



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHÁVEZ”

**HEMORRAGIA INTRAMIOCÁRDICA POSTERIOR A INFARTO AGUDO DEL
MIOCARDIO REPERFUNDIDO: COMPARACIÓN DE LA INCIDENCIA ENTRE LA
ANGIOPLASTÍA PRIMARIA Y LA ESTRATEGIA FÁRMACOINVASIVA Y, FACTORES
ASOCIADOS A SU DESARROLLO.**

PRESENTA:

DR. JOHNNY JOSUÉ FUENTES FUENTES
RESIDENTE DE CARDIOLOGÍA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA:
DR. JUAN VERDEJO PARÍS

ASESORA DE TESIS:
DRA. GABRIELA MELÉNDEZ RAMÍREZ

México. Julio 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Postgrado e Investigación
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

Dr. Juan Verdejo París

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

Dra. Gabriela Meléndez Ramírez

Adscrita del servicio de Resonancia Magnética Cardiovascular - Asesora
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

Dr. Johnny Josué Fuentes Fuentes

Residente de tercer año de Cardiología – Tesista
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

AGRADECIMIENTOS.

A mis padres, Antulio Fuentes y Gloria Fuentes, por su apoyo incondicional a lo largo de mi vida.

A mis hermanos, Sucely y Welfran Fuentes, porque gracias a la distancia, hoy somos más cercanos.

A mis maestros, por haber compartido su sabiduría y conocimientos.

A la Doctora Gabriela Meléndez Ramírez, por haberme dado su apoyo incondicional en el desarrollo de este trabajo.

Al Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” y el Hospital General San Juan de Dios de la Ciudad de Guatemala, por forjarme como médico.

A la vida, por darme el privilegio de ser médico

**“Esta tesis corresponde a los estudios realizados con una beca de excelencia otorgada por el
Gobierno de México, a través de la Secretaria de Relaciones Exteriores”**

INDICE	Página
2. INTRODUCCIÓN	6
3. ANTECEDENTES	6
3.1 OBSTRUCCIÓN MICROVASCULAR Y NO REFLUJO	6
3.2 HEMORRAGIA INTRAMIOCÁRDICA	7
3.2.1 PATOFISIOLOGIA DE HEMORRAGIA INTRAMIOCÁRDICA	8
3.3 HEMORRAGIA INTRAMIOCÁRDICA Y TROMBOLISIS	11
3.4 HEMORRAGIA INTRAMIOCÁRDICA E INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO	11
3.5 RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA DE OBSTRUCCIÓN MICROVASCULAR EN IAM	11
3.6 RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA DE HEMORRAGIA INTRAMIOCÁRDICA EN IAM.	14
3.7 PREDICTORES DEL RIESGO DE HEMORRAGIA INTRAMIOCÁRDICA	16
4. JUSTIFICACIÓN	17
5. OBJETIVOS	17
5.1 OBJETIVO PRIMARIO	17
5.2 OBEJTIVOS SECUNDARIOS	17
6. MATERIAL Y METODOS	17
6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	17
6.2 METODOLOGÍA	17
6.3 PROTOCOLO DE IMAGENE DE RESONANCIA MAGNÉTICA.	18
6.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	19
7. RESULTADOS	20
8. DISCUSIÓN	24
9. CONCLUSIONES	26
10. BIBLIOGRAFÍA	27

2. INTRODUCCIÓN.

La mortalidad asociada al infarto agudo del miocardio (IAM) con elevación del segmento ST (IAMEST) ha disminuido en los últimos años debido a la mejoría en el tratamiento médico y a la introducción del intervencionismo coronario percutáneo. Las guías actuales recomiendan la revascularización mecánica percutánea por el beneficio que se obtiene en cuanto a la mortalidad al restaurar el flujo epicárdico de forma eficaz en la mayoría de los casos, pero aún existe una proporción importante de pacientes que puede desarrollar insuficiencia cardíaca crónica por déficit del flujo microvascular por fenómeno de no reflujo, el cual puede disminuir el beneficio de la intervención temprana, este evento es poco entendido y sigue siendo un tema de mucho debate. La evidencia actual soporta la hipótesis que la fisiopatología de este fenómeno es el resultado de la lesión isquémica y daño por reperfusión (1). En estudios histopatológicos se ha demostrado que el uso de trombolíticos se asocia a mayor riesgo de hemorragia intramiocárdica (HIM), por lo que es importante evaluar si la estrategia fármacoinvasiva aumenta el riesgo (2).

3. ANTECEDENTES.

3.1 OBSTRUCCIÓN MICROVASCULAR (OM) Y NO REFLUJO.

El fenómeno de “no reflujo” es un problema multifactorial, y se ha definido como una restauración de la permeabilidad de la arteria relacionada con el IAM luego de ser sometido a intervencionismo coronario percutáneo primario o trombolisis sin reperfusión microvascular completa. Su incidencia varía desde un 30% al 70% con el uso de resonancia magnética cardíaca (RMC). Esto se produce por cambios en los pequeños vasos, y es causado por una abrupta liberación de factores citotóxicos que promueven vasoconstricción, edema celular miocárdico, obstrucción capilar, microembolización distal derivadas de las placas ateroscleróticas que llegan a obstruir el lumen vascular con neutrófilos, glóbulos rojos y paquetas. Esto es más evidente en el centro del área del infarto, presentándose dentro de las primeras horas e incrementándose de tamaño hasta las 48 horas luego del inicio de los síntomas. Es reconocido angiográficamente en 20% de los pacientes a quienes se les realiza angioplastia coronario percutáneo (ACTP) primaria por IAM, y en 2% con ACTP electivo (1).

En estudios por resonancia magnética se ha encontrado una incidencia de obstrucción microvascular tardía en un 56%, en donde la terapia de reperfusión ha influido en su desarrollo, encontrándose hasta en un 63% de los pacientes que recibieron terapia trombolítica y 44.4% en

paciente sometidos a ACTP primaria (3). En estudios en animales con IAM inducido se han demostrado que se puede presentar a los 20 minutos después de la reperfusión, encontrándose en dichas áreas obstrucción capilar por eritrocitos, plaquetas y trombos de fibrina, además de protrusión endotelial intraluminal por edema. Adicionalmente la disrupción de la barrera endotelial inducida por isquemia y daño microvascular facilita la extravasación de glóbulos rojos luego de la reperfusión causando HIM (4).

3.2 HEMORRAGIA INTRAMIOCÁRDICA.

La HIM se considera una forma severa de obstrucción microvascular y sigue al evento de OM con tendencia a expandirse por muchas horas luego de la terapia de reperfusión. En estudios en animales y en humanos se ha demostrado su prevalencia en la zona central del infarto reperfundido y se correlaciona estrictamente con la presencia de OM (5). En la era prerperfusión era raro encontrar HIM en los estudios de autopsia, en la última década con los avances en las técnicas de reperfusión existe un aumento en su interés e identificación, por la asociación independiente con el remodelado ventricular adverso, muerte cardiovascular y aumento de la frecuencia de hospitalizaciones por falla cardíaca. Pislaru et al. realizó un estudio experimental con modelos caninos, con el objetivo de demostrar el riesgo de HIM según el método de reperfusión, encontró que el tamaño del infarto se relaciona con el tiempo que permanece ocluida la arteria (90 min. vs. 140 min.), observó además que la presencia de HIM fue influenciada por la presencia de reperfusión (la HIM no se observó en los infartos no reperfundidos) y el tiempo de oclusión, con mayor hemorragia en el grupo reperfundido a los 140 minutos, concluyendo que no hay diferencia entre la reperfusión mecánica y farmacológica (6). En múltiples estudios clínicos se ha demostrado efectos sustanciales de la HIM en la función miocárdica y eventos pronósticos de muerte y riesgo cardiovascular, en un estudio donde se utilizó ecocardiograma con contraste para determinar cambios temporales por perfusión microvascular y resonancia magnética cardíaca para detectar OM y HIM en paciente con IAM, se encontró una incidencia de 75% de OM y 38% de HIM entre los paciente que presentaron alteraciones de la contractilidad miocárdica y se determinó además, que la presencia de HIM se relaciona con una menor recuperación de la contractilidad miocárdica medida por ecocardiograma (7). En otro estudio donde se utilizó como método diagnóstico la RMC se encontró una incidencia del 25% de HIM, la OM estuvo presente en todos los pacientes con HIM y se demostró que la HIM es un factor predictor independiente de remodelado ventricular adverso (8). En el más reciente estudio publicado en el 2016 utilizando la ACTP primaria como terapia de reperfusión en IAM, se encontró una incidencia de 41% de HIM, de 57% OM, y se

observó que el pico máximo de presentación de la HIM fué a los 2 días y se asoció a un mayor resultado adverso cardiovasculares que la obstrucción microvascular (9).

3.2.1 PATOFISIOLOGÍA DE LA HEMORRAGIA INTRAMIOCÁRDICA.

A. EL ROL DE LA ISQUEMIA MIOCÁRDICA.

Durante la oclusión coronaria, el endotelio cardiovascular esta sujeto a hipoxemia y a un aumento del estrés endotelial. Consecuentemente el endotelio microvascular es vulnerable, defectuoso y eventualmente necrótico. Esta lesión microvascular se acompaña de una disminución en la densidad celular, integridad estructural y capacidad de perfusión y una pérdida de la respuesta vasodilatadora (10,11).

El desarrollo de HIM después de la lesión microvascular puede ser explicado por la pérdida de la integridad endotelial que aumenta por las condiciones de hipoxemia. En las primeras horas después del infarto, las condiciones de hipoxemia en la microvasculatura llevan a un incremento en la formación de radicales libres de oxígeno y producción de citoquinas, trombina, histamina, factor de necrosis tumoral y bradicinina (12).

En conjunto las citoquinas y los factores de crecimiento aumentan la permeabilidad endotelial, induciendo el transporte transcelular debido a la escisión de las adherencias intercelulares y de las proteínas de unión. En adición al incremento de las especies reactivas de oxígeno, existe un aumento de sustancias vasoconstrictoras como endotelina 1, la cual puede agravar la lesión por reperfusión, produciendo un mayor riesgo de no-reflujo. Aunque el periodo sostenido de isquemia esta asociado con un mayor riesgo de HIM, la isquemia sola no explica los sucesos, es decir la oclusión sin reperfusión resulta en edema intracelular de los cardiomiocitos y células endoteliales, pero no la hemorragia, por lo tanto la reperfusión es mandatoria para que se produzca la HIM (13). Luego de la reperfusión miocárdica, los eritrocitos se fugan a través de la microvasculatura al miocardio, lo cual se acompaña de formación de edema y a un cuadro de restricción miocárdica (figura 1).

B. EL ROL DE LA REPERFUSIÓN.

En caso de oclusión de las arterias coronarias la reperfusión puede ser espontánea, con trombolisis o ACTP primaria, siendo la ACTP más efectiva y la más utilizada en paciente con IAMEST. Estando en el concepto de que el retraso en la reperfusión se asocia a una mayor

extensión del infarto, la reperfusión debe establecerse lo más rápido posible. Pero conociendo el papel de la HIM esta no siempre es beneficiosa para el miocardio isquémico. La reperfusión se acompaña de una cascada de eventos que implica edema y destrucción endotelial, acumulo de plaquetas y neutrófilos en la microvasculatura y lesión del glucocalix que mantiene integro el endotelio (14) (figura 2).

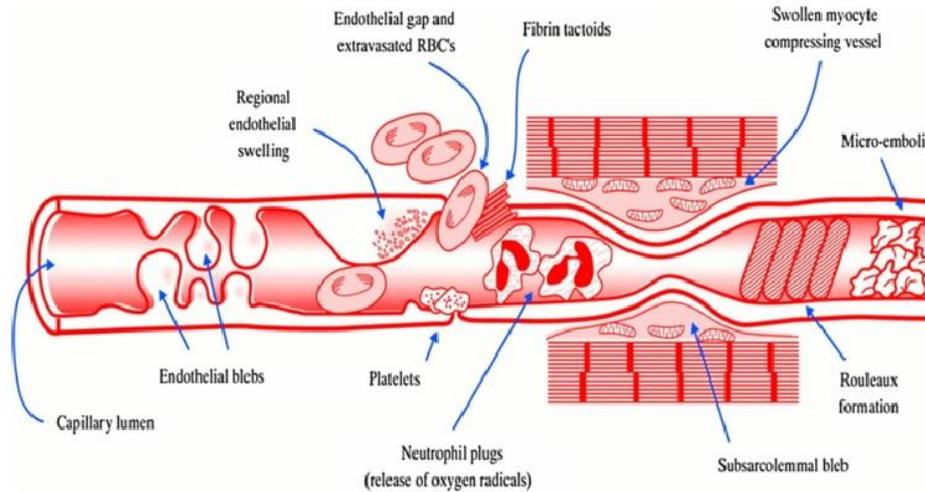


Figura 1. Posible mecanismo de la hemorragia intramiocárdica asociada a isquemia.

La reperfusión puede producir una destrucción mecánica de la microvasculatura ya lesionada, en adición puede haber una extravasación de neutrófilos y subsecuente liberación de metaloproteinasas, implicadas en la destrucción de la membrana basal, permitiendo así el escape de los eritrocitos de la microvasculatura (15). Aunque la ACTP primaria es el tratamiento de elección del IAM, esta no logra disminuir de forma importante el tamaño del infarto final, debido al desarrollo de necrosis que ha existido previo a la reperfusión, lo que sugiere que el miocardio es más vulnerable para la isquemia que el endotelio.

B. MICROEMBOLIZACIÓN ATERTROMBÓTICA.

En estudios patológicos de pacientes que han muerto luego de un síndrome coronario agudo, la microembolización de trombos y ateromas son frecuentemente encontrados, lo cual sugiere que estos hallazgos pueden ser factores causales en el fenómeno de no-reflujo (16). En estudios por angiografía e imágenes intracoronarias han encontrado una asociación entre el

desarrollo de no-reflujo durante la ACTP primaria en paciente con IAM y alta carga de trombo en el tratamiento de la lesión culpable del infarto (17).

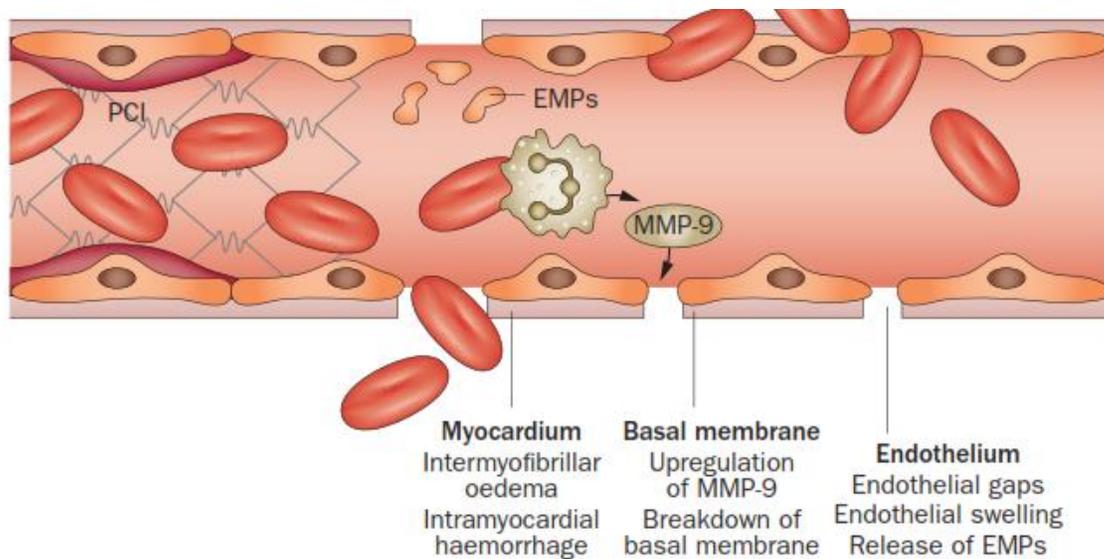


Figura 2. Posible mecanismo de la hemorragia intramiocárdica asociada a reperfusión. Existe daño de las áreas de unión interendotelial, produciendo brechas en el endotelio, extravasación de eritrocitos y de micropartículas endoteliales, destrucción microvascular, edema, necrosis miocárdica. Abbre: MMP, metaloproteinasas; EMP, micropartículas endoteliales.

La reducción del riesgo de no-reflujo se ha reportado con el uso de dispositivos de protección de embolismo durante la ACTP en paciente con alto riesgo de embolismo como es el caso de paciente con injerto de vena safena, aunque su beneficio clínico y angiográfico no está claro (18). Esto sugiere que la embolización de microtrombos y componentes plaquetarios de la arteria culpable del infarto está asociado en el fenómeno de no-reflujo después de la ACTP en paciente con IAMEST. Además, existe la posibilidad de una trombosis in situ concomitante en la microcirculación durante el IAM, esto es soportado por los hallazgos de que la administración intracoronaria de trombolíticos después de ACTP primaria mejora la función microvascular (19).

3.3 HEMORRAGIA INTRAMIOCÁRDICA Y TROMBOLISIS.

Antes de la terapia de reperfusión en IAMEST la HIM era raramente reportada. El uso de trombolítico como terapia de reperfusión se asocia a mayor riesgo de HIM como lo demuestran hallazgos morfológicos cardiacos post-mortem en pacientes trombolizados con activador del plasminógeno tisular recombinante donde se observó HIM hasta en el 75% de las piezas estudiadas (20). Con la terapia trombolítica la frecuencia de HIM depende si la restauración del flujo fue exitosa o no: en pacientes en los que la restauración del flujo no fue exitosa se ha observado menor frecuencia de HIM (21). En un estudio realizado por Waller et al. en 19 piezas patológicas encontró que los pacientes con IAM reperfundidos exitosamente con uso de trombolíticos tuvieron HIM, y ningún paciente a quienes se le realizó angioplastia presentó HIM (22).

3.4 HEMORRAGIA INTRAMIOCÁRDICA E INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO.

Los avances en resonancia magnética cardiaca han permitido tener un mejor registro de paciente con HIM en el contexto de IAM reperfundido, observándose hasta en el 50% de los pacientes que fueron sometidos a ACTP primaria sin trombolisis. La presencia de hemorragia intramiocárdica en ACTP primaria exitoso por angiografía se asocia a un mayor tamaño del infarto, demostrado por altos niveles de enzimas cardiacas (23). La presencia de HIM resulta en mayor disfunción ventricular, independientemente del tamaño del infarto demostrado por aumento del volumen telediastólico, aumento del volumen sistólico y baja fracción de expulsión comparada con paciente sin HIM. En un estudio reciente se diagnóstico HIM en 101 (41%) pacientes, de los cuales a 16 se les realizó estrategia fármacoinvasiva, presentándose HIM en 9 (56%) de ellos (9).

3.5 RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA DE OBSTRUCCIÓN MICROVASCULAR EN INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO.

El diagnóstico de OM puede ser con electrocardiograma, angiografía, ecocardiografía, medicina nuclear, ecocardiograma con contraste y resonancia magnética, esta última se considera el método diagnóstico de elección.

La OM es detectada en RMC con realce por gadolinio, como retardo o ausencia en la entrada del contraste dentro de la zona del infarto, es decir como una hipointensidad dentro de la región brillante del reforzamiento con gadolinio. La OM puede definirse por RMC como "temprano" o "tardío" en referencia al tiempo de la administración del gadolinio en relación con la

obtención de la imagen (Figura 3). La obstrucción microvascular temprana es identificada por un defecto de perfusión en las imágenes de perfusión de primer paso o como una región de hipointensidad en el centro del infarto obtenida 2 a 5 minutos después de la administración de contraste (24).

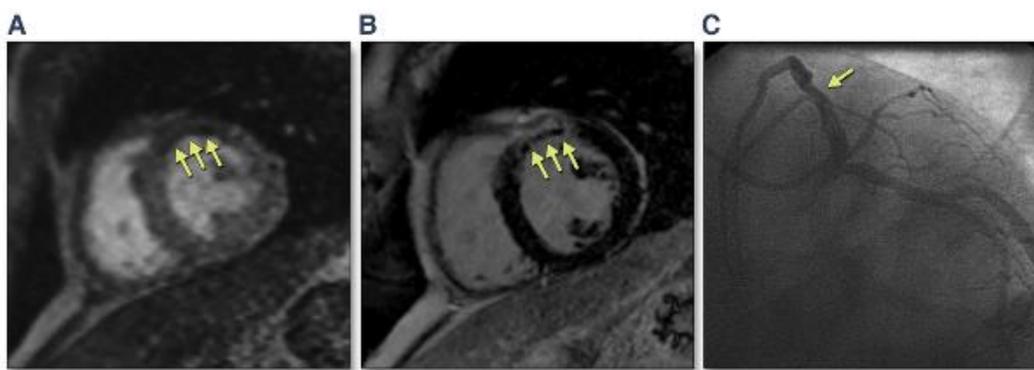


Figura 3. RMC de paciente masculino con diabetes mellitus y dolor torácico. (A) Imágenes de perfusión de primer paso que muestra una región de hipoperfusión en la región anteroseptal (OMV temprana). (B) Fase de inversión-recuperación que muestra un infarto del miocardio con una gran área de obstrucción microvascular tardía. Estos hallazgos son consistentes con una IAM con afectación de un ramo diagonal confirmado en la coronariografía (C).

Dependiendo de la severidad de la OMV, la ausencia de entrada del gadolinio puede persistir > 10 minutos, resultando en una región de persistente hipointensidad en el centro del infarto en una imagen convencional de realce tardío con gadolinio, a esto es lo que se conoce como OM tardía (figura 3B). En un 46% a 76% de los pacientes con IAM se han observado imágenes de realce tardío con gadolinio como una región de hipointensidad, debido a que la entrada de gadolinio al centro del infarto es un proceso dinámico. Estudios previos han demostrado que la presencia de OM, detectado en las imágenes de perfusión de primer paso tiene un valor pronóstico en el IAMEST y su prevalencia es alta comparada con OM en imágenes de reforzamiento tardío (25). Es importante recordar que el gadolinio no es puramente intravascular y se extravasa dentro del intersticio en los minutos siguientes a la administración, luego difunde gradualmente dentro de la zona de hipointensidad inicial, es decir, el tamaño de la OM disminuye conforme pasa el tiempo después de la administración, por lo tanto el área más grande de OM se observa en las imágenes de primer paso y la más pequeña durante las imágenes en reforzamiento tardío. Aunque existe una alta

concordancia y correlación entre las 3 mediciones, la OM puede ser detectada con mayor frecuencia en la secuencia de primer paso que con reforzamiento tardío, 69% y 47% respectivamente (25,26).

Estudios experimentales previos han demostrado que hay una expansión del fenómeno de no-reflujo anatómico en las horas siguientes a la reperfusión, con un aumento de hasta 3 veces dentro de los 2 minutos y 2-4 horas, disminuyendo posteriormente a las 8 horas siguientes a la reperfusión (27). Después de una fase hiperemia inicial dentro de los primeros 2 minutos de reperfusión, inicia una marcada disminución en el flujo sanguíneo miocárdico con una disminución de un 50% del flujo sanguíneo, encontrándose un pico máximo de OM dentro de las 24-48 horas (figura 4). En estudios donde se ha utilizado RMC y ecocardiograma con contraste miocárdico para valorar OM, se ha demostrado que la disfunción microvascular puede persistir después de 1 mes luego de la reperfusión. La persistencia de OM hasta 1 mes ha sido asociada con deterioro de la contracción ventricular regional, aumento de la cicatriz del infarto y expansión del infarto (28).

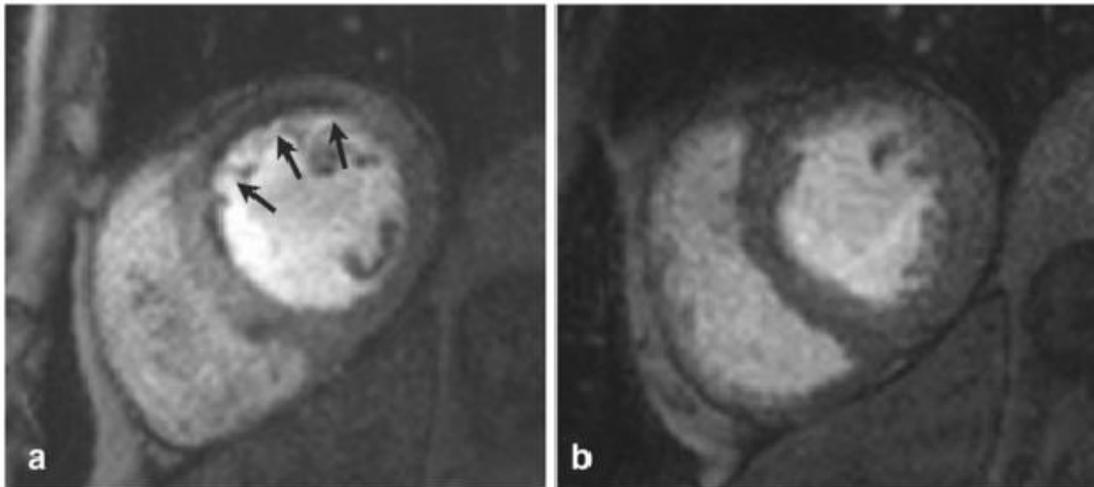


Figura 4. Muestra imágenes de RMC en eje corto de un paciente masculino con infarto agudo del miocardio con elevación del ST tratado con ACTP primaria. (A) Usando la secuencia de perfusión de primer paso en el día 2 post-IAM con gadolinio se observa un área de persistencia hipoperfusión correspondiente a OM. (B) presentando una importante mejoría en el día 7.

3.6 RESONANCIA MAGNÉTICA CARDÍACA DE HEMORRAGIA INTRAMIOCÁRDICA EN INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO.

Se ha determinado que inmediatamente luego que la reperfusión se establece, el daño microvascular puede producir HIM. Es difícil visualizar la pequeña cantidad de eritrocitos que aparece en las fases tempranas posterior al infarto. Existen métodos alternativos que pueden utilizarse para determinar el riesgo de HIM evaluando la función microvascular tales como la angiografía coronaria, la medición del flujo, presión intracoronaria y el ecocardiograma contrastado. Pero estas técnicas valoran la perfusión microvascular en lugar de la HIM. Como parte de la disrupción microvascular observada luego de la reperfusión, grandes fugas pueden producirse en la pared endotelial, lo que causa extravasación de glóbulos rojos y por ende HIM. La HIM se puede detectar utilizando las imágenes de T2-pesado y T2*, y como se describió previamente, la apariencia de la hemorragia en RMC se basa en los efectos paramagnéticos de los productos de degradación de la hemoglobina. Inicialmente, la hemorragia puede consistir de oxihemoglobina la cual carece de efectos paramagnéticos. Subsecuentemente en los primeros días, la oxihemoglobina se transforma en deoxihemoglobina la cual ejerce efectos paramagnéticos y puede reducir de forma significativa el tiempo de T2. La deoxyhemoglobina es entonces gradualmente convertida en los siguientes días a metahemoglobina, la cual es fuertemente paramagnética en las secuencias tanto de T1 y T2-pesado (29) (figura 5).

La presencia de HIM tiene una alta correlación con el tamaño del infarto patológico e incrementa en proporción al tiempo de oclusión previo a la terapia de reperfusión y en algunos estudios experimentales ha demostrado ser independiente de la terapia trombolítico (30). La RMC es considerada el gold-estándar para valorar la presencia de HIM en la primera semana luego de la terapia de reperfusión. Las secuencias más utilizados son la secuencia T2-pesado y T2*, la HIM aparece como una región hipointensa rodeada de una zona hiperintensa que representa el edema del miocardio, esto se debe a que los productos de degradación de la hemoglobina acortan el tiempo de relajación miocárdica. Debido a que los efectos paramagnéticos de los productos de la degradación de la hemoglobina afectan más el tiempo de relajación en T2*, este se considera el método mas sensitivo para determinar la presencia de HIM (31).

La secuencia T2* tienen baja señal-ruido comparado con T2-pesado, y por lo tanto tiene mayor sensibilidad para artefactos del resonador. El T2* valora las fases más tempranas de la HIM en el centro del infarto, pero gradualmente se normaliza a las 4 semanas debido a la extensión del depósito de colágeno y la ausencia de hierro, con la resolución de la OM y HIM.

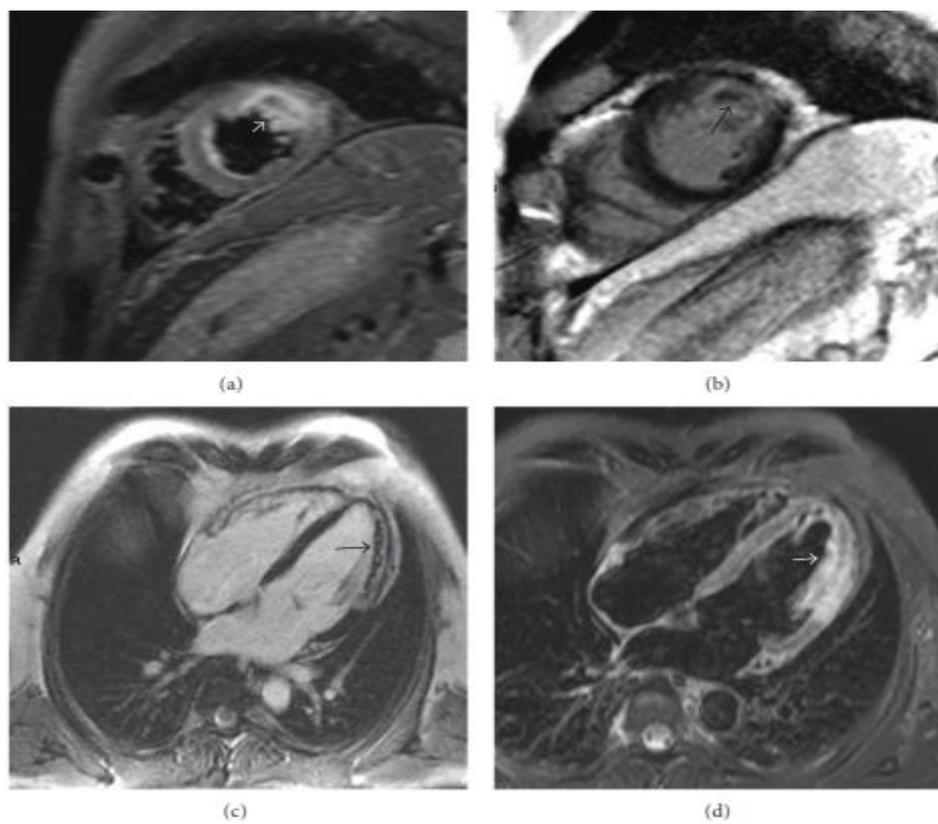


Figura 5. OM y HIM luego de terapia de reperfusión en un paciente con IAM anterolateral. (A)(D) en la región anterolateral se observa una región hiperintensa transmural y un área hipointensa en T2-tiempo corto recuperación inversión localizada en el centro que representa HIM dentro del un área de edema. (B)(C) Realce tardío con gadolinio que muestra un área de obstrucción microvascular, consistente con el área hipointensa de hemorragia en la pared anterolateral.

Las imágenes de T2* ha sido utilizada para medir el depósito de hierro en el contexto de cardiomiopatía con sobrecarga de hierro y se ha demostrado su utilidad en el contexto de IAM con terapia de reperfusión, presentado una mayor sensibilidad para detectar HIM (32).

El uso de T2* tiene el potencial de diferenciación la OM sola en comparación con OM y hemorragia, ya que esta ultima se acompaña de una reducción del tiempo de T2* mientras que la OM sola no (figura 6). Algo importante de mencionar es que el T2* es relativamente insensible para detectar edema miocárdico, pero fuertemente sensible para detectar los productos de degradación de la hemoglobina y por lo tanto la hace una secuencia más adecuada para caracterizar la HIM luego de la reperfusión aguda.

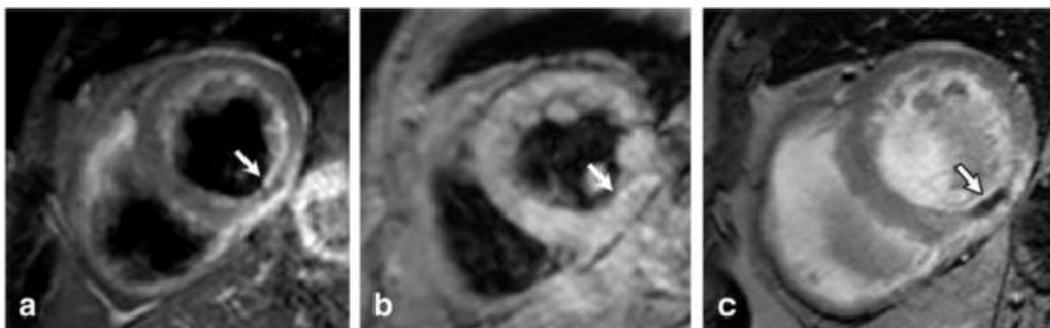


Figura 6. Imágenes de RMC de con eje corto de paciente masculino con infarto agudo del miocardio inferior que recibió terapia de reperfusión primaria percutánea. (A) Día 2 post-IM que demuestra una área de hipointensidad en las imágenes de T2 pesado. (B) Pero no hay región de hipointensidad en las imágenes de T2*. (C) Esta área demostró ser OM en las imágenes de primer paso con gadolinio. Las imágenes de HIM resulta en una disminución de la intensidad de señal en las imágenes en T2*, y las ausencia de este hallazgo refleja la ausencia de HIM dentro del área de OM.

3.7 PREDICTORES DEL RIESGO DE HEMORRAGIA INTRAMIOCÁRDICA.

Se ha descrito la asociación entre HIM con un infarto con localización en el territorio de la arteria descendente anterior, el bajo grado TIMI antes del intervencionismo percutáneo, altos niveles de glucosa en el momento de la hospitalización y un tiempo de resolución largo de la elevación del segmento ST (33). También se ha descrito que el flujo colateral esta relacionado con un desarrollo menor de HIM, ya que pacientes con buena circulación colateral tienen una mayor preservación del flujo sanguíneo en el miocardio en riesgo comparado con los pacientes con pobre circulación colateral (34). Los biomarcadores cardíacos, como la CPK total, CPK MB, Pro-BNP, están incrementados en los pacientes con hemorragia intramiocárdica, pero no son precisamente predictores del riesgo de hemorragia luego de la ACTP primaria (35,36). Como se describió previamente en un estudio reciente, donde se diagnóstico HIM por RMC, en pacientes con IAMEST reperfundidos, se observó una incidencia de 41% (101 pacientes) de 245 estudiados, 16 paciente recibieron tratamiento trombolítico (fármaco invasivo/ACTP de rescate), de los cuales 9 pacientes (56%) se les diagnóstico HIM; 229 pacientes se les realizó ACTP primaria de los cuales 92 (40%) se les diagnóstico HIM (9). Estos hallazgos sugieren la hipótesis que en el grupo de pacientes con uso de trombolítico presentó mayor incidencia de HIM.

4 JUSTIFICACIÓN.

La presencia de HIM era raramente observada en estudios de autopsia en la era pre-reperusión en pacientes con IAMEST; pero su incidencia se ha incrementado después de la introducción de la terapia trombolítica y del intervencionismo; se ha sugerido que la HIM es la consecuencia de la terapia de reperusión, daño microvascular y tiempo de isquemia miocárdica prolongado. En la fase aguda, su presencia se asocia con area más extensa de infarto, aumento del volumen ventricular izquierdo, presencia de obstrucción microvascular, menor fracción de expulsión, deterioro de la contractilidad ventricular en el territorio infartado y, es un predictor independiente de remodelado ventricular izquierdo adverso definido como incremento del volumen telediastólico ventricular. La HIM es más frecuente con el tratamiento trombolítico. Actualmente en nuestro medio se utiliza frecuentemente la terapia fármacoinvasiva, que consiste en trombolisis con criterios de reperusión más coronariografía dentro de las 3-24 horas posteriores, por lo que es importante determinar si este tipo de terapia se asocia a mayor incidencia de HIM comparada con la angioplastia primaria.

5. OBJETIVOS.

5.1 OBJETIVO PRIMARIO.

- Evaluar si el uso de estrategia fármacoinvasiva se relaciona a un mayor riesgo de desarrollar HIM en comparación con la ACTP primaria sola.

5.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.

- Evaluar los factores que se asocian a la presencia de HIM.
- Evaluar la relación que existe entre el número de segmentos con HIM y la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

6. MATERIAL Y MÉTODOS.

6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO: Estudio retrospectivo, descriptivo, comparativo, transversal.

6.2 METODOLOGÍA.

Se revisó la base de datos del servicio de RM del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” para seleccionar a los pacientes con IAM con elevación del segmento ST a los que se les realizó RMC con gadolinio entre enero del 2010 y mayo del 2015. Se realizó revisión

del expediente médico para evaluar los criterios de inclusión y exclusión. Los criterios de inclusión fueron: primer evento de infarto agudo del miocardio, tiempo de isquemia de 12 horas o menos, a quienes se les realizó RMC dentro de los primeros siete días del evento de IAM. Los criterios de exclusión fueron: Que no se haya realizado la secuencia de T2* o que no fuera interpretable. Hallazgos por resonancia magnética de IAM previo. Con flujo TIMI 1/0 posterior a intervencionismo percutáneo.

La ACTP primaria se definió como la reperfusión mecánica temprana dentro de las primeras 12 horas luego del inicio de los síntomas, preferiblemente dentro de los primeros 60-90 minutos luego del primer contacto con un centro que cuenta con servicio de hemodinámica. En la estrategia fármacoinvasiva se incluyen aquellos pacientes que fueron trombolizados fuera del hospital (referido de otra institución) o al ingreso hospitalario que cumplieron criterios de reperfusión (resolución del segmento ST >50% a los 60-90 minutos, arritmias típicas de reperfusión; desaparición del dolor) y fueron llevados a coronariografía diagnóstica e intervencionismo según los hallazgos angiográficos dentro de las 3-24 horas luego de la lisis exitosa.

La anatomía coronaria y las características angiográficas de los pacientes fueron definidas de acuerdo al reporte clínico del cardiólogo hemodinamista encargado del procedimiento. El flujo coronario fue descrito basado en el análisis visual del flujo coronario revelado por la inyección de contraste en las arterias coronarias según la clasificación TIMI: 0 = sin flujo, 1= flujo mínimo pasa la obstrucción, 2 = flujo lento pero completo con lavado lento, 3= flujo y lavado normal.

Se registraron los factores de riesgo cardiovascular, las características clínicas y laboratorios.

6.3 PROTOCOLO DE IMAGEN DE RESONANCIA MAGNÉTICA.

Se realizaron cines eco de gradiente con sincronización cardíaca, durante periodos de apnea en inspiración. Se utilizaron secuencias SSFP (precesión libre en estado estable), en ejes cortos, y largo en 4 y 2 cámaras, con los siguientes parámetros: grosor de corte 8 mm, tiempo de repetición 3.2 mseg, tiempo de eco 1.6, ángulo de inclinación 60°, matriz 256 x 156, resolución temporal 50 mseg. En una estación de trabajo independiente se realizó la medición de los diámetros y grosor de paredes del ventrículo izquierdo. Utilizando el programa Argus se delimitaron los bordes endo y epicárdico (en forma semiautomática, con corrección manual en caso necesario) del ventrículo izquierdo en telediástole y telesístole, con lo que se obtuvieron los parámetros de función ventricular (VTD, VTD, volumen latido, FEVI) y masa del ventrículo izquierdo. Se adquirieron secuencias T2* en ejes cortos, tercio basal, medio y apical. La HIM se definió como un área hipointensa. Se registró el número de segmentos con HIM. Durante la secuencia de primer paso

se adquirieron por lo menos 3 ejes cortos (tercio basal, medio y apical) cada 2 o 3 latidos cardiacos mientras se realizó la administración de medio de contraste endovenoso (Magnevist, 0.1 mmol/kg; Schering, Berlin, Alemania) a 3 ml/seg, se utilizó una secuencia inversión-recuperación eco de gradiente disparo único (single-shot saturation recovery gradient-echo pulse sequence) con los siguientes parámetros: pre-pulso de 90°, tiempo de repetición 2.1 mseg, tiempo de eco 1 mseg, tiempo de saturación 120 mseg, ángulo de inclinación 12°, matriz 128 x 93, resolución en el plano 3 x 3.3 mm², grosor de corte 8 mm, duración total del escaneo 1 min. En las regiones no infartadas se observó un rápido incremento en la intensidad de señal seguido por una disminución lenta en la misma. El miocardio isquémico o infartado se observa hipointenso (menor intensidad de señal) comparado con el miocardio normal. Posterior a la administración del medio de contraste se adquirieron secuencias inversión-recuperación en eje corto y 4 y 2 cámaras en diferentes tiempos (3, 10, 15 min), para la evaluación de la OM y reforzamiento tardío. Los parámetros que se utilizarán son: resolución en el plano de 1.4 x 1.7 mm, grosor de corte 8 mm, TR 9.6 mseg, TE 4.4 mseg, ángulo de inclinación 25°. El tiempo de inversión (TI) se ajustó para anular la señal del tejido no infartado. El reforzamiento tardío se definió como un área hiperintensa subendocárdica o transmural que sigue la distribución de alguna arteria coronaria. Se utilizó el programa CVI 42 para medir el porcentaje de miocardio infartado. Se determinó la intensidad de señal en el miocardio no infartado al colocar un ROI (región de interés) sobre el mismo. Se consideró miocardio infartado cuando la intensidad de señal era más de 5 desviaciones estándar (DE) del miocardio no infartado. La OM se observa como una zona hipointensa, localizada en el subendocárdio, rodeada por miocardio infartado o dañado, el cual es hiperintenso.

6.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Las variables continuas se expresaron como media \pm DE o mediana y percentil 25 y 75 de acuerdo a la distribución y las variables categóricas como porcentaje. La comparación de las variables clínicas, angiográficas y de resonancia magnética categóricas se realizó con la prueba de Chi² o prueba exacta de Fisher. Las diferencias en las variables continuas entre grupos se analizaron con la prueba de t de student para muestras independientes o U de Mann Whitney según la distribución de la variable. Para identificar los predictores independientes de hemorragia intramiocárdica se realizó un análisis de regresión logística. Las variables con un valor de p < 0.1 en el análisis bivariado fueron incluidas en el análisis multivariado. Un valor de p < 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

7. RESULTADOS.

Durante el periodo de estudio (enero del 2010 a mayo del 2015) se realizó RMC a 203 pacientes con diagnóstico de IAM. Se eliminaron los siguientes pacientes: infarto previo 7 pacientes, 3 paciente con tiempo de isquemia mayor de 12 horas y 47 pacientes a quienes no se les realizó la secuencia de T2* o no era interpretable. El análisis final se realizó en los 146 que cumplieron con criterios de inclusión. La edad promedio fue de 56.5 ± 9.7 años, 130 (89%) pacientes fueron del género masculino. La estrategia de reperfusión utilizada fueron ACTP primaria en 111 (76%) pacientes y fármaco invasiva en 35 (24%). La figura 7 muestra la incidencia de HIM de acuerdo al tipo de terapia de reperfusión.

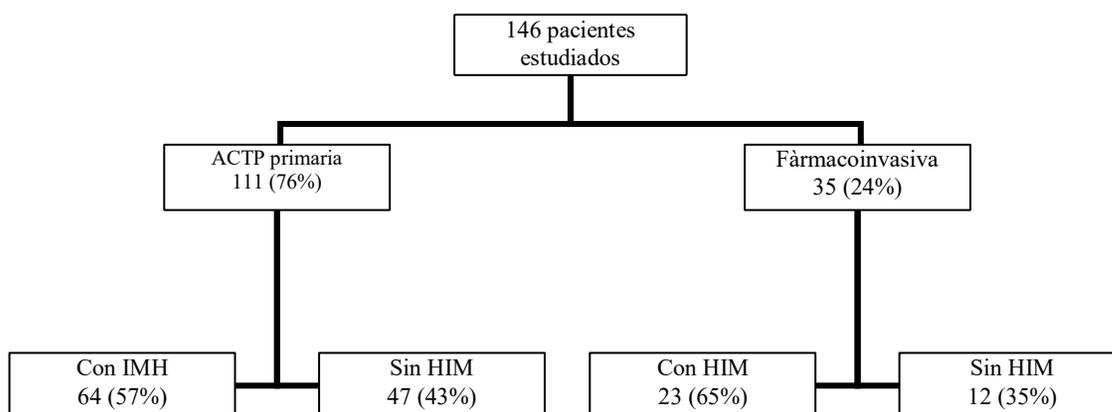


Figura 7. Distribución de estrategia de reperfusión y frecuencia de HIM.

7.1 Comparación de acuerdo al tipo de estrategia de reperfusión.

En la tabla 1 se muestra la comparación de las características clínicas, angiográficas y de RMC de acuerdo al tipo de reperfusión. No se observó diferencia significativa en los datos demográficos ni factores de riesgo. El tiempo de isquemia fue mayor en los pacientes a quienes se les realizó ACTP primaria vs. la estrategia fármaco invasiva (344 ± 153 ; 221 ± 154 , $P < 0.001$). El nivel máximo de enzimas cardíacas y de glucosa no presentó significancia estadística.

TABLA 1. Tabla comparativa de las características clínicas, angiográficas y de RMC.			
Características	ACTP primario n = 111	Fármaco invasiva n = 35	Valor p
Género masculino, n (%).	98 (88)	32 (91)	0.762
Edad, años.	56 ± 9	55 ± 10	0.529
Diabetes Mellitus tipo 2, n (%).	35 (31)	11 (31)	1.000
Tabaquismo, n (%).	63 (56)	23 (65)	0.432
Tiempo de isquemia, min.	344 ± 153	221 ± 154	<0.001
KK 1, n (%).	92 (83)	32 (91)	0.404
KK 2, n (%).	18 (16)	3 (9)	0.291
Troponina I, ng/L	41 (11-92)	43 (20-85)	0.733
CPK-MB, ng/L	63 (20-124)	47 (11-133)	0.687
Glucosa, mg/dl	163 (132-215)	162 (124-213)	0.600
Angiografía coronaria.			
TIMI pre-ACTP, n (%)			
0	87 (78)	7 (20)	<0.001
1	9 (8)	2 (6)	0.736
2	11 (10)	18 (51)	<0.001
3	4 (4)	8 (23)	<0.001
TIMI post-ACTP, n (%)			
2	14 (14)	2 (6)	0.365
3	96 (86)	33 (94)	0.248
Resonancia magnética cardiaca.			
HIM, n (%)	64 (57)	23 (65)	0.435
No. de segmentos con HIM	1 (0-3)	2 (0-3)	0.405
FEVI, (%)	47.9 ± 9.9	48.7 ± 10.2	0.683
Porcentaje de Miocardio infartado *	29.38 (20.87-39.83)	29.35 (25-38)	0.812
Porcentaje de miocardio con OM *	6.5 (1.4-14.74)	9.8 (4.3-15.97)	0.063
Porcentaje de Miocardio infartado †	26.16 ± 11.08	26.96 ± 11.24	0.736
Porcentaje de Miocardio con OM †	3.87 (0.45-10.67)	4.5 (2-10-26)	0.604

KK= Killip y Kimbal; * 5 minutos; † 10 minutos.

El TIMI pre-intervencionismo fue 0 en 87 (78%) pacientes a los que se les realizó ACTP primaria y, sólo 20% de los paciente con terapia fármaco invasiva tenían la arteria ocluida, P <0.001. No hubo diferencia en el TIMI post-intervencionismo. No hubo diferencia en el porcentaje de pacientes con HIM, en el número de segmentos con HIM, ni en la FEVI entre los grupos. No se encontró diferencia significativa en el porcentaje de miocardio infarto y con OM (ni a los 5 y 10 minutos) entre los grupos, sin embargo, se observó que el porcentaje de miocardio con OM a los 5 minutos era mayor en aquellos con estrategia fármaco invasiva (9.8% vs. 6.5%, p = 0.06).

7.2 Comparación entre los pacientes con y sin HIM.

En la tabla 2 se muestra la comparación de las características clínicas, angiográficas y de RMC de acuerdo a la presencia o no de HIM. Se diagnóstico de HIM se realizó en 87 (60%)

pacientes. Los antecedentes médicos, la edad y el género no presentaron diferencia significativa entre los grupos. El tiempo de isquemia fue mayor en los pacientes con HIM en comparación con aquellos sin HIM (343 ±165 vs. 272 ± 145 minutos, respectivamente, $p < 0.001$). La totalidad de los paciente sin HIM presentaron KK I a su ingreso vs. 25% paciente con KK II tenían HIM, $p < 0.001$. No hubo diferencia en cuanto a los niveles de enzimas cardíacas, glucosa, ni en los hallazgos angiográficos pre-intervencionismo. El porcentaje de paciente con TIMI 2 post-intervencionismo fue mayor en los paciente con HIM comparado en aquellos sin HIM (15% vs 3.4%, $p = 0.016$). La FEVI fue menor en el grupo de pacientes con HIM 45 ±10%, en comparación con aquellos sin HIM de 52.64 ±8%, con una $p < 0.001$. El porcentaje de miocardio infartado y con OM fue significativamente mayor en los pacientes con HIM.

En el análisis de regresión múltiple se demostró que las tres variables asociadas a la presencia de HIM fue: tiempo de isquemia, FEVI y porcentaje de miocardio con obstrucción microvascular.

TABLA 2. Características clínicas, angiograficas y bioquímicas de los pacientes con y sin HIM.			
Características	Sin HIM n = 59	Con HIM n = 87	Valor p
Género masculino, n (%)	52 (88)	78 (90)	0.792
Edad, años.	57 ± 8	56 ±10	0.723
Diabetes mellitus tipo 2, n (%)	10 (17)	30 (34)	0.370
Tabaquismo, n (%)	37 (63)	49 (56)	0.495
Tiempo de isquemia, min.	272 ± 145	343 ±165	0.008
KK 1, n (%)	59 (100)	65 (75)	<0.001
KK 2, n (%)	0	22 (25)	<0.001
Troponina I, ng/L	21 (3-45)	65 (24-98)	0.733
CPK-MB, ng/L	47 (13-109)	69 (25-144)	0.687
Glucosa, mg/dl	145 (125-187)	170 (134-230)	0.600
Angiografía coronaria.			
TIMI pre-ACTP, n (%)			
0	36 (61)	58 (67)	0.598
1	4 (7)	7 (8)	1.000
2	15 (25)	14 (16)	0.206
3	4 (7)	8 (9)	0.762
TIMI post-ACTP, n (%)			
2	2 (3.4)	13 (15)	0.016
3	57 (97)	74 (85.1)	
Resonancia magnética cardiaca.			
FEVI, (%)	52.64 ± 8	45 ±10	<0.001
Porcentaje de miocardio infartado *	24.84 (18.55-34)	32.69 (25-41)	0.001
Porcentaje de miocardio con OM *	2.88 (0.10-8.20)	11.89(4.30-20.30)	<0.001
Porcentaje de miocardio con OM †	1.36(0.0-3.54)	7.20 (2.92-15.06)	<0.001
Porcentaje de miocardio infartado †	21.9 ±9.2	29.2 ± 11.2	<0.001

KK= Killip y Kimbal; * 5 minutos; † 10 minutos.

7.3 Correlación entre el número de segmentos con HIM, porcentaje de miocardio con OM y la FEVI.

Se observó correlación negativa entre el número de segmentos con HIM y la FEVI, así como entre el porcentaje de miocardio con OM y la FEVI, $r = -0.54$, $p < 0.001$ y $r = -0.46$, $p < 0.001$. (Figura 8,9).

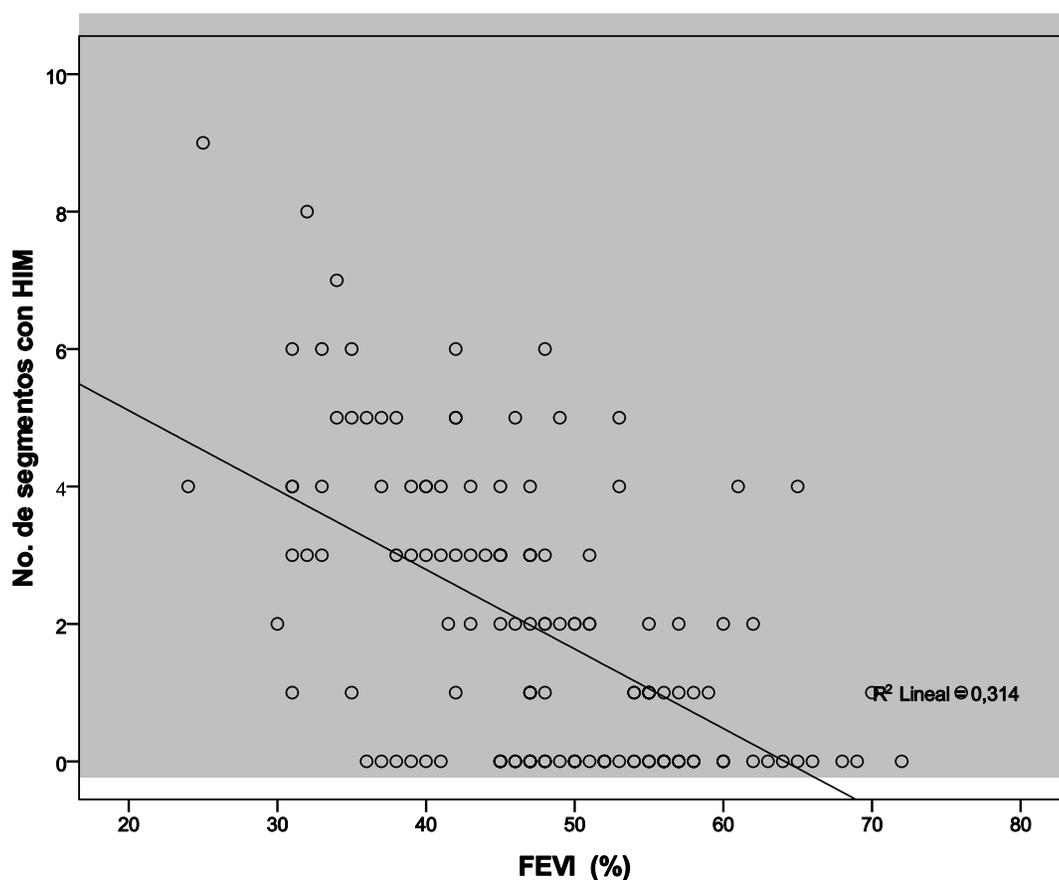


Figura 8. Diagrama de dispersión. Correlación entre el número de segmentos con HIM y la FEVI.

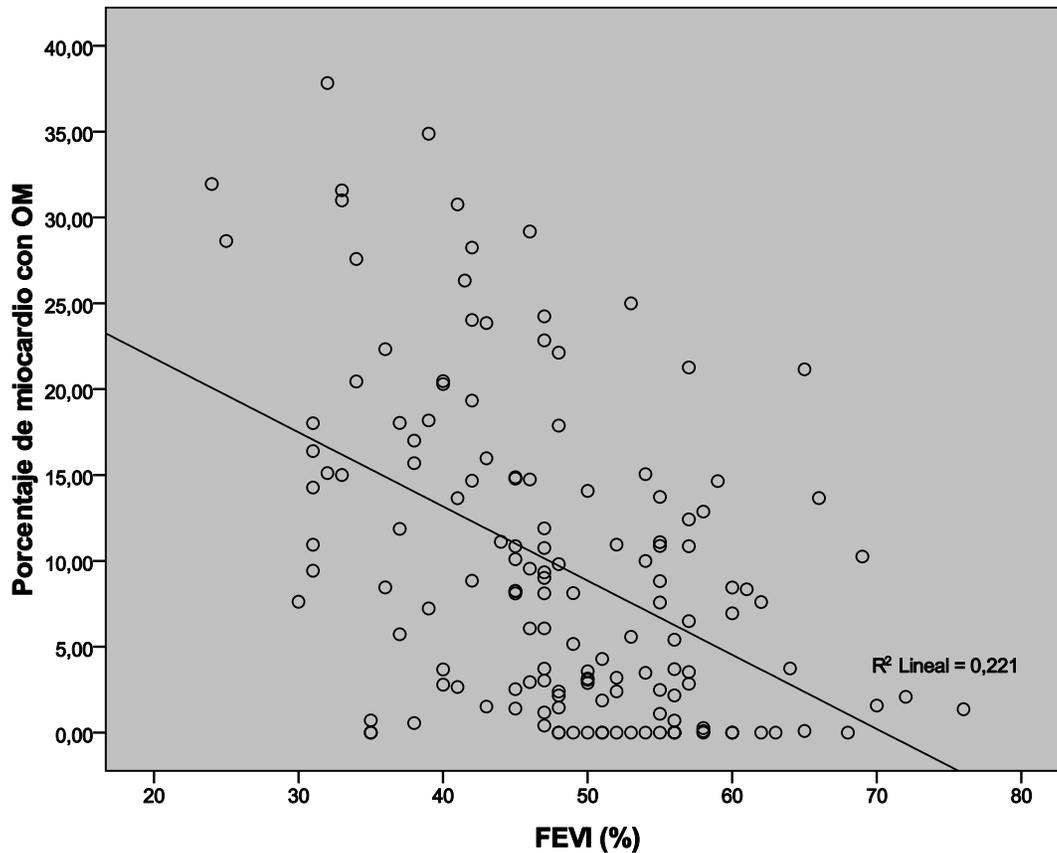


Figura 9. Diagrama de dispersión. Correlación entre el porcentaje de miocardio con OM y la FEV1.

8. DISCUSIÓN:

Nuestro estudio demostró que la HIM, diagnosticada por RMC con la secuencia de T2*, ocurrió en 60% de los paciente con IAM que fueron reperfundidos. A. Kali et al. encontró HIM en 11 (73%) de 15 paciente luego de ACTP primario y Beek et al. encontró que la mitad de los pacientes con ACTP presentó HIM, relacionándose con una mayo tamaño del infarto (37,38). No se encontró diferencia significativa en el porcentaje de paciente con HIM ni en el número de segmentos con HIM, en los pacientes con ACTP primaria comparada con los pacientes con estrategia fármacoinvasiva. Una de las explicaciones probables sea el hecho de que el tiempo de ischemia fue mayor en los pacientes con ACTP. Como se describió previamente en un estudio experimental con modelos caninos, el riesgo de HIM se incrementa cuando la reperfusion es tardía, independientemente del método de reperfusion (6). Esto demuestra al parecer que el desarrollo de

HIM depende de la coexistencia de reperfusión miocárdica y daño microvascular en el contexto de isquemia miocárdica severa (40). No se encontró diferencia en el tamaño del infarto comparando ambas estrategias, aunque se observó mayor porcentaje de OM en los pacientes con terapia farmacoinvasiva, lo que sugiere que en este grupo se presenta un mayor daño microvascular. Estudios que se han realizado previamente, han incluido pocos paciente trombolizados debido a que la ACTP primaria se ha considerado la estrategia de reperfusión con mejores resultados, en nuestro estudio el 24% de los paciente fueron trombolizados exitosamente. Carrick et al. demostró una frecuencia de 41% de HIM utilizando T2*, de los 16 pacientes trombolizados, 9 (56%) pacientes presentaron HIM, también observó que el sexo masculino, infarto anterior, flujo TIMI ≤ 1 antes de la ACTP, Killip > 2 al ingreso fueron más comunes en los pacientes con HIM (9). Estudios previos han considerado la terapia trombolítica como un factor de riesgo para el desarrollo de HIM (20,22). Estudios experimentales han demostrado que la HIM se expande gradualmente después de la reperfusión, lo que sugiere que el daño microvascular coronario puede progresar varias horas después de la restauración del flujo coronario, esto ha llevado a asumir que la HIM es parte del fenómeno de lesión por isquemia-reperfusión (41). En cuanto a la edad, género, antecedentes de diabetes mellitas tipo 2 y tabaquismo no encontramos una relación con una mayor incidencia de HIM.

Al comparar los grupos con y sin HIM se observó que el tiempo de isquemia era mucho mayor en los pacientes con HIM, lo que relaciona el fenómeno de isquemia-reperfusión en su patogenia. Nosotros encontramos que los pacientes con HIM presentaron mayores niveles de enzimas cardíacas (CPK-MB y troponina I), esto sugiera que la extensión del infarto se relaciona con la presencia de HIM, aunque estos parámetros no fueron estadísticamente significativos.

Estudios previos han demostrado la relación entre HIM, severidad del infarto, mayores niveles de enzimas cardíacas y menor mejoría de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (42). Los niveles de glucosa han demostrado tener una relación con el desarrollo de HIM, debido a la relación que existe entre la hiperglicemia y la disfunción endotelial, liberación de citoquinas proinflamatorias, efecto procoagulante, etc. En nuestro estudio no encontramos una relación entre la hiperglicemia al ingreso con la presencia de HIM, aunque algunos autores han relacionado niveles de glucosa en el momento de la revascularización con el desarrollo de HIM (33). No se encontró una relación entre el flujo TIMI pre-intervencionismo y el desarrollo de HIM, pero si pudimos observar que los paciente con flujo TIMI 3 post-intervencionismo presentaron menor incidencia de HIM.

La FEVI es un factor independiente de muerte cardiovascular; En nuestro estudio se observó que la FEVI era menor en paciente con HIM. Los pacientes con HIM tuvieron un mayor

tamaño del infarto, así como un mayor porcentaje de miocardio con OM, lo que demuestra la relación de la HIM y extensión del IAM. En un metanálisis realizado por Hamirani et al. demostró que la HIM se asocia un aumento del volumen ventricular izquierdo, disminución de la FEVI y mayor tamaño del infarto (44). Así también Ganame, demostró que en la fase aguda del IAM, la presencia de HIM diagnosticada por RMC se relacionó con el tamaño del infarto, la transmuralidad, baja FEVI, y con poca mejoría de la FEVI luego del seguimiento a 4 meses, concluyendo que la HIM es un predictor independiente de remodelado ventricular adverso (44). Se deben realizar más estudio en nuestra institución con el objetivo de darle seguimiento a paciente con IAM y HIM, y así determinar la implicación pronóstico a largo plazo, así como repercusión de las medidas terapéuticas que actualmente se están desarrollando para tratar este fenómeno microvascular.

9. CONCLUSIONES

- La hemorragia intramiocárdica es frecuente en los pacientes reperfundidos, en nuestra población la incidencia fue de 60%.
- El tratamiento fármacoinvasivo no se asoció a una incidencia mayor de HIM.
- La HIM se asocia a una presentación clínica mas grave (evaluada con la escala de KK), mayor tiempo de isquemia, flujo TIMI < 3, tamaño mayor del infarto y mayor porcentaje de miocardio con OM.
- La HIM se asocia a menor FEVI.

10. BIBLIOGRAFÍA.

1. Jaffe R, Charron T, Puley G, Dick A, Strauss BH. Microvascular obstruction and the no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2008;117:3152–3156.
2. Wu, D.J. et al. Clinicopathological study of myocardial infarction with normal or nearly normal extracardiac coronary arteries. Quantitative analysis of contraction band necrosis, coagulation necrosis, hemorrhage, and infarct size. *Heart Vessels* 6, 55–62 (1990).
3. Weir RA, Murphy CA, Petrie CJ, et al. Microvascular obstruction remains a portent of adverse remodeling in optimally treated patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:360–7.
4. Fishbein MC, Rit J, Lando U, Kanmatsuse K, Mercier JC, Ganz W. The relationship of vascular injury and myocardial hemorrhage to necrosis after reperfusion. *Circulation* 1980;62:1274–1279.
5. D. Garcia-Dorado, P. Theroux, J. Solares et al., “Determinants of hemorrhagic infarcts: histologic observations from experiments involving coronary occlusion, coronary reperfusion, and reocclusion,” *American Journal of Pathology*, vol.137, no.2, pp.301–311, 1990.
6. Pislaru SV, 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: effects of lytic state and occlusion time. *Circulation* 1997, 96:659–666.
7. Toshihiko Asanuma, Kazuaki Tanabe, Koichi Ochiai, et. Al. Relationship Between Progressive Microvascular Damage and Intramyocardial Hemorrhage in Patients With Reperfused Anterior Myocardial Infarction. Myocardial Contrast Echocardiographic Study. *Circulation* 1990;90:448-53.
8. Ganame J, Messalli G, Dymarkowski S, Rademakers FE, Desmet W, Van de Werf F, Bogaert J: Impact of myocardial haemorrhage on left ventricular function and remodelling in patients with reperfused acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2009, 30:1440–1449.
9. David Carrick; Caroline Haig; Nadeem Ahmed, MBChB; Margaret McEntegart; Myocardial Hemorrhage After Acute Reperfused ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction Relation to Microvascular Obstruction and Prognostic Significance. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9:1-10).
10. Maxwell, L. & Gavin, J. B. The role of post ischaemic reperfusion in the development of microvascular incompetence and ultrastructural damage in the myocardium. *Basic Res. Cardiol.* 86, 544–553 (1991).

11. Nevalainen, T. J., Armiger, L. C. & Gavin, J. B. Effects of ischaemia on vasculature. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 18 (Suppl. 4), 7–10 (1986).
12. Frohlich, G. M., Meier, P., White, S. K., Yellon, D. M. & Hausenloy, D. J. Myocardial reperfusion injury: looking beyond primary PCI. *Eur. Heart J.* 34, 1714–1722 (2013).
13. Reffelmann, T. & Kloner, R. A. Microvascular reperfusion injury: rapid expansion of anatomic no reflow during reperfusion in the rabbit. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 283, H1099–H1107 (2002).
14. Maksimenko, A. V. & Turashev, A. D. No-reflow phenomenon and endothelial glycocalyx of microcirculation. *Biochem. Res. Int.* 2012, 859231 (2012).
15. Kloner, R. A. et al. Influx of neutrophils into the walls of large epicardial coronary arteries in response to ischemia/reperfusion. *Circulation* 84, 1758–1772 (1991).
16. Falk, E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 71, 699–708 (1985).
17. Limbruno, U. et al. Distal embolization during primary angioplasty: histopathologic features and predictability. *Am. Heart J.* 150, 102–108 (2005).
18. Haeck, J. D. et al. Proximal embolic protection in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (PREPARE): core lab adjudicated angiographic outcomes of a randomised controlled trial. *Neth. Heart J.* 18, 531–536 (2010).
19. Sezer, M. et al. Intracoronary streptokinase after primary percutaneous coronary intervention. *N. Engl. J. Med.* 356, 1823–1834 (2007).
20. Gertz, S. D., Kalan, J. M., Kragel, A. H., Roberts, W. C. & Braunwald, E. Cardiac morphologic findings in patients with acute myocardial infarction treated with recombinant tissue plasminogen activator. *Am. J. Cardiol.* 65, 953–961 (1990).
21. Wu, D.J. et al. Clinicopathological study of myocardial infarction with normal or nearly normal extracardiac coronary arteries. Quantitative analysis of contraction band necrosis, coagulation necrosis, hemorrhage, and infarct size. *Heart Vessels* 6, 55–62 (1990).
22. Waller, B. F. et al. Status of the myocardium and infarct-related coronary artery in 19 necropsy patients with acute recanalization using pharmacologic (streptokinase, r-tissue plasminogen activator), mechanical (percutaneous transluminal coronary angioplasty) or combined types of reperfusion therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 9, 785–801 (1987).

23. Beek, A. M., Nijveldt, R. & van Rossum, A. C. Intramyocardial hemorrhage and microvascular obstruction after primary percutaneous coronary intervention. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* 26, 49–55 (2010).
24. Bekkers SC, Backers WH, Kim RJ, et al. Detection and characteristics of microvascular obstruction in reperfused acute myocardial infarction using an optimized protocol for contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging. *European Radiology* December 2009, Volume 19, Issue 12, pp 2904–2912.
25. Cochet AA, Lorgis L, Lalande A, Zeller M, Beer JC, Walker PM, Touzery C, Wolf JE, Brunotte F, Cottin Y: 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.
26. Mather AN, Lockie T, Nagel E, Marber M, Perera D, Redwood S, Radjenovic A, Saha A, Greenwood JP, Plein S: Appearance of microvascular obstruction on high resolution first-pass perfusion, early and late gadolinium enhancement CMR in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson* 2009, 11:11–33.
27. Reffelmann T, Kloner RA: Microvascular reperfusion injury: rapid expansion of anatomic no reflow during reperfusion in the rabbit. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002, 283:H1099–107.
28. Reffelmann T, Hale SL, Dow JS, Kloner RA: No-reflow phenomenon persists long-term after ischemia/reperfusion in the rat and predicts infarct expansion. *Circulation* 2003, 108:2911–7.
29. Katherine C Wu. CMR of microvascular obstruction and hemorrhage in myocardial infarction. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2012, 14:68.
30. Kloner RA, Alker KJ. The effect of streptokinase on intramyocardial hemorrhage, infarct size, and the no-reflow phenomenon during coronary reperfusion. *Circulation.* 1984 Sep;70(3):513-21.
31. O'Regan DP, Ariff B, Neuwirth C, Tan Y, Durighel G, Cook SA: Assessment of severe reperfusion injury with T2* cardiac MRI in patients with acute myocardial infarction. *Heart* 2010, 96:1885–1891.
32. Avinash Kali, MS, Richard L. Q. Tang, MD, Andreas Kumar, MD, James K. Min. Detection of Acute Reperfusion Myocardial Hemorrhage with Cardiac MR Imaging: T2 versus T2*. *Radiology.* November, 2013; 269(2): 387–395.
33. Nicolas Amabile MD, PhD, Alexis Jacquier MD, PhD. Incidence, predictors, and prognostic value of intramyocardial hemorrhage lesions in ST elevation myocardial

infarction Catheterization and Cardiovascular Interventions Volume 79, Issue 7, pages 1101–1108, 1 June 2012.

34. Van der Hoeven, N. W. et al. Clinical parameters associated with collateral development in patients with chronic total coronary occlusion. *Heart* 99, 1100–1105 (2013).
35. Higginson, L. A. et al. Determinants of myocardial hemorrhage after coronary reperfusion in the anesthetized dog. *Circulation*. 65, 62–69 (1982).
36. Morishima, I. et al. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 36, 1202–1209 (2000).
37. A. Kali, A. Kumar, I. Cokic et al., “Chronic manifestation of postreperfusion intramyocardial hemorrhage as regional iron deposition: a cardiovascular magnetic resonance study with ex vivo validation,” *Circulation: Cardiovascular Imaging*, vol.6, no. 2, pp.218–228, 2013.
38. Beek AM, Nijveldt R, van Rossum AC. Intramyocardial hemorrhage and microvascular obstruction after primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2010;26:49–55.
39. Fujiwara H, Onodera T, Tanaka M, Takako F, Wu DJ, Kawai C, Hamashima Y. A clinicopathologic study of patients with hemorrhagic myocardial infarction treated with selective coronary thrombolysis with urokinase. *Circulation*. 1986;73:749-757.
40. Basso C, Thiene G (2006) The pathophysiology of myocardial reperfusion: a pathologist’s perspective. *Heart* 92:1559–1562.
41. Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:499–506.
42. Ochiai K, Shimada T, Murakami Y et al (1999) Hemorrhagic myocardial infarction after coronary reperfusion detected in vivo by magnetic resonance imaging in humans: prevalence and clinical implications. *J Cardiovasc Magn Reson* 1:247–256.
43. Javier Ganame, Giancarlo Messalli, Steven Dymarkowski, Frank E. Rademakers, Walter Desmet, Frans Van de Werf, Jan Bogaert. Impact of myocardial haemorrhage on left ventricular function and remodelling in patients with reperfused acute myocardial infarction. *European Heart Journal* (2009) 30, 1440–1449.
44. Yasmin S. Hamirani, MD Andrew Wong, BS, Christopher M. Kramer, MD, Michael Salerno, MD. Effect of Microvascular Obstruction and Intramyocardial Hemorrhage by CMR on LV Remodeling and Outcomes After Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol Img* 2014;7:940–52.