



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**FACTORES PREDICTORES DEL FENÓMENO DE “NO  
REFLUJO” EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO  
DE MIOCARDIO CON ELEVACION DEL SEGMENTO  
ST EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO EN EL  
PERIODO MARZO 2016 A FEBRERO 2018.**

**PRESENTA:**

**DR. RAÚL OMAR HERNÁNDEZ VALERIO**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TITULO DE**

**ESPECIALISTA EN  
CARDIOLOGIA**

**DR. LEOBARDO VALLE MOLINA  
ASESOR DE TESIS**

**DR ISMAEL HERNÁNDEZ SANTAMARIA  
TITULAR DEL CURSO DE CARDIOLOGIA**



Ciudad de México, agosto 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**  
**HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**Título:**

Factores predictores del fenómeno de “No Reflujo” en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en el Hospital Juárez de México en el periodo marzo 2016 a febrero 2018.

Número de registro: **HJM 0601/19-R**

**Tesista:**

**Dr. Raúl Omar Hernández Valerio**

Médico residente de Cardiología del Hospital Juárez de México.

Domicilio: Av. Instituto Politécnico Nacional 5160, Magdalena de las Salinas, CP: 07760, Ciudad de México.

Teléfono: 238 104 6580

Correo electrónico: obdcarulo@hotmail.com

**Tutor de tesis:**

**Dr. Leobardo Valle Molina**

Cardiólogo clínico, Maestro en Ciencias.

Hospital Juárez de México

Domicilio: Av. Instituto Politécnico Nacional 5160, Magdalena de las Salinas, CP: 07760, Ciudad de México

Teléfono: 555 100 2541

Correo electrónico: levardovm@hotmail.mx

## HOJA DE FIRMA

**Título:** Factores predictores del fenómeno de “No Reflujo” en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en el Hospital Juárez de México en el periodo marzo 2016 a febrero 2018.

---

**DR. JAIME MELLADO ABREGO**  
Titular de la Unidad de Enseñanza  
Hospital Juárez de México

---

**DR. ISMAEL HERNÁNDEZ SANTAMARÍA**  
Titular del curso de Cardiología Clínica  
Hospital Juárez de México

---

**DR. LEOBARDO VALLE MOLINA**  
Tutor de tesis  
Cardiólogo Clínico  
Hospital Juárez de México

---

**DR. RAÚL OMAR HERNÁNDEZ VALERIO**  
Residente de Cardiología Clínica  
Hospital Juárez de México

## DEDICATORIAS

A:

יהרה

Por ser mi todo en expansión y contracción (אין אין סוף)... porque gracias a ti todo es, fue y será en mi vida. Shalom!

A la Hokhmah de Kabbaláh que me mantiene a flote...

A mis padres (Joel y Esperanza) que siempre están conmigo... para bien o para mal nunca me dejan solo. Para darte una sonrisa mamá y por ser tu orgullo papá... espero siempre poder darles lo mejor de mí. Los adoro como no tienen idea!!!

A "May" (hermanita) por cuidarme y salvarme cuando fue tiempo de renacer. A ti te debo mucho... y mis logros y sonrisas son para ti...

A mi Motor... al "Capitán Tapón" (Fosti... mi Chaparrito hermoso: Omar Antonio), algún día cuando leas esto, entenderás y sabrás que desde hace mucho te robaste mi corazón, gracias por iluminarme!!!

También... a toda esa gente que se ha subido y bajado del "Tren de los momentos" muchas gracias por su tiempo y sus retos, creo que aún hay vida y proyectos, ya lo dijo Sanz: "yo siempre voy, nunca vengo"...

Y a Bola de Cebo (tu sabes bien quien eres).

## **ÍNDICE**

<b>1. MARCO TEORICO</b> .....	7
1.1 Introducción.....	7
1.2 Fenómeno de No Reflujo coronario en la cardiopatía isquémica .....	10
1.3 Fisiopatológica del Fenómeno de No Reflujo .....	11
1.4 Criterios diagnósticos para el fenómeno de no Reflujo .....	13
1.5 Manejo .....	15
<b>2. JUSTIFICACION</b> .....	18
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	19
<b>4. HIPOTESIS</b> .....	19
<b>5. OBJETIVOS</b> .....	19
<b>6. MATERIAL Y METODOS</b> .....	20
<b>7. CRITERIOS DE SELECCIÓN:</b> .....	21
<b>8. VARIABLES</b> .....	22
<b>9. ANALISIS ESTADÍSTICO</b> .....	25
<b>10. RESULTADOS</b> .....	25
<b>11. DISCUSION</b> .....	30
<b>12. CONCLUSIONES</b> .....	34
<b>13. LIMITACIONES</b> .....	35
<b>14. CONSIDERACIONES ETICAS</b> .....	35
<b>15. RECURSOS</b> .....	36
<b>16. ANEXOS</b> .....	38
<b>17. BIBLIOGRAFIA</b> .....	42

**FACTORES PREDICTORES DEL FENÓMENO DE “NO REFLUJO”**  
**EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON**  
**ELEVACION DEL SEGMENTO ST EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE**  
**MÉXICO EN EL PERIODO MARZO 2016 A FEBRERO 2018.**

# 1. MARCO TEORICO

## 1.1 Introducción

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte en el mundo y ocupan el tercer lugar en cuanto a morbilidad total e impacto económico; se presentan como síndrome isquémico coronario agudo sin elevación del segmento ST (SICA SEST), o bien como angina inestable o infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (AI/IAMSEST). Afecta a 1 % de la población mundial, de los cuales un tercio fallece por la enfermedad cardiovascular<sup>1-2</sup>.

El infarto de miocardio (IM) se puede reconocer por características clínicas, incluidos los hallazgos en el electrocardiograma, valores elevados de marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica e imágenes. El término IAM se debe utilizar cuando haya pruebas de necrosis miocárdica en un contexto clínico coherente con isquemia miocárdica aguda. En esas condiciones, cualquiera de los criterios siguientes cumple el diagnóstico de IAM5.

1. Detección de un aumento o descenso de los valores de biomarcadores cardiacos (preferiblemente troponina cardíaca) con al menos un valor por encima del percentil 99 del límite superior de referencia y con al menos uno de los siguientes:
  1. Síntomas de isquemia
  2. Nuevos o supuestamente nuevos cambios significativos del segmento ST-T o nuevo bloqueo de rama izquierda de haz de His
  3. Aparición de ondas Q patológicas en el ECG
  4. Pruebas por imagen de nueva pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales en el movimiento de la pared
  5. Identificación de un trombo intracoronario en la angiografía o la autopsia
2. Muerte cardiaca con síntomas de isquemia miocárdica y supuestas nuevas alteraciones isquémicas en el ECG o nuevo BRIHH, pero que se produjo antes de determinar biomarcadores cardiacos o antes de que aumentaran los valores de estos.

3. Se define arbitrariamente el IM relacionado con intervencionismo coronario percutáneo por la elevación de troponina cardiaca ( $> 5 \times$  percentil 99 del LRS) en pacientes con valores basales normales ( $\leq$  percentil 99 del LRS) o un aumento de los valores de troponina cardiaca  $> 20\%$  si los basales son elevados y estables o descienden. Además, se necesita: a) síntomas de isquemia miocárdica; b) nuevos cambios isquémicos del ECG; c) hallazgos angiográficos coherentes con complicación del procedimiento, o d) demostración por imagen de nueva pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales en el movimiento de la pared.
4. La trombosis del stent asociada a IM si se detecta en la angiografía coronaria o la autopsia en el contexto de isquemia miocárdica y con un aumento o descenso de los títulos de biomarcadores cardiacos con al menos un valor  $>$  percentil 99 del LRS.
5. El IAM relacionado con la cirugía de revascularización miocárdica se define arbitrariamente por la elevación de títulos de biomarcadores cardiacos ( $> 10 \times$  percentil 99 del LRS) en pacientes con valores basales de troponina normales ( $\leq$  percentil 99 del LRS). Además, se debe considerar diagnóstico de IM: a) nuevas ondas Q patológicas o nuevo BRIHH; b) nuevo injerto documentado angiográficamente o nueva oclusión de la arteria coronaria nativa, o c) pruebas por imagen de nueva pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales en el movimiento de la pared.

La Organización Mundial de la Salud en el año 2000 registró 7.3 millones de fallecimientos en el mundo por cardiopatía isquémica. En 2004, el síndrome isquémico coronario agudo causó 35 % de las muertes en la población de 65 años o más en Estados Unidos y Europa.

La Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos, en el 2013, consideró en sus indicadores de calidad en salud la letalidad en mayores de 45 años por infarto agudo de miocardio. El promedio reportado es de 7.9%; México es el país con la mayor letalidad reportada (27.2%), seguido de Hungría con 13.9%. En el último reporte del 2015 la tendencia en la mayoría de los países es a la reducción, sin embargo, en nuestro país existió un discreto incremento a 28.4%.<sup>3-5</sup>.

Con el agravante de afectar principalmente a la población económicamente activa. La magnitud de la carga de enfermedades cardiovasculares se espera que crezca en paralelo con el de la población. Por otra parte, el envejecimiento general de la población (proyectado a casi el doble para 2060 – pasando de 85 millones en 2008 a 151 millones en 2060 en la unión europea)<sup>9</sup> y la mejora en supervivencia de pacientes con enfermedad cardíaca coronaria ha creado una gran población de adultos mayores elegibles para la prevención secundaria<sup>6-9</sup>.

En México, en 2007 la Dirección General de Epidemiología e Informática de la Secretaría de Salud y el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática colocaron a las enfermedades del corazón en el primer lugar como causa de muerte en la población mexicana, con 87 185 (16.9 % de todos los fallecimientos), así mismo reportó 116 002 defunciones por esta causa en 2013, de las cuales el 68% fueron por enfermedades cardíacas isquémicas, etiología aterotrombótica.<sup>10</sup>

Los Registros Mexicanos de Síndromes Coronarios Agudos (SICA), ponen de manifiesto la necesidad de mejorar las estrategias oportunas en el diagnóstico y el tratamiento.<sup>11</sup> El primer estudio realizado en el IMSS, llamado “Registro Nacional de Síndromes Coronarios Agudos” (RENASCAIMSS),<sup>12</sup> en el que participaron 10 hospitales de tercer nivel de atención e incluyó a 2398 pacientes con diagnóstico de SICA, la mayoría (63%) con infarto agudo de miocardio con elevación del ST, y cuyo promedio de edad fue de 62 años. El 65% de los pacientes se estratificaron en un riesgo alto de acuerdo con la escala GRACE, con alta frecuencia de factores de riesgo, tales como: diabetes mellitus, hipertensión y tabaquismo.

El 50% de los pacientes con IAM CEST no recibió una alternativa de reperfusión, que es la piedra angular del tratamiento, mientras que el 42% recibió terapia fibrinolítica, y 8% recibió intervención coronaria percutánea en una sala de hemodinamia, estas dos últimas con casi 5 y 10 horas después de iniciados los síntomas, muy lejos de la hora dorada. En algunos países de primer mundo se ha logrado reducir la mortalidad del 20 al 5% debido a la mejora en los tratamientos, el acceso rápido a los servicios más efectivos y el apego a las guías de práctica clínica han mostrado beneficios.<sup>13</sup>

La aterosclerosis es la causa subyacente más frecuente de enfermedad arterial coronaria, enfermedad de la arteria carótida y enfermedad arterial periférica. La aterosclerosis por sí

sola rara vez es fatal; la trombosis superpuesta a una rotura o erosión de la placa aterosclerótica, precipita eventos clínicos que ponen en riesgo la vida de los pacientes como síndromes coronarios agudos y accidentes cerebrovasculares. La progresión natural de la enfermedad arterial coronaria interviene dos procesos diferenciados: un proceso fijo y difícilmente reversible que causa estrechamiento gradual de la luz arterial de una manera lenta a lo largo de decenios (aterosclerosis), y un proceso dinámico y potencialmente reversible que acentúa dicha progresión de manera repentina e impredecible, causando la oclusión total o parcial de la misma (trombo, vasoespasmos, o ambos). Por tanto, en el espectro clínico y en lo referente a las lesiones coronarias sintomáticas, existe una combinación de ambas (aterosclerosis y trombosis). En general, la aterosclerosis predomina en las lesiones responsables de la angina crónica estable, mientras que la trombosis es el componente crítico de las lesiones causantes de los síndromes coronarios agudos.<sup>14</sup>

El número de personas que sobreviven a un síndrome coronario agudo ha aumentado en la última década, como consecuencia de mejoras en el cuidado de los pacientes: terapia más eficaz, el desarrollo de una red de servicios de intervención, tiempo puerta-balón de  $\leq 90$  minutos. En el creciente número de hospitales equipados para una intervención coronaria percutánea primaria y mejor comprensión de los síntomas de alarma de enfermedad coronaria entre las personas. Es bien conocido que el beneficio de la reperfusión es dependiente del tiempo y la disponibilidad de sala de hemodinamia, Una ventaja relativa de la trombolisis farmacológica es que pueda aplicarse fuera del hospital incluso en medio extrahospitalario, estrategia prehospitalaria, al compararla con la estrategia de intervención coronaria percutánea existe menos número de salas de hemodinamia por número de habitantes. Se realizó un metanálisis donde se evaluaron los diferentes ensayos clínicos donde se sugiere que el beneficio en la mortalidad de la angioplastia sobre la trombolisis se pierde cuando la diferencia del retraso puerta-balón frente al retraso puerta-aguja es mayor a 60 minutos.<sup>14</sup>

## **1.2 Fenómeno de No Reflujo coronario en la cardiopatía isquémica**

Clásicamente, el intervencionismo coronario percutáneo (ICP) se ha centrado en la restauración del flujo coronario epicárdico, relegando a un segundo plano la microcirculación coronaria. Sin embargo, es importante recordar que la obstrucción

prolongada del flujo epicárdico condiciona daños “en cascada” sobre la microcirculación, cuya afectación potencia la pérdida del flujo epicárdico en lo que se define como fenómeno de No Reflujo (NR).

El desarrollo de nuevas técnicas de imagen no invasivas y la constante evolución de la cardiología intervencionista hacia una vertiente mucho más fisiológica han generado un creciente interés en la microcirculación coronaria y la patología inherente a ella. Desde su primera definición en modelos experimentales de cerebros animales en 1968, el término «no reflujo» se ha ido empleando cada vez más asiduamente en la literatura científica cardiológica para describir una obstrucción microvascular con flujo miocárdico disminuido tras la apertura de una arteria epicárdica ocluida.<sup>15</sup>

Actualmente, la cardiopatía isquémica sigue siendo la primera causa de morbimortalidad en los países occidentales. En las últimas décadas, la introducción de nuevas estrategias de reperfusión tanto invasivas como farmacológicas ha logrado un notable descenso en la morbimortalidad de los pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM). Sin embargo, el objetivo de la revascularización no debe limitarse a la restauración del flujo epicárdico.

La incidencia estimada de NR se sitúa en un 2-50% de los pacientes sometidos a ICP tras un IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST), con una importante variabilidad en función de los subgrupos de pacientes estudiados y del método empleado para identificar el NR<sup>3-6</sup>. Su aparición se asocia a un peor pronóstico a corto y a largo plazo, correlacionándose con un riesgo 4-10 veces superior de IAM y muerte.<sup>16-17</sup> Asimismo, los pacientes que sufren un fenómeno de NR presentan una mayor tasa de complicaciones precoces postinfarto (arritmias, derrame pericárdico, taponamiento cardiaco e insuficiencia cardiaca congestiva), remodelado ventricular izquierdo, reingresos por insuficiencia cardiaca y mortalidad.<sup>17</sup>

### **1.3 Fisiopatológica del Fenómeno de No Reflujo**

El fenómeno de NR podría considerarse la representación más severa de la disfunción microvascular. Inicialmente estudiado en la circulación cerebral de modelos animales<sup>15</sup>, el NR cardiaco fue publicado por primera vez en modelos experimentales caninos por el grupo de Kloner<sup>16</sup>, que evidenció que, tras un largo periodo de oclusión artificial, la recuperación del flujo coronario era parcial pese a la eliminación de la obstrucción, lo cual

se asociaba con defectos marcados de perfusión subendocárdicos. En dichos modelos el examen posterior del tejido cardiaco mediante microscopia electrónica demostró un importante daño microvascular, con edema celular e intersticial, inflamación endotelial y, en menor medida, depósitos de fibrina y plaquetas.

La combinación de todos estos factores conduce a una compresión extrínseca de los capilares, lo cual interfiere con el flujo normal a los miocitos, responsable del fenómeno de NR1. Actualmente, el mecanismo por el que se produce el NR no está completamente aclarado. Se acepta que la fisiopatología del NR se sustenta en 4 pilares, y cada uno de ellos puede jugar un papel diferente en cada paciente<sup>17-18</sup>:

1. *Microembolización distal aterotrombótica*. El riesgo de micro-embolización mediada por el ICP está íntimamente relacionado con la carga aterotrombótica de la lesión tratada y la agresividad del procedimiento<sup>19</sup>.

2. *Daños por isquemia*. Están directamente relacionados con la duración y la extensión de esta. Una isquemia mantenida genera formación de ampollas, protrusión y exudado endotelial. Esto, asociado a un estado protrombóticos, condiciona una importante compresión extravascular<sup>20</sup>. Asimismo, está demostrado que en los casos de oclusión trombotica de la arteria descendente anterior el riesgo de NR es mayor en comparación con otras arterias, debido a una mayor extensión de territorio afectado.

3. *Daño por reperfusión*. La llegada de oxígeno a territorios sometidos a isquemias prolongadas propicia la liberación de gran cantidad de radicales libres de oxígeno. La restauración del flujo condiciona la llegada de neutrófilos y plaquetas sobre un entorno proinflamatorio y protrombótico, propiciando cambios endoteliales que contribuyen a crear y perpetuar la cascada inflamatoria que finalmente conduce al empeoramiento del NR.

4. *Susceptibilidad individual*. Puede ser tanto heredada como adquirida. La diabetes parece asociarse a una peor reperfusión microvascular tras ICP, mientras que la hipercolesterolemia se ha asociado en modelos animales a mayor daño por reperfusión.

#### 1.4 Criterios diagnósticos para el fenómeno de no Reflujo

*Electrocardiograma.* En el contexto del IAMCEST, la ausencia de resolución de la elevación del segmento ST  $> 0$  o  $> 70\%$  está considerada un marcador establecido de NR22. Algunos estudios han demostrado que la utilización conjunta de 3 datos simples y económicos, como son la resolución del segmento ST en el electrocardiograma, el flujo TIMI y el *myocardial blush grade* (MBG), mejora ostensiblemente la estratificación del riesgo en estos pacientes<sup>21-23</sup>.

*Ecocardiografía.* Actualmente considerado como el *Gold standard* en el diagnóstico del NR, la ecocardiografía con contraste intravenoso o intracoronario directo puede ser útil en la identificación de zonas de NR. La ausencia de microburbujas en el área afectada o su persistencia paradójica como consecuencia de la afectación microvascular indican la presencia del NR, que puede observarse, con este método, en alrededor del 30% de los pacientes sometidos a técnicas de reperfusión y se correlaciona con mayor disfunción sistólica y una mayor tasa de episodios adversos<sup>24-27</sup>.

*Resonancia magnética nuclear cardíaca (RMN-C).* Hoy en día, la RMN-C con contraste representa la técnica más sensible y específica para el diagnóstico del NR. No solo permite cuantificar la función y las dimensiones de las diferentes cavidades tras un IAMCEST, sino que mediante secuencias potenciadas en T2 es posible identificar el edema en fase aguda del IAM y, con ello, el «área en riesgo». La presencia de hipomovilidad dentro de las áreas de hipercontraste sugieren daño microvascular persistente. Este daño ha sido definido como obstrucción microvascular y representa el criterio de NR mediante RMN-C<sup>28</sup>. La presencia de obstrucción microvascular diagnosticada mediante RMN-C tras un IAM ha demostrado ser un importante predictor de episodios adversos mayores, y se asocia a menor recuperación de la contractilidad regional<sup>29-30</sup>.

*Coronariografía.* Pese a que la ecocardiografía supone el *Gold standard*, en la práctica clínica diaria lo más frecuente es llevar a cabo el diagnóstico de NR mediante coronariografía. Clásicamente se han empleado el grado de flujo TIMI y el MBG. El NR se ha definido por angiografía como un flujo TIMI  $< 3$  o un flujo TIMI 3 con MBG  $< 2$ <sup>31</sup>.

Durante la valoración de un NR mediante coronariografía es muy importante descartar otras posibles causas de flujo lento o ausente, como la hipotensión arterial sistémica, la disección coronaria o el trombo18. A este respecto, el reciente auge de las técnicas de diagnóstico intracoronario, como el *intravascular ultrasound* (IVUS) o la *optical coherence thomo-graphy* (OCT) nos permite identificar causas reversibles de flujo enlentecido o ausente; de ahí que su empleo esté cada vez más integrado en los laboratorios de hemodinámica.

El uso del Doppler intracoronario durante el NR ha permitido definir un patrón de flujo coronario característico con 3 componentes: flujo sistólico reverso, flujo anterógrado disminuido y flujo diastólico retrógrado con pendiente de deceleración rápida. El flujo intramiocárdico severamente reducido como consecuencia de la disfunción microvascular sería el causante de la deceleración brusca diastólica, mientras que la resistencia microvascular aumentada explicaría la onda retrógrada sistólica<sup>32</sup>.

Otros parámetros han sido validados recientemente en la valoración de obstrucción microvascular:

a. *Reserva de flujo coronario*. Ensayos clínicos han demostrado que, medido directamente después de la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP), es un fuerte predictor de episodios cardiacos adversos a largo plazo<sup>33</sup>.

b. *Afectación de las resistencias microvasculares*. La medida del índice de resistencia microvascular y la resistencia en máxima hiperemia tras intervencionismo coronario están ligadas al daño miocárdico tras un infarto. Predicen el tamaño y la severidad del IAM, correlacionándose con el pico de CPK y de troponina-I, la función ventricular y la viabilidad miocárdica a los 6 meses. Además, es un predictor de la recuperación de la función de ventrículo izquierdo<sup>33</sup>.

Diversos estudios sugieren que estos parámetros podrían identificar a pacientes de alto riesgo de desarrollo de obstrucción microvascular susceptibles de beneficiarse de un tratamiento coadyuvante farmacológico postangioplastia coronaria.

## **1.5 Manejo**

La mejor estrategia en el manejo del NR se basa en la prevención. Es esencial conocer los factores de riesgo y las situaciones que conducen al fenómeno de NR con el fin de llevar a cabo una adecuada estrategia de prevención. Una vez establecido, el tratamiento debe centrarse en lograrla recuperación del flujo y mejorar la perfusión miocárdica.

### ***Prevención del no-Reflujo***

El principal factor asociado al NR en el contexto del síndrome coronario agudo es el tiempo de oclusión arterial. Como ya definieron Reimer y Jennings<sup>34</sup> hace más de 30 años, el «tiempo es músculo», de ahí que las guías de revascularización miocárdica recomienden cada vez menor tiempo entre la identificación del IAMCEST y la apertura de la arteria. Resulta crucial identificar y tratar los IAMCEST con rapidez, dado que a mayor área en riesgo y mayor tiempo de isquemia, mayor es el riesgo de NR<sup>35-36</sup>.

### ***Manejo del no-Reflujo establecido***

Desde un punto de vista práctico, una vez instaurado el NR es recomendable iniciar su manejo asegurándonos la correcta anticoagulación del paciente y descartando vasoespasmos mediante la inyección de nitroglicerina intracoronaria. Una vez descartada la presencia de causas reversibles que justifiquen la ausencia de flujo epicárdico, existen diferentes fármacos que pueden ser empleados en función de la trombotica situación hemodinámica del paciente y la experiencia del centro, algunos ejemplos son los siguientes:

a) *Adenosina*. El fármaco más comúnmente empleado, es un nucleótido endógeno que disminuye la resistencia arteriolar e inhibe la migración neutrofílica, reduciendo y previniendo la generación de radicales libres. La adenosina intravenosa en el contexto de la cardiopatía isquémica ha sido evaluada en 2 grandes estudios: el AMISTAD y el AMISTAD II2. El primero fue un estudio aleatorizado con 236 pacientes sometidos a

fibrinólisis en el que se evaluó adenosina intravenosa versus placebo con el fin de reducir el tamaño del infarto por SPECT miocárdico. Se evidenció una reducción significativa del 33% del tamaño del infarto en el grupo de adenosina a altas dosis (70mg/kg/min durante 3 h). El AMISTAD II fue un ensayo aleatorizado que comparaba la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva y muerte en el IAM anterior en 3 grupos: placebo y adenosina dosis de 50 y 70mg/kg/min. No hubo diferencias significativas entre los 3 grupos en el objetivo primario, si bien en un análisis retrospectivo posterior se encontró una disminución del tamaño del IAM con la dosis alta, concordante con el AMISTAD.

b) *Verapamilo*. Como bloqueador de los canales I de calcio, el verapamilo mejora la disfunción de la microcirculación previniendo el espasmo microvascular y regulando la función endotelial. El efecto del verapamilo en la prevención y el tratamiento del NR han sido evaluados en múltiples estudios. En un metaanálisis reciente realizado por el grupo de Suet al.<sup>37</sup> en el que se incluían 7 estudios aleatorizados con más de 500 pacientes, se encontró que la administración de verapamilo intracoronario fue beneficiosa en la prevención del NR, mejorando significativamente parámetros de flujo intracoronario y reduciendo los MACE intrahospitalarios ya los 2 meses de la revascularización. Sin embargo, el uso de verapamilo no se asoció a una mejoría adicional de la FEVI posterior.

c) *Abciximab*. Este inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa ha demostrado mejorar la reperfusión miocárdica tras la ICP. Generalmente se emplea en los casos con alta carga trombótica o con embolización trombótica tras la revascularización. Puede ser administrado tanto por vía intracoronaria como por vía venosa periférica, aunque algunos estudios han demostrado menor obstrucción microvascular y reducción en el tamaño del infarto con la administración intracoronaria<sup>38</sup>.

d) *Nitroprusiato*. Actúa como un donador de óxido nítrico, generando una potente vasodilatación mediada por la activación de la guanililciclase. Su rápido inicio de acción asociado a su potente capacidad de relajación del músculo liso le confiere una excelente capacidad de regulación de la microcirculación coronaria. Su uso en el NR ha sido evaluado en diferentes estudios. El grupo de Hillegass<sup>39</sup> fue el primero que demostró en una cohorte de 19 pacientes consecutivos con NR que la administración intracoronaria de nitroprusiato conducía a una rápida y muy significativa mejoría en el flujo coronario en ausencia de episodios adversos o hipotensiones significativas.

e) *Adrenalina*. La adrenalina, además de poseer un efecto cronotrópico e inotrópico positivo sobre el corazón, genera un potente efecto vasodilatador coronario a través de la activación de los receptores B2, mejorando el flujo coronario. El empleo de agentes vasopresores sistémicos en el contexto del fenómeno de NR ha sido descrito en la literatura científica de forma puntual. Skelding et al.<sup>40</sup> describieron en 2002 el uso de adrenalina en los casos de fenómenos de NR refractarios al tratamiento convencional, logrando una mejoría estadísticamente significativa en el flujo coronario en el 93% de los pacientes. En dicho estudio, los autores realizan un subanálisis de los casos de NR con hipotensión, lográndose una mejoría de las cifras tensionales en el 90% de ellos, sin detectar casos de arritmias severas.

f) *Otros*:

a. *Empleo de microcatéteres*. Dado que las arterias afectas por el NR presentan flujo nulo o muy enlentecido, algunos autores postulan el empleo de microcatéteres como vía para hacer llegar el fármaco a emplear a la circulación distal.

b. *Sistemas de protección distal y tromboaspiración*. Los sistemas de protección distal y la tromboaspiración podrían resultar beneficiosos en el manejo de lesiones con alta carga trombótica, aunque los diferentes estudios publicados han mostrado resultados contradictorios<sup>38</sup>.

## 2. JUSTIFICACION

La bibliografía actual a nivel internacional, así como grandes estudios de carácter trascendental para nuestro país como lo es el RENASCA IMSS<sup>12</sup>, exponen la magnitud de la problemática que enfrenta el sistema de salud ante la enfermedad cardiovascular. Actualmente el síndrome isquémico coronario agudo es una de las entidades que se encuentra dentro de las primeras causas de ingresos hospitalarios en todo el mundo, situación que genera costos importantes para los sistemas de salud en relación a su tratamiento en fase aguda, así como en el seguimiento de los pacientes y en su rehabilitación, teniendo importante afectación en un grupo etario el cual se encuentra en la mayoría de los casos en edad productiva, generando así una importante afectación económica en las familias y en los costos relacionados al rubro de salud pública.

En la actualidad existen un sinnúmero de estudios que avalan la pronta atención en los pacientes ingresados a los servicios de urgencias con síndromes coronarios agudos; dando un importante hincapié a las estrategias que agilicen el ingreso del paciente a una sala de hemodinamia para realizar de manera casi inmediata un reperfusión coronaria exitosa mediante ICP.

Sin embargo a pesar de todas estas estrategias, continúan existiendo un demográfico en el cual, la terapia de reperfusión mediante ICP no basta para el exitoso manejo de los pacientes, pues se ven complicados con múltiples complicaciones y una de ellas es el fenómeno de No Reflujo. Complicación que genera repercusiones importantes a nivel miocárdico y por ende en el pronóstico del paciente.

De tal manera que es de sumo interés no solo conocer la dinámica de flujos de los vasos coronarios, sino también la importancia que involucra la microcirculación coronaria para la adecuada reperfusión de los miocitos. Por ende es importante conocer y tratar de entender los factores que influyen y predicen la aparición del fenómeno de No Reflujo, con la finalidad de anticiparse a las posibles complicaciones que esto conlleva

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Existen factores predictores e influyentes en la aparición del fenómeno de no reflujo en los pacientes con IAM-CEST sometidos a ICP en el Hospital Juárez de México?

### **4. HIPOTESIS**

#### **H1**

Existen factores predictores e influyentes en la aparición del fenómeno de no reflujo en los pacientes con IAM-CEST sometidos a ICP en el HJM

#### **H0**

No existen factores predictores e influyentes en la aparición del fenómeno de no reflujo en los pacientes con IAM-CEST sometidos a ICP en el HJM

### **5. OBJETIVOS**

#### **5.1 Objetivo general**

Determinar los factores predictores que influyeron en la aparición del fenómeno de no reflujo en los pacientes con IAM-CEST sometidos a ICP.

#### **5.2 Objetivos específicos**

1. Determinar el OR de las variables que influyeron en la aparición del fenómeno de no Reflujo en pacientes sometidos a ICP con diagnóstico de SICA-CESST.
2. Ofrecer un panorama global del fenómeno de no-Reflujo para poder en un futuro proponer una escala de riesgo que nos permita predecir la aparición de dicha complicación.

## 6. MATERIAL Y METODOS

### 6.1 Diseño del estudio:

- **Por la maniobra del investigador:** observacional y descriptivo
- **Por el número de mediciones en el tiempo:** transversal
- **Por la manera de recolectar la información:** Retrospectivo
- **Por el tipo de análisis:** descriptivo, comparativo de casos y controles y predictivo.
- 

### 6.2 Marco muestral:

**Población diana:** Pacientes con síndrome isquémico coronario agudo.

**Población accesible:** Todos los pacientes consecutivos admitidos con diagnóstico de IAM-CESST sometidos a ICP en el periodo comprendido de marzo de 2016 a febrero de 2018

**Muestreo:** No probabilístico de casos consecutivos con IAM-CEST sometidos a ICP en el Hospital Juárez de México en el periodo comprendido de marzo 2016 a febrero 2018

**Tamaño de la muestra:** Muestreo no probabilístico de casos y controles consecutivos de pacientes a los que se confirme el diagnóstico de síndrome coronario agudo sometidos a ICP.

### 6.3 Descripción general del estudio:

Se realizó un análisis de los antecedentes personales patológicos, factores de riesgo cardiovascular y principales resultados bioquímicos de los pacientes sometidos a ICP tras el diagnóstico de IAM-CESST en los cuales se presentó el fenómeno de No Reflujo; así mismo se compararon estos pacientes con un grupo control que incluyó pacientes con las mismas condiciones clínicas y terapéuticas pero que no desarrollaron dicha complicación.

## **7. CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

### **7.1 Criterios de inclusión**

1. Pacientes con diagnóstico de IAM-CEST sometidos a ICP en el Hospital Juárez de México, de marzo 2016 a febrero 2018.
2. Pacientes diagnosticados con fenómeno de no-Reflujo y síndrome coronario agudo
3. Edad  $\geq 18$  años, ambos géneros.
4. Pacientes que cuenten con intervencionismo cardiaco percutáneo dentro de las primeras 6 horas posteriores al acmé de los síntomas.

### **7.2 Criterios de exclusión y eliminación**

- Pacientes menores de 18 años
- Pacientes con antecedentes de cardiopatía congénita, valvulopatía reumática o neoplasias activas.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes que no cuenten con un expediente clínico completo.
- Pacientes con diagnóstico inicial de Síndrome Coronario Agudo, pero que se documente otro diagnóstico durante la evaluación posterior y estudios de extensión, tales como miocarditis o pericarditis.

## 8. VARIABLES

<b>Tabla 1. Variables y escala de mediciones</b>			
<b>VARIABLE</b>	<b>TIPO</b>	<b>ESCALA</b>	<b>UNIDAD DE MEDICION</b>
<b>Edad</b>	Cuantitativa discreta	Numérica	Años
<b>Género</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal	Hombre Mujer
<b>Fenómeno de No Reflujo</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal	Si No
<b>Diabetes mellitus 2</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal	Si No
<b>HAS</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal	Si No
<b>Tabaquismo</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal	Si No
<b>Dislipidemia</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal	Si No
<b>Glucosa</b>	Cuantitativa discreta	Numérica	Mg/dL
<b>Triglicéridos</b>	Cuantitativa discreta	Numérica	Mg/dL
<b>Colesterol total</b>	Cuantitativa discreta	Numérica	Mg/dL
<b>HDL</b>	Cuantitativa discreta	Numérica	Mg/dL
<b>Creatinina</b>	Cuantitativa discreta	Numérica	Mg/dL
<b>BUN</b>	Cuantitativa discreta	Numérica	Mg/dL
<b>Índice Pla/Leu</b>	Cuantitativa discreta	Numérica	Numérica
<b>Índice Leu/Glu</b>	Cuantitativa discreta	Numérica	Numérica
<b>Índice Neu/Lin</b>	Cuantitativa discreta	Numérica	Numérica

**Abreviaturas:** **HAS:** Hipertensión Arterial Sistémica, **DHL:** Colesterol de Alta Densidad, **BUN:** Nitrógeno Ureico.

## 8.1 Definición de variables

**Edad:** Definición conceptual: es el tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un sujeto hasta el momento actual y que éste permanece con vida. Definición operacional: Periodo de tiempo que ha vivido el paciente desde su nacimiento hasta el momento del estudio.

**Género:** Definición conceptual: Es la expresión fenotípica de la presencia de cromosoma XY o XX (hombre o mujer, respectivamente). Definición operacional: Se considera género hombre y mujer.

**Diabetes Mellitus.** Definición conceptual: Es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, resultante de la alteración de la secreción de insulina, la acción de la insulina, o ambas. Definición operacional: Se considera como factor de riesgo mayor para enfermedades cardiovasculares. Elevación de la glucemia sérica igual o mayor de 126 mg/dL en ayuno de al menos 6 horas, 200mg/dl o más a cualquier hora del día con presencia de síntomas, hemoglobina glucosilada (HbA1c) mayor a 6.5%.

**Hipertensión arterial sistémica.** Definición conceptual: La hipertensión arterial sistémica es un síndrome de etiología múltiple caracterizado por la elevación persistente de las cifras de presión arterial. Definición operacional: Se considera como factor de riesgo mayor para enfermedades cardiovasculares. Presencia de diagnóstico previo o durante el estudio de cifras tensionales sistólicas igual o mayor a 140mmHg o diastólicas igual o mayor a 90mmHg en mediciones repetidas, o bien cifras de tensión arterial normales, pero bajo efecto de tratamiento antihipertensivo.

**Niveles de glucosa en sangre:** cantidad de carbohidratos disueltos en sangra, los cuales pueden ser medidos para su uso clínico en la valoración metabólica de un paciente. Definición operacional: se considera como valor basal la primera glucosa sérica al momento de realizar el registro de los pacientes.

**Niveles de creatinina en sangre:** cantidad de metabolitos procedentes de la degradación proteica y marcador directo de lo función renal y su calidad de filtración glomerular. Definición operacional: se considera como valor basal los emitidos según las percentiles y valores de referencia del Hospital de procedencia.

**Niveles de Nitrógeno ureico en sangre:** cantidad de metabolitos procedentes de la degradación de bases nitrogenadas y que constituye un marcador indirecto de la función renal. Definición operacional: se considera como valor basal los emitidos según las percentiles y valores de referencia del Hospital de procedencia.

**Dislipidemia:** Definición Conceptual: Elevación de los niveles séricos de colesterol total arriba de 200mg/dL o de triglicéridos arriba de 160mg/dl, LDL mayor de 130mg/dl o HDL menor de 45 mg/dl en hombres y de 40 mg/dL en mujeres. 59 Definición Operacional: Es la presencia del diagnóstico previo de dislipidemia o durante la revisión de cifras de colesterol total arriba de 200mg/dL o de triglicéridos arriba de 160mg/dl, LDL mayor de 130mg/dl o HDL menor de 45 mg/dl en hombres y de 40 mg/dL en mujeres; o cifras normales pero bajo efecto de medicación hipolipemiente.

**Triglicéridos:** cantidad de moléculas de triglicéridos disueltas en el torrente sanguíneo que se pueden cuantificar en laboratorio, definición operacional: se registran todos los valores absolutos determinados en la primera muestra realizada al momento del registro de los pacientes en el estudio.

**Colesterol total:** cantidad de moléculas de colesterol disueltas en el torrente sanguíneo que se pueden cuantificar en laboratorio, definición operacional: se registran todos los valores absolutos determinados en la primera muestra realizada al momento del registro de los pacientes en el estudio.

**Colesterol de alta densidad:** cantidad de moléculas de colesterol de alta densidad, derivadas del colesterol total disueltas en el torrente sanguíneo que se pueden cuantificar en laboratorio, definición operacional: se registran todos los valores absolutos determinados en la primera muestra realizada al momento del registro de los pacientes en el estudio.

**Tabaquismo** Definición conceptual: Consumo de cigarrillo en cualquier época de la vida de un cigarrillo/día al menos durante un año; o bien la exposición pasiva al humo de tabaco diariamente al menos un año. Definición operacional: Se considera como factor de riesgo mayor para enfermedades cardiovasculares. Presencia del antecedente de haber consumido antes o actualmente cigarrillos en cantidad de uno al día por al menos un año, o bien el antecedente de exposición pasiva al humo producido por la combustión de cigarrillos al menos durante un año.

## **9. ANALISIS ESTADISTICO**

Las variables cualitativas se presentan como número y porcentaje, las variables cuantitativas se resumen como media  $\pm$  desviación estándar (DE) en caso de distribución normal o como mediana (rango) en caso de distribución diferente a la normal. La comparación de las variables cualitativas se realizó mediante la prueba de chi cuadrada, y la prueba exacta de Fisher de acuerdo a valores esperados. Las variables cuantitativas se compararon con T de Student para muestras independientes en caso de distribución normal o U de Mann Whitney para distribución diferente a la normal. Se realizó análisis bivariado y multivariado, utilizando un modelo de regresión para calcular OR e IC 95%. Se incluyeron en el análisis multivariado las variables obtenidas en el análisis bivariado con valor de  $p < 0.20$  y se consideró un valor significativo  $p < 0.05$ . Se utilizó el paquete estadístico SPSS 20.

## **10. RESULTADOS**

Se realizó una búsqueda intencionada en la estadística interna del servicio de Cardiología y Hemodinamia del Hospital Juárez de México (periodo: marzo 2016 a febrero 2018), con la finalidad de identificar a los pacientes con diagnóstico de síndrome isquémico coronario agudo (SICA) sometidos a ICP primaria los cuales presentaran como complicación “fenómeno de No Reflujo” durante el procedimiento, así mismo se eligieron al azar un numero equiparable de expedientes clínicos de pacientes en las mismas condiciones clínicas y diagnosticas sometidos a ICP primaria pero que no presentaran “fenómeno de No Reflujo”. Tras la selección y escrutinio ya comentado se terminaron revisando un total de 210 expedientes clínicos; a los pacientes incluidos en el estudio se les categorizó en dos grupos dependiendo los reportes de la ICP: grupo A) pacientes con SICA y fenómeno de No reflujo durante la ICP y grupo B) pacientes con SICA sin fenómeno de No Reflujo durante la ICP. Posterior a la categorización ya comentada se eliminaron 2 sujetos del grupo “B” debido a que no cumplían con los

criterios de inclusión establecidos en el protocolo, quedando así una población total de 208 pacientes. Tabla 1.

El grupo "A" quedó conformado por un total de 105 pacientes y el grupo "B" por 103 pacientes. En términos globales la edad promedio para el total de la población fue de  $61.5 \pm 9.6$  años, sin embargo en el grupo A se encontró que la edad de los pacientes fue mayor en comparación con la del grupo B ( $63.6 \pm 8.6$  vs  $59.4 \pm 10.1$ ,  $p=0.001$ ), en cuanto los factores de riesgo cardiovascular considerados en el estudio, se observó una discreta prevalencia de DM2 en la población A (53.3% vs 39.8%,  $p=0.05$ ).

En relación al perfil bioquímico de ingreso, se incluyó el análisis de marcadores de daño miocárdico como CK, CK-MB, TGO, DHL; marcadores de la función renal como Creatinina sérica y BUN, así como estratificación de los niveles de glucosa al ingreso sin relación exclusiva al antecedente de DM2, de igual manera se incluyeron los principales valores de la Biometría Hemática tales como: Hb, Hto, recuento leucocitario, linfocítico, neutrofílico y plaquetario.

Tal y como se puede observar en la Tabla 1, se encontraron diferencias significativas entre ambas poblaciones de estudio principalmente en marcadores de daño miocárdico: CK ( $1125.8 \pm 301.8$  vs  $612.08 \pm 58.18$ ,  $p=0.003$ ), CK-MB ( $451.8 \pm 72.9$  vs  $73.1 \pm 39.3$ ,  $p<0.0001$ ), TGO ( $89.6 \pm 22.1$  vs  $38.45 \pm 22.9$ ,  $p=0.023$ ), niveles de glucosa ( $215.8 \pm 94.8$  vs  $149.9 \pm 72.5$ ,  $p<0.001$ ) y valores concernientes a la Biometría Hemática tales como: Hb ( $15.06 \pm 2.08$  vs  $14.4 \pm 2.42$ ,  $p=0.04$ ), Hto ( $44.4 \pm 5.5$  vs  $42.7 \pm 6.68$ ,  $p=0.04$ ), Leucocitos ( $15.76 \pm 9.68$  vs  $8.76 \pm 2.85$ ,  $p<0.0001$ ) y Neutrófilos ( $9.2 \pm 3.5$  vs  $6.22 \pm 2.64$ ,  $p<0.001$ ), el resto de los valores se puede observar con detalle en la Tabla 1.

De acuerdo a la fisiopatología del SICA y en relación a la respuesta trombogénica y metabólica, se diseñaron tres índices: Pla/Leu, Leu/Glu y Neu/Lin con la finalidad

de buscar la relación existente entre estos valores y el fenómeno de No Reflujo, así como de evaluar su poder predictor en relación a dicha complicación.

Los resultados arrojados entre ambos grupos mostraron una importante diferencia en cuanto a los valores calculados y analizados, teniendo mayores ponderaciones la población perteneciente al grupo A (Índice Leu/Glu  $2.24 \pm 1.25$  vs  $1.33 \pm 0.88$ ,  $p < 0.001$  y Neu/Lin  $6.65 \pm 5.9$  vs  $4.28 \pm 2.99$ ,  $p < 0.001$ ), sin embargo el índice Pla/Leu no presento diferencias significativas,  $p = 0.09$ .

**Tabla 1. Demografía y características generales de la población.**

Variable	Total de la población n=208 (%)	Perfusión coronaria		p
		Con FNR n=105 (%)	Sin FNR n=103 (%)	
Edad, años $\pm$ DE	61.5 $\pm$ 9.6	63.6 $\pm$ 8.6	59.4 $\pm$ 10.1	0.001
Genero				
• Hombres	167(80.3)	86 (81.9)	81 (78.6)	0.55
• Mujeres	41 (19.5)	19 (18.1)	22 (21.4)	
DM 2	97 (46.6)	56 (53.3)	41 (39.8)	0.05
HAS	99 (47.1)	53 (50.5)	46 (44.7.0)	0.40
TABAQUISMO	92 (44.2)	52 (49.5)	40 (38.8)	0.12
<b>Perfil Bioquímico</b>				
CPK (U/L)	872.7 $\pm$ 256.8	1125.8 $\pm$ 301.8	612.08 $\pm$ 58.18	0.003
CPK-MB (U/L)	264.2 $\pm$ 58.4	451.8 $\pm$ 72.9	73.1 $\pm$ 39.3	<0.0001
TGO (U/L)	64.4 $\pm$ 16.5	89.6 $\pm$ 22.1	38.45 $\pm$ 22.9	0.023
Glucosa (mg/dL)	183.2 $\pm$ 90.4	215.8 $\pm$ 94.8	149.9 $\pm$ 72.5	<0.0001
DHL (U/L)	316.5 $\pm$ 206.5	283.6 $\pm$ 71.9	350.06 $\pm$ 36.3	0.119
Creatinina (mg/dl)	1.28 $\pm$ 0.59	1.21 $\pm$ 0.55	1.34 $\pm$ 0.63	0.112
BUN (mg/dL)	23.7 $\pm$ 13.7	22.9 $\pm$ 11.5	24.67 $\pm$ 15.7	0.35
Hemoglobina (g/dL)	14.7 $\pm$ 2.2	15.06 $\pm$ 2.08	14.4 3 $\pm$ 2.42	0.04
Hematocrito %	43.6 $\pm$ 6.1	44.4 $\pm$ 5.5	42.7 $\pm$ 6.68	0.04
Leucocitos ( $10^3$ /ul)	12.2 $\pm$ 7.9	15.76 $\pm$ 9.68	8.76 $\pm$ 2.85	<0.0001
Neutrófilos( $10^3$ /ul)	7.7 $\pm$ 3.4	9.2 $\pm$ 3.5	6.22 $\pm$ 2.64	<0.0001
Linfocitos ( $10^3$ /ul)	1.76 $\pm$ 1.97	1.14 $\pm$ 0.16	1.82 $\pm$ 0.90	0.3
Plaquetas ( $10^3$ /ul)	231.8 $\pm$ 76.6	237.2 $\pm$ 80.9	226.2 $\pm$ 71.9	0.3
TP (seg)	12.15 $\pm$ 2.18	12.3 $\pm$ 1.82	11.9 $\pm$ 2.48	0.11
RDW %	13.4 $\pm$ 1.0	13.36 $\pm$ 0.79	13.45 $\pm$ 1.20	0.49
Índice Pla/Leu	137.2 $\pm$ 130.2	122.58 $\pm$ 61.47	152.24 $\pm$ 86.06	0.09
Índice Leu/Glu	1.79 $\pm$ 1.17	2.24 $\pm$ 1.25	1.33 $\pm$ 0.88	<0.0001
Índice Neu/Lin	5.48 $\pm$ 4.83	6.65 $\pm$ 5.9	4.28 $\pm$ 2.99	<0.0001

**DE:** Desviación estándar, **FNR:** Fenómeno de no Reflujo, **CPK:** Creatinin fosfoquinasa, **CPK-MB:** Creatinin fosfoquinasa fracción MB, **TGO:** transaminasa glutámico oxalacetica, **DHL:** deshidrogenasa láctica, **BUN:** Nitrógeno Ureico, **PLA/LEU:** índice leucoplaquetario, **LEU/GLU:** índice leucoglucosurico, **NEU/LIN:** índice neutrolinfocito.

**Fuente:** Archivo clínico del "Hospital Juárez de México"

En relación a los resultados arrojados tras el análisis multivariado y la regresión logística, se encontró que el antecedente de DM2 fue un factor predictor para el desarrollo de fenómeno de No Reflujo (56 [53.3%] vs 41 [39.8%],  $p = 0.04$ , OR= 1.78, IC 95%= 1.01 -3.13), los antecedentes como HAS y género no mostraron valor estadísticamente significativo, como se puede observar en la Tabla 2.

**Tabla 2. Factores predictores (independientes) de “Fenómeno de NO Reflujo”.**

	p	OR	Intervalo de confianza 95%
<b>Factores predictores</b>			
Genero ♀	0.323	0.7	0.34 – 1.42
DM2	0.044	1.78	1.01 – 3.13
HAS	0.46	1.23	0.70 – 2.14
Índice Pla/Leu	NS	*	*
Índice Leu/Glu	0.002	0.566	0.397 – 0.807
Índice Neu/Lin	<0.0001	0.789	0.693 – 0.889

**DM2:** Diabetes mellitus 2, **HAS:** Hipertensión arterial sistémica, **PLA/LEU:** índice leucoplaquetario, **LEU/GLU:** índice leucoglucosurico, **NEU/LIN:** índice neutroinfectivo.

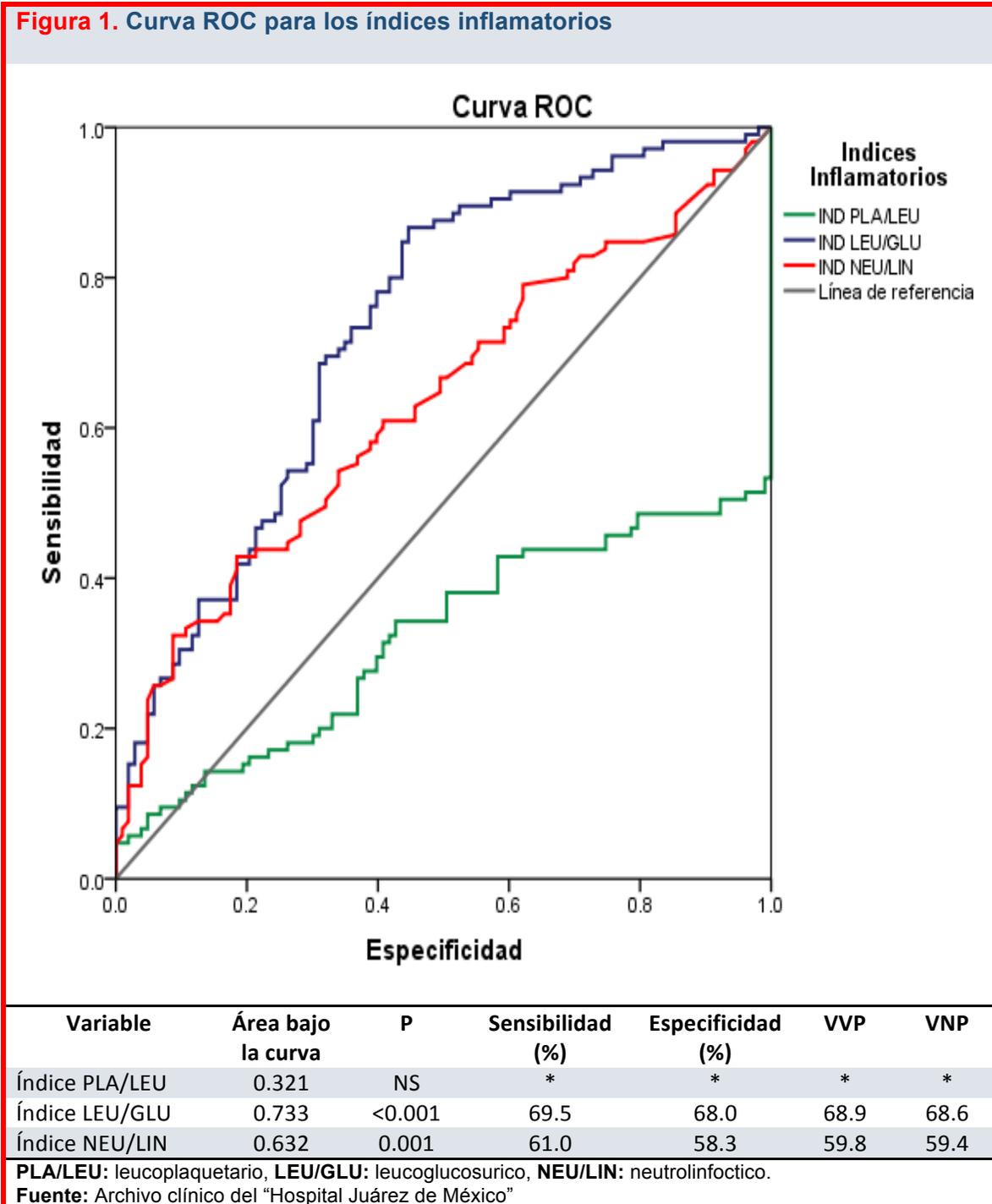
**Fuente:** Archivo clínico del “Hospital Juárez de México”

En cuanto a los índices inflamatorios propuestos en este trabajo como factores predictores del FNR, se pudo observar que tuvieron un comportamiento estadísticamente significativo: I-Leu/Glu OR 0.566 (IC 95% 0.397 – 0.807;  $p=0.002$ ) y I-Neu/Lin OR 0.789 (IC 95% 0.693 – 0.889;  $p<0.0001$ ) mientras que el I-Pla/Leu se comportó con un área bajo la curva de 0.321 lo cual lo descarta como una herramienta funcional para los fines del estudio. A su vez, como se muestra en la Figura 1, se pudo determinar mediante curva ROC el mejor punto de corte para cada uno de los índices así como el área bajo la curva, la sensibilidad, especificidad, VVP y VNP.

Finalmente se analizaron mediante regresión logística la edad y las variables bioquímicas que resultaron estadísticamente significativas en el análisis bivariado, de éste análisis se pudo determinar que niveles elevados de CPK, CPK-MB, Glucosa, creatinina, recuento leucocitario y linfocítico así como edad mayor a 63

años, fueron factores predictores para la aparición de FNR en la población estudiada, dichos resultados se pueden observar con mayor detalle en la Tabla 3.

**Figura 1. Curva ROC para los índices inflamatorios**



**Tabla 3. Factores bioquímicos predictores de “Fenómeno de NO Reflujo”.**

Variables	Variables significativas		
	p	OR ajustado	Intervalo de confianza 95%
Edad	0.048	1.042	1.0 – 1.42
CPK (U/L)	0.031	1.001	1.0 – 3.13
CPK-MB (U/L)	0.008	0.992	0.986 – 2.14
Glucosa (mg/dL)	0.001	0.991	0.986 – 1.011
Creatinina (mg/dL)	0.014	3.833	1.314 – 0.807
Leucocitos (10 <sup>3</sup> /ul)	<0.0001	0.798	0.798 – 0.889
Linfocitos (10 <sup>3</sup> /ul)	0.008	1.854	1.175 – 2.925

CPK: Creatinin fosfoquinasa, CPK-MB: Creatinin fosfoquinasa fracción MB  
Fuente: Archivo clínico del “Hospital Juárez de México”

## 11. DISCUSION

El objetivo de la angioplastia coronaria es la recuperación del flujo coronario; sin embargo puede persistir una perfusión miocárdica inadecuada en ausencia de obstáculos en la circulación epicárdica, lo cual se conoce como fenómeno de NR<sup>39</sup>.

Numerosos autores han demostrado una asociación significativa entre el NR y los eventos cardiovasculares adversos mayores, con incremento del riesgo de muerte, reinfarto y disfunción ventricular izquierda a corto y largo plazo<sup>40-41</sup>. Esta importancia pronostica es particularmente relevante en la angioplastia coronaria primaria en la que el fenómeno de NR se ha asociado a una notoria expansión de la zona miocárdica infartada<sup>42-44</sup>.

Sabemos que el fenómeno de NR tiene una patogenia compleja que explica la dificultad para prevenirlo y tratarlo adecuadamente. Este fenómeno ha sido asociado a oclusión de la microcirculación coronaria, lo cual involucra una patogenia multifactorial, incluyendo microembolización de material aterotrombótico, vasoespasmo de la microcirculación y edema o hemorragia

miocárdica. Estos mecanismos se han asociado a activación de la cascada inflamatoria, liberación de radicales libres y agregación plaquetaria<sup>22,35</sup>.

Múltiples maniobras del procedimiento intervencionista (tromboaspiración, implante directo de stent) así como múltiples agentes farmacológicos (adenosina, diltiazem, nitroprusiato de sodio, verapamilo, adrenalina a bajas dosis) han sido utilizados en la prevención y el tratamiento del fenómeno de NR sin presentar un éxito notorio en la erradicación del problema<sup>42,17,22</sup>; y a pesar de la gran variedad de estrategias que se han planteado para el manejo, la regresión y limitación del fenómeno de NR, éste continua siendo un tema oscuro y poco claro hasta el momento. Debido a esta situación, es muy importante tratar de distinguir las situaciones clínicas y los factores bioquímicos que nos expongan un escenario predictor de la aparición del FN y con ello poder ser más cautos y anticipados al momento de tratar y pasar a sala de hemodinamia a un paciente con síndrome coronario agudo.

Hasta el momento existen varios estudios a nivel mundial que han buscado intencionadamente identificar los factores asociados al FN, una de los antecedentes más documentadas es la edad, la cual como menciona Kirma C. et al <sup>45</sup> en su trabajo sobre predictores de NR post ICP, es un factor altamente predictor sobre todo en pacientes mayores de 60 años; esta misma situación se pudo corroborar en nuestro estudio, encontrándose una mayor edad en los pacientes que desarrollaron NF (grupo A  $63.6 \pm 8.6$  vs  $59.4 \pm 10.1$  del grupo B) lo cual al realizar el análisis estadístico, resultó ser un predictor con un significativo valor estadístico,  $p= 0.048$  y un OR de 1.042.

Por otra parte, se han intentado relacionar los principales factores de riesgo cardiovascular con la aparición del fenómeno de NR y uno de los antecedentes más debatidos y cuestionados es el de la DM2. Hasta hace algunos años no se había documentado intencionadamente la relación entre la DM2 y el NR, sin embargo al estudiar las concentraciones séricas de glucosa al ingreso del paciente con un SICA, se pudo observar que la hiperglucemia era un importante predictor de eventos cardiovasculares adversos (MACE por sus siglas en inglés: *Major*

*cardiovascular events.*), sin poder determinar con exactitud la fisiopatología que involucraba dicho proceso. Fue Katsuomi I. et al<sup>46</sup>, quien logra documentar la asociación de hiperglucemia y fenómeno de no reflujo, con lo cual concluye que la presencia de MACE puede ser explicada por el daño inflamatorio concomitante al descontrol glucémico.

Por nuestra parte encontramos que el antecedente per se de DM2 fungió como predictor independiente en la aparición de fenómeno de NF (53.3% vs 39.8% respectivamente para los grupos A y B) aunque su significancia estadística fue limítrofe,  $p= 0.05$ . Sin embargo al momento de analizar los niveles séricos de glucosa al ingreso, encontramos que la hiperglucemia independientemente de la asociación con el antecedente de DM2, fue uno de los predictores con mayor valor estadístico encontrados en nuestro trabajo  $p=0.001$  (OR 0.992, IC 95% 0.986 a 1.011).

Debido a éstos hallazgos y con base a la hipótesis del daño miocárdico relacionado al factor inflamatorio desencadenado por la respuesta metabólica de la hiperglucemia y que a su vez explica la aparición del fenómeno de NR como lo mencionó Katsuomi I, y otros autores más como Iwakura K<sup>47</sup>, Marfella R<sup>48</sup> y Booth G<sup>49</sup>, decidimos diseñar un índice inflamatorio que relacionara la elevación de células inflamatorias con los niveles de glucosa (Índice Leu/Glu) y otros dos índices, uno que reflejan la relación entre el grado de trombosis (Índice Pla/Leu) y un último que traduce la respuesta celular inflamatoria per se (Índice Neu/Lin). En el caso del índice Pla/Leu, como ya se ha mencionado fue descartado debido a su mal comportamiento en la curva ROC (Figura 1) y por ende no se consideró como una herramienta funcional en la predicción del FN.

En cuanto a los índices Leu/Glu (I-LG) y Neu/Lin (I-NL), pudimos observar un comportamiento estadísticamente favorable en respuesta a la predicción del fenómeno de NR, teniendo para el primero un área bajo la curva de 0.733 ( $p<0.0001$ ) y de 0.632 ( $p= 0.001$ ) para el segundo respectivamente. En relación a los resultados tras la regresión logística, se encontró un importante valor predictor,

en el caso de del I-LG un OR de 0.566 (IC 95%: 0.397 a 0.808),  $p=0.002$  y para el I-NL un OR de 0.789 (IC 95% 0.693 a 0.889),  $p<0.001$ .

El resultado positivo de estos índices es de suma importancia dada la innovación de presentar nuevas herramientas predictoras, las cuales se pueden obtener desde la toma de muestras convencionales en todo paciente admitido con el diagnóstico de un síndrome isquémico coronario agudo. Lo que confiere una prueba fácil, rápida, económica y al alcance de cualquier centro hospitalario.

En lo concerniente al resto de los factores bioquímicos, pudimos observar una importante similitud con los resultados reportados en los trabajos trascendentales y aleatorizados como es el caso de estudio REFLO-STMI<sup>50</sup> en donde detectaron que la magnitud del daño miocárdico se relacionaba con fenómeno de No Reflujo asociado a niveles elevados de biomarcadores como TnI, CPK-MB y alteraciones en la tasa de filtración glomerular calculada. En nuestro caso los valores bioquímicos más destacados fueron los niveles séricos elevados al ingreso de: CPK, CPK-MB, Glucosa, Creatinina, recuento de Leucocitos y Linfocitos.

Estos biomarcadores son un reflejo importante del daño miocárdico existente, que justifica bien las teorías relacionadas a la migración de microtrombos distales, al daño endotelial dado por el tiempo de isquemia o al daño miocárdico relacionado por las alteraciones perpetuadas por la isquemia miocárdica prolongada previa a la realización de angioplastia coronaria.

La añadidura de nuevas herramientas predictoras del fenómeno de NR como el recuento de las células inflamatorias, confiere un innovador campo y oportunidad de estudio en relación a la investigación concerniente al factor relacionado a la respuesta inmunitaria alterada que se puede encontrar en estos pacientes o incluso a la asociación de factores infecciosos concomitantes que funjan como desencadenantes del síndrome coronario agudo y de complicaciones como la aparición del fenómeno de NR.

## 12. CONCLUSIONES

El fenómeno de No Reflujo es la reducción significativa de flujo coronario menor a TIMI III en ausencia de oclusión aguda, disección oclusiva, estenosis severa o espasmo de los vasos epicárdicos el cual cada vez más está siendo estudiado.

Existen dos tipos de predictores en relación a la aparición de fenómeno de No reflujo: los factores de riesgo cardiovascular convencionales y los factores bioquímicos.

En relación a los factores de riesgo cardiovascular, la diabetes mellitus 2 y la edad fueron antecedentes que se comportaron como predictores independientes de NR.

Con respecto a los factores bioquímicos, la hiperglucemia, las concentraciones elevadas (al ingreso) de CPK, CPK-MB, creatinina así como el recuento leucocitario y linfocítico elevados, fueron predictores estadísticamente significativos del NR.

La introducción de dos índices bioquímicos: Leu/Glu y Neu/Lin fue un factor innovador de predicción del NR en la población estudiada, con áreas bajo la curva mayores a 0.5 y valores predictivos positivos y negativos considerablemente buenos.

Los resultados obtenidos en este trabajo nos ofrecen un panorama global que nos permite identificar varios factores que predicen la aparición del fenómeno de No Reflujo. Los factores encontrados se pueden identificar fácil y rápidamente desde el historial clínico, así como en los resultados bioquímicos obtenidos en los paraclínicos convencionales solicitados al ingreso de todo paciente con síndrome coronario agudo. Con estos datos se podría extender el estudio a varios centros hospitalarios e intentar validar una escala capaz de predecir el NR y con ello anticiparse y limitar el daño.

### **13. LIMITACIONES**

Los datos de nuestro registro, están limitados a los casos de SICA ingresados en nuestro centro hospitalario, por tal motivo no reflejan el contexto general de la población mexicana o mundial. Sin embargo, son útiles en la medida en que permiten un mejor conocimiento de los datos demográficos, clínicos y pronósticos del paciente joven con SICA que desarrollan fenómeno de No Reflujo.

Por otro lado al ser un estudio de casos y controles no se pudo calcular la incidencia real del FN en nuestro centro hospitalario.

### **14. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Las consideraciones éticas fueron tomadas en cuenta en base al artículo 17 en su fracción I mencionando que se investigará sin riesgo alguno aquellos estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Acorde a las recomendaciones para orientar a los médicos en la investigación biomédica con seres humanos adoptadas por la 18a Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendadas por la 29a Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre de 1975, por la 35ª. Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, octubre de 1983 y por la 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, en septiembre de 1989 y con base en lo establecido en la Ley General de Salud, Título Segundo De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, artículo 14 y 18 se consideran los siguientes puntos:

#### **ARTÍCULO 14**

- I. Se ajustará a los principios científicos y éticos que la justifiquen;
- II. Se fundamentará en la experimentación previa realizada en animales, en laboratorios o en otros hechos científicos.

III. Se deberá realizar sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo.

IV. Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficiados esperados sobre los riesgos predecibles.

V. Contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal, con las excepciones que este Reglamento señala.

VI. Deberá ser realizada por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 de este Reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación.

VII. Contará con el dictamen favorable de las Comisiones de Investigación, Ética y la de Bioseguridad, en su caso.

VIII. Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud y, en su caso, de la Secretaría, de conformidad con los artículos 31, 62, 69, 71, 73, y 88 de este Reglamento.

#### ARTICULO 18.

El investigador principal, suspenderá la investigación de inmediato, al advertir algún riesgo o daño a la salud del sujeto en quien se realice la investigación. Así mismo será suspendida de inmediato cuando el sujeto de investigación así lo manifieste.

## **15. RECURSOS**

### **15.1 Recursos humanos:**

- Médico Tesista
- Tutor de tesis
- Asesor metodológico

### **15.2 Recursos materiales:**

- Material bibliográfico recopilado.

- Hoja de recolección de datos

### **15.3 Recursos financieros:**

No se requieren recursos financieros especiales para el estudio debido a que se trabajara con base al Archivo Clínico del Hospital Juárez de México.

Instalaciones y personal participante:

- El estudio se realizó en las instalaciones del Hospital Juárez de México

## 16. ANEXOS



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL JUÁREZ  
DE MÉXICO

Hospital Juárez de México  
Dirección de Investigación y Enseñanza  
Comité de Ética en Investigación

### COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del protocolo:

**\*\* Factores predictores del fenómeno de “No Reflujo” en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en el Hospital Juárez de México en el periodo marzo 2016 a febrero 2018. \*\***

\*\*Investigador principal: Dr. Eduardo Valle Molina

\*\*Teléfono 5513530772 \*\*Dirección Av. Instituto Politécnico Nacional 5160, Magdalena de las Salinas, 07760, Ciudad de México

\*\*Sede y servicio donde se realizará el estudio: **Servicio de Cardiología, Hospital Juárez de México**

\*\*Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

#### **\*\*1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.**

En la actualidad existen un sinnúmero de estudios que avalan la pronta atención en los pacientes ingresados a los servicios de urgencias con síndromes coronarios agudos; dando un importante hincapié a las estrategias que agilicen el ingreso del paciente a una sala de hemodinamia para realizar de manera casi inmediata un reperfusión coronaria exitosa mediante ICP.

Sin embargo a pesar de todas estas estrategias, continúan existiendo un demográfico en el cual, la terapia de reperfusión mediante ICP no basta para el exitoso manejo de los pacientes, pues se ven complicados con múltiples complicaciones y una de ellas es el fenómeno de No Reflujo. Complicación que genera repercusiones importantes a nivel miocárdico y por ende en el pronóstico del paciente.

## **\*\*2. OBJETIVO DEL ESTUDIO**

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos Determinar los factores predictores que influyeron en la aparición del fenómeno de no reflujo en los pacientes con IAM-CEST sometidos a ICP.

## **\*\*3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO**

Identificar y anticiparse a la aparición de Fenómeno de No Reflujo

## **\*\*4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos, y le pediremos su autorización para consultar su expediente clínico.

## **\*\*5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO**

Sin riesgos

## **\*\*6. ACLARACIONES**

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.

No recibirá pago por su participación.

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Usted también tiene acceso a los Comités de Investigación y Ética en Investigación del Hospital Juárez de México a través del Dr. José Moreno Rodríguez, Director de Investigación o el M. en C. Reynaldo Sánchez Rodríguez presidente del Comité de Ética en Investigación. En el edificio de Investigación del Hospital Juárez de México.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

Yo, \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

---

**\*\*Firma del participante o del padre o tutor Fecha**

---

**\*\*Testigo 1 Fecha (parentesco)**

---

**\*\*Testigo 2 Fecha (parentesco)**

**\*\*Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):**

He explicado al Sr(a). \_\_\_\_\_ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

---

**Firma del investigador Fecha**

**\*\*7. CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO**

**Título del protocolo:** Factores predictores del fenómeno de “No Reflujo” en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en el Hospital Juárez de México en el periodo marzo 2016 a febrero 2018

Investigador principal: Dr. Eduardo Valle Molina

Sede donde se realizará el estudio: Hospital Juárez de México

Nombre del participante: \_\_\_\_\_

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones: (Este apartado es opcional y puede dejarse en blanco si así lo desea el paciente)

---

---

---

---

**Si el paciente así lo desea, podrá solicitar que le sea entregada toda la información que se haya recabado sobre él, con motivo de su participación en el presente estudio.**

---

**Firma del participante o del padre o tutor Fecha**

---

**Testigo Fecha**

---

**Testigo Fecha**

c.c.p El paciente.

**(Se deberá elaborar por duplicado quedando una copia en poder del paciente)**

## 17. BIBLIOGRAFIA

1. Villar Álvarez F. BJ. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Madrid: Sociedad Española de Arterioesclerosis; 2013.
2. Boix R, Canellas S, Almazán E, Cerrato C. Mortalidad cardiovascular en España. Año 2000. Boletín Epidemiológico Semanal. 2013; 11:241-52.
3. Organización Mundial de la Salud. Los objetivos de la salud para todos. Estrategia regional europea. Madrid: OMS; 1986.
4. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything?. Am J Cardiol 2003; 92:824-826.
5. Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, Maarten L. Simoons, Bernard R. Chaitman, Harvey D. White and the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. Circulation 2012; 126: 2020-2035.
6. Gabriela Borrayo-Sánchez, Gilberto Pérez-Rodríguez, Olga Georgina Martínez-Montañez, et al. Protocolo para atención de infarto agudo de miocardio en urgencias: Código infarto. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2017; 55(2):233-46.
7. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE). OECD Health Statistics. París, Francia: OCDE; 2013.
8. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in US deaths from coronary disease, 1980–2000. N Engl J Med 2007; 356: 2388–2398.
9. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Epidemiología de la defunción poblacional. México: INEGI, 2013
10. Borrayo-Sánchez G, Madrid-Miller A, Arriaga-Nava R, Ramos-Corrales MA, García-Aguilar J, Almeida- Gutiérrez E. Riesgo estratificado de los síndromes coronarios agudos. Resultados del primer RENASCA-IMSS. Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc. 2010; 48(3): 259-264.
11. Guarini G, Huqi A, Morrone D, Capozza P, Todiere G, Marzilli M. Pharmacological approaches to coronary microvascular dys-function. Pharmacol Ther 2014; 144:283—302.

12. Gibson CM, Schomig A. Coronary and myocardial angiography:angiographic assessment of both epicardial and myocardialperfusion. *Circulation* 2004; 109:3096—105.
13. Morishima I, Sone T, Mokuno S, et al. Clinical significanceof no-reflow phenomenon observed on angiography aftersuccessful treatment of acute myocardial infarction withpercutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J*1995; 130:239—43.
14. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflowin humans. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:281—92.
15. Rezkalla SH, Kloner RA. Coronary no-reflow phenomenon:from the experimental laboratory to the cardiac catheteriza-tion laboratory. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 72:950—7.
16. Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients withacute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*2006; 3:499—506.
17. Niccoli G, Kharbanda RK, Crea F, Banning AP. No-reflow:again prevention is better than treatment. *Eur Heart J*2010; 31:2449—55.
18. Schwartz BG, Kloner RA. Coronary no reflow. *J Mol Cell Cardiol*2012; 52:873—82.
19. Berg R, Buhari C. Treating and preventing no reflow inthe cardiac catheterization laboratory. *Curr Cardiol Rev*2012; 8:209—14.
20. Heusch G. Cardioprotection: chances and challenges of itstranslation to the clinic. *Lancet* 2013; 381:166—75.
21. Ibanez B, Heusch G, Ovize M, Van de Werf F. Evolving therapiesfor myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol*2015; 65:1454—71.
22. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocar-dial injury by ischemic postconditioning during reperfusion:comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol HeartCirc Physiol* 2003; 285:H579—88.
23. Zhao ZQ, Morris CD, Budde JM, et al. Inhibition of myocar-dial apoptosis reduces infarct size and improves regionalcontractile dysfunction during reperfusion. *Cardiovasc Res*2003; 59:132—42.
24. Staat P, Rioufol G, Piot C, et al. Postconditioning the humanheart. *Circulation* 2005; 112:2143—8.[84] Mewton N, Thibault H, Roubille F, et al. Postconditioningattenuates no-reflow in STEMI patients. *Basic Res Cardiol*2013; 108:383.

25. Freixa X, Bellera N, Ortiz-Perez JT, et al. Ischaemic postconditioning revisited: lack of effects on infarct size following primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2012; 33:103—12.
26. Hahn JY, Song YB, Kim EK, et al. Ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention: the effects of postconditioning on myocardial reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (POST) randomized trial. *Circulation* 2013; 128:1889—96.
27. Desmet W, Bogaert J, Dubois C, et al. High-dose intra-coronary adenosine for myocardial salvage in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2011; 32:867—77.
28. Garcia-Dorado D, Garcia-del-Blanco B, Otaegui I, et al. Intracoronary injection of adenosine before reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled clinical trial. *Int J Cardiol* 2014; 177:935—41.
29. Rezkalla SH, Dharmashankar KC, Abdalrahman IB, Kloner RA. No-reflow phenomenon following percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: incidence, outcome, and effect of pharmacologic therapy. *J Interv Cardiol* 2010; 23:429—36.
30. Su Q, Li L, Liu Y. Short-term effect of verapamil on coronary no-reflow associated with percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Cardiol* 2013; 36:E11—6.
31. Amit G, Cafri C, Yaroslavtsev S, et al. Intracoronary nitro-prusside for the prevention of the no-reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am Heart J* 2006; 152, 887 e9—14.
32. Zoni A, Knoll P, Gherli T. Microvascular obstruction after successful fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. Comparison of reteplase vs reteplase + abciximab: a cardiovascular magnetic resonance study. *Heart Int* 2006; 2:54.
33. Stone GW, Maehara A, Witzenbichler B, et al. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA* 2012; 307:1817—26.
34. Roubille F, Lairez O, Mewton N, et al. Cardioprotection by clopidogrel in acute ST-elevated myocardial infarction patients: a retrospective analysis. *Basic Res Cardiol* 2012; 107:275.

35. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology, Steg PG, James SK, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33:2569—619.
36. Mewton N, Ivanov F, Cour M, Ovize M. Postconditioning: from experimental proof to clinical concept. *Dis Model Mech* 2010; 3:39—44.
37. Mewton N, Bochaton T, Ovize M. Postconditioning the heart of ST-elevation myocardial infarction patients. *Circ J* 2013; 77:1123—30.
38. Betgem RP, de Waard GA, Nijveldt R, Beek AM, Escaned J, van Royen N. Intramyocardial haemorrhage after acute myocardial infarction. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12:156—67.
39. Oswald GA, Corcoran S, Yudkin JS. Prevalence and risks of hyperglycaemia and undiagnosed diabetes in patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1984; 1:1264—7.
40. Reffelmann T, Kloner RA. The 'no-reflow' phenomenon: basic science and clinical correlates. *Heart* 2002; 87:162—8.
41. Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. *Circulation* 2002; 105:656—62.
42. Ito H, Tomooka T, Sakai N, 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.
43. Porter TR, Li S, Oster R, Deligonul U. The clinical implications of no reflow demonstrated with intravenous perfluorocarbon containing microbubbles following restoration of Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 3 flow in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 82:1173—7.
44. Villanueva FS, Glasheen WP, Sklenar J, Kaul S. Characterization of spatial patterns of flow within the reperfused myocardium by myocardial contrast echocardiography: implications in determining extent of myocardial salvage. *Circulation* 1993; 88:2596—606.
45. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, et al. Clinical implications of 'no-reflow' phenomenon: a predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93:223—8.
46. 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.

47. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5:587–92.
48. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2:358–67.
49. Ragosta M, Camarano G, Kaul S, et al. Microvascular integrity indicates myocellular viability in patients with recent myocardial infarction: new insights using myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 1994; 89:2562–9. Tanaka A, Kawarabayashi T, Nishibori Y, Sano T,
50. 17. Monteiro S, Gonçalves F, Monteiro P, Freitas M, Providência LA. The magnitude of the variation in glycemia: a new parameter for risk assessment in acute coronary syndrome? *Rev Esp Cardiol*.2009; 62(10):1099-108.