



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS**

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA**

**“IGNACIO CHÁVEZ”**

***VALOR PRONÓSTICO A LARGO PLAZO DE LA OBSTRUCCIÓN MICROVASCULAR DETECTADA  
POR RESONANCIA MAGNÉTICA EN PACIENTES CON UN PRIMER INFARTO AGUDO DE  
MIOCARDIO TRATADO CON ANGIOPLASTIA PRIMARIA***

**TESIS**

**PARA OPTAR EL GRADO DE:**

**MAESTRO EN CIENCIAS**

**PRESENTA**

**DR. NELSON ULISES BONILLA VELÁSQUEZ**

**TUTORA: DRA. GABRIELA MELÉNDEZ  
MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE RESONANCIA MAGNÉTICA DEL  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA  
“IGNACIO CHÁVEZ”**

**MEXICO, D.F., MARZO 2013**

## INDICE

Introducción.....	3
Justificación.....	9
Pregunta de investigación.....	9
Hipótesis.....	9
Objetivos.....	10
Metodología.....	11
Definiciones operacionales.....	14
Análisis Estadístico.....	18
Calculo de muestra.....	19
Resultados .....	20
Discusión.....	34
Conclusiones.....	38
Bibliografía.....	39

## 1. INTRODUCCIÓN

El infarto agudo del miocardio (IAM) con elevación del segmento ST representa la situación más maligna de todos los síndromes coronarios agudo, el IAM es un síndrome caracterizado por la interrupción aguda del flujo coronario, este se debe a la combinación de la fractura de una placa aterosclerótica presente en el endotelio y a la formación de trombo que ocluye el vaso<sup>1</sup>. Hay otros factores reguladores y contrarreguladores como la fibrinólisis espontánea, la vasoconstricción, la presencia de circulación colateral; que también desempeñan un importante papel en el desarrollo de este síndrome. La extensión de la necrosis miocárdica que finalmente se producirá, dependerá tanto de los mecanismos endógenos como, sobre todo, del tratamiento instaurado<sup>2</sup>.

Una pronta restauración del flujo epicárdico, representa la terapia fundamental del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST). Se ha demostrado que la mejor terapia de reperfusión es la angioplastia con o sin stent, sin administración previa de terapia de fibrinolíticos<sup>3,4</sup>.

La superioridad de la angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria (ACTP) se ha observado principalmente en pacientes de alto riesgo, el estudio DANAMI -2<sup>5</sup> demostró el beneficio de la ACTP en pacientes de alto riesgo (Riesgo TIMI de 5 o más), con una reducción de la mortalidad de 25.3% ACTP vs 36.2% trombolisis;  $p=0.02$ . Actualmente en las guías de práctica clínica del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST, la ACTP es clase Ia<sup>6</sup>, en los centros que se cuenta con una sala de cateterismo cardiaco las 24 horas.

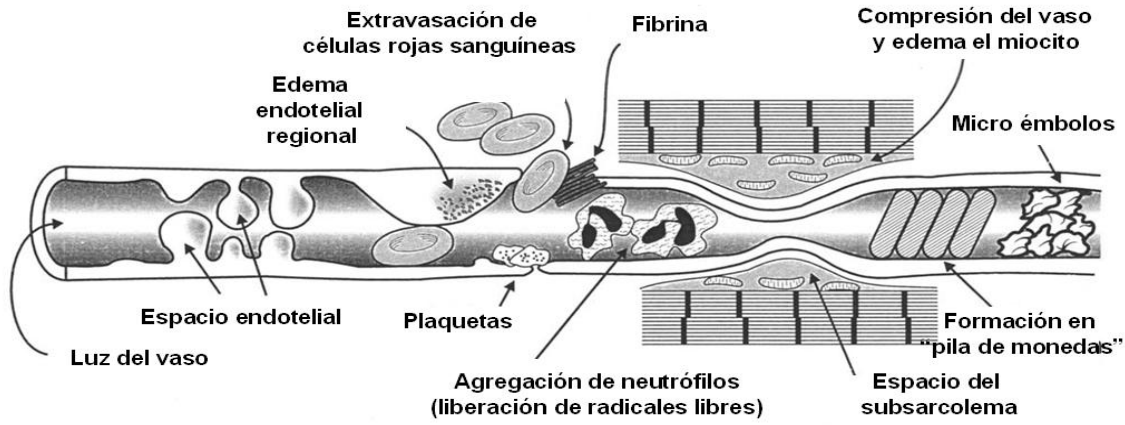
A pesar del restablecimiento satisfactorio del flujo sanguíneo en la arteria coronaria responsable del infarto (ARI), hay gran cantidad de datos experimentales y clínicos que confirman con bastante frecuencia una mala perfusión tisular<sup>7</sup>.

Kloner y colaboradores <sup>7</sup>, definen el “fenómeno de no reflujo” como una inadecuada perfusión del miocardio a través de la circulación coronaria sin evidencia de obstrucción mecánica del vaso, la oclusión temporal de la arteria es un prerrequisito que condiciona al “fenómeno de no reflujo”.

El término fenómeno de no reflujo fue utilizado por primera vez por Majno y colaboradores<sup>8</sup>, en el escenario de la isquemia cerebral en 1967. Este fenómeno fue descrito inicialmente por Krug y colaboradores<sup>10</sup> en modelo canino en 1966 y posteriormente Kloner y colaboradores<sup>9</sup> en 1974, el cual ocurrió después de la oclusión de una arteria coronaria epicárdica por 90 minutos. El deterioro del flujo en la microcirculación tras la reperfusión continúa siendo un problema de complejidad tanto espacial como temporal.

La tumefacción de los miocitos y las células endoteliales dañados, la infiltración y la activación de neutrófilos y plaquetas y el depósito de fibrina causan una obstrucción capilar y finalmente rotura, con el consiguiente depósito de residuos e incluso hemorragia. Estos mecanismos que conducen a la formación de la obstrucción microvascular (OM) como consecuencia de la isquemia prolongada seguida de una reperfusión tardía son rápidos. Se ha señalado que cada 30 min de retraso en la reperfusión se aumenta en un 20% el riesgo de obstrucción microvascular. El estudio del mecanismo que explica la OM se ve dificultado por el hecho de que el contexto experimental de la isquemia-reperfusión no tiene en cuenta algunos de los factores clínicos que contribuyen a producirla, como la microembolización distal de los restos ateroscleróticos o trombóticos que se observan con frecuencia tras la intervención

coronaria percutánea. Todos estos factores contribuyen a que, en la actualidad, la descripción de la fisiopatología que subyace a la OM sea todavía incompleta.<sup>10, 11</sup>



Reffellmann T, Kloner R A Heart 2002;87:164<sup>11</sup>

Fig. 1 Posibles mecanismos del "fenómeno de no reflujo" a partir de observaciones ultraestructurales y otras observaciones. Micro-embolia y agregación plaquetaria es la situación clínica más relevante, cuando se realiza una ACTP primaria con interrupción de la placa aterosclerótica o presencia de trombo. Todas las demás conclusiones se han descrito en modelos experimentales no ateroscleróticos de oclusión de la arteria coronaria y de reperfusión.

Además, la OM es frecuente. Su incidencia presenta grandes diferencias en la literatura médica, pero se la ha descrito en hasta un 70% de los pacientes que sufren un infarto agudo<sup>12</sup>.

Existen diversos métodos para el diagnóstico de obstrucción microvascular, <sup>13,14</sup> se describen en la tabla 2.

<b>METODO DAGNÓSTICO</b>	<b>OBSTRUCCION MICROVASCULAR</b>
Grado de flujo TIMI	Puntuación 0-1: flujo arterial coronario anterógrado ausente o débil a partir de la oclusión, con llenado incompleto del lecho coronario distal
Grado de opacificación (blush) miocárdica TMP	Puntuación 0-1: el contraste no entra o no sale de la microcirculación
Electrocardiograma	Falta de resolución de la elevación del segmento ST > 70% 1 h después de la reperfusión
Ecocardiografía miocárdica con contraste	Falta de opacificación intramiocárdica con el contraste tras la inyección de microburbujas
RMN de perfusión <b>Temprana</b>	Persistencia de zonas con hipocaptación de contraste tras el máximo de intensidad de señal en el miocardio normal en un plazo de 3 min tras la administración del contraste
RMN de perfusión <b>Tardía</b>	Regiones con hipocaptación de contraste rodeadas por un infarto con hipercaptación más de 10 min después de la administración del contraste

En la angiografía coronaria, el recuento de fotogramas TIMI corregido permite evaluar la perfusión tisular contando el número de fotogramas necesarios para que el contraste alcance los puntos de referencia coronarios distales en la arteria causal. Un recuento de fotogramas TIMI corregido alto a los 90 min de la administración de un fármaco trombolítico se asocia a una evolución cardiaca adversa, a pesar de que se alcance un flujo de grado TIMI 3 angiográfico<sup>15</sup>. Otros parámetros angiográficos como el grado de tinción (*blush*) miocárdica (TMP) semicuantitativo permiten estimar la reperfusión tisular permiten estimar la reperfusión tisular mediante el grado de densidad de contraste miocárdico en la angiografía final. Estos métodos angiográficos semicuantitativos han mostrado valor pronóstico para el paciente, pero se ven limitados por su carácter invasivo, que hace que la perfusión tisular sólo pueda evaluarse inmediatamente después de alcanzar la permeabilidad epicárdica, en un momento en el que se sabe que el flujo microvasculares hiperémico. Se ha observado que se triplica la perfusión miocárdica en las primeras horas tras la angioplastia coronaria percutánea primaria de la arteria relacionada con el infarto, con una estabilización entre las 48 h y unos pocos días y una reducción a los 6 meses de alrededor del 50%<sup>16</sup>.

Así pues, las técnicas angiográficas invasivas no permiten evaluar la perfusión tisular final ni realizar un seguimiento en la mayoría de los pacientes.

El momento adecuado para determinar la OM y la capacidad de valorar el estado de perfusión tisular final son importantes. En un estudio reciente se ha indicado que

solamente la OM que persiste más allá de 1 semana predice un remodelado ventricular izquierdo adverso<sup>17</sup>.

La capacidad para caracterizar los tejidos que brinda la resonancia magnética cardiaca (RMN) proporciona en la actualidad el mejor instrumento disponible para cuantificar la presencia y el grado de OM<sup>18</sup>.

<b><i>Estrategias aprobadas para el tratamiento del “fenómeno de no reflujo”</i></b>
<b><i>Angiografía con “fenómeno de no reflujo”</i></b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Nitrato intracoronario 1 mg para excluir el espasmo coronario.<sup>19</sup></li><li>2. Considerar utilizar catéter de uno o dos lúmenes para medición de las presiones, angiografía subselectiva angiográfica y dosis de fármaco.<sup>20</sup></li><li>3. Considerar tratamiento farmacológico: Abciximab 0.25 mg/Kg en bolo, seguido de 10ucg/min, infusión por 12 horas. /cuestionable su uso en puente de safena)<sup>21</sup></li><li>4. Verapamilo intracoronario selectivo (0.25-2.5 mg)<sup>22</sup></li><li>5. Papaverina intracoronaria (10-20 mg ), nicorandil (2mg), nitroprusiato (50-200 ucg), bolo de adenosina a alta velocidad (arriba de 50 ucg)<sup>23</sup></li> <li>6. Considerar uso del balón de contrapulsación intraórtica si existe inestabilidad hemodinámica.<sup>24</sup></li><li>7. Considerar medidas preventivas:<sup>25</sup></li><li>8. Lesiones que contengan trombo en enfermedad de puentes de safena<sup>25,26</sup></li><li>9. Protección distal con dispositivos</li><li>10. Previo arterectomía rotacional, considerar abciximab, considerar drogas adicionales, como verapamilo, adenosina, nitroprusiato.<sup>27</sup></li></ol> <p>•</p>
<b><i>Reperusión miocárdica previo a un infarto miocardio con ACTP primaria con stent en presencia de “fenómeno de no reflujo”</i></b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Considerar pasos 1 y 2</li><li>• Mejora el flujo temporalmente: Abciximab<sup>27</sup></li><li>• Verdadero “fenómeno de no reflujo”: verapamilo intracoronario, nicorandil intravenoso<sup>28,29,30</sup></li></ul>



## **2. JUSTIFICACION:**

No existe un estudio que haya evaluado el valor pronóstico a largo plazo de la presencia de obstrucción microvascular diagnosticada por resonancia magnética en pacientes con un primer infarto tratados con angioplastia como terapia de reperfusión.

## **3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el valor pronóstico a largo plazo (seguimiento mayor de 1 año) de la Obstrucción Microvascular determinada por Resonancia Magnética en pacientes con un primer infarto agudo de miocardio tratados con angioplastia ?.

## **4. HIPOTESIS**

### **HIPÓTESIS ALTERNA:**

La obstrucción microvascular determinada por resonancia magnética se asocia a un mayor riesgo de eventos cardiacos mayores a largo plazo en pacientes con un primer infarto agudo de miocardio tratados con ACTP

### **HIPÓTESIS NULA:**

La obstrucción microvascular determinada por Resonancia magnética no se asocia a un mayor riesgo de eventos cardiacos mayores a largo plazo en pacientes con un primer infarto agudo de miocardio tratados con ACTP.

## **5. OBJETIVOS:**

### **OBJETIVO PRIMARIO:**

Estimar la fuerza de asociación de la obstrucción microvascular (evaluada por RMN) con el riesgo de eventos cardiacos mayores a largo plazo en pacientes con un primer infarto agudo de miocardio tratados con ACTP.

### **5.1 OBJETIVOS SECUNDARIO:**

Comparar los hallazgos de RMN con la Angiografía coronaria.

## **6. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO**

Estudio de Cohorte

Ambispectivo.

Muestreo no probabilístico secuencial

## **7. MATERIAL Y METODO**

### **7.1 SELECCION DE LA POBLACION:**

Se incluyeron todos aquellos pacientes con diagnóstico de infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST con menor de 12 horas de evolución, entre el periodo de diciembre de 2008 hasta diciembre 2011 sometidos a angioplastia primaria como terapia de reperfusión, el estudio de resonancia magnética fue realizada dentro los primeros 7 días posterior al infarto.

### **7.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

1. Primer IAM tratado con angioplastia con menos de 12 horas de retraso
2. RMN dentro de los 7 primeros días posterior al IAM

### **7.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

1. Contraindicación para la realización de RM (Marcapasos, desfibrilador automático implantado)
2. Inestabilidad hemodinámica.
3. Función renal con depuración de creatinina estimada menor de 30 ml/min/m<sup>2</sup>SC.

### **7.4 CRITERIO DE ELIMINACIÓN:**

1. Evidencia de infarto previo en estudio de RMN

## **7.5 DATOS DE LABORATORIO Y ELECTROCARDIOGRAMA**

Se determinó la localización del infarto en pared anterior, pared inferior y pared lateral mediante el electrocardiograma del ingreso, se documentó los valores séricos de laboratorio del ingreso al servicio de urgencias; los niveles de enzimas cardiacas como creatincinasa total (CPK), CPK fracción MB y Troponina I, el valor analizado fue su pico máximo en las tomas realizadas dentro las primeras 48 horas desde su ingreso.

## **7.5 ANALISIS DE LAS IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA**

El estudio de resonancia magnética se realizó en un equipo Siemens de 1.5 T (Sonata, Siemens, Erlangen, Alemania), utilizando una bobina cardiaca. El estudio se realizó entre el día 1 y 7 posterior al intervencionismo

Las imágenes de los estudios de RMN fueron analizadas por dos médicos (radiólogo y cardiólogo) con experiencia en imagen cardiovascular, que desconocían el los caso.

Se realizó la variabilidad intra e inter observador.

En las imágenes de RMN la OM se define como un área hipointensa dentro de un área hiperintensa, se determinó el número de segmentos con OM mediante la clasificación de segmentación de Cerqueira <sup>40</sup>, que divide al ventrículo izquierdo en 17 segmentos, realizada mediante el eje corto en sus tres niveles: basal, medio y apical.

## **7.6 ANALISIS DE LAS ANGIOGRAFÍAS CORONARIAS**

Las angiografías fueron analizadas por dos cardiólogos intervencionistas, que desconocían el caso. Se evaluó la arteria responsable del infarto, porcentaje de la lesión, la presencia de trombo según la clasificación de TIMI, la presencia de flujo TIMI previo a la intervención, la presencia de circulación colateral hacia la arteria responsable del infarto, posterior a la intervención se evaluó el flujo TIMI, el TMP.

También se realizó la variabilidad intra e inter observador.

## **7.7 SEGUIMIENTO:**

Todos los pacientes incluidos se les dio un seguimiento al menos por un año, ya que definimos largo plazo todo un seguimiento igual o mayor a dicho periodo. Se realizó el seguimiento de los pacientes cada tres meses, mediante la evaluación en la consulta externa del Instituto Nacional de Cardiología, con el apoyo del expediente electrónico en caso que haya tenido un nuevo ingreso secundario a un evento cardiaco mayor posterior a infarto. Además se hizo valoración de los pacientes mediante llamadas telefónicas a su domicilio.

En aquellos pacientes que presentaron más de un evento cardiacos mayor, se registró el evento de mayor gravedad.

## 8. DEFINICIONES OPERACIONALES

- Obstrucción microvascular: se define como un área hipointensa dentro de un área hiperintensa,
- “Fenómeno de no reflujo”: flujo TIMI  $\leq 2$  posterior a la ACTP primaria con colocación de stent, en ausencia de aparente disección, estenosis residual menor del 50%, espasmo o presencia de trombo.
- Angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria (ACTP): Consiste en la introducción de un balón con stent sin la administración previa de un fibrinolítico, con el objetivo de abrir la arteria responsable del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST
- Diabetes mellitus: presencia de uno de los siguientes criterios en presencia de signos y síntomas clínicos de hiperglicemia o crisis hiperglicémica, con niveles de glucosa en sangre en ayuna mayor o igual a 126 mg/dl en dos tomas distintas o una glucosa al azar mayor de 200 mg/dl , Hemoglobina glicosilada mayor de 6.5 %.
- Hipertensión arterial sistémica: presión habitual de 140/90 mmHg o mayor, en dos tomas distintas o consumo de antihipertensivos.
- Tiempo de isquemia: tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas del síndrome coronario agudo hasta que se logra permeabilizar la arteria responsable del infarto con balón o stent.
- Tiempo puerta balón: tiempo transcurrido desde que el paciente es atendido en el servicio de urgencias hasta el momento que se logra permeabilizar la arteria responsable del infarto.
- Angina recurrente: Angina que se presenta posterior a una terapia de reperfusión, ya sea farmacológica o por angioplastia transluminal percutánea

- Reinfarto: Cuadro clínico de angor o equivalentes, con cambios electrocardiográficos sugestivo de lesión miocárdica, acompañado de elevaciones recurrentes de CPK y CPK MB después de su desaparición o hasta un 50% por encima de su valor previo
- Insuficiencia cardiaca: Síndrome clínico en el que anomalías de la estructura o la función del corazón, originan incapacidad para cumplir con las necesidades metabólicas del organismo. La gravedad de las manifestaciones suelen describirse en base a la clasificación de la New York Heart Association

<b>ESCALA FLUJO TIMI</b>	
GRADO	Características
Flujo TIMI 3 (Reperusión completa)	El flujo anterógrado en el segmento terminal de la arteria coronaria a través de la estenosis es tan rápido como el flujo anterógrado en un segmento comparable proximal a la estenosis. El medio de contraste sale tan rápidamente del segmento distal como de un segmento más proximal no afectado.
Flujo TIMI 2 (Reperusión parcial)	El medio de contraste fluye a través de la estenosis hasta opacificar el segmento terminal de la arteria. Pero el contraste entra al segmento más lentamente que en los segmentos proximales.
Flujo TIMI 1 (Penetración con mínima reperusión)	Una pequeña cantidad de medio de contraste pasa a través de la estenosis, pero no llega a opacificar de manera completa los segmentos distales de la arteria culpable.
Flujo TIMI 0 (No reperusión)	No se observa flujo a través de la estenosis .
Modificado de Sheehan F, Braunwald E, Canner P. The effect of intravenous thrombolytic therapy on left ventricular function: A report on the tissue type plasminogen activator and streptokinase from the Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase 1 trial, Circulation; 72:817,1989.	

<b>GRADO TIMI DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA (TMP)</b>	
<b>Grado</b>	<b>Características</b>
Grado 3	Entrada normal del medio de contraste a la microvasculatura, existe apariencia de vidrio esmerilado “Blush”, en el miocardio en la distribución de la lesión culpable y se lava casi por completo al finalizar la fase de lavado (3 ciclos cardíacos)
Grado 2	Existe un retraso en la entrada y salida de medio de contraste en la microvasculatura, presenta “blush”, en el miocardio en la distribución de la lesión culpable, que persiste de manera importante al finalizar la fase de lavado
Grado 1	El medio de contraste entra a la microvasculatura, pero no logra salir completamente, existe “blush”, en el miocardio en la distribución de la lesión culpable, pero no logra salir completamente y el contraste persiste en la próxima inyección (30 segundos)
Grado 0	Incapacidad para que el medio de contraste entre a la microvasculatura. Existe mínima o nula apariencia de “blush” del miocardio en la distribución de la lesión culpable, indica ausencia de perfusión tisular
<p>Van't Hof AW, et al; Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Circulation. 1998;97:2302-6.</p>	



### Clasificación grado de TIMI Trombo:

Grado 1 (trombo posible)	uno o varios hallazgos compatibles pero no diagnósticos de trombo, ej: sólo densidad disminuida del medio de contraste.
Grado 2 (trombo pequeño)	Trombo verdadero y de tamaño en su longitud máxima igual o menor a la mitad del diámetro de referencia normal del vaso
Grado 3 (trombo moderado)	Trombo verdadero y de tamaño en su longitud máxima mayor a la mitad pero menor a 2 veces el diámetro de referencia normal del vaso.
Grado 4 (trombo grande)	Trombo verdadero y de tamaño en su longitud máxima igual o mayor a 2 veces el diámetro de referencia normal del vaso.
Grado 5 (oclusión trombótica)	Oclusión por trombo fresco, con estasis del medio de contraste y lavado retardado. El tamaño del trombo se puede reclasificar después de haber reestablecido el flujo.
<a href="http://www.timi.org/definitions.htm">http://www.timi.org/definitions.htm</a>	

### Clasificación de circulación colateral Rentrop.

<b>Rentrop grado 0</b>	Ausencia de circulación colateral
<b>Rentrop grado 1</b>	Llenado de ramas secundarias de la arteria a ser dilatada (ocluida) a través de canales colaterales sin visualización del segmento epicárdico
<b>Rentrop grado 2</b>	Llenado epicárdico parcial por canales colaterales
<b>Rentrop grado 3</b>	Llenado epicárdico completo de la arteria a ser dilatada (ocluida) por canales colaterales.
J Am Coll Cardiol, 1985; 5:587--592	

## **9. ANALISIS ESTADISTICO:**

Se utilizó el programa estadístico STATA versión 11 para Windows, las variables continuas se describen con la media  $\pm$  DE; con la mediana y rangos de acuerdo a su distribución y las variables categóricas con frecuencias y porcentajes.

Las diferencias en las variables continuas entre grupos (con y sin OM) se analizaron utilizando la prueba de t de student y prueba U de Mann-Whitney de acuerdo a su distribución . La comparación de las variables categóricas se realizó con la Prueba de  $\chi^2$  o Prueba Exacta de Fisher.

Se realizó el análisis de supervivencia libre de eventos utilizando el método de Kaplan Meier y regresión de Cox para pacientes con y sin obstrucción microvascular .

Se estimó el HR de las diferentes variables de los eventos cardiacos mayores (ECM) y en su conjunto.

## 10. CALCULO DE LA MUESTRA:

Estimando que un HR de 2.5 es clínicamente importante y significativo, se realizó nuestro cálculo de muestra a dos colas así:

Poder: 90%

Alfa: 0.05

HR: 2.5

Pérdidas del 20%

$N_1=29$

$N_2=29$

$n=68$  pacientes

## 11.RESULTADOS:

Durante el estudio se incluyeron 146 pacientes con diagnóstico de infarto agudo del miocardio con menos de 12 horas de evolución sometidos a angioplastia primaria como terapia de reperfusión, fueron eliminados 5 de ellos por la evidencia de infarto antiguo en el estudio de resonancia magnética.

En el análisis se incluyeron 141 pacientes.

**Cuadro 1**

	Población total del estudio n = 141	Con obstrucción microvascular n 102	Sin obstrucción microvascular n 39	p
<b>Edad</b>	57.12±10.47	56±10.38	58.74±10.7	0.28
<b>Hombres</b>	109 (83%)	77 (80%)	32 (91%)	0.12
<b>Hipertensión arterial</b>	63 (44.68%)	42 (41%)	21 (54%)	0.17
<b>Diabetes tipo 2</b>	48 (34.04%)	38 (37%)	10 (25%)	0.25
<b>Dislipidemia</b>	34 (24%)	22 (21%)	12 (30.7%)	0.25
<b>Tabaquismo</b>	81 (57.45%)	58 (57%)	23 (59%)	0.82
<b>Killip Kimball</b>				
<b>I</b>	111 (78.72%)	76 (58%)	35 (90%)	0.12
<b>II</b>	28 (19.86%)	24 (24%)	4 (10%)	
<b>III</b>	2 (1.42%)	2 (2%)	0	
<b>Localización Infarto</b>				
<b>Anterior</b>	76 (53.9%)	59 (58%)	17 (44%)	0.3
<b>Inferior</b>	60 (42.55%)	49 (39%)	20 (51%)	
<b>Lateral</b>	5 (3.55%)	3 (3%)	2 (5%)	
<b>Tiempo de isquemia</b>	300 (188-424)	321 (216-439) min.	250 (154-410) min.	0.06

La prevalencia de obstrucción microvascular (OM) en este estudio fue del 79%, en el cuadro 1, se muestran las características clínicas y demográficas, para el grupo con y sin OM, no encontrando diferencias significativa.

El tiempo de isquemia en minutos fue mayor en el grupo con OM, con una tendencia a tener significancia estadística, con valor de  $p=0.06$ .

**Cuadro 2**

	Con obstrucción microvascular n 102	Sin obstrucción microvascular n 39	p
<b>Hemoglobina gr/dl</b>	15.65 (14.7-16.8)	15.1 (14-16.8)	0.45
<b>Plaquetas x 10<sup>3</sup></b>	211 (179-245)	218 (186-245)	0.64
<b>Leucocitos x 10<sup>3</sup></b>	12.5 (10.3-13.6)	10.2 (7.6-11.5)	0.0002
<b>Creatinina mg/dl</b>	0.9 (0.8-1.1)	0.9 (0.8-1)	0.82
<b>Glucosa mg/dl</b>	168 (130-272)	134 (101-214)	0.015
<b>CPK total pico UI/L</b>	2953 (1564- 4100)	1049 (656-1600)	0.000
<b>CK MB pico ng/ml</b>	216.5 (127-300)	104 (51.44-206.1)	0.000
<b>Troponina I pico ng/ml</b>	100.5 (70.5-150)	39 (20.3-95.4)	0.000
<b>Datos con distribución no normal, se utilizó U de Mann Whitney, expresado en mediana y rango intercuartilar.</b>			

En el cuadro 2 se observa que los valores de leucocitos, glucosa, CPK total, CPK MB y Troponina I máxima fueron mayor y con diferencia estadística significativa en el grupo con OM.

**Figura 2. Gráfico de cajas y bigotes de laboratorios**

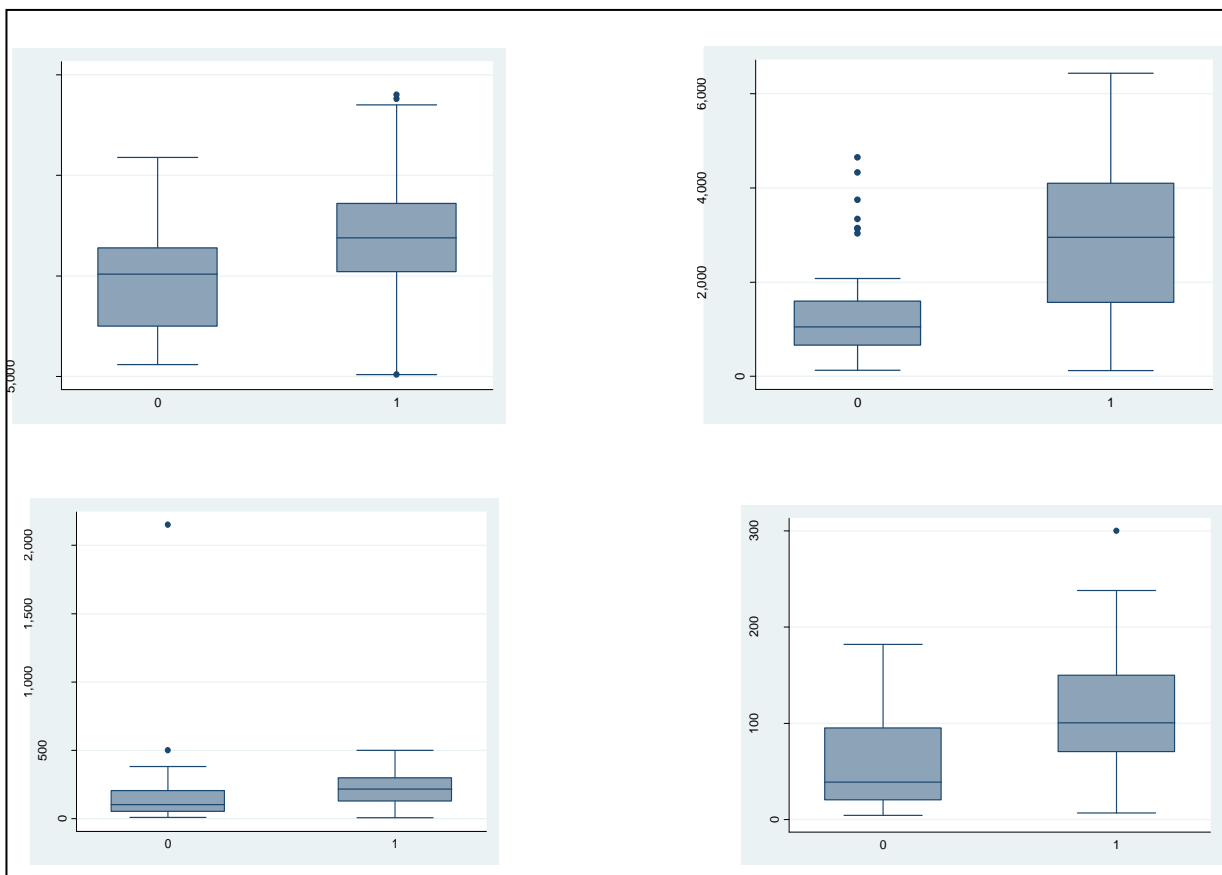


Gráfico de cajas y bigotes, compara los valores de leucocitos, CPK total, CPK MB y Troponina I máxima, en el grupo con OM y sin OM.

**Cuadro 3**  
**Hallazgos angiográficos durante la angioplastia**

	Con obstrucción microvascular n 102	Sin obstrucción microvascular n 39	p
<b>Arteria responsable</b>			
DA	55 (54%)	23 (59%)	0.39
CD	37 (36%)	10 (25%)	
Cx	10 (10%)	6 (16%)	
<b>Flujo TIMI pre</b>			
0-1	84 (82%)	32 (82%)	0.96
2-3	18 (18%)	7 (18%)	
<b>TIMI trombo</b>			
4-5	83(81%)	27 (69%)	0.86
<b>Colateral Rentrop</b>			
0-1	96 (94%)	37 (95%)	0.86
2-3	6 (6%)	2 (5%)	
<b>Enfermedad 3 vasos</b>	18 (18%)	6 (15%)	0.74
<b>DA: arteria descendente anterior; Cx: arteria circunfleja; CD: arteria coronaria derecha.</b>			

En el cuadro 3 se describen los hallazgos angiográficos previo a la ACTP, la arteria más afectada con el infarto fue la arteria descendente anterior y la arteria coronaria derecha, el flujo TIMI inicial en más del 80% era de 0-1.

El tamaño del trombo según la clasificación de TIMI, el grupo OM tuvo un 81% de trombo grado 4-5 y el grupo in OM fue del 69% trombo grado 4-5; la mayoría de los pacientes tuvieron un circulación colateral hacia el vaso responsable del infarto, según la clasificación de Rentrop nula o mínima; en un 15-18 % de los pacientes de ambos grupos se les encontró enfermedad de 3 vasos. En todos estos datos antes descritos no hubo diferencia estadística entre ambos grupos.



**Cuadro 4**  
**Material y resultados de la angioplastía**

	Con obstrucción microvascular	Sin obstrucción microvascular	p
	n 102	n 39	
<b>Stent Metálico Desnudo</b>	96 (94%)	37 (95%)	0.74
<b>Stent directo</b>	39 (38%)	7 (18%)	<b>0.02</b>
<b>Bifurcación</b>	22 (22%)	10 (25%)	0.6
<b>Flujo TIMI Pos</b>			
<b>0-2</b>	44 (43.14%)	6 (15.38%)	<b>0.002</b>
<b>3</b>	58 (56.86%)	33 (84.62%)	
<b>Flujo TMP pos</b>			
<b>0-2</b>	78 (76.47%)	22 (56.41%)	<b>0.019</b>
<b>3</b>	24 (23.53%)	17 (43.59%)	
<b>Éxito angioplastía</b>	99 (97%)	39 (100%)	0.27

En el cuadro 4 se describen los resultados de la ACTP, en más del 90% de los pacientes se utilizó stent metálico desnudo; hubo mayor colocación del stent mediante técnica de stent directo en el grupo con OM con  $p=0.02$ .

El flujo TIMI pos y el flujo TPM pos de 3 se encontró más en el grupo sin OM, con diferencia estadística significativa.

El éxito de la angioplastia fue mayor del 97% para ambos grupos

### Cuadro 5

Diámetros y valoración de la función sistólica del ventrículo izquierdo por RMN			
	Obstrucción microvascular 102 (79%)	Sin Obstrucción microvascular 39 (21%)	P
Diámetro diastólico	47.7± 5.4 mm	45± 5.6 mm	0.00
Diámetro sistólico	31.3 ±6.2 mm	29.2± 5.42 mm	0.05
Septum	10.78± 1.9 mm	10.15 ±2.03 mm	0.09
Pared libre	8.68 ±1.91 mm	8.02±1.66 mm	0.12
Volumen diastólico final	111.93± 28.8 ml/m <sup>2</sup>	98.53± 26.1 ml/m <sup>2</sup>	0.01
Volumen sistólico final	62.3 ± 22.5 ml/m <sup>2</sup>	46.13± 22.5 ml/m <sup>2</sup>	0.00
Masa	98.64±25.6 gr/m <sup>2</sup>	81.8±19.9 gr/m <sup>2</sup>	0.00
Fracción de Expulsión Ventrículo izquierdo	45.6±9.6 %	53.11±8.7 %	0.00

Se evaluó mediante el estudio de RMN, la función del ventrículo izquierdo, así como sus diámetros y volúmenes.

El diámetro sistólico y diastólico fue mayor en el grupo con OM, así como el volumen diastólico final, el volumen sistólico final y la masa en gramos, existiendo diferencia estadística significativa entre ambos grupos.

La Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) fue mayor del 50% en el grupo sin OM, con valor de p de 0.00

## 11.1 SEGUIMIENTO

**Cuadro 6**

<b>EVENTOS CARDIACOS MAYORES</b>			
	<b>Obstrucción microvascular 101 (79%)</b>	<b>Sin Obstrucción microvascular 40 (21%)</b>	<b>P</b>
<b>ECAM total</b>	15 (14.7%)	1 (2.56%)	0.046
<b>Muerte</b>	3 (2.94%)	0	0.56
<b>Reinfarto</b>	7 (6.86%)	0	0.09
<b>Insuficiencia cardiaca</b>	8 (7.8%)	0	0.1
<b>Revascularización</b>	2 (1.96%)	1 (2.56%)	0.1

En cuanto al punto primario de nuestro estudio, el compuesto de eventos cardiacos mayores que incluye muerte, reinfarto, falla cardiaca y necesidad de revascularización del vaso tratado fue de 15 pacientes en el grupo con obstrucción microvascular y solo 1 paciente en el grupo sin OM. Valor de  $p=0.046$

Al evaluarse los eventos cardiacos por separado, no hubo diferencia estadística entre ambos grupos.

**Cuadro 7 Factores de riesgo conocidos para Eventos cardiacos mayores (ECM)**

	ECM n =16	No ECM n= 125	p
<b>Edad</b>	57.8 ±11.99	57.02±10.3	0.74
<b>Hombres</b>	13 (81.25%)	96 (83.48%)	0.82
<b>Hipertensión arterial</b>	4 (25%)	59 (47%)	0.09
<b>Diabetes tipo 2</b>	7 (43.75%)	42 (32.8%)	0.38
<b>Tabaquismo</b>	7 (43.75%)	74 (59.2%)	0.23
<b>Dislipidemia</b>	1 (6.25%)	41 (32.8%)	0.076
<b>Localización</b>			
<b>Anterior</b>	8 (50%)	68 (54.4%)	0.8
<b>Inferior</b>	7 (43.75%)	53 (42.4%)	
<b>Lateral</b>	1 (6.25%)	4 (3.2%)	
<b>Arteria responsable</b>			
<b>DA</b>	7 (43.75%)	71 (56.8%)	0.59
<b>CD</b>	7 (43.75%)	40 (32%)	
<b>Cx</b>	2 (12.5%)	14 (11.2%)	
<b>TIMI pos</b>			
<b>0-2</b>	11 (68.75%)	39 (31.2%)	0.003
<b>3</b>	5 (31.25%)	86 (68.8%)	
<b>TMP pos</b>			
<b>0-2</b>	15 (93.75%)	85 (68%)	0.033
<b>3</b>	1 (6.25%)	40 (32%)	
<b>Fracción de expulsión ventrículo izquierdo</b>	45.53% (33.6-54)	48.6 (42.1-54.6)	0.07

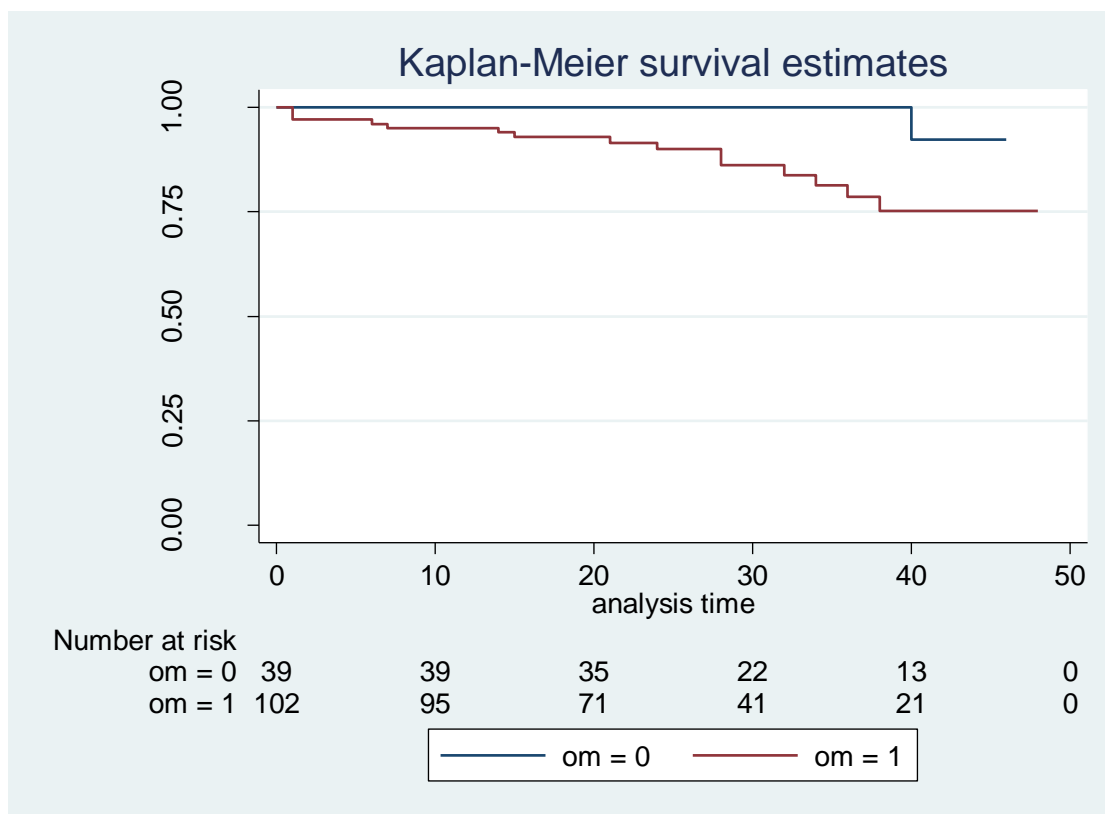
En el cuadro 7, se hace una comparación de los principales factores de riesgo conocidos, entre los que tuvieron el compuesto de evento cardíacos mayores o no.

Encontramos que los factores que tuvieron significancia estadística fue el flujo TIMI pos, flujo TMP pos. No se realizó análisis multivariado por tener un número de eventos menor.

En los resultados previos se había demostrado también que la OM como predictor de ECM.

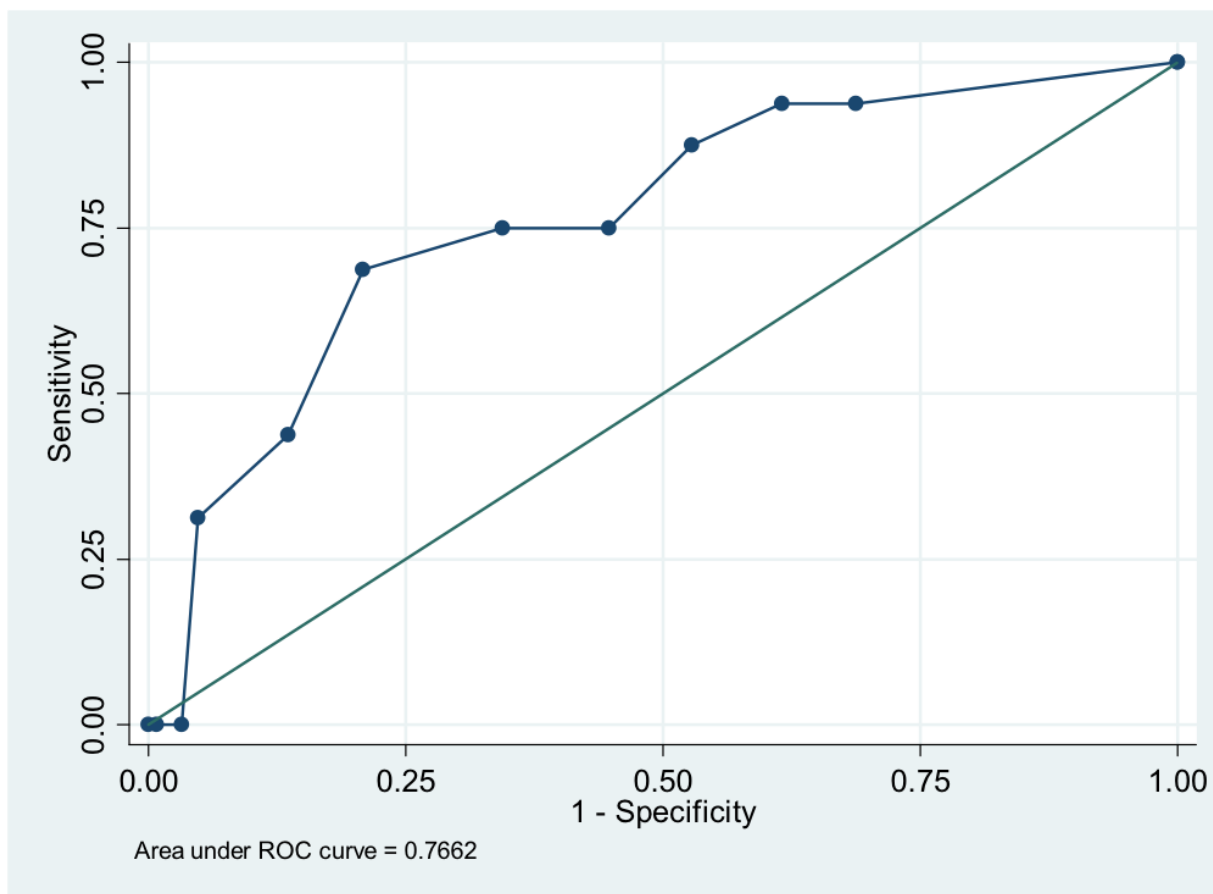
**Figura 3**

**Curva de supervivencia de Kaplan Meier del grupo con OM y sin OM**



En esta gráfica de curva de sobrevida de Kaplan Meier, se hizo un seguimiento con una mediana de 27 meses (20-39), el porcentaje libre de eventos fue mayor en el grupo sin OM, para un valor de log Rank de 0.03.

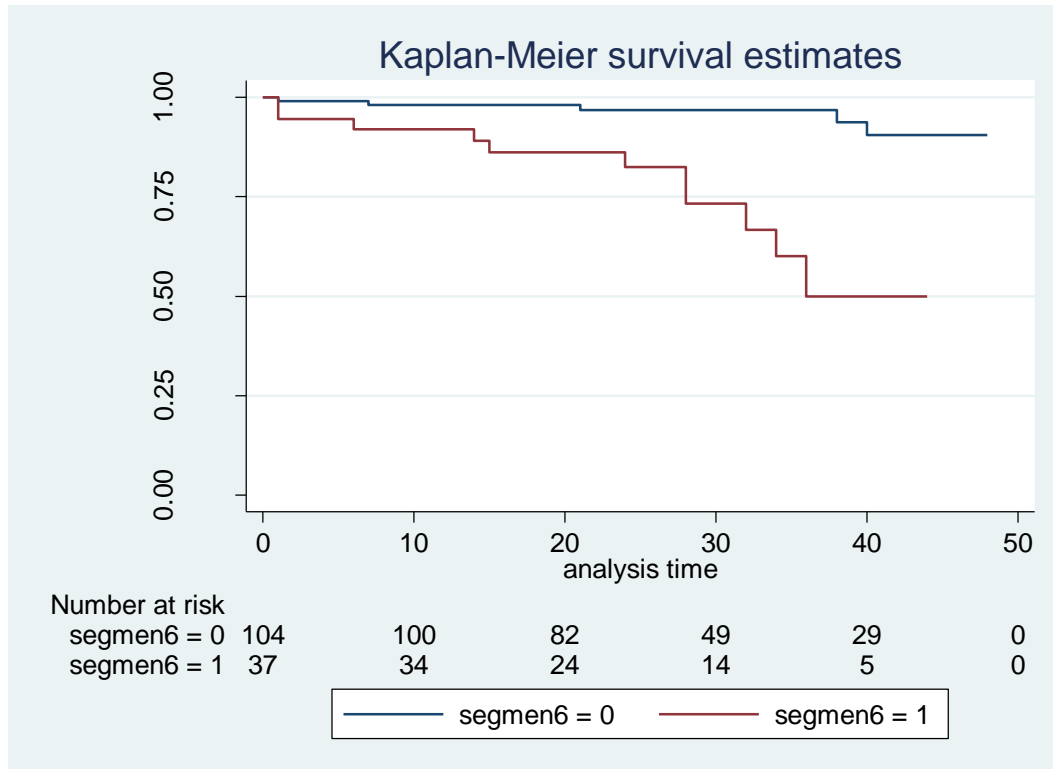
**Figura 4**  
**Curva ROC de segmentos con OM**



Se hizo un análisis mediante curva ROC, para determinar el mejor punto de corte del número de segmentos con obstrucción microvascular, que discrimine un mayor riesgo para el desarrollo de eventos cardiacos mayores en los pacientes, siendo 6

segmentos, para una sensibilidad de 68.75% , especificidad del 79.20% y una razón de verosimilitud del 3.3.

**Figura 5**  
**Curva de supervivencia de Kaplan Meier del grupo con numero de 6 segmentos con OM, comparado el grupo sin OM**



Con el punto de corte obtenido en la curva ROC, se realizó un análisis de curva de supervivencia, en la que se observa que los pacientes con 6 o más segmentos con OM tienen mayor riesgo de ECM, para un valor de log Rank de 0.000.

**Cuadro 8 Análisis multivariado por Regresión de Cox**

<b>Variables</b>	<b>HR</b>	<b>P</b>
<b>Tiempo de isquemia</b>	1 (0.99-1)	0.74
<b>≥6 segmentos</b>	5.61 (1.76-17.75)	0.000
<b>Stent directo</b>	1.36 (0.45-4.07)	0.57
<b>TIMI pos 0-2</b>	1.81 (0.58-5.67)	0.3
<b>TMP pos 0-2</b>	3.76 (0.44-32.19)	0.22
<b>FEVI</b>	0.93(0.74-1.18)	0.59

Al realizar el análisis multivariado de la población con OM mediante la función de riesgo de Cox (HR), se encontró que el único predictor para el desarrollo de eventos cardiacos mayores en el tiempo es la presencia de 6 o más segmentos con OM con un HR 5.61 (1.76-17.75).



**Cuadro 9**

Variables	HR	P
<b>≥6 segmentos</b>	7.56 (2.088-27.51)	0.03

**HR ajustado:** Edad, sexo, diabetes, hipertensión, tabaquismo, dislipidemia y tiempo de isquemia

El análisis de la función de riesgo (HR), ajustada con todos aquellos factores que han demostrado con factor de riesgo cardiovascular en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST sometidos a angioplastia como edad, sexo, diabetes, hipertensión arterial, tabaquismo y tiempo de isquemia, se observa que de igual forma la presencia de 6 o más segmentos de OM, se asoció al desarrollo de eventos cardiacos mayores en el tiempo.

## 12. DISCUSIÓN

La obstrucción microvascular es una complicación establecida posterior a la terapia de reperfusión en pacientes con infarto agudo del miocardio.

La prevalencia de OM diagnosticada por RMN en nuestro estudio fue del 79%, otros estudios como el de Cochet et al <sup>31</sup>, reportó una prevalencia del 69%; De Waha et al <sup>32</sup> reportó una prevalencia del 89%.

Se han descritos ciertos factores propios del paciente como predictores para el desarrollo de obstrucción de la microvascular posterior a la terapia de reperfusión mediante angioplastia en el contexto del infarto agudo de miocardio; diagnosticada por angiografía coronaria Giampaolo et al <sup>33</sup> describe estos factores como la diabetes Mellitus tipo 2, hipercolesterolemia, la carga de trombo así como la embolización distal; otros factores como el tiempo de isquemia y el daño pos reperfusión.

En este estudio no encontramos diferencia en estos factores como predisponentes para el desarrollo de OM.

Se encontró que niveles más altos de leucocitos, glucosa, CPK total, CPK MB y Troponina I, como predictores para el desarrollo de obstrucción microvascular; probablemente esté proporcionalmente con el tamaño del infarto.

En este estudio la presencia de obstrucción microvascular se asoció como factor independiente del volumen sistólico y diastólico final, diámetro sistólico y diastólico

final, masa y una FEVI menor del 50%; para un peor pronóstico a largo plazo, con un seguimiento al menos durante un año, con un 14.7% para el desarrollo del compuesto de eventos cardiacos mayores cuando fue comparado con el grupo que no lo presentó que fue menor del 3%; se determinó que el factor más importante es la presencia de 6 segmentos con OM para el desarrollo de eventos cardiacos cuando se compara con aquellos con un número menor de 6 segmentos con OM.

Wu et al <sup>34</sup>, en su estudio describieron que la presencia de OM fue un predictor para el desarrollo de eventos cardiacos mayores, independiente del tamaño del infarto con un seguimiento promedio de 16 meses, en dicho estudio se incluyeron 44 pacientes, el 73% de la población recibió trombolisis como terapia de reperfusión.

Hombach et al <sup>35</sup>, en su estudio incluyó 144 pacientes, el 73% fueron sometidos a angioplastia primaria como terapia de reperfusión, fue un seguimiento a 7.5 meses, la presencia de OM fue un predictor de eventos cardiacos mayores, independiente del tamaño del infarto, la fracción de expulsión y el volumen diastólicos final.

Dentro de los predictores de la función sistólica ventricular y el remodelado ventricular temprano posterior a un infarto está el territorio infartado relacionado principalmente con el territorio que irriga la arteria descendente anterior, así como la suma de la elevación del segmento ST en la localización del infarto, el tiempo de isquemia y la obstrucción microvascular.

En nuestro estudio encontramos que los pacientes con obstrucción microvascular tienen un mayor afectación de la función del ventrículo izquierdo y del remodelado

temprano del ventrículo izquierdo determinada por resonancia magnética, por tener una fracción del ventrículo izquierdo menor que el grupo sin OM; masa ventricular en gramo, volumen sistólico y diastólico final, diámetro sistólico y diastólico final mayor comparado con el grupo sin OM; todo estos valores con una diferencia estadística significativa.

Tarantini et al <sup>36</sup>, en su estudio describe el impacto de la obstrucción microvascular en el remodelado ventricular, documentando mayor volumen sistólico y diastólico final en los pacientes con OM.

Larose et al <sup>37</sup>, en su estudio determinó que los pacientes con obstrucción microvascular tiene un OR de 11 (3.68-32.9)  $p < 0.0001$  en la afectación de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) menor del 50% a un seguimiento de 6 meses; además otros indicadores como un diámetro sistólico y diastólico final aumentado, masa ventricular aumentada, niveles máximos de CK-MB tienen un OR en la afectación de la FEVI de 1.1 hasta 1.5. a 6 meses de seguimiento.

Nijveldt et al <sup>38</sup>, en un estudio de 60 pacientes también determinó la presencia de OM determinada por resonancia magnética, empeora la función y el remodelado ventricular en seguimiento durante la primera semana posterior al infarto y a 4 meses.

Desch et al <sup>39</sup> reportan en su estudio del efecto de la circulación colateral sobre la extensión de la OM evaluada por RMN, encontrando un 3.3% en los que tenían

ausencia o circulación colateral Rentrop 0.1 vs 2.1% con los que tenían Rentrop II-III con valor de p 0.009.

En nuestro estudio no encontramos diferencia entre ambos la presencia de circulación colateral según la clasificación de Rentrop.

### **13. CONCLUSIONES:**

La prevalencia de la Obstrucción microvascular diagnosticada mediante resonancia magnética en nuestra Institución es del 79%. En nuestro estudio demostramos la utilidad de la Resonancia magnética para valorar el valor pronóstico a largo plazo de la presencia de obstrucción microvascular para el desarrollo de eventos cardiacos mayores en pacientes con un primer infarto agudo del miocardio sometidos a angioplastia primaria como terapia de reperfusión.

El punto de corte del número de segmentos con obstrucción microvascular que mejor predice el desarrollo de eventos cardiacos mayores es de 6, con HR de 5.6.

## 14. BIBLIOGRAFÍA

1. Kloner RA, et al. The “no-reflow” phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest.* 1974;54:1496-508.
2. Larose E, et al. Predicting late myocardial recovery and outcomes in the early hours of ST-segment elevation myocardial infarction: traditional measures compared with microvascular obstruction, salvaged myocardium, and necrosis characteristics by cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2459-69.
3. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet.* 2003;361:13-20 .
4. Le May MR, Labinaz M, Davies RF, et al. Stenting versus thrombolysis in acute myocardial infarction trial (STAT). *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:985-91.
5. Henning R. et al for the DANAMI-2 Investigators; *N Engl J Med* 2003;349:733-42.
6. 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, *Journal of American College of Cardiology*; Vol. 61, No. 4, 2013.

7. Rochitte C, et al Magnitude and time course of microvascular obstruction and tissue injury after acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;98:1006-14.
8. Kloner RA, Rude RE, Carlson N, Maroko PR, Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: which comes first? *Circulation*. 1980;62:945-52.
9. Majno G, Ames A, Chaing J, Wright RL. No reflow after cerebral ischemia. *Lancet* 1967; 2: 569–70.
10. Krug A, de Rochemont WM, Korb G. Blood supply of the myocardium after temporary coronary occlusion. *Circ Res* 1996; 19: 57–62.
11. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The 'no-reflow' phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974; 54: 1496–508.
12. Reffelmann T, Kloner RA: The "no-reflow" phenomenon: basic science and clinical correlates. *Heart* 2002, 87:162–8.
13. Nijveldt et al. Late gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance evaluation of infarct size and microvascular obstruction in optimally treated patients after acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2007;9:765-70.
14. Yan AT, 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;8:831-7.



15. Wilson RF, Laxson DD, Lesser JR, White CW. Intense microvascular constriction after angioplasty of acute thrombotic coronary arterial lesions. *Lancet* 1989; 1: 807–11.
16. Gibson C, et al. Relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Study Group. *Circulation*. 1999;99:1945-50.
17. Gerber BL, et al. Accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance imaging in predicting improvement of regional myocardial function in patients after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2002;106:1083-9.
18. Lima J, et al. Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI. Potential mechanisms. *Circulation*. 1995;92:1117-25.
19. Sherman JR, Anwar A, Bret JR, Schreibfeder MM. Distal vessel pullback angiography and pressure gradient measurements: an innovative diagnostic approach to evaluate the no-reflow phenomenon. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 39: 1–6.
20. Krug A, de Rochemont WM, Korb G. Blood supply of the myocardium after temporary coronary occlusion. *Circ Res* 1996; 19: 57–62
21. Ellis SG, Lincoff MA, Miller D *et al.* Reduction in complications of angioplasty with abciximab occurs largely independently of baseline lesion morphology. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1619–23.
22. Kaplan BM, Benzuly KH, Kinn JW *et al.* Treatment of no-reflow in degenerated saphenous vein graft intervention: comparison of

intracoronary verapamil and nitroglycerin. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 39: 113–8.

23. Grech ED, Dodd NJF, et al Evidence for free radical generation after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty recanalisation in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 122–7.

24. Kern MJ, Aguirre F, Bach R, et al . Augmentation of coronary blood flow by intra-aortic balloon pumping in patients after coronary angioplasty. *Circulation* 1993; 87: 500–11.

25. Webb JG, Carere RG, Virmani R *et al.* Retrieval and analysis of particulate debris after saphenous vein graft intervention. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 468–75.

26. Koch KC, vom Dahl J, Kleinhans E *et al.* Influence of platelet GPIIb/IIIa receptor antagonists on myocardial hypoperfusion during rotational atherectomy as assessed by myocardial Tc-99m sestamibi scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 99–1004.

27. Hanna GP, Yhiop P, Fujise K, *et al.* Intracoronary adenosine administered during rotational atherectomy of complex lesions in native coronary arteries reduces the incidence of no-reflow phenomenon. *Cathet cardiovasc Interv* 1999; 48: 275–8.

28. Neumann FJ, Blasini R, Schmitt C *et al.* Effect of Glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary artery stents in acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98: 2695–701.

29. Taniyama Y, Ito H, Iwakura K *et al.* Beneficial effect of intracoronary verapamil on microvascular and myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1193–9.
30. Ito H, Taniyama Y, Iwakura K *et al.* Intravenous nicorandil can preserve microvascular integrity and myocardial viability in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 654–60.
31. Cochet AA, *et al* Major prognostic impact of persistent microvascular obstruction as assessed by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in reperfused acute myocardial infarction. *Eur Radiol* 2009, 19:2117–2126.
32. Waha S, *et al* Impact of early vs. late microvascular obstruction assessed by magnetic resonance imaging on long-term outcome after ST-elevation myocardial infarction: a comparison with traditional prognostic markers. *Eur Heart J* 2010, 31:2660–2668
33. Giampaolo *et al.* Myocardial No Reflow in Humans; *Journal of American College of Cardiology*: Vol 54: 281-92
34. Wu KC, *et al* Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998, 97:765–772.
35. Hombach V, *et al* Sequelae of acute myocardial infarction regarding cardiac structure and function and their prognostic significance as assessed by magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2005, 26:549–57.

36. Tarantini G, et al. Duration of ischemia is a major determinant of transmural and severe microvascular obstruction after primary angioplasty: a study performed with contrast-enhanced magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1229-35.
37. Larose et al, Predicting late myocardial recovery and outcomes in the early hours of ST segment elevation myocardial infarction; *Journal of the American College of Cardiology*, Vol 55, 22; 2459-69.
38. Nijveldt et al. Late gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance evaluation of infarct size and microvascular obstruction in optimally treated patients after acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2007;9:765-70.
39. Desch Steffen et al. Effect of Coronary Collaterals on Microvascular Obstruction as Assessed by Magnetic Resonance Imaging in Patients With Acute ST-Elevation Myocardial Infarction Treated by Primary Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2009;104:1204 –1209
40. Cerqueira et al, Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart. *Circulation.* 2002;105:539-542