



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL AL SERVICIO DE
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE

**CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON INFARTO
AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL
SEGMENTO ST QUE PRESENTAN FENÓMENO DE NO
REFLOW EN EL HOSPITAL REGIONAL 1º DE
OCTUBRE ISSSTE**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
CARDIOLOGÍA CLÍNICA**

**PRESENTA:
DRA. LETTY MARÍA MENDOZA AVELLÁN**

**ASESOR DE TESIS:
DR. EVALDO ZOÉ RIVAS HERNÁNDEZ**

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2022



RPI 208.2022



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL AL SERVICIO DE
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE

**CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON INFARTO
AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL
SEGMENTO ST QUE PRESENTAN FENÓMENO DE NO
REFLOW EN EL HOSPITAL REGIONAL 1º DE
OCTUBRE ISSSTE**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
CARDIOLOGÍA CLÍNICA**

PRESENTA:

DRA. LETTY MARÍA MENDOZA AVELLÁN

ASESOR DE TESIS:

DR. EVALDO ZOÉ RIVAS HERNÁNDEZ

MÉXICO, CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2022



RPI 208.2022

APROBACIÓN DE TESIS

DR. ISRAEL DAVID PÉREZ MORENO
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. JUAN MIGUEL RIVERA CAPELLO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD DE CARDIOLOGÍA

DR. EVALDO ZOÉ RIVAS HERNÁNDEZ
ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

Agradezco primeramente a Dios, por haberme dado la oportunidad de hacer mi especialidad de Cardiología en México, por haberme transmitido a través de la oración toda la fe y fuerza que necesitaba y por nunca haberme fallado bajo el silencio de mis súplicas.

Ésta tesis se la dedico a mi gran amor César Andrei Burgos Mendoza, mi hijo. Recuerdo haber colocado fotos de él en el departamento y en todo lugar que pudiera, para que cuando los días fueran tristes y difíciles al ver su carita esa imagen sea mi impulso para seguir, no decaer y volverme a levantar, porque yo quería que él supiera que su madre jamás se rindió a pesar de las dificultades que se presentaran, y aunque me costaba estar lejos de Andrei y lo extrañaba hasta llegar a tocar fondo; yo seguía, durante éstos años el dolor me quemaba el alma pero más grande fue mi amor por Andrei que todo lo doloroso que sucediera. Estoy agradecida con Dios por haberme enviado a ese hermoso impulso. Espero que al llegar a Ecuador me comprenda y me perdone por los días que no pude estar con él, porque ésto lo hice por y para Andrei, para que nunca le falte nada y poderle brindar todo de mí y se sienta orgulloso de su mamá así como yo estoy feliz y orgullosa de él. No había día que no pensara en él, no había día que no lo necesitara y aunque no siempre podía hablar con él me calmaba con su retrato, porque parte de su corazón está en el mío. Gracias Andrei por haber sido palpito y vida de Mamá. Te amo con mi vida.

Agradezco a Mike por su amor y por haber sido mi compañía, impulsarme y apoyarme en este largo camino de la especialidad, gracias por haber sido un ángel, sin haberlo notado. Te amo.

Estoy muy agradecida con mi madre, que a pesar de haber sacado sola adelante a sus hijos y mientras el tiempo pasó me enseñó desde niña a levantarme, a luchar por lo que quería sin necesidad de depender de nadie, que aunque los días fueran tormenta debía aprender a caminar bajo la tormenta pero jamás detenerme, ella me decía que podía llorar tan solo bajo cierto tiempo pero luego, debía secar mis lágrimas y continuar. Gracias Madre por haber sido un hermoso ejemplo. Agradezco a mi hermano Luis quien nunca me abandonó y me brindó

todo su apoyo. A mi hermana Brianita por su apoyo y amor a pesar de la distancia que siempre estuvo pendiente de mi.

Mis padres, no tengo palabras para agradecerles todo lo que han hecho por mi, agradezco a Dios porque me envió a los mejores abuelitos, quienes me criaron con amor y valores y gracias a todo lo bueno y bonito que me inculcaron es lo que me formó como mejor persona.

Una vez más gracias a mi hijo, a mi madre, a mis padres, a mis hermanos y a mi tío Jamil por haberme ayudado a sobrevivir a través de miles de kilómetros con todo su apoyo, amor y oraciones. Mi esfuerzo fue gracias a Uds. y espero remunerárselos con el doble de lo que hicieron por mí, juntos.

A los adscritos de la Unidad Cardiovascular Cordis Virtute quienes me formaron como cardióloga.

ÍNDICE

HOJA FRONTAL.....	1
AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA.....	5
ÍNDICE.....	7
RESÚMEN.....	8
ABREVIATURAS.....	10
INTRODUCCIÓN.....	11
ANTECEDENTES.....	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
JUSTIFICACIÓN.....	20
OBJETIVOS.....	21
MATERIAL Y MÉTODOS.....	21
ASPECTOS ÉTICOS.....	22
RESULTADOS.....	26
DISCUSIÓN.....	33
CONCLUSIONES.....	35
BIBLIOGRAFÍA.....	36

RESUMEN

El fenómeno de no reflow (NR) se define como la reducción del flujo coronario (< TIMI 3) durante la realización de una angioplastia coronaria sin evidencia angiográfica de obstrucción epicárdica, disección, espasmo o trombosis *in situ*, e implica una reducción aguda del flujo sanguíneo miocárdico e isquemia miocárdica consecuente.

El NR se presenta en hasta un 40% de los pacientes tratados con angioplastia primaria y en <2% de los pacientes que se someten a intervencionismo electivo y ha sido reconocido como un predictor independiente de mal pronóstico.

En el contexto del síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SICACEST) se asocia con insuficiencia cardíaca y aumento de la mortalidad, independientemente del tamaño y localización del infarto.

Existen predictores que pueden discriminar a pacientes de mayor riesgo de NR, como la edad avanzada, el infarto anterior y la hiperlipidemia.

No está muy claro el papel de los agentes farmacológicos para la prevención del NR, pero existen medidas para el tratamiento del NR que incluyen tratamiento vasodilatador coronario (adenosina, nitroprusiato de sodio, nitroglicerina) y tratamiento antiagregante plaquetario, específicamente inhibidores GPIIb/IIIa.

ABSTRACT

The no reflow phenomenon (NR) is defined as the reduction in coronary flow (< TIMI 3) during coronary angioplasty without angiographic evidence of epicardial obstruction, dissection, spasm or thrombosis in situ, and implies an acute reduction in blood flow, consequent myocardial ischemia.

NR occurs in up to 40% of patients treated with primary angioplasty and in <2% of patients who undergo elective interventionism and has been recognized as an independent predictor of poor prognosis.

In the context of ST-segment elevation acute coronary syndrome (STEACS), it is associated with heart failure and increased mortality, regardless of the size and location of the infarct.

There are predictors that can discriminate patients at higher risk of NR, such as advanced age, previous infarction, and hyperlipidemia.

The role of pharmacological agents for the prevention of NR is not very clear, but there are measures for the treatment of NR that include coronary vasodilator treatment (adenosine, sodium nitroprusside, nitroglycerin) and antiplatelet treatment, specifically GPIIb/IIIa inhibitors.

ABREVIATURAS

CHA2DS2-Vasc: C(falla cardíaca crónica o FEVI < 40%), H (hipertensión arterial), A (edad >75 años), D (diabetes), S (infarto cerebral), V (enfermedad vascular), A (edad 65-74 años), F (mujer).

CHA2DS2-Vasc-HSF: C(falla cardíaca crónica o FEVI < 40%), H (hipertensión arterial), A (edad >75 años), D (diabetes), S (infarto cerebral), V (enfermedad vascular), A (edad 65-74 años), F (mujer), H (hiperlipidemia), S (tabaquismo, F (historia familiar de cardiopatía isquémica).

FA: Fibrilación auricular.

FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

FNR: Fenómeno de no reflow.

IAM: Infarto agudo de miocardio.

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del ST.

ICP: Intervencionismo coronario percutáneo.

IRC: insuficiencia renal crónica.

MBG: myocardialblush grade.

MCE: ecocardiografía miocárdica intracoronaria de contraste.

NR: No reflow.

ON: oxidonítrico.

ONOO-: Peroxinitrito.

SICACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction.

MACEs: Major Adverse Cardiovascular Events

INTRODUCCIÓN

El corazón es uno de los primeros órganos a los que estamos expuestos conceptualmente en la niñez. Se nos enseña que, desde una edad temprana, el corazón por sí mismo es esencial para la vida y que cada ciclo cardíaco o latido es la fuente del bombeo de sangre a través de nuestro cuerpo¹. Secundario a la limitada capacidad anaeróbica del corazón, la resistencia vascular coronaria está continuamente regulada para aportar suficiente cantidad de oxígeno para equiparar cualquier cambio en la demanda de oxígeno del tejido miocárdico a su alrededor².

Basado en los requerimientos para operar una máquina contráctil que funciona constantemente, el corazón tiene la mayor tasa de consumo de oxígeno a comparación de otros órganos (50-100 ml/O₂/min/g), y extrae el 70-80% del oxígeno que entrega inclusive en condiciones de reposo (PO₂ venoso-coronario es de 18-20 mmHg), a comparación del músculo esquelético que solo utiliza del 30-40% del oxígeno entregado en reposo (PO₂ 40 mmHg)³.

El flujo coronario permanece constante cuando la presión de la arteria coronaria se reduce por debajo de la presión aórtica en un amplio intervalo, siempre que los factores determinantes del consumo de oxígeno por el miocardio se mantengan constantes, a esto se le conoce como autorregulación⁴.

En condiciones hemodinámicas normales, el flujo sanguíneo coronario en reposo es de 0.7 a 1 ml/min/g y puede aumentar 4-5 veces durante la vasodilatación. La capacidad para aumentar el flujo por encima de los valores de reposo en respuesta a una vasodilatación farmacológica se denomina reserva de flujo coronario⁵.

La resistencia al flujo sanguíneo coronario puede dividirse en tres componentes principales: En circunstancias normales, la caída de la presión en las arterias epicárdicas no es mensurable, lo que indica que la resistencia de los vasos de conducción es insignificante. El segundo componente de la resistencia coronaria es dinámico y procede sobre todo de las arterias y arteriolas de resistencia de la microcirculación. Se encuentra distribuido por todo el miocardio a través de los vasos de resistencia de la microcirculación con una amplia gama de tamaños (20-400 µm de diámetro) y se modifica en respuesta a las fuerzas físicas (presión

intraluminal y tensión de cizallamiento) y a las necesidades metabólicas del tejido⁶.

El tercer componente, o resistencia extravascular compresiva, varía a lo largo del ciclo cardíaco y depende de la contracción del corazón y del desarrollo de la presión sistólica en el ventrículo izquierdo⁷.

La respuesta miogénica es la habilidad del músculo liso vascular para responder a los cambios de presión vascular transmural y, también a los cambios de estrés por cambio en la pared⁸.

Las principales vías bioquímicas dependientes del endotelio que intervienen en la regulación del diámetro de las arterias coronarias epicárdicas de resistencia son las siguientes:

La liberación luminal de óxido nítrico (ON) produce vasodilatación a través de la guanosinmonofosfatociclasa por la hiperpolarización del músculo liso vascular por la apertura de canales de potasio selectos¹.

Los nervios simpáticos y parasimpáticos inervan los vasos de resistencia coronaria y pueden afectar el tono a través de mecanismos directamente en la musculatura vascular lisa, así como por estimulación de la liberación de ON del endotelio⁹. Los efectos de la activación simpática en la perfusión miocárdica y la resistencia coronario son complejos y dependen de acciones en red

por receptores B1- mediados que aumentan el consumo de oxígeno, directo B1 y B2 mediados con dilatación de arterias coronarias y a1 constricción¹⁰.

Entender la fisiopatología del fenómeno de NR es la clave para manejar esta condición.

El daño celular oxidativo inducido por altos niveles de especies reactivas de oxígeno se considera una de las principales causas de daño por reperfusión miocárdica letal¹¹.

La generación de especies reactivas de oxígeno durante la reperfusión es un proceso complejo que involucra tanto a los cardiomiocitos como a las células endoteliales y, en una etapa mayor, también a los neutrófilos activados¹².

El óxido nítrico liberado por las células endoteliales reaccionará con el superóxido para formar el oxidante altamente reactivo peroxinitrito (ONOO-) que reacciona con el ADN celular, las proteínas y los lípidos. Esto puede contribuir al desarrollo del fenómeno de no reflujo, ya que la serotonina y el tromboxano A2 liberados en altas concentraciones por la agregación de plaquetas pueden provocar vasoconstricción coronaria y perfusión miocárdica reducida en presencia de una vasodilatación dependiente del endotelio alterada¹³.

La macroembolización distal puede detectarse mediante angiografía en el 6% al 15% de los pacientes tratados con angioplastia primaria por infarto agudo de miocardio y se asocia con alteración de la reperfusión miocárdica y malos resultados¹⁴.

El diagnóstico de dicha entidad puede realizarse por métodos angiográficos. Se ha establecido una clasificación de diferentes grados de flujo coronario de acuerdo a la escala TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) la cual se definió en 1983 por dicho grupo TIMI para asegurarse de un método consistente y uniforme al momento de evaluar la perfusión epicárdica posterior a trombólisis. El grado TIMI del flujo se definió de la siguiente forma: TIMI 0, ausencia de perfusión (ausencia de flujo anterógrado más allá del punto de la oclusión); TIMI 1, penetración sin perfusión (el medio de contraste supera el área de la obstrucción, pero no opacifica la totalidad del lecho coronario distal a la obstrucción durante el periodo de grabación de imágenes); TIMI 2, reperfusión parcial (el medio de contraste supera la obstrucción y opacifica el lecho coronario distal a la obstrucción, con una rapidez de entrada y de eliminación del lecho distal perceptiblemente inferior a la de su entrada y/o desaparición de otras áreas comparables perfundidas por una arteria contralateral no relacionada con el infarto o con el lecho coronario proximal a la obstrucción); TIMI 3, perfusión completa (el medio de contraste entra y sale del lecho distal a la obstrucción con la misma rapidez que en el lecho proximal a la obstrucción o en el lecho arterial coronario contralateral no afectado)¹⁵.

El flujo TIMI de 0-2, observado en el 5-10% de los pacientes, se asocia a no reflujo. Como sea, NR ocurre en una proporción grande de pacientes con apertura exitosa de vasos epicárdicos resultando en TIMI 3, causado por la microvasculatura y no por las arterias epicárdicas. Por lo que hay otro método,

el grado de blush miocárdico (MBG). Se gradúa en 4 intensidades, 0, no blush miocárdico, 1 mínimo blush miocárdico, 2 moderado blush miocárdico, 3 normal blush miocárdico¹⁶.

El tratamiento que más se ha usado es farmacológico. La terapia antiplaquetaria es la piedra angular para el tratamiento de IAM y es esencial como tratamiento de base para prevenir el NR.

Antiplaquetarios comunes, como aspirina, clopidogrel, prasugrel y ticagrelor son de importancia para contrarrestar la formación temprana de trombo¹⁷.

Hay evidencia a favor del inhibidor de glucoproteína IIb/IIIa como terapia de rescate en la evidencia de un evento angiográfico de trombo, flujo lento o NR, con reducción de la mortalidad observado con terapia intracoronaria vs intravenosa¹⁸.

Entre los procedimientos para la prevención del fenómeno de NR, se encuentra stent directo, liberación del stent a presión nominal, evitar postdilatación y trombectomía manual antes de la intervención. La trombectomía manual se ha correlacionado con baja incidencia de no reflow en varios estudios¹⁹.

Dicha entidad es de vital importancia identificarse para su tratamiento oportuno, es por eso que, la caracterización en una población es importante para conocer los distintos factores predisponentes de estos pacientes.

ANTECEDENTES

El FNR se refiere a un estado de hipoperfusión de tejido miocárdico ante la presencia de apertura de una arteria coronaria, en donde, el mecanismo subyacente es la obstrucción microvascular. Este típicamente puede ocurrir durante la ICP en el contexto de infarto agudo de miocardio, o menos frecuente, durante ICP de una arteria no relacionada con infarto¹⁶.

Hay distintos factores de riesgo para el fenómeno de NR, y, son similares a otros factores de riesgo cardiovascular como hipertensión, tabaquismo, dislipidemia, diabetes y otros procesos inflamatorios. Hay medidas aceptadas asociadas con la disminución de la incidencia de NR posterior a ICP por IAMCEST. Por ejemplo, en pacientes con diabetes, el control óptimo de la glucemia antes de procedimiento puede reducir la ocurrencia de NR²⁰.

Este efecto es por mejoría de manera indirecta en la circulación microvascular, así como vía directa al impedir la hiperglucemia en la lesión por reperfusión demostrado en el estudio por Katsuomilwakura y cols. Donde se asoció la hiperglucemia con el fenómeno de NR, estudio realizado de 1999 a 2001, con 185 pacientes llevados a ICP con diagnóstico de IAM, con arterias que exhibían TIMI 0-1 con 24 horas después del inicio de angina, y subsecuentemente, se estudiaron con ecocardiografía miocárdica intracoronaria de contraste (MCE). El fenómeno de NR se encontró en MCE en un 33.6%, sus niveles de glucosa en admisión hospitalaria fueron muy alta a comparación de los pacientes que no exhibieron este fenómeno (209 +- 79 vs 159 +- 56 mg/dL, $p < 0.0001$). Se observó más fenómeno de NR en 75 pacientes con hiperglucemia (>160 mg/dL) vs aquellos sin hiperglucemia (52 vs 14%; $p < 0.0001$)²¹.

Otro ejemplo del conocer la característica de los pacientes es en aquellos que cursan con hiperlipidemia, ya que, la terapia intensa con estatinas previo a ICP es benéfico al reducir el fenómeno de NR. En un meta-análisis de 7 estudios que examinaron a 3,086 pacientes tratados con estatinas previos a ICP, hubo una completa prevención de NR en 4.2%, y atenuación de NR en un 5% de los pacientes tratados con estatinas, comparado con los controles que recibieron placebo, cuidado usual o dosis bajas de estatinas. Los efectos se observaron cuando las estatinas se iniciaron de 2 horas a 30 días previos al ICP²².

Dicha caracterización sirve para la predicción de pacientes con riesgo de NR antes de ICP, que puede ser benéfico desde el punto de vista de prevención. El percatarse del riesgo puede guiar al uso de ciertas técnicas para disminuir el grado de NR. Los pacientes con características específicas conocidas relacionadas con alto riesgo de NR, es en aquellos que presentan IAMCEST con presentación tardía al laboratorio de hemodinamia, hiperglucemia e hipocolesterolemia. Se realizó un estudio por, en donde el género masculino se asoció más a fenómeno NR (60% vs 48%, masculino vs femenino respectivamente por score MBG $p < 0.04$ ²³.

Evidencia reciente sugiere que el NR es más frecuentemente encontrado en asociación con el sexo femenino, hipertensión, leve a moderada insuficiencia renal y marcadores de inflamación elevados. En un estudio realizado por AlparslanKurtul y cols. Se observó que conforme aumenta la insuficiencia renal de leve a moderada, se encontró en este último grupo mayor presencia de sexo femenino a comparación del grupo con insuficiencia renal leve (18.9%) ($p < 0.001$), así como mayor frecuencia de pacientes con Hipertensión (IRC moderada 50.9% vs IRC leve 34%) ($p < 0.001$). La tasa del fenómeno de NR gradualmente aumentó desde el grupo con función renal normal hasta el grupo con insuficiencia renal moderada (3.1%, 14% y 38.5% respectivamente, $p < 0.001$). Se observó presencia importante del fenómeno de NR conforme aumenta la insuficiencia renal, encontrándose (38.5 vs 14.0%, $p < 0.001$). Se comparo con los pacientes que tenían flujo normal, donde los pacientes con fenómeno de NR eran más ancianos, tenían mayor tasa de género femenino, diabetes mellitus, Killip > a clase 2 a la presentación, enfermedad microvascular, oclusión total crónica y baja tasa de patencia temprana del vaso culpables (TIMI 2/3). Los valores de tasa de filtrado glomerular eran menores en el grupo de no reflow comparado con flujo normal (59 +/- 16 vs 77 +/- 17, $p < 0.001$). Adicionalmente la fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) era menor en el grupo de NR a comparación del grupo con reflujo normal²⁴.

En los seres humanos, tiempo puerta-balón corto se asocia con menos daño miocárdico, con baja incidencia de no reflow y mejores resultados²⁵.

Existen otras características clínicas asociadas a NR tales como edad, sexo masculino, hiperglucemia y la ausencia de angina preinfarto. Usualmente, los

primeros síntomas de NR son precordialgia de inicio insidioso (el cual es continuo y con aumento de intensidad), así como anormalidades electrocardiográficas del segmento ST o de la onda T, y arritmia. Hipotensión leve, así como choque cardiogénico e infarto agudo al miocardio pueden ocurrir. El desarrollo de NR aumenta el riesgo de un desenlace clínico pobre²⁶.

El concepto de que un umbral trombótico alto se asocia con un riesgo alto de bajo flujo o NR se confirmó por Kaya y cols., demostrando que la presencia de fibrilación auricular (FA) está asociada con aumento de 2 veces el riesgo de desarrollar NR en pacientes con IAMCEST. En este estudio se reporta que no hubo diferencias estadísticamente significativas en lo que se refiere a hipertensión arterial, diabetes mellitus, hiperlipidemia, tabaquismo, eventos coronarios previos, IRC, infarto cerebral y enfermedad arterial periférica entre los grupos de FA y no FA. La tasa de NR después de la intervención fue más común en el grupo de FA vs el grupo no FA (29.1 % vs 11.8%, $p < 0.001$). De igual manera, el grupo de FA tenía más tasa de choque cardiogénico (12.6% vs 3 %, $p < 0.001$) y mortalidad intrahospitalaria (13.2% vs 4.5%; $p < 0.001$). Se realizó un análisis de regresión multivariada, donde se encontró que la edad (OR: 1.01, tabaquismo (OR: 1.2), IRC (OR: 1.57), dislipidemia (OR: 1.07), DM (OR: 1.75), infarto cerebral (OR: 1.28), diámetro de stents (OR: 0.65), longitud de stents (OR: 1.08), Clase Killip mayor a 1 en admisión (OR: 1.78), infarto de localización anterior (OR: 1.31) y FA (OR: 1.81), se encontraron como predictores independientes para NR²⁷.

Polimorfismos de los genes codificadores de factor de crecimiento vasculo-endotelial A se asocian con alteración del tono microvascular²⁸.

Barman y cols., demostraron la asociación entre CHA₂DS₂-Vasc y alto riesgo de NR en pacientes con SICA sin elevación del ST llevados a ICP. Dividieron el estudio en dos grupos, con un total de 428 pacientes en aquellos con NR y aquellos sin NR. El score CHA₂DS₂VAsc fue mayor en el grupo de NR comparado con los que no presentaron NR (3.4 +- 1.1 vs 1.8 +- 0.8, $p < 0.001$), donde, en un análisis de regresión multivariado se logró identificar como un predictor independiente (OR: 6.5, 95%, IC 3.5-12.14, $p < 0.001$)²⁹.

De igual manera, se realizó un estudio donde se evidencio por Qin-Yao Zhang y cols que el fenómeno de NR se correlaciono con la escala CHA2DS2VAsc-HSF. La incidencia de NR fue de 17.6%. El score CHA2DS2VAsc-HSF ≥ 4 predijo fenómeno NR con una sensibilidad de 72.5% y especificidad de 66.5% (AUC 0.75)³⁰.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El fenómeno de no reflow es una entidad de la cual se tiene bastante información, sin embargo, el tratamiento no es 100% específico y requiere de un cierto nivel de experiencia para otorgar la terapéutica necesaria a evitar desenlaces fatales.

En los distintos análisis y ensayos, las variables más encontradas en cuanto a caracterización de dicha enfermedad son diabetes mellitus, hipertensión arterial, sexo masculino, dislipidemia, tiempo puerta balón, tabaquismo, etc., entre otras.

Es por eso que, al ser una entidad de difícil manejo, es necesario aplicar lo necesario para su prevención. El conocer las características de una patología en un cierto grupo de pacientes confiere una herramienta valiosa al momento de prevenir, y, de poder predecir que se presentara dicho fenómeno en la sala de hemodinamia, logrando así, obtener un avance para emplear las maniobras adecuadas.

Lo que nos lleva a cuestionarnos, ¿Cuáles son las características de la población que presenta fenómeno de no reflow en el Hospital Regional 1° de Octubre?

JUSTIFICACIÓN

La población en México cada vez es mayor, y los eventos cardiovasculares a su vez aumentan. Entre ellos el infarto agudo de miocardio, el cual, se acompaña de otros eventos con sus distintas complicaciones.

La principal razón de identificar a los pacientes con alto riesgo de presentar fenómeno de NR es indicar tratamiento preventivo para minimizar dicho evento.

OBJETIVO GENERAL

Describir las características de los pacientes que presentaron fenómeno de NR.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Asociar:

- Género con fenómeno de NR.
- Comorbilidades con fenómeno de NR.
- Tipo de lesión con fenómeno de NR.
- Vaso culpable con fenómeno de NR.
- Tiempo de isquemia prolongada se asocia con NR.

MATERIAL Y MÉTODOS

- **Diseño y tipo de estudio:**

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, transversal, analítico, no experimental.

- **Población de estudio:**

Expedientes de pacientes con SICA Hospital Regional 1° de Octubre ISSSTE.

- **Universo de trabajo:**

Expedientes de Pacientes con diagnóstico de infarto agudo de miocardio con elevación del ST que presentaron fenómeno de no reflow en Hospital Regional 1° de Octubre.

- **Tiempo de ejecución:**

5 años. (Enero 2017 a Abril 2022).

- **Criterios de inclusión:**

- a) Expedientes de pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST y que sean llevados a angioplastia.
- b) Mayores de 18 años.
- c) Sin distinción de género.

- **Criterios de exclusión:**
 - a) Expedientes de pacientes con SICA de tipo IAMSET.
 - b) Expedientes de pacientes con SICA tipo Angina inestable.
 - c) Expedientes de pacientes con desenlace letal durante cateterismo.
- **Criterios de eliminación:**
Expedientes incompletos.
- **Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra:**

A pesar de que en nuestro estudio se plantea un muestreo no probabilístico a conveniencia, se calcula una muestra a partir de la siguiente fórmula:

$$N(72) = Z^2(1.96)^2 * p(0.05) * q(0.95) / e^2(0.05)^2$$

- **Procesamiento y análisis estadístico:**

El análisis descriptivo estadístico se realizará empleando medidas de resumen (promedio, mediana) y de dispersión (desviación estándar y rangos) de acuerdo con la prueba de normalidad K de Smirnov para las variables cuantitativas. Para las variables cualitativas se utilizarán números absolutos y porcentajes. Para comparar variables, se usará el test de Fisher o Chi cuadrada, mientras que para variables continuas con la prueba de T de student o U de Mann Whitney. Se utilizará SPSS v24.

ASPECTOS ÉTICOS

La investigación estará regida bajo los principios y lineamientos éticos estipulados en la Norma Oficial Mexicana NOM-028-SSA2-1999 y la Ley General de Salud en materia de investigación en seres humanos según los artículos 96 y 100 del Título V y de la Norma Técnica número 313. Estas leyes confieren el grado de protección de la persona en lo relativo al respeto de sus derechos, su dignidad, bienestar y anonimato (Hernández y Armas, 2003). Los lineamientos a seguir serán los siguientes:

1. Se obtendrá el consentimiento informado de cada participante en la investigación y de su familiar responsable o tutor.
2. Se elaborará un expediente confidencial de los procesos de exploración y análisis clínico e instrumental de cada participante.

3. Se respetará la decisión de cualquier participante de abandonar la investigación, sin menoscabo de la atención que requiera.
4. Se establecerá el compromiso escrito por parte del investigador de mantener el secreto profesional y la condición privada de la información.
5. Los responsables de la investigación y el personal auxiliar que lleven a cabo la parte de intervención se comprometerán a cumplir los lineamientos éticos que plantea la APA para la intervención con personas.
6. Se someterá el protocolo de investigación al escrutinio del comité de ética del hospital donde se realicen los trabajos.

Así mismo al estar en contacto con pacientes hospitalizados, se debe de considerar el consentimiento del paciente para cualquier procedimiento médico y/o quirúrgico menor o mayor debe contar con el documento denominado “consentimiento informado”, el que debe ser asignado por el paciente y/o su responsable legal después de haber sido informados plenamente respecto de su enfermedad, sus posibles complicaciones, de los beneficios que obtendrá con el procedimiento propuesto, de los riesgos generales y típicos que existen al establecerlo, siendo avalado además por dos testigos identificados legalmente y por el médico responsable.

Esta acción es respaldada por el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud 1984, Artículo 21, en donde se señala: Para que el consentimiento informado se considere existente, el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal deberá recibir una explicación clara y completa, de tal forma que pueda comprenderla, por lo menos, sobre los siguientes aspectos:

- I. La justificación y los objetivos de la investigación;
- II. Los procedimientos que vayan a usarse y su propósito, incluyendo la identificación de los procedimientos que son experimentales;
- III. Las molestias o los riesgos esperados;
- IV. Los beneficios que puedan observarse;
- V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto;
- VI. La garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto;

VII. La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se creen prejuicios para continuar su cuidado y tratamiento;

VIII. La seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.

De acuerdo con este mismo Reglamento, Título segundo, Capítulo I, de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Artículo 13, En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

En el artículo 16, especifica que las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice; esta investigación es considerada sin riesgo: Son 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.

Así mismo, con base en los principios 20 y 22, de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (ARBOR 2008), solamente se incluirán a personas que participen de manera voluntaria e informada, haciéndoles saber los objetivos de la investigación y su derecho a reservarse de participar en cualquier momento de la misma sin temor a represalias.

Finalmente, conforme al principio 27 de la citada Declaración de Helsinki, se publicarán los datos obtenidos en la investigación, independientemente convengan o no, al autor de esta.

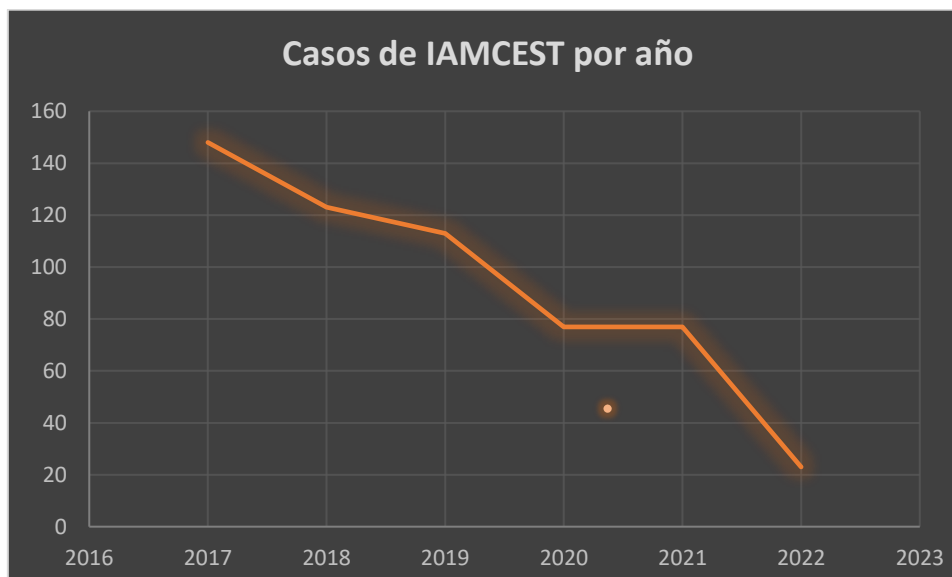
Principios de la bioética:

1. **Autonomía:** No se violenta ni se vulnera, y se cuenta en el expediente clínico con un consentimiento firmado antes del estudio, por lo cual se respeta dicho principio.
2. **No maleficencia:** Al ser un estudio retrospectivo no se genera daño al paciente, solo se revisarán expedientes clínicos. No se hará mal uso de los datos personales del paciente encontrados en el expediente clínico.
3. **Beneficencia:** Es el beneficio que obtendrán los futuros pacientes que presenten NR como son identificar las características que pudieran predisponer éste fenómeno y así minimizar sus complicaciones mediante una intervención oportuna tanto del punto de vista farmacológico como intervencionista.
4. **Justicia:** Todos los pacientes tendrán la misma oportunidad de participar o ser elegidos si cumplen con los criterios de inclusión. No se discriminarán por edad ni sexo.

RESULTADOS

En el periodo comprendido de enero del 2017 a abril del 2022, se presentaron 561 pacientes con IAMCEST, de los cuales, el 6.4% presentó fenómeno de NR, siendo esta población de donde se basa el presente estudio.

Gráfica 1. Casos de IAMCEST por año.



Este cuenta con un total de 36 pacientes, de los cuales 10 son mujeres (28%) y 26 son hombres (72%). La edad promedio es de 67 años, con una desviación estándar de ± 11.86 %, con el paciente más joven de 45 años y paciente más longevo de 86 años de edad.

Entre las comorbilidades 58% eran pacientes diabéticos, 56% hipertensos, 6% con nefropatía crónica, de los cuales 3% clasificados como KDIGO IV Y 3% como KDIGO V, 39% del total presentaban dislipidemias y 67% tenían antecedentes de tabaquismo. Del total, 3% presentaron Fibrilación Auricular, catalogándose con un CHA2DS2VAsc SCORE de 4 puntos.

Tabla 1. Comorbilidades y género

COMORBILIDADES	SEXO	
	HOMBRE N-=26	MUJER N=10
DIABETES MELLITUS	15 (58)	6 (60)
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	12 (21)	8 (80)
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	1 (4)	0 (0)
DISLIPIDEMIA	11 (42)	3 (30)
TABAQUISMO	22 (85)	2 (20)
FIBRILACIÓN AURICULAR	1 (4)	0 (0)

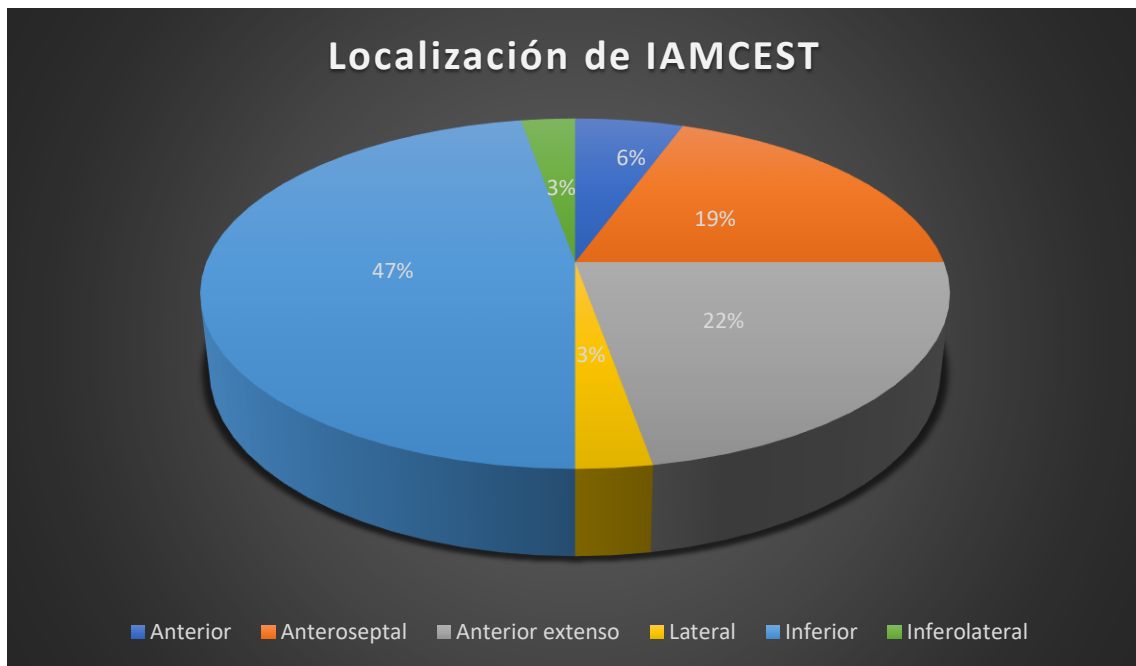
- Se reportan frecuencias y porcentajes ().

La presentación del SICA fue del tipo IAMCEST en el 100% de los casos, de los cuales el 58% fue trombolizado, el porcentaje restante estaba fuera de ventana trombolítica o se le realizó ICP.

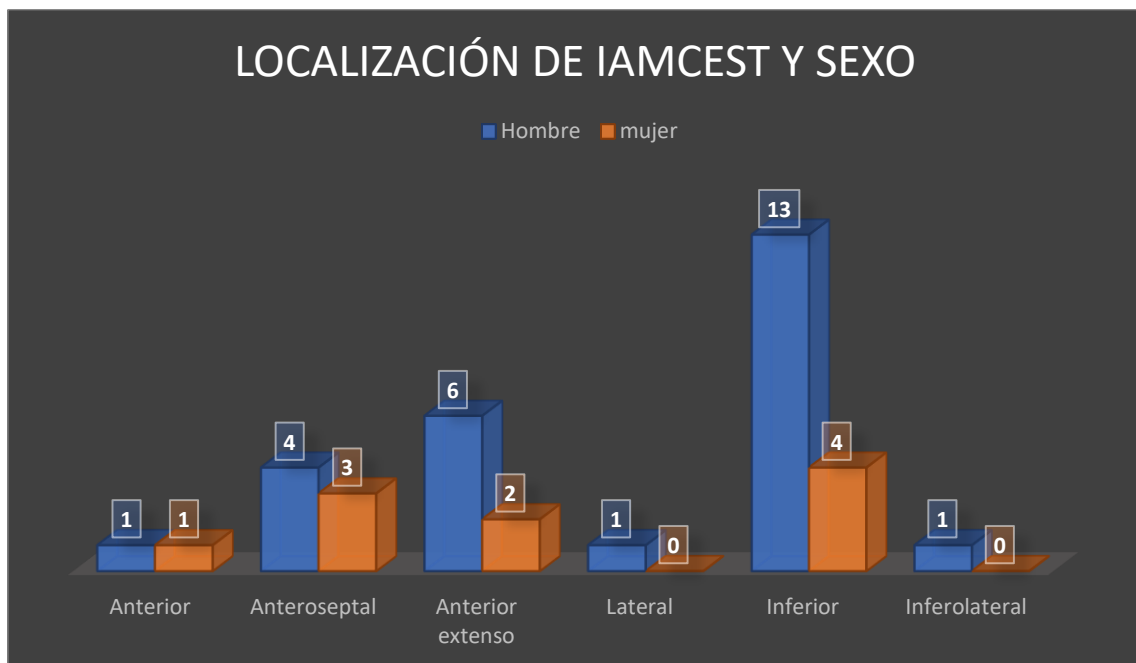
En la **gráfica 2** se observa la localización por trazo electrocardiográfico del infarto agudo del miocardio con elevación del ST. De acuerdo a esta localización, el IAMCEST de mayor frecuencia fue inferior en un 48 %, seguido del anterior extenso en un 22%, anteroseptal en un 19%, anterior en un 6%, inferolateral en un 3% y lateral en un 3%.

Se muestra en la **gráfica 3** la localización electrocardiográfica relacionado con el género, en donde, tanto en hombres como en mujeres el de mayor prevalencia fue el IAMCEST inferior, con un 50% presentado en hombres y 40% en mujeres.

Gráfica 2. Localización por electrocardiograma de IAMCEST global.

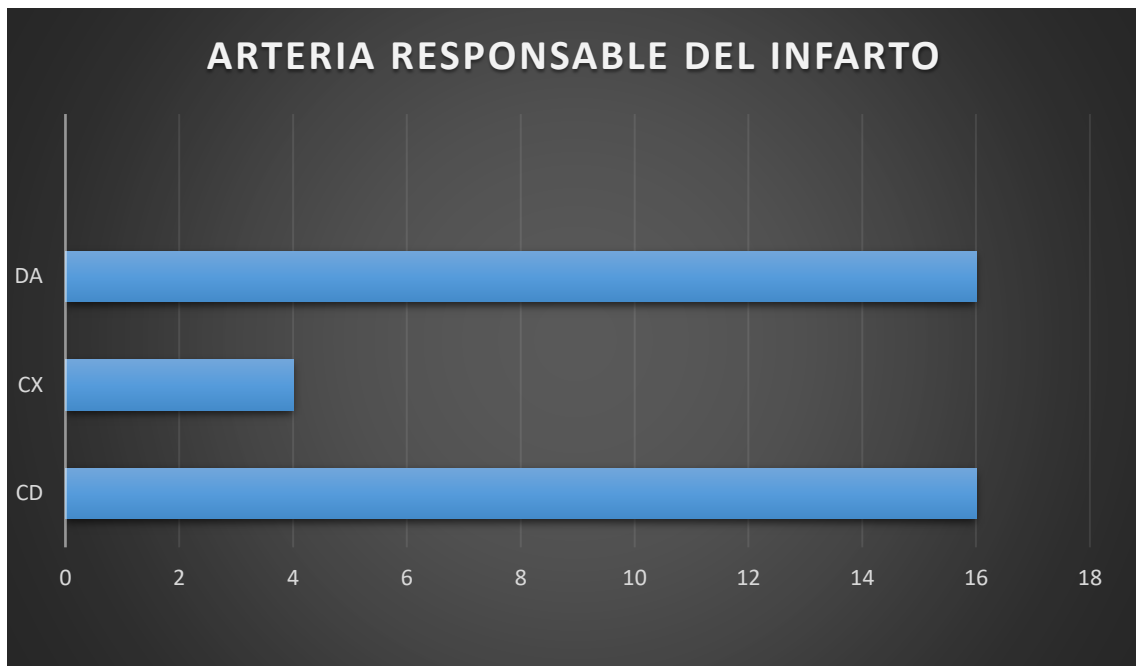


Gráfica 3. Localización del IAMCEST por género.



El comportamiento de la ARI fue el mismo tanto para arteria descendente anterior (44%) como para la arteria coronaria derecha (44%), siendo ambos de igual prevalencia como se observa en la **gráfica 4**.

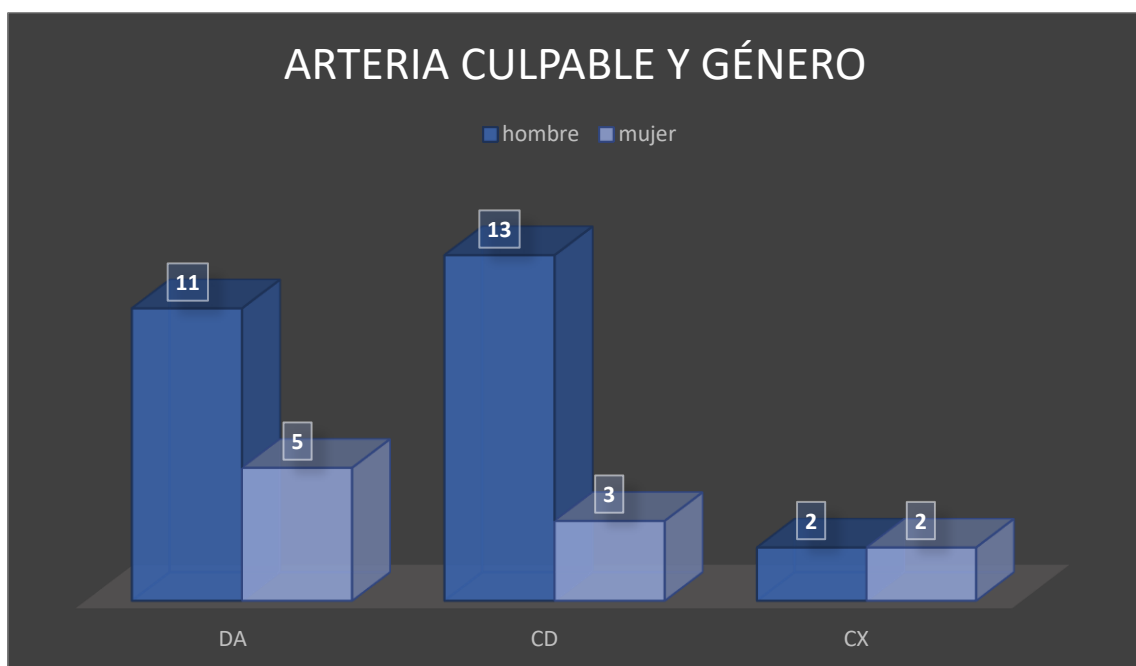
Gráfica 4. Comportamiento de arteria responsable del infarto global.



DA: descendente anterior, **CD:** Coronaria derecha, **CX:** Circunfleja.

El comportamiento de ARI y género se muestra en la **gráfica 5**. La descendente anterior fue de mayor prevalencia en mujeres (50%) y la coronaria derecha en hombres (50%).

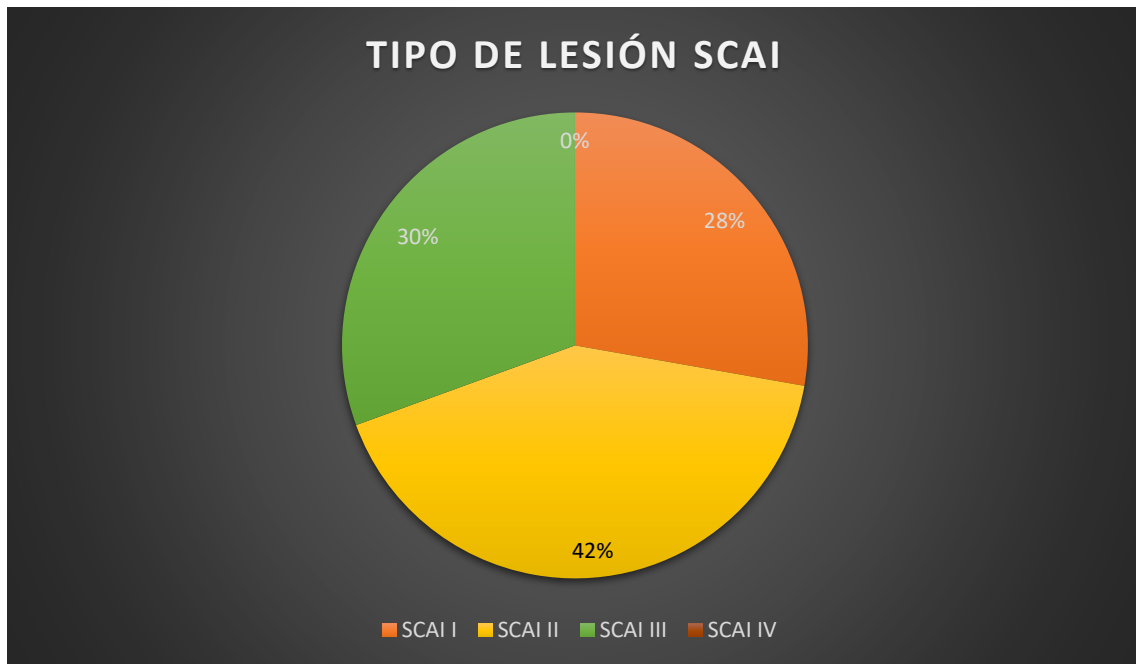
Gráfica 5. Arteria responsable del infarto y género.



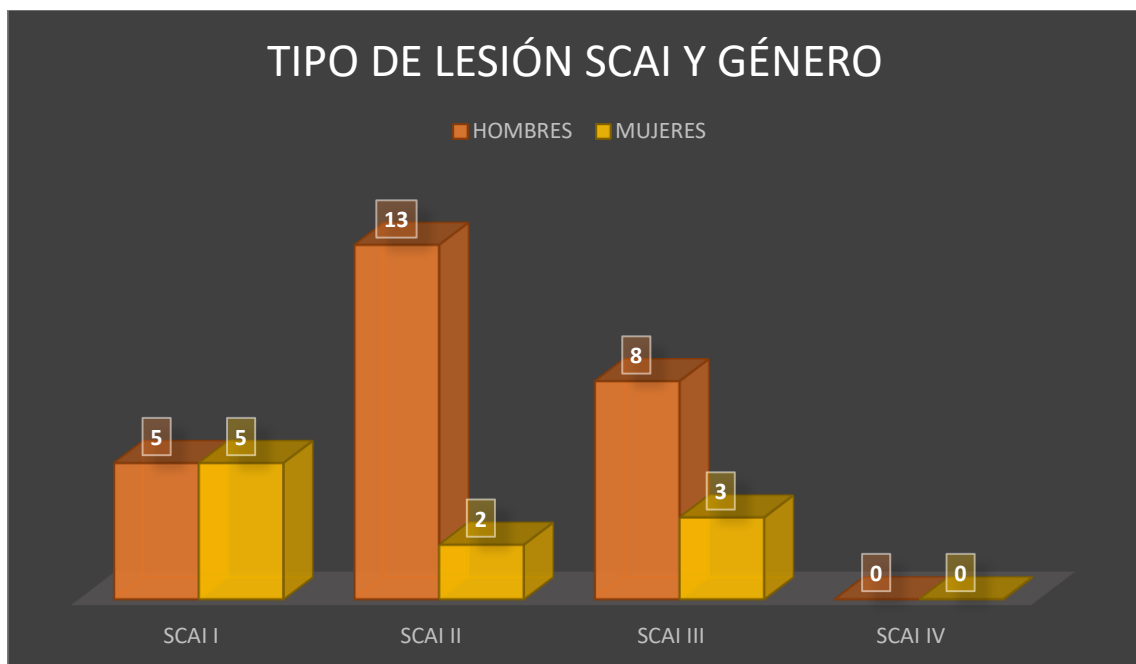
DA: descendente anterior, **CD:** Coronaria derecha, **CX:** Circunfleja.

En la **gráfica 6** se muestra el tipo de lesión durante el cateterismo diagnóstico, donde se visualizó que el tipo de lesión de mayor prevalencia de manera global fue la lesión tipo II de SCAI (42% de los casos), sin embargo, en mujeres la de mayor prevalencia fue la lesión tipo I de SCAI (50%) y en hombres la lesión tipo II de SCAI (50%), tal como se presenta en la **gráfica 7**.

Gráfica 6. Tipo de lesión por coronariografía diagnóstica global.

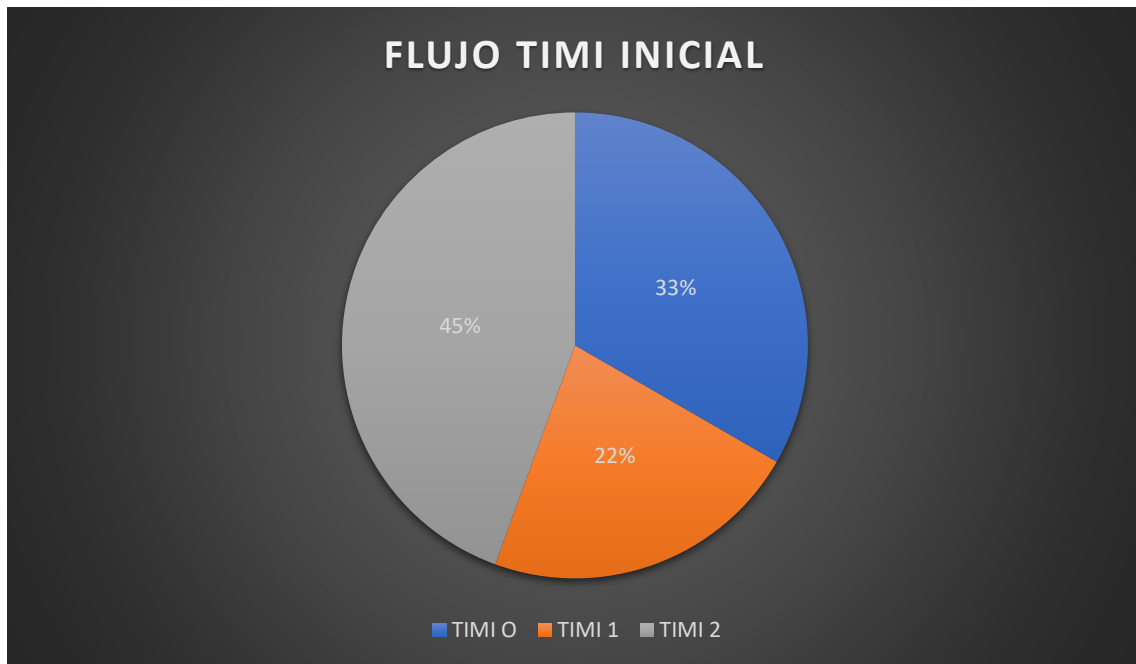


Gráfica 7. Tipo de lesión SCAI y género.

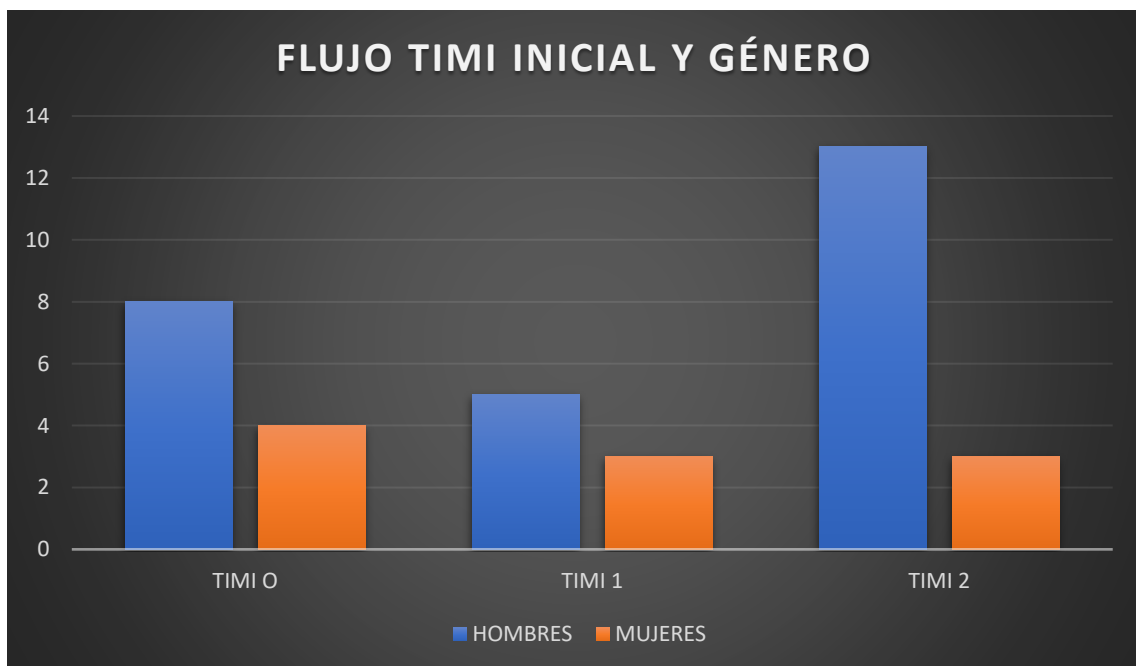


De acuerdo a la clasificación de TIMI, el flujo inicial en angiografía coronaria de mayor prevalencia fue TIMI 2 en un porcentaje del 45%, TIMI 0 en un 33%, TIMI 1 en un 22%, plasmado en la **gráfica 8**. De acuerdo al género, en mujeres se presentó mayor prevalencia flujo TIMI 0 (40%) y en hombres flujo TIMI 2 (50%), dicha información se encuentra representada en la **gráfica 9**.

Gráfica 8. Flujo TIMI inicial global.



Gráfica 9. Flujo TIMI inicial y género.



Posterior a presentar fenómeno NR, en el 100% de los casos se utilizó levosimendán intracoronario, revirtiendo dicho fenómeno en el 94.5% de los casos (**gráfica 10**).

Gráfica 10. Mejoría fenómeno NR posterior a uso de levosimendán.

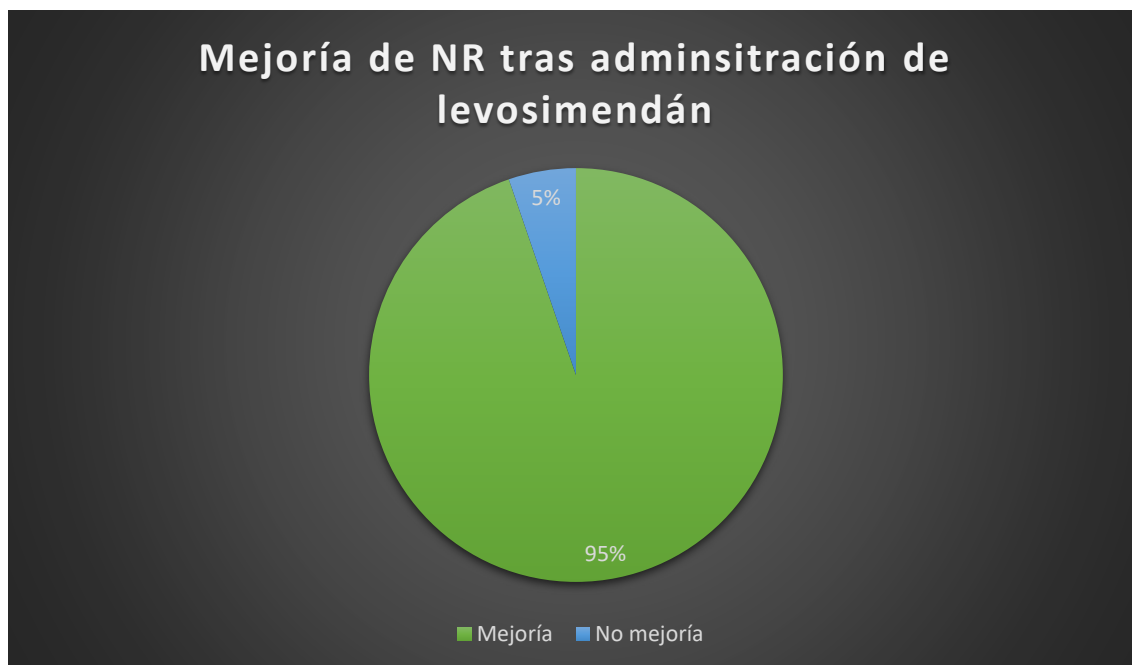


Tabla 2. Correlación de Spearman de comorbilidades y tipo de lesión de SCAI.

	SCAI I	SCAI II	SCAI III
Diabetes Mellitus	.543	.165	.144
Hipertensión Arterial	.165	.167	.167
Enfermedad Renal Crónica	.058	.076	.125
Tabaquismo	.171	.154	.168
Dislipidemia	.167	.164	.168

En cuanto a la correlación que existe entre el tipo de lesión y comorbilidades se observó que para la lesión tipo I de SCAI la de mayor asociación fue Diabetes Mellitus, para tipo II hipertensión arterial y para tipo III Dislipidemias, el resto de las asociaciones se muestran en la **tabla 2**.

DISCUSIÓN

La enfermedad arterial coronaria es una de las principales causas de muerte en México, siendo así, que una de las principales complicaciones que suceden al estar en el laboratorio de hemodinámica durante un procedimiento en agudo es el fenómeno de no reflow. En este estudio se tomó una población que presentó NR en el contexto de infarto agudo del miocardio con elevación del ST.

En estudios previos, tal como en el realizado por Cenko Edina y cols. encontraron que la mayor incidencia de fenómeno de no reflow fue en mayores de 75 años, en nuestro estudio la edad promedio de presentación fue de 67 años³¹.

La mayoría de los pacientes en nuestra población tenían diabetes tipo 2 (58%) o tenían tabaquismo positivo (85%), en estudios previos se encontró dicha proporción en un 23% en cuanto a diabetes y 33% en cuanto al tabaquismo³².

La lesión tipo C de la AHA/ACC se presentó en un 67% según Harrison y cols., reportándose en nuestro estudio la lesión SCAI II hasta en un 42%³².

El hallazgo en cuanto al flujo TIMI inicial en nuestro estudio fue similar en el de Harrison y cols., sin embargo, en dicho estudio reportan que los pacientes experimentaron bajos grado de TIMI (0-I) (72%), en tanto que en nuestros hallazgos se reporta con mayor frecuencia TIMI II (45%), seguido de TIMI 0 (33%). Estos hallazgos se correlacionan con alta carga de trombo, complejidad de la lesión alta y concurrencia con vasoespasma³².

El comportamiento de la arteria responsable del infarto fue diferente en comparación con otro estudio, tal como el de Harrison y cols. En donde ellos encontraron la estenosis en tronco coronario izquierdo y arteria descendente anterior en un 22%, a diferencia de nuestro cohorte que fue de 44% descendente anterior y 44% coronaria derecha. Nuestros hallazgos se igualan a los encontrados por Yang Li y cols. ya que reportan la arteria responsable del infarto en un 54% fue la DA³³.

La localización del infarto en estudios previos fue anterior en un 53.8% de los casos vs los hallazgos encontrados en nuestro estudio donde fue inferior en un 47%³³.

Cabe recalcar que, en el 100% de los pacientes se usó levosimendán intracoronario como medida ante el fenómeno de no reflow, mejorando este último en el 94.5% de los casos. Dicha terapéutica con estos resultados no se ha observado previamente ya que hay pocos estudios que abordan este tema, tal como el de Krychtiuk y cols, donde demostraron que el levosimendán atenúa la expresión de la proteína anti-fibrinolítica PAI-1 y el agente protrombótico factor tisular, atenuando la lesión por reperfusión³⁴.

CONCLUSIÓN

El fenómeno de no reflow, a pesar de los diversos materiales y avances en la tecnología en la cardiología intervencionista, se llega a presentar durante el procedimiento. Es una entidad tratable, en la que, por medio de la caracterización de la población en este estudio, se puede predecir y tratar de manera oportuna. Los resultados de este estudio son equiparables con los artículos previamente reportados dentro de la literatura médica, evidenciándose la frecuencia con que se relaciona el fenómeno NR con el tipo de lesión preponderante SCAI II, sin embargo, resalta la adecuada respuesta ante la sustancia activa levosimendán, con mejoría del fenómeno hasta en un 94.5% sin desenlaces fatales durante dicho procedimiento. Estos resultados son una base para la posterior realización de ensayos clínicos, para demostrar que dicho medicamento ofrece mejor perfil en cuanto a seguridad y MACEs a comparación de otros medicamentos, ya que, el estudio actual es descriptivo.

El actual fenómeno abordado tiene mucho mayor componente a nivel de fisiología microvascular como lo es la presencia de vasoespasmo y resistencia, a comparación de algún cambio estructural. Siendo así, que, al conocer la fisiología del mismo, nos permite su identificación para la reversión precoz y oportuna y así evitar desenlaces fatales.

BIBLIOGRAFÍA

1. GOODWILL, Adam G., et al. Regulation of coronary blood flow. *Comprehensive Physiology*, 2017, vol. 7, no 2, p. 321.
2. BALLINGER, Walter F.; VOLLENWEIDER, Heinz. Anaerobic metabolism of heart. *Circulation research*, 1962, vol. 11, no 4, p. 681-685.
3. RICHARDSON, RUSSELL S. Oxygen transport: air to muscle cell. *Medicine and science in sports and exercise*, 1998, vol. 30, no 1, p. 53-59.
4. DUNCKER, Dirk J.; BACHE, Robert J. Regulation of coronary vasomotor tone under normal conditions and during acute myocardial hypoperfusion. *Pharmacology&therapeutics*, 2000, vol. 86, no 1, p. 87-110.
5. Canty Jr JM, Duncker DJ. Coronary blood flow and myocardial ischemia In: Bonow RO, Mann DL, ZipesDP, Libby P, eds. *Braunwald'sHeartDisease*, 10th ed. Philadelphia: Elsevier, 2014.
6. CHILIAN, WILLIAM M., et al. Redistribution of coronary microvascular resistance produced by dipyridamole. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 1989, vol. 256, no 2, p. H383-H390.
7. HOFFMAN, J. I.; SPAAN, J. A. Pressure-flow relations in coronary circulation. *Physiologicalreviews*, 1990, vol. 70, no 2, p. 331-390.
8. KANATSUKA, Hiroshi, et al. Heterogeneous changes in epimyocardialmicrovascular size during graded coronary stenosis. Evidence of the microvascular site for autoregulation. *Circulation research*, 1990, vol. 66, no 2, p. 389-396.
9. LUDMER, Paul L., et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *New EnglandJournalof Medicine*, 1986, vol. 315, no 17, p. 1046-1051.
10. FEIGL, E. O. Coronary physiology. *Physiological reviews*, 1983, vol. 63, no 1, p. 1-205.
11. ZWEIER, Jay L.; FLAHERTY, John T.; WEISFELDT, Myron L. Direct measurement of free radical generation following reperfusion of

ischemic myocardium. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1987, vol. 84, no 5, p. 1404-1407.

12. LESNEFSKY, Edward J., et al. Mitochondrial dysfunction in cardiac disease: ischemia–reperfusion, aging, and heart failure. Journal of molecular and cellular cardiology, 2001, vol. 33, no 6, p. 1065-1089.

13. LEFER, Allan M., et al. Role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of reperfusion injury after myocardial ischemia. The FASEB Journal, 1991, vol. 5, no 7, p. 2029-2034.

14. FOKKEMA, Marieke L., et al. Incidence and clinical consequences of distal embolization on the coronary angiogram after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. Europeanheartjournal, 2009, vol. 30, no 8, p. 908-915.

15. TIMI STUDY GROUP*. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial: phase I findings. New England Journal of Medicine, 1985, vol. 312, no 14, p. 932-936.

16. CAIAZZO, Gianluca, et al. State of the art: no-reflow phenomenon. Cardiology Clinics, 2020, vol. 38, no 4, p. 563-573.

17. GURBEL, Paul A., et al. Platelet-mediated thrombosis: from bench to bedside. Circulation research, 2016, vol. 118, no 9, p. 1380-1391.

18. NAVARESE, Eliano Pio, et al. Clinical efficacy and safety of intracoronary vs. intravenous abciximab administration in STEMI patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. Platelets, 2012, vol. 23, no 4, p. 274-281.

19. SVILAAS, Tone, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. New England journal of medicine, 2008, vol. 358, no 6, p. 557-567.

20. MALMBERG, Klas, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. Journal of the American College of Cardiology, 1995, vol. 26, no 1, p. 57-65.

21. IWAKURA, Katsuomi, et al. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology, 2003, vol. 41, no 1, p. 1-7.

22. LI, Xiang-dong, et al. Effect of pre-procedural statin therapy on myocardial no-reflow following percutaneous coronary intervention: a meta analysis. *Chinese medical journal*, 2013, vol. 126, no 9, p. 1755-1760.
23. REZKALLA, Shereif H., et al. No-reflow phenomenon following percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: incidence, outcome, and effect of pharmacologic therapy. *Journal of interventional cardiology*, 2010, vol. 23, no 5, p. 429-436.
24. KURTUL, Alparslan, et al. Mild to moderate renal impairment is associated with no-reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Angiology*, 2015, vol. 66, no 7, p. 644-651.
25. MAGRO, Michael, et al. Myocardial 'no-reflow' prevention. *Current vascular pharmacology*, 2013, vol. 11, no 2, p. 263-277.
26. KAUL, Sanjiv; ITO, Hiroshi. Microvasculature in acute myocardial ischemia: part II: evolving concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Circulation*, 2004, vol. 109, no 3, p. 310-315.
27. KAYA, Adnan, et al. Atrial fibrillation: a novel risk factor for no-reflow following primary percutaneous coronary intervention. *Angiology*, 2020, vol. 71, no 2, p. 175-182.
28. YOSHINO, Satoshi, et al. Single nucleotide polymorphisms associated with abnormal coronary microvascular function. *Coronary artery disease*, 2014, vol. 25, no 4, p. 281.
29. BARMAN, Hasan Ali, et al. The CHADS-VASc score is a predictor of no-reflow in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Coronary artery disease*, 2020, vol. 31, no 1, p. 7-12.
30. ZHANG, Qin-Yao; MA, Shu-Mei; SUN, Jia-Ying. New CHA₂DS₂-VASc-HSF score predicts the no-reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2020, vol. 20, no 1, p. 1-9.
31. CENKO, Edina, et al. El fenómeno de no reflujo en los jóvenes y en los ancianos. *Revista internacional de cardiología*, 2016, vol. 222, pág. 1122-1128.

32. HARRISON, Robert W., et al. Incidencia y resultados del fenómeno de no reflujo durante la intervención coronaria percutánea en pacientes con infarto agudo de miocardio. La revista americana de cardiología , 2013, vol. 111, nº 2, pág. 178-184.
33. YANG, Li, et al. Prediction of no-reflow phenomenon in patients treated with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. Medicine, 2020, vol. 99, no 26.
34. KRYCHTIUK, Konstantin A., et al. Anti-thrombotic and pro-fibrinolytic effects of levosimendan in human endothelial cells in vitro. Vascular Pharmacology, 2017, vol. 90, p. 44-50.