



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

**VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA EN PACIENTES CON  
FLUJO LENTO CORONARIO Y MEJORA POSTERIOR A TRATAMIENTO  
MÉDICO ÓPTIMO.**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:  
NADIA IDALIA SÁNCHEZ RODRÍGUEZ**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN  
CARDIOLOGÍA**

**ASESOR DE TESIS:  
DRA. JULIETA DANIRA MORALES PORTANO**



CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX, NOVIEMBRE DEL 2021.



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.

## **AUTORIZACIONES**

---

**DR. FÉLIX MARTÍNEZ ALCALA**  
Subdirector de enseñanza e investigación  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

---

**DR. ENRIQUE BENITO GOMEZ ALVAREZ**  
Profesor titular del curso de Especialidad Cardiología  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

---

**DRA. JULIETA DANIRA MORALES PORTANO**  
Asesor de tesis del curso de Especialidad Cardiología  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

---

**DR. NADIA IDALIA SÁNCHEZ RODRÍGUEZ**  
Residente de Cardiología  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi familia, la razón de todo.

## ÍNDICE

HOJA FRONTAL.....	1
AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA.....	3
INDICE.....	4
RESÚMEN.....	5
ABREVIATURAS.....	6
INTRODUCCION.....	7
ANTECEDENTES.....	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	10
JUSTIFICACIÓN.....	10
OBJETIVOS.....	10
MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
ASPECTOS ÉTICOS.....	12
CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.....	13
ANÁLISIS.....	14
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN.....	16
CONCLUSIÓN.....	16
BIBLIOGRAFÍA.....	17

## RESUMEN

El flujo lento coronario (FLC) es una entidad identificada desde 1972, al observar la opacidad retardada al contraste de las arterias coronarias durante la angiografía coronaria aun en ausencia de lesiones estenóticas significativas (1); se ha establecido como una entidad distinta al flujo lento secundario a intervención coronaria percutánea, espasmo o ectasia coronaria. El FLC se ha reportado con una incidencia que va del 1 al 7% de todas las coronariografías según la serie (2, 3).

La fisiopatología de este fenómeno no está del todo esclarecida; se han propuesto distintas teorías entre ellas la disfunción endotelial, alteraciones funcionales y anatómicas de la microvasculatura y algún grado de estado inflamatorio (3-8).

El diagnóstico del FCL se establece utilizando la escala de TIMI para la categorización del grado del flujo; siendo TIMI 2 si se requieren tres latidos para opacificar el vaso o una cuenta de cuadros mayor a 27 cuando se adquieren imágenes a una velocidad de 30 cuadros por segundo (2).

La presentación clínica de pacientes con FCL abarca todo el espectro de clínico de la cardiopatía isquémica pudiendo presentarse como síndromes coronarios crónicos o agudos e incluso manifestar biomarcadores de daño miocárdico ( 25).

Electrocardiográficamente en los pacientes con flujo coronario lento se han encontrado alteraciones que van desde la dispersión del intervalo QT hasta arritmias ventriculares, ecocardiograficamente alteraciones de la dinámica ventricular y alteraciones de la perfusión por gammagrafía cardiaca lo que pone de manifiesto el espectro isquémico de esta patología y su repercusión en la fibra miocárdica, en el sistema de conducción y en los canales iónicos responsables de la formación y conducción del impulso eléctrico así como en el sistema autónomo (17-23).

El curso clínico de esta entidad ha mostrado ser insidioso con múltiples reingresos hospitalarios por síntomas clásicos de isquemia o eventos de síndromes coronarios agudos incluso con evidencia bioquímica de lesión miocárdica que el desconocimiento de esta entidad en la comunidad médica ha llevado a minimizar sus implicaciones clínicas; considerándolo una entidad de curso clínico benigno, sin embargo numerosos estudios han demostrado que este grupo de pacientes posee un pronóstico ominoso (25).

El presente trabajo intenta resaltar el papel que juegan las alteraciones en el ritmo cardiaco en el curso clínico del paciente con FCL así como la importancia del tratamiento médico óptimo para cardiopatía isquémica, Demostrando mejoría en el pronóstico de este grupo de pacientes por la mejora en la VFC.

## ABREVIATURAS

- FCL: Flujo coronario lento
- VFC: Variabilidad de frecuencia cardiaca
- DSNN: Desviación estándar de frecuencia cardiaca
- TSV: Taquicardia supra ventricular
- TV: Taquicardia ventricular
- NS: Nodo sensual
- NAV: Nodo auriculoventricular
- FA: Fibrilación auricular
- EC: Enfermedad coronaria
- MS: Muerte súbita
- CMN: Centro médico nacional
- ISSSTE: Instituto de seguridad social de los trabajadores al servicio del estado
- IMC: Índice de masa corporal
- FEVI: Fracción de eyección ventricular izquierda
- DM2: Diabetes mellitus tipo 2
- HAS: Hipertensión arterial sistémica

## **INTRODUCCIÓN**

FCL fue descrito por primera vez en 1972 al observar la opacidad retardada al contraste de las arterias coronarias durante la angiografía coronaria en ausencia de lesiones estenóticas significativas (1); en la actualidad se ha consolidado como una entidad distinta al flujo lento secundario a espasmo, ectasia coronaria o al desencadenado durante la angioplastia coronaria. Se reporta una incidencia que va del 1 al 7% de todas las coronariografía según la serie (2, 3).

Ha cobrado relevancia por su presentación clínica, recurrencia y asociación con condiciones clínicas adversas que van desde la disfunción diastólica, el infarto hasta la muerte súbita cardiaca.

Representa el 4% de todas las admisiones por síndrome coronario agudo en su contexto de angina inestable (4, 5) y hasta el 80% de los pacientes tienen recurrencia de la sintomatología (4,5).

La fisiopatología de este fenómeno no está del todo esclarecida; se han propuesto distintas teorías entre ellas disfunción endotelial, alteraciones funcionales y anatómicas de la micro vasculatura así como un estado inflamatorio (3-8).

## ANTECEDENTES

Tambe y colaboradores describió por primera vez el FCL mediante angiografía en 1972 (1), iniciando el interés clínico sobre esta entidad que se ha incrementado en los últimos años. Se ha considerado desde su descripción inicial, que la disfunción de la microcirculación está implicada. Análisis posteriores de la histopatología de la biopsia de miocardio en los años ochenta y noventa apoyó aún más este mecanismo. En los años dos mil los estudios observacionales y de control de Beltrame et al. Han ayudado a enmarcar este trastorno a partir de patologías como el síndrome x u otras presentaciones de dolor torácico en ausencia de enfermedad coronaria epicárdica obstructiva significativa (5,7,8).

La información del tema que se ha desarrollado posteriormente, incluido el análisis de la resistencia micro vascular de la arteria coronaria, así como el impacto clínico no benigno y, nuevos esquemas terapéuticos más allá de los fármacos anti anginosos tradicionales, que regularmente no mejoran la sintomatología ni previenen nuevos SICA (4, 5).

Ahora se conoce por estudios experimentales que las alteraciones de la microcirculación coronaria pueden llegar a inducir isquemia miocárdica, su papel como etología de SICA no ha sido del todo esclarecido, es poco conocido y cuestionado, entendiendo esto a causa que a diferencia con anomalías de las arterias epicárdicas, la microvasculatura no puede ser visualizada mediante angiografía; las pruebas funcionales en el laboratorio de hemodinámica son complejas y que requieran tiempo considerable para evaluar la función de la microcirculación en cada pacientes; sumado a esto las características de la isquemia miocárdica como las alteraciones en la contractilidad del ventrículo izquierdo inducidas por el estrés (6,7 ) y la expresión de biomarcadores no siempre suele ser detectables (7,8).

La alteración que causa el FCL puede no involucrar a todos los micro vasos de una rama coronaria mayor de manera uniforme, esta distribución de alteraciones de la perfusión puede explicar algunas de las comentadas dificultades para obtener evidencia de isquemia miocárdica, sin embargo una distribución escasa de la isquemia inducida por FCL puede ser suficiente para producir cambios electrocardiográficos y defectos de perfusión miocárdica en pruebas de medicina nuclear, puede no producir anomalías contráctiles detectables debido a la función normal del tejido miocárdico que lo rodea. De manera similar, la liberación al seno coronario de marcadores de daño miocárdico por los focos isquémicos miocárdicos dispersos pueden pasar desapercibido debido a la dilución en el flujo mayor desde las áreas normales del miocardio sobre todo si se utilizan pruebas convencionales de biomarcadores cardiacos (13, 14).

Las alteraciones en el ritmo, frecuencia y trastornos de la conducción eléctrica del corazón causadas por isquemia han sido ampliamente estudiadas. Se conoce que en reposo el tono vagal predomina determinando las variaciones de la frecuencia cardíaca siendo esta un marcador no invasivo del tono vagal (16). Se ha demostrado que en pacientes con EC la VFC se encuentra disminuida y que la magnitud de la reducción se correlaciona con los resultados de la valoración angiográfica (15,16).

Distintos estudios han identificado las variaciones en la FC en diferentes estadios de enfermedad isquémica logrando considerar la VFC como un marcador pronóstico independiente que ofrece referencias del estado del paciente adicional a la que nos proporciona la fracción de eyección y de la presencia de arritmias ventriculares. (17-23)

Dentro del tratamiento de FCL se han propuesto diferentes fármacos, los anti isquémicos tradicionales son el primer paso del tratamiento médico. Los fármacos antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (o incluso dihidropiridínicos) puede ser una terapia de primera línea en pacientes con angina de esfuerzo. Se ha considerado que en pacientes con evidencia de aumento en la actividad adrenérgica, los beta bloqueadores aunados a la terapia con calcio antagonista logran un mejor control de los síntomas (25).

Las guías de práctica clínica mexicanas en cardiopatía isquémica tanto en síndromes coronarios crónicos como agudos coinciden con recomendaciones de sociedades internacionales en el tratamiento que se debe establecer en pacientes con este diagnóstico, el cual incluye el uso de fármacos que intervienen en los diferentes mecanismos que se ven alterados en la cardiopatía isquémica, esto incluye anti plaquetarios como el ácido acetil salicílico, beta bloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio, estatinas de alta potencia, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina con alternativa de antagonistas del sistema renina angiotensina y anti anginosos como nitratos en pacientes que persisten con síntomas a pesar de tratamiento establecido con los fármacos mencionados previamente (26,27).

El FCL como entidad clínica dentro del espectro de cardiopatía isquémica resalta el beneficio para este grupo de pacientes de recibir tratamiento médico antisquemico óptimo y la variabilidad de la frecuencia cardíaca como evidencia de la mejoría conseguida al recibirlo.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los pacientes con FCL además del riesgo de síndromes coronarios crónicos y agudos, presentan alteraciones en las corrientes iónicas del músculo cardíaco, del sistema de conducción y del sistema autonómico lo que resulta en alteraciones de la VFC, factor predisponente para el desarrollo de arritmias ventriculares y muerte cardíaca súbita.

## **JUSTIFICACIÓN**

Hasta el 7% del total de angiografías realizadas en pacientes con pruebas inductoras de isquemia positivas presentan FCL sin lesiones estenóticas angiográficamente significativa. Esta entidad se reconoce dentro del espectro de la cardiopatía isquémica, mayormente dada por disfunción de la microvasculatura, está asociada a recurrencia de angina de esfuerzo, síndromes coronarios agudos, arritmias fatales y muerte súbita. Estos pacientes reciben el esquema de tratamiento médico óptimo según recomendaciones nacionales e internacionales en nuestra institución lo que haría posible evaluar los cambios en la VFC como factor pronóstico en un seguimiento en el tiempo y así resaltar la importancia del conocimiento de esta entidad y su adecuado tratamiento para intervenir en el pronóstico de este grupo de pacientes.

## **OBJETIVO GENERAL**

Demostrar la mejoría en la VFC en pacientes con flujo lento coronario que reciben tratamiento médico óptimo

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Describir las características de la población que ve afectada por esta entidad clínica (FCL).
- Documentar disminución de la VFC en pacientes con FCL.
- Evidenciar el incremento de la VFC con mejoría de los factores de riesgo modificables tradicionales.
- Evidenciar el incremento de la VFC al iniciar u optimizar tratamiento farmacológico óptimo para cardiopatía isquémica

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

**Diseño y tipo de estudio.** Prospectivo, longitudinal y analítico.

**Universo o Población de estudio.** Derechohabientes del ISSSTE usuarios del CMN 20 de noviembre.

**Muestra:** Pacientes con pruebas inductoras de isquemia positivas llevados a cateterismo cardiaco con resultado positivo de FCL en el hospital CMN 20 de noviembre.

### **Criterios de inclusión**

Pacientes:

- Derechohabientes del ISSSTE.
- Usuarios del CMN 20 de Noviembre.
- Isquemia miocardica demostrada por prueba funcional.
- FCL demostrado en angiografía coronaria.
- Mayores de edad.

### **Criterios de exclusión**

Pacientes que presenten:

- Lesiones estenóticas angiográficamente significativas.
- Anomalías coronarias.
- Valvulopatías significativas.
- Enfermedades de la colágena.
- Con arritmias cardiacas susceptibles a tratamiento intervencionista.
- En tratamiento con fármacos anti arrítmicos.
- Con FEVI reducida.
- Con contraindicaciones para calcioantagonistas.
- Usuarios activos de cocaína.
- Diagnostico establecido de miocardiopatía hipertrófica.
- Distiroidismo no controlado.
- No acepten firmar el consentimiento informado.

### **Criterios de eliminación**

- Se rehúsan a continuar en el protocolo de investigación
- Información recabada incompleta.

## ASPECTOS ETICOS

El proyecto se ajusta a lo establecido en la Declaración de Helsinki, promulgado por la Asociación Médica Mundial (AMM), como los acuerdos para los principios éticos para la investigación médica en seres humanos, siendo deber del médico promover y velar por la salud y bienestar de los pacientes, siendo necesario el progreso de la medicina en base a la investigación con inclusión de seres humanos, bajo el objetivo principal de comprender la causa, evolución y efectos de las neurotrofinas sobre la severidad en el remodelado cardiaco, intervención realizada en nuestro protocolo. (Párrafos 1-6 Helsinki)

Esta investigación esta sujeta a normas éticas para asegurar y promover el respeto a todo sujeto de investigación, siendo la primicia del proyecto el bienestar del paciente, y deber del médico o profesional de salud, el proteger la vida, salud, dignidad, integridad, y confidencialidad de la información obtenida, considerando las normas y estándares éticos legales y jurídicos del país así como las normas internacionales vigentes. (Párrafos 7-10 Helsinki)

Para fines de esta investigación el grupo de pacientes con cardiopatía isquémica, por lo que serán supervisados por un profesional de salud competente y calificado, siendo el investigador principal, los pacientes serán involucrados en el proceso de investigación al proporcionarles los resultados de sus estudios y interpretación. (Párrafos 12, 14, 15 Helsinki)

Los riesgos encontrados en esta investigación equivalente al mínimo, siendo los principales: (Párrafos 16-18 Helsinki)

1. Estudio Holter – Hematoma o laceración en piel en sitios de colocación parches
2. Uso de fármacos indicados en pacientes con cardiopatía isquémica, indicados en la última guía para síndromes coronarios crónicos 2020 (Beta bloqueador, IECA, ARA, Estatinas)

Medidas para reducir el riesgo documentado en la investigación

1. Se realizará retiro parches con solución alcoholada
2. Se valoraran las características del paciente y se ajustara el tratamiento medico a partir de las recomendaciones y grados de evidencia en las guías.

Beneficios obtenidos por el paciente al ingresar a la investigación

Vigilancia de la variabilidad en la frecuencia cardiaca, misma que se ha asociado a la mortalidad del paciente con flujo lento coronario.

## **CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD**

El estudio se considera de riesgo mínimo.

### Consideraciones de bioseguridad para el paciente

El paciente será sometido a estudios de evaluación Holter 24 horas este procedimiento esta estandarizado y no implica riesgos de bioseguridad para el paciente, el procedimiento médico de diagnóstico está estandarizado y no implica riesgos de bioseguridad para el paciente, mencionados en la PROY-NOM-030-SSA2-2017.

Cuando el paciente presente un evento adverso menor será atendido inmediatamente por la investigador responsable del estudio, en caso de presentar eventos adversos serán atendidos inmediatamente por el personal médico del servicio de Cardiología por la investigadora responsable del estudio, permaneciendo el paciente hospitalizado en el servicio de Cardiología hasta la solución del evento.

### Consideraciones de bioseguridad para los investigadores.

Los procedimientos descritos para la realización del estudio Holter 24 hrs no involucran el manejo de muestras biológicas; por lo que las medidas de bioseguridad generales incluyen el uso de barreras físicas tales como bata de laboratorio.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó prueba para distribución de las variables cuantitativas de la población a partir de Shapiro Wilk.

Al análisis descriptivo de las características demográficas se realizó a partir de medidas de tendencia central (Media, Mediana), y dispersión (Desviación estándar y percentiles), dependiendo la distribución de la población obtenida y variables cualitativas mediante valores absolutos (n y porcentaje).

El análisis inferencial se realizó a partir de la distribución de la población y para variable cualitativa por chi cuadrada.

Se considero estadísticamente significativo con valor  $p < 0.05$

## RESULTADOS

Se recolectaron un total de 19 pacientes con diagnóstico de flujo lento coronario, con predominancia en el sexo femenino (63.2%), bajo una mediana de edad de 59 años, el principal factor de riesgo fue tabaquismo (63.2%), con IMC que los catalogaba en sobrepeso, con FEVI conservada, las principales comorbilidades reportadas fue la Hipertensión Arterial Sistémica (52.6%), seguido por la Diabetes tipo 2 (31.6%). [Cuadro 1]

Cuadro 1. Características Demográficas

Variable	Valor
Edad	59 (56 – 66)
Sexo	P
• Femenino	12 (63.2)
• Masculino	7 (36.8)
Diabetes tipo 2	6 (31.6)
Hipertensión Arterial Sistémica	10 (52.6)
Dislipidemia	4 (21.1)
Tabaquismo	12 (63.2)
IMC	27 (25 – 28)
Fracción Eyección VI	57 (55 – 57)

Las variables paramétricas se reportaron a partir de media y desviación estándar. Las variables no paramétricas se reportaron a partir de mediana y percentiles (p25 y p75).

Se realizó seguimiento a 3 meses, a valorar la variabilidad de la frecuencia cardiaca, encontrándose una diferencia significativa a los 3 meses de seguimiento, con disminución en la cantidad de pacientes con la variabilidad anormal y posteriormente se realizó análisis a la cantidad de vasos con flujo lento coronario, encontrándose mayor frecuencia en la alteración encontrada a un solo vaso. [Cuadro 2]

Cuadro 2. Características Cardiovasculares

Variable	Valor	p
Variabilidad Frecuencia Cardiaca Basal	7 (36.8)	0.002
Variabilidad Frecuencia Cardiaca 3 meses	5 (26.3)	
Flujo Lento Coronario 3 vasos	4 (21.1)	0.0001
Flujo Lento Coronario 1 vaso	15 (78.9)	

Las variables paramétricas se reportaron a partir de media y desviación estándar. Las variables no paramétricas se reportaron a partir de mediana y percentiles (p25 y p75). La diferencia entre grupos entre variables cualitativas se ocupó prueba Chi cuadrada.

## **DISCUSIÓN**

La enfermedad cardiovascular como principal causa de mortalidad a nivel mundial ha llevado a la investigación de cada una de sus manifestaciones, así como a la instauración de nuevos tratamientos farmacológicos que ha probado mejorar el pronóstico de estos pacientes.

El FCL ha sido reconocido dentro de la enfermedad isquémica coronaria de la micro circulación, recomendando el esquema farmacológico utilizado en la enfermedad coronaria epicárdica para pacientes que son diagnosticados con esta entidad clínica. Uno de los factores pronósticos dentro de la cardiopatía isquémica que ha sido ampliamente estudiado es la VFC medida como DSNN en la monitorización electrocardiográfica de 24 hrs; Lo que pretendió esta tesis de investigación es probar la mejoría de la VFC evaluada por DSNN en pacientes que recibieron tratamiento farmacológico antiisquémico óptimo por al menos 3 meses, así como describir la diferencia entre los grupos.

Respecto a la incidencia encontramos similitud en las series publicadas siendo las mujeres postmenopáusicas el grupo donde mayormente se presentó. El sobrepeso, el tabaquismo y la DM2 como factores que estuvieron presentes en los pacientes diagnosticados con FCL. La VFC se vio disminuida en el 83% del total de pacientes diagnosticados con FCL al inicio de la investigación.

Desafortunadamente durante el presente trabajo de investigación se presentó la pandemia por COVID 19 motivo por el que nuestro centro se unió al esfuerzo común de atender a los afectados por este nuevo virus, suspendiendo las actividades regulares del servicio de cardiología. No logrando la muestra suficiente para poder realizar el análisis estadístico que se ambicionaba.

## **CONCLUSIÓN**

El inicio de tratamiento médico óptimo en pacientes con flujo lento coronario, permite la disminución en la frecuencia de anomalía en la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tambe aa, demany ma, zimmerman ha et al. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries. A new angiographic finding. *Am. Heart j.* 84, 66–71 (1972).
2. Mangieri e, macchiarelli g, ciavolella m et al. Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 37, 375–381 (1996).
3. Beltrame jf, limaye sb, horowitz jd. The coronary slow flow phenomenon – a new coronary microvascular disorder. *Cardiology* 97, 197–202 (2002).
4. Ferreira pe et al. Clinical and arteriographic characterization of patient with unstable-angina without coronary arterial narrowing (from timi-iiia trial). *Am. J. Cardiol.* 74, 531–537 (1994).
5. Mccraty r, shaffer f. Heart rate variability: new perspectives on physiological mechanisms, assessment of self-regulatory capacity, and health risk. *Glob adv health med.* 2015;4(1):46-61.
6. Beltrame jf, turner sp, leslie sl et al. The angiographic and clinical benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon. *J. Am. Coll. Cardiol.* 44, 57–62 (2004).
7. Fineschi m, bravi a, gori t. The “slow coronary flow” phenomenon: evidence of preserved coronary flow reserve despite increased resting microvascular resistances. *Int. J. Cardiol.* 127, 358–361 (2008).
8. Gibson cm, cannon cp, daley wl et al. Timi frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 93, 879–888 (1996).
9. Leone mc, gori t, fineschi m. The coronary slow flow phenomenon: a new cardiac “y” syndrome? *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 39(1–4), 185–190 (2008).
10. Gori t, fineschi m. Two coronary “orphan” diseases in search of clinical consideration: coronary syndromes x and y. *Cardiovasc. Ther.* 30, e58–e65 (2012).
11. Beltrame jf, ganz p. Evaluating patients with persistent chest pain and no obstructive coronary artery disease. *Jama* 302 (6), 622–624 (2009).
12. Nava lopez g, monteverde c, jauregui r et al. X syndrome. Angiographic findings. *Arch. Inst. Cardiol. Mex.* 59(3), 257–265 (1989).
13. Lanza ga, crea f. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* 121, 2317–2325 (2010).
14. Yetkin e, turhan h, erbay ar et al. Increased thrombolysis in myocardial infarction frame count in patients with myocardial infarction frame count in patients with myocardial infarction and normal coronary arteriogram: a possible link between slow coronary flow and myocardial infarction. *Atherosclerosis* 81, 193–199 (2005).
15. European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability, standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-1065.

16. Pieper SJ, Hammill SC. Cardiology, heart rate variability: technique and investigational applications in cardiovascular medicine. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 955-964.
17. Kjellgren O, Gomes A. Heart rate variability and baroreflex sensitivity in myocardial infarction. *American Heart Journal* 1993; 125: 204-215.
18. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada M, Ohte N, Fujinami T, Yokoyama K et al. Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease its relation to angiographic severity. *Circulation* 1990; 81: 1217-1224.
19. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164-171.
20. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21): 729-736.
21. Hartikainen JE, Malik M, Staunton A, Poloniecki J, Camm AJ. Distinction between arrhythmic and nonarrhythmic death after acute myocardial infarction based on heart rate variability, signalaveraged electrocardiogram, ventricular arrhythmias and left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 296-304.
22. Nolan J, Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UK-Heart). *Circulation* 1998; 98: 1510-1516.
23. Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, Fauchier JP. Prognostic value of heart rate variability for sudden death and major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1203-1207.
24. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ, The Multicenter Post-Infarction Research Group: Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-262.
25. Alvarez, C., & Siu, H. (2018). Coronary Slow-Flow Phenomenon as an Underrecognized and Treatable Source of Chest Pain: Case Series and Literature Review. *Journal of investigative medicine high impact case reports*, 6, 2324709618789194.
26. Juhani Knuuti and Col., ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 3, 14 January 2020, Pages 407–477.
27. ESC Scientific Document Group, 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 14, 7 April 2021, págs. 1289–1367.