolongación de los tiempos T2 en secuencias de mapeo mediante RMC es un marcador precoz del desarrollo de cardiotoxicidad por antraciclinas en el humano, en fases preclínicas de la enfermedad.

9. Para obtener este valor añadido de la prolongación del T2 estimado como marcador precoz de cardiotoxicidad, el estudio de RMC debe realizarse poco tiempo después del inicio de la quimioterapia (tras la administración de 2 ciclos en nuestro estudio).
10. La aplicación de las nuevas técnicas paramétricas de mapeo con RMC permitiría una estandarización en la búsqueda de nuevas estrategias dirigidas a minimizar el daño miocárdico posisquémico y el daño miocárdico por cardiotoxicidad.
11. Las técnicas de imagen cardíaca avanzada para la caracterización tisular con RMC permiten, de una forma no invasiva, un mejor seguimiento y valoración terapéutica y pronóstica de los pacientes con IAM con elevación del segmento ST y de los pacientes con cardiotoxicidad inducida por quimioterapia.

Chapter 6

Conclusions

1. Myocardial edema following AMI is not stable and follows dynamic changes in the form of a bimodal pattern.
2. The initial wave of edema appears early after reperfusion and decreases significantly in the first hours.
3. A second wave of myocardial edema reappears 24 hours after reperfusion, reaching a plateau that extends approximately from day 4 to day 7 post-perfusion.
4. Consequently, the myocardium at risk and saved myocardium estimated by T2 sequences with CMR are affected depending on the time point in which the study is performed.
5. The times for carrying out CMR studies for the measurement of T2 relaxation times and for quantification of myocardium at risk and saved myocardium should therefore be standardized. Our results suggest an ideal period between days 4 and 7 after perfusion.
6. Treatment with sacubitril/valsartan manages to improve ventricular volumes and LVEF estimated by CMR, as well as functional capacity, in patients with cardiotoxicity and secondary heart failure.
7. This therapeutic benefit was detected in all the patients studied and was independent of the dose.
8. The prolongation of T2 times in CMR mapping sequences is an early marker of the development of anthracycline cardiotoxicity in preclinical stages of the disease.

9. In order to obtain this added value of the T2 prolongation as an early marker of cardiotoxicity, the CMR study must be done early after the start of chemotherapy (after administration of 2 cycles in our study).
10. The application of new parametric techniques for mapping with CMR would allow standardization in the search for new strategies aimed at minimizing postischemic myocardial damage and myocardial damage due to cardiotoxicity.
11. Advanced cardiac imaging techniques for tissue characterization with CMR allow, in a non-invasive way, better follow-up, treatment and prognostic assessment of patients with STEMI and of patients with chemotherapy-induced cardiotoxicity.

Bibliografia

1. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119–77.
2. Ahmad FB, Anderson RN. The Leading Causes of Death in the US for 2020. *JAMA*. 2021 Mar 31;
3. Thygesen K, Alpert JS, authors Kristian Thygesen C, White HD, Lane Cardiovascular Service G. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40:237–69.
4. Ezekowitz JA, Kaul P, Bakal JA, Armstrong PW, Welsh RC, McAlister FA. Declining In-Hospital Mortality and Increasing Heart Failure Incidence in Elderly Patients With First Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jan 6;53(1):13–20.
5. Reimer K a, 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.
6. Jennings RB, Schaper J, Hill ML, Steenbergen C, Reimer KA. Effect of reperfusion late in the phase of reversible ischemic injury. Changes in cell volume, electrolytes, metabolites, and ultrastructure. *Circ Res*. 1985 Feb;56(2):262–78.
7. Bulluck H, Dharmakumar R, Arai AE, Berry C, Hausenloy DJ. Cardiovascular magnetic resonance in acute ST-segment elevation myocardial infarction: recent advances, controversies, and future directions. *Circulation*. 2018;137(18):1949–64.
8. Jeninings RB, Sommers HM, Smyth GA, Flack HA, Linn H. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch Pathol*. 1960 Jul;70:68–78.
9. Yellon DM, Hausenloy DJ, Yellon. Myocardial Reperfusion Injury. *N Engl J Med*. 2007 Sep 13;357(11):1121–35.
10. Bulluck H, Foin N, Tan JW, Low AF, Sezer M, Hausenloy DJ. Invasive Assessment of the Coronary Microcirculation in Reperfused ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Patients: Where Do We Stand? *Circ Cardiovasc Interv*. 2017 Mar;10(3).
11. 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 Nov;56(5):786–94.
12. Van de Werf F. The history of coronary reperfusion. *Eur Heart J*. 2014 Oct

- 1;35(37):2510–5.
13. Maroko PR, Libby P, Ginks WR, Bloor CM, Shell WE, Sobel BE, et al. Coronary artery reperfusion. I. Early effects on local myocardial function and the extent of myocardial necrosis. *J Clin Invest.* 1972 Oct 1;51(10):2710–6.
 14. Ginks WR, Sybers HD, Maroko PR, Covell JW, Sobel BE, Ross J, et al. Coronary artery reperfusion. II. Reduction of myocardial infarct size at 1 week after the coronary occlusion. *J Clin Invest.* 1972 Oct;51(10):2717–23.
 15. Chazov EI, Matveeva LS, Mazaev A V, Sargin KE, Sadovskaia G V, Ruda MI. [Intracoronary administration of fibrinolytic in acute myocardial infarct]. *Ter Arkh.* 1976;48(4):8–19.
 16. Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR, Wiegand V, Köstering H, Oster H, et al. Acute myocardial infarction: Intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase. *Clin Cardiol.* 1979 Oct;2(5):354–63.
 17. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, et al. Prevalence of Total Coronary Occlusion during the Early Hours of Transmural Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 1980 Oct 16;303(16):897–902.
 18. Bolli R, Becker L, Gross G, Mentzer R, Balshaw D, Lathrop DA, et al. Myocardial protection at a crossroads: the need for translation into clinical therapy. *Circ Res.* 2004 Jul 23;95(2):125–34.
 19. Dirksen M, Laarman G, Simoons M, Duncker D. Reperfusion injury in humans: A review of clinical trials on reperfusion injury inhibitory strategies. *Cardiovasc Res.* 2007 Jun 1;74(3):343–55.
 20. Ferdinandy P, Hausenloy DJ, Heusch G, Baxter GF, Schulz R. Interaction of risk factors, comorbidities, and comedications with ischemia/reperfusion injury and cardioprotection by preconditioning, postconditioning, and remote conditioning. *Pharmacol Rev.* 2014 Oct 26;66(4):1142–74.
 21. Suarez-Barrientos A, Lopez-Romero P, Vivas D, Castro-Ferreira F, Nunez-Gil I, Franco E, et al. Circadian variations of infarct size in acute myocardial infarction. *Heart.* 2011 Jun 15;97(12):970–6.
 22. Rezkalla SH, Kloner RA. Ischemic preconditioning and preinfarction angina in the clinical arena. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2004 Dec;1(2):96–102.
 23. Seiler C, Stoller M, Pitt B, Meier P. The human coronary collateral circulation: development and clinical importance. *Eur Heart J.* 2013 Sep 2;34(34):2674–82.
 24. Heusch G, Kleinbongard P, Skyschally A, Levkau B, Schulz R, Erbel R. The coronary circulation in cardioprotection: more than just one confounder. *Cardiovasc Res.* 2012 May 1;94(2):237–45.

25. Ibáñez B, Heusch G, Ovize M, Van de Werf F. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Apr 14;65(14):1454–71.
26. Estadística IN de. Causas de muerte en España. 2018 [Internet]. [cited 2020 Jul 5]. Available from: https://www.ine.es/infografias/infografia_causas_muerte.pdf
27. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, Alfano CM, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019 Sep;69(5):363–85.
28. López-Fernández T, Thavendiranathan P. Emerging Cardiac Imaging Modalities for the Early Detection of Cardiotoxicity Due to Anticancer Therapies. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2017 Jun;70(6):487–95.
29. Haddy N, Diallo S, El-Fayech C, Schwartz B, Pein F, Hawkins M, et al. Cardiac diseases following childhood cancer treatment: Cohort study. *Circulation*. 2016 Jan 5;133(1):31–8.
30. Abdel-Qadir H, Austin PC, Lee DS, Amir E, Tu J V., Thavendiranathan P, et al. A population-based study of cardiovascular mortality following early-stage breast cancer. *JAMA Cardiol*. 2017 Jan 1;2(1):88–93.
31. López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero Luis Á, García Sanz R, Mazón Ramos P, et al. Cardio-Onco-Hematology in Clinical Practice. Position Paper and Recommendations. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2017 Jun;70(6):474–86.
32. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2017 Jan 1;19(1):9–42.
33. Thomas M, Suter MSE. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J*. 2013;34(15):1102–11.
34. C T, H T, KP Y, ML M, DA K. Daunomycin, an Antitumor Antibiotic, in the Treatment of Neoplastic Disease. Clinical Evaluation With Special Reference to Childhood Leukemia. *Cancer*. 1967;20(3).
35. Alexander J, Dainiak N, Berger HJ, Goldman L, Johnstone D, Reduto L, et al. Serial Assessment of Doxorubicin Cardiotoxicity with Quantitative Radionuclide Angiocardiology. *N Engl J Med*. 1979 Feb 8;300(6):278–83.
36. Ewer MS, Ali MK, Mackay B, Wallace S, Valdivieso M, Legha SS, et al. A comparison of cardiac biopsy grades and ejection fraction estimations in patients receiving adriamycin. *J Clin Oncol*. 1984;2(2):112–7.

37. Lenzhofer R, Dudczak R, Gumhold G, Graninger W, Moser K, Spitzky KH. Noninvasive methods for the early detection of doxorubicin-induced cardiomyopathy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1983;106(2):136–42.
38. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: A report from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(9):911–39.
39. Khouri MG, Douglas PS, Mackey JR, Martin M, Scott JM, Scherrer-Crosbie M, et al. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer addressing the unresolved issues. *Circulation*. 2012 Dec 4;126(23):2749–63.
40. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer. *N Engl J Med*. 2006 Oct 12;355(15):1572–82.
41. Limat S, Daguindau E, Cahn JY, Nerich V, Brion A, Perrin S, et al. Incidence and risk-factors of CHOP/R-CHOP-related cardiotoxicity in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Pharm Ther*. 2014;39(2):168–74.
42. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of. *Eur Heart J*. 2016 May 20;37(27):2129–200.
43. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantia G, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(2):517–22.
44. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004 Jun 8;109(22):2749–54.
45. Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, Settelmeier S, Al-Rashid F, Rassaf T, et al. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2020 Feb 1;22(2):350–61.
46. Bracun V, Aboumsallem JP, van der Meer P, de Boer RA. Cardiac Biomarkers in Patients with Cancer: Considerations, Clinical Implications, and Future Avenues. *Curr Oncol Rep*. 2020 Jul;22(7).
47. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: A report from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014

- Sep 1;27(9):911–39.
48. Hitchcock-Bryan S, Gelber R, Cassady JR, Sallan SE. The impact of induction anthracycline on long-term failure-free survival in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol.* 1986;14(4):211–5.
 49. Barry E, Alvarez JA, Scully RE, Miller TL, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity: Course, pathophysiology, prevention and management. Vol. 8, *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* Expert Opin Pharmacother; 2007. p. 1039–58.
 50. Shan K, Lincoff AM YJ. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *Ann Intern Med.* 1996 Jul 1;125(1):47.
 51. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: Molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. Vol. 56, *Pharmacological Reviews.* Pharmacol Rev; 2004. p. 185–229.
 52. von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979;91(5):710–7.
 53. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G MM. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA.* 1991;266(12):1672–7.
 54. Mawad W, Mertens L, Pagano JJ, Riesenkampff E, Reichert MJE, Mital S, et al. Effect of anthracycline therapy on myocardial function and markers of fibrotic remodelling in childhood cancer survivors. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020 Jun 14;
 55. Wolf CM, Reiner B, Kühn A, Hager A, Müller J, Meierhofer C, et al. Subclinical Cardiac Dysfunction in Childhood Cancer Survivors on 10-Years Follow-Up Correlates With Cumulative Anthracycline Dose and Is Best Detected by Cardiopulmonary Exercise Testing, Circulating Serum Biomarker, Speckle Tracking Echocardiography, and. *Front Pediatr.* 2020 Mar 31;8.
 56. Michel L, Mincu RI, Mrotzek SM, Korste S, Neudorf U, Rassaf T, et al. Cardiac biomarkers for the detection of cardiotoxicity in childhood cancer—a meta-analysis. *ESC Hear Fail.* 2020 Apr 1;7(2):423–33.
 57. Bansal N, Blanco JG, Sharma UC, Pokharel S, Shisler S, Lipshultz SE. Cardiovascular diseases in survivors of childhood cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2020 Mar 1;39(1):55–68.
 58. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: A retrospective analysis of three trials. *Cancer.* 2003 Jun 1;97(11):2869–79.

59. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, et al. Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. Clinical Relevance and Response to Pharmacologic Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jan 19;55(3):213–20.
60. Puntmann VO, Valbuena S, Hinojar R, Petersen SE, Greenwood JP, Kramer CM, et al. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) expert consensus for CMR imaging endpoints in clinical research: part I - analytical validation and clinical qualification. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018 Sep 20;20(1):1–23.
61. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J*. 2004 Nov;25(21):1940–1965.
62. Bogaert, J., Dymarkowski, S., Taylor, A.M., Muthurangu V. *Clinical Cardiac MRI*. Springer; 2012.
63. Pons Lladó G, Carreras F, Gumá JR, Borrás X, Subirana MT, Llauger J, et al. Uses of magnetic resonance in cardiology: initial experience in 100 cases. *Rev Española Cardiol*. 1994;47 Suppl 4:156–65.
64. Carreras F, Borrás X, Pons-Lladó G, Llauger J, Palmer J. Acute myocardial infarct studied by magnetic resonance with gadolinium-DTPA contrast compared to echocardiography. *Rev Española Cardiol*. 1999 Nov;52(11):885–91.
65. Javier Elola Somoza Director F, General Lorenzo Silva Melchor Vicepresidente Electo S, Bueno Zamora Vicesecretaria H, Beatriz Díaz Molina D, Andaluza de Cardiología S, Antonio Juan Castro Fernández Sociedad Aragonesa de Cardiología D, et al. Dirección institucional, técnica y científica Comité Ejecutivo de la Sociedad Española de Cardiología Presidentes Sociedades Filiales. [cited 2019 May 1]; Available from: https://secardiologia.es/images/institucional/sec-alidad/sec-recalcar/Informe_RECALCAR_201_Final.pdf
66. Barreiro-Pérez M, Tundidor-Sanz E, Martín-García A, Díaz-Peláez E, Íscar-Galán A, Merchán-Gómez S, et al. First Magnetic Resonance Managed by a Cardiology Department in the Spanish Public Healthcare System. Experience and Difficulties of an Innovative Model. *Rev Esp Cardiol*. 2018 May;71(5):365–72.
67. Clinical practice of cardiovascular magnetic resonance: position statement of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2019 Dec 23;21(1):78.
68. Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020 Feb 24;22(1):17.
69. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance - 2020 update: Society for Cardiovascular Magnetic

- Resonance (SCMR): Board of Trustees Task Force on Standardized Post-Processing. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020 Mar 12;22(1):19.
70. Gregory Hundley W, Bluemke DA, Paul Finn J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert Consensus Document on Cardiovascular Magnetic Resonance ACCF Task Force Members. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(23).
 71. Petersen SE, Khanji MY, Plein S, Lancellotti P, Bucciarelli-Ducci C. European Association of Cardiovascular Imaging expert consensus paper: a comprehensive review of cardiovascular magnetic resonance normal values of cardiac chamber size and aortic root in adults and recommendations for grading severity. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2019 Sep 23;20(12):1321–31.
 72. Bellenger NG, Davies LC, Francis JM, Coats AJS, 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(4):271–8.
 73. Grothues F, Smith GC, Moon JCCC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol*. 2002 Jul 1;90(1):29–34.
 74. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, Lahiri A, Coats AJS, Cleland JGF, et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance. Are they interchangeable? *Eur Heart J*. 2000 Aug 15;21(16):1387–96.
 75. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert Consensus Document on Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jun 8;55(23):2614–62.
 76. Gregory Hundley W, Bluemke DA, Paul Finn J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert Consensus Document on Cardiovascular Magnetic Resonance ACCF Task Force Members. *JAC*. 2010;55(23):2614–62.
 77. Salerno M, Sharif B, Arheden H, Kumar A, Axel L, Li D, et al. Recent Advances in Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(6).
 78. Puntmann VO, Valbuena S, Hinojar R, Petersen SE, Greenwood JP, Kramer CM, et al. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) expert consensus for CMR imaging endpoints in clinical research: part I - analytical validation and clinical qualification. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20(1):1–23.
 79. Bloomer TN, Plein S, Radjenovic A, Higgins DM, Jones TR, Ridgway JP, et al.

- Cine MRI using steady state free precession in the radial long axis orientation is a fast accurate method for obtaining volumetric data of the left ventricle. *J Magn Reson Imaging*. 2001;14(6):685–92.
80. Bloomgarden DC, Fayad ZA, Ferrari VA, Chin B, St. John Sutton MG, Axel L. Global cardiac function using fast breath-hold MRI: Validation of new acquisition and analysis techniques. *Magn Reson Med*. 1997;37(5):683–92.
 81. Friedrich MG, Schulz-Menger J, Strohm O, Dick AJ, Dietz R. The diagnostic impact of 2D- versus 3D- left ventricular volumetry by MRI in patients with suspected heart failure. *Magma Magn Reson Mater Physics, Biol Med*. 2000 Feb;11(1):16–9.
 82. Willerson JT, Scales F, Mukherjee A et al. Abnormal myocardial fluid retention as an early manifestation of ischemic injury. *Am J Pathol*. 1977;87(1):159–88.
 83. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imagi. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017 Dec 9;19(1):75.
 84. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 2001;22(23):2171–9.
 85. Pennell DJ. T2* magnetic resonance and myocardial iron in thalassemia. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*. New York Academy of Sciences; 2005. p. 373–8.
 86. Mavrogeni S. Comparison of myocardial and hepatic iron loading, assessed by MRI T2*, in patients with myelodysplastic syndromes, thalassaemia major and controls. Vol. 10, *Blood Transfusion*. Blood Transfus; 2012. p. 237–40.
 87. De Montalembert M, Ribeil JA, Brousse V, Guerci-Bresler A, Stamatoullas A, Vannier JP, et al. Cardiac iron overload in chronically transfused patients with thalassemia, sickle cell anemia, or myelodysplastic syndrome. *PLoS One*. 2017 Mar 1;12(3).
 88. Mantovani LF, Santos FPS, Perini GF, Nascimento CMB, Silva LP, Wroclawski CK, et al. Hepatic and cardiac and iron overload detected by T2* magnetic resonance (MRI) in patients with myelodysplastic syndrome: A cross-sectional study. *Leuk Res*. 2019 Jan 1;76:53–7.
 89. Rehwald WG, Fieno DS, Chen E-LL, Kim RJ, Judd RM. Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury. *Circulation*. 2002 Jan 15;105(2):224–9.

90. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen E-LL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000 Nov 16;343(20):1445–53.
91. Kwong RY, Chan AK, Brown KA, Chan CW, Reynolds HG, Tsang S, et al. Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease. *Circulation*. 2006 Jun;113(23):2733–43.
92. Patel AR, Kramer CM. Role of Cardiac Magnetic Resonance in the Diagnosis and Prognosis of Nonischemic Cardiomyopathy. Vol. 10, *JACC: Cardiovascular Imaging*. Elsevier Inc.; 2017. p. 1180–93.
93. Karakas Z, Yilmaz Y, Bayramoglu Z, Karaman S, Aydogdu S, Karagenc AO, et al. Magnetic resonance imaging during management of patients with transfusion-dependent thalassemia: a single-center experience. *Radiol Medica*. 2018 Aug 1;123(8):572–6.
94. Ho PJ, Tay L, Teo J, Marlton P, Grigg A, St Pierre T, et al. Cardiac iron load and function in transfused patients treated with deferasirox (the MILE study). *Eur J Haematol*. 2017 Feb 1;98(2):97–105.
95. Mordi I, Carrick D, Bezerra H, Tzemos N. T1 and T2 mapping for early diagnosis of dilated non-ischaemic cardiomyopathy in middle-aged patients and differentiation from normal physiological adaptation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Sep 11;17(7).
96. Piechnik SK, Ferreira VM, Dall'Armellina E, Cochlin LE, Greiser A, Neubauer S, et al. Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI) for clinical myocardial T1-mapping at 1.5 and 3 T within a 9 heartbeat breathhold. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12(1).
97. Sprinkart AM, Luetkens JA, Träber F, Doerner J, Gieseke J, Schnackenburg B, et al. Gradient Spin Echo (GraSE) imaging for fast myocardial T2 mapping. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015 Feb 3;17(1):12.
98. Kellman P, Hansen MS. T1-mapping in the heart: Accuracy and precision. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014 Jan 4;16(1).
99. Giri S, Chung Y-CC, Merchant A, Mihai G, Rajagopalan S, Raman S V., et al. T2 quantification for improved detection of myocardial edema. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009 Dec 30;11(1):56.
100. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivanathan MU, Ridgway JP. Modified look-locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med*. 2004;52(1):141–6.
101. Sanz J, LaRocca G, Mirelis JG. Myocardial Mapping With Cardiac Magnetic

- Resonance: The Diagnostic Value of Novel Sequences. *Rev Esp Cardiol.* 2016 Sep;69(9):849–61.
102. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013 Dec 14;15(1):92.
 103. Sanz J, Larocca G. Mapeo miocárdico con resonancia magnética cardiaca: valor diagnóstico de las nuevas secuencias. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(9):849–61.
 104. Sanz J, Larocca G, Mirelis JG. Mapeo miocárdico con resonancia magnética cardiaca: valor diagnóstico de las nuevas secuencias. *Rev Esp Cardiol.* 2016 Sep;69(9):849–61.
 105. Bluemke D, Lima JACJAC, Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, et al. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Feb 22;57(8):891–903.
 106. Mongeon FP, Jerosch-Herold M, Coelho-Filho OR, Blankstein R, Falk RH, Kwong RY. Quantification of extracellular matrix expansion by CMR in infiltrative heart disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012 Sep 1;5(9):897–907.
 107. Arheden H, Saeed M, Higgins CB, Gao DW, Bremerich J, Wytenbach R, et al. Measurement of the distribution volume of gadopentetate dimeglumine at echo-planar MR imaging to quantify myocardial infarction: comparison with ^{99m}Tc-DTPA autoradiography in rats. *Radiology.* 1999 Jun;211(3):698–708.
 108. Neilan TG, Jassal DS, Perez-Sanz TM, Raheer MJ, Pradhan AD, Buys ES, et al. Tissue Doppler imaging predicts left ventricular dysfunction and mortality in a murine model of cardiac injury. *Eur Hear J.* 2006;Aug;27(15):1868–75.
 109. Ugander M, Oki AJ, Hsu L-Y, Kellman P, Greiser A, Aletras AH, et al. Extracellular volume imaging by magnetic resonance imaging provides insights into overt and sub-clinical myocardial pathology. *Eur Heart J.* 2012 Jan 24;33(10):1268–78.
 110. Puntmann VO, Voigt T, Chen Z, Mayr M, Karim R, Rhode K, et al. Native T1 mapping in differentiation of normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013 Apr 1;6(4):475–84.
 111. Wong TC, Piehler K, Meier CG, Testa SM, Klock AM, Anezi AA, et al. Association between extracellular matrix expansion quantified by cardiovascular magnetic resonance and short-term mortality. *Circulation.* 2012 Sep 4;126(10):1206–16.

112. Wong TC, Piehler KM, Kang IA, Kadakkal A, Kellman P, Schwartzman DS, et al. Myocardial extracellular volume fraction quantified by cardiovascular magnetic resonance is increased in diabetes and associated with mortality and incident heart failure admission. *Eur Heart J*. 2013 Jun 11;35(10):657–64.
113. Giri S, Shah S, Xue H, Chung YC, Pennell ML, Guehring J, et al. Myocardial T2 mapping with respiratory navigator and automatic nonrigid motion correction. *Magn Reson Med*. 2012 Nov;68(5):1570–8.
114. Kirk P, Smith GC, Roughton M, He T, Pennell DJ. Myocardial T2* is not affected by ageing, myocardial fibrosis, or impaired left ventricular function. *J Magn Reson Imaging*. 2010 Nov 1;32(5):1095–8.
115. Piechnik SK, Ferreira VM, Lewandowski AJ, Ntusi NA, Banerjee R, Holloway C, et al. Normal variation of magnetic resonance T1 relaxation times in the human population at 1.5 T using ShMOLLI. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013 Dec 20;15(1):13.
116. Bönner F, Janzarik N, Jacoby C, Spieker M, Schnackenburg B, Range F, et al. Myocardial T2 mapping reveals age- and sex-related differences in volunteers. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015 Feb 6;17(1):9.
117. Liu CY, Liu YC, Wu C, Armstrong A, Volpe GJ, Van Der Geest RJ, et al. Evaluation of age-related interstitial myocardial fibrosis with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 1;62(14):1280–7.
118. Feng L, Otazo R, Jung H, Jensen JH, Ye JC, Sodickson DK, et al. Accelerated cardiac T2 mapping using breath-hold multiecho fast spin-echo pulse sequence with k-t FOCUSS. *Magn Reson Med*. 2011 Jun;65(6):1661–9.
119. Lustig M, Donoho D, Pauly JM. Sparse MRI: The application of compressed sensing for rapid MR imaging. *Magn Reson Med*. 2007 Dec;58(6):1182–95.
120. Kvernby S, Warntjes MJ a. B, Haraldsson H, Carlhäll CJ, Engvall J, Ebberts T. Simultaneous three-dimensional myocardial T1 and T2 mapping in one breath hold with 3D-QALAS. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16(1):102.
121. Kuijpers D, Prakken NH, Vliegenthart R, van Dijkman PRM, van der Harst P, Oudkerk M. Caffeine intake inverts the effect of adenosine on myocardial perfusion during stress as measured by T1 mapping. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016 Oct 1;32(10):1545–53.
122. Liu A, Wijesurendra RS, Francis JM, Robson MD, Neubauer S, Piechnik SK, et al. Adenosine Stress and Rest T1 Mapping Can Differentiate between Ischemic, Infarcted, Remote, and Normal Myocardium Without the Need for Gadolinium Contrast Agents. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Jan 1;9(1):27–36.

123. Sullivan DC, Obuchowski NA, Kessler LG, Raunig DL, Gatsonis C, Huang EP, et al. Metrology standards for quantitative imaging biomarkers. *Radiology*. 2015 Dec 1;277(3):813–25.
124. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert Consensus Document on Cardiovascular Magnetic Resonance. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(23):2614–62.
125. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013 Dec 8;15(1):91.
126. Marra MP, Lima JAC, Iliceto S. MRI in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2011;32:284–293.
127. Pozo E, Sanz J. Imaging Techniques in the Evaluation of Post-infarction Function and Scar. *Rev Esp Cardiol*. 2019 Sep 1;67(9):754–64.
128. Rajiah P, Desai MY, Kwon D, Flamm SD, Rajiah P, Desai M, et al. MR Imaging of Myocardial. *RadioGraphics*. 2013 Sep;33(5):1383–412.
129. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) Board of Trustees Task Force on Standardized Post Processing. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2013.
130. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: A report of the american college of cardiology foundation task force on expert consensus documents. *Circulation*. 2010 Jun;121(22):2462–508.
131. Kim HW, Farzaneh-Far A, Kim RJ, Durham † ‡, Carolina N. Cardiovascular magnetic resonance in patients with myocardial infarction: current and emerging applications. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Dec 29;55(1):1–16.
132. Friedrich MG. Myocardial edema a new clinical entity? *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(5):292–6.
133. Corrigendum to: Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* [Internet]. 2019 Jan 7 [cited 2019 Mar 25];40(2):189–189. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/40/2/189/5005937>
134. Al. G-DDA-VMR-MM et. Myocardial edema: a translational view. *J Mol Cell Cardiol*. 2012 Nov 7;52(5):931–9.

135. García-Dorado D, Oliveras J, Gili J, Sanz E, Pérez-Villa F, Barrabés J, et al. Analysis of myocardial oedema by magnetic resonance imaging early after coronary artery occlusion with or without reperfusion. *Cardiovasc Res.* 1993 Aug;27(8):1462–9.
136. Abdel-Aty H, Cocker M, Meek C, Tyberg J V., Friedrich MG. Edema as a Very Early Marker for Acute Myocardial Ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Apr 7;53(14):1194–201.
137. Walls MC, Verhaert D, Min JK, Raman S V. Myocardial edema imaging in acute coronary syndromes. *J Magn Reson Imaging.* 2011 Dec;34(6):1243–50.
138. Eitel I, Desch S, Fuernau G, Hildebrand L, Gutberlet M, Schuler 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 Jun 1;55(22):2470–9.
139. Dall’Armellina E, Karia N, Lindsay AC, Karamitsos TD, Ferreira V, Robson MD, et al. Dynamic changes of edema and late gadolinium enhancement after acute myocardial infarction and their relationship to functional recovery and salvage index. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011 May 1;4(3):228–36.
140. Desch S, Eitel I, de Waha S, Fuernau G, Lurz P, Gutberlet M, et al. Cardiac magnetic resonance imaging parameters as surrogate endpoints in clinical trials of acute myocardial infarction. *Trials.* 2011 Dec 14;12(1):204.
141. Lee JT, Ideker RE, Reimer KA. Myocardial infarct size and location in relation to the coronary vascular bed at risk in man. *Circulation.* 1981 Sep;64(3):526–34.
142. Aletras AH, Tilak GS, Natanzon A, Hsu L-Y, Gonzalez FM, Hoyt RF, et al. Retrospective Determination of the Area at Risk for Reperfused Acute Myocardial Infarction With T2-Weighted Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Circulation.* 2006 Apr 18;113(15):1865–70.
143. 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 May;75(5):980–7.
144. Bogaert J, Dymarkowski S, Taylor AM, Muthurangu V. *Clinical Cardiac MRI.* 2nd editio. Heidelberg, Germany: Springer Verlag; 2016.
145. Gerber BL. Risk area, infarct size, and the exposure of the wavefront phenomenon of myocardial necrosis in humans. *Eur Heart J.* 2007 Mar 6;28(14):1670–2.
146. Pontone G, Carità P, Rabbat MG, Guglielmo M, Baggiano A, Muscogiuri G, et al. Role of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Myocardial Infarction. *Curr Cardiol Rep.* 2017 Oct 31;19(10):101.

147. Arai AE. Magnetic Resonance Imaging for Area at Risk, Myocardial Infarction, and Myocardial Salvage. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2011 Sep 7;16(3–4):313–20.
148. Berry C, Kellman P, Mancini C, Chen MY, Bandettini WP, Lowrey T, et al. Magnetic Resonance Imaging Delineates the Ischemic Area-at-Risk and Myocardial Salvage in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3:527–535.
149. Hammer-Hansen S, Leung SW, Hsu L-Y, Wilson JR, Taylor J, Greve AM, et al. Early Gadolinium Enhancement for Determination of Area at Risk. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017 Feb;10(2):130–9.
150. Nordlund D, Klug G, Heiberg E, Koul S, Larsen TH, Hoffmann P, et al. Multi-vendor, multicentre comparison of contrast-enhanced SSFP and T2-STIR CMR for determining myocardium at risk in ST-elevation myocardial infarction. *Eur Hear J – Cardiovasc Imaging.* 2016 Jul;17(7):744–53.
151. Hadamitzky M, Langhans B, Hausleiter J, Sonne C, Kastrati A, Martinoff S, et al. The assessment of area at risk and myocardial salvage after coronary revascularization in acute myocardial infarction: Comparison between CMR and SPECT. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013 Mar 1;6(3):358–69.
152. Arai AE, Leung S, Kellman P. Controversies in Cardiovascular MR imaging: Reasons Why Imaging Myocardial T2 Has Clinical and Pathophysiologic Value in Acute Myocardial Infarction. *Radiology.* 2012 Oct;265 (1)(23–32.):20892–1061.
153. Bulluck H, Dharmakumar R, Arai AE, Berry C, Hausenloy DJ. Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction. *Circulation.* 2018 May;137(18):1949–64.
154. Engblom H, Heiberg E, Erlinge D, Jensen SE, Nordrehaug JE, Dubois-Randé J-L, et al. Sample Size in Clinical Cardioprotection Trials Using Myocardial Salvage Index, Infarct Size, or Biochemical Markers as Endpoint. *J Am Heart Assoc.* 2016 Mar 9;5(3):e002708.
155. 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 Nov 9;100(19):1992–2002.
156. Heusch G. Heart rate in the pathophysiology of coronary blood flow and myocardial ischaemia: Benefit from selective bradycardic agents. Vol. 153, *British Journal of Pharmacology.* Br J Pharmacol; 2008. p. 1589–601.
157. Sievers B, Elliott MD, Hurwitz LM, Albert TSE, Klem I, Rehwald WG, et al. Rapid detection of myocardial infarction by subsecond, free-breathing delayed contrast-enhancement cardiovascular magnetic resonance. *Circulation.* 2007 Jan 16;115(2):236–44.

158. Arai AE. Area at risk in acute myocardial infarction: oedema imaging and species-specific findings. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Jul;17(7):754–5.
159. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen E-LL, Simonetti O, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999 Nov 9;100(19):1992–2002.
160. Fieno DS, Kim RJ, Chen EL, Lomasney JW, Klocke FJ, Judd RM. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of myocardium at risk: distinction between reversible and irreversible injury throughout infarct healing. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Nov 15;36(6):1985–91.
161. Bondarenko O, Beek A, Hofman M, Kühl H, Twisk J, van Dockum W, et al. Standardizing the Definition of Hyperenhancement in the Quantitative Assessment of Infarct Size and Myocardial Viability Using Delayed Contrast-Enhanced CMR. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2005 Apr 1;7(2):481–5.
162. Amado LC, Gerber BL, Gupta SN, Rettmann DW, Szarf G, Schock R, et al. Accurate and objective infarct sizing by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in a canine myocardial infarction model. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Dec 21;44(12):2383–9.
163. Hsu L-Y, Natanzon A, Kellman P, Hirsch GA, Aletras AH, Arai AE. Quantitative myocardial infarction on delayed enhancement MRI. Part I: Animal validation of an automated feature analysis and combined thresholding infarct sizing algorithm. *J Magn Reson Imaging*. 2006 Mar;23(3):298–308.
164. Berry C, Carrick D, Haig C, Oldroyd KG. “Waves of Edema” Seem Implausible. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Apr 19;67(15):1868–9.
165. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, et al. Clinical implications of the “no reflow” phenomenon: A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation*. 1996 Jan 15;93(2):223–8.
166. 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 Mar 3;97(8):765–72.
167. Nijveldt R, Beek AM, Hirsch A, Stoel MG, Hofman MBM, Umans VAWM, et al. Functional Recovery After Acute Myocardial Infarction. Comparison Between Angiography, Electrocardiography, and Cardiovascular Magnetic Resonance Measures of Microvascular Injury. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jul 15;52(3):181–9.
168. Nagao M, Higashino H, Matsuoka H, Kawakami H, Mochizuki T, Murase K, et al. Clinical importance of microvascular obstruction on contrast-enhanced MRI in reperfused acute myocardial infarction. *Circ J*. 2008;72(2):200–4.

169. Raff GL, O'Neill WW, Gentry RE, Dulli A, Bis KG, Shetty AN, et al. Microvascular obstruction and myocardial function after acute myocardial infarction: Assessment by using contrast-enhanced cine MR imaging. *Radiology*. 2006 Aug;240(2):529–36.
170. Lima JAC, Judd RM, Bazille A, Schulman SP, Atalar E, Zerhouni EA. Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI: Potential mechanisms. *Circulation*. 1995 Sep 1;92(5):1117–25.
171. Wu KC. CMR of microvascular obstruction and hemorrhage in myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012 Dec 29;14(1):68.
172. Nijveldt R, Hofman MBM, Hirsch A, Beek AM, Umans VAWM, Algra PR, et al. Assessment of microvascular obstruction and prediction of short-term remodeling after acute myocardial infarction: Cardiac MR imaging study. *Radiology*. 2009 Feb 1;250(2):363–70.
173. Lund GK, Stork A, Saeed M, Bansmann MP, Gerken JH, Müller V, et al. Acute Myocardial Infarction: Evaluation with First-Pass Enhancement and Delayed Enhancement MR Imaging Compared with 201 Tl SPECT Imaging. *Radiology*. 2004 Jul 27;232(1):49–57.
174. Yan AT, Gibson CM, Larose E, Anavekar NS, Tsang S, Solomon SD, et al. Characterization of microvascular dysfunction after acute myocardial infarction by cardiovascular magnetic resonance first-pass perfusion and late gadolinium enhancement imaging. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2006 Dec 1;8(6):831–7.
175. Bresnahan GF, Roberts R, Shell WE, Ross J, Sobel BE. Deleterious effects due to hemorrhage after myocardial reperfusion. *Am J Cardiol*. 1974 Jan;33(1):82–6.
176. Higginson LA, White F, Heggveit HA, Sanders TM, Bloor CM, Covell JW. Determinants of myocardial hemorrhage after coronary reperfusion in the anesthetized dog. *Circulation*. 1982 Jan;65(1):62–9.
177. Higginson LA, Beanlands DS, Nair RC, Temple V, Sheldrick K. The time course and characterization of myocardial hemorrhage after coronary reperfusion in the anesthetized dog. *Circulation*. 1983 May;67(5):1024–31.
178. Garcia-Dorado D, Théroux P, Solares J, Alonso J, Fernandez-Avilés F, Elizaga J, et al. Determinants of hemorrhagic infarcts. Histologic observations from experiments involving coronary occlusion, coronary reperfusion, and reocclusion. *Am J Pathol*. 1990 Aug;137(2):301–11.
179. Ganame J, Messalli G, Dymarkowski S, Rademakers FE, Desmet W, Van de Werf F, et al. Impact of myocardial haemorrhage on left ventricular function and remodelling in patients with reperfused acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2009 Jun 2;30(12):1440–9.

180. Pislaru S V., Barrios L, Stassen T, Jun L, Pislaru C, Van de Werf F. Infarct Size, Myocardial Hemorrhage, and Recovery of Function After Mechanical Versus Pharmacological Reperfusion. *Circulation*. 1997 Jul 15;96(2):659–66.
181. Ochiai K, Shimada T, Murakami Y, Ishibashi Y, Sano K, Kitamura J, et al. Hemorrhagic myocardial infarction after coronary reperfusion detected in vivo by magnetic resonance imaging in humans: prevalence and clinical implications. *J Cardiovasc Magn Reson*. 1999 Jul 1;1(3):247–56.
182. Lotan CS, Miller SK, Cranney GB, Pohost GM, Elgavish GA. The effect of postinfarction intramyocardial hemorrhage on transverse relaxation time. *Magn Reson Med*. 1992 Feb;23(2):346–55.
183. Lotan CS, Bouchard A, Cranney GB, Bishop SP, Pohost GM. Assessment of postreperfusion myocardial hemorrhage using proton NMR imaging at 1.5 T. *Circulation*. 1992 Sep;86(3):1018–25.
184. Basso C, Corbetti F, Silva C, Abudureheman A, Lacognata C, Cacciavillani L, et al. Morphologic validation of reperfused hemorrhagic myocardial infarction by cardiovascular magnetic resonance. *Am J Cardiol*. 2007 Oct 15;100(8):1322–7.
185. Bogaert J, Kalantzi M, Rademakers FE, Dymarkowski S, Janssens S. Determinants and impact of microvascular obstruction in successfully reperfused ST-segment elevation myocardial infarction. Assessment by magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 2007 Oct 14;17(10):2572–80.
186. Payne AR, Berry C, Kellman P, Anderson R, Hsu L-Y, Chen MY, et al. Bright-blood T(2)-weighted MRI has high diagnostic accuracy for myocardial hemorrhage in myocardial infarction: a preclinical validation study in swine. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011 Nov;4(6):738–45.
187. Kramer CM, Narula J. CMR Imaging: Creating Contrast Without Cosmetics... *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011 Dec;4(12):1326–7.
188. Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006 Sep;3(9):499–506.
189. Kumar A, Green JD, Sykes JM, Ephrat P, Carson JLL, Mitchell AJ, et al. Detection and quantification of myocardial reperfusion hemorrhage using T2*-weighted CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011 Dec;4(12):1274–83.
190. Carberry J, Carrick D, Haig C, Ahmed N, Mordi I, McEntegart M, et al. Persistent Iron Within the Infarct Core After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Sep;11(9):1248–56.
191. Rajiah P, Desai MY, Kwon D, Flamm SD. MR Imaging of Myocardial Infarction. *RadioGraphics*. 2013 Sep;33(5):1383–412.

192. Marra MP, Lima JAC, Iliceto S. MRI in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2011;32(3):284–93.
193. Beek AM, van Rossum AC. Cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Heart*. 2010 Feb 1;96(3):237–43.
194. Mollet NR, Dymarkowski S, Volders W, Wathiong J, Herbots L, Rademakers FE, et al. Visualization of ventricular thrombi with contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with ischemic heart disease. *Circulation*. 2002 Dec 3;106(23):2873–6.
195. Kumar A, Abdel-Aty H, Kriedemann I, Schulz-Menger J, Gross CM, Dietz R, et al. Contrast-Enhanced Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging of Right Ventricular Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Nov 21;48(10):1969–76.
196. Schmidt A, Azevedo CF, Cheng A, Gupta SN, Bluemke DA, Foo TK, et al. Infarct Tissue Heterogeneity by Magnetic Resonance Imaging Identifies Enhanced Cardiac Arrhythmia Susceptibility in Patients With Left Ventricular Dysfunction. *Circulation*. 2007 Apr 17;115(15):2006–14.
197. Yan AT, Shayne AJ, Brown KA, Gupta SN, Chan CW, Luu TM, et al. Characterization of the peri-infarct zone by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging is a powerful predictor of post-myocardial infarction mortality. *Circulation*. 2006 Jul 4;114(1):32–9.
198. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, Swain SM, Geyer CE, Ewer MS, et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal gr. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 1;30(31):3792–9.
199. Lang RM, Badano LP, Victor MA, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14.
200. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, Sager P, D’Souza A, Manatunga A, et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. Seven-year experience using serial radionuclide angiocardiology. *Am J Med*. 1987;82(6):1109–18.
201. Seraphim A, Westwood M, Bhuva AN, Crake T, Moon JC, Menezes LJ, et al. Advanced Imaging Modalities to Monitor for Cardiotoxicity. *Curr Treat Options Oncol*. 2019 Sep;20(9).
202. Wassmuth R, Lentzsch S, Erdbruegger U, Schulz-Menger J, Doerken B, Dietz R, et al. Subclinical cardiotoxic effects of anthracyclines as assessed by magnetic

- resonance imaging - A pilot study. *Am Heart J.* 2001 Jun 1;141(6):1007–13.
203. Drafts BC, Twomley KM, D’Agostino R, Lawrence J, Avis N, Ellis LR, et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013 Aug 1;6(8):877–85.
204. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, Srivastava D, Green DM, Ness KK, et al. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: Comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol.* 2012;30(23):2876–84.
205. Jordan JH, Todd RM, Vasu S, Hundley WG. Cardiovascular Magnetic Resonance in the Oncology Patient. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018 Aug 1;11(8):1150–72.
206. Romano S, Judd RM, Kim RJ, Kim HW, Klem I, Heitner J, et al. Association of Feature-Tracking Cardiac Magnetic Resonance Imaging Left Ventricular Global Longitudinal Strain with All-Cause Mortality in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *Circulation.* 2017 Jun 6;135(23):2313–5.
207. Jolly MP, Jordan JH, Meléndez GC, McNeal GR, D’Agostino RB, Hundley WG. Automated assessments of circumferential strain from cine CMR correlate with LVEF declines in cancer patients early after receipt of cardio-toxic chemotherapy. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017 Aug 2;19(1).
208. Jordan JH, Sukpraphrute B, Meléndez GC, Jolly MP, D’Agostino RB, Hundley WG. Early Myocardial Strain Changes during Potentially Cardiotoxic Chemotherapy May Occur as a Result of Reductions in Left Ventricular End-Diastolic Volume: The Need to Interpret Left Ventricular Strain with Volumes. *Circulation.* 2017 Jun 20;135(25):2575–7.
209. Burgdorf C, Nef HM, Haghi D, Kurowski V, Radke PW. Tako-tsubo (stress-induced) cardiomyopathy and cancer. *Ann Intern Med.* 2010 Jun 15;152(12):830–1.
210. Burgdorf C, Kurowski V, Radke PW. Long-term prognosis of transient left ventricular ballooning syndrome and cancer. *Hear Lung J Acute Crit Care.* 2011 Sep 1;40(5):472.
211. Jordan JH, Vasu S, Morgan TM, D’Agostino RB, Meléndez GC, Hamilton CA, et al. Anthracycline-associated T1 mapping characteristics are elevated independent of the presence of cardiovascular comorbidities in cancer survivors. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016 Aug 1;9(8).
212. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Shah R V., Feng JH, Pena-Herrera D, Mandry D, et al. Myocardial extracellular volume by cardiac magnetic resonance imaging in patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Am J Cardiol.* 2013 Mar 1;111(5):717–22.

213. Galán-Arriola C, Lobo M, Vilchez-Tschischke JP, López GJ, de Molina-Iracheta A, Pérez-Martínez C, et al. Serial Magnetic Resonance Imaging to Identify Early Stages of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Feb 26;73(7):779–91.
214. Fernández-Jiménez R, Sánchez-González J, Agüero J, García-Prieto J, López-Martín GJ, García-Ruiz JM, 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 Feb 3;65(4):315–23.
215. Fernández-Jiménez R, Barreiro-Pérez M, Martín-García A, Sánchez-González J, Agüero J, Galán-Arriola C, et al. Dynamic edematous response of the human heart to myocardial infarction: Implications for assessing myocardial area at risk and salvage. *Circulation*. 2017 Jul 7;136(14):1288–300.
216. Kloner RA. New Observations Regarding Post-Ischemia/Reperfusion Myocardial Swelling. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Feb 3;65(4):324–6.
217. Fernández-Jiménez R, García-Prieto J, Sánchez-González J, Agüero J, López-Martín GJ, Galán-Arriola C, et al. Pathophysiology underlying the bimodal edema phenomenon after myocardial ischemia/reperfusion. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Aug 18;66(7):816–28.
218. Kloner RA, Fishbein MC, Lew H, Maroko PR, Braunwald E. Mummification of the infarcted myocardium by high dose corticosteroids. *Circulation*. 1978 Jan;57(1):56–63.
219. Jackowski C, Christe A, Sonnenschein M, Aghayev E, Thali MJ. Postmortem unenhanced magnetic resonance imaging of myocardial infarction in correlation to histological infarction age characterization. *Eur Heart J*. 2006 Oct 4;27(20):2459–67.
220. Koenig SH. Classes of hydration sites at protein-water interfaces: the source of contrast in magnetic resonance imaging. *Biophys J*. 1995 Aug;69(2):593–603.
221. Reimer KA, Vander Heide RS, Richard VJ. Reperfusion in acute myocardial infarction: effect of timing and modulating factors in experimental models. *Am J Cardiol*. 1993 Dec 16;72(19):13G-21G.
222. Wisenberg G, Prato FS, Carroll SEE, Turner KL, Marshall T. Serial nuclear magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction with and without reperfusion. *Am Heart J*. 1988 Mar;115(3):510–8.
223. Al. G-DDA-VMR-MM et., Garcia-Dorado D, Andres-Villarreal M, Ruiz-Meana M, Inserte J, Barba I, et al. Myocardial edema: a translational view. *J Mol Cell Cardiol*. 2012 Nov 7;52(5):931–9.
224. Arai AE. Healing After Myocardial Infarction: A Loosely Defined Process. *JACC*

- Cardiovasc Imaging. 2015 Jun 1;8(6):680–3.
225. Dharmakumar R. Building a unified mechanistic insight into the bimodal pattern of edema in reperfused acute myocardial infarctions: Observations, interpretations, and outlook. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Aug 18;66(7):829–31.
 226. Fernández-Jiménez R, Fuster V, Ibáñez B. Reply: myocardial edema should be stratified according to the state of cardiomyocytes within the ischemic region. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jun 2;65(21):2356–7.
 227. Fernández-Jiménez R, Fuster V, Ibáñez B. Reply: Myocardial Salvage, Area at Risk by T2w CMR: The Resolution of the Retrospective Radio Wave Paradigm? *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jun 2;65(21):2358–9.
 228. Fernández-Jiménez R, Fuster V, Ibanez B. “Waves of Edema” Seem Implausible. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Apr 19;67(15):1869–70.
 229. Carrick D, Haig C, Ahmed N, Rauhalammi S, Clerfond G, Carberry J, et al. Temporal Evolution of Myocardial Hemorrhage and Edema in Patients After Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Pathophysiological Insights and Clinical Implications. *J Am Heart Assoc*. 2016 Feb 23;5(2):1–13.
 230. Fernández-Friera L, García-Ruiz JM, García-Álvarez A, Fernández-Jiménez R, Sánchez-González J, Rossello X, et al. Accuracy of Area at Risk Quantification by Cardiac Magnetic Resonance According to the Myocardial Infarction Territory. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017 May;70(5):323–30.
 231. Heusch P, Nensa F, Heusch G. Is MRI Really the Gold Standard for the Quantification of Salvage From Myocardial Infarction? *Circ Res*. 2015 Jul 17;117(3):222–4.
 232. Salerno M, Kramer CM. Advances in parametric mapping with CMR imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 Jul;6(7):806–22.
 233. Stiermaier T, Bogaert J, Eitel I. Letter by Stiermaier et al Regarding Article, “Dynamic Edematous Response of the Human Heart to Myocardial Infarction: Implications for Assessing Myocardial Area at Risk and Salvage.” *Circulation*. 2018 Apr 17;137(16):1752–3.
 234. Sacha J, Feusette P. Letter by Sacha and Feusette Regarding Article, “Dynamic Edematous Response of the Human Heart to Myocardial Infarction: Implications for Assessing Myocardial Area at Risk and Salvage.” *Circulation*. 2018 Apr 17;137(16):1750–1.
 235. Bulluck H, Hausenloy DJ. Letter by Bulluck and Hausenloy Regarding Article, “Dynamic Edematous Response of the Human Heart to Myocardial Infarction: Implications for Assessing Myocardial Area at Risk and Salvage” *Circulation*. 2018 Apr 17;137(16):1748–9.

236. Fernández-Jiménez R, Martín-García A, Barreiro-Pérez M, Sánchez-González J, Fuster V, Sánchez PL, et al. Response by Fernández-Jiménez et al to Letters Regarding Article, “Dynamic Edematous Response of the Human Heart to Myocardial Infarction: Implications for Assessing Myocardial Area at Risk and Salvage.” *Circulation*. 2018 Apr 17;137(16):1754–5.
237. Hammer-Hansen S, Ugander M, Hsu L-Y, Taylor J, Thune JJ, Køber L, et al. Distinction of salvaged and infarcted myocardium within the ischaemic area-at-risk with T2 mapping. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014 Sep 1;15(9):1048–53.
238. Hausenloy DJ, Yellon DM. Combination Therapy to Target Reperfusion Injury After ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A More Effective Approach to Cardioprotection. *Circulation*. 2017 Sep 5;136(10):904–6.
239. Ibanez B, Macaya C, Sanchez-Brunete V, Pizarro G, Fernandez-Friera L, Mateos A, et al. Effect of Early Metoprolol on Infarct Size in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: The Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) Tri. *Circulation*. 2013 Oct 1;128(14):1495–503.
240. Hausenloy DJ, Botker HE, Engstrom T, Erlinge D, Heusch G, Ibanez B, et al. Targeting reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: trials and tribulations. *Eur Heart J*. 2017 Apr 1;38(13):935–41.
241. Bell RM, Bøtker HE, Carr RD, Davidson SM, Downey JM, Dutka DP, et al. 9th Hatter Biannual Meeting: position document on ischaemia/reperfusion injury, conditioning and the ten commandments of cardioprotection. *Basic Res Cardiol*. 2016 Jul 10;111(4):41.
242. Fernández-Jiménez R, Fernández-Friera L, Sánchez-González J, Ibáñez B. Animal Models of Tissue Characterization of Area at Risk, Edema and Fibrosis. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2014 Apr 13;7(4):9259.
243. Mewton N, Rapacchi S, Augeul L, Ferrera R, Loufouat J, Bousset 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 Nov 28;106(6):1247–57.
244. McAlindon E, Pufulete M, Lawton C, Angelini GD, Bucciarelli-Ducci C. Quantification of infarct size and myocardium at risk: evaluation of different techniques and its implications. *Eur Heart J*. 2015 Jul;16(7):738–736.
245. Arai AE. Time-varying edema requires cautious interpretation of myocardium at risk and infarct size by all imaging methods. *Circulation*. 2017 Oct 1;136(14):1301–3.

246. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: A consensus paper from an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Mar 1;35(3):569–82.
247. Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, Parisi AF, Braunwald E. Effect of Captopril on Progressive Ventricular Dilatation after Anterior Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 1988 Jul 14;319(2):80–6.
248. Udelson JE, Konstam MA. Ventricular remodeling: Fundamental to the progression (and regression) of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Mar 29;57(13):1477–9.
249. Pfeffer JM. Progressive ventricular dilation in experimental myocardial infarction and its attenuation by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Am J Cardiol.* 1991 Nov 18;68(14):17–25.
250. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation.* 1987;76(1):44–51.
251. Lee TH, Hamilton MA, Stevenson LW, Moriguchi JD, Fqnarow GC, Child JS, et al. Impact of left ventricular cavity size on survival in advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 1993 Sep 15;72(9):672–6.
252. Hartupée J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. Vol. 14, *Nature Reviews Cardiology.* Nature Publishing Group; 2016. p. 30–8.
253. Bayes-Genis A, Lupón J. Nephilysin: Indications, Expectations, and Challenges. *Rev Española Cardiol (English Ed.)* 2016 Jul 1;69(7):647–9.
254. McDowell G, Nicholls DP. The endopeptidase inhibitor, candoxatril, and its therapeutic potential in the treatment of chronic cardiac failure in man. Vol. 8, *Expert Opinion on Investigational Drugs.* Expert Opin Investig Drugs; 1999. p. 79–84.
255. Cleland JGF, Swedberg K. Lack of efficacy of neutral endopeptidase inhibitor ecadotril in heart failure [2]. *Lancet.* 1998 May 30;351(9116):1657–8.
256. Bayes-Genis A, Lupón J. Nephilysin: Indications, Expectations, and Challenges. *Rev Española Cardiol (English Ed.)* 2016 Jul;69(7):647–9.
257. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin–Nephilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med.* 2019 Feb 7;380(6):539–48.
258. Vodovar N, Séronde MF, Laribi S, Gayat E, Lassus J, Januzzi JL, et al. Elevated Plasma B-Type Natriuretic Peptide Concentrations Directly Inhibit Circulating

- Neprilysin Activity in Heart Failure. *JACC Hear Fail*. 2015 Aug 1;3(8):629–36.
259. Jessup M. Neprilysin Inhibition — A Novel Therapy for Heart Failure. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11;371(11):1062–4.
260. Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau JL, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: The omapatrilat versus enalapril randomized trial of utility in reducing events (OVERTURE). *Circulation*. 2002 Aug 20;106(8):920–6.
261. Bayés-Genís A. Neprilysin in Heart Failure: From Oblivion to Center Stage. *JACC Hear Fail*. 2015 Aug 1;3(8):637–40.
262. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K ZMP-HI and C. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;11(371(11)):993–1004.
263. Martín-García A, López-Fernández T, Mitroi C, Chaparro-Muñoz M, Moliner P, Martín-García AC, et al. Effectiveness of sacubitril–valsartan in cancer patients with heart failure. *ESC Hear Fail*. 2020 Apr 1;7(2):763–7.
264. Treating Heart Dysfunction Related to Cancer Therapy With Sacubitril/Valsartan - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2022 Sep 4]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05194111>
265. Prevention of Cardiac Dysfunction During Breast Cancer Therapy - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2022 Sep 4]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03760588>
266. Lustberg MB, Reinbolt R, Addison D, Ruppert AS, Moore S, Carothers S, et al. Early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in breast cancer survivors with T2 cardiac magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019 May 1;12(5):2–4.
267. López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero Luis Á, García Sanz R, Mazón Ramos P, et al. Cardio-Onco-Hematology in Clinical Practice. Position Paper and Recommendations. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2017 Jun 1;70(6):474–86.
268. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Sep 21;37(36):2768–801.
269. Fernández-Jiménez R, Sánchez-González J, Agüero J, del Trigo M, Galán-Arriola

- C, Fuster V, et al. Fast T2 gradient-spin-echo (T2-GraSE) mapping for myocardial edema quantification: first in vivo validation in a porcine model of ischemia/reperfusion. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17(1):92.
270. Ambale-Venkatesh B, Lima JAC. Cardiac MRI: a central prognostic tool in myocardial fibrosis. *Nat Rev Cardiol* 2014 121. 2014 Oct 28;12(1):18–29.
271. Nakamori S, Dohi K, Ishida M, Goto Y, Imanaka-Yoshida K, Omori T, et al. Native T1 Mapping and Extracellular Volume Mapping for the Assessment of Diffuse Myocardial Fibrosis in Dilated Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Jan 1;11(1):48–59.
272. Tham EB, Haykowsky MJ, Chow K, Spavor M, Kaneko S, Khoo NS, et al. Diffuse myocardial fibrosis by T1-mapping in children with subclinical anthracycline cardiotoxicity: Relationship to exercise capacity, cumulative dose and remodeling. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013 Jun 10;15(1):1–11.
273. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015 Jun 2;131(22):1981–8.
274. Hong YJ, Kim TK, Hong D, Park CH, Yoo SJ, Wickum ME, et al. Myocardial Characterization Using Dual-Energy CT in Doxorubicin-Induced DCM: Comparison With CMR T1-Mapping and Histology in a Rabbit Model. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Jul 1;9(7):836–45.
275. Cottin Y, Ribuot C, Maupoil V, Godin D, Arnould L, Brunotte F, et al. Early incidence of adriamycin treatment on cardiac parameters in the rat. <https://doi.org/10.1139/y94-022>. 2011;72(2):140–5.
276. Farhad H, Staziaki P V., Addison D, Coelho-Filho OR, Shah R V., Mitchell RN, et al. Characterization of the changes in cardiac structure and function in mice treated with anthracyclines using serial cardiac magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016 Dec 1;9(12).

Anexos

Anexo I: Hoja de reclutamiento.

Comprobar los siguientes criterios del potencial candidato inmediatamente después de la revascularización coronaria y antes de la firma del consentimiento informado.

Criterios de Inclusión:	SI	NO
Edad \geq 18 años.		
Síntomas compatibles con IAM de más de 90 minutos y menos de 8 horas de evolución acompañado de elevación persistente del segmento ST de localización anterior (\geq 2mm en dos derivaciones consecutivas precordiales de V1 a V5).		
Pacientes que vayan a ser revascularizados mediante angioplastia primaria dentro de las primeras 8 horas del inicio de los síntomas.		
Existencia de oclusión completa (flujo TIMI-0/1 en la coronariografía inicial), localizada a nivel del segmento proximal o medio de la arteria coronaria descendente anterior .		
Existencia de restablecimiento de flujo coronario adecuado, (flujo TIMI-3) en la arteria coronaria descendente anterior, tras la revascularización percutánea.		
Haber firmado el consentimiento informado .		

Criterios de Exclusión:	SI	NO
Mala situación hemodinámica al diagnóstico: Pensión arterial sistólica <100mmHg Frecuencia cardiaca <50 o >110lpm. Insuficiencia cardiaca evidente (Killip-Kimball III o IV).		
Alteración de conducción ventricular al diagnóstico: Bloqueo bi o trifascicular del haz de His. Bloqueo AV de segundo-tercer grado. Portador de marcapasos o desfibrilador automático implantable.		
Embarazo o lactancia.		
Fibrilación auricular.		

Historia de infarto de miocardio previo.		
Existencia de otra lesión coronaria severa que requiera revascularización durante el ingreso (decisión consensuada entre equipos de agudos y hemodinámica).		

Anexo II: Consentimiento participación en estudio.

Caracterización tisular miocárdica con resonancia magnética en pacientes tras infarto agudo de miocardio con elevación de ST sometidos a angioplastia Coronaria primaria.
SURF-CNIC

Estimado paciente,

Le solicitamos su ayuda para que participe en un estudio de investigación llamado SURF-CNIC, que el Servicio de Cardiología del Complejo Asistencial de Salamanca está llevando a cabo en colaboración con el Centro Nacional de Investigación Cardiovascular (CNIC).

¿Por qué estamos realizando este estudio?

Estamos realizando este estudio porque queremos saber más sobre cómo ayudar a las personas que padecen un infarto agudo de miocardio (IAM).

Este estudio nos permitirá aprender más sobre el edema miocárdico (agua en el músculo cardiaco cuando este se encuentra inflamado) en pacientes con IAM a los que se les ha abierto la arteria que tenían ocluida mediante angioplastia (cateterismo e implante de un *stent*).

Creemos que las implicaciones de conocer y poder caracterizar adecuadamente el edema miocárdico en el contexto de un IAM y en relación con el tiempo, serían de enorme magnitud y repercusión tanto en el ámbito diagnóstico y pronóstico, así como terapéuticas de pacientes como usted.

Por ello, les estamos pidiendo a personas como usted, que tienen un IAM, que nos ayuden.

¿Cambiará en algo la atención médica que reciba por participar en este estudio?

Usted será atendido conforme la práctica habitual en pacientes con IAM independientemente que participe o no en el estudio. La participación en el estudio no va ligada a la utilización de ningún fármaco o tratamiento diferente a la práctica habitual. De igual forma, la no participación no supondrá ninguna merma ni disparidad en su atención médica respecto a otros pacientes.

No obstante, la información obtenida de las exploraciones realizadas durante el estudio será comunicada a su equipo médico para que puedan contar con ella en la toma de decisiones.

¿En qué consiste el estudio?

En caso de desear participar, estudiaremos su corazón mediante cardio-resonancia magnética (CRM) y análisis de sangre.

La CRM es una prueba de imagen no invasiva que permite obtener información de gran utilidad clínica sobre el corazón. El equipo utilizado obtiene imágenes del corazón utilizando un potente imán y ondas de radiofrecuencia. La resonancia magnética no emplea rayos X ni otro tipo de radiación ionizante, por lo que no supone riesgo para su salud. El tiempo de exploración suelen ser unos 30 minutos. Durante ese periodo, usted permanecerá tumbado, estando en todo momento supervisado y podrá comunicarse con el personal facultativo cuando lo desee.

Para poder estudiar el edema miocárdico después de un IAM hemos de repetir el estudio de CRM en varias ocasiones, siempre teniendo en cuenta su estado de salud en cada momento y no

realizando ningún estudio que pudiese suponer algún riesgo para usted. Se le realizaría una primera exploración el día del ingreso, repitiéndose posteriormente al día siguiente y a los cuatro días de su ingreso. Finalmente, y ya probablemente encontrándose usted de alta en su domicilio, lo repetiríamos a la semana y al mes del ingreso.

Con la intención de poder caracterizar adecuadamente la repercusión del IAM en su corazón, utilizaremos contraste derivado del gadolinio en las dos últimas exploraciones. Con el uso de contrastes derivados del gadolinio se han descrito náuseas, vómitos, cefaleas y reacciones alérgicas, todos ellos muy infrecuentes. Además, de forma excepcional y únicamente en pacientes con insuficiencia renal, el uso de estos contrastes se ha relacionado con la fibrosis sistémica nefrogénica, una rara pero grave enfermedad recientemente descrita. Su función renal será estudiada previo a la realización de CRM y no se le infundirá contraste en caso de presentar insuficiencia renal (*Aclaramiento de creatinina <30ml/min*).

Previo al estudio de CRM se le informará más detenidamente y se le solicitará la firma del consentimiento informado específico de la prueba.

Además de para el estudio de su función renal, las muestras de sangre obtenidas serán procesadas por los laboratorios de análisis del Complejo Asistencial de Salamanca para determinar algunos biomarcadores que tienen relación con la enfermedad cardíaca aguda como troponinas, PCR o NT-proBNP.

Día 0 Angioplastia primaria (ACTP)	Primeras 2 horas tras ACTP	24 horas tras ACTP	Día 4 tras ACTP	Día 7 tras ACTP	Día 40 tras ACTP
Firma consenti- miento informado	Resonancia magnética sin contraste	Resonancia magnética sin contraste	Resonancia magnética sin contraste	Resonancia magnética con contraste	Resonancia magnética con contraste
-	Analítica	Analítica	Analítica	Analítica	Analítica

¿Puedo abandonar el estudio si cambio de opinión?

Si desea participar y posteriormente cambia de parecer, podrá abandonar el estudio en cualquier momento sin que suponga ningún perjuicio o cambio en la atención médica que usted recibirá. En dicho caso ha de comunicárselo al médico del estudio que recogerá su solicitud mediante firma revocatoria en este consentimiento.

¿Quién podrá ver mis datos?

De acuerdo con la legislación vigente, sus datos serán tratados de forma confidencial y apropiada, siendo empleados para fines de administración y realización del estudio, investigación y análisis estadístico. Toda la información generada será tratada con el mismo cuidado y confidencialidad que su historia clínica, estando igualmente sometida a secreto profesional.

La autorización del uso de estos datos no tiene una fecha de caducidad concreta, pero usted podrá retirarla cuando lo desee comunicándolo al médico del estudio. Los resultados del estudio pueden publicarse en la literatura médica, aunque, por supuesto, no se revelará la identidad de ninguno de los pacientes. Por último, usted tiene derecho de acceso al fichero suyo en este ensayo para saber cómo se están manejando sus datos. Además, tiene derecho a rectificar los

datos suyos si fuesen erróneos, oponerse a que éstos sean manejados o incluso cancelar sus datos del estudio y obligar a que sean eliminados definitivamente.

¿Qué debo hacer si tengo preguntas?

Si tiene alguna pregunta no dude en hacerla, independientemente del momento. Los investigadores del estudio estamos disponibles para responder aquellas dudas que se encuentren a nuestro alcance en relación con las exploraciones que se le van a practicar u otros aspectos del estudio.

DECLARO que el médico abajo firmante me ha explicado de forma satisfactoria en qué consiste el estudio SURF-CNIC, y ha resuelto mis preguntas en caso necesario. He comprendido toda la información perfectamente y doy mi **CONSENTIMIENTO** a participar en este estudio y a que mis datos sean manejados por los profesionales necesarios con la intención descrita en este documento. **PUEDO REVOCAR ESTE CONSENTIMIENTO CUANDO LO DESEE.**

Firma del paciente:

Firma del médico:

Fdo:

Fdo:

Fecha y hora: _____

Fecha y hora: _____

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Con fecha y hora _____ revoco el consentimiento prestado para la participación en el estudio SURF-CNIC.

Firma del paciente: _____
médico: _____

Firma del

Nombre del representante legal en caso de incapacidad de la paciente, con indicación del carácter con el que interviene (esposo, padre, madre, tutor, etc):

Firma y D.N.I. del representante legal:

Anexo III: Consentimiento participación en estudio.

**HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE y
CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**PROYECTO CARTIER
(Cardio-oncology in the elderly: a translational and personalized
approach)**

**Estudio de los efectos del tratamiento médico oncológico en el corazón
del anciano: enfoque translacional y personalizado**



Apreciado Sr./ Sra.:

Nos gustaría explicarle por qué pensamos que podría participar usted en este estudio y qué es lo que tendría que hacer en caso de que así lo decidiera. El médico responsable del mismo en su hospital está a su disposición para contestar todas sus preguntas. Le pedimos por favor que lea atentamente el documento que tiene ante usted y que decida si estaría dispuesto a participar en el estudio.

¿Cuál es el objetivo del estudio?

En los últimos años se han logrado avances muy notorios en el tratamiento de enfermedades oncológicas y hematológicas. De este modo, el uso de nuevos fármacos ha logrado aumentar la tasa de curación y disminuir el avance de muchos tumores.

Sin embargo, se ha observado que, en ocasiones, estos medicamentos pueden producir efectos secundarios en el corazón no sólo



durante su administración sino a medio y a largo plazo. Es conocido que algunos de estos fármacos aumentan en más de diez veces el riesgo de sufrir un infarto o de padecer insuficiencia cardiaca. Estos efectos podrían tener una mayor repercusión negativa en los corazones de enfermos de mayor edad. Por tanto, resulta muy importante evaluar con mucho detalle el corazón de estos pacientes antes, durante y después de recibir los fármacos que traten su problema tumoral. Además, actualmente se disponen de nuevos métodos de imagen como la resonancia cardiaca y el TAC coronario que permiten un estudio cardiaco más completo. De este modo, en el caso de producirse, los efectos no deseados en el corazón se podrían detectar precozmente y ser tratados adecuadamente.

El objetivo de este estudio es conocer mejor cómo afectan en el corazón los fármacos que se utilizan en Oncología y Hematología para tratar los tumores en pacientes con edad igual o superior a 65 años. El propósito por lo tanto es estudiar con detalle su corazón durante la administración del tratamiento y en los siguientes meses.

¿Está usted obligado a participar en este estudio?

Su participación en el estudio es completamente voluntaria. Más aún, si en algún momento usted cambiara de opinión al respecto, puede abandonar el estudio.

¿En qué consiste el estudio?

El estudio consta de varias evaluaciones cardiológicas antes de la administración de cada uno de los ciclos de tratamiento y en los meses



posteriores a su finalización. Se le realizarán diferentes pruebas en el Servicio de Cardiología que permitirán conocer el estado de su corazón en cada momento: obtención de muestras de sangre, electrocardiografía, ecocardiografía, resonancia cardiaca, TAC cardiaco, prueba de la marcha de seis minutos. Todas ellas se realizarán en el Servicio de Cardiología.

Las muestras de sangre serán analizadas con el fin de identificar nuevos marcadores bioquímicos de toxicidad cardiaca. Además, se estudiará si existe predisposición genética a sufrir afectación cardiaca con el tratamiento administrado.

¿Qué pasa si usted decide participar en el estudio?

Si usted decide voluntariamente participar en el estudio, y tras haber recibido información sobre los procedimientos a los que será sometido y haber firmado el consentimiento informado, se le recogerán una serie de datos de su historia clínica y se le realizará una exploración física. Todo ello destinado a verificar si cumple con los criterios adecuados para su participación.

Si es idóneo para participar en el estudio, se le citará en el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario de Salamanca. Deberá acudir tras tres horas de ayuno. En ese momento se le realizará una entrevista clínica, una extracción sanguínea, un electrocardiograma, una ecocardiografía, un estudio con resonancia cardiaca y una evaluación de su capacidad física con un test de la marcha durante seis minutos. A partir de marzo, además se realizará un estudio con TAC coronario en la primera visita.

Antes de la administración de los ciclos de tratamiento que tenga programado se le repetirá el estudio cardiológico. Así mismo, volverá a ser



evaluado a los tres, seis, nueve y doce meses una vez que haya terminado su tratamiento.

Además, durante todo el seguimiento, se le preguntará acerca de cualquier síntoma, malestar o incidencia que pudiera presentar y que pudiera estar relacionado con un problema cardíaco.

¿Cuáles son los riesgos y molestias del estudio?

Extracción de sangre

En este estudio se extraerán muestras de sangre. La toma de muestras de sangre puede ocasionar alguna molestia y pueden producirse moratones.

Resonancia magnética cardíaca

La resonancia magnética es una técnica diagnóstica con bajo riesgo de complicaciones.

Lo más habitual es que solo se produzcan molestias debidas a la incomodidad que supone permanecer durante la prueba sin moverse y oyendo un ruido continuo que puede ser molesto.

También puede ser incómoda la sensación de permanecer en el interior de un tubo, sobre todo cuando se tiene problemas de claustrofobia (1niedo a espacios cerrados).

Los problemas de mayor trascendencia son los derivados de estar expuesto a un campo magnético; estando contraindicada en pacientes con implantes metálicos no compatibles debido al riesgo de desplazamiento o calentamiento. En este sentido, el paciente deberá informar al personal facultativo sobre la presencia de: implantes metálicos, clavos, grapas quirúrgicas, prótesis, 1narcapasos, DAI, válvulas, clips cerebrales, neuroestimuladores, bombas de insulina, dispositivos intrauterinos (DIU), dentadura postiza, audífonos, tatuajes (pueden contener



componentes metálicos), cuerpos extraños, prótesis internas que pueda tener algún componente metálico, mecánico o electrónico en su composición. etc.

Con el uso de contrastes derivados del gadolinio se han descrito náuseas, vómitos, cefaleas y reacciones alérgicas, todos ellos muy infrecuentes. En pacientes con insuficiencia renal grave o que van a ser sometidos a un trasplante hepático está contraindicado el uso de estos contrastes.

Además, durante la exploración se puede producir ligero aumento de temperatura corporal y, en un porcentaje de enfermos, estimulación neuromuscular (es decir, pequeños calambres).

¿Cuáles son sus derechos?

Como ya se ha explicado anteriormente, la participación en el estudio es voluntaria. Si lo desea, podrá abandonar el estudio en cualquier momento, sin tener que dar ninguna explicación. Sin embargo, si usted decide interrumpir el estudio por alguna molestia, se le pedirá que aporte toda la información relevante al respecto solicitada por su médico.

El médico podrá interrumpir su participación en el estudio si así lo considera oportuno o si usted no cumple con los requerimientos del estudio.

En cuanto al manejo de sus datos personales, usted tendrá acceso a toda la información a través de su médico y tendrá el derecho de borrar, modificar, integrar, actualizar y bloquear estos datos de acuerdo con la legislación vigente.

¿Qué tiene que hacer para participar en el estudio?

Si usted decide participar en el estudio, tendrá que firmar el consentimiento informado de este documento previo a la realización de cualquier procedimiento o prueba relacionada con el mismo. Su firma garantizará que usted ha recibido una información completa y que da su



consentimiento para participar en el estudio. La firma se realizará por duplicado, de modo que una de las copias será de su propiedad y la otra quedará archivada en el hospital

Si usted decide participar en el estudio, su médico general, si usted está de acuerdo, será informado y podrá contactar con el médico responsable del estudio para obtener cualquier información.

¿Cómo se garantiza mi confidencialidad?

El uso de la información relevante para los objetivos del estudio se hará de acuerdo a la legislación vigente respecto a la privacidad, confidencialidad y seguridad de datos (Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y en el Real Decreto 1720/2007).

El médico responsable del estudio, le pedirá información personal, como sus iniciales, género, fecha de nacimiento y otros datos clínicos. Esta información es importante para la adecuada realización del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico y colaboradores en el estudio podrán relacionar dichos datos con usted y su historia clínica.

También los representantes autorizados por el promotor podrán tener acceso directo a sus datos para comprobar la información recogida para el estudio. Estos datos también podrían ser revisados por las autoridades sanitarias y el comité ético de investigación clínica (CEIC) pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Siempre tendrá la posibilidad de retirar su consentimiento y de finalizar su participación en el estudio sin ninguna consecuencia.

Toda la información clínica permanecerá en equipos informáticos seguros protegidos por contraseñas y accesibles sólo a los investigadores del estudio.



La estructura de la base de datos será tal, que el anonimato será mantenido mediante el uso de códigos identificativos de números y letras. La información clínica codificada será almacenada en un banco de datos seguro en cada centro clínico, protegido con una contraseña, y sin acceso a través de la red.

Así mismo se le informa de la posibilidad de ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición mediante escrito dirigido al Hospital Universitario de Salamanca, aportando fotocopia del Documento Nacional de Identidad e identificación del investigador del Estudio.

No habrá explotación comercial de las muestras. En las publicaciones, se mantendrá la confidencialidad de su identidad.

¿Tiene el estudio algún coste económico para mí?

la participación en este estudio no supondrá ningún coste para usted.

Se ruega que informe inmediatamente a su médico responsable del estudio en caso de cualquier perjuicio que pueda ocurrir en relación con el estudio y sus posibles gastos relacionados. Al firmar la parte de este documento titulada "Consentimiento Informado" no perderá ninguno de los derechos mencionados.

¿Cómo obtener información adicional?

Si desea información adicional sobre el estudio puede contactar con algunas de las personas indicadas abajo que le ayudarán:

1. *Guillermo Macías* Tfno.: 923291100, extensión 165356
2. *Dr. Pedro Luis Sánchez* Tfno.:
3. *Dra. Ana Martín García*. Tfno.: 923291100, extensión 165305
4. *Dr. Manuel Barreiro* Tfno.: 923291100, extensión 165305
5. *Dra. Rebeca Lozano*

Gracias por su colaboración y su ayuda



CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO

Yo,.....

Acepto participar en el estudio clínico descrito en este documento.

Mi consentimiento es la expresión de mi decisión, en la que no han influido posibles promesas de beneficio económico o de otra naturaleza, ni obligación alguna hacia el médico.

Soy consciente de que puedo retirarme del estudio en cualquier momento y que las normas de práctica clínica actual en el manejo y tratamiento estarán garantizadas. Soy consciente de que no tendré que dar ninguna explicación en caso de retirarme del estudio, excepto si el motivo está en relación con la aparición de síntomas o algún tipo de molestia. En este caso, informaré al médico responsable del estudio sobre mis síntomas.

He tenido la oportunidad de leer toda la información recogida en este documento y de preguntar sobre los objetivos y metodología del estudio, los posibles beneficios, riesgos y derechos como participante.

Conozco la necesidad de seguir las instrucciones que recibiré del médico responsable del estudio referente a la recogida de datos clínicos.

He comprendido toda la información que he recibido y he tenido el tiempo necesario para considerar mi participación en el estudio.

Confirmando que he recibido una copia del presente documento.

FIRMA DEL PACIENTE:.....

FECHA:.....

NOMBRE DEL

INVESTIGADOR:.....

FIRMA DEL

INVESTIGADOR:.....

FECHA:.....

Anexo IV: Consentimiento general de cardio-RM.

	PEGATINA DE IDENTIFICACIÓN
	Datos de filiación del paciente Nombre y apellidos: _____ NHC: _____ Fecha de nacimiento: _____ Teléfono: _____ Sexo: _____ Cama: _____ Ambulante: <input type="checkbox"/>
UNIDAD DE IMAGEN CARDIACA. CARDIO-RESONANCIA MAGNÉTICA Consentimiento informado	

D/Dña _____, como paciente (o representante del paciente D/Dña _____), manifiesto que he sido informado por el Dr. _____ de los siguientes aspectos.

A. PROCEDIMIENTO

La Cardio-Resonancia Magnética (CRM) es una prueba de imagen no invasiva que permite obtener información de gran utilidad clínica sobre el corazón y los grandes vasos. El equipo utilizado, en su aspecto externo similar al TAC, obtiene imágenes del corazón utilizando un potente imán y ondas de radiofrecuencia. La resonancia magnética no emplea rayos X ni otro tipo de radiación ionizante.

Para poder obtener la información que necesita su cardiólogo, el tiempo de realización de esta exploración suele ser prolongado (más de una hora). El enfermo permanecerá tumbado en una camilla respirando tranquilamente, lo más quieto posible (cualquier movimiento que realice podría alargar la duración). En todo momento el paciente está supervisado y podrá comunicarse con el personal facultativo.

En ocasiones se necesita administrar contraste intravenoso (no yodado) a través de una vena del brazo. Deberá acudir a la prueba en ayunas. Si es diabético puede tomar una comida ligera (por ejemplo un vaso de zumo) unas 2 horas antes.

Antes de realizar la exploración debe tener en cuenta una serie de consideraciones:

- No debe entrar en la sala con relojes, gafas, lentillas, audífonos, prótesis dentales, objetos metálicos (horquillas, imperdibles, pendientes, medallas, anillos, cinturón, etc...)
- Las tarjetas de banda magnética (de crédito, abono transporte, cartilla de ahorro, etc.) pueden ser borradas.
- No debe usar maquillaje, sombra de ojos, rímel, laca, aerosoles analgésicos, etc. ya que pueden afectar a la calidad de la imagen y pueden producir irritación local.
- Algunos objetos y circunstancias pueden contraindicar la prueba. Por ejemplo, no se puede hacer en la mayoría de portadores de marcapasos cardíacos o de grapas quirúrgicas para aneurismas cerebrales.
- Antes de hacer la prueba es importante indicar si:
 - Está embarazada o cree poder estarlo (actualmente el riesgo de la CRM durante el embarazo no ha sido demostrado, no habiéndose descrito efectos adversos sobre el embrión / feto en mujeres embarazadas).
 - Tiene sobrepeso (más de 120 kg), fiebre, anemia hemolítica o ataques epilépticos.
 - Ha trabajado expuesto a fragmentos metálicos (tornos, fundición, etc.)

B. RIESGOS

La resonancia magnética es una técnica diagnóstica con bajo riesgo de complicaciones.

Lo más habitual es que solo se produzcan molestias debidas a la incomodidad que supone permanecer durante la prueba sin moverse y oyendo un ruido continuo que puede ser molesto.

También puede ser incómoda la sensación de permanecer en el interior de un tubo, sobre todo cuando se tiene problemas de claustrofobia (miedo a espacios cerrados).

Los problemas de mayor trascendencia son los derivados de estar expuesto a un campo magnético; estando contraindicada en pacientes con implantes metálicos no compatibles debido al riesgo de desplazamiento o calentamiento. En este sentido, el paciente deberá informar al personal facultativo sobre la presencia de: implantes metálicos, clavos, grapas quirúrgicas, prótesis, marcapasos, DAI, válvulas, clips cerebrales, neuroestimuladores, bombas de insulina, dispositivos intrauterinos (DIU), dentadura postiza,

audifonos, tatuajes (pueden contener componentes metálicos), cuerpos extraños, prótesis internas que pueda tener algún componente metálico, mecánico o electrónico en su composición, etc.

Con el uso de contrastes derivados del gadolinio se han descrito náuseas, vómitos, cefaleas y reacciones alérgicas, todos ellos muy infrecuentes. Además, de forma excepcional y en pacientes con insuficiencia renal, el uso de estos contrastes se ha relacionado con la fibrosis sistémica nefrogénica, una rara pero grave enfermedad recientemente descrita.

Además durante la exploración se puede producir ligero aumento de temperatura corporal y, en un porcentaje de enfermos, estimulación neuromuscular (es decir, pequeños calambres).

Otros riesgos o complicaciones que podrían aparecer dada su situación clínica y sus circunstancias personales (estado de salud previo, edad, etc.):

Si antes de firmar este consentimiento desea más información no dude en solicitarla. Si además desea conocer otras posibles alternativas diferentes no tenga reparo en preguntar.

C. DECLARACIONES Y FIRMAS

DECLARO que el médico abajo firmante me ha explicado de forma satisfactoria qué es, cómo se hace y para qué sirve la Resonancia Magnética Cardíaca. También me ha explicado sus riesgos y complicaciones, habiéndome informado de todas mis circunstancias personales que podrían afectar al procedimiento. He comprendido toda la información perfectamente y doy mi **CONSENTIMIENTO** a que se realice esta prueba por los profesionales que sean necesarios. **PUEDO REVOCAR ESTE CONSENTIMIENTO CUANDO LO DESEE.**

Firma del paciente: (familiar o representante en caso de incapacidad) Firma del médico:

Fdo: _____
Fecha: _____

Fdo: _____
Fecha: _____

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Con fecha _____ revoco el consentimiento prestado para la realización del procedimiento arriba señalado.

Firma del paciente: _____ Firma del médico: _____

Nombre del representante legal en caso de incapacidad de la paciente, con indicación del carácter con el que interviene (esposo, padre, madre, tutor, etc): _____

Firma del representante legal
D.N.I.

