

Artículo original

Valor pronóstico a largo plazo del análisis completo de los índices de resonancia magnética cardiaca tras un infarto de miocardio con elevación del segmento ST

Pilar Merlos^a, Maria P. López-Lereu^b, Jose V. Monmeneu^b, Juan Sanchis^a, Julio Núñez^a, Clara Bonanad^a, Ernesto Valero^a, Gema Miñana^a, Fabián Chaustre^c, Cristina Gómez^a, Ricardo Oltra^d, Lorena Palacios^d, Maria J. Bosch^e, Vicente Navarro^f, Angel Llacer^a, Francisco J. Chorro^a y Vicente Bodí^{a,*}

^aServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Valencia, INCLIVA, Valencia, España

^bUnidad de Resonancia Magnética Cardíaca, ERESA, Valencia, España

^cCentro de Biomateriales e Ingeniería Tisular, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, España

^dUnidad de Cuidados Intensivos, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España

^eUnidad de Cardiología, Hospital de La Plana, Villarreal, Castellón, España

^fServicio de Radiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

Historia del artículo:

Recibido el 19 de septiembre de 2012

Aceptado el 10 de enero de 2013

On-line el 31 de mayo de 2013

Palabras clave:

Resonancia magnética cardiaca

Pronóstico

Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

Extensión de la necrosis transmural

RESUMEN

Introducción y objetivos: Se ha demostrado el valor pronóstico de varios índices de resonancia magnética cardiaca a medio plazo tras un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. La extensión de la necrosis transmural permite una predicción simple y exacta de viabilidad miocárdica. Sin embargo, se desconoce su valor pronóstico a largo plazo más allá de una completa evaluación clínica y por resonancia. Nuestra hipótesis es que la evaluación semicuantitativa de la extensión de la necrosis transmural es el mejor índice de resonancia para predecir el pronóstico a largo plazo tras un infarto con elevación del segmento ST.

Métodos: Se realizó un estudio cuantitativo con resonancia a 206 pacientes consecutivos tras un infarto con elevación del segmento ST. También se evaluó semicuantitativamente (número de segmentos alterados, modelo de 17 segmentos) edema, contractilidad basal y tras dobutamina, perfusión de primer paso, obstrucción microvascular y extensión de la necrosis transmural.

Resultados: Durante el seguimiento (mediana, 51 meses), 29 pacientes sufrieron un primer evento cardiaco adverso (8 muertes cardiacas, 11 infartos y 10 reingresos por insuficiencia cardiaca). Estos eventos se asociaron con mayor alteración de los índices de resonancia. Tras un ajuste multivariable, la extensión de la necrosis transmural fue el único índice de resonancia con asociación independiente con los eventos cardiacos adversos (razón de riesgos = 1,34 [1,19-1,51] por cada segmento con necrosis transmural > 50%; p < 0,001).

Conclusiones: Un sencillo análisis semicuantitativo de la extensión de la necrosis transmural es el índice de resonancia cardiaca más potente para predecir el pronóstico a largo plazo tras un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Long-term Prognostic Value of a Comprehensive Assessment of Cardiac Magnetic Resonance Indexes After an ST-segment Elevation Myocardial Infarction

ABSTRACT

Introduction and objectives: A variety of cardiac magnetic resonance indexes predict mid-term prognosis in ST-segment elevation myocardial infarction patients. The extent of transmural necrosis permits simple and accurate prediction of systolic recovery. However, its long-term prognostic value beyond a comprehensive clinical and cardiac magnetic resonance evaluation is unknown. We hypothesized that a simple semiquantitative assessment of the extent of transmural necrosis is the best resonance index to predict long-term outcome soon after a first ST-segment elevation myocardial infarction.

Methods: One week after a first ST-segment elevation myocardial infarction we carried out a comprehensive quantification of several resonance parameters in 206 consecutive patients. A semiquantitative assessment (altered number of segments in the 17-segment model) of edema, baseline and post-dobutamine wall motion abnormalities, first pass perfusion, microvascular obstruction, and the extent of transmural necrosis was also performed.

Results: During follow-up (median 51 months), 29 patients suffered a major adverse cardiac event (8 cardiac deaths, 11 nonfatal myocardial infarctions, and 10 readmissions for heart failure). Major cardiac events were associated with more severely altered quantitative and semiquantitative resonance indexes. After a comprehensive multivariate adjustment, the extent of transmural necrosis was the only

Keywords:

Cardiac magnetic resonance

Prognosis

ST-segment elevation myocardial infarction

Extent of transmural necrosis

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.04.007>, Rev Esp Cardiol. 2013;66:603-5.

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Valencia, INCLIVA, Blasco Ibañez 17, 46010 Valencia, España. Correo electrónico: vicentbodi@hotmail.com (V. Bodí).

resonance index independently related to the major cardiac event rate (hazard ratio=1.34 [1.19-1.51] per each additional segment displaying >50% transmural necrosis, $P<.001$).

Conclusions: A simple and non-time consuming semiquantitative analysis of the extent of transmural necrosis is the most powerful cardiac magnetic resonance index to predict long-term outcome soon after a first ST-segment elevation myocardial infarction.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Abreviaturas

AMP: anomalías del movimiento de la pared
 ENT: extensión de la necrosis transmural
 FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
 IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
 MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores
 RMC: resonancia magnética cardiaca

INTRODUCCIÓN

La resonancia magnética cardiaca (RMC) permite un análisis simultáneo de diversos índices cardiacos y ha pasado a ser la actual técnica no invasiva de referencia para la evaluación de las consecuencias estructurales del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST)¹⁻⁴. Más allá de su valor diagnóstico bien demostrado, la firme validación de la utilidad pronóstica de esta técnica es un paso imprescindible antes de poder recomendar su uso generalizado en la práctica clínica habitual⁵.

Hasta el momento, hay varios índices de la RMC que han mostrado ya valor pronóstico a corto y medio plazo⁶⁻¹⁵. Sin embargo, son necesarias algunas precauciones al interpretar estos estudios. En primer lugar, todos se han limitado a un seguimiento de corto o medio plazo. En segundo lugar, la mayoría de los estudios se centraron en índices que consumen mucho tiempo, de gran interés en el campo de la investigación pero difíciles de aplicar en laboratorios de RMC atareados. En tercer lugar, no se ha introducido todavía un ajuste por los factores pronósticos del riesgo tradicionales ni por la amplia gama de índices cuantitativos y semicuantitativos de la RMC actualmente disponibles. Por último, la tendencia a resaltar la utilidad predictiva de índices individuales ha llevado a la existencia de multitud de parámetros de la RMC de los que se ha apuntado que predicen de manera independiente la evolución clínica del paciente inmediatamente después de un IAMCEST. Esto último podría inducir cierta confusión y desalentar a los clínicos a la hora de trasladar los resultados derivados de los registros a la práctica clínica.

Kim et al¹⁶ fueron los primeros en mostrar que la extensión de la necrosis transmural (ENT) es el índice de RMC que muestra una relación más intensa con la recuperación sistólica en los pacientes con isquemia crónica. Nosotros confirmamos, poco después del IAMCEST, que la ENT es el parámetro de RMC que se asocia de manera más potente no sólo con la recuperación sistólica, sino también con el pronóstico a medio plazo^{1,10,15}. El paralelismo entre la captación tardía de gadolinio en la RMC y la extensión de miocardio necrótico es un fundamento fisiopatológico sólido que subyace a estas observaciones.

Nuestra hipótesis fue que una valoración semicuantitativa sencilla de la ENT, basada en el número de segmentos que muestran necrosis transmural, es el índice de RMC mejor y más apropiado para predecir los resultados a muy largo plazo tras un IAMCEST, incluso tras un ajuste detallado por variables clínicas, electrocardiográficas, bioquímicas y de RMC cuantitativas y semicuantitativas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Grupo de estudio

Entre enero de 2004 y diciembre de 2006, se incluyó prospectivamente en el estudio a 242 pacientes consecutivos ingresados con un primer IAMCEST en un hospital universitario de nivel terciario. Los criterios de exclusión fueron: contraindicaciones para la RMC (n = 3), muerte (n = 14), reinfarto (n = 5), inestabilidad clínica grave (n = 11) y necesidad de cirugía cardiaca (n = 3) durante el ingreso. En consecuencia, formaron el grupo de estudio 206 pacientes sin complicaciones graves durante el ingreso (fig. 1).

El comité de ética local autorizó el protocolo de investigación. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes.

Tratamiento de reperfusión

La estrategia de reperfusión y el tratamiento médico se dejaron a criterio de los cardiólogos encargados de los pacientes.

Se llevó a cabo angioplastia primaria a 51 (25%) pacientes. Se utilizó una estrategia farmacológica-invasiva con 122 pacientes (59%): se administraban fármacos trombolíticos y, si se cumplían los criterios de reperfusión (100 pacientes), en caso necesario se realizaban cateterismo electivo y angioplastia en las primeras 24 h. Se llevó a cabo angioplastia de rescate a 22 pacientes por reperfusión ineficaz después del tratamiento trombolítico.

Un total de 34 pacientes (17%) no recibieron tratamiento con ninguna estrategia de reperfusión en las primeras 12 h, debido a su presentación tardía. A todos ellos se les realizó en caso necesario cateterismo electivo y angioplastia, en las primeras 24 h (tabla 1).

Un observador experimentado que no conocía los resultados de la RMC determinó *offline* el grado TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) del flujo y el grado de opacificación (*blush*) miocárdica, usando el programa informático Integris HM3000 (Philips; Best,

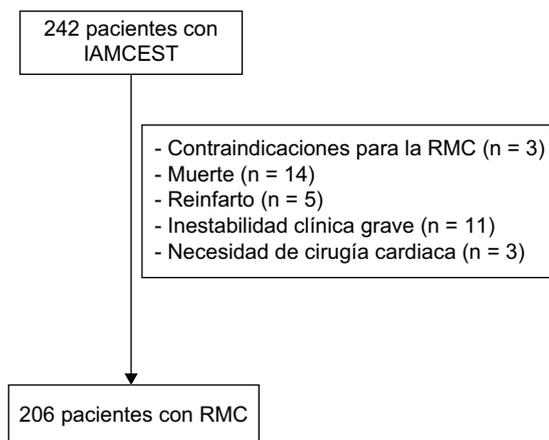


Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes. IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; RMC: resonancia magnética cardiaca.

Tabla 1

Características clínicas, electrocardiográficas, bioquímicas y angiográficas del conjunto del grupo de estudio y de los pacientes con y sin eventos adversos cardiovasculares mayores

	Total (n=206)	Con MACE (n=29)	Sin MACE (n=177)	p
Edad (años)	58 ± 12	61 ± 11	57 ± 12	0,127
Varones	175 (85)	25 (86)	150 (85)	1
Fumadores	129 (63)	18 (62)	111 (63)	1
Hipertensión	85 (41)	13 (45)	72 (41)	0,689
Hipercolesterolemia	73 (35)	11 (38)	62 (35)	0,835
Diabetes mellitus	30 (15)	4 (14)	26 (15)	1
Cardiopatía isquémica	9 (4)	4 (14)	5 (3)	0,024
Infarto de cara anterior	117 (57)	23 (79)	94 (53)	0,009
Frecuencia cardiaca (lpm)	81 ± 21	90 ± 29	79 ± 19	0,007
Presión arterial sistólica (mmHg)	125 ± 24	130 ± 30	124 ± 23	0,215
Killip 1	189 (92)	28 (96)	161 (91)	0,477
Killip 2	16 (8)	1 (3)	15 (8)	0,706
Killip 3	1	0	1	1
Puntuación de riesgo TIMI	2 ± 2	3 ± 2	2 ± 2	0,021
Tratamiento de reperfusión temprano	172 (83)	26 (90)	146 (82)	0,427
Tiempo hasta la reperfusión (min)	237 ± 175	256 ± 177	234 ± 175	0,553
Angioplastia primaria	51 (25)	7 (24)	44 (25)	1
Trombolisis	122 (59)	19 (65)	116 (58)	0,543
Angioplastia de rescate	22 (11)	5 (17)	17 (10)	0,207
Anti-GPIIb/IIIa	84 (41)	9 (31)	75 (42)	0,310
CK-MB masa máxima (ng/ml)	193 [87-330]	277 [111-500]	187 [86-302]	0,057
Troponina I máxima (ng/ml)	60 ± 41	68 ± 34	65 ± 42	0,693
Glucosa (mg/dl)	129 ± 51	138 ± 45	128 ± 52	0,335
Creatinina (mg/dl)	0,96 ± 0,23	1,06 ± 0,3	0,95 ± 0,22	0,017
Recuento leucocitario máximo ($\times 10^9$ células/ml)	13,8 ± 3,8	13,7 ± 4,4	13,9 ± 3,7	0,877
Elevación de ST residual máxima (mm)	10 ± 7	14 ± 9	10 ± 7	0,001
Número de ondas Q	2 ± 1	3 ± 1	2 ± 1	0,085
TIMI III previo al <i>stent</i>	100 (49)	16 (55)	84 (47)	0,548
TIMI III tras el <i>stent</i>	197 (96)	28 (97)	169 (95)	1
Opacificación (<i>blush</i>) 2-3 tras el <i>stent</i>	157 (76)	18 (62)	139 (79)	0,062
Multivaso	32 (16)	7 (24)	25 (14)	0,173
CDAI proximal	52 (25)	11 (38)	41 (23)	0,107
<i>Stent</i>	180 (87)	23 (79)	157 (89)	0,222

CDAI: arteria coronaria descendente anterior izquierda; CK-MB: fracción MB de la creatinina; GPIIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa; MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores; TIMI: *Thrombolysis In Myocardial Infarction*.

Los datos expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

Países Bajos). Se consideró normales el flujo de grado TIMI 3 y el *blush* miocárdico de grado 2-3¹⁷.

Características clínicas, bioquímicas y electrocardiográficas

Se registraron las características basales. Se calculó la puntuación de riesgo TIMI para el IAMCEST de todos los pacientes, como variable sustitutiva indirecta del riesgo clínico basal¹⁸. Se determinó el valor máximo de troponina I, el recuento leucocitario máximo y las concentraciones de glucosa y creatinina al ingreso. Se determinó el número de ondas Q y la elevación del segmento ST residual máxima (determinada mediante la suma de la elevación del segmento ST tras la reperfusión en las derivaciones V₁-V₆, I y aVL para el infarto de cara anterior y en las derivaciones II, III, aVF, V₅ y V₆ para el infarto no localizado en cara anterior).

Resonancia magnética cardiaca

A los 7 ± 2 días del IAMCEST, se realizó una RMC (escáner de 1,5 T, Sonata Magnetom, Siemens; Erlangen, Alemania) aplicando el

protocolo de nuestro laboratorio^{2,10,15,19,20}, tal como se describe en el **material adicional**.

Un evaluador experimentado, que no conocía ningún dato del paciente, analizó las exploraciones de RMC *offline* con un programa informático específicamente adaptado para ello (QMASS MR 6.1.5, Medis; Leiden, Países Bajos). Se determinaron los índices de RMC cuantitativamente (tal como se define más adelante) y semicuantitativamente (utilizando el número de segmentos alterados en el modelo de 17 segmentos)²¹. Los valores de corte utilizados para considerar que las anomalías eran extensas se establecieron en función de las curvas de características operativas del receptor para la predicción de los eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE).

Edema

Se determinó cuantitativamente, mediante definición manual, el porcentaje de la masa del ventrículo izquierdo (VI) que mostraba edema, manifestado por un área miocárdica con una intensidad de señal > 2 desviaciones estándar por encima de la señal del miocardio distal sin infarto en las secuencias con ponderación T2.

En la evaluación semicuantitativa, se determinó el número de segmentos con edema. Se consideró que había edema extenso si se detectaba en más de seis segmentos.

Anomalías del movimiento de la pared

Se determinaron cuantitativamente los índices de volumen telediastólico y telesistólico (ml/m^2), la masa indexada del VI (g/m^2) y la fracción de eyección del VI (FEVI, %). Se definió la disfunción sistólica según los valores de corte establecidos para la FEVI según el sexo, la superficie corporal y la edad²². En la evaluación semicuantitativa, se registró el número de segmentos con anomalías del movimiento de la pared (AMP): hipocinesia, acinesia o discinesia. La AMP se consideró extensa si se daba en más de seis segmentos.

Anomalías del movimiento de la pared-dobutamina

Se determinó cuantitativamente la FEVI durante una infusión de dobutamina en dosis bajas (FEVI-dobutamina, %). En la evaluación semicuantitativa, se determinó el número de segmentos con AMP durante la infusión de dobutamina en dosis bajas. La AMP-dobutamina se consideró extensa si se daba en más de seis segmentos.

Perfusión de primer paso anormal

Este índice se definió cualitativamente como un miocardio que mostraba hipocaptación de contraste al final del periodo de adquisición en las imágenes de perfusión de primer paso. Se evaluó semicuantitativamente el número de segmentos con perfusión de primer paso anormal. Se consideró que había perfusión de primer paso anormal extensa si se detectaba en más de dos segmentos.

Obstrucción microvascular

Se determinó cuantitativamente el porcentaje de masa del VI que mostraba obstrucción microvascular, definida como la falta de captación de contraste rodeada por un tejido que mostraba captación tardía del gadolinio. En la evaluación semicuantitativa, se consideró el número de segmentos con obstrucción microvascular. Se consideró que había obstrucción microvascular extensa si se detectaba en más de cuatro segmentos.

Extensión de la necrosis transmural

Se consideró que había necrosis transmural cuando más del 50% del grosor de la pared miocárdica mostraba captación tardía de gadolinio (definida como una intensidad de señal > 2 desviaciones estándar por encima de la señal del miocardio distal no infartado). Se determinó cuantitativamente el tamaño del infarto mediante definición manual, como porcentaje de la masa del VI que mostraba captación tardía de gadolinio y el índice de miocardio salvado como porcentaje de la masa del VI con edema que no mostraba captación tardía de gadolinio. En la evaluación semicuantitativa, se valoró la ENT como el número de segmentos con necrosis transmural en el modelo de 17 segmentos. Se consideró que había necrosis transmural si se detectaba en más de seis segmentos.

En la figura 2 se muestran los diversos índices de RMC cuantitativos y semicuantitativos determinados. Se había analizado previamente la variabilidad intraobservador de nuestro laboratorio, que resulta $< 5\%$ para todos los índices¹⁵.

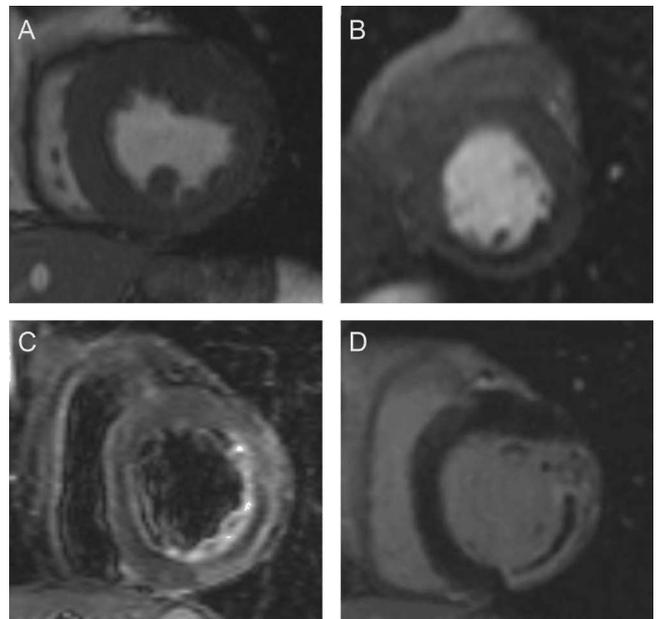


Figura 2. Índices cuantitativos y semicuantitativos evaluados en el presente estudio. A: Imágenes de cine: volúmenes telediastólico y telesistólico indexados (ml/m^2); masa del ventrículo izquierdo (g/m^2); fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%); fracción de eyección del ventrículo izquierdo-dobutamina (%); grosor de la pared (mm); anomalías del movimiento de la pared (segmentos); anomalías del movimiento de la pared-dobutamina (segmentos). B: Perfusión de primer paso: perfusión de primer paso anormal (segmentos). C: Imágenes con ponderación en T2: edema (% de masa del ventrículo izquierdo); edema (segmentos). D: Imágenes con captación de contraste tardía: tamaño del infarto (%); obstrucción microvascular (% de masa del ventrículo izquierdo); necrosis transmural (segmentos); obstrucción microvascular (segmentos); índice de miocardio salvado (%).

Objetivo de valoración final y seguimiento

El objetivo de valoración final fueron los MACE, definidos como muerte cardíaca, ingreso por infarto de miocardio no mortal o ingreso por insuficiencia cardíaca, lo que se produjera antes. La muerte cardíaca se definió como muerte por infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias o parada cardíaca súbita inesperada. El infarto de miocardio²³ y la insuficiencia cardíaca²⁴ se definieron según criterios de definición actuales.

Realizaron el seguimiento dos cardiólogos y dos enfermeras especializadas, con al menos una de las tres fuentes de información siguientes: a) clínica ambulatoria; b) entrevista telefónica con el paciente o su familia, o c) examen de la historia clínica hospitalaria del paciente. Se exigió el consenso de los dos cardiólogos para la adjudicación final de un evento.

Análisis estadístico

Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la distribución normal de los datos continuos. Las variables de distribución normal se expresaron en forma de media \pm desviación estándar y se compararon con la prueba de la t de Student para datos no apareados. Las variables sin distribución normal se expresaron en forma de mediana [intervalo intercuartílico] y se compararon con la prueba de la U de Mann-Whitney. Las variables dicotómicas se expresaron en forma de porcentajes y se compararon con la prueba de la χ^2 o la exacta de Fisher, según fuera apropiado. Se estimaron las distribuciones de supervivencia para el tiempo hasta el evento mediante el método de Kaplan-Meier y *log rank test*.

La asociación de las variables con los MACE se evaluó con modelos multivariantes de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Los modelos multivariantes para predecir los MACE se ajustaron por las variables identificadas mediante la comparación de los pacientes que sufrieron MACE durante el seguimiento con los pacientes que no; las variables con $p < 0,2$ en los análisis univariantes se incluyeron en los modelos de regresión como cofactores. Se calcularon las razones de riesgos (HR) con los correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC95%).

Con objeto de evaluar el valor pronóstico adicional de los índices de RMC respecto a la estratificación del riesgo tradicional, determinamos el estadístico C y la -2 log probabilidad de un modelo multivariado que incluía las variables clínicas, electrocardiográficas, bioquímicas y angiográficas, junto con la FEVI calculada mediante la RMC (que, en general, está disponible en todos los pacientes con IAMCEST mediante el uso de ecocardiografía). Determinamos entonces el estadístico C y la probabilidad -2 log del modelo multivariado final, que incluía también todos los índices de RMC. Exploramos, asimismo, el efecto pronóstico de la ENT, basándonos en el análisis de cuartiles. Se evaluó el riesgo de MACE en todo el espectro continuo de valores del número de segmentos con necrosis transmural en un contexto polinómico fraccional multivariado (4 grados de libertad).

Un valor bilateral de $p < 0,05$ se consideró indicativo de una diferencia estadísticamente significativa. Se utilizó el programa informático SPSS versión 13.0 (SPSS Inc.; Chicago, Illinois, Estados Unidos) y el programa STATA 11.1 (StataCorp. 2009. Stata Statistical Software: Release 11. College Station, Texas: StataCorp LP, Estados Unidos).

RESULTADOS

Durante una mediana de seguimiento de 51 meses (intervalo, 40-74), se detectaron 39 MACE en 29 pacientes, incluidas 12 muertes cardiacas, 15 infartos de miocardio no mortales y 12 reingresos por insuficiencia cardiaca. El primer evento en los 29 pacientes que sufrieron un MACE fue la muerte en 8 pacientes, el infarto de miocardio no mortal en 11 y el reingreso por insuficiencia cardiaca en 10.

Los pacientes con MACE presentaron una tasa superior de miocardiopatía isquémica previa, frecuencia cardiaca más elevada al ingreso, infarto de miocardio de cara anterior, peor perfil de riesgo clínico derivado de la puntuación de riesgo TIMI, mayor elevación residual del segmento ST y valores de creatinina más altos. En la **tabla 1** se presentan las variables clínicas, electrocardiográficas, bioquímicas y de cateterismo cardiaco del conjunto del grupo de estudio y de los pacientes con y sin MACE.

Eventos adversos cardiovasculares mayores y datos de resonancia magnética cardiaca. Análisis univariable

En la **tabla 2** se presentan las características de RMC del conjunto del grupo en estudio y de los pacientes con o sin MACE.

Por lo que respecta a los índices de RMC cuantitativos, los pacientes con MACE mostraron mayor depresión de la FEVI, menor FEVI-dobutamina, mayor tamaño del infarto, mayor porcentaje de masa del VI con edema y tendencia a valores del índice de volumen telesistólico superiores y mayor masa del VI (**tabla 2**).

En cuanto a los índices de RMC semicuantitativos, los pacientes con MACE presentaron mayor extensión (número de segmentos) de los seis índices de RMC evaluados: edema, AMP, AMP-dobutamina, perfusión de primer paso anormal, obstrucción microvascular y necrosis transmural (**tabla 2**).

Se detectaron anomalías extensas en los índices semicuantitativos de la siguiente forma: edema en 44 pacientes (21%), AMP en 48 (23%), AMP-dobutamina en 44 (21%), perfusión de primer paso anormal en 69 (33%), obstrucción microvascular en 18 (9%) y ENT en 35 (17%). La presencia de anomalías extensas en todos los índices de RMC evaluados mostró una relación significativa con mayor probabilidad de MACE durante el seguimiento ($p < 0,01$ para todas las comparaciones) (**fig. 3**).

Fración de eyección del ventrículo izquierdo y extensión de necrosis transmural. Análisis univariable

La tasa de MACE fue del 20% en los pacientes con disfunción sistólica y del 4% en los pacientes sin disfunción sistólica

Tabla 2

Características de la resonancia magnética cardiaca en el grupo total del estudio y los pacientes con y sin eventos adversos cardiovasculares mayores

	Total (n = 206)	Con MACE (n = 29)	Sin MACE (n = 177)	p
<i>Índices cuantitativos</i>				
Volumen telediastólico indexado (ml/m ²)	79 ± 24	78 ± 24	79 ± 24	0,745
Volumen telesistólico indexado (ml/m ²)	39 ± 20	45 ± 20	38 ± 20	0,075
FEVI (%)	52 ± 13	44 ± 11	54 ± 13	< 0,001
FEVI-dobutamina (%)	55 ± 13	47 ± 13	57 ± 13	< 0,001
Masa ventricular izquierda (g/m ²)	70 ± 17	75 ± 19	69 ± 17	0,057
Tamaño del infarto (% de masa del VI)	22 ± 15	30 ± 16	20 ± 15	0,001
Masa de edema (% de masa del VI)	29 ± 16	39 ± 16	28 ± 15	< 0,001
Índice de miocardio salvado (% de masa del VI)	19 [3-40]	18 [2-31]	21 [3-41]	0,457
OMV (% de masa del VI)	0 [0-2]	0 [0-3]	0 [0-1]	0,258
<i>Índices semicuantitativos (número de segmentos)</i>				
Edema	5 ± 3	7 ± 3	4 ± 2	< 0,001
AMP	5 ± 3	6 ± 4	4 ± 3	0,001
AMP-dobutamina	4 ± 3	5 ± 4	4 ± 3	0,041
Perfusión anormal	2 ± 2	3 ± 2	2 ± 2	0,030
OMV	1 ± 2	2 ± 3	1 ± 2	0,053
ENT	4 ± 3	6 ± 3	3 ± 3	< 0,001

AMP: anomalías de movimiento de la pared; ENT: extensión de la necrosis transmural; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores; OMV: obstrucción microvascular; VI: ventrículo izquierdo. Los datos expresan media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

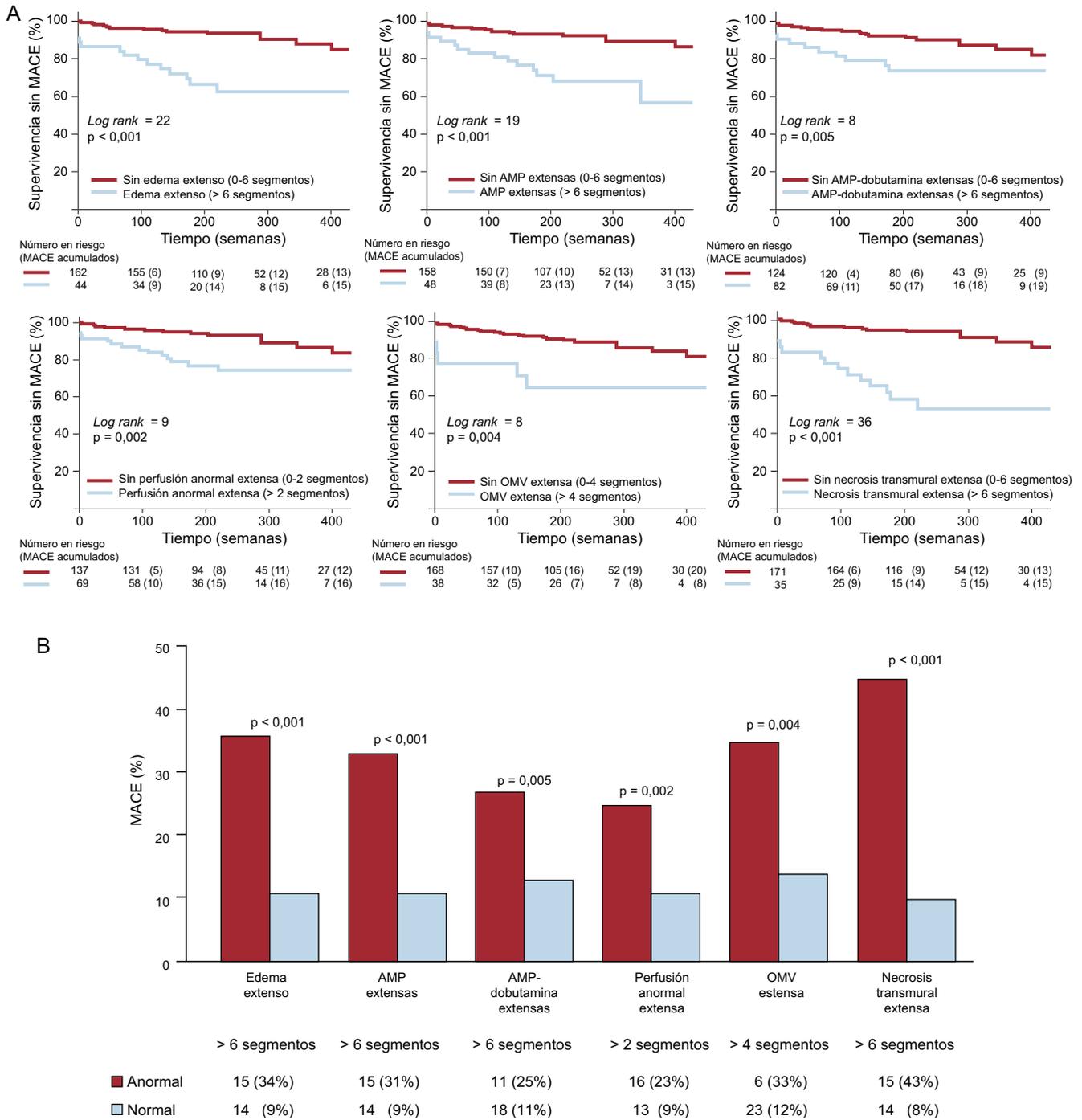


Figura 3. A: curvas de Kaplan-Meier de los pacientes con y sin anomalías importantes de los índices semicuantitativos evaluados. B: tasas de eventos adversos cardiovasculares mayores de los pacientes con y sin anomalías importantes de los índices semicuantitativos evaluados. AMP: anomalías del movimiento de la pared; MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores; OMV: obstrucción microvascular.

(p = 0,001). De los pacientes con disfunción sistólica, aquellos con ENT presentaron una tasa de MACE superior a la de los pacientes sin ENT (el 44 frente al 11%; p < 0,001). Por el contrario, entre los pacientes sin disfunción sistólica, la tasa de MACE no fue diferente en los subgrupos de pacientes con y sin ENT (0 frente al 4%; p = 1). Esto se ilustra también en la figura 4.

Análisis multivariable

Las variables para las que se indica un valor de p < 0,2 en la tabla 1, junto con la FEVI derivada de la RMC, se evaluaron en un primer análisis multivariable, incluyendo datos empleados

convencionalmente en una estratificación del riesgo tras IAMCEST a largo plazo. Con este enfoque, las variables asociadas de manera independiente a los MACE fueron: FEVI, concentración de creatinina y elevación residual máxima del segmento ST (tabla 3). El estadístico C del modelo resultante fue 0,75 [0,66-0,85].

En un segundo análisis multivariable exhaustivo, incluimos todas las variables evaluadas en el primer modelo, así como los parámetros de la RMC que mostraban un valor de p < 0,2. Junto con la edad más avanzada y la mayor frecuencia cardiaca al ingreso, la evaluación semicuantitativa de la ENT fue el único índice de RMC asociado de manera independiente a los MACE (HR = 1,34; IC95%, 1,19-1,51; p < 0,001) (tabla 3). El estadístico C del modelo final fue

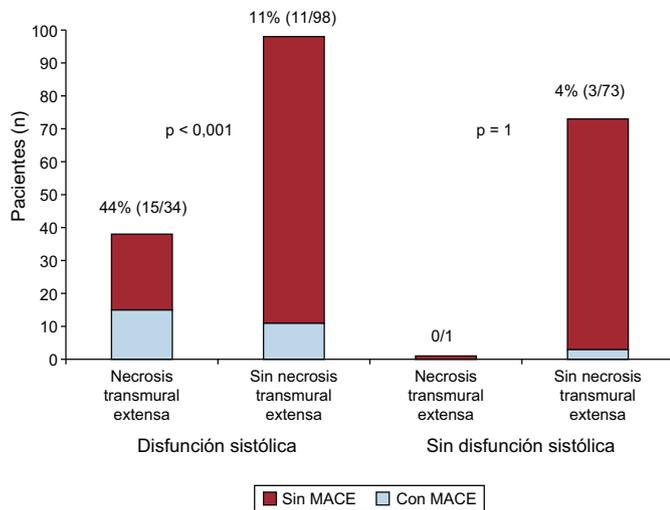


Figura 4. Número de pacientes con y sin eventos adversos cardiovasculares mayores según la presencia de disfunción sistólica y necrosis transmural extensa. En los pacientes sin disfunción sistólica, a diferencia del grupo de pacientes con disfunción sistólica, los eventos adversos cardiovasculares mayores fueron muy poco frecuentes y no estuvieron relacionados con la presencia de una necrosis transmural extensa. La disfunción sistólica se definió según el valor de corte establecido para edad, sexo y superficie corporal. MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores.

de 0,83 [0,75-0,91]. El estadístico de probabilidad $-2 \log$ fue significativamente inferior en el segundo modelo (258,3 frente a 268; $p < 0,005$), lo cual indica que la ENT aportaba información pronóstica adicional a muy largo plazo, más allá de la proporcionada por las variables pronósticas tradicionales.

Así, la evaluación semicuantitativa de la ENT resultó ser la variable asociada de manera más potente a los MACE tras IAMCEST a muy largo plazo. Las curvas de supervivencia ajustadas mostraron diferencias notables desde las primeras semanas del seguimiento al comparar a pacientes con y sin ENT (fig. 5). Se observó un aumento constante de la tasa de MACE al clasificar la ENT en cuartiles (número de segmentos con necrosis transmural $> 50\%$) (fig. 5).

Al analizar el riesgo de MACE a lo largo del espectro continuo del número de segmentos con necrosis transmural, observamos que el

Tabla 3
Análisis multivariable

	HR (IC95%)	p
<i>Primer modelo</i>		
FEVI	0,95 (0,92-0,98)	0,001
Creatinina	5,24 (1,28-21,51)	0,022
ST residual máximo	1,04 (1-1,08)	0,051
<i>Segundo modelo</i>		
Edad	1,05 (1,01-1,08)	0,006
Frecuencia cardiaca	1,02 (1-1,03)	0,034
Necrosis transmural	1,34 (1,19-1,51)	$< 0,001$

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HR: razón de riesgos; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

El primer modelo incluyó los parámetros edad, infarto de miocardio de cara anterior, frecuencia cardiaca, puntuación de riesgo *Thrombolysis in Myocardial Infarction*, creatinina, masa máxima de la fracción MB de la creatininas, elevación residual máxima del segmento ST, número de ondas Q, opacificación (*blush*) 2-3 tras *stent*, afección de la arteria descendente anterior izquierda proximal y FEVI. El estadístico C del modelo resultante fue 0,75 [0,66-0,85]. El segundo modelo incluyó las mismas variables que el primero y todos los índices de resonancia magnética cardiaca determinados. El estadístico C del modelo final fue 0,83 [0,75-0,91]. El estadístico de probabilidad $-2 \log$ fue significativamente inferior en el segundo modelo (258,3 frente a 268; $p < 0,005$).

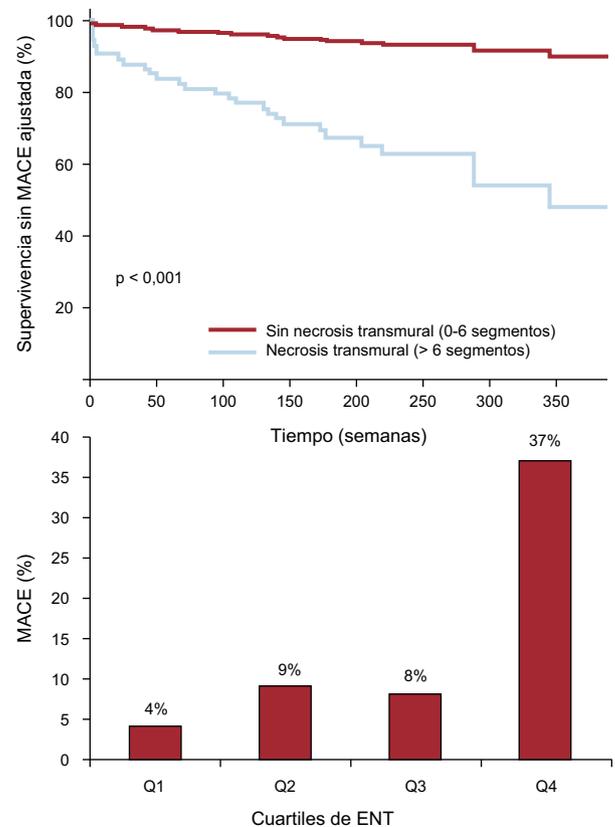


Figura 5. A: supervivencia sin eventos adversos cardiovasculares mayores ajustada en pacientes con y sin necrosis transmural extensa. B: tasa de eventos adversos cardiovasculares mayores según los cuartiles de extensión de la necrosis transmural: Q1, < 3 segmentos; Q2, 3 segmentos; Q3, 4-5 segmentos, y Q4, > 6 segmentos. ENT: extensión de la necrosis transmural; MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores.

riesgo atribuible a la ENT mostraba un gradiente lineal (figura del material adicional).

DISCUSIÓN

El principal resultado del presente estudio es que un índice sencillo, intuitivo y de determinación poco laboriosa, basado en una evaluación semicuantitativa de la ENT, predice de manera independiente la evolución clínica a muy largo plazo de los pacientes con IAMCEST, incluso tras un ajuste detallado respecto a la amplia gama de factores pronósticos clínicos, electrocardiográficos, bioquímicos y angiográficos, así como respecto a diversos índices de RMC cuantitativos y semicuantitativos.

El seguimiento (mediana, > 4 años) es, con mucho, el más largo que se haya descrito. Realizamos una evaluación detallada de la RMC que incluyó una amplia gama de índices cuantitativos laboriosos, junto con algunos parámetros semicuantitativos sencillos e intuitivos basados en el número de segmentos que muestran anomalías; es de destacar que incluimos en nuestro análisis la respuesta a dosis bajas de dobutamina, que es un predictor sólido de la recuperación sistólica en los pacientes con IAMCEST que no se ha tenido en cuenta en la mayoría de los estudios previos. Se aplicó también un ajuste respecto a las variables clínicas basales y derivadas de la puntuación TIMI y respecto a las variables electrocardiográficas, bioquímicas y angiográficas.

Estudios previos

Indudablemente, la función sistólica es un factor predictivo importante de la evolución clínica después del infarto. Tal como

indican los conocimientos existentes al respecto, los pacientes con disfunción sistólica de nuestro estudio presentaron una tasa de MACE más alta. En los pacientes revascularizados, la FEVI puede presentar cambios muy importantes en los meses siguientes a un IAMCEST, lo que puede tener una notable influencia en la evolución clínica del paciente. Así pues, el fundamento del uso de técnicas de imagen adicionales, como la RMC, no está sólo en la identificación de índices que permitan predecir de manera fiable la recuperación sistólica, sino también en examinar detalladamente el valor pronóstico de esos índices.

Paralelamente a lo que indican estudios recientemente publicados, nuestros datos confirman que, por separado, todos los índices cuantitativos y semicuantitativos de la RMC evaluados aportan información pronóstica después de un IAMCEST.

La presencia de un edema miocárdico aporta información sobre unas características únicas respecto a la extensión del área en riesgo durante la oclusión coronaria. Recientemente se ha incorporado este aspecto al conjunto de parámetros que utilizamos, y su evaluación solamente puede realizarse mediante una RMC^{19,20}. Los datos sobre el valor pronóstico del edema en los pacientes con IAMCEST son escasos. Al comparar el área en riesgo con el tamaño final del infarto, Eitel et al¹¹ han descrito que un valor superior del índice de miocardio salvado se asocia a mejor pronóstico de los pacientes con IAMCEST. En nuestro estudio, una mayor extensión del edema se asoció a peor pronóstico, pero no fue así en cambio en el caso del índice de miocardio salvado. Lo que puede subyacer al bajo valor predictivo de este índice es que algunos pacientes presenten un área en riesgo enorme y, a pesar del alto índice de miocardio salvado, el infarto resultante pueda continuar siendo grande.

La utilidad de AMP-dobutamina para predecir la recuperación sistólica y el pronóstico se abordó de manera bien fundamentada con la ecocardiografía de estrés. Aunque la excelente resolución espacial de la RMC permite realizar una evaluación exacta de la reserva contráctil, la prolongación de las exploraciones, junto con la necesidad de fármacos inotrópicos en un entorno insuficientemente monitorizado, comporta algunos inconvenientes. Aunque en el análisis univariable un menor grado de reserva contráctil predijo una mayor tasa de MACE, las dificultades citadas, junto con el hecho de que la ENT supere la información predictiva de la AMP-dobutamina, indican claramente limitar el uso de este método a casos seleccionados.

La RMC permite estudiar la perfusión microvascular^{1,2,6,7,10,12,25}, ya sea empleando perfusión de primer paso o secuencias de captación de contraste de gadolinio tardía. Wu et al⁶, en un grupo pequeño de 44 pacientes, mostraron el valor

pronóstico de un paso intermedio de 1-2 min tras la infusión del contraste. De Waha et al¹² señalaron que la obstrucción microvascular (basada en técnicas de imagen con captación tardía de contraste de gadolinio) es un factor pronóstico independiente después del IAMCEST. Hombach et al⁷ obtuvieron resultados similares en un grupo heterogéneo en el que había pacientes con IAMCEST e infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST. En los análisis univariados, nuestros resultados confirman la asociación entre la perfusión microvascular anormal y la tasa más alta de MACE, pero este índice no se asocia de manera independiente al pronóstico en un análisis multivariable, de modo similar a lo indicado por otros estudios^{11,14}. Esto podría explicarse en parte por el hecho de que algunos casos con obstrucción microvascular presentan un área de infarto pequeña, con escasa trascendencia pronóstica (p. ej., en el caso de reperfusión tardía de una rama marginal). Además, esto pone de relieve la potencia predictiva del enfoque sencillo utilizado en este estudio para cuantificar la ENT, que considera simultáneamente la extensión y la transmuralidad del área infartada.

Implicaciones del presente estudio

En una perspectiva a muy largo plazo y tras un ajuste detallado —no sólo para los factores pronósticos tradicionales, sino también para la amplia gama de índices de RMC actualmente utilizados—, hemos confirmado que una evaluación semicuantitativa de la ENT es el parámetro de RMC que se asocia de manera más intensa al pronóstico de los pacientes con IAMCEST. Desde un punto de vista fisiopatológico, esta observación podría deberse probablemente a que este índice engloba información relevante sobre: a) transmuralidad (todos los segmentos incluidos en este índice muestran > 50% de necrosis transmural), y b) extensión de la necrosis (un mayor número de segmentos alterados indica obviamente un infarto transmural más extenso) (fig. 6).

Desde un punto de vista práctico, estos resultados aportan ventajas claras. La evaluación semicuantitativa de la ENT se puede interpretar de manera rápida y exacta por observadores experimentados. Aun después de un ajuste por diversas variables de la RMC de evaluación laboriosa, este índice sencillo resultó ser el factor pronóstico de RMC más fiable. Así pues teniendo en cuenta: a) la fuerte asociación fisiopatológica con la extensión de la necrosis miocárdica; b) la utilidad claramente demostrada en la predicción de la recuperación sistólica tardía; c) el valor pronóstico a muy largo plazo, y finalmente d) su simplicidad, la ENT puede llegar a ser un elemento clave en la evaluación mediante RMC de los pacientes tras un IAMCEST. Así pues, en esta

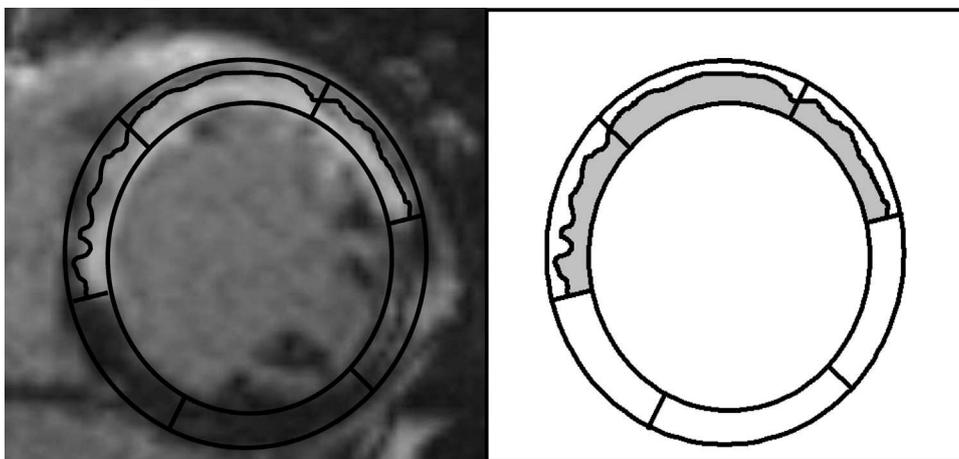


Figura 6. La extensión de la necrosis transmural semicuantitativa aporta de un vistazo información respecto a la transmuralidad y la extensión de la necrosis.

situación, lo más sencillo es lo mejor. El valor de corte de la ENT > 6 segmentos indica que alrededor del 30% de la masa del VI parece constituir el mejor valor de corte para la predicción de los MACE. Nosotros hemos descrito anteriormente que un valor de corte similar (> 5 segmentos) predijo mejor los resultados clínicos en un seguimiento a medio plazo¹⁰.

Sin embargo, en una época de restricciones presupuestarias, la RMC puede no estar disponible para todos los pacientes. Nuestros resultados indican que, para los fines del pronóstico a muy largo plazo, la FEVI es un instrumento sencillo que permite identificar a los pacientes que pueden obtener mayor beneficio de una RMC poco después de sufrir un IAMCEST. Mientras que, en general, los pacientes revascularizados con una FEVI preservada tienen un pronóstico a muy largo plazo excelente (tasa de MACE del 4% en nuestra serie), los resultados clínicos en los pacientes con depresión de la FEVI son diversos. Según lo indicado por nuestros resultados, estos constituyen el subgrupo de pacientes en que una RMC obtenida poco después del IAMCEST puede establecer de manera más eficiente el pronóstico sobre los resultados clínicos a muy largo plazo: en los pacientes con FEVI deprimida, la tasa de MACE fue 4 veces superior (el 44 frente al 11%) en los casos de ENT amplia.

Limitaciones del estudio

Aunque este estudio constituye la serie más amplia de pacientes con seguimiento a largo plazo, el escaso número de eventos explica las pequeñas variaciones del mejor valor de corte de los parámetros de RMC para la predicción de los eventos en comparación con nuestros datos previos, en los que se analizó el seguimiento a corto y medio plazo¹⁰. Esto explica también por qué, además de la potente significación pronóstica de la ENT, los factores independientes predictivos de MACE varían en función de las variables incluidas en el análisis multivariable. El uso casi universal de la revascularización percutánea previa al alta, junto con la exclusión de los casos que sufren eventos clínicos en el hospital o que presentan inestabilidad hemodinámica grave, puede explicar esta baja tasa de MACE. Las futuras oportunidades terapéuticas derivadas de nuestros resultados requerirán nuevos estudios y el uso de grupos de estudio más amplios.

CONCLUSIONES

Un análisis semicuantitativo sencillo y poco laborioso de la ENT es el índice de RMC que se asocia de manera más intensa con los resultados clínicos a muy largo plazo tras un primer episodio de IAMCEST, incluso después de introducir un ajuste para una amplia gama de parámetros clínicos, electrocardiográficos, bioquímicos, angiográficos y de RMC cuantitativos y semicuantitativos. Los pacientes con depresión de la FEVI constituyen un subgrupo de casos que, por lo que respecta a la determinación del pronóstico, obtienen el máximo beneficio del análisis de este parámetro.

FINANCIACIÓN

Este estudio se financió con subvenciones de FIS PI11/02323, Microcluster Protección Cardiovascular VLC-Campus of Excellence, *Fundació Gent per Gent*, Ayuda para Grupos Emergentes INCLIVA.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

MATERIAL ADICIONAL



Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.01.017>.

BIBLIOGRAFÍA

- Bodí V, Sanchis J, López-Lereu MP, Losada A, Núñez J, Pellicer M, et al. Usefulness of a comprehensive cardiovascular magnetic resonance imaging assessment for predicting recovery of left ventricular wall thickening in the setting of myocardial stunning. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1747-52.
- Bodí V, Sanchis J, Lopez-Lereu MP, Nunez J, Mainar L, Pellicer M, et al. Evolution of 5 cardiovascular magnetic resonance-derived viability indexes after reperfusion myocardial infarction. *Am Heart J*. 2007;153:649-55.
- Ruiz-Nodar JM, Feliu E, Sánchez-Quiñones J, Valencia-Martín J, García M, Pineda J, et al. Miocardio rescatado tras angioplastia coronaria de rescate: cuantificación mediante resonancia magnética cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:965-71.
- Bodí V, Rumiz E, Merlos P, Nunez J, López-Lereu MP, Monmeneu JV, et al. Resultados de la estrategia farmacoinvasiva y de la angioplastia primaria en la reperfusión del infarto con elevación del segmento ST. Estudio con resonancia magnética cardiaca en la primera semana y en el sexto mes. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:111-20.
- Canadian Cardiovascular Society; American Academy of Family Physicians; American College of Cardiology; American Heart Association; Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:210-47.
- Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97:765-72.
- Hombach V, Grebe O, Merkle N, Waldenmaier S, Höher M, Kochs M, et al. Sequelae of acute myocardial infarction regarding cardiac structure and function and their prognostic significance as assessed by magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2005;26:549-57.
- Roes SD, Kelle S, Kaandorp TA, Kokocinski T, Poldermans D, Lamb HJ, et al. Comparison of myocardial infarct size assessed with contrast-enhanced magnetic resonance imaging and left ventricular function and volumes to predict mortality in patients with healed myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2007;100:930-6.
- Wu E, Ortiz JT, Tejedor P, Lee DC, Bucciarelli-Ducci C, Kansal P, et al. Infarct size by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance is a stronger predictor of outcomes than left ventricular ejection fraction or end systolic volume index: prospective cohort study. *Heart*. 2008;94:730-6.
- Bodí V, Sanchis J, Nunez J, Mainar L, Lopez-Lereu MP, Monmeneu JV, et al. Prognostic value of a comprehensive cardiac magnetic resonance assessment soon after a first ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;2:835-42.
- Eitel I, Desch S, Fuernau G, Hildebrand L, Gutberlet M, Schuler G, et al. Prognostic significance and determinants of myocardial salvage assessed by cardiovascular magnetic resonance in acute reperfused myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2470-9.
- De Waha S, Desch S, Eitel I, Fuernau G, Zachrau J, Leuschner A, et al. Impact of early vs. late microvascular obstruction assessed by magnetic resonance imaging on long-term outcome after ST-elevation myocardial infarction: a comparison with traditional prognostic markers. *Eur Heart J*. 2010;31:2660-8.
- Raman SV, Simonetti OP, Winner 3rd MW, Dickerson JA, He X, Mazzaferri Jr EL, et al. Cardiac magnetic resonance with edema imaging identifies myocardium at risk and predicts worse outcome in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2480-8.
- Larose E, Rodés-Cabau J, Pibarot P, Rinfret S, Proulx G, Nguyen CM, et al. Predicting late myocardial recovery and outcomes in the early hours of ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2459-69.
- Bodí V, Husser O, Sanchis J, Núñez J, López-Lereu MP, Monmeneu JV, et al. Contractile reserve and extent of transmural necrosis in the setting of myocardial stunning: comparison at cardiac MR imaging. *Radiology*. 2010; 255:755-63.
- Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;343:1445-53.
- Henriques JP, Zijlstra F, Van't Hof AW, De Boer MJ, Dambrink JH, Gosselink M, et al. Angiographic assessment of reperfusion in acute myocardial infarction by myocardial blush grade. *Circulation*. 2003;107:2115-9.
- Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, De Lemos JA, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation*. 2000;102:2031-7.

19. Monmeneu JV, Bodí V, Sanchis J, López-Lereu MP, Mainar L, Núñez J, et al. Valoración del edema tras un infarto agudo de miocardio con elevación del ST mediante resonancia magnética cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:858-66.
20. Monmeneu JV, Bodí V, López-Lereu MP, Sanchis J, Núñez J, Chaustre F, et al. Análisis mediante resonancia magnética cardíaca del miocardio salvado tras infarto. Predictores e influencia en el remodelado adverso ventricular. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:634-41.
21. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. *Circulation*. 2002;105:539-42.
22. Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2006;8:417-26.
23. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116:2634-53.
24. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J*. 2008;29:2388-442.
25. Bodí V, Sanchis J, López-Lereu MP, Núñez J, Sanz R, Palau P, et al. Microvascular perfusion 1 week and 6 months after myocardial infarction by first-pass perfusion cardiovascular magnetic resonance imaging. *Heart*. 2006;92:1801-7.