



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA “IGNACIO CHÁVEZ”

PREVALENCIA Y FACTORES PREDISPONENTES DEL
“FENÓMENO DE NO REFLUJO”, EN PACIENTES CON
ANGIOPLASTÍA PRIMARIA CON STENT.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

CARDIOLOGÍA

P R E S E N T A

DR. NELSON ULISES BONILLA VELÁSQUEZ

DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

ASESOR: DR. HÉCTOR GONZÁLEZ PACHECO
CO ASESOR: DR. FÉLIX DAMAS DE LOS SANTOS



MÉXICO D.F. AGOSTO DE 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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. Marco Antonio Martínez Ríos
Director General del Instituto

Dr. José Fernando Guadalajara Boo.
Director de Enseñanza

Dr. Héctor González Pacheco
Asesor de Tesis

Dr. Félix Damas De Los Santos
Co Asesor de Tesis

AGRADECIMIENTOS

A Dios todopoderoso, nuestro Señor Jesucristo, quienes siempre han estado a mi lado, con sus bendiciones me han brindado la salud, la sabiduría y la salvación en este gran logro realizado.

Al Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, por haberme dado la oportunidad de recibir una excelentísima formación y haber corroborado su liderazgo en America Latina como el mejor centro de Cardiología; para dicha Institución, mi gratitud y admiración.

Al Dr. Guadalajara Boo, el más grande ejemplo de solidez y solvencia profesional, cuyo espíritu paternal y su indeclinable humildad alentaron mis esfuerzos y aspiraciones.

A mis asesores, Dr. Héctor González y Dr. Félix Damas, sin su valioso y constante aporte profesional no se hubiera cumplido este proyecto.

Al Dr. Martínez Ríos, por su destacado carisma y perfil profesional; así como haberme demostrado siempre su apoyo y deferencia a los médicos extranjeros, especialmente a los de El Salvador.

Dedicatoria:

Este trabajo está dedicado a los seres más queridos de mi vida: Mis padres Alexander Bonilla y Digna Velásquez por su incansable e incondicional apoyo; a mi esposa María Elena por su inmenso amor y enorme ternura; a mis hermanos Robert, Fabricio y Douglas quienes siempre han sido un ejemplo para mí; y para mis sobrinos Mirian Elena, Gabriela, Alejandro, Sofía, Valeria y Josué, para que sigan adelante superando todos los nuevos retos de la vida.

INDICE	Página
INTRODUCCIÓN	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
JUSTIFICACIÓN	20
OBJETIVOS.....	21
METODOLOGIA.....	22
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	23
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	23
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	23
DEFINICIONES OPERACIONALES	24
DESCRIPCION DEL ESTUDIO	29
ANALISIS ESTADÍSTICO.....	30
RESULTADOS	31
DISCUSIÓN.....	44
CONCLUSIONES.....	48
BIBLIOGRAFÍA.....	50

I. INTRODUCCIÓN

La reperusión mecánica en el contexto del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST ha demostrado ser la forma más eficaz para restaurar un flujo coronario temprano, completo y sostenible en la arteria causante. Los primeros estudios de la angioplastia primaria con balón mostraron superioridad clínica en los estudios aleatorizados en los que se comparaban con trombólisis. El temor inicial a la utilización del *stent* en angioplastia primaria desapareció con los estudios aleatorizados en los que se demostraron mejores resultados con el *stent*, incluso al compararlo con el subgrupo de pacientes en los que la angioplastia con balón había sido óptima. La necesidad de trasladar a los pacientes a centros con facilidades de Intervencionismo coronario no disminuye la eficacia de la angioplastia primaria, que sigue siendo superior al tratamiento con trombólisis en el centro de ingreso, como se reportó en

DAMAMI 2

El infarto agudo de miocardio (IAM) es un síndrome caracterizado por la interrupción aguda del flujo coronario, este se debe a la combinación de la fractura de una placa aterosclerótica presente en el endotelio y a la formación de trombo que ocluye el vaso. Hay otros factores reguladores y contrarreguladores como la fibrinólisis espontánea, la vasoconstricción, la presencia de circulación colateral; que también desempeñan un importante papel en el desarrollo de este síndrome. La extensión de la necrosis miocárdica que finalmente se producirá, dependerá tanto de los mecanismos endógenos como, sobre todo, del tratamiento instaurado.³

El estudio realizado en México, RENASICA II⁴ es el registro más grande del síndrome coronario agudo (SCA) en Latinoamérica, que proporciona información importante y confiable acerca de la calidad de la atención médica. Esta evidencia proporciona conocimientos importantes acerca de los abordajes terapéuticos y la evolución hospitalaria, para ello se establecieron definiciones específicas previamente determinadas a través de los criterios de calidad establecidos para los registros.

El SCA es un término que incluye una variedad de de síntomas clínicos secundarios a isquemia aguda. El espectro clínico incluye en un extremo a la isquemia silenciosa y en el otro, al infarto del miocardio con elevación del ST (IMCEST), en la parte media de este espectro se posiciona el Síndrome coronario agudo sin elevación del ST (AI/IMSEST), con o sin micronecrosis. Aunque en todos los grupos el evento inicial característico es la ruptura de una placa vulnerable con formación de un trombo, existen diferencias en la evolución a corto y largo plazo.

El infarto con elevación del ST fue la causa más frecuente de hospitalización (56%), seguida de AI/IMSEST (44%), la proporción 1.3:1 de IMCEST para AI/IMSEST es más alta que la reportada en RENASICA I (35% vs 65%) y otros registros previos, otra razón potencial es que la prevalencia global IMCEST asociado con otras comorbilidades (diabetes) aumentó rápidamente. Estos resultados establecen IMCEST como la principal causa de admisión hospitalaria; y ponen de relieve el impacto que tiene sobre los recursos del Sistema de Salud Nacional de México. Ambos grupos tuvieron una media de

estancia hospitalaria de 8.1 días, estos resultados son muy parecidos a lo observado en GRACE (8 días) y ENACT (angina inestable, 8.5 días); y en lo que respecta al infarto del miocardio de acuerdo a la experiencia europea, los tiempos de estancia fueron más cortos.

La Angioplastia transluminal percutánea primaria (ACTP) (en el contexto de un IAM) fue descrita por Meyer⁵; Hartzler⁶ y colaboradores en 1982-1983, esta demostró ser superior a la terapia trombolítica en cuanto a restauración temprana y completa del flujo coronario, con una baja incidencia de isquemia recurrente, reinfarto, accidente cerebrovascular (ACV) y muerte en la era de la angioplastia sin stent.⁷ En el estudio STAT⁸ se comparó la ACTP primaria con la trombólisis, en el primer grupo se redujo el parámetro de valoración primario (muerte, reinfarto o ACV) de forma significativa ($p < 0,001$). Weaver y colaboradores,⁹ analizaron los resultados de los primeros 10 estudios aleatorizados en los que se comparaba la angioplastia primaria con la trombólisis en un metaanálisis que demostró menores tasas de mortalidad, reinfarto y ACV en los pacientes tratados con ACTP primaria.

Zijlstra¹⁰ hizo una revisión de 6.478 pacientes aleatorizados para recibir ACTP primaria frente a trombólisis, en el primer grupo, la mortalidad fue del 5,5% y en el segundo del 7,8% ($p < 0,001$). Keeley¹¹ y colaboradores, presentaron una revisión de todos los estudios en los que se comparaba la ACTP con la trombólisis en el IAM, con un total de 7.739 pacientes, los pacientes tratados con ACTP tuvieron menor mortalidad ($p = 0,0002$), reinfarto no fatal ($p < 0,0001$) y menor número de eventos adversos. Estos resultados eran mejores a

corto plazo y en el seguimiento; e independientes del trombolítico utilizado; en el grupo trombolisis, el sangrado fue significativamente mayor que en los pacientes tratados con ACTP ($p < 0,0001$).

Relación de retraso y efectividad del tratamiento

El tratamiento de reperfusión debe ser lo más temprano posible: «*time is muscle*» (el tiempo es músculo).⁷⁸ El dilema que surge entre el retraso en la instauración del tratamiento y la efectividad de este influirá en la elección de la mejor estrategia terapéutica en cada caso. Zijlstra y colaboradores,¹² evaluaron la evolución de los pacientes de acuerdo con el tiempo hasta la institución del tratamiento. Estudiaron a 2.635 pacientes incluidos en 10 estudios aleatorizados para recibir ACTP primaria frente a trombolisis, el tiempo medio desde la aleatorización hasta el tratamiento fue de 69 minutos para la ACTP y 22 minutos para trombolisis. Dividieron a los pacientes en 3 grupos según fueran aleatorizados < 2 h desde el comienzo del dolor, otro grupo entre 2 y 4 h del comienzo del dolor y uno más con > 4 horas de dolor; los pacientes tratados con ACTP tuvieron una menor incidencia de eventos adversos mayores, independientemente del tiempo transcurrido desde el comienzo del dolor hasta el momento de la aleatorización, al aumentar el tiempo transcurrido se incrementaba el número de eventos en el grupo de trombólisis, pero no en el de ACTP.

Aunque también se utiliza la definición la «hora de oro» en la ACTP pues se preservaría mejor la función ventricular, la influencia del retraso es mayor en la trombolisis: la eficacia del tratamiento trombolítico es menor; y el beneficio

relativo de la ACTP es aún mayor pasada la primera hora. Brodie y colaboradores,¹³ evaluaron la importancia del tiempo de reperfusión en la supervivencia a los 30 días y en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Los 1.352 pacientes analizados fueron divididos en 2 grupos según el comienzo del dolor: primer grupo con tiempo de dolor menor de 2 horas antes del tratamiento; y el otro grupo con un tiempo mayor de dos horas de dolor antes del tratamiento, en el primer grupo, la mortalidad precoz fue menor ($p = 0,04$). En los pacientes tratados > 2 h, la mortalidad a los 30 días y la tardía fueron independientes del tiempo de retraso. Brodie y colaboradores,¹⁴ analizaron el tiempo de reperfusión de pacientes incluidos en el estudio Stent PAMI, dividieron a los pacientes según el tiempo de aleatorización: < 2 h del comienzo del dolor, entre 2 y 4 h, entre 4 y 6 h y > 6 h, los pacientes del primer grupo tenían tendencia a presentar mayor número de infartos anteriores, no hubo diferencias en la mortalidad a 1 y 6 meses; y en la nueva revascularización del vaso tratado por isquemia o en ACV discapacitante. A los 6 meses hubo mayor número de reinfartos en el grupo de presentación tardía. Se obtuvo en igual proporción un flujo TIMI 3 en todos los grupos, sin embargo, la FEVI fue mayor en los tratados antes de 2 h; la reoclusión fue mayor en el grupo revascularizado tardíamente, sin que en ello influyera el uso de *stent*.

Se ha comprobado que con la ACTP primaria se consigue una mayor proporción de flujo TIMI 3, se reduce la mortalidad debida a complicaciones mecánicas y disminuyen las complicaciones hemorrágicas. El mayor beneficio

obtenido con la ACTP primaria en comparación con la trombólisis se deriva en parte de la mayor influencia del retraso en la trombólisis.

Evaluación de riesgo en la ACTP

Addala y colaboradores,¹⁵ presentaron un índice de riesgo de mortalidad en pacientes con IAM tratados con ACTP, se realizó un score con las siguientes variables, mayor de 75 años: 7 puntos, 65 a 75 años de edad: 3 puntos, Killip Kimbal mayor de 1, frecuencia cardíaca mayor de 100, diabético, infarto anterior o con presencia de bloque de rama izquierda tuvo se les asignó un puntaje de 2 puntos cada uno respectivamente, la mortalidad total fue del 3,1%, en el estudio se mostró un *score* con una fuerte asociación con la mortalidad hospitalaria, al mes y a los 6 meses, esta se incrementaba 33 veces si el *score* era ≥ 9 ($p < 0,0001$), la edad > 75 años fue el predictor de mayor peso en este *score*, con una puntuación de 7, con riesgo relativo de 7.4 para un intervalo de confianza 95% (4.9–11.2), lo más importante de este estudio es que define a un grupo de pacientes en los que el tratamiento debe ser más agresivo. Como se ha mencionado, la ACTP primaria con balón fue segura y más eficaz que la trombólisis. Sin embargo, en el seguimiento angiográfico se observó reoclusión del vaso tratado en un 10-15% y reestenosis en un 35-40% de los casos, la presencia de disección residual o de estenosis $> 30\%$ fueron los predictores más importantes de isquemia recurrente y de reoclusión del vaso tratado.

En un principio se consideró que el infarto era una contraindicación para la implantación de *stent* debido al riesgo teórico de oclusión al implantarlo en estas lesiones de elevado contenido trombótico¹⁶. Sin embargo, la obtención con el *stent* de un mayor diámetro luminal y la resolución de la disección residual (factores predisponentes para isquemia y reoclusión arterial) podría facilitar la resolución del trombo residual por los mecanismos endógenos de la fibrinólisis. Numerosos estudios y registros publicados demostraron la seguridad y eficacia del *stent* durante la ACTP primaria. Stone y colaboradores,¹⁷ presentaron los resultados del estudio PAMI Stent Pilot, en el que se evalúa la seguridad del *stent* en el IAM así como el uso de tienopiridinas; se mejoraron aun más los resultados. Los pacientes tuvieron una baja incidencia de muerte hospitalaria (0,8%), reinfarto (1,7%) e isquemia recurrente (3,8%). En una publicación posterior se presentó el seguimiento a los 7 meses del estudio con datos de 236 pacientes. La mortalidad fue de 1,7% y el reinfarto de 2,1%

El CADILLAC da un paso adelante y añade el inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa, para comparar ACTP con *stent* (Multilink) frente a balón, en pacientes que reciben o no abciximab. Se incluyó a 2.082 pacientes divididos en: ACTP primaria (n = 515), ACTP primaria con abciximab (n = 529), *stent* (n = 513) y *stent* con abciximab (n = 525), el objetivo primario fue el combinado de muerte, reinfarto, ictus o revascularización guiada por isquemia a los 6 meses. No hubo diferencias significativas en el objetivo primario entre los 2 grupos de angioplastia primaria; tampoco hubo diferencias entre los 2 grupos de *stent*. En cambio, se observaron diferencias significativas en el objetivo combinado a los 6

meses entre ACTP primaria y el grupo *stent* a expensas de una menor revascularización del vaso tratado con *stent*, sin diferencias en mortalidad o el ACV. La aparente ausencia de beneficio relativo del abciximab asociado al *stent* a los 6 meses es sin duda debida al gran peso relativo del *stent* en la reducción de la reestenosis, el componente más poderoso del objetivo combinado, en el análisis de los resultados a los 30 días se demostró el beneficio del abciximab¹⁸.

Resultado de la reperfusión mecánica en contextos clínicos específicos

En los pacientes diabéticos con IAM, los resultados son peores que en los no diabéticos. Stuckey y colaboradores,¹⁹ en un subanálisis del estudio CADILLAC, demostraron que el uso de abciximab no mejora los resultados de estos pacientes, sin embargo hubo diferencias significativas en el grupo tratado con *stent* en comparación con el tratado con balón. Harjai et al, demostraron que los pacientes diabéticos tuvieron mayor proporción de enfermedad de múltiples vasos, pero tenían mejor flujo TIMI 3 en el momento del ingreso. La mortalidad hospitalaria fue de 4,6%, frente a 2,6% en pacientes no diabéticos ($p = 0,005$). Durante el seguimiento, la diferencia en la mortalidad frente a los no diabéticos era significativa ($p < 0,0001$), la mayor mortalidad en los diabéticos se debe a que tienen infartos más grandes, con mayor afectación de la FEVI e incidencia de insuficiencia renal.

Flujo epicárdico y reperfusión miocárdica

Tradicionalmente, el buen resultado de la angioplastia primaria se ha asociado con la obtención de un flujo epicárdico normal (TIMI 3) en la arteria causante del infarto de forma precoz y sostenida.^{20, 21} Con posterioridad se ha observado que no sólo bastaba con la apertura del vaso epicárdico, sino que además de obtener un flujo TIMI 3, debía lograrse una adecuada perfusión miocárdica²². Aparecieron trabajos en los que evaluaban la perfusión miocárdica, con ecografía de contraste²³, la gammagrafía²⁴ y la resonancia magnética;²⁵ y se demostró que a pesar de conseguir flujo TIMI 3, no siempre se lograba una adecuada reperfusión tisular.

Van't Hof y colaboradores,²⁶ introducen el término de *myocardial blush* (TMP), un método angiográfico para describir la efectividad de la perfusión miocárdica que la validan comparándola con la resolución del segmento ST en el electrocardiograma (ECG). En su trabajo encontraron una relación inversa entre el TMP y el tiempo de isquemia, el tamaño del infarto y la FEVI.

Dibra y colaboradores,²⁷ al presentar el análisis de la perfusión miocárdica (TMP) en que comparan a los pacientes con TMP 2/3 frente a 0/1. Los del primer grupo tuvieron infartos más pequeños ($p = 0,001$), con una tendencia hacia una menor mortalidad al año. Los pacientes tratados con *stent* tuvieron una mayor proporción de TMP 2/3 que los tratados con trombólisis ($p = 0,001$), el TMP se asociaba con aumento de mortalidad según disminuía el grado de perfusión.

Stone y colaboradores,²⁸ evaluaron la importancia de la perfusión miocárdica en 173 pacientes con IAM, obtuvieron flujo TIMI 3 en 94,2%, sin embargo, de estos el TMP fue normal en el 29,4% y en ningún caso de pacientes con flujo < TIMI 2. En los pacientes con flujo TIMI 3, la mortalidad fue del 6,8% en pacientes con *TMP* normal, del 13,2% en los que tenían grado 2 y del 18,3% en pacientes con grados 0-1 ($p = 0,004$). Se obtuvo un *score* miocárdico de grado 3 en el 15% de los infartos en los que la arteria relacionada era la descendente anterior, en el 25,8% la circunfleja y en 45,2% la coronaria derecha ($p = 0,0003$).

Otro elemento de gran valor para evaluar reperfusión es la resolución de la elevación del segmento ST en el ECG posterior al cateterismo. La persistencia de un segmento ST elevado después de la recanalización refleja la presencia de una lesión transmural sostenida; y se correlaciona con alteración de la reperfusión y afección de la microcirculación, con mayor extensión del daño miocárdico. Claeys y colaboradores,²⁹ estudiaron el valor pronóstico de la resolución del segmento ST poscateterismo en 91 pacientes con IAM. En el 36% de los casos, el segmento ST persistía elevado después de la revascularización percutánea. Estos pacientes desarrollaron infartos más extensos y tuvieron peor pronóstico: mayor mortalidad cardíaca ($p = 0,01$), y otros eventos adversos ($p < 0,005$). Se podría considerar que los pacientes de más edad tendrían una mayor afección del endotelio y, por tanto, un mayor daño de isquemia/reperfusión en la microcirculación, la lesión de isquemia/reperfusión provoca la liberación de factores vasodilatadores e hipotensión arterial.³⁰

El desarrollo de lesión de reperfusión se relaciona con un aumento del daño microvascular y las arritmias e incluso con muerte súbita y perpetuación del estado trombótico, en la microvasculatura habría una mayor exposición a factores procoagulantes, inhibición del sistema fibrinolítico y agregación plaquetaria, en parte debida a la reducción del óxido nítrico, todo lo cual provocaría oclusión microvascular.^{31, 32.} Esta afección del flujo produce el “fenómeno de no reflujo”, descrito por primera vez en humanos por Ito y colaboradores.³³ Matetzky y colaboradores,³⁴ evaluaron la persistencia del segmento ST elevado en 117 pacientes. En el 24% no se resolvió el segmento ST y en ellos la FEVI fue peor en el alta ($p < 0,01$). También tuvieron mayor mortalidad e insuficiencia cardíaca a largo plazo ($p = 0,004$). El “fenómeno de no reflujo”, se define como la reducción en el flujo anterógrado en ausencia de una estenosis residual, presencia de disección o trombo, demostrable en el sitio de la intervención coronaria.

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

El término fenómeno de no reflujo fue utilizado por primera vez por Majno y colaboradores,³⁵ en el escenario de la isquemia cerebral en 1967. Este fenómeno fue descrito inicialmente por Krug y colaboradores,³⁶ en modelo canino en 1966 y posteriormente Kloner y colaboradores,³⁷ en 1974 el cual ocurrió después de la oclusión de una arteria coronaria epicárdica por 90 minutos. Trazadores miocárdicos como carbono negro y tioflavina S; (una mancha fluorescente en el endotelio), fueron inyectadas para documentar de manera uniforme la distribución el flujo tisular del miocardio, después de 40 minutos de oclusión coronaria. La primera observación clínica del “fenómeno de no reflujo” fue reportada por Schofer y colaboradores³⁸ en 1985, en 16 pacientes con primer infarto del miocardio anterior, estos pacientes fueron estudiados por medicina nuclear utilizando Talio 201 y tecnecio 99 con agregados de albúmina (perfusión miocárdica). En 1989 Wilson y colaboradores,³⁹ observó angina persistente en pacientes con elevación del ST asociado con un flujo angiográfico anterógrado lento.

Los pacientes con “fenómeno de no reflujo” tienen un mayor riesgo de infarto y muerte. Los mecanismos causantes serían: vasoconstricción arterial, pérdida de la autorregulación capilar, embolización distal, afección microvascular, edema tisular, aumento de los mediadores inflamatorios, alteración endotelial o aumento de los receptores de vasoconstrictores, como Ag-II.

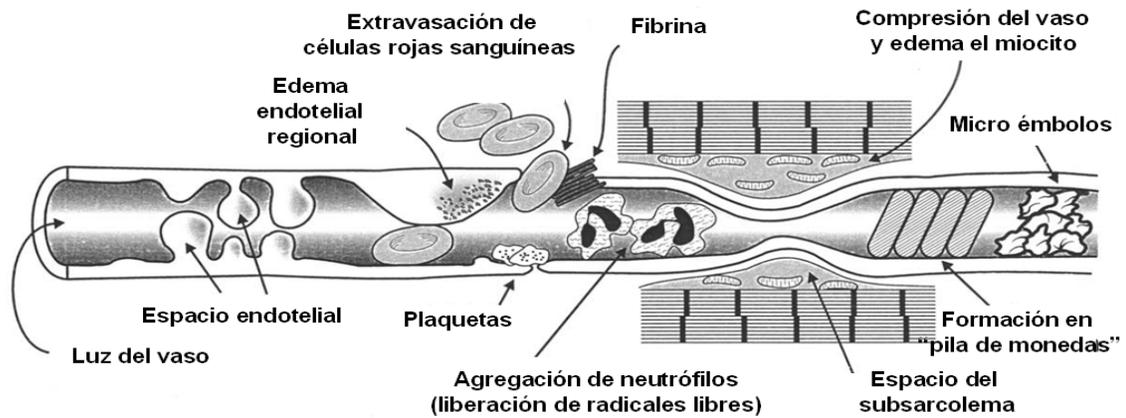


Fig. 1 Posibles mecanismos del “fenómeno de no reflujo” a partir de observaciones ultraestructurales y otras observaciones. Micro-embolia y agregación plaquetaria es la situación clínica más relevante, cuando se realiza una ACTP primaria con interrupción de la placa aterosclerótica o presencia de trombo.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

El “fenómeno de no reflujo” afecta al 10-20% de los pacientes tratados por un IAM. Aunque de una gran serie de datos clínicos y experimentales se ha descrito que dicho fenómeno ocurre después de la reperfusión, con una variable de prevalencia que va del 5 -50%, en base a los métodos diagnósticos utilizados y la población estudiada.⁴⁰

Figura 2 Métodos de diagnóstico del “fenómeno de no reflujo”

**Reperusión miocárdica con
“fenómeno de no reflujo”**

Electrocardiograma 12 derivaciones⁴¹
Gammagrafía dual⁴²
Gammagrafía miocárdica con Tc 99m
sestamibi⁴³
Ecocardiograma contrastado⁴⁴
Resonancia magnética⁴⁵
Tomografía emisión de positrones⁴⁶
Dopler intracoronario⁴⁷

Elevación persistente del ST
Sospecha flujo TIMI < 3
Desproporción captación/perfusión
Zona de “no reflujo”
Zona de “no reflujo”
Zona de “no reflujo”
Zona de “no reflujo”
Patrón de doppler típico

Angiográfico

Angiografía convencional⁴⁸
Angiografía coronaria subselectiva⁴⁹
Medición de presión distal coronaria⁵⁰
Registro de doppler intracoronario⁵¹

Flujo TIMI < 3
Evaluación distal de la integridad del
vaso
Gradiente de presión no significativo
Patrón de doppler típico

**Figura 3 Estrategias aprobadas par el tratamiento del
“fenómeno de no reflujo”**

Angiografía con “fenómeno de no reflujo”

1. Nitrato intracoronario 1 mg para excluir el espasmo coronario.
2. Considerar utilizar catéter de uno o dos lúmenes para medición de las presiones, angiografía subselectiva angiográfica y dosis de fármaco.
3. Considerar tratamiento farmacológico: Abciximab 0.25 mg/Kg en bolo, seuio de 10ucg/min, infusión por 12 horas. /cuestionable su uso en puente de safena)^{52,53,54}
4. Verapamilo intracornario selectivo (0.25-2.5 mg)⁵⁵
5. Papaverina intracoronaria (10-20 mg), nicorandil (2mg), nitroprusiato (50-200 ucg), bolo de adenosina a lata velocidad (arriba de 50 ucg)⁵⁶
6. Considerar uso del balón de contrapulsación intraórtica si existe inestabilidad hemodinámica.⁵⁷
7. Considerar medidas preventivas:
8. Lesiones que contengan trombo en enfermedad de puentes de safena
9. Protección distal con dispositivos^{58,59}
10. Previo arterectomia rotacional, considerar abciximab, considerar dorogas adicionales, como verapamilo, adenosina, nitroprusiato.⁶⁰

•
Reperusión miocárdica previo a un infarto miocardio con ACTP primaria con stent en presencia de “fenómeno de no reflujo”

- Considerar pasos 1 y 2
 - Mejora el flujo temporalmente: Abciximab⁶¹
 - Verdadero “fenómeno de no reflujo”: verapamilo intracoronario, nicorandil intravenoso^{62, 63}
-

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes que presentan cuadro de infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST o en presencia de Bloqueo de rama izquierda del haz de his, la ACTP primaria es la terapia de reperfusión de elección según las características del enfermo, dentro de las complicaciones inmediatas que se presentan en dicho pacientes posterior a la intervención es el “Fenómeno de no reflujo”, por lo tanto ¿Cuál es la prevalencia en nuestro INC del “Fenómeno de no reflujo” y los factores que predisponen a presentar dicho fenómeno?

III. JUSTIFICACIÓN

En nuestra Institución se realizan cada año un promedio de 141 ACTP primarias por Infarto del miocardio con elevación del ST, o paciente con cuadros clínicos compatible con infarto en presencia de BCRIHH, actualmente no se conocen la prevalencia, los factores que predisponen y la evolución intrahospitalaria en los pacientes a desarrollar “fenómeno de no reflujo”.

I. OBJETIVOS:

OBJETIVO PRIMARIO:

Determinar la prevalencia del “fenómeno de no reflujo” en pacientes con IAM con elevación del ST o en presencia de bloqueo de rama izquierda del haz de his, a los que se les realiza ACTP primaria con implante de stent.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- 1- Determinar los factores que predisponen a desarrollar “fenómeno de no reflujo” posterior a la ACTP primaria con colocación de stent.
2. Evaluar la frecuencia de un descenso menor del 70% del segmento ST, flujo TMI y TMP de pacientes que desarrollaron “fenómeno de no reflujo” vs los que no desarrollaron dicho fenómeno, posterior a una ACTP primaria con implante de stent.
3. Evaluar la incidencia de los que desarrollaron “fenómeno de no reflujo”, puntos clínicos como muerte, falla cardiaca, angina recurrente, reinfarto, choque cardiogénico vs los que no lo presentaron.

V. OBJETIVOS:

OBJETIVO PRIMARIO:

Determinar la prevalencia del “fenómeno de no reflujo” en pacientes con IAM con elevación del ST o en presencia de bloqueo de rama izquierda del haz de his, a los que se les realiza ACTP primaria con implante de stent.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- 1- Determinar los factores que predisponen a desarrollar “fenómeno de no reflujo” posterior a la ACTP primaria con colocación de stent.
2. Evaluar la frecuencia de un descenso menor del 70% del segmento ST, flujo TMI y TMP de pacientes que desarrollaron “fenómeno de no reflujo” vs los que no desarrollaron dicho fenómeno, posterior a una ACTP primaria con implante de stent.
3. Evaluar la incidencia de los que desarrollaron “fenómeno de no reflujo”, puntos clínicos como muerte, falla cardiaca, angina recurrente, reinfarto, choque cardiogénico vs los que no lo presentaron.

VI. METODOLOGIA

Se realizó un estudio de casos y controles, observacional, comparativo, retrospectivo. Se incluyeron todos aquellos pacientes que llegaron al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, con el diagnóstico de Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST, que fueron llevados a ACP primaria con colocación de Stent, dentro las primeras 12 horas del inicio de los síntomas, período de 1 de octubre del 2005 al 31 de marzo 2010; todos ellos están registrados en la base de datos del servicio de la Unidad de Cuidados Coronarios. El diagnóstico de “fenómeno de no reflujo” fue realizado mediante la coronariografía inmediatamente después de la angioplastia con balón para predilatación o después de la implantación de stent directo.

Se definió como “fenómeno de no reflujo”, flujo TIMI ≤ 2 posterior a la angioplastia, en ausencia de aparente disección, estenosis residual menor del 50%, espasmo o trombo.⁶⁴

I. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de ambos sexos que hayan acudido al servicio de Urgencias del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.
- Edades entre 18 y 75 años.
- Diagnóstico de Infarto Agudo del Miocardio con elevación del segmento ST, que se les haya realizado ACTP primaria con colocación de stent como terapia de reperfusión.

II. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST o presencia de bloque completo de rama izquierda del haz de his, que se les haya realizado ACTP primaria con balón y que no se les haya colocado stent.
- Alergia al clopidogrel o aspirina.
- Niveles de plaquetas al ingreso menor de 100, 000
- Expectativa de vida menor de 1 año por cáncer u otra enfermedad terminal conocida.

III. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Que no complete seguimiento hospitalario posterior a la angioplastia en el Instituto.

IV. DEFINICIONES OPERACIONALES

- “Fenómeno de no reflujo”: flujo TIMI ≤ 2 posterior a la ACTP primaria con colocación de stent, en ausencia de aparente disección, estenosis residual menor del 50%, espasmo o presencia de trombo.⁶⁴
- Angioplastia transluminal percutánea primaria (ACTP): Consiste en la introducción de un balón con stent sin la administración previa de un fibrinolítico, con el objetivo de abrir la arteria responsable del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST.⁶⁵
- Índice de masa corporal: índice de relación entre el peso en kilogramos dividido entre la talla en metros elevada al cuadrado.
- Diabetes mellitus: presencia de uno de los siguientes criterios en presencia de signos y síntomas clínicos de hiperglicemia o crisis hiperglicémica, con niveles de glucosa en sangre en ayuna mayor o igual a 126 mg/dl en dos tomas distintas o una glucosa al azar mayor de 200 mg/dl , Hemoglobina glicosilada mayor de 6.5 %.
- Hipertensión arterial sistémica: presión habitual de 140/90 mmHg o mayor, en dos tomas distintas o consumo de antihipertensivos.
- Insuficiencia renal crónica: disminución de la función renal, expresada por un filtrado glomerular (FG) o por un aclaramiento de creatinina estimados < 60 ml/min/1,73 m², o como la presencia de daño renal de forma persistente durante al menos 3 meses.

- Evento cerebrovascular: déficit neurológico repentino atribuible a una causa vascular focal, ya sea origen isquémico o hemorrágico.
- Tiempo de isquemia: tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas del síndrome coronario agudo hasta que se logra permeabilizar la arteria responsable del infarto con balón o stent.
- Tiempo puerta balón: tiempo transcurrido desde que el paciente es atendido en el servicio de urgencias hasta el momento que se logra permeabilizar la arteria responsable del infarto.
- Angina recurrente: Angina que se presenta posterior a una terapia de reperfusión, ya sea farmacológica o por angioplastia transluminal percutánea
- Reinfarto: Cuadro clínico de angor o equivalentes, con cambios electrocardiográficos sugestivo de lesión miocárdica, acompañado de elevaciones recurrentes de CPK y CPK MB después de su desaparición o hasta un 50% por encima de su valor previo
- Choque cardiogénico: disminución grave del gasto cardiaco en presencia de un volumen intravascular adecuado, con los siguientes criterios hemodinámicas: presión sistólica menor de 90 mmHg, índice cardiaco menor de 2.2 l/min/m², con una presión capilar pulmonar en cuña mayor de 18 mmHg. ⁶⁶
- Insuficiencia cardiaca: Síndrome clínico en el que anomalías de la estructura o la función del corazón, originan incapacidad para cumplir con las necesidades metabólicas del organismo. La gravedad de las

manifestaciones suelen describirse en base a la clasificación de la New York Heart Association ^{67, 68}.

- Trombosis aguda de stent: recurrencia de isquemia con documentación angiográfica de oclusión del vaso flujo TIMI (0-1) o la presencia de un trombo limitante del flujo TIMI (1-2), en la localización del implante previo del stent durante las primeras 24 horas posterior a una ACTP. ⁶⁹

GRADO TIMI DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA (TMPG) ⁷⁰

Grado	Características
Grado 3	Entrada normal del medio de contraste a la microvasculatura, existe apariencia de vidrio esmerilado “Blush”, en el miocardio en la distribución de la lesión culpable y se lava casi por completo al finalizar la fase de lavado (3 ciclos cardíacos)
Grado 2	Existe un retraso en la entrada y salida de medio de contraste en la microvasculatura, presenta “blush”, en el miocardio en la distribución de la lesión culpable, que persiste de manera importante al finalizar la fase de lavado
Grado 1	El medio de contraste entra a la microvasculatura, pero no logra salir completamente, existe “blush”, en el miocardio en la distribución de la lesión culpable, pero no logra salir completamente y el contraste persiste en la próxima inyección (30 segundos)
Grado 0	Incapacidad para que el medio de contraste entre a la microvasculatura. Existe mínima o nula apariencia de “blush” del miocardio en la distribución de la lesión culpable, indica ausencia de perfusión tisular

ESCALA FLUJO TIMI ⁷⁰

GRADO	Características
Flujo TIMI 3 (Reperusión completa)	El flujo anterógrado en el segmento terminal de la arteria coronaria a través de la estenosis es tan rápido como el flujo anterógrado en un segmento comparable proximal a la estenosis. El medio de contraste sale tan rápidamente del segmento distal como de un segmento más proximal no afectado.
Flujo TIMI 2 (Reperusión parcial)	El medio de contraste fluye a través de la estenosis hasta opacificar el segmento terminal de la arteria. Pero el contraste entra al segmento más lentamente que en los segmentos proximales. Otra posibilidad es que el contraste salga del segmento distal a una estenosis más lentamente que de un segmento comparable no precedido de una estenosis significativa.
Flujo TIMI 1 (Penetración con mínima reperusión)	Una pequeña cantidad de medio de contraste pasa a través de la estenosis, pero no llega a opacificar de manera completa los segmentos distales de la arteria culpable.
Flujo TIMI 0 (No reperusión)	No se observa flujo a través de la estenosis

Modificado de Sheehan F, Braunwald E, Canner P. The effect of intravenous thrombolytic therapy on left ventricular function: A report on the tissue type plasminogen activator and streptokinase from the Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase 1 trial, Circulation; 72:817,1989.

V. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:

Fueron aceptados todos aquellos pacientes con diagnóstico de infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST o infarto del miocardio en presencia de bloqueo de rama izquierda del haz de his, que llegaron entre período de 1 de octubre del 2005 al 31 de marzo 2010, todos ellos están registrado en la base de datos del servicio de la Unidad de Cuidados Coronarios.

Se dividieron en 2 grupos, todos aquellos pacientes con ACTP primaria con colocación directa de stent de metal o stent medicado, que hayan presentado “fenómeno de no reflujo” (grupo A) y aquellos que no presentaron “fenómeno de no reflujo” (grupo B).

De ambos grupos se tomaron datos demográficos, epidemiológicos, antecedentes clínicos, al ingreso y post angioplastia datos de laboratorios, electrocardiograma, tratamiento farmacológico recibido, así como los hallazgos encontrados en la coronariografía tanto previo a la intervención como posterior a esta. Se dio seguimiento a las complicaciones inmediatas de pacientes que presentaron “fenómeno de no reflujo”, así como durante toda su hospitalización, incluyendo mortalidad.

VI. ANALISIS ESTADÍSTICO:

Análisis estadístico fue realizado mediante el programa de SPSS versión 15 y el programa STATA versión 10, ambos para Windows, las variables continuas se midieron en media y DE, para la determinación de las diferencias estadísticas se utilizó la prueba T de Student o Test de Wilcoxon en caso de distribución no normal. Las variables nominales se midieron en frecuencias y porcentajes y la diferencia se evaluó mediante X² o Prueba Exacta de Fisher. Se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$.

VII. RESULTADOS:

Fueron un total de 1,623 pacientes que llegaron con diagnóstico de Síndrome Coronario Agudo con elevación del segmento ST en el período antes descrito, 973 (60%) pacientes, recibieron trombolisis como tratamiento de reperfusión, 650 (40%) pacientes fueron llevados a ACTP primaria, de estos 650 pacientes, 519 se les hizo ACTP primaria con colocación directa de stent, siendo este nuestro grupo de estudio. A 131 pacientes restantes no se les colocó stent directo, se utilizó únicamente balón, aspirado del trombo o no se usó otro dispositivo, por lo que fueron excluidos.

Dentro los aspectos demográficos, la edad promedio para ambos grupo fue similar, de 58.82 años, con DE de ± 10.84 . Del grupo A, los 92 pacientes que presentaron “fenómeno de no reflujo”, 80 son hombres y 12 mujeres, en el grupo B fueron 357 hombres y 70 mujeres, no hubo diferencia significativa entre ambos grupos, el IMC corporal fue parecido para ambos grupo con un IMC promedio de 27.3. (p: NS).

Según sus antecedentes clínicos previos, como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, dislipidemia, infarto del miocardio previo, evento cerebrovascular previo, no hubo diferencia estadística para ambos grupos (Ver tabla 1). El antecedente de insuficiencia renal crónica para el grupo A fue de 4.3%. y para el grupo B fue 0.9%, para un valor de p: 0.037.

Los fármacos utilizados al momento del diagnóstico en el servicio de Urgencias, fue en base a la decisión del operador responsable de dicha área, en su mayoría recibieron dosis de carga de clopidogrel de 600 mg., Aspirina 325 mg. dosis única, heparina no fraccionada a dosis de 60 U/kg, en bolo, seguido de infusión a 12 U/Kg/h, o enoxaprina 30 mg IV bolo, seguido dosis 1 mg/kg, subcutánea c/ 12 h, con TCA evaluado durante procedimiento, para mantenerlo entre 300-350 sin uso de IIb/IIIa o de 200-300 en caso que se use un inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa. La dosis utilizada en el servicio de urgencia del inhibidor de la GIIb/IIIa (Tirofiban), es de 10 mcg/Kg por 10 minutos, seguida infusión a 0.15 mcg/Kg/min. No hubo diferencia estadística para ambos grupos en el resultado del uso de estos fármacos. (ver tabla 1)

Tabla 1 Características demográficas , antecedentes previos y fármacos utilizados previo ACTP primaria			
Características	Grupo con “fenómeno de no reflujo” n: 92 pacientes Media (DE, %)	Grupo sin “fenómeno de no reflujo” n: 427 pacientes Media (DE, %)	p
Edad	58.82 (±10.84)	57.78(± 11.36)	0.423
Hombres	80 (86.9%)	357 (83.6%)	0.424
Mujeres	12 (13.1%)	70 (16.4%)	
IMC	27.27 (± 3.88)	27.35 (± 3.88)	0.870
Diabetes	34 (37%)	118 (27.6%)	0.075
Hipertensión Arterial	38 (41.3%)	221(51.8%)	0.069
Tabaquismo	41 (44.6%)	161 (37.7%)	0.221
Dislipidemia	40 (43.5%)	187 (43.8%)	0.956
IAM previo	15 (16.3%)	95 (22.2%)	0.206
CRV previa	0	11 (2.6%)	0.120
IRC previo	4 (4.3%)	4 (0.9%)	0.037
ECV previo	0	7 (1.6%)	0.613
Aspirina	90 (97.8%)	407 (95.3%)	0.396
Clopidogrel	90 (97.8%)	423 (96.7%)	0.749
HNF	90 (97.8%)	410 (96%)	0.549
Enoxaparina	0	4 (0.9%)	1
Inhibidor GIIb/IIIa	67 (72.8%)	303 (71%)	0.72

ACTP: Angioplastia transluminal percutánea primaria. IMC: Índice de masa corporal; IAM: infarto agudo del miocardio; CRV: cirugía de revascularización; IRC: insuficiencia renal crónica; ECV: evento cerebrovascular; HNF: heparina no fraccionada He DE: desviación estándar; GIIb/IIIa; glicoproteína IIb/IIIa.

Las características clínicas, hemodinámicas y electrocardiográficas al momento del ingreso, previo a la intervención fueron, para el grupo A, la presión sistólica fue de 120 mmHg \pm 23.94 y la diastólica 75.47 mmHg y para grupo B presión sistólica de 131 mmHg \pm 25.15, presión diastólica de 81.18 mmHg \pm 15.66, hubo diferencia estadística en ambos grupos. (ver tabla 2)

El cuadro clínico según la clasificación de Killip y Kimbal ⁷¹ (KK), el grupo A, un 89,1% llegaron con KK \leq 2 y el 10.9% en KK \geq 3., hubo un valor de p: 0.0023, al ser comparado con el grupo B.

Según la localización electrocardiográfica del infarto del miocardio; se distribuyó en anterior y otros (inferior y lateral), para el grupo A el 21% fue de localización anterior y 14.5% otra localización (inferior o lateral), vs 47.55% en localización anterior y 52.45% en localización lateral e inferior, con un valor de p: 0.035. Se determinó la presencia de infarto con onda Q o sin onda Q, no hubo diferencia estadísticamente significativa para ambos grupos.(ver tabla 2)

Se evaluó el tiempo de isquemia, en horas y minutos, en grupo A la media del tiempo de isquemia fue de 6:18 horas \pm 5:31 vs tiempo de isquemia de 4:33 horas \pm 3:48 para un valor de p: 0.00001; el tiempo puerta balón fue de 1:32 horas \pm 0:37 para grupo A, al compararse con el otro grupo no hubo diferencia estadística significativa. (tiempo 1:30 horas \pm 0:41) (ver tabla 2)

Tabla 2 Características clínicas del ingreso al servicio de Urgencias			
Características	Grupo con “fenómeno de no reflujo” n: 92 pacientes Media (DE, %)	Grupo sin “fenómeno de no reflujo” n: 427 pacientes Media (DE, %)	p
Presión sistólica mmHg	120 (± 23.94)	131 (± 25.15)	0.00001
Presión diastólica mmHg	75.47 (± 15.85)	81.18 (± 15.66)	0.002
Frecuencia cardíaca lpm	79.86 (± 20.60)	79.4 (± 16.56)	0.820
Localización del IAM Anterior Inferior, lateral.	54 (21.1%) 38 (14.5%)	203 (47.55%) 224 (52.45%)	0.035
IAM con onda Q IAM sin onda Q	86 (18.1%) 6 (13.04%)	387 (86.65%) 40 (13.35%)	0.39
Clase de Killip Kimball. ≤2 ≥ 3	82 (16.63%) 10 (40.9%)	411 (97%) 16 (3%)	0.0023
Tiempo de isquemia	6:18(± 5:31)	4:33 (± 3:48)	0.00001
Tiempo puerta balón	1:32 (± 0:37)	1:30 (± 0:41)	0.674
IAM: infarto agudo del miocardio. Lpm: latidos por minuto. DE: desviación estándar.			

En los resultados de laboratorios de ingreso, el nivel de CPK total de grupo A 1149 UI/L \pm 38, y grupo B 697.19 UI/L \pm 1044; (0.001); PCR del grupo A 51.55 mg/L \pm 80.2 grupo B 33.02 mg/L \pm 49.02; (p: 0.008); leucocitos grupo A 13.03 x 10³ μ L (\pm 4.78) y grupo B 11.59 x 10³ μ L (\pm 4.71) para un valor de p: 0.008, lactato grupo A 2.92 \pm 3.93 y grupo B de 1.95 \pm 1.23, (p: 0.00001). Resultados de otros laboratorios no encontramos diferencia estadística. (ver tabla 3).

Tabla 3 Datos de laboratorio de ingreso al servicio de urgencias			
Características	Grupo con “fenómeno de no reflujo” n: 92 pacientes Media (DE)	Grupo sin “fenómeno de no reflujo” n: 427 pacientes Media (DE)	p
CPK total UI/L	1149(\pm 38)	697.19 (\pm 1044)	0.001
Troponina I ng/ml	16.04 (\pm 29.41)	10.63 (\pm 25.34)	0.074
Pro BNP pg/ml	1230 (\pm 1871)	724.34 (\pm 1214)	0.273
PCR mg/L	51.55(\pm 80.2)	33.02 (\pm 49.02)	0.008
Creatinina mg/dl	2.38 (\pm 10.43)	1.37 (\pm 5.09)	0.168
Glucosa mg/dl	191 (\pm 105.84)	180 (\pm 94.60)	0.329
Hemoglobina g/dl	15.31 (\pm 1.84)	15.53 (\pm 1.91)	0.319
Plaquetas x 10 ³ μ L	233 (\pm 69.84)	234.43 (\pm 71.66)	0.952
Leucocitos x 10 ³ μ L	13.03 (\pm 4.78)	11.59 (\pm 4.71)	0.008
Neutrófilos %	80.48 (\pm 9.99)	77.76 (\pm 40.08)	0.521
Lactato basal	2.92 (\pm 3.93)	1.95 (\pm 1.23)	0.00001
CPK: Creatincinasa total. PCR: Proteína C reactiva, método ultrasensible. Pro BNP: pro Péptido natriurético cerebral. DE: desviación estándar.			

Posterior al procedimiento intervencionista, el nivel CPK total máxima para el grupo A fue 2966.76 UI/L \pm 1219.15 y grupo B de 2400.9 UI/L \pm 1500.22, para un valor de p 0.001. En los niveles de troponina I máxima para ambos grupos no hubo diferencia estadística significativa. (Ver tabla 4).

Tabla 4 Niveles máximo de enzimas cardiacas posterior a la ACTP			
Características	Grupo con “fenómeno de no reflujo” n: 92 pacientes Media (DE)	Grupo sin “fenómeno de no reflujo” n: 427 pacientes Media (DE)	p
CPK total UI/L	2966.76 (\pm 1219.15)	2400.91 (\pm 1500.22)	0.001
Troponinal ng/ml	76.06 (\pm 32.4)	67.1 (\pm 84.23)	0.324
<i>CPK: Creatincinasa total. DE: desviación estándar.</i>			

Las hallazgos angiográficos preintervención en el grupo A mostraron que la arteria responsable del infarto, la descendente anterior fue en un 22.22%; coronaria derecha en un 13.04% y circunfleja en un 26.12%, el flujo TIMI 3 se observó en el 13.15% y flujo TIMI ≤ 2 en un 18.08%, con un valor de p 0.0098 (ver tabla 5)

Los resultados posterior al procedimiento mostraron que el grupo A 40 (9.32%) de los pacientes presentaron un flujo TIMI de 3; y 52 (57.77%) de los pacientes un flujo TIMI ≤ 2 , al ser comparado entre ambos, para un valor de p: 0.00001, así como el TMP post ACTP, en el grupo A un TMP 3 se obtuvo en 18 (6.2%) de los pacientes y TMP ≤ 2 se observó 74 (32%) de los pacientes, para un valor de p: 0.00001, cuando se compara el TMP post intervencionismo observado en el grupo B.

La resolución del segmento ST $>70\%$ solo fue observado 33 (10.37%) pacientes del grupo A y 285 (66.7%) pacientes en grupo B, valor de p: 0.00001; el número de stents colocados en grupo A fue de 1.47 ± 0.779 y para el grupo B de 1.27 ± 0.546 (p: 0.004). (Ver tabla 5).

Tabla 5 Características angiográficas previas y post intervencionismo encontrada en los pacientes			
Características	Grupo con “fenómeno de no reflujo” n: 92 pacientes (DE, %)	Grupo sin “fenómeno de no reflujo” n: 427 pacientes (DE, %)	p
Arteria responsable			
DA	56 (60.84%)	201 (47.07%)	0.0098 ***
Circunfleja	12 (13.04%)	59 (13.82%)	
CD	24 (26.12%)	167 (39.11%)	
Flujo TIMI previo			
3	5 (13.15%)	33 (6.86%)	0.43
≤ 2	87 (18.08%)	394 (81.91%)	
Presencia de trombo	58 (65.2%)	230 (54.5%)	0.065
Flujo TIMI pos ACTP			
3	40 (9.32%)	389 (91.1%)	0.00001
≤ 2	52 (57.77%)	38 (8.9%)	
TMP pos ACTP			
3	18 (6.2%)	272 (63.7%)	0.00001
≤ 2	74 (32%)	155 (27.3%)	
Resolución del ST			
>70 %	33 (10.37%)	285 (66.7%)	0.00001
≤ 70%	69 (29.35%)	142 (33.3%)	
Número de stent	1.47 ± 0.779	1.27 ± 0.546	0.004
Tipo de stent			
Metal	88 (18%)	401 (93.9%)	0.48
LDF	4 (13.33%)	26 (6.1%)	

DA: Arteria descendente anterior, CD, arteria coronaria derecha, Cx: arteria circunfleja, ACTP: angioplastia transluminal percutanea primaria. LDF: liberador de fármaco. DE: desviación estándar. *** Se hizo el cálculo del valor de p relacionando la arteria descendente anterior con respecto a las demás (Circunfleja y Coronaria derecha)

En relación a los eventos intrahospitalarios, datos clínicos de ICC presentaron 8 (8.7%) pacientes del grupo A vs 16 (3.7%) pacientes grupo B, (p: 0.053), edema agudo de pulmón un 9.8% de pacientes del grupo A vs 2.6% en grupo B, (p: 0.004); los eventos de choque cardiogénico se presentó en grupo A 13% vs 1.2% grupo B (p: 0.00001).

Se requirió un mayor uso del Balón de contrapulsación intraórtico (BCPIA) en el grupo A del 13% vs 2.6% grupo B (p: 0.00001); hubo mayor necesidad de apoyo de ventilación mecánica 3 veces más en grupo A que grupo B, (p: 0.00001); además los episodios de arritmias (taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y/o asistolia), se presentaron en 19.6% en el grupo A y 7.3% en el grupo B (p: 0.00001); la mortalidad cardiovascular intrahospitalaria fue de 6.73 veces mayor en el grupo que desarrolló “fenómeno de no reflujo”, (p: 0.00001).

La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) del grupo A: 45% \pm 11.7 y del grupo B 51% \pm 10.22, (p 0.00001). Los días de estancia intrahospitalaria fueron de 8.02 días \pm 6.96 vs 6.82 días \pm 5.05, no hubo diferencia estadística para ambos grupo.

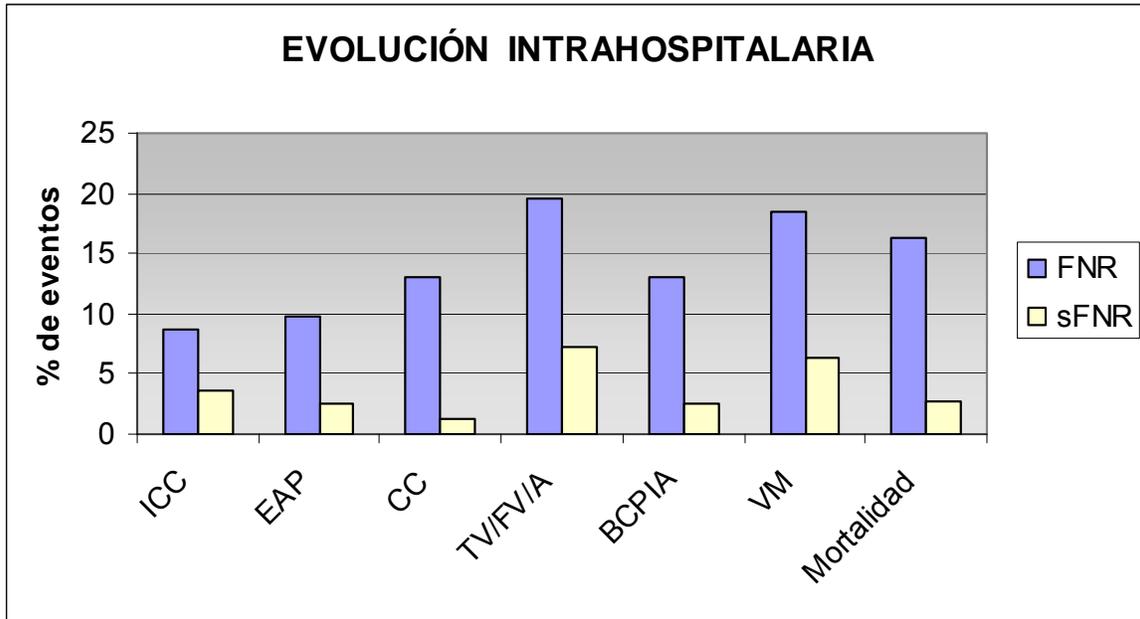
Tabla 6 **Complicaciones intrahospitalaria.**

Características	Grupo con “fenómeno de no reflujo” n: 92 (%)	Grupo sin “fenómeno de no reflujo” n: 427 (%)	OR (IC 95%)	p
Angina Recurrente	2 (2.2%)	6 (1.4%)	1.55(0.15-8.89)	0.636
Reinfarto	0	7 (1.7%)	NA	0.613
ICC	8 (8.7%)	16 (3.7%)	2.44 (0.87-6.28)	0.053
Edema Pulmonar	9 (9.8%)	11 (2.6%)	4.1 (1.44-11.23)	0.004
Choque cardiogénico	12 (13%)	5 (1.2%)	12.66 (3.48-46.79)	0.00001
BCPIA	12 (13%)	11 (2.6%)	5.67 (2.19-14.66)	0.00001
Ventilación mecánica	17 (18.5%)	27 (6.3%)	5.67 (2.19-14.66)	0.00001
Arritmia	18 (19.6%)	31 (7.3%)	3.1 (1.54-6.064)	0.00001
Sangrado Mayor	4 (4.3%)	9 (2.1%)	2.11 (0.46-7.70)	0.184
Trombosis aguda stent	0	6 (1.4%)	NA	0.308
Mortalidad	15 (16.3)	12 (2.8%)	6.73 (2.8-16.34)	0.00001

ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva; BCPIA: balón de contrapulsación intraaórtico, Arritmia: Taquicardia ventricular /fibrilación ventricular y/o asistolia. DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza. OR: riesgo relativo. NA: no aplica

Tabla 7. Factores predisponentes para el desarrollo de “fenómeno de no reflujo”		
Características	(OR-IC) o (X, DE)	p
IRC previa	4.8 (0.87-26.21)	0.037
Killip y Kimball III- IV	3.13 (1.22-7.62)	0.0023
Presión sistólica (mmHg)	120 (± 23.94)	0.00001
Presión diastólica (mmHg)	75.47 (± 15.85)	0.002
Leucocitosis	13.03 (± 4.78)	0.008
PCR incrementada	51.55(± 80.2)	0.008
Hiperlactatemia	2.92 (± 3.93)	0.00001
IAM localización anterior	1.56 (0.97-2.54)	0.035
Arteria responsable DA	1.65 (1.62-2.68)	0.0098

IAM: infarto agudo del miocardio. DA: Descendente anterior. ACTP: angioplastia transluminal percutánea primaria. IRC: insuficiencia renal crónica. Leucocitos: μ L. PCR: proteína C reactiva (mg/L). IC: Intervalo de confianza al 95%. OR: riesgo relativo. X: media. DE: desviación estándar.



*Fig. 4 FNR: "fenómeno de no reflujo", sFNR: sin "fenómeno de no reflujo"; ICC: Insuficiencia cardíaca. EAP: edema agudo de pulmón. CC: choque cardiogénico. TV: taquicardia ventricular. FV: fibrilación ventricular. A: asistolia. BCPIA: balón de contrapulsación intraórtica. VM: ventilación mecánica. ** Todos para un valor de $p < 0.05$.*

VIII. DISCUSIÓN:

En este estudio evaluamos la prevalencia, los factores predictivos y las complicaciones intrahospitalarias más frecuentemente presentadas en pacientes que desarrollaron “fenómeno de no reflujo”, posterior a la ACTP primaria con colocación de stent.

En el Instituto Nacional de Cardiología, encontramos una prevalencia del 17% de “fenómeno de no reflujo” (FNR) en pacientes llevados a ACTP primaria con colocación de stent, otros estudios como el de Giampolo y colaboradores,⁷² describen que se presenta desde un 5 hasta un 50% de los pacientes sometidos a ACTP primaria, Ito y colaboradores⁷³ encuentran una prevalencia mayor del 30%, por lo que la muestra obtenida es comparable.

Se determinó el antecedente de padecer de insuficiencia renal crónica, como factor predisponente para la aparición de “fenómeno de no reflujo”. Tomando en cuenta que la insuficiencia renal crónica actualmente es un equivalente de riesgo cardiovascular⁷⁴, por presentar diversas alteraciones como aterosclerosis acelerada, hiperglicemia, hipetrigliceridemia, hipertensión arterial sistémica, entre otros. Gollino, Rezkalla y colaboradores,^{75,76} describen factores precondicionantes propios del individuo para el desarrollo de “fenómeno de no reflujo”

Correlacionado la inestabilidad hemodinámica con los valores de presión arterial sistólica y diastólica, así como la clasificación del Killip Kimball⁷¹, junto con niveles de lactato en nuestro estudio el grupo que presentó FNR, demostró como factor predictivo dichas variables. El grupo que presentó FNR, tuvo

tendencia a presión arterial limítrofe, un Killip Kimball mayor de 2 e hiperlactatemia, observando el impacto de la inestabilidad hemodinámica para el desarrollo de FNR, al ingreso. Kitazume y colaboradores describen que el deterioro hemodinámico puede estar relacionado con aumento de ateroembolismo y disminución del flujo en las arterias no responsable del infarto, promoviendo al desarrollo del FNR.⁷⁷

En este estudio encontramos correlación de los marcadores de respuesta inflamatoria elevados como son los niveles leucocitos y PCR como factores predisponentes en el desarrollo del FNR, otros estudios se ha descrito niveles altos de PCR como predictores de FNR, describen mecanismos mediante el cual niveles de PCR aumenta el riesgo de desarrollar “fenómeno de no reflujo”, por promover a la obstrucción de la microcirculación y el riesgo de infarto.^{78,79, 85, 87}

Un tiempo de isquemia prolongado, previo a la reperfusión se asociado con una alta prevalencia de “fenómeno de no reflujo”. En este estudio demostramos que los pacientes que tuvieron FNR, tuvieron un tiempo de isquemia más prolongado que el grupo que no presentó FNR.

La isquemia prolongada está asociada con un incremento del edema tisular y del miocardio, la cual eventualmente son parte de los mecanismos descritos para el desarrollo del “fenómeno de no reflujo”⁸⁰.

En nuestro estudio se encontró mayor porcentaje de “fenómeno de no reflujo”, cuando la localización del infarto era anterior y la arteria responsable de infarto fue la descendente anterior. Está descrito como determinantes del FNR, la extensión del área de isquemia, demostrado mediante el electrocardiograma, así

como la alta prevalencia de FNR es mayor en la arteria descendente anterior cuando esta arteria es la responsable del infarto, al ser comparada con las otras arterias epicárdicas.⁸¹

No encontramos correlación entre el desarrollo del FNR y el flujo TIMI encontrado en la coronariografía, pero si hubo mayor presentación de “fenómeno de no reflujo” en aquellos que posterior al intervencionismo tuvieron un flujo TIMI ≤ 2 y un TMP ≤ 2 . En otro estudio Van't Hof y colaboradores, describen que en los pacientes que presentan un flujo TIMI o TMP 0-2 posterior al intervención, se espera que el 5-10% de ellos desarrolle “fenómeno de no reflujo”.⁸²

Hubo una correlación directa entre los pacientes que presentaron “fenómeno de no reflujo y en los que no hubo resolución del ST mayor del 70%. Santoro y colaboradores⁸³, han estudiado la relación entre los cambios del ST en el electrocardiograma y la perfusión miocárdica evaluada por ecocardiograma de contraste, una rápida resolución del ST fue altamente específico para el diagnóstico de reperfusión (91%).

Los pacientes que obtiene un TMP 2-3 y una resolución del ST mayor del 70%, se han observado como factores de buen pronóstico a largo plazo en pacientes que son sometidos a ACTP primaria.⁸⁴

En este estudio observamos una peor evolución intrahospitalaria en los pacientes que desarrollaron “fenómeno de no reflujo”, como edema agudo pulmonar, eventos de arritmia como taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y/o asistolia, así como choque cardiogénico.

Además dicho grupo requirió de mayor apoyo de balón de contrapulsación intra aórtico y de ventilación mecánica, la mortalidad fue 6.7 veces mayor en grupo el grupo que presentó “fenómeno de no reflujo”, el promedio de la fracción de expulsión de los pacientes que presentaron “fenómeno de no reflujo” del 45% vs 51% del grupo que no presentó dicho fenómeno como complicación post ACTP. Se ha descrito que la dilatación ventricular, el remodelado posterior al infarto del miocardio, se han asociado fuertemente a los eventos cardiacos adversos, desempeñando un rol importante en la falla cardiaca⁷⁸

IX. CONCLUSIONES

La prevalencia de “fenómeno de no reflujo” en el Instituto Nacional de Cardiología en pacientes que son sometidos a ACTP primaria con colocación stent directo es del 17%, los factores predisponentes en este estudio para el desarrollo de “fenómeno de no reflujo”, son antecedentes de insuficiencia renal crónica, niveles altos de leucocitos, PCR, CPK total, inestabilidad hemodinámica al momento del ingreso, Killip y Kimball mayor de 2 e hiperlactatemia. Los pacientes con “fenómeno de no reflujo” desarrollaron más flujo TIMI de 0-2 o un TMP 0-2.

La ausencia de la resolución del segmento ST no mayor del 70%, correlacionó con el diagnóstico de “fenómeno de no reflujo”, diagnosticado mediante la angiografía, en este grupo.

En este grupo estudiado los pacientes que desarrollaron “fenómeno de no reflujo” tuvieron mayor eventos de complicaciones intrahospitalarias de tipo cardiovascular, como choque cardiogénico, edema agudo de pulmón, insuficiencia cardíaca, eventos de arritmias, requerimiento mayor de apoyo de ventilación mecánica; así como el del balón de contrapulsación aórtica, además se observó un riesgo de 6.3 más de mortalidad en los que desarrollaron “fenómeno de no reflujo”. La función ventricular izquierda evaluada mediante el ecocardiograma, se observó mayormente afectada en este grupo.

Dentro de las limitantes tenemos, que es un estudio no aleatorizado, retrospectivo, probablemente con un tamaño de muestra insuficiente en el grupo de “no reflujo”, que permita realizar un análisis multivariado.

X. BIBLIOGRAFIA

1. F rez Santander, Sergio Mario; Lupi Herrera, Eulo; Comportamiento del miocardio en la isquemia y la reperfusión, 2004; 625-628.
2. Henning R. et al for the DANAMI-2 Investigators; N Engl J Med 2003;349:733-42.
3. Pomes Iparraguirre H. Infarto de miocardio, fisiopatología, presentación clínica y diagnóstico. Cardiología 2000. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana; 1998. p. 2225.
4. Armando García-Castillo, Carlos Jerjes-Sánchez, Pedro Martínez Bermúdez, et al, *RENASICA II Registro Mexicano de Síndromes Coronarios Agudos*, *Archivos de Cardiología*, Vol. 75 Supl. 1/Enero-Marzo 2005:S6-S19.
5. Meyer J, Merx W, Dorr R, Lambertz H, et al Successful treatment of acute myocardial infarction shock by combined percutaneous transluminal coronary recanalization (PTCR) and percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). Am Heart J. 1982;103:132-8.
6. Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL Jr, McCallister BD, Gura GM Jr, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty with and without thrombolytic therapy for treatment of acute myocardial infarction. Am Heart J. 1983; 106:965-73.

7. Grines CL. Should thrombolysis or primary angioplasty be the treatment of choice for acute myocardial infarction? Primary angioplasty, the strategy of choice. *N Engl J Med.* 1996;335: 1313-7.
8. Le May MR, Labinaz M, Davies RF, et al. Stenting versus thrombolysis in acute myocardial infarction trial (STAT). *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:985-91.
9. Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, et al Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy. The Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *JAMA.* 1993;270:1211-6.
10. Zijlstra F, De Boer MJ, Hoorntje JC, Reiffers S, Reiber JH, Suryapranata H. A comparison of immediate coronary angioplasty with intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993;328:680-6.
11. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet.* 2003;361:13-20
12. Zijlstra F. Angioplasty vs thrombolysis for acute myocardial infarction: a quantitative overview of the effects of interhospital transportation. *Eur Heart J.* 2003;24:21-3.
13. Brodie BR, Stuckey TD, Wall TC, Kissling G, Hansen CJ, Muncy DB, et al. Importance of time to reperfusion for 30-day and late survival and recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1312-9.

14. Brodie BR, Stone GW, Morice MC, et al. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. Importance of time to reperfusion on outcomes with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction (results from the Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Trial). *Am J Cardiol.* 2001;88:1085-90.
15. Addala S, Grines CL, Dixon SR, et al. Predicting mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (PAMI risk score). *Am J Cardiol.* 2004;93: 629-32.
16. Agrawal SK, Ho DS, Liu MW, et al. Predictors of thrombotic complications after placement of the flexible coil stent. *Am J Cardiol.* 1994;73:1216-9.
17. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, et al. Prospective, multicenter study of the safety and feasibility of primary stenting in acute myocardial infarction: in-hospital and 30-day results of the PAMI stent pilot trial. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Stent Pilot Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:23-30.
18. Tcheng JE, Kandzari DE, Grines CL, et al; CADILLAC Investigators. Benefits and risks of abciximab use in primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *Circulation.* 2003;108:1316-23.
19. Stuckey TD, Grines CL, Brodie BR, et al. Effect of stent implantation and glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on target vessel revascularization in

- diabetics after primary PCI in acute myocardial infarction: The The CADILLAC trial. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39 Suppl 2:337A.
20. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. *N Engl J Med.* 1985;312:932-6.
21. Stone GW, O'Neill WW, Jones D, Grines CL. The central unifying concept of TIMI-3 flow after primary PTCA and thrombolytic therapy in acute myocardial infarction (abstract). *Circulation.* 1996;94 Suppl I:1515.
22. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation.* 2000;101:125-30.
23. Bolognese L, Antoniucci D, Rovai D, et al. Myocardial contrast echocardiography versus dobutamine echocardiography for predicting functional recovery after acute myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:1677-83.
24. Maes A, Van de Werf F, Nuyts J, et al, Impaired myocardial tissue perfusion early after successful thrombolysis: impact on myocardial flow, metabolism and function at late follow-up. *Circulation.* 1995;92:2072-8. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch
25. 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.

26. Van't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, et al. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Circulation*. 1998;97:2302-6.
27. Dibra A, Mehilli J, Dirschinger J, Pache J, et al. Thrombolysis in myocardial infarction myocardial perfusion grade in angiography correlates with myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with stenting or thrombolysis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:925-9.
28. Stone GW, Peterson MA, Lansky AJ, et al. Impact of normalized myocardial perfusion after successful angioplasty in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:591-7.
29. Claeys MJ, Bosmans J, Veenstra L, Jorens P, et al. Determinants and prognostic implications of persistent ST-segment elevation after primary angioplasty for acute myocardial infarction: importance of microvascular reperfusion injury on clinical outcome. *Circulation*. 1999;99:1972-7.
30. Neumann FJ, Ott I, Gawaz M, Richardt G, et al. Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1995;92: 748-55.
31. Kloner RA, Rude RE, Carlson N, Maroko PR. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: which comes first? *Circulation*. 1980;62:945-52.

32. Kloner RA, Giacomelli F, Alker KJ, Hale SL, Matthews R, Bellows S. Influx of neutrophils into the walls of large epicardial coronary arteries in response to ischemia/reperfusion. *Circulation*. 1991;84:1758-72.
33. Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K, et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation*. 1992;85: 1699-705.
34. Matetzky S, Novikov M, Gruberg L, Freimark D, Feinberg M, Elian D, et al. The significance of persistent ST elevation versus early resolution of ST segment elevation after primary PTCA. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1932-8
35. Majno G, Ames A, Chaing J, Wright RL. No reflow after cerebral ischemia. *Lancet* 1967; 2: 569–70.
36. Krug A, de Rochemont WM, Korb G. Blood supply of the myocardium after temporary coronary occlusion. *Circ Res* 1996; 19: 57–62.
37. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The 'no-reflow' phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974; 54: 1496–508.
38. Schofer J, Montz R, Mathey D. Scintigraphic evidence of the 'no-reflow' phenomenon in human beings after coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 593–8.
39. Wilson RF, Laxson DD, Lesser JR, White CW. Intense microvascular constriction after angioplasty of acute thrombotic coronary arterial lesions. *Lancet* 1989; 1: 807–11.

40. Rezkalla SH, Kloner RA. No reflow phenomenon. *Circulation* 2002; 105:656–62
41. Santoro GM, Valenti R, Buonamici P *et al.* Relation between ST-segment changes and myocardial perfusion evaluated by myocardial contrast echocardiography in patients with acute myocardial infarction treated by direct angioplasty. *Am J Cardiol* 1998; 82: 932–7.
42. Schofer J, Montz R, Mathey D. Scintigraphic evidence of the ‘no-reflow’ phenomenon in human beings after coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 593–8.
43. Koch KC, vom Dahl J, Kleinhans E *et al.* Influence of platelet GPIIb/IIIa receptor antagonists on myocardial hypoperfusion during rotational atherectomy as assessed by myocardial Tc-99m sestamibi scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 99–1004.
44. Asunuma T, Tanabe K, Ochiai K *et al.* Relation between progressive microvascular damage and intramyocardial hemorrhage in patients with reperfused anterior myocardial infarction: myocardial contrast echocardiographic study. *Circulation* 1997; 96: 448–53.
45. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM *et al.* Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 765–72.
46. Jeremy RW, Links JM, Becker CC. Progressive failure of coronary flow during reperfusion of myocardial infarction: documentation of the no-reflow

- phenomenon with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 695–704.
47. Iwakura K, Hiroshi I, Shin T *et al.* Alternation in the coronary blood flow velocity pattern in patients with no reflow and reperfused acute myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94: 1269–75.
48. Abbo KM, Dooris M, Glazier S. Features and outcome of no-reflow after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 1995; 75: 778–82.
49. Sherman JR, Anwar A, Bret JR, Schreibfeder MM. Distal vessel pullback angiography and pressure gradient measurements: an innovative diagnostic approach to evaluate the no-reflow phenomenon. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 39: 1–6.
50. Wilson RF, Laxson DD, Lesser JR, White CW. Intense microvascular constriction after angioplasty of acute thrombotic coronary arterial lesions. *Lancet* 1989; 1: 807–11. I
51. Iwakura K, Hiroshi I, Shin T *et al.* Alternation in the coronary blood flow velocity pattern in patients with no reflow and reperfused acute myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94: 1269–75.
52. Sherman JR, Anwar A, Bret JR, Schreibfeder MM. Distal vessel pullback angiography and pressure gradient measurements: an innovative diagnostic approach to evaluate the no-reflow phenomenon. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 39: 1–6.
53. Krug A, de Rochemont WM, Korb G. Blood supply of the myocardium after temporary coronary occlusion. *Circ Res* 1996; 19: 57–62

54. Ellis SG, Lincoff MA, Miller D *et al.* Reduction in complications of angioplasty with abciximab occurs largely independently of baseline lesion morphology. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1619–23.
55. Kaplan BM, Benzuly KH, Kinn JW *et al.* Treatment of no-reflow in degenerated saphenous vein graft intervention: comparison of intracoronary verapamil and nitroglycerin. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 39: 113–8.
56. Grech ED, Dodd NJF, *et al* Evidence for free radical generation after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty recanalisation in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 122–7.
57. Kern MJ, Aguirre F, Bach R, *et al* . Augmentation of coronary blood flow by intra-aortic balloon pumping in patients after coronary angioplasty. *Circulation* 1993; 87: 500–11.
58. Webb JG, Carere RG, Virmani R *et al.* Retrieval and analysis of particulate debris after saphenous vein graft intervention. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 468–75.
59. Koch KC, vom Dahl J, Kleinhans E *et al.* Influence of platelet GPIIb/IIIa receptor antagonists on myocardial hypoperfusion during rotational atherectomy as assessed by myocardial Tc-99m sestamibi scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 99–1004.

60. Hanna GP, Yhiop P, Fujise K, *et al.* Intracoronary adenosine administered during rotational atherectomy of complex lesions in native coronary arteries reduces the incidence of no-reflow phenomenon. *Cathet cardiovasc Interv* 1999; 48: 275–8.
61. Neumann FJ, Blasini R, Schmitt C *et al.* Effect of Glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary artery stents in acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98: 2695–701.
62. Taniyama Y, Ito H, Iwakura K *et al.* Beneficial effect of intracoronary verapamil on microvascular and myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1193–9.
63. Ito H, Taniyama Y, Iwakura K *et al.* Intravenous nicorandil can preserve microvascular integrity and myocardial viability in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 654–60.
64. Gjin Ndrepepa; Klaus Tiroch; Dritan Keta, *et al.* Predictive Factors and Impact of No Reflow After Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Acute Myocardial Infarction, *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3:27-33.
65. Eugene Braunwald, Intervención coronaria percutánea primaria en el tratamiento del infarto agudo del miocardio; Texto de medicina cardiovascular, 8° edición, capítulo 52, página 1301.

66. Eve D. Aymong, Krishnan Ramanathan, Christopher E. , et al. Pathophysiology of Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction; *Med Clin N Am* 91 (2007) 701–712.
67. Eugene Braunwald, Evaluación clínica de la insuficiencia cardiaca; Texto de medicina cardiovascular, 8° edición, capítulo 23, página 561.
68. New York Heart Association,; Diseases of the Heart of the Blood Vessels, Nomenclature and Criteria for Diagnosis. 6° ed. Boston, Little Brown, 1964, pag 114.
69. Gilles Lemesle, MD, Gabriel Maluenda, MD, Sara D. Collins, MD, Ron Waksman, MD* Drug-Eluting Stents: Issues of Late Stent Thrombosis; *Cardiol Clin* 28 (2010) 97–105.
70. Eugene Braunwald, Intervención coronaria percutánea primaria en el tratamiento del infarto agudo del miocardio; Texto de medicina cardiovascular, 8° edición, capítulo 52, página 1302.
71. Killip T, Kimball J: Treatment of myocardial infarction in a coronary unit. A wo year experience with 250 patients. *Am. J. Cardiol.* 20:457, 1967.
72. Giampaolo Niccoli, Francesco Burzotta, et al, Myocardial No-Reflow in Humans. *JACC* 2009:281–92 Vol. 54.
73. Ito H, Maruyama A, Iwakura K *et al.* Clinical implications of the ‘no reflow’ phenomenon: a predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93: 223–8.

74. Tinsley Harrison, Insuficiencia renal crónica, Principios de Medicina Interna, 16° edición, capítulo 261, pag: 1826.
75. Golino P, Maroko PR, Carew TE. The effect of acute hypercholesterolemia on myocardial infarct size and the no-reflow phenomenon during coronary occlusion-reperfusion. *Circulation* 1987;75:292– 8.
76. Rezkalla SH, Kloner RA. Ischemic preconditioning and preinfarction angina in the clinical arena. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2004; 1:96 – 102.
77. Kitazume H, Iwama T, Kubo I, et al. No-reflow phenomenon during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J.* 1988;116: 211–215
78. Ohlmann P, Jaquemin L, Morel O, et al Prognostic value of C-reactive protein and cardiac troponin I in primary percutaneous interventions for ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J.* 2006;152:116 –127. G
79. Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL, Taylor KM, Sohail M, Krausz T, Pepys MB. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med.* 1999;190:1733– 1740.
80. Nallamothu BK. Time to treatment in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2007; 357:1631– 8.

81. Turschner O, D'hooge J, Dommke C, et al. The sequential changes in myocardial thickness and thickening which occur during acute transmural infarction, infarct reperfusion and the resultant expression of reperfusion injury. *Eur Heart J* 2004;25:794–803.
82. Van't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje 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.
83. Santoro GM, Valenti R, Buonamici P *et al.* Relation between ST-segment changes and myocardial perfusion evaluated by myocardial contrast echocardiography in patients with acute myocardial infarction treated by direct angioplasty. *Am J Cardiol* 1998; 82: 932–7.
84. Giugliano RP, Sabatine MS, Gibson CM, et al. Combined assessment of thrombolysis in myocardial infarction flow grade, myocardial perfusion grade, and ST-segment resolution to evaluate epicardial and myocardial reperfusion. *Am J Cardiol* 2004;93:1362–7.
85. Engler RL, Dahlgren et al. Role of leukocytes in response to acute myocardial ischemia and reflow in dogs. *Am J Physiol* 1986;251:H314–23.
86. Gibson CM, Murphy SA, McCabe CH et al. Time is muscle: delays in time from symptom onset to fibrinolytic administration in ST elevation MI are associated with poorer myocardial perfusion. *Circulation* 2003;108:1685
87. Engler RL, Dahlgren et al. Role of leukocytes in response to acute myocardial ischemia and reflow in dogs. *Am J Physiol* 1986;251:H314–23.