

Ultrasonido y Microburbujas en la Recanalización de Arterias Coronarias en el Infarto Agudo de Miocardio

Bruno Garcia Tavares^{1,2}, Jeane Mike Tsutsui^{1,2}, Miguel Osman Aguiar^{1,2}, Diego Ribeiro Garcia^{1,2}, Múcio Tavares Oliveira¹, Alexandre Soeiro¹, Pedro A Lemos-Neto¹, Roberto Kalil-Filho¹, Thomas Richard Porter³, Wilson Mathias-Jr^{1,2}

Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo¹, São Paulo, SP; Grupo Fleury² - Brasil; Universidade de Nebraska Medical Center³, Omaha - EUA

Resumen

Fundamento: Microburbujas intravenosas (MB) y ultrasonido (US) han sido utilizados para recanalizar vasos epicárdicos en modelos animales de infarto agudo de miocardio con supradesnivel del segmento ST (IAM-SST). Ningún estudio previo demostrando el valor de esa técnica fue realizado en humanos.

Objetivo: Estudio piloto realizado con el objetivo de evaluar la eficacia de la utilización de MB y US (sonotrombólisis) sobre las tasas iniciales de recanalización de arterias coronarias en pacientes con IAM-SST.

Método: Estudiamos 24 pacientes (18 hombres, media etaria de 58 ± 9 años) que entraron al servicio de emergencia con IAM-SST. Pacientes fueron randomizados en uno de los tres grupos: MB + US específicamente desarrollado para este protocolo, con duración pulso 4 - 20 useg e índice mecánico (IM) > 1.0 ($n = 7$), MB+US con impulsos repetitivos de alto IM (1.0), con duración de pulso < 2 useg ($n = 8$), o grupo control ($n = 9$) que recibió MB+US apenas para analizar la perfusión dentro del área de riesgo. Las MB utilizadas en el estudio consistían en solución de Definity 3%. Todos los pacientes fueron sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP).

Resultados: Las medias de los tiempos porta-balón fueron 76 ± 35 minutos en el grupo MB + US 4-20 useg, 70 ± 20 minutos en el grupo MB + US impulsos repetitivos y 81 ± 13 minutos en el grupo control ($p = NS$). Recanalización angiográfica antes de la angioplastia fue observada en 75% de los pacientes tratados con MB+US impulsos repetitivos, en 43% en el grupo tratado con MB + US 4-20 useg y en 11% del grupo control ($p = < 0,05$).

Conclusión: Utilización de MB y US con impulsos repetitivos puede ser un método para recanalización precoz de arterias epicárdicas en pacientes con IAM-SST. (Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2016;29(3):92-98)

Palabras clave: Infarto de miocardio; Ultrasonografía; Microburbujas; Terapia Trombolítica.

Introducción

Microburbujas de gas son pequeñas microesferas cargadas con un gas que presentan propiedades acústicas específicas que las vuelven muy útiles como agentes de contraste ultrasonográfico para diagnóstico por imagen. La ecocardiografía contrastada diagnóstica, basada en la utilización de ultrasonido y microburbujas, viene siendo utilizada para mejora de bordes endocárdicos y análisis de perfusión miocárdica.^{1,2} La aplicación de pulsos con alto índice mecánico (IM) por medio de transductores diagnósticos puede resultar en cavitación de microburbujas y permitir el análisis del relleno del contraste del miocardio, facilitando la evaluación de la perfusión miocárdica.³⁻⁶ Adicionalmente, la destrucción de microburbujas mediada por ultrasonido puede tener aplicaciones terapéuticas, como liberación de

drogas en lugares específicos o para acelerar la disolución de trombos, también llamada de sonotrombólisis.

Las terapias actuales de recanalización en paciente con infarto agudo de miocardio con supradesnivel del segmento ST (IAM-SST) incluyen trombólisis farmacológica e intervención coronaria percutánea (ICP), ambas con mejora comprobada de pronóstico en pacientes con IAM-SST.^{7,8} Entre tanto, cada una de esas terapias presenta limitaciones significativas en la práctica clínica. La demora en el tiempo entre la entrada y la dilatación arterial aún existe hasta en países desarrollados, durante la cual puede ocurrir necrosis miocárdica. Ese problema es aún mayor en países en desarrollo, donde el acceso a la ICP primaria o mismo a la terapia lítica es comprometido. En ese contexto, la aplicación de ultrasonido y microburbujas en pacientes con IAM-SST puede ser un tratamiento bastante promisorio. En estudios preclínicos realizados con cerdos se observó que durante una infusión intravenosa continua de microburbujas conteniendo perfluorocarbonos la energía ultrasónica emitida por un transductor de ultrasonido diagnóstico fue capaz de restaurar el flujo de la microcirculación y mejorar las tasas de recanalización en modelos experimentales de oclusiones trombóticas agudas de arterias coronarias.^{9,10}

Correspondencia: Jeane Mike Tsutsui •

Instituto do Coração (InCor)- HCFMUSP

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: jeane.tsutsui@incor.usp.br

Artículo recibido el 24/4/2016; revisado el 5/5/2016; aceptado el 9/6/2016.

DOI: 10.5935/2318-8219.20160024

El objetivo de este estudio piloto fue evaluar la eficacia de microburbujas y ultrasonido sobre las tasas iniciales de recanalización de la arteria coronaria en pacientes con IAM-SST.

Método

Población de estudio

Pacientes que llegaron al departamento de emergencia con dolor torácico y evidencia de IAM-SST al electrocardiograma de 12 derivaciones (ECG) fueron invitados a participar del estudio. Los criterios de inclusión fueron: edad ≥ 18 años; elegibilidad para angioplastia coronaria percutánea de emergencia; imagen ecocardiográfica apical y/o paraesternal adecuada y ninguna contraindicación conocida o sospechada para el agente de contraste ultrasonográfico usado en el estudio. Los criterios de exclusión fueron: shock cardiogénico; expectativa de vida inferior a dos meses o pacientes en estado terminal; historia de infarto de miocardio previo o cardiopatía grave definida como insuficiencia cardíaca con fracción de eyección $< 40\%$ en evaluación previa; valvulopatía con importante repercusión hemodinámica; diátesis hemorrágica conocida o contraindicación a los inhibidores de la glicoproteína 2b/3a, anticoagulantes o aspirina; conocido *shunt* derecha/izquierda o hipertensión pulmonar grave; mujeres en edad fértil. El proyecto fue aprobado por la Comisión de Ética en Pesquisa Institucional (CAPPesq 342.799) y todos los pacientes o sus familiares firmaron el término de consentimiento libre y aclarado.

Protocolo de estudio

Los pacientes fueron randomizados en tres grupos (Figura 1):

- Grupo microburbujas más IM alto 4-20 useg: pacientes recibieron ultrasonido específicamente desarrollado para este protocolo con transductor de la Philips de 1,7 MHz-S5/1, imagen con índice mecánico (IM) > 1.0 y duración pulso 4 - 20 useg, aplicado dentro del área de riesgo durante infusión continua de microburbujas (Definity® 3%, Lantheus Medical Imaging);

- Grupo microburbujas más IM alto múltiples impulsos: pacientes recibieron ultrasonido diagnóstico con impulsos repetidos, con 15 cuadros cada uno, de alto IM (> 1.0) y corta duración (2 useg), aplicado dentro y fuera del área de riesgo durante infusión continua de microburbujas (Definity® 3%);

Los exámenes ecocardiográficos fueron realizados con equipo IE 33 – Philips Medical Systems. En ambos grupos la imagen de perfusión en tiempo real con IM bajo fue utilizada para evaluar microburbujas en la microvasculatura. Todos los pacientes recibieron terapia antes e inmediatamente después de ICP por un período total de 50 a 60 minutos. La sonotrombólisis era hecha mientras el paciente aguardaba para ser llevado a la sala de hemodinámica, sin atraso en el tiempo porta-balón debido al protocolo de estudio.

- Grupo control: recibieron microburbujas (Definity 3%) e imagen de perfusión en tiempo real con IM bajo apenas para analizar la perfusión dentro del área de riesgo en intervalos

determinados. Todos los pacientes del grupo control también fueron sometidos al CP.

Las imágenes ecocardiográficas de perfusión miocárdica fueron adquiridas en los planos apical cuatro y dos cámaras y apical longitudinal, con software específico de imagen con perfusión miocárdica en tiempo real. Las imágenes fueron ajustadas para minimizar los artefactos como resultado de la movilidad cardíaca e incluyeron: IM bajo (usualmente 0,2), frecuencia de repetición de pulsos alrededor de 25 Hz y densidad de línea máxima seleccionados para obtener nítida opacificación miocárdica. Una secuencia de pulsos ultrasónicos con utilización de IM mayor que 1,0 (impulso) fue manualmente disparada en el pico de intensidad del contraste para destruir microburbujas dentro del miocardio. A continuación fueron capturadas las imágenes con bajo IM por al menos 15 ciclos cardíacos consecutivos para permitir el posterior rellenado miocárdico.

Análisis ecocardiográfico y angiográfico

La fracción de eyección y volúmenes diastólico final y sistólico final del ventrículo izquierdo fue calculada usando la regla de Simpson. El índice de escore de motilidad segmentaria fue calculado por la sumatoria de los escores de motilidad dado a cada uno de los segmentos del ventrículo izquierdo (1 = normal, 2 = hipocinesia, 3 = acinesia y 4 = discinesia) dividido por el número de segmentos evaluados. El índice de perfusión miocárdica fue calculado como la sumatoria de los escores de perfusión miocárdica dado a cada uno de los segmentos del ventrículo izquierdo (1 = perfusión normal, 2 = hipoperfusión y 3 = ausencia de perfusión) dividido por el número de segmentos evaluados.

La angiografía coronaria fue realizada siguiendo protocolo convencional y la patencia arterial fue determinada por el análisis del flujo en el vaso relacionado al infarto, antes de la angioplastia. Fueron definidos como arteria ocluida los casos con TIMI 0 o 1 y como arteria abierta los casos con TIMI 2 o 3.

Los análisis angiográficos y ecocardiográficos fueron realizados por cardiólogo intervencionista y ecocardiografista experimentados y que no tenían conocimiento de la randomización del estudio.

Análisis estadístico

Los datos son descritos como media $\pm$ desviación estándar para las variables con distribución normal y como porcentual para las variables cualitativas. Las comparaciones entre el tiempo porta-balón, duración del dolor precordial y las tasas de recanalización obtenidas inmediatamente antes de la angioplastia, entre los tres grupos de estudio, fueron realizadas utilizando el método ANOVA. Un valor $p < 0,05$ fue considerado significativo.

Resultados

En el período de 1 año, un total de 24 pacientes (media etaria de 58 ± 9 años) que ingresaron al Servicio de Emergencia con IAM-SST fue evaluado. De esos, 75% eran del sexo masculino, 62% eran tabaquistas, 50% tenían antecedentes

Artículo Original

de dislipidemia, 50% eran hipertensos y 38% eran diabéticos. Los pacientes fueron randomizados para los siguientes grupos: 7 pacientes en el grupo IM alto 4-20 μ seg, 8 pacientes en el grupo IM alto con múltiples impulsos y 9 pacientes en el grupo control. No hubo diferencia en el tiempo de duración del dolor precordial de los tres grupos, así como ningún atraso en el tiempo porta-balón fue observado en los tres grupos (Tabla1).

Los datos de evaluación ecocardiográficos de pacientes estudiados están descritos en la Tabla 2.

La tasa de recanalización angiográfica en el inicio de la angiografía (antes de la realización de ICP) fue de 6 en 8 pacientes (75%) en el grupo que recibió microburbujas y ultrasonido con IM alto y múltiples impulsos, de 3 en 7 pacientes (43%) en el grupo que recibió microburbujas y ultrasonido con IM alto y duración de pulso de 4-20 μ seg,

Tabla 1 – Duración de dolor torácico y tiempo porta-balón en los tres grupos

	Tiempo porta-balón (minutos)	Duración dolor precordial (horas)
IM alto 4-20 μ seg (n=7)	76 $\pm$ 35	3:28
IM alto múltiples impulsos (n=8)	70 $\pm$ 20	3:30
Control (n=9)	81 $\pm$ 13	3:25
p	ns	ns

Tabla 2 – Características ecocardiográficas de la función ventricular izquierda

Grupo	FEVI (%)	VDFVI (mL)	VSFVI (mL)	IEMS	IPM	Número de segmentos con defecto perfusión
Control	49	93	47,5	2	2	9
Control	48	125	65	2,23	2,29	15
Control	34	180	118	2,7	2,56	16
Control	42	71	41	2,05	2	11
Control	25	142	107	2,35	2,29	14
Control	49	65	33	1,64	1,41	7
Control	32	144	108	2,47	2,29	15
Control	39	80	49	2,11	2	12
Control	41	83	49	1,94	1,93	9
IM alto 4-20 μ seg	36	135	87	2,17	2,05	11
IM alto 4-20 μ seg	47	74	39,5	2,05	1,88	9
IM alto 4-20 μ seg	55	84	38	1,76	1,12	2
IM alto 4-20 μ seg	57	80	34,5	1,7	1,41	6
IM alto 4-20 μ seg	54	87	40	1,41	1,41	7
IM alto 4-20 μ seg	46	48	26	2,05	1,82	9
IM alto 4-20 μ seg	64	106	38	1,17	1,23	4
IM alto múltiples impulsos	41	113	67	1,76	2,17	12
IM alto múltiples impulsos	41	92	54	2,05	1,86	7
IM alto múltiples impulsos	35	156	141	2,35	2,23	14
IM alto múltiples impulsos	35	103	67	2,05	2,16	12
IM alto múltiples impulsos	43	120	68	2,41	2,37	13
IM alto múltiples impulsos	57	90	39	1,23	1,47	5
IM alto múltiples impulsos	63	46	17	1,23	1,17	3
IM alto múltiples impulsos	62	60	23	1,17	1,17	3

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; VDFVI: volumen diastólico final del ventrículo izquierdo; VSFVI: volumen sistólico final del ventrículo izquierdo; IEMS: índice de escore de motilidad segmentaria; IPM: índice de perfusión miocárdica.

y de 1 en 9 pacientes (11%) en el grupo control ($p < 0,05$), como es ilustrado en la Figura 2.

Describimos ejemplo de paciente de 57 años, sexo masculino, con antecedentes de tabaquismo (40 cigarrillos/día) y dislipidemia; ingresó al departamento de emergencia con cuadro de dolor precordial de intensidad 9 (0-10), irradiada para brazo izquierdo, con duración de 1h30min. El ECG de entrada demostraba supradesnivel de segmento ST en pared lateral (Figura 3A). El paciente firmó el término de consentimiento libre y aclarado, realizó ecocardiograma con perfusión que demostró acinesia en pared inferior y septal asociado a defecto de perfusión miocárdica (Figura 4A). El paciente fue sometido a tratamiento con Definity® por vía endovenosa periférica y a ultrasonido con IM alto con múltiples impulsos por un período de 15 minutos, mientras aguardaba la ICP. En la sala de hemodinámica, antes de la realización de la angiografía coronaria, el paciente presentó mejora del dolor precordial y discreta reducción del supradesnivel del segmento ST al ECG (Figura 3B). La angiografía mostró arteria coronaria derecha con lesión suboclusiva con trombo, recanalizada (flujo TIMI 3, Figura 5A). El paciente fue sometido a implante de *stent* intracoronario (Figura 5B). Después de angioplastia, el paciente permaneció en tratamiento con sonotrombólisis hasta completar el tratamiento. En el ecocardiograma post-

tratamiento observamos mejora de la perfusión miocárdica en el área infartada y manutención de la alteración de contractilidad segmentaria (Figura 4B), con disminución discreta de la función global del ventrículo izquierdo (fracción de eyección 55%).

Discusión

Actualmente, el principal blanco terapéutico en el IAM-SST ha sido la recanalización epicárdica. A pesar de que la ICP es la primera opción de elección para el tratamiento de los pacientes con IAM-SST, en el Brasil, apenas un pequeño número de pacientes tiene acceso a esa modalidad terapéutica. Aun así, en los pacientes en que la recanalización epicárdica es exitosa por medio de ICP de urgencia, la microvasculatura distal al vaso ocluido permanece cerrada, resultando en significativa necrosis miocárdica en hasta 65% de los pacientes.^{11,12}

El ultrasonido transtorácico con alta energía ha sido estudiado como un tratamiento adyuvante de los fibrinolíticos en el tratamiento de trombos arteriales, así como un método aislado en el tratamiento de trombos vasculares.¹³⁻¹⁷ Un mecanismo propuesto sobre como el ultrasonido disuelve el trombo es induciendo cavitación.^{18,19} La cavitación es la generación ultrasónica de los cuerpos de gases que se expanden y retraen.

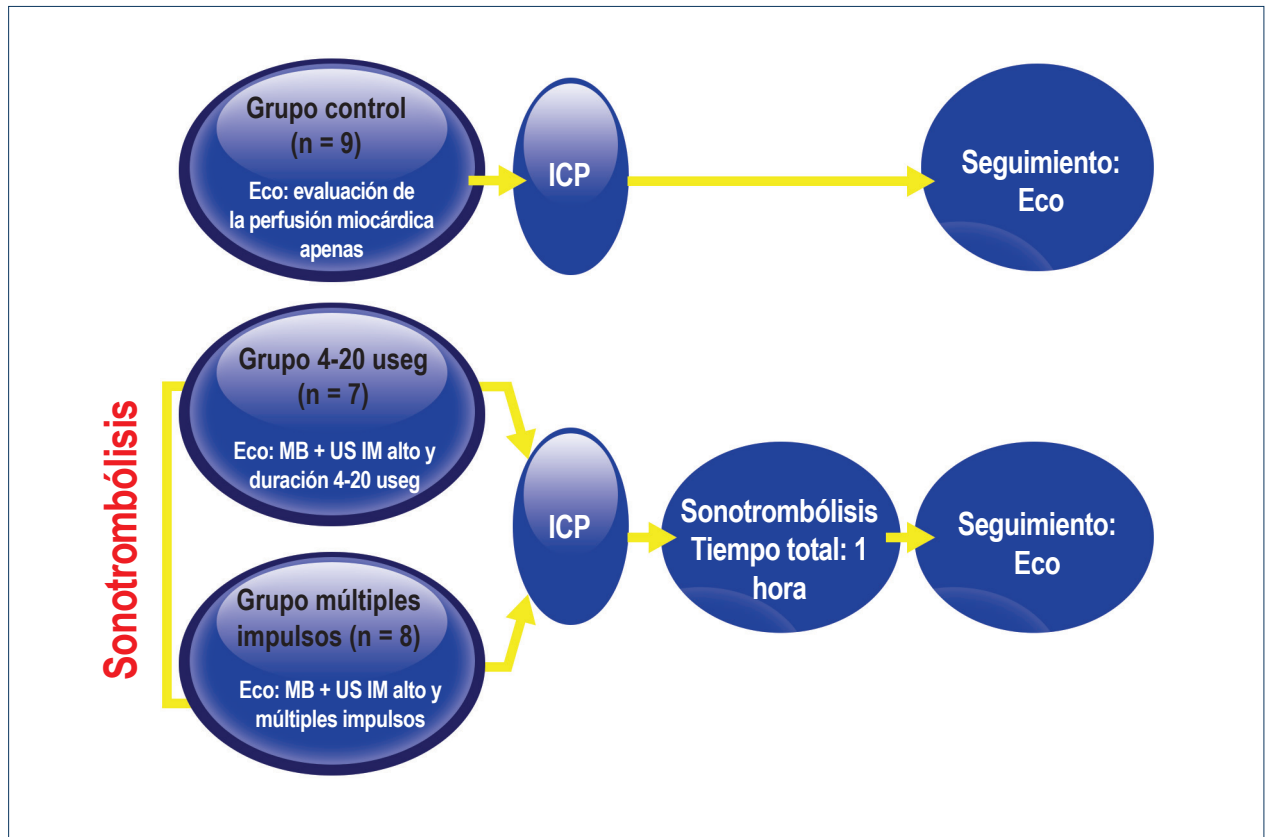


Figura 1 – Flujograma demostrando la randomización de los tres grupos. MB: microburbujas; US = ultrasonido; IM: índice mecánico; ICP: intervención coronaria percutánea.

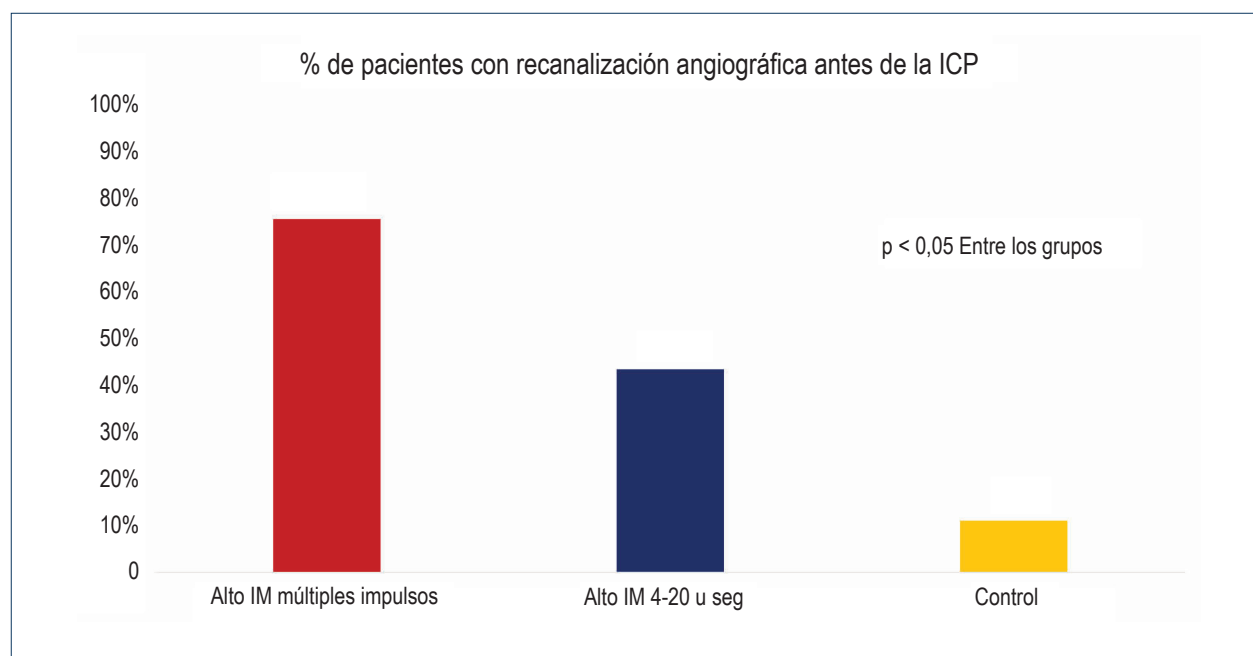


Figura 2 – Tasa de recanalización angiográfica observada antes en la angiografía inicial, antes de la intervención coronaria percutánea (ICP) en los tres grupos del estudio.

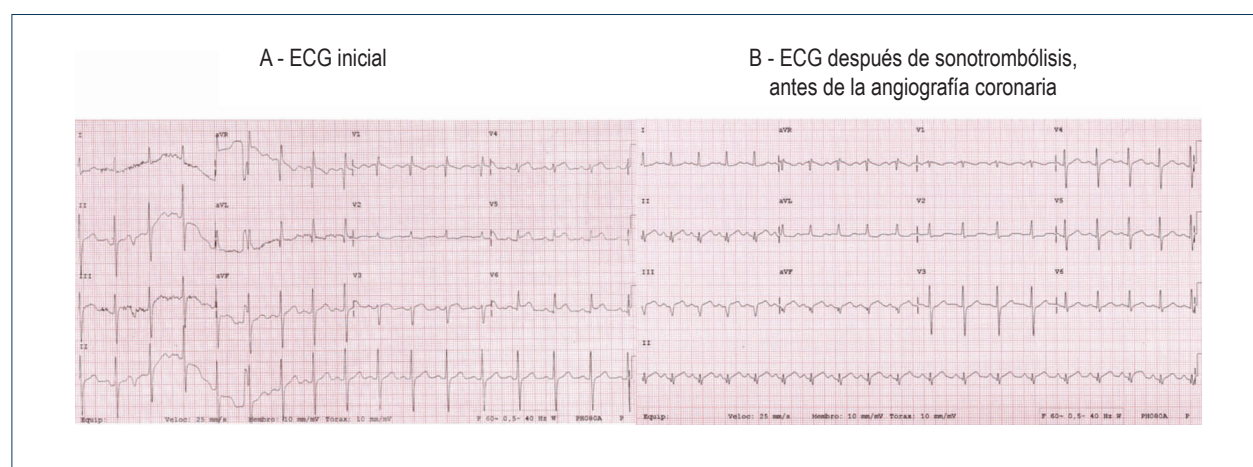


Figura 3 – Trazados del electrocardiograma de 12 derivaciones (ECG) en la entrada del servicio de emergencia (A) demostrando supradesnivel de segmento ST en pared lateral y después de 15 minutos de sonotrombólisis, antes de la angiografía coronaria, con discreta reducción del supradesnivel del segmento ST (B).

Eso lleva a fuerzas de cizallamiento, que perturban el medio y tienen el potencial de romper trombos.

Aplicación futura

La demostración de que el uso de microburbujas, originalmente empleadas para fines de diagnóstico por ultrasonido, también tiene efecto en la restauración del flujo de la coronaria epicárdica y de la microcirculación afectadas en el IAM-SST tendrá un impacto drástico sobre la forma como son manejados los pacientes en la fase inicial del tratamiento. En razón de la amplia disponibilidad y

seguridad del ultrasonido y de las microburbujas, la terapia para restauración del flujo sanguíneo podría ser iniciada en unidades de atención primarias y en ambulancias por técnicos calificados, enseguida que fuese establecido el diagnóstico de IAM-SST. Eso implicaría la disminución de pérdidas significativas de la musculatura cardíaca que ocurren durante la espera para la realización de la angioplastia primaria de emergencia de forma segura, además de la reducción de complicaciones futuras para el paciente como desarrollo de insuficiencia cardíaca y arritmias complejas.

A - Ecocardiografía con perfusión miocárdica antes de la sonotrombólisis

B - Ecocardiografía con perfusión miocárdica después de la sonotrombólisis

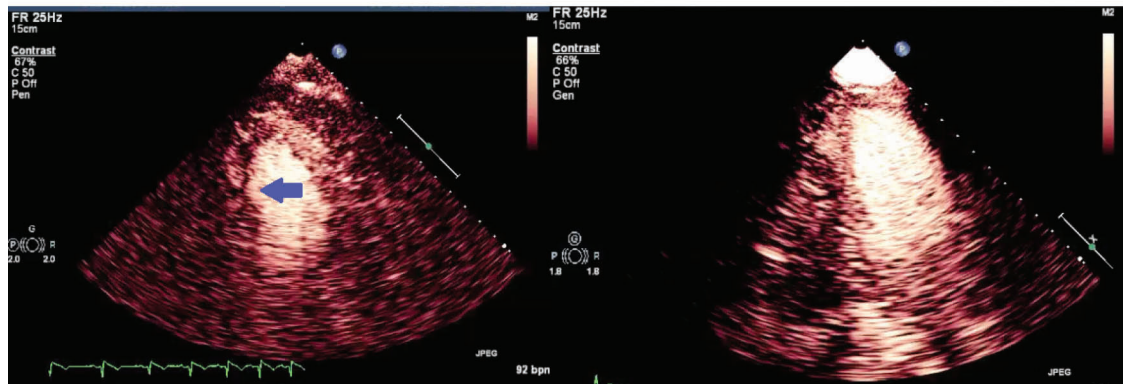


Figura 4 – Imágenes ecocardiográficas de perfusión en tiempo real en plano apical 2 cámaras demostrando acinesia de la pared inferior asociado a defecto de perfusión (A, flecha). Después de 15 minutos de sonotrombólisis, antes de la realización de la angiografía coronaria, la evaluación ecocardiográfica demostró permanencia de la acinesia inferior, pero mejora del defecto de perfusión miocárdica en esta pared (B).

A - Angiografía coronaria mostrando lesión en la CD

B - Angiografía coronaria después de implante de stent en la CD

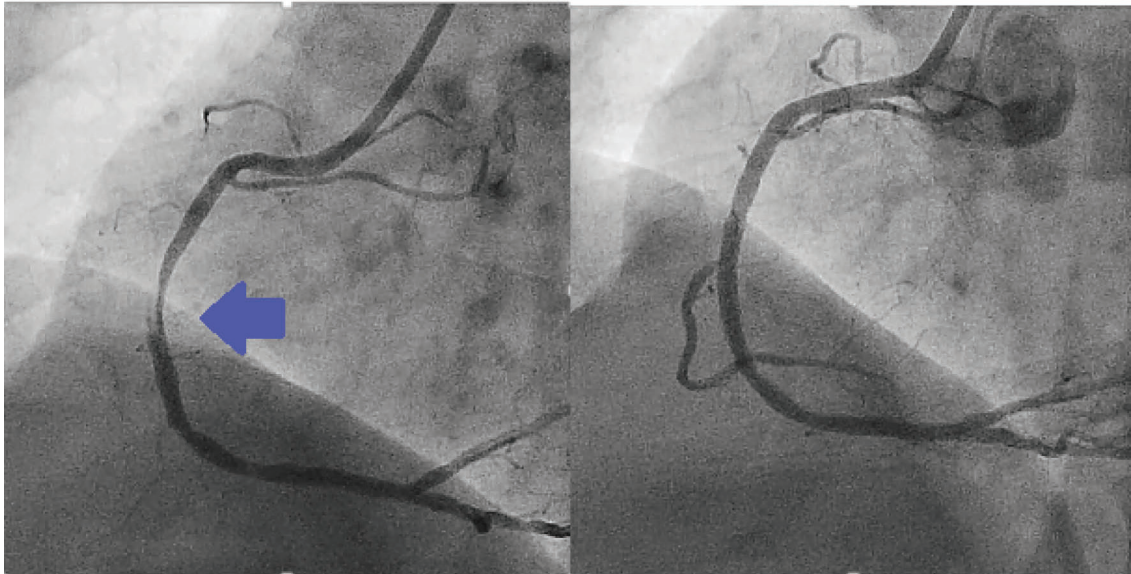


Figura 5 – Imágenes de angiografía coronaria después de 15 minutos de sonotrombólisis mostrando suboclusión con trombo en tercio medio de la arteria coronaria derecha (A, flecha), con presencia de flujo de llenado TIMI 3. Paciente fue sometido a implante de stent intracoronario (B).

Limitaciones

Se trata de estudio piloto y resultados en mayor número de pacientes, así como análisis de demás parámetros de perfusión miocárdica para definición de impacto en la microvasculatura aún serán necesarios.

Conclusión

En este estudio piloto demostramos que la utilización de microburbujas y ultrasonido en pacientes con IAM-SST es exequible en servicio de emergencia. Las fuerzas de radiación acústica generadas por los impulsos repetidos de

Artículo Original

US diagnóstico de alto IM aplicados en el miocardio pueden ser un método para recanalización precoz de arterias epicárdicas en pacientes con IAM-SST.

Contribución de los autores

Concepción y diseño de la investigación: Tsutsui JM, Kalil-Filho R, Porter TR, Mathias-Jr W; Obtención de datos: Tavares BG, Aguiar MO, Garcia DR, Soeiro A; Análisis e interpretación de los datos: Tavares BG, Aguiar MO, Garcia DR, Lemos-Neto PA; Análisis estadístico: Tsutsui JM; Obtención de financiamiento: Porter TR, Mathias-Jr W; Redacción del manuscrito: Tavares BG, Soeiro A, Lemos-Neto PA; Revisión crítica del manuscrito respecto al contenido intelectual importante: Tsutsui JM, Kalil-Filho R, Porter TR, Mathias-Jr W; Control clínico de los pacientes con infarto agudo de miocardio: Oliveira MT.

Referencias

1. Mulvagh S, Rakowski H, Vannan MA, Abdelmoneim SS, Becher H, Bierig M, et al. American Society of Echocardiography Consensus Statement on the Clinical Applications of Ultrasonic Contrast Agents in Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(11):1179-201.
2. Porter TR, Abdelmoneim S, Belcik JT, McCulloch ML, Mulvagh SL, Olson JJ, et al. Guidelines for the cardiac sonographer in the performance of contrast echocardiography: a focused update from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(8):797-810.
3. Shimoni S, Zhoghbi WA, Xie F, Kricsfeld D, Iskander S, Gobar L, et al. Real-time assessment of myocardial perfusion and wall motion during bicycle and treadmill exercise echocardiography: comparison with single photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(3):741-7.
4. Porter TR, Xie F. Myocardial perfusion imaging with contrast ultrasound. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(2):176-87.
5. Wei K, Jayaweera AR, Firoozan S, Linka A, Skyba DM, Kaul S. Quantification of myocardial blood flow with ultrasound-induced destruction of microbubbles administered as a constant venous infusion. *Circulation*. 1998;97(5):473-83.
6. Vogel R, Indermuhle A, Reinhardt J, Meier P, Siegrist PT, Namdar M, et al. The quantification of absolute myocardial perfusion in humans by contrast echocardiography: algorithm and validation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(5):754-62.
7. Pollack CV Jr, Braunwald E. 2007 Update to the ACC/AHA. Guidelines for the management of patients with unstable angina and non ST-segment elevation myocardial infarction: implications for Emergency Department Practice. *Ann Emerg Med*. 2008;51(5):591-606.
8. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 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(4):529-55.
9. Xie F, Lof JMS, Matsunaga T, Zutshi R, Porter TR. Diagnostic ultrasound combined with glycoprotein 2b/3a targeted microbubbles improve microvascular recovery following acute coronary thrombotic occlusions. *Circulation*. 2009;119(10):1378-85.
10. Xie F, Slikkerveer J, Gao S, Lof J, Kamp O, Unger E, et al. Coronary and microvascular thrombolysis with guided diagnostic ultrasound and microbubbles in acute ST segment elevation myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(12):1400-8.
11. Nicoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(4):281-92.
12. McLaughlin MG, Stone GW, Aymong E, Gardner G, Mehran R, Lansky AJ, et al. Prognostic utility of comparative methods for the assessment of ST-segment resolution after primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(6):1215-23.
13. Tachibana K, Tachibana S. Albumin microbubble echo-contrast material as an enhancer for ultrasound accelerated thrombolysis. *Circulation*. 1995;92(5):1148-50.
14. Porter TR, Leveen RF, Fox R, Kricsfeld A, Xie F. Thrombolytic enhancement with perfluorocarbon-exposed sonicated dextrose albumin microbubbles. *Am. Heart J*. 1996;132(5):964-8.
15. Suchkova VN, Baggs RB, Francis CW. Effect of 40 KHz ultrasound on acute thrombotic ischemia in a rabbit femoral artery thrombosis model: enhancement of thrombolysis and improvement in capillary muscle perfusion. *Circulation*. 2000;101(19):2296-301.
16. Dhond MR, Nguyen TT, Dolan C, Pulido G, Bommer WJ. Ultrasound-enhanced thrombolysis at 20 KHz with air-filled and perfluorocarbon-filled contrast biospheres. *J Am Soc Echocardiogr*. 2000;13(11):1025-9.
17. Xie F, Tsutsui JM, Lof J, Unger EC, Johanning J, Culp WC, et al. Effectiveness of lipid microbubbles and ultrasound in de clotting thrombosis. *Ultrasound Med Biol*. 2005;31(7):979-85.
18. Everbach EC, Francis CW. Cavitation mechanisms in ultrasound-accelerated thrombolysis at 1 MHz. *Ultrasound Med Biol*. 2000;26(7):1153-60.
19. Prokop AF, Soltani A, Roy RA. Cavitation mechanisms in ultrasound-accelerated fibrinolysis. *Ultrasound Med Biol*. 2007;33(6):924-33.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiamiento

El presente estudio fue financiado por Fapesp – Fundación de apoyo a la pesquisa del estado de São Paulo (proyecto 2010/52114-1)

Vinculación Académica

Este artículo es parte de tesis de doctorado (maestría, doctorado, libre docencia) de Bruno Garcia Tavares en el Instituto do Coração – Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo.