



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA

“DR. IGNACIO CHÁVEZ”

**“DIFERENCIAS DE GÉNERO EN LA PRESENCIA DE  
OBSTRUCCIÓN MICROVASCULAR Y HEMORRAGIA  
INTRAMIOCÁRDICA POR RESONANCIA MAGNÉTICA  
CARDIACA EN PACIENTES CON PRIMER INFARTO CON  
ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST SOMETIDOS A  
ANGIOPLASTÍA PRIMARIA”**

**TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

PRESENTA:  
**DRA. BEATRIZ EUGENIA DOMÍNGUEZ MENDEZ**

ASESOR DE TESIS:  
**DR. HÉCTOR GONZÁLEZ PACHECO**  
CO-ASESORA DE TESIS:  
**DRA. GABRIELA MELÉNDEZ**

MEXICO, D.F. 30 DE JULIO 2015





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.



---

Dr. José Fernando Guadalajara Boo

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

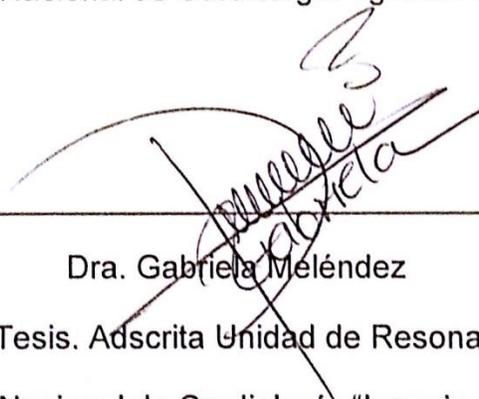


---

Dr. Héctor González Pacheco

Asesor de Tesis. Subjefe Unidad de Cuidados Coronarios

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

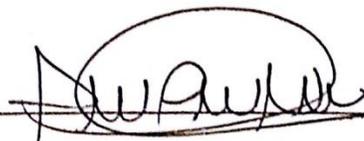


---

Dra. Gabriela Meléndez

Co-asesora de Tesis. Adscrita Unidad de Resonancia Magnética

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"



---

Dra. Beatriz Eugenia Domínguez Mendez

Tesista

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por su amor infinito y su guía en mi camino profesional y personal.

A mi esposo, por su apoyo incondicional.

A mis padres y a mi hermana, por ser pilares de mi vida.

A mis maestros, por sus enseñanzas y entrega al arte de la medicina.

Al Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, por brindarme todas las herramientas para completar mi formación en cardiología.

A mi familia y amigos, por acompañarme en este trayecto.

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

## 2. ÍNDICE

1. Título	1
2. Índice	4
3. Introducción	5
4. Antecedentes	7
5. Justificación	16
6. Objetivos	18
7. Pregunta de Investigación	19
8. Hipótesis	20
9. Metodología de la investigación	21
10. Resultados	25
11. Discusión	28
12. Conclusiones	33
13. Limitaciones	34
14. Referencias	35

### 3. INTRODUCCIÓN

Un problema de salud creciente en nuestra población y en el mundo entero, es la cardiopatía isquémica, dentro de este contexto y debutando como uno de los más catastróficos cuadros para el paciente, se encuentra el infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST. El último Registro Mexicano de Síndromes Coronarios Agudos, RENASICA II, en el año 2005 incluyó 8,908 pacientes con síndrome coronario agudo, de los que el 56% se presentó con síndrome coronario del tipo infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST. <sup>1</sup>

Muchos avances se han realizado en el diagnóstico y tratamiento del infarto con elevación del segmento ST, dentro de ellos cabe resaltar el uso cada vez más frecuente de la angioplastia primaria como tratamiento de elección de manera temprana y oportuna. Sin embargo, como la literatura mundial lo ha dado a conocer, existen diferencias con respecto al género del paciente, desde el momento de la presentación al servicio médico, hasta el tratamiento y desenlace del cuadro, siendo el grupo femenino de acuerdo a algunos informes, quien presenta peores desenlaces, debido tanto a las ya mencionadas diferencias basales, así como en el tratamiento del cuadro. <sup>2,3</sup>

Pese a las diferencias mencionadas previamente, en el caso de las manifestaciones de lesión por reperfusión tras angioplastia primaria, es el género femenino de acuerdo a algunos informes en la literatura médica <sup>4,5</sup>, el que ha presentado menor incidencia o bien en menor medida, al ser valorada por resonancia magnética. Dichos estudios son escasos y han sido realizados en poblaciones no hispanas. Debido a lo anterior surgió

la inquietud sobre si existe diferencia en la presencia de obstrucción microvascular y hemorragia intramiocárdica, ambos efectos de lesión por reperfusión luego de angioplastia primaria en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST.

## 4. ANTECEDENTES

### **Diferencias de género en el infarto con elevación del segmento ST**

En la literatura mundial, desde ya hace cerca de tres décadas, se han documentado diferencias con respecto al género del paciente, en cuanto a los factores de riesgo, presentación clínica, diagnóstico y tratamiento de los síndromes coronarios agudos.<sup>3, 6, 7, 8.</sup>

Con respecto a la población mexicana el último Registro Mexicano de Síndromes Coronarios Agudos, RENASICA II, en el año 2005 incluyó 8,908 pacientes con diagnóstico final de síndrome coronario agudo, de cuales el 56% se presentó con síndrome coronario del tipo infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST, de éstos últimos el 77% eran hombres y el resto pertenecían al género femenino. Los investigadores mencionan en su reporte final, que tras el análisis multivariado de los datos obtenidos, dentro de los predictores más importantes de mortalidad se encontró el sexo femenino con un OR ajustado de 1.61 (IC 95% 1.25-2.08, p 0.0002).<sup>1</sup>

Reportes internacionales demuestran polémica sobre el impacto del género en relación al tratamiento y resultados a corto y largo plazo de los síndromes coronarios agudos, en específico, del infarto con elevación del segmento ST. En el año 2014, Pancholy y et al., reportaron los resultados de un meta-análisis realizado sobre las diferencias de sexo en la mortalidad a corto y largo plazo en pacientes con infarto del miocardio con elevación del segmento ST tratados con intervencionismo primario. Los investigadores incluyeron 35 estudios que cumplieron sus criterios de inclusión (18,555 mujeres y 49,981 hombres). En el análisis sin ajuste para los factores de riesgo cardiovascular

basales y el perfil clínico, las mujeres presentaron mayor riesgo de mortalidad hospitalaria (RR, 1.93; IC 95% 1.75-2.14,  $p < 0.001$ ) y a un año (RR, 1.58; IC 95% 1.36-1.84,  $p < 0.001$ ) al compararlas con los hombres. Utilizando riesgos relativos ajustados, la asociación entre las mujeres y mayor riesgo de mortalidad por cualquier causas se atenuó pero fue aun significativamente más elevada para mortalidad intrahospitalaria (RR, 1.48; IC 95% 1.07-2.05,  $p < 0.02$ ), sin embargo el mayor riesgo de mortalidad a un año no fue ya significativo (RR, 0.93; IC 95% 0.69-1.17,  $p < 0.001$ ).<sup>9</sup>

Pancholy et al. llegan a la conclusión de que el incremento en la mortalidad en mujeres con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST tratadas con angioplastía primaria detectado en su meta-análisis, es debido probablemente a la diferencia entre los factores de riesgo cardiovascular y el perfil clínico de los hombres y mujeres con infarto con elevación del segmento ST.<sup>9</sup>

A su vez los mismos autores en su meta-análisis, mencionan que las diferencias con respecto a la respuesta del equipo médico pueden tener implicaciones en la mortalidad a corto y largo plazo.<sup>9</sup> A este respecto, Shehab et al., en su estudio Gulf RACE-2 publicado en 2013, hacen mención que la diferencia de la mortalidad entre géneros en pacientes con síndrome coronario agudo parece explicarse efectivamente por diferencias en cuanto el variables pronósticas y el manejo de los y las pacientes.<sup>2</sup>

Sabemos que anatómicamente la mujer efectivamente presenta diferencias con respecto a la vasculatura y vasculopatía en relación con el hombre, dentro de lo cual cabe destacar un menor tamaño coronario y mayor rigidez vascular. A su vez cabe mencionar que se han encontrado diferencias en cuanto a la composición de la placa y

etiología de los síndromes coronarios agudos. En hombres y mujeres de mayor edad, post menopáusicas, se han encontrado en estudios post mortem, placas rotas con un núcleo necrótico grande y capa fibrosa rota infiltrada por macrófagos y linfocitos. En contraparte, las mujeres más jóvenes, pre menopáusicas muestran mayor tendencia a presentar erosiones de placa donde la capa fibrosa está ausente en el sitio de erosión de la placa y la íntima expuesta consiste predominantemente en músculo liso y proteoglicanos.<sup>10</sup> Se ha descrito a su vez mayor incidencia de remodelado positivo en mujeres, debido probablemente a depósito aterosclerótico modulado por hormonas.<sup>11</sup>

En aproximadamente el 60% de los casos, la presentación inicial de la cardiopatía isquémica en mujeres es el infarto agudo del miocardio o muerte súbita cardiaca. La siguiente forma más común de presentación clínica de cardiopatía isquémica en mujeres son síntomas atípicos que incluyen fatiga, disnea y dolor torácico atípico. En relación a angina previa a los síndromes coronarios agudos, las mujeres muestran tendencia a presentarla con mayor frecuencia que los hombres.<sup>7</sup>

### **Lesión post reperfusión**

La lesión post reperfusión se define como aquella lesión miocárdica causada por la restauración del flujo coronario luego de un episodio isquémico.<sup>12</sup>

Fue postulada por primera vez en 1960 por Jennings et al.<sup>13</sup> quienes realizaron estudios en perros. La lesión al miocardio durante la reperfusión causa cuatro tipos de disfunción cardiaca: disfunción mecánica transitoria tratada en extenso en múltiples

revisiones del tema <sup>14</sup>; el fenómeno de “no reflujo” <sup>15</sup>; las arritmias por reperfusión <sup>16</sup> y el último tipo se refiere a la lesión por reperfusión letal. <sup>12</sup>

El fenómeno de no reflujo se refiere a la obstrucción microvascular y reducción del flujo miocárdico luego de la apertura de una arteria coronaria ocluída y puede categorizarse en sostenido y reversible. <sup>17</sup>

En humanos el fenómeno de no reflujo es causado por la combinación variable de cuatro componentes patogénicos: embolización aterotrombótica distal, lesión isquémica, lesión por reperfusión y susceptibilidad coronaria de la microcirculación a la lesión. <sup>17</sup> Dicho fenómeno puede ser identificado durante la angiografía coronaria mediante el análisis del flujo TIMI y el grado de blush (opacificación) del miocardio (GBM) <sup>18</sup>, mediante el análisis del segmento ST y su disminución 60 minutos luego de la angioplastia <sup>19</sup>, así como a través de técnicas de imagen no invasivas como la ecocardiografía con contraste miocárdico <sup>20</sup> y la resonancia magnética cardíaca, en donde se observa como áreas con falta de reforzamiento dentro de una región necrótica, identificada por reforzamiento tardío con gadolinio. <sup>21, 22</sup>

La lesión post reperfusión letal culmina en la muerte de los miocitos viables inmediatamente antes de la reperfusión miocárdica, incrementando el tamaño del infarto e impactando en la función miocárdica tanto sistólica como diastólica. <sup>23</sup> Lo anterior no significa que no se observe beneficio con la reperfusión, sino que este se ve opacado por la lesión por reperfusión letal, que disminuye el porcentaje de miocardio que pudiera salvarse mediante la estrategia de reperfusión y cardioprotección durante la misma. <sup>12</sup>

Se han descrito varios mecanismos de la lesión por reperfusión letal, dentro de los que cabe mencionar el estrés oxidativo al que se ve sometido el miocardio luego de la reperfusión, el cual disminuye la bioabilidad del óxido nítrico y sus efectos cardioprotectores como lo son la inhibición del acúmulo de neutrófilos, inactivación de los radicales de superóxido y mejoría del flujo coronario.<sup>24</sup>

Otro de los mecanismos de la lesión por reperfusión letal es el aumento abrupto del calcio intracelular luego de la reperfusión, secundario al daño de la membrana sarcolémica y la disfunción al retículo sarcoplásmico inducida por estrés que resulta en la sobrecarga intracelular y mitocondrial de calcio lo que induce muerte del cardiomiocito por hipercontractura de las células cardíacas y apertura del poro de transición de permeabilidad (PTP) mitocondrial.<sup>23</sup>

Tienen también importancia en la fisiopatología de la lesión por reperfusión, la rápida restauración del pH fisiológico, a la que sigue el lavado de ácido láctico y la activación del transportador de sodio-hidrógeno y el simportador de sodio-bicarbonato.<sup>25</sup>; así como la inflamación, principalmente con la migración de neutrófilos al tejido miocárdico, que pueden causar obstrucción vascular y liberación de enzimas de degradación y especies reactivas de oxígeno.<sup>26</sup>

La reperfusión puede causar también hemorragia intramiocárdica por extravasación de eritrocitos a través de paredes endoteliales.<sup>27</sup> Cuando el tejido miocárdico se enfrenta a la hipoxia debido a la oclusión de una arteria coronaria, esta quebranta la barrera endotelial y daña la microvasculatura, facilitando la extravasación de eritrocitos con la reperfusión, de allí que la reperfusión luego de la isquemia sea un prerrequisito para la

presencia de hemorragia intramiocárdica.<sup>27, 28</sup> Dichas lesiones pueden visualizarse por medio de resonancia magnética cardiaca con secuencias específicas eco de gradiente para deposición de hierro T2\* o bien con imágenes eco spin en T2 pesado.<sup>29,30</sup> La hemorragia intramiocárdica es un predictor independiente de remodelado adverso del ventrículo izquierdo.<sup>31</sup>

### **Obstrucción microvascular y hemorragia intramiocárdica**

Como comentado en el apartado previo, tanto la obstrucción microvascular, como la hemorragia intramiocárdica son componentes de la lesión por reperfusión tras un infarto del miocardio con elevación del segmento ST que fue sometido a alguna técnica de reperfusión, ya sea con tratamiento trombolítico, o bien con angioplastia primaria. Ambos hallazgos se encuentran íntimamente correlacionados, e incluso pueden considerarse como partes de un mismo continuo, reflejando necrosis coagulativa extensa con alteración severa de la coherencia endotelial y extravasación de eritrocitos.<sup>32</sup>

La resonancia magnética cardiaca es el método no invasivo que ha demostrado con mayor fidelidad la presencia y cuantía de dichas lesiones. Por medio de la misma se pueden visualizar ambas lesiones en diferentes secuencias.<sup>31</sup>

La obstrucción microvascular se observa por medio de secuencias de inversión recuperación eco gradiente, con imágenes de reforzamiento tardío con gadolinio. Las zonas con obstrucción microvascular se observan como regiones hipointensas dentro de miocardio hiperintenso. Es de hacer notar que los pacientes con función renal por

debajo de 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, presentan contraindicación para la inyección de gadolinio debido al riesgo potencial de la rara condición conocida como fibrosis sistémica nefrogénica.<sup>31, 33</sup> Estudios recientes han demostrado que la obstrucción microvascular tardía es un factor pronóstico independiente de mortalidad y eventos cardíacos mayores tras el infarto con elevación del segmento ST.<sup>34</sup>

En relación a la hemorragia intramiocárdica, la secuencia más estudiada y validada para su valoración por medio de resonancia magnética, es la secuencia de eco de gradiente rápido para deposición de hierro T2\*, en donde la intensidad de señal regional disminuye en el tejido hemorrágico debido a las propiedades magnéticas moleculares de los productos de degradación de la hemoglobina.<sup>30</sup> También se han utilizado en estudios secuencias eco spin en T2 pesado, en donde las áreas de hemorragia intramiocárdica se visualizan como áreas con atenuación de la señal en el núcleo de regiones de alta intensidad de la señal que representa la zona de edema.<sup>29</sup> Sin embargo aún se debate en la literatura internacional cuáles son las secuencias óptimas en resonancia magnética cardíaca para la valoración de hemorragia intramiocárdica.<sup>35</sup> Se ha demostrado que la presencia de hemorragia intramiocárdica es un fuerte predictor de eventos cardiovasculares mayores seis meses tras el infarto agudo.<sup>36, 37</sup>

## **Diferencias de género en la presencia de obstrucción microvascular y hemorragia intramiocárdica**

En relación a la lesión post reperfusión documentada por resonancia magnética cardiaca (obstrucción microvascular, hemorragia intramiocárdica) poco se conoce en cuanto a las diferencias con respecto al género, a este respecto vale la pena resaltar dos estudios que investigaron tales desigualdades.

En el estudio de Langhans et al.<sup>5</sup> se investigó por medio de resonancia magnética cardiaca la presencia de diferencias de género con respecto a las características del infarto luego de angioplastia primaria. Se analizaron un total de 93 hombres y 93 mujeres. Las mujeres fueron significativamente mayores que los hombres ( $64.4 \pm 11.9$  vs.  $60.5 \pm 12.3$ ,  $p = 0.03$ ), el resto de características clínicas fueron semejantes. El tamaño del infarto no difirió significativamente entre hombres y mujeres. Si hubo diferencia estadísticamente significativa con respecto al tamaño de la obstrucción microvascular, siendo esta menor en las mujeres ( $0.48 \pm 1.3$  vs  $1.2 \pm 3.0$ ,  $p = 0.03$ ). En las conclusiones del estudio los autores mencionan que los hallazgos en cuanto a la obstrucción microvascular pueden reflejar respuestas miocárdicas a la lesión isquémica diferentes en hombres y en mujeres, presentando probablemente estas últimas mejores mecanismos cardioprotectores.<sup>5</sup>

Otro estudio que buscó investigar las diferencias de género en cuanto al miocardio salvado y el remodelado post isquémico del ventrículo izquierdo luego de la angioplastia primaria es el de Canali et al.<sup>4</sup>, en donde se estudió a una población de 283 pacientes (238 hombres y 45 mujeres) sometidos a angioplastia primaria, a los que

se le realizó posteriormente un estudio de resonancia magnética cardiaca 1 a 5 días luego del infarto y a los 4 meses de seguimiento. Las mujeres fueron mayores que los hombres ( $62 \pm 11$  vs.  $57 \pm 10$ ,  $p = 0.014$ ), presentaron con mayor frecuencia el antecedente de hipertensión arterial (82% vs. 29%,  $p = <0.001$ ) y tuvieron con mayor frecuencia angina previa (27% vs. 19%,  $p = 0.018$ ). Dentro de los resultados vale la pena mencionar que el grupo de mujeres presentó menor extensión de obstrucción microvascular que los hombres ( $p < 0.001$ ). Los autores concluyen que el mejor patrón de reperfusión en las mujeres sugiere que efectivamente existen diferencias de género a este respecto.<sup>4</sup>

Los estudios mencionados demuestran la existencia de diferencias de género en cuanto a la lesión post reperfusión valorada por resonancia magnética como obstrucción microvascular. En cuanto a hemorragia intramiocárdica no se conoce aún el impacto del sexo sobre la misma, aunque se puede inferir que siendo esta parte de un continuo, deben de encontrarse diferencias con respecto a su presentación en cada grupo.

## 5. JUSTIFICACIÓN

La cardiopatía isquémica es una enfermedad prioritaria tanto en países industrializados, como en países en desarrollo. Día a día miles de pacientes se presentan a las salas de urgencia de los hospitales nacionales con cuadros compatibles con infartos agudos, muchos de los cuales son infartos con elevación del segmento ST (56% en el último registro mexicano).<sup>1</sup> Muchos avances se han hecho con respecto al tratamiento de estos últimos, siendo las terapias de reperfusión (trombolisis y angioplastia primaria), las que han cambiado el panorama de tratamiento y pronóstico de estos pacientes.

Sin embargo, de la mano con la reperfusión, hemos encontrado nuevos problemas asociados a la misma, como lo es la lesión post reperfusión. Una manera de visualizar la misma por medio de resonancia magnética es mediante la evaluación de la obstrucción microvascular y hemorragia intramiocárdica. No significa lo anterior que el procedimiento de elección no sea la reperfusión del infarto, sino que mediante mecanismos cardioprotectores previos a ella o durante la misma, podría salvarse más tejido miocárdico.<sup>12</sup> Es por ello que se hace imperativo conocer las causas de la misma y las posibles diferencias en su presentación en diversos grupos poblacionales.

En los últimos años se han documentado diferencias con respecto a la presentación clínica, tratamiento y pronóstico del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST en cuanto al género del paciente.<sup>9</sup> Poco sin embargo se ha descrito sobre las diferencias de la lesión post reperfusión en ambos grupos,<sup>4, 5</sup> fácilmente documentada por medio del estudio de resonancia magnética cardiaca como

obstrucción microvascular. No se conoce el impacto del género con respecto a la presencia de hemorragia intramiocárdica.

Debido a lo anterior se hace necesaria la búsqueda de las desigualdades con respecto a la presencia de obstrucción microvascular y hemorragia intramiocárdica en hombres y mujeres tras la reperfusión por medio de angioplastia primaria llevada a cabo en nuestra Institución. No existen estudios en la actualidad sobre tales disparidades en la población latinoamericana.

## 6. OBJETIVOS

### *Objetivo general*

Describir si existen diferencias de género en la presencia de obstrucción microvascular y hemorragia intramiocárdica por resonancia magnética cardiaca en pacientes con primer infarto con elevación del segmento ST sometidos a angioplastía primaria.

### *Objetivos específicos*

Describir las diferencias de género en las características clínicas basales de los pacientes con primer infarto agudo con elevación del segmento ST sometidos a angioplastía primaria.

Describir las diferencias de género en relación a los estudios de laboratorio iniciales y marcadores de daño miocárdico de los pacientes con primer infarto agudo con elevación del segmento ST sometidos a angioplastía primaria.

Describir las diferencias de género en cuanto a la función ventricular post infarto valorada por resonancia magnética cardiaca de los pacientes con primer infarto agudo con elevación del segmento ST sometidos a angioplastía primaria.

## 7. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existen diferencias de género en la presencia de obstrucción microvascular y hemorragia intramiocárdica por resonancia magnética cardíaca en pacientes con primer infarto con elevación del segmento ST sometidos a angioplastia primaria?

## 8. HIPÓTESIS

### *Hipótesis alternativa (Ha)*

Existen diferencias de género en la presencia de obstrucción microvascular y hemorragia intramiocárdica por resonancia magnética cardíaca en pacientes con primer infarto con elevación del segmento ST sometidos a angioplastía primaria.

### *Hipótesis nula (Ho)*

No existen diferencias de género en la presencia de obstrucción microvascular y hemorragia intramiocárdica por resonancia magnética cardíaca en pacientes con primer infarto con elevación del segmento ST sometidos a angioplastía primaria.

## 9. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

El presente es un estudio observacional, descriptivo, con análisis retrospectivo de los datos extraídos de la base de datos de la Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” y de los estudios de resonancia magnética cardiaca de los pacientes con diagnóstico de primer infarto del miocardio con elevación del segmento ST llevados a angioplastia primaria, que ingresaron a la Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología desde el mes de enero de 2011, hasta el mes de mayo de 2015 y a los que se les realizó un estudio de resonancia magnética cardiaca en la primer semana de su internamiento (7 días).

### *Procedimientos y descripción de variables*

Se hizo la búsqueda en la base de datos de la Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” de todo paciente ingresado desde enero de 2011 a mayo de 2015 por diagnóstico de primer infarto del miocardio con elevación del segmento ST que contara con un estudio de resonancia magnética cardiaca con contraste con gadolinio realizado durante la primer semana de su internamiento (7 días) y se investigó intencionadamente la presencia obstrucción microvascular y hemorragia intramiocárdica en dichos estudios, en las secuencias correspondientes, dividiendo posteriormente al total de pacientes en dos grupos de acuerdo a su género.

Se definió primer infarto como el cuadro con datos clínicos, de laboratorio y electrocardiográficos compatibles con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST <sup>38</sup>, en ausencia de antecedentes clínicos, electrocardiográficos o por resonancia magnética de eventos isquémicos agudos previos.

Todos los pacientes estudiados fueron sometidos a angioplastia primaria, definida como el tratamiento de reperfusión por medio de intervención coronaria, llevado a cabo en menos de 12 horas. <sup>39</sup> Las angioplastias fueron clasificadas como exitosas. Todos los pacientes recibieron el tratamiento médico estándar descrito en las guías de práctica clínica para el infarto con elevación del segmento ST. <sup>39, 40</sup>

El equipo con que se cuenta en nuestra institución es un resonador de 1.5 T (Avanto-Siemens, Erlangen-Alemania). La presencia de obstrucción microvascular se valoró en las secuencias de inversión recuperación eco gradiente, con imágenes de reforzamiento tardío con gadolinio (15 min luego de la inyección de 0.2 mg/kg). Las zonas con obstrucción microvascular se definieron como regiones hipointensas dentro de miocardio hiperintenso en la secuencia mencionada. La presencia de hemorragia intramiocárdica se valoró en la secuencia de eco de gradiente para deposición de hierro T2\*, en donde se observaron las zonas de hemorragia como áreas hipointensas. Se obtuvo también la fracción de expulsión valorada en modo cine/SSFP.

Se analizaron los datos por grupos masculino y femenino. Se tomaron en cuenta la edad de los pacientes, antecedente de diabetes mellitus, antecedente de tabaquismo, antecedente de dislipidemia, hipertensión arterial previa, uso de aspirina previa, uso de estatina previa, índice de masa corporal, localización del infarto, tiempo de isquemia, arteria responsable, presencia o no de tromboaspiración, laboratorios de ingreso

(leucocitos, plaquetas, glucosa, albúmina y PCR), así como marcadores de daño miocárdico máximos (CPK total, CPK MB, Troponina).

### *Criterios de Inclusión y de Exclusión*

#### *Criterios de Inclusión*

Pacientes mayores de 18 años

Pacientes con diagnóstico de primer infarto del miocardio con elevación del segmento ST, sometidos a angioplastia primaria en menos de 12 horas.

#### *Criterios de Exclusión*

Pacientes con infarto previo descrito en la historia clínica o como hallazgo electrocardiográfico o en resonancia magnética cardíaca, o cirugía de revascularización coronaria.

Choque cardiogénico o inestabilidad clínica.

Pacientes con claustrofobia o contraindicaciones para la realización de resonancia magnética cardíaca contrastada con gadolinio.

Pacientes embarazadas.

### *Análisis estadístico*

Para el análisis de datos se utilizó el programa SPSS versión 20. Se presentaron las variables categóricas como frecuencias y porcentajes. Las variables continuas se presentaron como medias y desviaciones estándar. Las diferencias entre grupos se analizaron por la prueba exacta de Fisher o la prueba de chi-cuadrada para las variables categóricas y por la prueba de t de Student para las variables continuas con distribución normal. Se consideró un valor de  $p < 0.05$  estadísticamente significativo.

## 10. RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 236 pacientes, 202 hombres (85.6%) y 34 mujeres (14.4%). Se analizaron las características previas tanto del grupo de hombres como el de mujeres, con el fin de valorar si existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Dentro de las variables clínicas se observó que el grupo de mujeres fue mayor en edad en relación con el grupo de hombres ( $65 \pm 11$  vs.  $57 \pm 11$ ;  $p < 0.001$ ), presentaron además con mayor frecuencia el antecedente de hipertensión arterial (65% vs. 38%;  $p = 0.005$ ). El grupo de hombres presentó más tabaquismo actual (42% vs. 11%;  $p < 0.001$ ) en relación al grupo de mujeres. El resto de las variables clínicas estudiadas (tabaquismo previo, dislipidemia, diabetes mellitus, uso previo de aspirina, uso previo de estatina, índice de masa corporal, tiempo de retraso) no tuvo significancia estadística.

Con relación a los exámenes de laboratorios a su ingreso, el que tuvo significancia estadística de los estudiados, fue el recuento de plaquetas, el cual fue mayor en mujeres ( $262.9 \pm 71.1$  vs.  $215.7 \pm 54.8$ ;  $p < 0.001$ ), la diferencia en el recuento de leucocitos, glucosa, albúmina y proteína C reactiva de ingreso no alcanzó significancia estadística, así como tampoco la tuvo la diferencia entre grupos de los marcadores de daño miocárdico (CPK total máxima, CPK MB máxima, troponina I máxima).

La diferencia entre ambos sexos con respecto a la localización del infarto, la arteria responsable del mismo y la presencia o no de tromboaspiración tampoco tuvo significancia estadística tras el análisis de los mismos.

<b>Tabla No. 1. Características Clínicas y Angiográficas de la Población de Estudio</b>			
<b>Variables</b>	<b>Hombres (n = 202)</b>	<b>Mujeres (n = 34)</b>	<b>Valor de p</b>
<i>Clínicas</i>			
Edad (años)	57 ± 11	65 ± 11	< 0.001
Tabaquismo actual (%)	42 (85)	4 (11)	< 0.001
Tabaquismo previo (%)	26 (52)	20 (7)	0.669
Dislipidemia (%)	29 (58)	41 (14)	0.161
Hipertensión arterial (%)	38 (77)	65 (22)	0.005
Diabetes Mellitus (%)	32 (64)	27 (9)	0.689
Uso previo de aspirina (%)	6 (12)	15 (5)	0.078
Uso previo de estatina (%)	9 (19)	15 (5)	0.358
Índice de masa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	27 ± 4	27 ± 4	0.742
Tiempo de retraso (horas)	4:10 ± 2:39	4:53 ± 2:34	0.151
<i>Laboratorios de ingreso</i>			
Leucocitos (x 1,000/mcL)	11.3 ± 3.3	11.2 ± 3.5	0.901
Plaquetas (x 1000/mcL)	215.7 ± 54.8	262.9 ± 71.1	< 0.001
Glucosa (mg/dl)	178.3 ± 87.5	158.2 ± 75.5	0.211
Albúmina (g/dl)	3.8 ± 0.3	3.7 ± 0.9	0.104
Proteína C reactiva (mg/dL)	27.8 ± 37.2	39.2 ± 67.6	0.162
<i>Marcadores de daño miocárdico</i>			
CPK Total máxima (UI/l)	2765 ± 2559	2330 ± 1493	0.337
CPK MB máxima (ng/dl)	220 ± 152	215 ± 147	0.86
Troponina máxima (ng/ml)	98 ± 52	100 ± 50	0.849
<i>Localización del infarto</i>			
Anteroseptal (%)	37 (74)	35 (12)	0.624
Anterior extenso (%)	18 (36)	15 (5)	
Lateral alto (%)	1 (2)	3 (1)	
Postero inferior (%)	28 (56)	24 (8)	
Postero inferior y dorsal (%)	5 (10)	12 (4)	
Postero inferior y VD (%)	10 (20)	9 (3)	
Dorsal (%)	1 (2)	3 (1)	
<i>Arteria responsable del infarto</i>			
Tronco (%)	1 (2)	0 (0)	0.549
Descendente anterior (%)	54 (108)	47 (16)	
Circunfleja (%)	9 (18)	3 (1)	
Coronaria derecha (%)	34 (68)	44 (15)	
Diagonal (%)	2 (3)	6 (2)	
Obtusa marginal (%)	0.5 (1)	0 (0)	
Ramo intermedio (%)	1 (2)	0 (0)	
<i>Aspiración de trombo (%)</i>	45 (90)	44 (15)	

<b>Tabla No. 2. Datos de la resonancia magnética cardiaca</b>			
<b>Variables</b>	<b>Hombres (n = 202)</b>	<b>Mujeres (n = 34)</b>	<b>Valor de p</b>
Obstrucción microvascular (%)	74 (150)	68 (23)	0.41
Hemorragia intramiocárdica (%)	39 (78)	24 (8)	0.123
FEVI RMC	46.3 ± 10.5	50.6 ± 12.2	0.032

Con respecto a los resultados de la resonancia magnética, si bien fue posible observar un menor porcentaje de pacientes mujeres que presentaron obstrucción microvascular y principalmente menor número de pacientes mujeres con hemorragia intramiocárdica, esta diferencia no obtuvo significancia estadística. Si la tuvo la diferencia entre la fracción de expulsión valorada por resonancia magnética luego del primer infarto entre el grupo de hombres y de mujeres, siendo ésta mayor en el último grupo (50.6 ± 12.2 vs 46.3 ± 10.5).

## 11. DISCUSIÓN

En la población de estudio se pudo observar una diferencia notable en el número de pacientes masculinos con respecto al número de pacientes femeninos, éste último grupo representó solamente el 14.4% de los pacientes estudiados. Lo anterior va de la mano con informes previos sobre el número de mujeres que se atienden en el sistema de salud nacional, recordemos que en el estudio RENASICA II <sup>1</sup> solamente el 23% de pacientes fueron del sexo femenino. Es probable que el pequeño número de mujeres estudiadas (34 pacientes) en nuestro análisis haya llevado a conclusiones diferentes a las esperadas.

Existen varios estudios sobre las diferencias de los síndromes coronarios agudos en mujeres, recordemos el meta-análisis de Panchony et al. <sup>9</sup>, en donde se evalúan las diferencias de género en la mortalidad por cualquier causa a corto y largo plazo en pacientes con infarto del miocardio tratados con angioplastia primaria. Dicho estudio resalta las diferencias entre los factores de riesgo cardiovascular y el perfil clínico de los ambos grupos, así como la mayor mortalidad intrahospitalaria del sexo femenino. <sup>9</sup>

Pelletier et al. en su estudio multicéntrico GENESIS-PRAXY <sup>41</sup>, estudiaron 1,123 pacientes admitidos al hospital por síndrome coronario agudo, de los cuales el 32% (362 pacientes) fue del sexo femenino. En el análisis de los datos recabados encontraron que las mujeres tuvieron menor probabilidad que los hombres de recibir el cuidado de salud dentro de los tiempos ideales para la realización del electrocardiograma ( $\leq 10$  min: 29% vs. 38%,  $p = 0.02$ ) o fibrinólisis ( $\leq 30$  min: 32% vs 57%,  $p = 0.01$ ). Las mujeres admitidas por infartos con elevación del segmento ST

tuvieron menor probabilidad de recibir terapia de reperfusión (83% vs. 91%,  $p = 0.01$ ). Los determinantes clínicos de menor acceso a los cuidados de salud fueron la ansiedad, mayor número de factores de riesgo y la ausencia de dolor precordial. Los determinantes relacionados con el género incluyeron rasgos femeninos de la personalidad y responsabilidades por las tareas del hogar.<sup>41</sup>

Con respecto a las variables clínicas, se encontró diferencia significativa en relación a la edad de los pacientes, las mujeres se presentaron con primer infarto a mayor edad que los hombres ( $65 \pm 11$  vs.  $57 \pm 11$ ;  $p < 0.001$ ), nuevamente este hallazgo va de la mano con informes previos sobre las disparidades en cuanto a la edad de presentación la cardiopatía isquémica en hombres y mujeres. Recordemos que los estrógenos parecen ser un factor protector contra la cardiopatía isquémica y durante la menopausia las mujeres presentan una décima parte de los niveles observados en la premenopausia.<sup>6, 7</sup> Estudios de ciencia básica han demostrado que los estrógenos reducen la hipertrofia celular, promueven la elasticidad vascular y poseen propiedades antiinflamatorias y antioxidantes.<sup>6</sup>

También se documentó diferencia significativa en cuanto al mayor número de pacientes hipertensas en relación con los hombres (65% vs. 38%;  $p = 0.005$ ). Lo anterior puede deberse a la mayor edad de las mujeres. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el resto de variables clínicas.

En relación a los datos de laboratorio, la única variable estudiada que obtuvo significancia estadística fue el recuento de plaquetas, esto quizá en relación la mayor tendencia a la inflamación en la mujer como han mencionado algunos autores<sup>6, 7</sup>;

también se observó diferencia en los valores de proteína C reactiva en mujeres, sin embargo este hallazgo no alcanzó la significancia estadística manifiesta en otros estudios como la Tercera Encuesta de Salud Nacional y Examen Nutricional (NHANES III), en donde se observaron niveles de proteína C reactiva  $\geq 1$  mg/dL en 13% de las mujeres, en comparación con solamente 6% de los hombres en este estudio.<sup>42</sup> Tampoco se documentó diferencia relevante en cuanto a los marcadores de necrosis miocárdica (CPK total, CPK MB y troponina I) entre hombres y mujeres.

En cuanto a las variables evaluadas por resonancia magnética en relación a la lesión post reperfusión, sí se observó un mayor número de pacientes masculinos con presencia tanto de obstrucción microvascular, como de hemorragia intramiocárdica, sin embargo las diferencias no alcanzaron la significancia estadística que se había esperado. Jovanovic et al.<sup>43</sup> describieron el efecto protector directo del 17- $\beta$  estradiol contra la sobrecarga intracelular de calcio que ocurre en la reperfusión, en los cardiomiocitos vía un mecanismo mediado por receptor de estrógenos, el cual puede contribuir a la cardioprotección en el género femenino. Tanto hombres como mujeres poseen receptores de estrógenos en el endotelio vascular, músculo liso y miocardio, sin embargo el número de receptores puede ser mayor en mujeres debido a que los estrógenos inducen su expresión.<sup>44</sup> Además estudios en animales de experimentación han mostrado que los miocitos femeninos toleran la hipoxemia mejor que los masculinos en parte debido a menor activación en los especímenes femeninos de las vías de señalización que controlan la progresión del ciclo celular y la apoptosis bajo hipoxia inducida.<sup>45</sup> Se sabe también que los estrógenos causan vasodilatación en el sistema cardiovascular por medio de la inhibición de la producción de endotelina-1.<sup>46</sup>

Por todo lo anteriormente expuesto, se esperaba que las diferencias entre los grupos de hombres y mujeres en cuanto a las manifestaciones de lesión post reperfusión se acentuaran con mayor medida, lo cual pudo no haber sucedido debido a lo limitado de la muestra de mujeres, así como a la diferencia significativa de los grupos con respecto a la edad, la media de años de las mujeres fue de  $65 \pm 11$  años, momento en el que la mayor parte de las integrantes del grupo había perdido ya protección estrogénica.

Es de hacer notar que tanto el estudio de Canali,<sup>4</sup> como el de Langhans,<sup>5</sup> valoraron no solamente la presencia o ausencia de obstrucción microvascular, sino también la magnitud de la misma, lo que no se hizo en el presente estudio por falta de disponibilidad del software necesario para las mediciones; en ambos estudios se obtuvieron diferencias significativas en el tamaño de las zonas de obstrucción microvascular. No se encontraron en la literatura estudios que valoren las áreas de hemorragia intramiocárdica en hombres y en mujeres como dato comparativo. La medición y cuantificación de las zonas de hemorragia intramiocárdica y de obstrucción microvascular es útil para comparación entre grupos, pero cabe destacar que solamente el hecho de presentar tales hallazgos confiere factor pronóstico en la aparición de eventos cardiovasculares mayores y mortalidad, de hecho Nijveldt<sup>22</sup> sugiere que la presencia de obstrucción microvascular en las imágenes de resonancia magnética cardíaca puede ser más importante para el resultado funcional que el volumen total de la lesión microvascular. Eitel<sup>31</sup> en su estudio sobre la valoración pronóstica por resonancia magnética cardíaca luego de un infarto con elevación del segmento ST<sup>31</sup> expone como el hecho de presentar obstrucción microvascular separa las curvas de Kaplan-Meier para eventos cardiovasculares mayores (muerte, reinfarto y

falla cardíaca congestiva) y mortalidad. También de Waha <sup>34</sup>, en su estudio sobre el impacto de la obstrucción microvascular tardía menciona su importante papel como factor pronóstico tras el evento isquémico agudo. En el estudio de Husser <sup>36</sup> se expone también la importancia de la presencia de la presencia de hemorragia intramiocárdica en el pronóstico a largo plazo de los pacientes con infarto agudo sometidos a terapia de reperfusión.

Sí se obtuvo significancia estadística entre la diferencia entre la función sistólica del grupo de mujeres y el grupo de hombres, presentando las mujeres una mejor función tras el infarto y reperfusión, pese a que ni la localización del infarto, ni la arteria responsable, tampoco el tiempo de retraso presentó significancia estadística. Lo anterior puede reflejar la protección femenina a la que se hacía mención con anterioridad.

El estudio anterior da lugar a continuar la investigación tanto con respecto a la presencia y valoración de la lesión post reperfusión, como a las disparidades entre ambos géneros con respecto a la presentación clínica, tratamiento y pronóstico luego de la reperfusión del infarto con elevación del segmento ST, cuadro cada vez más frecuente en nuestros hospitales y en el país.

## 12. CONCLUSIONES

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de obstrucción microvascular y hemorragia intramiocárdica entre hombres y mujeres en nuestra población. Si se identificó una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la función ventricular posterior al infarto entre hombres y mujeres, siendo esta mayor en el sexo femenino. Los resultados anteriores no deben de tomarse como irrefutables, ya que la población analizada incluyó solamente un 14.4% (34 pacientes) de mujeres y un 85.6% (202 pacientes) de hombres y las mujeres presentaron significativamente a mayor edad. A su vez, estudios previos han mostrado diferencias en cuanto al tamaño de la obstrucción microvascular, medición que no se realizó en este estudio por no contar con el software necesario. Hacen falta más estudios que incluyan un mayor número de pacientes del sexo femenino y donde los factores de riesgo sean similares, donde se analicen las diferencias de género en cuanto a la obstrucción microvascular y hemorragia intramiocárdica, elementos que forman parte de la lesión post reperfusión.

### **13.LIMITACIONES**

El presente es un estudio observacional, retrospectivo. Se necesitan estudios subsecuentes prospectivos aleatorizados que confirmen o refuten la hipótesis planteada, en donde los grupos a analizar sean semejantes en número y características basales. No se cuenta con el software necesario en nuestra institución para la cuantificación de las áreas de obstrucción microvasular y de hemorragia intramiocárdica.

## 14. BIBLIOGRAFÍA

1. Gacía A, Jerjes C, Martínez P, et al. RENASICA II. Registro Mexicano de Síndromes Coronarios Agudos. Arch Cardiol Mex 2005; 75 Supl I: S6-32. Ene-Mar 2005
2. Shehab A, Al-Dabbagh B, AlHabib K, et al. Gender Disparities in the Presentation, Management and Outcomes of Acute Coronary Syndrome Patients: Data from the 2<sup>nd</sup> Gulf Registry of Acute Coronary Events (Gulf RACE-2). Plos ONE 2013; 8 (2): e55508.
3. Tillmanns H, Waas W, Voss R, et al. Gender Differences in the Outcome of Cardiac Interventions. Herz. 2005;30:375-89.
4. Canali E, Masci P, Bogaert J, et al.: Impact of gender differences on myocardial salvage and post-ischaemic left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: new insights from cardiovascular magnetic resonance. European Heart Journal – Cardiovascular Imaging. 2012; 13: 948–953
5. Langhans B, Ibrahim T, Hausleiter J, et al.: Gender differences in contrast-enhanced magnetic resonance imaging after acute myocardial infarction. Int J Cardiovasc Imaging. 2013; 29:643-650.
6. Shaw L, Bairey C, Pepine C, et al. Insights From the NHLBI-Sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. Part I: Gender Differences in Traditional and Novel Risk Factors, Symptom Evaluation, and Gender-Optimized Diagnostic Strategies. J Am Coll Cardiol 2006,47:4S-20S.
7. Bairey C, Shaw L, Reis S, et al. Insights From the NHLBI-Sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. Part II: Gender Differences in

Presentation, Diagnosis, and Outcome With Regard to Gender-Based Pathophysiology of Atherosclerosis and Macrovascular and Microvascular Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:21S-9S.

8. Ayanian J, Epstein A. Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary heart disease. *N Eng J Med* 1991;325:221-5.
9. Pancholy S, Palamaner G, Patel T, et al. Sex Differences in Short-term and Long-term All-Cause Mortality Among Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated by Primary Percutaneous Intervention. A Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2014;174(11):1822-1830.
10. Pepine C, Kerensky R, Lambert C, et al. Some Thoughts on the Vasculopathy of Women With Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:30S-5S.
11. Burke A, Farb A, Malcom G, Virmani R. Effect of menopause on plaque morphologic characteristics in coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 2001; 141:S58-62.
12. Yellon D, Hausenloy D. Myocardial Reperfusion Injury. *N Engl J Med* 2007;357:1121-35.
13. Jennings R, Sommers H, Smyth G, et al. Myocardial necrosis induced by a temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch Pathol* 1960;70:68-78.
14. Braunwald E, Kloner R. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982;66:1146-9.
15. Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:499-506.

16. Manning A. Reperfusion-induced arrhythmias: mechanics and prevention. *J Mol Cell Cardiol* 1984;16:497-518.
17. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, et al. Myocardial No-Reflow in Humans. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:281-92.
18. Van't Hof A, Liem A, Suryaprananta H, et al. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Angiographic Assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. *Circulation* 1998;97:2302-6.
19. Schröder R. Prognostic impact of early ST-segment resolution in acute ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2004;110:e506-10.
20. Hayat S, Senior R. Myocardial contrast echocardiography in ST elevation myocardial infarction: ready for prime time? *Eur Heart J* 2008;29:299-314.
21. Albert T, Kim R, Judd R. Assessment of no-reflow regions using cardiac MRI. *Basic Res Cardiol* 2006;101:383-90.
22. Nijveldt R, Beek A, Hirsch A, et al. "No-reflow" after acute myocardial infarction: direct visualization of microvascular obstruction by gadolinium-enhanced CMR. *Neth Heart J* 2008;16:179-81.
23. Piper J, García-Dorado D, Ovize M. A fresh look at reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 1998;38:291-300.
24. Zweier J, Talukder M. The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2006;70:181-90.
25. Lemasters J, Bond J, Chacon E, et al. The pH paradox in ischemia-reperfusion injury to cardiac myocytes. *EXS* 1996;76:00-114.

26. Vinten-Johansen J. Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2004;61:481-97.
27. Fishbein M, Rit J, Lando U, et al. The relationship of vascular injury and myocardial hemorrhage to necrosis after reperfusion. *Circulation* 1980;62:1274-1279.
28. Foltz W, Yang Y, Graham J, et al. MRI relaxation fluctuations in acute reperfused hemorrhagic infarction. *Magn Reson Med* 2006;56:1311-1319.
29. Beek A, Nijveldt R, van Rossum A. Intramyocardial hemorrhage and microvascular obstruction after primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiovasc Imaging* 2010;26:49-55.
30. Kumar A, Green J, Sykes J, et al. Detection and Quantification of Myocardial Reperfusion Hemorrhage Using T2\*-Weighted CMR. *J Am Coll Cardiol Img* 2011;4:1274-83)
31. Eitel I, de Waha S, Wöhrle J, et al. Comprehensive Prognosis Assessment by CMR Imaging After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1217-26.
32. Robbers L, Eerenberg E, Teunissen P, et al. Magnetic resonance imaging-defined areas of microvascular obstruction after acute myocardial infarction represent microvascular destruction and haemorrhage. *Eur Heart Journal* 2013;34,2346-2353.
33. Kwong R. Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging. En: Mann DL, (ed), Zipes DP, (ed), Libby P (ed), et al.: *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine* 10<sup>th</sup> ed. Elsevier Saunders. Philadelphia. 2015:320-338.

34. Waha S, Desch S, Eitel I, 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. *European Heart Journal* 2010;31,2660-2668.
35. Calvieri C, Masselli G, Monti R, et al. Intramyocardial Hemorrhage: An Enigma for Cardiac MRI? *BioMed Research International* 2015; Article ID 859073, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/859073>.
36. Eitel I, Kubusch K, Strohm O, et al. Prognostic value and determinants of a hypointense infarct core in T2-weighted cardiac magnetic resonance in acute reperfused ST-elevation myocardial infarction. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 2011;4(4):354–362.
37. Husser O, Monmeneu J, Sanchis J, et al. Cardiovascular magnetic resonance-derived intramyocardial hemorrhage after STEMI: Influence on long-term prognosis, adverse left ventricular remodeling and relationship with microvascular obstruction. *International Journal of Cardiology*, 2013;167:2047–2054
38. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al.: Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:1581.
39. O’Gara P, Kushner F, Ascheim DD, et al.: 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in Collaboratio With the American College of

Emergency Physicians and Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2013;127:e362-e425.

40. Steg G, James S, Altar D, et al.: ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart Journal* 2012;33:2569-2619.
41. Pelletier R, Humphries K, Shimony A, et al for the GENESIS-PRAXY Investigators. Sex-related differences in access to care among patients with premature acute coronary syndrome. *CMAJ* 2014;186(7):497-504.
42. Wong N, Pio J, Valencia R, Thakal G. Distribution of C-reactive protein and its relation to risk factors and coronary heart disease risk estimation in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Prev Cardiol* 2001;4:109-14.
43. Jovanovic S, Jovanovic A, Shen W, et al. Low Concentrations of 17 $\beta$ -Estradiol Protect Single Cardiac Cells Against Metabolic Stress-Induced Ca<sup>2+</sup> Loading. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:948-52.
44. Rossouw J. Hormones, genetic factors, and gender differences in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2002;53(3):550-557.
45. Zhao X, Eghbali-Webb M. Gender-related differences in basal and hypoxia-induced activation of signal transduction pathways controlling cell cycle progression and apoptosis, in cardiac fibroblast. *Endocrine* 2002;18(2):137-145.

46. Pearson L, et al. Regulation of endothelin-1 release from human endothelial cells by sex steroids and angiotensin-II. *Peptides* 2008;29(69):549-557.

