



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

11205
30

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
"IGNACIO CHÁVEZ"



**FACTORES ASOCIADOS A
FENÓMENO DE NO REFLUJO EN PACIENTES CON
INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO**

AUTOR
JUAN JOSÉ LIZARDI MANZO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2003

A



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.



Universidad Nacional Autónoma de México



Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

P.A.
[Signature]

DR. FAUSE ATTIE
DIRECTOR DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
"IGNACIO CHÁVEZ"

[Signature]



DR. JOSÉ FERNANDO GUADAJARA BOO
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. MAURICIO LOPEZ MENESES
TUTOR DE TESIS

[Signature]

DR. JUAN JOSÉ LIZARDI MANZO
ALUMNO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

[Signature]
SPECIALIZACION
EN
ENFERMEDADES DE CORAZÓN
Y VASOS DE LA CIRCULACION
PULMONAR

B



Factores asociados a Fenómeno de no Reflujo en pacientes con Infarto agudo del Miocardio

Alumno: Juan José Lizardi Manzo
Residente en cardiología clínica
Instituto Nacional de Cardiología
"Ignacio Chávez"
México D.F.

Tutor: Mauricio López Meneses
Cardiólogo Clínico e Intervencionista
Médico Adjunto
Hospitalización Séptimo piso
Instituto Nacional de Cardiología
"Ignacio Chávez"
Profesor del programa de postgrado
Maestría en Ciencia Médicas
México D.F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DEDICACIÓN

A mis padres José y Guadalupe,
las joyas más preciadas en mi vida.

Una familia amorosa
con cuatro hermanos maravillosos:
erick, lupita, mónica y estephanie

* J.J. Lizardi

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONTENIDO

MARCO TEÓRICO	Pagina
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. PERSPECTIVA HISTÓRICA.....	2
3. FISIOPATOLOGÍA.....	2
Obstrucción Microvascular.....	2
Lesión por reperfusión.....	3
Acumulo y activación de neutrofilos.....	3
Estudios en relación a la depleción de neutrofilos.....	3
Activación del complemento.....	3
Selectinas e integrinas.....	3
Generación de radicales libres.....	4
4. DIAGNÓSTICO.....	4
Electrocardiograma.....	4
Angiografía.....	4
Flujo Doppler.....	4
Ecocardiografía de contraste.....	4
5. PRESENTACIÓN CLÍNICA.....	5
6. TRATAMIENTO.....	5
Verapamilo.....	5
Antagonistas del receptor IIb/IIIa.....	5
Papaverina.....	6
Adenosina.....	6
Trombolíticos.....	6
Balón de contrapulsación intraortico.....	6
Dispositivos de protección distal.....	6
MARCO HISTÓRICO.....	6
JUSTIFICACIÓN.....	7
HIPÓTESIS.....	7
OBJETIVOS.....	7
General.....	7
Específicos.....	8
MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
Diseño.....	8
Población del estudio.....	8
Criterios de inclusión.....	8
Criterios de exclusión.....	8
Procedimientos para el estudio.....	8
Definición de variables.....	9
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	9
Chi cuadrada.....	9
Prueba de la suma de rangos de Wilcoxon (U-Mann-Whitney).....	9
Prueba exacta de Fisher.....	9

E

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONTENIDO

RESULTADOS.....	10
DISCUSIÓN.....	13
CONCLUSIONES.....	14
BIBLIOGRAFÍA.....	15

F

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Instituto Nacional de
Cardiología "Ignacio Chávez"



FACTORES ASOCIADOS A FENÓMENO DE NO-REFLUJO EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO

Alumno: Juan José Lizardi Manzo
Tutor: Mauricio López Meneses

MARCO TEÓRICO

Introducción

Originalmente observado en modelos animales con infarto del miocardio, este fenómeno ha sido observado después de intervenciones coronarias percutáneas. El fenómeno de no reflujo se refiere a la ausencia de perfusión miocárdica después de una reapertura satisfactoria de la arteria relacionada con el infarto. Este fenómeno ha sido evaluado por varios métodos, incluyendo ecocardiografía de contraste, centelleografía y cineangiografía. Angiográficamente se define como una reducción aguda en el flujo coronario (TIMI grado 0-1) en ausencia de disección, trombo, espasmo o estenosis residual significativa en la lesión tratada. Los pacientes que experimentan fenómeno de no reflujo posterior a angioplastia transluminal percutánea tienen un riesgo incrementado de infarto del miocardio subsecuente y muerte, además de experimentar una morbilidad aumentada durante el procedimiento. Aunque el mecanismo subyacente de esta condición clínica no es bien conocida, recientemente se ha sugerido que el fenómeno de no reflujo es debido a disfunción de la microcirculación a nivel de las resistencias arteriolas, por lo tanto pueden existir tanto disfunción microvascular y vasoespasmo en el lecho

vascular debidos a agentes vasoconstrictores derivados de plaquetas y/o liberación sistémica o local de citokinas tales como endotelina que inducen vasoespasmo. Alternativamente, la resistencia anterograda al flujo arteriolar puede estar comprometida por obstrucción mecánica de émbolos (detritus celulares y otros componentes) desprendidos del vaso tratado. En el laboratorio de hemodinámica, el fenómeno de no reflujo usualmente se manifiesta con cambios en el electrocardiograma y dolor torácico. Sin embargo en algunos casos dependiendo de la función ventricular de base y la presencia de otra arteria coronaria enferma, este puede ser asintomático o inducir un espectro amplio de manifestaciones tales como disturbios de la conducción, hipotensión, infarto del miocardio, choque cardiogénico y muerte. Hay dos potenciales explicaciones de flujo TIMI 2 después de terapia de reperfusión en pacientes con infarto agudo del miocardio. El trombo residual, estenosis o disección coronaria pueden reducir el flujo coronario, distal al segmento. Con la angiografía coronaria se pueden identificar este tipo de problemas en las arterias epicárdicas

coronarias, las cuales pueden reducir el flujo. En la era actual donde son muy utilizados los stents, se cree que la estenosis luminal residual no es responsable del desarrollo de flujo TIMI 2 después de colocar un stent a la arteria relacionada con el infarto. La segunda razón para que se presente flujo lento involucra disfunción de la microcirculación distal. La obstrucción del flujo microvascular ocasiona una alteración en el vaciamiento de las arterias coronarias epicárdicas.

Perspectiva Histórica

El concepto de no reflujo se sugirió por primera vez en isquemia cerebral. Los cerebros de conejos que eran expuestos a un periodo de isquemia cerebral entre dos a dos y medio minutos tenían flujo sanguíneo normal cuando el estímulo provocador de la isquemia era limitado. Cuando los conejos se exponían a episodios de isquemia más prolongados, el flujo normal dentro del tejido cerebral no era recuperado. La isquemia prolongada ocasionaba cambios significativos en la microvasculatura lo cual interfería con el flujo normal a las células cerebrales. La existencia de este fenómeno se confirmó en múltiples modelos animales a los cuales se les provocaba isquemia cerebral. Este fenómeno se demostró en muchos otros órganos, incluyendo piel, músculo esquelético y riñón. Kloner et al se plantearon la pregunta de si este fenómeno pudiera ser observado en corazones isquémicos caninos y en su defecto que pudiera estar relacionado con lesión microvascular. Fue en este momento cuando modelos caninos fueron sometidos a oclusión proximal de una de las arterias coronarias epicárdicas durante un periodo de 40 a 90 minutos. Cuando la oclusión fue liberada después de 40 minutos, el flujo sanguíneo se recuperó y se evaluaron en ese momento marcadores de reperfusión tioflavina S y carbón negro. Sin embargo con tiempos de oclusión mayores a 90 minutos hubo una recuperación solo parcial del flujo sanguíneo al tejido miocárdico, a pesar de una liberación total de la oclusión. Se observaron defectos de perfusión prominentes en el subendocardio cuando se inyectó tioflavina S o carbón negro dentro de la vasculatura después de restaurar el flujo sanguíneo. Exámenes por microscopía electrónica de la microvasculatura cardíaca dentro de las

zonas con no reflujo demostraron lesión capilar significativa, evidenciando un endotelio edematizado y protrusiones intraluminales endoteliales, menos comúnmente plaquetas intraluminales y trombo de fibrina.

En un modelo similar, Willerson documentó flujo sanguíneo reducido en zonas de no reflujo y una resistencia vascular incrementada en el subendocardio.

Fisiopatología

La alteración en la microvasculatura puede ser causada de forma primaria por dos mecanismos: (1) obstrucción microvascular, debida a microembolismo de plaquetas, trombosis y acumulo de neutrofilos, y (2) lesión por reperfusión, debida a agregación de neutrofilos y liberación de radicales libres, o bien como disfunción endotelial y constricción microvascular.

Obstrucción microvascular: La trombosis coronaria aguda después de la ruptura de la placa involucra tanto a trombos rojos y blancos constituidos por fibrina y eritrocitos y trombo rico en plaquetas, respectivamente. La terapia fibrinolítica actual no se dirige al componente plaquetario del trombo. Por consiguiente los fragmentos conteniendo plaquetas pueden embolizar hacia la microvasculatura. Además, la fibrinólisis conduce a niveles incrementados de trombina libre, un potente agonista plaquetario. Los productos plaquetarios tales como tromboxano A₂, serotonina y adenosina pueden exacerbar el espasmo microcirculatorio, conduciendo a una congestión microvascular, trombosis y flujo coronario alterado. Estudios en animales han demostrado la microembolización plaquetaria al lecho microvascular. Estudios de necropsia han demostrado la presencia de trombos en la microvasculatura coronaria en pacientes que murieron por infarto del miocardio.

Lesión por reperfusión: En segundo lugar, la hipoperfusión miocárdica puede ser ocasionada por lesión por reperfusión, el proceso involucra acumulo de granulocitos a nivel capilar, formación de radicales libres y mediadores inflamatorios que pueden conducir a lesión irreversible de miocitos.

Acumulo y activación de neutrófilos: Casi inmediatamente después de que la arteria relacionada con el infarto es recanalizada, ocurre una activación y un acumulo de neutrófilos en el miocardio lesionado. Los neutrófilos son mucho más grandes que los eritrocitos. Después de la activación de los neutrófilos, la deformabilidad celular es atenuada. Estas propiedades hemorreológicas pueden contribuir al atrapamiento de leucocitos en los capilares, conduciendo a un congestionamiento capilar. Los leucocitos se adhieren al endotelio y a las plaquetas cuando el lecho isquémico es reperfundido. La distribución de los leucocitos en las capilares correlaciona bien con la distribución del fenómeno de no reflujo en estudios con animales.

Estudios en relación a la depleción de neutrófilos: Varios estudios han investigado los efectos de la depleción de neutrófilos sobre la función microvascular y el tamaño del infarto en modelos de isquemia y reperusión. En un modelo de infarto del miocardio en perro, la arteria circunfleja fue ocluida por 90 minutos, seguida por 6 horas de reperusión. La administración de antisuero de conejo contra neutrófilos del perro se asocio con una reducción significativa en el tamaño del infarto. Estos datos indican que los neutrófilos son los mediadores primarios de la isquemia y reperusión en la lesión microvascular.

Activación del complemento: Niveles altos de productos de activación del complemento han sido reportados en pacientes con infarto agudo del miocardio. El miocardio isquémico genera un proteasa tisular que activa al tercer componente del complemento. En adición a la activación del sistema del complemento, lo cual ocasiona infiltración de neutrófilos en el miocardio isquémico, factores quimiotácticos adicionales han sido identificados, incluyendo leucotrieno B4 y otros derivados del ácido araquidónico. El complemento puede jugar un rol importante en la necrosis de miocitos después de un evento isquémico interrumpiendo la integridad de las membranas celulares.

Selectinas e Integrinas: Investigaciones recientes se han enfocado en la importancia de los neutrófilos adheridos a moléculas de adhesión en el miocardio isquémico. La

adhesión de los leucocitos al miocardio isquémico y reperfundido se cree es un prerrequisito para la lesión por reperusión mediada por neutrófilos. La interacción inicial entre neutrófilos y células endoteliales se caracteriza por el alineamiento/acercamiento de neutrófilos a lo largo del endotelio. Esta interacción es mediada por la familia de las selectinas, las cuales incluyen la P-selectina, E-selectina, y L-selectina. La P-selectina se almacena en plaquetas y en los cuerpos de Weibel-Palade en las células endoteliales. La isquemia miocárdica y la lesión por reperusión ocasiona una rápida translocación de P-selectina en la superficie de las células endoteliales en la microvasculatura miocárdica. La E-selectina se expresa en células endoteliales, estimulada por citokinas inflamatorias.

Una firme adhesión de los neutrófilos activados a el endotelio es mediado de forma importante por la familia de las beta 2 integrinas y su ligando principal, la molécula de adhesión intercelular endotelial 1 (ICAM-1). La figura 1 muestra acumulo de macrófagos, neutrófilos, eritrocitos y miocitos a nivel microvascular (estancamiento microvascular).

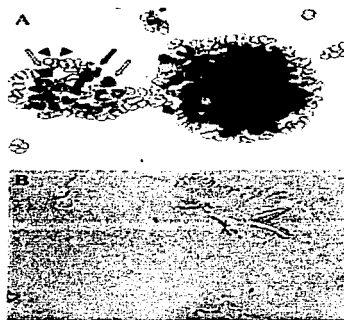


Figura 1. Por medio de microscopia de luz de alto poder se aprecian macrófagos y agregación de eritrocitos, las flechas claras señalan miocitos, las flechas a color negro señalan neutrófilos y las flechas delta eritrocitos. Pacientes con fenómeno de no reflujo.

Generación de radicales libres: En adición a la llegada de neutrofilos dentro de los capilares, este excesivo influjo de células inflamatorias contribuye a la producción de radicales libres de oxígeno. Los granulocitos pueden producir grandes cantidades de radicales libres de oxígeno, tales como el radical hidroxilo y el anión superóxido, un agente oxidante potente que puede conducir a disfunción tisular y de membranas preoxidando cadenas lipídicas. Estudios en animales han demostrado una reducción en el tamaño del infarto con mayor miocardio salvado usando superóxido dismutasa y catalasa, las cuales son barredoras de radicales hidroxilo y aniones superóxido. Estos agentes han demostrado también reducir la cantidad de miocardio aturdido.

Es modificable el fenómeno de no reflujo?

El manejo de la hipoperfusión miocárdica en pacientes con infarto agudo del miocardio debe dirigirse a los mecanismos fisiopatológicos implicados.

El uso de bloqueadores del receptor de glicoproteína IIb/IIIa puede mejorar la función microvascular al reducir el microembolismo plaquetario y la formación de trombos. En adición para mantener la permeabilidad de la arteria epicárdica, estos agentes pueden mejorar la congestión microvascular debida a microembolismo plaquetario y trombosis. La adición de Abciximab ha mostrado mejorar el flujo TIMI 3 a las 24 horas después de angioplastia coronaria primaria en el estudio ADMIRAL.

La terapia dirigida contra el vasoespasmo en la obstrucción microvascular parece ser promisorio. La administración de verapamil intracoronario en la arteria relacionada con el infarto se ha visto que mejora la perfusión miocárdica medida por angiografía coronaria y ecocardiografía de contraste.

Para atenuar la lesión por reperfusión y atenuar la activación y acumulo de neutrofilos. El IECA cilazapril ha mostrado en modelos animales disminuir la adhesión de leucocitos postisquemia y su activación. Por otro lado los pacientes tratados con simvastatina o lovastatina tienen expresión reducida del monocito CD11b y una adhesión reducida de monocitos al endotelio.

A pesar de la terapia óptima con agentes trombolíticos, angioplastia primaria y stent, un número considerable de pacientes tienen flujo coronario epicárdico alterado. Una

proporción más de pacientes tienen perfusión microvascular alterada, indicando un pronóstico malo con una alta tasa de eventos cardíacos adversos. La terapia actual no es suficiente ni satisfactoria para mejorar la fisiopatología de la disfunción microvascular debida a obstrucción microvascular y lesión por reperfusión.

Diagnóstico

El modelo que provee un diagnóstico definitivo en cuanto al fenómeno de no reflujo en humanos es la intervención coronaria en infarto agudo del miocardio. Después de la eliminación de la obstrucción coronaria, el flujo sanguíneo se puede hacer lento o estar ausente en algunos pacientes. Para establecer varios patrones en cuanto al flujo coronario, se establecieron los grados flujo TIMI. Grado 0 se refiere a no flujo, en el grado 1 el material de contraste fluye un poco más allá de la obstrucción sin llenar la arteria coronaria epicárdica totalmente, el grado 2 hace referencia a una opacificación total de la arteria más allá de la obstrucción pero un llenado de forma lenta y el grado 3 es un flujo coronario normal.

Una guía de flujo doppler puede demostrar la desaceleración rápida del flujo diastólico, la cual es característica en pacientes con fenómeno de no reflujo. Esta técnica también confirma que el fenómeno de no reflujo en humanos puede ocurrir inmediatamente después de reperfusión.

La angiografía coronaria digital y varios flujogramas han sido descritos para el fenómeno de no reflujo.

El diagnóstico también puede ser sospechado con electrocardiogramas seriados obtenidos después del tratamiento para el infarto agudo del miocardio. Cuando la trombolisis es satisfactoria o la intervención coronaria es satisfactoria, la elevación del segmento ST retorna de forma gradual a la línea de base. Si existe una perfusión microvascular alterada a pesar de una trombolisis satisfactoria o de una intervención óptima, la elevación del segmento ST persiste.

Imágenes por medicina nuclear, resonancia magnética contrastada y estudio PET pueden ser incluidos como herramientas para el diagnóstico de fenómeno de no reflujo. La ecocardiografía de contraste, sin embargo, es particularmente útil en identificar

zonas de no reflujo. El no flujo en el área de riesgo posterior a la apertura de la arteria coronaria epicárdica o una persistencia paradójica de las burbujas en el miocardio usualmente traduce fenómeno de no reflujo. Con esta técnica, el fenómeno de no reflujo ha sido notado en hasta 29% de los pacientes con infarto agudo del miocardio. La prueba también proporciona valor pronostico. En un estudio de 45 pacientes consecutivos con infarto agudo del miocardio, un defecto de contraste persistente en la zona del infarto, identifico pacientes con mayor disfunción sistólica en el seguimiento.

Una técnica más eficaz para identificar fenómeno de no reflujo coronario con base a la angiografía fue desarrollada por el grupo TIMI. El número de cuadros angiográficos requeridos para opacificar el segmento distal en la arteria coronaria fue referido como cuenta de recuadros corregido de TIMI. Gibson et al, estudiaron 1248 pacientes consecutivos con diagnóstico de infarto agudo del miocardio los cuales habían sido enrolados en los estudios TIMI. La cuenta de recuadros TIMI corregido fue un predictor independiente para mortalidad hospitalaria.

Presentación Clínica

La presentación clínica del fenómeno de no reflujo varía enormemente, dependiendo el escenario clínico. En el laboratorio de hemodinámica, la presentación clínica del fenómeno de reflujo durante la intervención de corto plazo en pacientes con infarto agudo del miocardio se manifiesta de forma dramática y súbita.

El deterioro hemodinámico súbito puede estar relacionado con microembolismo. En la unidad de cuidados coronarios la presentación es menos dramática. Después de terapia trombolítica, el paciente puede experimentar dolor torácico y elevación del segmento ST. Pueden aparecer nuevas ondas Q y algunos de estos pacientes son diagnosticados como tener una extensión del infarto.

El fenómeno de no reflujo puede estar relacionado también con arritmias ventriculares, insuficiencia cardíaca congestiva y ruptura cardíaca.

Tratamiento

A pesar de los grandes esfuerzos que se han hecho para el tratamiento de este fenómeno, mucha de la experiencia existente se enfoca en el manejo en el escenario de una intervención coronaria percutánea.

El tratamiento del no reflujo puede no necesariamente reducir el tamaño del infarto del miocardio debido a que la lesión microvascular esta más bien confinada a zonas con miocardio necrótico.

Medidas generales incluyen balón de contrapulsación intraortico. Debido a que el acumulo de plaquetas y fibrina contribuyen de forma importante a la patogénesis, los inhibidores del receptor de glucoproteína IIb/IIIa pueden ser benéficos en la prevención del fenómeno de no reflujo durante la intervención coronaria percutánea. Pocos estudios han comprobado su efecto benéfico sobre la microcirculación. Otra estrategia de prevención para el fenómeno de no reflujo esta enfocada a los leucocitos polimorfonucleares. Al inicio los leucocitos son atrapados en los capilares, adhiriéndose al endotelio, resultando en un congestionamiento capilar y liberación de varios radicales libres de oxígeno. Los anticuerpos monoclonales anti-leucocitos e inhibidores del receptor del complemento pudieran tener un rol terapéutico potencial.

Una vez que el fenómeno de no reflujo se ha establecido se dispone de otras opciones de tratamiento.

Verapamilo: El Verapamilo intracoronario ha sido evaluado y se ha reportado como un medicamento capaz de revertir el no reflujo; cuando es comparado con nitroglicerina intracoronaria, el Verapamilo es claramente superior, mientras que la nitroglicerina fue esencialmente incapaz de mejorar el flujo sanguíneo. El mecanismo de acción del verapamilo se debe a un efecto directo sobre las células musculares lisas lo cual provoca relajación y consecuentemente mejora el espasmo.. En modelos caninos, el Verapamilo ha demostrado limitar la zona del infarto. El Verapamilo es administrado en bolos intracoronarios de 100 mcg cada uno.

Antagonistas del receptor IIb/IIIa: Han demostrado mejorar los resultados del procedimiento y disminuir la tasa de eventos clínicos adversos en aquellos pacientes

sometidos a intervención percutánea. Sin embargo los datos son contradictorios algunos estudios han demostrado mejoría significativa en cuanto a los eventos adversos mientras otros no. Al momento actual el uso de libilla cuando se ha establecido el fenómeno de no reflujo es controvertido.

Papaverina: Es un derivado opiáceo y es un potente vasodilatador de microvasos. La papaverina podría romper la isquemia y de esta forma ayudar a resolver el fenómeno de no reflujo. En por lo menos un reporte la papaverina fue administrada a dosis de 10 mg de forma intracoronaria en el escenario de la intervención percutánea para pacientes con infarto del miocardio complicado con fenómeno de no reflujo.

Adenosina: Es considerada como un vasodilatador independiente del endotelio. Esta es secretada localmente, uniéndose a receptores purinérgicos causando relajación por activación de la adenilato ciclasa, ha mostrado disminuir también la función de neutrofilos y reducir la lesión endotelial mediada por neutrofilos in vitro. La adenosina disminuye también la generación de radicales libres por neutrofilos activados.

Ha demostrado disminuir la incidencia del fenómeno de no reflujo hasta 4 veces. La adenosina es administrada en forma de bolos intracoronarios antes de inflar el balón distal al punto de oclusión.

Trombolíticos: El hecho de que el fenómeno de no reflujo puede ser visto en aquellos pacientes tratados con agentes trombolíticos sugiere que estos agentes no son el tratamiento ideal para este fenómeno.

Balón de contrapulsación intraortico: No ha sido evaluado como tratamiento para revertir el fenómeno de no reflujo *per se*. Evidentemente si el paciente presenta inestabilidad hemodinámica en el escenario de una intervención coronaria complicada con fenómeno de no reflujo, su uso esta totalmente indicado para corregir el escenario clínico, al momento que puede incrementar el flujo coronario distal.

Dispositivos de protección distal: Al disminuir la embolización de detritus, el fenómeno de no reflujo podría ser evitado.

Un ejemplo de tales dispositivos es el sistema de guía guardián para protección distal durante intervención percutánea. Estos dispositivos fueron evaluados en el estudio SAFE, el uso de este sistema resultó en una disminución del 75 por ciento en los eventos clínicos adversos cuando se comparó con un procedimiento tradicional.

MARCO HISTÓRICO

Es bien conocido que el restaurar de forma temprana el flujo anterogrado coronario limita la progresión de necrosis miocárdica; al permeabilizar de forma temprana el flujo coronario se espera una mejor recuperación funcional postisquemica del miocardio disfuncionante, en enfermos con infarto agudo del miocardio. Actualmente se sabe que la reapertura satisfactoria de una arteria coronaria epicárdica ocluida no conduce necesariamente a una recuperación funcional del ventrículo izquierdo; de hecho el fenómeno de no reflujo ocurre en algunos casos. La incidencia reportada después de intervención percutánea oscila entre un 0.6 a 42% dependiendo de la definición usada y del escenario clínico. Entre 2318 pacientes bajo intervención percutánea contemporánea, el flujo TIMI menor o igual a 2 estuvo presente en 5.8%. El fenómeno de no reflujo es más frecuente después de revascularización mecánica de lesiones que contienen trombo. De entre los dispositivos mecánicos, el fenómeno de no reflujo es más mucho mayor después de aterectomía con rotablator (1.2-9.0%). La respuesta frecuente a la administración intracoronaria de calcio antagonistas sugiere fuertemente espasmo microvascular de fondo como se explico previamente.

Un estudio realizado entre Julio de 1992 y Enero de 1999, publicado en el Journal of the American College of Cardiology analizó los factores predictores para el desarrollo de fenómeno de no reflujo en pacientes con infarto agudo del miocardio anterior, utilizando ecocardiografía de contraste. Se utilizó análisis de regresión logística para identificar predictores independientes del fenómeno de no reflujo. 79 de 199 pacientes mostraron fenómeno de no reflujo. Por análisis multivariado se demostró que la angina preinfarto dentro de las 48 horas previas, la clase de Killip Kimball, flujo TIMI al

momento de iniciar la coronariografía, el número de ondas Q anormales y el grado de alteración en el movimiento de las paredes miocárdicas por medio de ecocardiograma estuvieron relacionados con fenómeno de no reflujo. El análisis de regresión logística multivariado reveló que todos estos factores, excepto la clase de Killip Kimball son factores predictores independientes para el fenómeno de no reflujo. Sus conclusiones fueron las siguientes: El desarrollo de fenómeno de no reflujo esta relacionado con la severidad de la lesión miocárdica (número de ondas Q), el tamaño del área en riesgo y el estado de oclusión de la arteria relacionada con el infarto. En adición, el preacondicionamiento isquémico (angina preinfarto) es un factor que atenúa el fenómeno de no reflujo. *J Am Coll Cardiol 2001;38:472-7.*

Recientemente se publicó otro estudio realizado entre Febrero de 1999 y Agosto del 2001, de 146 pacientes consecutivos con un primer infarto agudo del miocardio sometidos a intervención percutánea tratando de dilucidar la probable asociación entre hiperglucemia y fenómeno de no reflujo. Ellos estudiaron un total de 146 pacientes por medio de ecocardiografía de contraste. El fenómeno de no reflujo se presentó en 49 de los 146 pacientes; su nivel de glucosa al momento del ingreso hospitalario fue significativamente mayor comparado con la de pacientes que no presentaron fenómeno de no reflujo (209 +/- 79 vs. 159 +/- 56 mg/dl; $p < 0.0001$). El fenómeno de no reflujo fue observado con mayor frecuencia en los 75 pacientes con hiperglucemia (≥ 60 mg/dl) que en aquellos sin hiperglucemia (52.0% vs. 14.1% $p < 0.0001$). El nivel de glucosa sanguínea fue un factor pronóstico independiente para el fenómeno de no reflujo, junto con la edad, ausencia de angina preinfarto, oclusión completa de la lesión culpable e infarto del miocardio de la pared anterior. Sus conclusiones fueron las siguientes: La hiperglucemia podría estar asociada con una función microvascular alterada después de un infarto agudo del miocardio, ocasionando una mayor zona de miocardio infartada, con pobre recuperación funcional. *J Am Coll Cardiol 2003;41:1-7.*

JUSTIFICACIÓN

La terapia de reperfusión coronaria ha mejorado el pronóstico de pacientes con infarto agudo del miocardio. Sin embargo la recanalización satisfactoria, demostrada por angiografía, no garantiza necesariamente una adecuada perfusión miocárdica en todos los pacientes. Por medio de ecocardiografía de contraste se ha determinado que hasta 30% de los pacientes con infarto agudo del miocardio de la pared anterior, presentan fenómeno de no reflujo. Este tipo de pacientes tienen una pobre recuperación funcional y manifiestan de forma más frecuente complicaciones postinfarto comparados con aquellos con un buen reflujo. Varios factores clínicos tales como edad del paciente, presencia de insuficiencia cardíaca, el tiempo en que se inicia tratamiento después de iniciados los síntomas de infarto, circulación colateral, angina preinfarto, están implicados en el pronóstico de los pacientes con infarto del miocardio. Aunque estos factores pueden afectar también la adecuada función de la microcirculación, su relación con el fenómeno de no reflujo de algunos de ellos no se conoce. Dado que el fenómeno de no reflujo después de angioplastia transluminal percutánea predice una pobre recuperación funcional del ventrículo izquierdo y un riesgo mucho mayor de mortalidad cardíaca durante la fase temprana de la enfermedad. Es por eso importante tratar de identificar algunos otros factores diferentes a los que ya se conocen, que nos permitan predecir de forma más completa el riesgo de un paciente para desarrollar fenómeno de no reflujo.

HIPÓTESIS

Ho : No existen factores asociados al fenómeno de no reflujo.

H1 : Si existen factores asociados con el fenómeno de no reflujo.

OBJETIVOS

General.

1. Investigar los factores asociados al fenómeno de no reflujo en pacientes con infarto agudo del miocardio

sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea.

Específicos.

1. Evaluar si existe asociación entre el tabaquismo, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica y dislipoproteinemia con el fenómeno de no reflujo.
2. Evaluar si existe relación entre los niveles séricos de glucosa, creatin kinasa y creatin kinasa fracción MB al ingreso hospitalario con el fenómeno de no reflujo.
3. Investigar si existe asociación entre la clase Killip Kimball, tipo de infarto y angina preinfarto con el fenómeno de no reflujo.
4. Investigar si existe asociación entre la presencia de trombo y el tipo de dispositivo utilizado durante la angioplastia coronaria con el fenómeno de no reflujo.
5. Investigar si existe relación en cuanto al uso de bloqueadores del receptor lib/IIIa y el fenómeno de no reflujo

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: Estudio observacional, retrospectivo, de casos control.

Población del estudio:

Casos: Pacientes que se hayan presentado en el servicio de urgencias del instituto nacional de cardiología entre enero del 2002 y enero del 2003, con diagnóstico de infarto agudo del miocardio a los cuales se les haya hecho angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria o de rescate y que durante el procedimiento hayan presentado fenómeno de no reflujo.

Controles: mismas características pero sin la presencia de fenómeno de no reflujo.

Criterios de inclusión:

Φ Los pacientes tenían que satisfacer los siguientes criterios:

1. Pacientes con edad igual o mayor a 18 años.
2. Diagnóstico de infarto del miocardio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3. Pacientes tratados con angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria o de rescate.

4. Con exámenes de laboratorio al ingreso.

5. Que en el reporte de hemodinámica se haya consignado la presencia de fenómeno de no reflujo.

6. Pacientes con flujo TIMI 0-1 al finalizar el procedimiento habiendo descartado, disección, espasmo o estenosis residual importante.

Criterios de Exclusión:

Φ Los pacientes fueron excluidos si el siguiente punto estaba presente:

1. Pacientes con datos incompletos en el expediente.

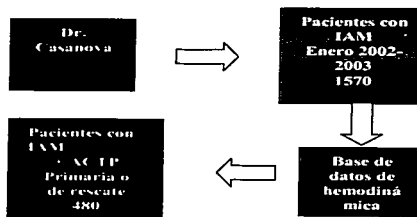
Φ Procedimiento para el estudio:

Fase I: Se identificaron pacientes con infarto del miocardio en la base de datos del Dr. Casanova. Entre enero del 2002 a enero del 2003 se admitieron en el servicio de urgencias a 1570 pacientes.

Fase II: De estos 1570 pacientes se cotejó e identificó a los pacientes a los cuales se les había realizado angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria o de rescate en la base de datos del servicio de hemodinámica, con un total de 480 pacientes.

Fase III: Esta última fase consistió en revisar los 480 expedientes para identificar a los pacientes con fenómeno de no reflujo, dando un total de 11 pacientes. El grupo control se seleccionó por medio de aleatorización simple con el número de registro hospitalario.

A continuación se consigna de manera ilustrada la secuencia de actividades.



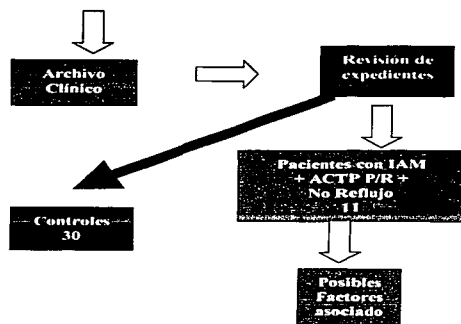


Figura 1. Cronograma de actividades.

Definición de variables:

Φ Fenómeno de no reflujo. Angiográficamente como la disminución del flujo coronario TIMI grado 0-1.

Φ Infarto del miocardio. Dolor prolongado >30 minutos, elevación del segmento ST mayor o igual a 2mm en dos derivaciones continuas y elevación enzimática 3 veces el límite superior normal.

Φ ACTP primaria. Intervención coronaria sin reperusión previa con trombolítico.

Φ ACTP de rescate. Intervención coronaria después de trombolisis fallida.

Φ Hiperglucemia. Glucosa sérica mayor a 126 mg/dl en ayuno.

Φ Flujo TIMI. 0= sin perfusión, 1= penetración con perfusión mínima, 2= perfusión parcial, 3= perfusión completa.

Φ Hipertensión arterial sistémica. Presión arterial sistólica y diastólica por arriba de 120/80 en dos determinaciones distintas.

Φ Hipercolesterolemia. Colesterol sérico igual o mayor a 240 mg/dl.

Φ Fracción de expulsión. Volumen telediastólico menos volumen telesistólico entre volumen telediastólico por 100. Método de Simpson.

Φ Killip Kimball. I.- Infarto no complicado, II.- Insuficiencia cardiaca moderada (R3 estertores en bases pulmonares, III.- Insuficiencia cardiaca grave (edema pulmonar), IV.- Choque cardiogénico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

1. Las variables categóricas se compararon usando prueba de Chi cuadrada (X²).

$$df = (r - 1) (c - 1)$$

$$X^2 (1) = \frac{n (ad - bc)^2}{(a+c) (b+d) (a+b) (c+d)}$$

2. Prueba exacta de Fisher para variables categóricas con frecuencia esperada menor a 5.

$$P = \frac{(a+b)! (c+d)! (a+c)! (b+d)!}{a! b! c! d! n!}$$

3. Las variables continuas (numéricas) se compararon utilizando la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon (U de Mann-Whitney). En el caso de la variable (edad) se utilizó también prueba t debido a que se encontró igualdad en las varianzas.

Media de rangos / desviación estándar de los rangos

$$\text{Prueba t: } \frac{\bar{X} - \mu}{S/\sqrt{n}} = \frac{\bar{X} - \mu}{SEM}$$

4. Las diferencias se consideraron significativas cuando el valor de p fue < 0.05. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Durante enero del 2002 a enero del 2003 se recibieron 1570 pacientes con diagnóstico de infarto agudo del miocardio. De estos un total de 480 pacientes fueron sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria o de rescate. De los 480 pacientes sometidos a ACTP 11 presentaron fenómeno de no reflujo (n=11), (2.29%). El grupo control se seleccionó de forma aleatoria simple (n=30).

Características clínicas.

La mayoría de los pacientes fueron hombres (90.2%). No hubo diferencias significativas en cuanto a género ($p=0.228$) y edad ($p=0.66$). La edad media en el grupo con fenómeno de no reflujo fue de 59.95 \pm 5.5 de desviación estándar (DS). La edad media en el grupo sin fenómeno de no reflujo fue de 52 \pm 8.6 de desviación estándar (DS).

No hubo diferencias significativas en cuanto al tabaquismo ($p=1$), diabetes mellitus ($p=0.491$), hipertensión arterial sistémica ($p=0.529$), Dislipidemia ($p=1$), trombolisis ($p=1$), IIBIIIa ($p= 0.26$), angina preinfarto ($p=1$), presencia de trombo ($p=1$), infarto del miocardio anterior ($p=0.74$), infarto del miocardio lateral ($p=0.170$), Killip Kimball III ($p= 0.268$), flujo TIMI inicial ($p=1$), lesión univascular ($p=0.75$), lesión bivascular ($p=0.127$), lesiones trivasculares ($p=1$), cutting balloon ($p=1$), Rotablator ($p=0.268$), X-sizer ($p=0.470$), stent directo ($p=1$) y fracción de expulsión ($p=0.955$).

Hubo diferencia significativa a presentar una incidencia menor de fenómeno de no reflujo en aquellos pacientes con infarto inferior ($p=0.012$), clase Killip Kimball I y II ($p=0.001$) ($p=0.003$) respectivamente, ACP + stent ($p=0.007$).

El nivel sérico de glucosa y la creatin kinasa al momento del ingreso hospitalario se relacionaron de forma significativa con la presencia de fenómeno de no reflujo con valor de p (0.009), (0.007) respectivamente. No hubo diferencia significativa en cuanto a los niveles séricos de creatin kinasa fracción MB ($p=0.072$).

A continuación se ilustran de forma gráfica las variables y los resultados obtenidos.

GENERO (n =) Prueba exacta de Fisher

		PACIENTE		Total
		control	paciente	
GENERO	♀	2	2	4
	♂	28	9	37
Total		30	11	41

Tabla 1. Distribución por género en el grupo control y en los pacientes con fenómeno de no reflujo. ($p=0.288$).

Rangos. U-Mann-Whitney

	PACIENTE	N	Media de Rangos	Suma de Rangos
EDAD	control	30	18,45	553,50
	paciente	11	27,95	307,50
	Total	41		

Tabla 2. Cálculo de la media de rangos y suma de rangos con respecto a la edad tanto en el grupo control como en los pacientes con fenómeno de no reflujo. ($p=0.66$).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Prueba t para edad

	PACIENTE	N	Media	DS	Error estándar
EDAD	paciente	11	59,45	5,520	1,664
	control	30	54,03	8,668	1,583

Tabla 3. Datos presentados con media y desviación estándar con respecto a la edad en el grupo control y en los pacientes con fenómeno de no reflujo. ($p=0.61$).

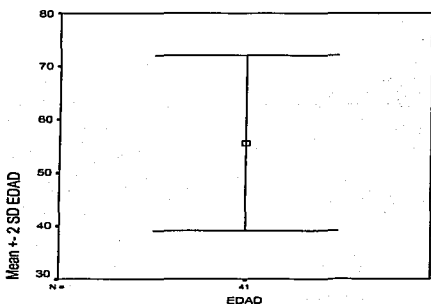


Figura 1. Gráfica de caja y línea de edades de pacientes con fenómeno de no reflujo y pacientes control.

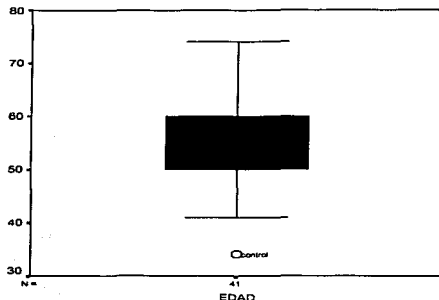


Figura 2. Gráfica de caja y línea de edad para el grupo control (pacientes sin fenómeno de no reflujo).

Prueba exacta de Fisher

		PACIENTE		Total
		control		
TABAQUISMO	no	7	2	9
	si	23	9	32
Total		30	11	41

Tabla 4. Distribución del número de pacientes con hábito de fumar en el grupo control y los pacientes no fenómeno de no reflujo. ($p= 1$).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Prueba exacta de Fisher

		PACIENTE		Total
		Control	paciente	
DIABETES	No	20	6	26
	Si	10	5	15
Total		30	11	41

Tabla 5. Distribución del número de pacientes con diabetes mellitus en el grupo control y en los pacientes con fenómeno de no reflujo. ($p=0.491$).

Chi cuadrada χ^2

		PACIENTE		Total
		control	paciente	
HAS	no	17	5	22
	si	13	6	19
Total		30	11	41

Tabla 6. Número de pacientes en relación a hipertensión arterial sistémica, en el grupo control y en los pacientes con fenómeno de no reflujo. ($p=0.529$).

Prueba exacta de Fisher

		PACIENTE		Total
		control	Paciente	
DISLP.	No	17	6	23
	Si	13	5	18
Total		30	11	41

Tabla 7. Número de pacientes con Dislipidemia en el grupo control y en los enfermos con fenómeno de no reflujo. ($p=1$).

Prueba exacta de Fisher

		PACIENTE		Total
		control	paciente	
TBL	no	19	7	26
	Si	11	4	15
Total		30	11	41

Tabla 8. distribución de pacientes en relación a trombolisis en ambos grupos. ($p=1$).

Prueba exacta de Fisher

		PACIENTE		Total
		control	paciente	
IIBIIIA	No	30	10	40
	Si		1	1
Total		30	11	41

Tabla 9. Pacientes control y pacientes con fenómeno de no reflujo en cuanto a uso de tratamiento con bloqueador del receptor IIBIIIA. ($p=0.26$).

Prueba exacta de Fisher

		PACIENTE		Total
		control	paciente	
ANGINA	No	9		12
	Si	20		28
Total		29	11	41

Tabla 10. Pacientes con angina preinfarto en ambos grupos. ($p=1$).

Prueba exacta de Fisher

		PACIENTE		Total
		Control	paciente	
TROMBO	no	20	7	27
	Si	10	4	14
Total		30	11	41

Tabla 11. Distribución del número de pacientes con trombo en ambos grupos. ($p=1$).

Prueba exacta de Fisher

		PACIENTE		Total
		control	Paciente	
IAM	imi	20	2	22
	lma	9	7	16
	lml	1	2	3
Total		30	11	41

Tabla 12. Se utilizo prueba de chi cuadrada para infarto inferior y Fisher para infarto anterior y lateral, con los siguientes valores de $p=0.012$, $p=0.074$, $p=0.170$ respectivamente.

Suma de Rangos. U-Mann-Whitney

	PACIENTE	N	Media de Rangos	Suma de Rangos
GLC	Control	30	18,03	541,00
	Paciente	11	29,09	320,00
	Total	41		
CK	Control	29	17,41	505,00
	Paciente	11	28,64	315,00
	Total	40		
MB	Control	9	6,00	54,00
	Paciente	5	10,20	51,00
	Total	14		
FEVI	Control	24	17,56	421,50
	Paciente	10	17,35	173,50
	total	34		

Tabla 13. (n) y media de rangos para variables continuas (numéricas), (glucosa, creatin kinasa, MB y FEVI), en pacientes control y pacientes con fenómeno de no reflujo. Valor de $p= (p=0.009, p=0.007, p=0.072, p=0.955)$, respectivamente.

DISCUSIÓN

En el presente estudio nosotros investigamos los posibles factores asociados con el fenómeno de no reflujo. Debido a que la n de ambos grupos fue igual o menor a 30 fue necesario utilizar pruebas estadísticas no paramétricas para la interpretación de los resultados, la razón es que muestra menores a 30 son muy sensibles a valores extremos; dentro de las pruebas utilizadas esta la prueba de chi cuadrada, prueba de rangos sumados de Wilcoxon (U-Mann-Whitney) y prueba exacta de Fisher. Aun así la principal limitante del estudio es su carácter retrospectivo, existen seguramente sesgos de selección que pudieran influir con los resultados, las variables que habitualmente se han relacionado como predictores de fenómeno de no reflujo, algunas de ellas no fueron significativas. Es evidente que la presencia de trombo, la ausencia de angina preinfarto, clase Killip Kimball y oclusión completa juegan un papel importante y predicen el desarrollo de fenómeno de no

reflujo; la explicación para no haber demostrado significancia estadística en cuanto a estas variables en nuestro estudio podría ser explicado por el número de pacientes y la falta de potencia de algunas de las variables.

Por otro lado se demostró significancia estadística en cuanto a la presencia de fenómeno de no reflujo en los niveles séricos de glucosa y de creatin kinasa al momento del ingreso hospitalario. La asociación entre fenómeno de no reflujo e hiperglucemia se ha sugerido recientemente por Katsuomi Iwakura en enero de este año en el Journal of the American College of Cardiology. Varios mecanismos podrían explicar la asociación entre hiperglucemia y el fenómeno de no reflujo. Primero los grandes infartos causan una liberación mayor de catecolaminas, lo cual influye en la homeostasis tanto de los ácidos grasos como de la glucosa. La hiperglucemia aguda incrementa los niveles de moléculas de adhesión intercelular o P-selectina lo cual podría aumentar el estancamiento de leucocitos en los capilares, estos leucocitos atrapados en los capilares y venulas coronarios son mucho más frecuentemente observados en corazones de ratas diabéticas que en corazones de no diabéticos.

La hiperglucemia puede incrementar también la formación de trombo. Un estudio reciente sugiere que los microtrombos en los capilares juegan un papel crucial para el desarrollo de fenómeno de no reflujo después de infarto agudo del miocardio. Se conoce también que la hiperglucemia aguda atenúa el impacto del preacondicionamiento isquémico, lo cual ha demostrado ser un predictor independiente para el fenómeno de no reflujo. Finalmente la hiperglucemia esta probablemente asociada a lesión por reperfusión.

En cuanto a los niveles séricos de CK, los niveles mayores pueden traducir un tiempo de evolución del infarto mayor, lo cual se ha asociado también con fenómeno de no reflujo. La falta de lógica biológica en cuanto a la significancia de los niveles de creatin kinasa y la no significancia de CK-MB se debe a la no determinación de esta última en 60% de los pacientes. Seguramente también pudiera predecir asociación en caso de una pérdida menor de pacientes en cuanto a esta variable.

Los pacientes con infarto inferior, Killip Kimball I y II, y que además fueron tratados con ACTP + stent mostraron más flujo de arteria apicardica, de forma significativa.

Limitaciones del estudio: La principal limitante como se mencionó previamente es su carácter retrospectivo, el número de pacientes y que el análisis de los angiogramas no fue hecha de forma directa por los investigadores, en caso contrario seguramente se hubieran detectado un mayor número de pacientes con fenómeno de no reflujo, los cuales se habrían incluido en el análisis.

CONCLUSIONES

1. La hiperglucemia al momento del ingreso estuvo asociada de forma significativa con la presencia de fenómeno de no reflujo
2. Los niveles séricos de creatin kinasa al ingreso hospitalario también estuvo asociada con el fenómeno de no reflujo.
3. Los pacientes con infarto del miocardio inferior presentaron de forma significativa menor incidencia de fenómeno de no reflujo.
4. Los pacientes con KKI, KKII y que fueron intervenidos únicamente con ACTP + stent presentaron menos fenómeno de no reflujo de forma significativa.

El estudio da la pauta para la realización de un estudio prospectivo, analizando de forma directa los estudios angiográficos y analizar también la evolución clínica posterior en aquellos pacientes que durante la intervención presentaron fenómeno de no reflujo.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Nakagawa Y, Ito H, Kitakaze M, et al. Effect of angina pectoris on myocardial protection in patients with

- reperfused anterior wall myocardial infarction: retrospective clinical evidence of "preconditioning". *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1076-83.
3. Richard V, kauffer N, Tron C, Thuillez C. Ischemic preconditioning protects against coronary endothelial dysfunction induced by ischemia and reperfusion. *Circulation* 1994;89:1254-61.
 4. Engler RL, Dahlgren MD, Morris DD, Peterson MA, Schmid-Schonbein GW. Role of leukocytes in response to acute myocardial ischemia and reflow in dogs. *Am J Physiol* 1986;251:H314-23.
 5. Akimitsu T, Gute DC, Korthuis RJ. Ischemic preconditioning attenuates postischemic leukocyte adhesion and emigration. *Am J Physiol* 1996;271:H2052-9.
 6. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in dog. *J Clin Invest* 1974;54:1496-508.
 7. Kloner RA, Rude RE, Carlson N, Maroko PR, DeBoer WV, Braunwald E. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary coronary artery occlusion: which comes first?. *Circulation* 1980;62:945-52.
 8. Iwakura K, Ito H, Nishikawa N, et al. Early temporal changes in coronary flow velocity pattern in patients with acute myocardial infarction demonstrating "no-reflow" phenomenon. *Am J Cardiol* 1999;84:415-9.
 9. Cigarroa RG, Lange RA, Hillis LD. Prognosis after acute myocardial infarction in patients with and without residual anterograde coronary blood flow. *Am J Cardiol* 1989;64:155-60.
 10. Gavin JB, Maxwell L, Edgar SG. Microvascular involvement in cardiac pathology. *J Mol Cell Cardiol* 1998;30:2531-2540.
 11. Kiyak JH, Zerbino DD. Pathogenesis and morphogenesis of microcirculatory disorders in myocardial infarction: clinical and ultrastructural examination. *Polish J Pathol* 1996;47:27-32.
 12. Frangogiannis NG, Youker KA, Rossen RD, Gwechenberger M, Lindsey MH, Mendoza LH, Micahel LH, Ballantyne CM. Cytokines and the microcirculation in ischemia and reperfusion. *J Mol Cell Cardiol* 1998;30:2567-2576.
 13. Friedman GD, Klatsky AL, Siegelau AB. The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1974;290:1275-1278.
 14. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Ryan KA, Mesley R, Marble SJ. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation* 2000;101:125-130.
 15. Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis: a predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:1699-1705.
 16. Nakamura M, Tsunoda T, Wakatsuki T. Distal coronary flow velocity immediately after direct angioplasty for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1996;132:251-257.
 17. Schofer J, Montz R. Scintigraphic evidence of the "no-reflow" phenomenon in human beings after coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:593-598.
 18. Kondo M, Nakano A, Saito D. Assessment of "microvascular no reflow phenomenon" using technetium-99m macroaggregated albumin scintigraphy in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:898-903.
 19. Jeremy RW, Links JM, Becker LC. Progressive failure of coronary flow during reperfusion of myocardial infarction: documentation of the no reflow phenomenon with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:695-704.
 20. Ishihara M, Sato H, Tateishi H. Attenuation of the no-reflow phenomenon after coronary angioplasty for acute myocardial infarction with intracoronary papaverine. *Am Heart J* 1996;132:959-963.

21. Oswald GA, Smith CC, Betteridge DJ. Determinants and importance of stress hyperglycaemia in non-diabetic patients with myocardial infarction. *BMJ* 1986;293:917-22.
22. Oswald GA, Yudkin JS. Hyperglycaemia following acute myocardial infarction: the contribution of undiagnosed diabetes. *Diabet Med* 1987;4:68-70.
23. Bolk J, van der Ploeg T, Cornel JH. Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001;79:207-14.
24. Reffelmann T, Kloner RA. The "no-reflow" phenomenon: basic science and clinical correlates. *Heart* 2002;87:162-8.
25. Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. *Circulation* 2002;105:656-62.
26. 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.
27. Kersten JR, Scheling TJ. Acute hyperglycemia abolishes ischemic preconditioning in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1998;275:H721-5.
28. Willerson JT, Watson JT, Templeton GH. Reduced myocardial flow and increased coronary vascular resistance following prolonged ischemia in the dog. *Circ Res* 1975;36:771-781.
29. Piana RN, Paik GY, Mosucci M. Incidence and treatment of "no-reflow" after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1994;89:2514-2518.
30. Feld H, Lichstein E. Early and late angiographic findings of the "no-reflow" phenomenon following direct angioplasty as primary treatment for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1992;123:782-784.
31. Kenner MD, Zajac EJ. Ability of the no-reflow phenomenon during an acute myocardial infarction to predict left ventricular dysfunction at one-month follow-up. *Am J Cardiol* 1995;76:861-868.
32. Morishima I, Sone T, Mokuno S, et al. Clinical significance of no-reflow phenomenon observed on angiography after successful treatment of acute myocardial infarction with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1995;130:239-43.
33. Endoh A, Miura A, Iimura O. Does delayed no-reflow phenomenon cause myocardial necrosis? *J Cardiovasc Pathol* 1993;2:225-30.
34. Manciet LH, Poole DC, McDonagh PF. Microvascular compression during myocardial ischemia: mechanistic basis for no-reflow phenomenon. *Am J Physiol* 1994;266:H1541-50.
35. Golino P, Maroko PR, Carew TE. The effect of acute hypercholesterolemia on myocardial infarct size and the no-reflow phenomenon during coronary occlusion-reperfusion. *Circulation* 1987;75:292-8.
36. Kaplan B, Benzuly K, Kinn J, et al. Treatment of no-reflow in degenerated saphenous vein graft interventions: comparison of intracoronary verapamil and nitroglycerin. *Cathet Cardiovasc Diag* 1996;39:113-18.
37. Rawitscher D, Levin T, Cohen I. Rapid reversal of no-reflow using Abciximab after coronary intervention. *Cath Cardiovasc Diag* 1997;42:187-90.
38. Fischell TA, Carter AJ, Foster MT. Reversal of "no-reflow" during vein graft stenting using high velocity boluses of intracoronary adenosine. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998;45:360-5.
39. Selke F, Armstrong M, Harrison D. Endothelium-dependent vascular relaxation is abnormal in the coronary microcirculation of atherosclerotic primates. *Circulation* 1990;81:1586-93.
40. Kloner RA. No-reflow revisited. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1814-1815.
41. Wilson RF, Lesser JR. Intense microvascular constriction after angioplasty of acute thrombotic coronary arterial lesions. *Lancet* 1989;801-811.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

42. Kloner RA, Alker KJ. The effect of streptokinase on intramyocardial hemorrhage, infarct size, and the "no-reflow" phenomenon during coronary reperfusion. *Circulation* 1984;70:513-521.
43. Sharma SK, Dangas G. Risk factors for the development of slow flow during rotational coronary atherectomy. *Am J Cardiol* 1997;80:219-222.
44. Diez JG, Fish RD. The slow-flow, no-flow phenomena during rotational atherectomy: Does Abciximab help? *Circulation* 1998;98 (suppl I):I-558.
45. Sherman JR, Anwar A, Bret JR. Distal vessel pullback angiography and pressure gradient measurement: An innovative diagnostic approach to evaluate the no-reflow phenomenon. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996;39:1-6.
46. Erberl R, Heusch G. Coronary microembolization. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:22-24.
47. Andrew D, Michaels. Microvascular dysfunction in acute myocardial infarction: focus on the roles of platelet and inflammatory mediators in the no-reflow phenomenon. *Am J Cardiol*;85:50-60.
48. Katsuomi I, Hiroshi I. Predictive factors for development of the no-reflow phenomenon in patients with reperfused anterior wall acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:472-77.
49. Katsuomi I, Hiroshi I. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1-7.
50. Hiroshi I. Assessing the relation between coronary reflow and myocardial reflow. *Am J Cardiol*;81:8-12.
51. Itsuro M, Takahito S, Kenji O. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*;36:1202-1208.
52. Katsuomi Iwakura. Association Between Hyperglycemia and the No-Reflow Phenomenon in Patients With Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1-7
53. Satoshi G, Tetsuji M, Takayuki M. K/ATP channel opening is an endogenous mechanism of protection against the no-reflow phenomenon but its function is compromised by hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*;40:1339-1346.
54. William B, Neal A, Laurence L. Treatment of no-reflow with the nitric oxide donor nitroprusside following percutaneous coronary interventions: initial human clinical experience. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1335-1343.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN