



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA  
ESPECIALIDAD DE CARDIOLOGIA CLINICA

**FACTORES CLÍNICOS Y ANGIOGRÁFICOS RELACIONADOS AL FENÓMENO  
DE NO REFLUJO EN PACIENTES SOMETIDOS A INTERVENCIÓN  
CORONARIA PERCUTÁNEA**

**Dr. José Virgilio Linares Ávila**

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Jorge Carrillo Calvillo

ASESOR

DR. JUAN MANUEL LÓPEZ QUIJANO

CO – ASESORES

DR. JOSE LUIS LEIVA PONS

DR. RICARDO ALLENDE CARRERA

Febrero 2016

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA CLÍNICA

TÍTULO DE TESIS  
**FACTORES CLÍNICOS Y ANGIOGRÁFICOS RELACIONADOS AL FENÓMENO  
DE NO REFLUJO EN PACIENTES SOMETIDOS A INTERVENCIÓN  
CORONARIA PERCUTÁNEA**

PRESENTA  
**DR. JOSÉ VIRGILIO LINARES ÁVILA**

Firmas

<b>DIRECTOR DE TESIS</b> Dr. Jorge Carrillo Calvillo	
<b>ASESOR METODOLÓGICO</b> M.C. Juan Manuel López Quijano  CO-ASESORES. Dr. José Luis Leiva Pons.  Dr. Ricardo Allende Carrera	
<b>Sinodales</b>	
Dr. Gildardo Vidal Morales	
M.C. Carlos David Escobedo Uribe	
Dr. José de Jesús Rivera Arellano	
	Dr. Jorge Carrillo Calvillo Coordinador de la Especialidad en Cardiología Clínica



## RESUMEN

**Introducción:** La Intervención Coronaria Percutánea (ICP) es el tratamiento de elección para la reperfusión temprana en pacientes con infarto del miocardio, con el objetivo de restaurar el flujo anterógrado de la arteria lesionada. El fenómeno de no reflujo (FNR) se presenta en alrededor del 5-50% de los pacientes sometidos a ICP. Alrededor del 10% se presenta en ICP primaria. El FNR se define como la disminución del flujo en arteria coronaria después del tratamiento, sin evidencia de obstrucción, trombo o espasmo y con flujo previo normal. La presencia de FNR es un predictor independiente de desenlace clínico adverso y se ha asociado tanto al desarrollo de insuficiencia cardíaca como a mayor mortalidad.

**Objetivo:** Determinar la frecuencia y los factores clínicos y angiográficos, asociados al fenómeno de no reflujo en los pacientes sometidos a ICP.

**Sujetos y Métodos:** Se analizaron 500 estudios angiográficos de pacientes sometidos a ICP en el periodo de mayo 2012-noviembre 2015 con el fin de evaluar la frecuencia del fenómeno de no reflujo. Posteriormente se analizaron retrospectivamente los datos de los pacientes que fueron sometidos a ICP y desarrollaron fenómeno de no reflujo.

**Resultados:** Se identificaron 66 pacientes con FNR, con una incidencia del 13.2%. El género masculino fue el más afectado. La colocación de stent directo se relaciona más con el desarrollo de FNR que los que se someten a dilatación y stent.

**Conclusiones:** La prevalencia del FNR en nuestros pacientes llevados a coronariografía-ICP es mayor que la reportada a nivel mundial.

**Palabras Claves:** Fenómeno de no reflujo, Infarto agudo al miocardio, Intervención coronaria percutánea.



## DEDICATORIAS

A mí a esposa Minerva Sáenz Guerrero, por ser un pilar muy importante en mi vida, ser mi fuerza en todo momento y la mujer que me enseña cada día que los sueños se pueden alcanzar.

A mi hijo José Nicolás, por ser ese motorcito que me impulsa día a día y que me da la fuerza necesaria para enfrentar los desafíos.

Padres Lionel Linares García y Yolanda Ávila Lomelí, por darme una excelente educación, por esas palabras de aliento cuando más lo necesitaba, por enseñarme a luchar y ser perseverante

A mis hermanos Leonel, Sara y Elizabeth.

Mis sobrinas Marianne y Mariette.



## RECONOCIMIENTOS

<< Este trabajo de investigación fue realizado con una beca de excelencia otorgada por el Gobierno de México, a través de la Secretaria de Relaciones Exteriores>>



## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a Dios por permitirme llegar hasta donde estoy.

Gracias a todos mis maestros por tener tanta paciencia y dedicación en nuestra formación como residentes.

Gracias Tere, por tu valiosa colaboración.

Gracias Licenciada Mildred Delgado González por su apoyo todo este tiempo.

Gracias Antonio Viana por tu ayuda.

Gracias a mis amigos y compañeros de trabajo, Luz, Adri, Marco y Juan, por hacer que la residencia fuera especial.

Gracias Gera por ser un excelente amigo y compañero.

## ÍNDICE

RESUMEN .....	I
DEDICATORIAS .....	II
RECONOCIMIENTOS.....	III
AGRADECIMIENTOS .....	IV
ABREVIATURAS.....	V
ANTECEDENTES. ....	1
JUSTIFICACIÓN. ....	8
HIPÓTESIS. ....	9
OBJETIVOS. ....	9
SUJETOS Y MÉTODOS. ....	9
ANÁLISIS ESTADÍSTICO. ....	12
ÉTICA.....	13
RESULTADOS.....	13
DISCUSIÓN. ....	18
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.....	20
CONCLUSIONES.....	21
BIBLIOGRAFÍA. ....	21
ANEXOS. ....	25

## LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

**SCA:** Síndrome Coronario Agudo

**FNR:** Fenómeno de No Reflujo

**IMEST:** Infarto Agudo al Miocardio Con elevación del ST

**IMSEST:** Infarto Agudo al Miocardio Sin elevación del ST.

**ICP:** Intervención Coronaria Percutánea

**ACTP:** Angioplastia Coronaria Transluminal Percutánea

**FEVI:** Fracción de Expulsión del Ventrículo Izquierdo

**MACE:** Evento Cardiovascular Mayor

**TIMI:** Thrombolysis in Myocardial Infarction

**TMP:** Tiempo de Perfusión Miocárdica

**DM:** Diabetes Mellitus

**HAS:** Hipertensión Arterial Sistémica

**IVUS:** ultrasonido intravascular

**DA:** Arteria Descendente anterior

**CD:** Arteria Coronaria Derecha

**Cx:** Arteria Circunfleja

## **LISTA DE DEFINICIONES y PÁGINA**

**Tabla 1.** Descripción operacional, codificación y escala de medición de las variables socio-demográficas. (11)

**Tabla 2.** Descripción de las variables angiográficas utilizadas en el estudio. (12)

**Tabla 3.** Resultado de la concordancia interobservador para el fenómeno de no reflujo (131)

**Tabla 4.** Estadística descriptiva de las características clínicas de los pacientes en estudio (15)

**Tabla 5.** Características de pacientes trombolizados versus no trombolizados (17)

**Tabla 6.** Distribución del flujo TIMI pre-ICP y presencia de trombo visible en pacientes trombolizados (18)

## **LISTA DE FIGURAS Y PÁGINA**

**Figura 1.** Mecanismo de fenómeno de No Reflujo en infarto agudo al miocardio. (26)

**Figura 2.** Fisiopatología del fenómeno de No Reflujo. (27)

## **I. ANTECEDENTES.**

### **I.1 INTRODUCCIÓN**

El infarto al miocardio es una de las primeras causas de mortalidad en nuestro medio. El único método terapéutico que ha sido capaz de limitar el tamaño del infarto es la reperfusión temprana y exitosa de la arteria responsable del infarto<sup>1</sup>. El tratamiento de elección en pacientes con infarto miocárdico con elevación del segmento ST (IMEST) es la reperfusión temprana cuyo objetivo es restaurar el flujo anterógrado en la arteria responsable del infarto ya sea farmacológicamente o por medio de angioplastia coronaria<sup>2</sup>.

Aunque en la actualidad se han logrado una gran cantidad de avances en el tratamiento con intervención coronaria percutánea (ICP), algunos pacientes desarrollarán reperfusión de las arterias epicárdicas, sin reperfusión miocárdica, lo cual se conoce como fenómeno de no reflujo (FNR)<sup>1</sup>. Este presenta en el 2-3% de los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea, y alrededor del 30% ocurre durante la reperfusión de la arteria responsable del infarto. Puede ocurrir en el 10% de los casos de angioplastia primaria y se ha asociado a un incremento a la mortalidad a 30 días si no se da un adecuado tratamiento (32% vs 2.8%  $p=0.0001$ )<sup>3</sup>. El fenómeno de no reflujo (FNR) tiene una etiología incierta; aunque varios estudios han mostrado que existen causas microvasculares relacionadas al infarto que podrían intervenir en su patogenia. Los pacientes que desarrollan FNR tienen mayor riesgo de desarrollar falla ventricular y daño miocárdico progresivo<sup>4</sup>. Debido a su impacto clínico, se ha estudiado varios medicamentos para la prevención del FNR sin tener un consenso sobre cual medicamento tiene mayor eficacia para su prevención.

### **I.2 SÍNDROME CORONARIO AGUDO**

El síndrome coronario agudo se presenta al producirse una disminución súbita del flujo coronario debido a la ruptura de una placa aterosclerótica con la consecuente formación de un trombo. La placa aterosclerótica coronaria está compuesta por un núcleo lipídico, separada del lumen vascular por una cápsula de tejido fibroso o fibromuscular, que a su vez está cubierto por endotelio vascular usualmente disfuncionante. El vasoespasmo en la zona de la ruptura de la placa puede producir oclusión coronaria intermitente. En la zona de la lesión culpable y adyacente se produce un aumento de la liberación de

endotelina 1 y disminuye la liberación de sustancias que median vasodilatación dependiente del endotelio; el resultado de ello es un vasoespasmo coronario en la zona de la lesión. Dos potentes vasoconstrictores coronarios, el tromboxano A2 y la serotonina, son liberados por las plaquetas adheridas al trombo. Del mismo modo, la trombina adherida al trombo es también un potente vasoconstrictor coronario que actúa directamente sobre las fibras musculares lisas<sup>5</sup>.

Estudios previos han reportado que tras períodos de isquemia cortos se produce una necrosis del miocardio subendocárdico y éste progresa con el incremento del tiempo de isquemia. Debido a las fuerzas desarrolladas durante el ciclo cardíaco, el flujo sistólico está más reducido en subendocardio que en subepicardio y la perfusión del endocardio es muy dependiente del flujo diastólico. Además, el mayor grado de acortamiento subendocárdico durante sístole supone mayor consumo de oxígeno en dicha zona. El subendocardio está irrigado por un plexo arterial paralelo al endocardio que se forma desde ramas que penetran en el espesor del miocardio y que tienden a colapsar en sístole, presentando además menor circulación colateral que los vasos epicárdicos. Cuando por una oclusión coronaria disminuye la perfusión, el subendocardio es la zona que primero se afecta por presentar una mayor caída en la presión de perfusión, tener mayor consumo de oxígeno y menor tensión de oxígeno, menor circulación colateral y ser más sensible a los factores que aumentan el consumo miocárdico de oxígeno.

El síndrome coronario agudo se clasifica en diferentes subtipos y representan diferentes etapas de un mismo proceso que varía en dependencia de la intensidad de la isquemia y de las características individuales del paciente al iniciarse la lesión. La necrosis subendocárdica puede iniciarse desde unos 20-40 min después de la oclusión coronaria epicárdica y la necrosis de toda el área en riesgo se produce tras al menos unas 4 horas de oclusión dependiendo de factores como la circulación colateral, los episodios de isquemia previa, el nivel de actividad, el tratamiento farmacológico concomitante, la activación neurológica refleja y el consumo miocárdico de oxígeno. La restauración del flujo miocárdico antes de la necrosis de toda el área en riesgo favorece una menor necrosis y una recuperación del miocardio en riesgo<sup>4,6</sup>.

Un factor importante en el éxito de la terapia de reperfusión, es la comparación del flujo TIMI antes y después del tratamiento, el cual tiene alto valor pronóstico en los pacientes <sup>7</sup>.

### **I.3 CONCEPTO DE FENOMENO DE NO REFLUJO**

El FNR se define como la disminución del flujo en la arteria coronaria después del tratamiento, sin evidencia de obstrucción, estenosis residual (>50%), disección, espasmo o trombo que comprometan el flujo. La disminución del flujo coronario se documenta angiográficamente como; flujo TIMI grado 2 o menos, flujo TIMI 3 con TMP grado 0 o 1, al menos 10 minutos de realizado la ICP<sup>7</sup>. El tratamiento de la arteria coronaria puede ser mediante colocación de stent directo, dilatación y colocación de stent o mediante angioplastia con balón.

La clasificación del flujo coronario TIMI y el flujo miocárdico TMP se presentan en el **Anexo 1** y **Anexo 2**, respectivamente.

El fenómeno de no reflujo es una complicación de la intervención coronaria percutánea (ICP). En modelos animales se ha logrado explicar cómo una disfunción microvascular secundario a lesión capilar, edema endotelial, cambios en la viscosidad de la sangre, lesión oxidativa, edema miocárdico y embolización de trombo<sup>8</sup>. El FNR es un deterioro causado por la restauración del flujo coronario que acontece después de un episodio isquémico prolongado que ha dado cierta magnitud de daño a las células miocárdicas.

La intervención coronaria percutánea puede acelerar la embolización de la placa y microtrombo a los microvasos lo cual reduce la perfusión del tejido. La extensión de la zona que desarrolla FNR se correlaciona con el tamaño del infarto y tiene información pronóstica adicional. Además, el FNR se ha asociado de forma independiente a resultados funcionales y clínicos adversos. La ICP con colocación de stent es ampliamente utilizada para tratar la oclusión aguda de trombo en la arteria responsable del infarto, aunque no necesariamente garantiza la restauración del flujo a nivel microvascular, debido a que la isquemia miocárdica a menudo lesiona estructuralmente la microvasculatura coronaria, lo que generalmente se llama fenómeno de no reflujo<sup>9</sup>.

Hiroaki Kawano et al. describen en un paciente post mortem los hallazgos histológicos de un paciente con fenómeno de no reflujo post ICP. Macroscópicamente se encontró área de hemorragia y microscópicamente demuestra daño vascular y microembolización en el área de no reflujo.<sup>10</sup> La obstrucción microvascular definida como tejido miocárdico hipoperfundido ante la presencia de circulación epicárdica patente, es un predictor independiente de resultados adversos. La obstrucción microvascular severa se manifiesta angiográficamente como un flujo reducido en las arterias epicárdicas, situación llamada no reflujo<sup>11</sup>. El diagnóstico del FNR se puede realizar angiográficamente, electrocardiográficamente, ecocardiografía con contraste miocárdico o mediante

resonancia magnética cardiaca. Esta última representa el método de referencia para identificar directamente el grado de no reflujo y el tamaño del infarto. Se ha estudiado el uso de la resonancia magnética miocárdica en los pacientes con fenómeno de no reflujo y que tienen elevado nivel de endotelina 1, que es un potente vasoconstrictor derivado del endotelio, en donde se ha observado que un nivel alto de endotelina 1 es un fuerte predictor de mortalidad<sup>12</sup>.

#### **I.4 FISIOPATOLOGÍA DEL FENÓMENO DE NO REFLUJO (Ver Figura 1 y 2)**

El fenómeno de no reflujo (FNR) tiene una fisiopatología multifactorial<sup>21</sup>. La obstrucción microvascular ocurre posterior a una intervención coronaria percutánea, lo cual es un predictor independiente de efectos adversos. El FNR es una condición patológica asociada a la reperfusión pero que no ha acontecido durante el periodo de isquemia que la antecede y que a la vez puede ser atenuada mediante alguna acción al momento de reestablecer la permeabilidad en la arteria responsable del infarto<sup>22</sup>. Se presenta como complicación debida a embolismos de ateroma o trombos desalojados al desinflar el balón o al colocar una endoprótesis. Esta falta de recuperación del flujo puede multiplicar el riesgo de infarto hasta cinco veces y por tres el riesgo de muerte. Desde la exposición del individuo a su carga genética, así como los diferentes factores de riesgo cardiovascular, la enfermedad coronaria se desarrolla en una forma continua, en donde prevalece la disfunción endotelial, el daño vascular, la reparación y la etapa terminal.

Existen dos mecanismos por el cual se puede producir fenómeno de no reflujo, generalmente en una obstrucción prolongada en la zona de infarto en donde la estructura capilar está destruida. El daño capilar es causado por edema endotelial, edema en los miocitos e infiltración de neutrófilos; la reperfusión coronaria acelera estos mecanismos, generando inflamación por la formación de radicales libres, activación del complemento y daño a los miocitos vecinos. El fenómeno de no reflujo puede aparecer por lesión post reperfusión. Se ha postulado que la ICP puede acelerar el daño microvascular mediante el mecanismo de estrés mecánico, en el cual la placa de la arteria afectada, que se encuentra vulnerable, probablemente acelere la liberación de microtrombo que se considera que afecta a las arterias y arteriolas causando lesión microvascular<sup>9</sup>.

Posterior a la ruptura de la placa, se libera material de la placa cargado con cristales de colesterol, lo cual puede provocar lesión intimal, perjudicar la función vascular con lo cual empeora la isquemia y contribuye al No Reflujo después del intervencionismo. Estos cristales de colesterol se liberan a la circulación arterial y causan embolización distal

constituyendo un trombo ateroma oclusivo. Esto se mezcla con otros escombros como restos de fibrina y plaquetas, causando disfunción del flujo y reduciendo la perfusión miocárdica<sup>13</sup>. Se ha demostrado la relación entre la circulación del Ácido Úrico y la disfunción endotelial. El ácido úrico es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular, en el cual se ha podido demostrar que el flujo de reserva coronario, el cual es un marcador de función microvascular es significativamente mayor en pacientes con menor grado de ácido úrico, por otro lado, los altos niveles de ácido úrico se han asociado con flujo coronario lento en pacientes con ICP electiva. La hiperuricemia ha sido asociada con la disminución en la producción de óxido nítrico en el endotelio vascular lo cual hace que haya una disfunción del mismo y producción de radicales libres. Mahamut Akpek y colaboradores demostraron que los niveles altos de ácido úrico mayor de 5.4 mg/dl predice no reflujo con 77% sensibilidad y 70% especificidad. Lo cual lo hace un fuerte predictor independiente de fenómeno de no reflujo y evento adverso cardiovascular intrahospitalario<sup>14</sup>.

Reportes recientes sugieren que la placa aterosclerótica con atenuación ultrasonográfica puede estar relacionada con el deterioro del flujo coronario. Mitsuaki Endo y colaboradores ha evaluado si la atenuación ultrasonográfica y la ruptura de la placa detectado por ultrasonido intravascular (IVUS), está asociado con la presencia de fenómeno de no reflujo en los pacientes con infarto al miocardio con elevación del segmento ST. Ellos documentaron que una longitud de la atenuación de la placa mayor de 5 mm, ruptura de la placa y tiempo de reperfusión fueron factores independientes a la presentación de fenómeno de no reflujo. El principal hallazgo de este estudio fue que una mayor atenuación de la placa, sin una densa calcificación, con ruptura de la placa de la lesión responsable del infarto está asociado a presentación de fenómeno de no Reflujo<sup>15</sup>.

El uso del ultrasonido intravascular con histología virtual ha demostrado que angiográficamente el fenómeno de no reflujo está relacionado estrechamente no solo con las características morfológicas de la placa, si no con la composición de la placa de la arteria responsable del infarto. La composición fibrolipídica con núcleo necrótico o placa con calcio denso, en la lesión culpable está relacionada con el FNR en angioplastia primaria. El volumen de placa fibrolipídica con necrosis > 20.1 mm<sup>3</sup> y fibrolipídica con calcio > 20.0 mm<sup>3</sup> son factores predictores de no reflujo en ICP primaria<sup>16</sup>. En el estudio HORIZONS el objetivo fue estudiar el impacto de la placa atenuada en la embolización distal durante la implantación de stent en pacientes con infarto agudo al miocardio. En el estudio se analizó la presentación clínica, angiográfica y mediante ultrasonido

intracoronario en 364 pacientes. El fenómeno de no reflujo se presentó en la trombolisis del infarto agudo del miocardio con flujo TIMI 2 en ausencia de obstrucción mecánica. La placa atenuada fue hiperecoica, o con mezcla de ateroma, con atenuación ultrasonográfica sin calcificación. En este estudio, el fenómeno de no reflujo se presentó en el 10.2% de los pacientes, los pacientes tenían mayor score de atenuación, con una menor fracción de eyección y mayor carga de trombo angiográfico. El análisis multivariado demostró que la media de score de atenuación fue un fuerte predictor de fenómeno de no reflujo<sup>17</sup>. Young Joon Hong y colaboradores estudiaron a 112 pacientes realizando pre y post IVUS con implantación de stent, en donde demostraron 15.7% de los pacientes desarrollo fenómeno de no Reflujo. En este estudio se demostró que la PCR ultrasensible y el IVUS el cual detecto múltiples placas rotas prolapso de la placa, son predictores de presentación de FNR<sup>18</sup>.

La hiperglicemia se asocia a daño miocárdico, aun no se explica con exactitud la fisiopatología durante en infarto, pero se cree que aumenta la mortalidad en pacientes con un infarto extenso, insuficiencia cardiaca y shock cardiogénico. Se ha realizado un estudio entre hiperglicemia y fenómeno de no reflujo, en 146 pacientes, en donde se observó fenómeno de no reflujo como MACE en el 33.6% en los pacientes en el grupo de No reflujo. Los pacientes con glucosa > 169 mg/dl tienen son más propensos a realizar fenómeno de no reflujo, que aquellos con glicemia menor a este rango<sup>19</sup>.

Iwakura et al demostró que el uso crónico de estatinas en pacientes con o sin hipercolesterolemia se asoció a una prevalencia menor de fenómeno de no reflujo<sup>20</sup>. En estudios realizados se ha observado que el fenómeno de no reflujo tiene mayores datos de insuficiencia cardiaca por fallo de bomba y de aparición de arritmias malignas<sup>21</sup>. En el registro MIG (Melbourn Interventional Grup), realizado de 2004 al 2008, de 5,031 pacientes evaluados, 255 (4.8%) presentaron fenómeno de no reflujo y de estos 38 presentaron no reflujo transitorio. De estos pacientes los que presentaron no reflujo tuvieron persistencia de elevación del segmento ST en el ECG y de presentar shock cardiogénico (P=0.0001). Presentaron lesiones complejas en el cateterismo, se presentó eventos cardiovasculares importantes y se observó mayor mortalidad intrahospitalaria. (p=0.0001)<sup>22</sup>.

## **I.5 TRATAMIENTO**

El fenómeno de no reflujo aumenta la mortalidad a 30 días sin tratamiento adecuado (32% vs 2.8% p<0.0001). El tratamiento se puede dividir en dos grupos, vasodilatador local y

tratamiento antiplaquetario local<sup>23</sup>. Actualmente no existen guías para tratar este fenómeno. Algunos expertos opinan que el uso de aspiración de trombo combinado con inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa de forma preventiva para evitar el FNR. Se puede utilizar adenosina intracoronaria en dosis de 30 microgramos, hasta dosis de 120 mcg si la conducción auriculo-ventricular lo permite<sup>24</sup>. La lesión por reperfusión es un proceso complejo que envuelve la interacción entre neutrófilos y plaquetas, lo cual puede conectar mecánicamente a la microcirculación y liberar radicales libres y proteasas, causando lesión intersticial y endotelial. La adenosina ha demostrado que inhibe la función de neutrófilos mediado por la lesión de las células endoteliales. En estudios aleatorizados, la adenosina intracoronaria, 4 mg previo a la apertura de la arteria, previene la aparición de fenómeno de no reflujo<sup>25</sup>. En situaciones en la que no es posible realizar angioplastia primaria, se utiliza un trombolítico para disolver el trombo. Kar Sanat ha evaluado el uso de estreptoquinasa con epifitabide en la resolución del trombo, en donde la terapia trombolítica no difiere de la ICP primaria con epifitabide en términos de no reflujo. La ICP primaria no difiere con la ICP electiva en términos de incidencia de fenómeno de no reflujo<sup>26</sup>. Ki Hong Lee y colaboradores ha evaluado la comparación entre el uso de terapia antiplaquetaria dual vs triple terapia antiplaquetaria, en donde se aleatorizó 727 pacientes (estudio KAMIR), en donde se evaluó a 11, 455 pacientes que fueron sometidos a angioplastia, de los cuales 906 presentaron FNR. En donde se concluyó que la triple terapia antiplaquetaria reduce el riesgo a 12 meses de muerte cardíaca, así como de MACE, en los pacientes que presentaron fenómeno de no reflujo<sup>27</sup>.

Nicorandil en combinación con la ICP ha sido reportado como tratamiento en la reducción en la lesión por reperfusión y mejora la función ventricular en pacientes con IAM. El estudio SMART evaluó el uso de Nicorandil en tres grupos, uso intracoronario solo, grupo A, uso intracoronario e intravenosos, grupo B y finalmente sin uso de Nicorandil, grupo C. Se observó que la combinación de Nicorandil intravenoso e intracoronario (grupo B), reduce la lesión por reperfusión durante la ICP y mejora el TIMI Frame Count, en comparación con el uso intracoronario únicamente<sup>28</sup>. Tanto la adenosina como el nitroprusiato de sodio administrado de forma intracoronaria han sido fármacos que se han utilizado en la mejoría del flujo coronario en pacientes que presentan FNR. Como nueva terapia, se ha estudiado la selectividad de la Endotelina 1 y Trombxano A2, siendo una terapéutica novedosa asociado al resto de medicamentos ya mencionados<sup>20</sup>.

## **I.6 RELEVANCIA DEL FENÓMENO DE NO REFLUJO**

En los pacientes con IMCEST, la disfunción microvascular juega un papel importante. La deficiencia de la integridad microvascular aún con la apertura exitosa de la arteria relacionada con el infarto, caracterizando al fenómeno de no reflujo, el cual cobra relevancia clínica, demostrando en varios estudios daño microvascular correlacionado con la disfunción y remodelado ventricular<sup>29</sup>. El único método terapéutico que limita el tamaño del infarto es la reperfusión oportuna y exitosa de la arteria responsable del infarto, ya que con esto se ha logrado reducir la morbi-mortalidad. El tamaño y extensión del infarto miocárdico es un factor de riesgo determinante para mortalidad tanto a corto como a largo plazo. En muchas ocasiones, la reperfusión del infarto se acompaña de situaciones fisiopatológicas que no favorecen un resultado óptimo, lo que desencadena una mayor extensión del daño miocárdico o la aparición del fenómeno de no reflujo.

Estudios previos han reportado que los pacientes que desarrollan FNR tienen mayor riesgo de desarrollar falla ventricular izquierda y daño miocárdico progresivo. Además, los pacientes con FNR presentan un riesgo 5 veces mayor de infarto y 3 veces mayor de muerte en comparación con aquellos que no lo desarrollan.

Por lo tanto, el encontrar los factores asociados al desarrollo del fenómeno de no reflujo en pacientes con cardiopatía isquémica sometidos a intervención coronaria percutánea nos permitirá establecer estrategias preventivas en éste subgrupo importante de pacientes.

## **II. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:**

¿Cuáles son las características clínicas y angiográficas de los pacientes sometidos a ICP que desarrollaron fenómeno de no reflujo en los pacientes del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”?

## **III. JUSTIFICACIÓN.**

El fenómeno de no reflujo es una complicación mayor a resolver cuando se ha reperfundido de forma oportuna el miocardio. Actualmente conocemos que el 12-30% de las ICP pueden fallar para alcanzar un flujo TIMI 3 principalmente por la presentación del fenómeno de no reflujo<sup>30</sup>. El identificar los factores de riesgo nos permitirá reconocer a los pacientes que tienen mayor riesgo para su desarrollo. Además, éste conocimiento nos

permitirá sentar las bases para la realización de nuevos estudios que enfocados a la prevención de esta entidad.

#### **IV. HIPÓTESIS.**

Existen características clínicas y angiográficas, que permiten predecir el riesgo de fenómeno de no reflujo en pacientes sometidos a ICP. La frecuencia del fenómeno de no reflujo en nuestro medio es similar a las reportadas en la literatura mundial.

#### **V.OBJETIVOS**

##### **Objetivo general:**

- Determinar la frecuencia y las características clínicas-angiográficas de los pacientes que presentaron fenómeno de no reflujo en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

##### **Objetivos específicos:**

- Identificar las características clínicas en pacientes con fenómeno de no reflujo.
- Identificar las características angiográficas en los pacientes con fenómeno de no reflujo.
- Reportar la frecuencia del fenómeno de no reflujo en el Hospital Centra “Dr. Ignacio Morones Prieto”
- Concordar el diagnóstico de fenómeno de no reflujo entre los cardiólogos intervencionistas del Hospital Central.

#### **VI. METODOLOGIA**

##### **VI.1 DISEÑO**

##### **DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Estudio transversal, observacional y descriptivo.

El diseño que se propone es transversal ya que las observaciones serán realizadas en una sola ocasión y descriptivo de las características clínicas y angiográficas de los pacientes que presentaron FNR en el Hospital Central.

En pacientes en los que la angiografía inicial mostró flujo TIMI 0 o 1, se identificó FNR cuando la intervención inicial paso de la guía y predilatación con balón o implante de stent, mostró restitución de flujo TIMI 2-3 y luego una nueva intervención con balón, implante de stent o post dilatación apareció el fenómeno.

## **VI.2 LUGAR Y DURACIÓN**

Departamento de Cardiología y Hemodinamia del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” San Luis Potosí, S.L.P. Duración 12 meses.

## **VI.3. UNIVERSO, UNIDADES DE OBSERVACION, METODOS DE MUESTREO, Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

TIPO DE MUESTRA: Pacientes con cardiopatía isquémica sometidos a ICP

UNIVERSO: Todo paciente mayor a 18 años con cardiopatía isquémica sometidos a ICP en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” en el periodo de tiempo mayo 2012 a noviembre del 2105.

MUESTREO: No probabilístico

## **VI.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.**

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años sometidos a ICP.
- Pacientes que hayan sido sometidos a ICP en el periodo de tiempo mayo del 2012 a noviembre del 2015.

### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes con choque cardiogénico.
- Pacientes con oclusión total crónica.
- Pacientes cuyo estudio angiográfico no esté disponible en nuestro archivo digital.
- Angioplastia fallida.

## **VI.5 PLAN DE TRABAJO**

1. Se realizó estudio de concordancia interobservador para el diagnóstico del Fenómeno de no reflujo.

2. Reunión con el comité de ética e investigación de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.
3. Revisión por los cardiólogos hemodinamistas para la valoración de los estudios angiográficos.
4. Se recolectaron y analizaron datos.

## VII. DESCRIPCION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Tabla 1. Descripción operacional, codificación y escala de medición de las variables socio-demográficas utilizadas en el estudio.

Código	Nombre	Definición	Escala	Valores
<b>Edad</b>	Edad	Cumplida en años	Continua	Años cumplidos
<b>Sexo</b>	Genero del paciente	Fenotípico	Dicotómica	1=M 2=F
<b>DM2</b>	Diabetes Mellitus tipo 2	Diagnostico establecido de DM2 al momento del estudio	Dicotómica	0=No 1=Si
<b>HAS</b>	Hipertensión Arterial sistémica	Diagnostico establecido de HAS al momento del estudio	Dicotómica	0=No 1=Si
<b>Tabaquismo</b>	Tabaquismo	Enfermedad adictiva crónica que evoluciona con recaídas	Dicotómica	0=No 1=Si
<b>Hiperuricemia</b>	Hiperuricemia	Ácido úrico	Continua	mg/dL
<b>FEVI</b>	Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo	Fracción de expulsión del ventrículo izq. medido por ecocardiograma	Continua	%
<b>Creat</b>	Creatinina sérica	Creatinina sérica	Continua	mg/dL
<b>Hb</b>	Hemoglobina	Valor de hemoglobina	Continua	g/dL
<b>Neutro</b>	Neutrofilos	Conteo absoluto de neutrofilos en la biometría hemática	Continua	Miles
<b>Context</b>	Contexto de la realización de la ICP	El paciente fue sometido a ICP de forma programada (estable) o en hospitalización	Dicotómica	1=Estable 2=SICA
<b>Tipo de SICA</b>	Síndrome coronario Agudo	Presencia o no de elevación de ST en electrcardiograma	Ordinal	1=con elevación ST 2=sin elevación ST

**Tabla 2. Descripción operacional, codificación y escala de medición de las variables angiográficas a medir durante el estudio.**

Código	Nombre	Definición	Escala	Valores
<b>Trombo</b>	Trombo	Presencia o no de trombo en arteria coronaria	Dicotómica	0=No 1=Si
<b>Tiempo de evolución del SICA</b>	Tiempo de evolución del SICA	Tiempo transcurrido del inicio de los síntomas del SICA	Continua	Horas transcurridas desde inicio de síntomas
<b>Flujo TIMI inicial</b>	Flujo TIMI inicial	Llenado adecuado del medio de contraste	Ordinal	1=flujoTIMI 0 2=flujoTIMI 1 3=flujoTIMI 2 4=flujoTIMI 3
<b>Localización del SICA</b>	Localización del SICA	Derivaciones en el ECG afectadas	Nominal	1=anterior 2=posterior 3=lateral 4=inferior
<b>Arteria responsable SICA</b>	Arteria responsable SICA	Arteria afectada evidenciada en la angioplastia percutánea	Nominal	1=DA 2=CX 3=Derecha 4=DP
<b>Tipo de procedimiento</b>	Tipo de procedimiento	Procedimiento realizado en el momento de la coronariografía	Nominal	1=colocación Stent directo 2=dilatación con balón 3=aspiración del trombo

## VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

### VIII.1 METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

- Todo el análisis estadístico fue realizado con los programas R y R commander.
- Se realizaron pruebas de concordancia interobservador sobre el diagnóstico angiográfico del fenómeno de no reflujo mediante el coeficiente de Kappa (variable categórica).
- Estadística descriptiva para todas las variables aplicando medidas de tendencia central y dispersión, o frecuencia y porcentaje según corresponda.

## IX. ASPECTOS ETICOS

La presente investigación se considera de riesgo menor por lo que no transgreden las normas de la Conferencia de Helsinki de 1964 y su última revisión en el 2013. Los datos de los sujetos de investigación serán obtenidos del expediente clínico, por lo que se cumplirá con lo señalado en la Norma Oficial Mexicana, referida en el numeral 3.1 de dicha norma. Los investigadores nos comprometemos a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los pacientes.

## X. RESULTADOS.

### X.1 Estudios de concordancia:

Se realizó estudio de concordancia inicial con 20 angiografías coronarias (10 con FNR y 10 sin FNR) que se les presentaron de manera cegada a 2 diferentes cardiólogos Intervencionistas con los siguientes resultados:

**Tabla 3. Resultado de concordancia**

	No	Si
No	10	0
Si	6	4

Kappa No-Ponderada: 0.4

IC95%: 0.07866 a 0.7213

Mcnemar's Test P-Value : 0.0412

De acuerdo a estos resultados se realizó una reunión con el resto del grupo de cardiólogos Intervencionistas para definir las características del FNR, teniendo como acuerdo las siguientes:

Definición de Fenómeno de No Reflujo:

El FNR se defino como la disminución del flujo en la arteria coronaria después del tratamiento, sin evidencia de obstrucción, estenosis residual (>50%), disección, espasmo o trombo que comprometan el flujo. La disminución del flujo coronario se documenta angiográficamente como; flujo TIMI grado 2 o menos, flujo TIMI 3 con TMP grado 0 o 1, al menos 10 minutos de realizado la ICP<sup>7</sup>. El tratamiento de la arteria coronaria puede ser

mediante colocación de stent directo, dilatación y colocación de stent o mediante angioplastia con balón.

Una vez establecida tal definición se procedió a revisar cada una de las angiografías coronarias realizadas en el intervalo de mayo del 2012 a noviembre del 2015, para identificar los casos de FNR y documentar las características angiográficas. Posteriormente se realizó la revisión de expedientes clínicos para documentar las características clínicas de los pacientes con FNR, con los siguientes resultados:

## **X.2. CARACTERISTICAS DE LA POBLACIÓN:**

Se analizaron 500 coronariografías de pacientes sometidos a angioplastia coronaria del periodo de mayo del 2012 a noviembre del 2015 de los cuales se identificaron 66 pacientes que presentaron fenómeno de no reflujo. Las características clínicas de la población en estudio se muestran en la **Tabla 4**. Se hace la consideración que los pacientes que fueron analizados del total de pacientes no trombolizados, 34 fueron en el contexto de un infarto con elevación del ST. 6 pacientes con IMSEST y 4 con ACE.

La edad media fue de 64.1 años. La frecuencia del fenómeno de no reflujo en nuestra población fue del 13.2%. El sexo masculino mostró mayor afectación, siendo el 83.3% de la población estudiada. De la población estudiada, los antecedentes de DM2, HAS y tabaquismo fueron del 46.9%, 56% y 48.4% respectivamente. Los pacientes con FNR presentaron mayor disfunción ventricular izquierda, con media de 45% de FEVI. Los pacientes mantienen en general un nivel de ácido úrico normal. Los niveles de hemoglobina y creatinina se mantienen en rangos aceptables. El porcentaje de neutrófilos fue de 78% media. El 93.3% se presentó en SICA, especialmente en pacientes con elevación del segmento ST, de los cuales el 43.9% correspondió a infarto anterior, 18.1% localización inferior, 21.2% PI, 1.5% de tipo dorsal. Con respecto al IMSEST se presentó en el 9% y únicamente en el 6% de los pacientes con angina crónica estable. Con respecto al tiempo de evolución del inicio de los síntomas a la llegada al hospital, fue de 13.6% en el grupo menor a 3 horas, 36.2% dentro de las primeras 12 horas, 27.2% antes de las 24 horas y finalmente 22.7% en aquellos pacientes que ingresaron con un tiempo mayor de 24 horas.

Las características angiográficas se muestran también en la **Tabla 4**. Encontramos que la arteria responsable del no reflujo se presentó en un 51.5% para la DA, 36.3% en la CD, 10.6% para la Circunfleja y 1.5% en la primera diagonal. Según la estrategia de revascularización utilizado, el FNR se asoció con la colocación de Stent directo en 53% y 47% en los que se les realizó dilatación con balón y colocación de Stent. El FNR se presentó en un 33.3% de los pacientes con IMEST en los que se realizó reperfusión farmacológica con trombolisis. El FNR ocurrió en el 39.3% de los pacientes que tuvieron flujo TIMI 3 antes de la intervención y únicamente un 15.1% para los que tuvieron flujo TIMI 0 o 1. Ocurrió también FNR en 37.8% de los vasos con imagen previa de trombo visible y 27.2% en arterias con imagen sugestiva de placa ulcerada.

<b>Tabla 4. Características Clínicas de la población en estudio</b>	
<b>Variable</b>	<b>N=66</b>
Edad (años)	64.1 (9.7)
Sexo (masculino)	51 (83.3)
Diabetes	31 (46.9)
Hipertensión arterial	37 (56.0)
Tabaquismo	32 (48.4)
Ácido úrico (mg/dL)	6.6 (2.1)
FEVI (%)	45.6 (11.3)
Creatinina (mg/dL)	1.2 (0.5)
Hemoglobina (g/dL)	13.5 (2.0)
Neutrófilos (%)	73.7 (9.6)
<b>Contexto de la ICP</b>	
SICA	62 (93.9)
IAMEST	56 (90.3)
Trombolizados	22 (39.2)
No trombolizados	34 (60.8)
IAMSEST	6 (9.7)
Estable	4 (6.1)
<b>Localización de electrocardiográfica SCA</b>	
Anterior	29 (43.9)

Inferior	12 (18.1)
Posteroinferior	14 (21.2)
Lateral	1 (1.5)
IMSEST	6 (9.0)
Angina crónica estable	4 (6.0)
<b>Evolución SCA (horas) del inicio de síntomas hasta la llegada al hospital</b>	24.9 (32.6)
0-3 horas	9 (13.6)
3-6 horas	12 (18.1)
6-12 horas	12 (18.1)
12-24 horas	18 (27.2)
>24 horas	15 (22.7)
<b>Arteria tratada</b>	
Descendente anterior	34 (51.5)
Coronaria derecha	24 (36.3)
Circunfleja	7 (10.6)
Primera diagonal	1 (1.5)
<b>Tipo de procedimiento</b>	
Stent directo	35 (53.0)
Dilatación y stent	31 (47.0)
Reperusión farmacológica	22 (33.3)
<b>FNR según flujo TIMI pre intervención</b>	
TIMI 0	10 (15.1)
TIMI 1	8 (12.1)
TIMI 2	22 (33.3)
TIMI 3	26 (39.3)
Trombo	25 (37.8)
Ulceración	18 (27.2)

FEVI, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; ICP, intervención coronaria percutánea; SICA, síndrome isquémico coronario agudo; TIMI, Thrombolysis In Myocardial Infarction.

Las variables continuas se presentan como media (DE) y las variables categóricas como frecuencia (%).

En la **Tabla 5** se compara los pacientes con IMEST quienes recibieron tratamiento farmacológico con trombolisis vs los que no recibieron tratamiento trombolítico, dentro de estos, 34 son los pacientes con IMEST y se consideraron también 6 pacientes con IMSEST y 4 pacientes con ACE, quienes no reciben dicho tratamiento trombolítico de acuerdo a las guías. Según la terapia de reperfusión farmacológica utilizado, no se observó diferencia significativa entre los subgrupos de pacientes en cuanto al antecedente de DM2, HAS y el porcentaje de neutrófilos. Si tuvo significado estadístico el tiempo de evolución en horas desde el inicio de síntomas a la llegada al hospital, ya que los pacientes no trombolizados con un retardo mayor en horas fue del 36.6% en comparación con los trombolizados 15.4%.

<b>Variable</b>	<b>Trombolizados (n=22)</b>	<b>No Trombolizados (n=44)</b>	<b>P</b>
Diabetes	11 (50.0)	20 (45.4)	0.72
Hipertensión arterial	11 (50.0)	26 (59.0)	0.48
Neutrofilos (%)	76.1 (9.1)	72.5 (9,8)	0.14
Evolución SICA (horas)	10.9 (15.9)	31.9 (36.6)	0.001
Flujo TIMI pre-ICP			
TIMI 0	4 (18.1)	6 (13.6)	0.94
TIMI 1	3 (13.6)	5 (11.3)	
TIMI 2	7 (31.8)	15 (34.0)	
TIMI 3	8 (36.3)	18 (40.9)	
Trombo	11 (50.0)	14 (31.8)	0.15
Ulcera	8 (36.3)	10 (22.7)	0.24

SICA, síndrome isquémico coronario agudo; TIMI, Thrombolysis In Myocardial Infarction; ICP, intervención coronaria percutánea. Las variables continuas se presentan como media (DE) y las variables categóricas como frecuencia (%).

En la **Tabla 6** se realizó el análisis descriptivo en base a la presencia de trombo o no y la frecuencia del mismo en los diferentes grupos de flujo TIMI pre ICP. Se puede observar que en los vasos con flujos TIMI menores a 3, la prevalencia de trombo visible es alta; posteriormente estos pacientes desarrollaron FNR.

<b>Tabla 6. Distribución del flujo TIMI pre-ICP y presencia de trombo visible en pacientes trombolizados</b>				
	<b>Flujo TIMI 0 (n=4)</b>	<b>Flujo TIMI 1 (n=3)</b>	<b>Flujo TIMI 2 (n=7)</b>	<b>Flujo TIMI 3 (n=8)</b>
Trombo visible	1 (25.0)	3 (100)	6 (85.7)	1 (12.5)

TIMI, Thrombolysis In Myocardial Infarction; ICP, intervención coronaria percutánea. Las variables continuas se presentan como media (DE) y las variables categóricas como frecuencia (%).

## **XI. DISCUSIÓN.**

La primera angioplastia coronaria transluminal percutánea fue realizada por Gruntzig en 1977. Desde entonces ha ganado una rápida aceptación como opción al tratamiento para la enfermedad arterial coronaria<sup>31</sup>. La intervención coronaria percutánea (ICP) primaria es la mejor estrategia de reperfusión en el infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST, con un restablecimiento del flujo en la arteria ocluida cercana al 95%<sup>32</sup>. Sin embargo, la ICP ha provocado la aparición de un evento adverso conocido como fenómeno de no reflujo. La presencia de este fenómeno se asocia a mal pronóstico y es un predictor independiente de mortalidad. El FNR ocurre en alrededor del 10% de los casos cuando se realiza ICP primaria, con un incremento en la mortalidad a 30 días si no se trata adecuadamente (32% vs 2.8% p=0.0001) y en menos del 2% cuando se realiza una ICP electiva. El fenómeno de no reflujo que aparece luego de la intervención en pacientes con IMCEST y terapia fibrinolítica previa se encuentra en un escenario precedido de isquemia tisular, zona necrótica dañada, y se puede exacerbar al momento de la reperfusión mecánica. El fenómeno de no reflujo se puede presentar durante el intervencionismo de arterias no relacionadas con el infarto, en un contexto electivo y el cual afecta a miocardio que no estaba sometido a isquemia prolongada. En nuestro estudio se documentó que la frecuencia del fenómeno de no reflujo se presentó en el 13.2% de los casos. Según la prevalencia mundial oscila en un rango de 5% hasta el 40-50%. Uno de los factores evaluados fue el porcentaje de neutrófilos, el cual se mantuvo por arriba de los valores normales (50-70%), es sabido que unos de los sucesos inducidos por la reperfusión es el acúmulo de leucocitos, los neutrófilos activados liberan radicales libres y sustancias tóxicas<sup>32</sup>. En nuestro estudio se observó que el porcentaje de neutrófilos en los pacientes a quienes se reperfundió farmacológicamente no tuvo

significado estadístico, sin embargo, considero que puede ser un factor más para la realización de FNR.

La zona de no reflujo se relaciona con el área de necrosis, Férrez Santander et al.<sup>33</sup> documento que el daño al endotelio vascular comienza desde los primeros minutos de iniciada la reperfusión, la cual progresa con el tiempo. Es sabido que en las primeras horas del infarto, el trombo es rico en plaquetas, lo que hace fácil de destruir con terapia antiagregante y antiplaquetaria. Al prolongar el tiempo de reperfusión, el trombo tiene mayor cantidad de eritrocitos, adquiere una consistencia firme, lo cual lo hace más vulnerable para fragmentarse con el balón de angioplastia, lo cual hace que se embolice a nivel distal, provocando FNR en pacientes con reperfusión tardía<sup>34</sup>. En nuestro estudio se documentó que los pacientes con SICA ingresan al hospital en un promedio de horas alrededor de 12-24 horas de inicio de síntomas, este tiempo transcurrido hace que haya mayor daño miocárdico y mayor disfunción endotelial lo cual es el punto de partida para presentar FNR. No se logra una reperfusión farmacológica a tiempo por lo que se prolonga el periodo de isquemia, provocando necrosis miocárdica y mayor probabilidad de desarrollar FNR.

La mayoría de los factores asociados a FNR identificados en nuestro estudio (DM2, HAS, tabaquismo) son concordantes con los encontrados en estudios previos. El ácido úrico ha sido un fuerte predictor independiente de daño miocárdico, sin embargo, muy poco se ha estudiado la relación de la hiperuricemia con el flujo coronario. La hiperuricemia se ha asociado a proceso inflamatorio, provocando daño endotelial y a la vez este daño endotelial es un factor para desarrollar FNR. Apkek et al evaluó los niveles de ácido úrico en los pacientes con IMEST, concluyendo que niveles altos de AU >5.4 mg/dl medidos al ingreso tiene una sensibilidad el 77% con 70% de especificidad. En nuestro estudio el promedio de AU medido al ingreso fue de 6.6 mg/dL.

La mayoría de los pacientes tuvieron flujo TIMI 3, como se comentó previamente, el objetivo de la reperfusión temprana es la restauración del flujo coronario epicárdico. Los pacientes que fueron tratados con terapia de reperfusión farmacológica tenían trombo visible con flujo TIMI 3 en el 12.5% de los pacientes. El flujo TIMI menor a 2 puede ser causado por disfunción sostenida del endotelio en la región isquémica, la cual es la base de la fisiopatología del FNR. Disminuye el calibre de los capilares por edema de las

células intersticiales, se produce reducción en la liberación de óxido nítrico, lo cual provoca disminución en la relajación del músculo liso y vasoconstricción<sup>35</sup>. Los pacientes que presentaron FNR y fueron trombolizados, todos presentaron trombo visible durante la ICP, lo cual nos habla de actividad protrombótica continua.

Chettibi et al, realizaron un estudio observacional para documentar los factores de riesgo asociados al FNR, en donde los predictores fueron multivariados, encontraron que el FNR se asocia a colocación de stent directo en ICP primaria, con un OR 0.48, (IC 0.31-0.78 con  $p= 0.0003$ ). La embolización distal en ICP primaria es un fenómeno importante, según el estudio DEFER sugirió la colocación diferido de stent en ICP primaria, con retardo de 6 a 12 horas post reperusión con balón únicamente, el retardo en la estrategia del stent parece limitar este fenómeno<sup>36</sup>. Sin embargo, en nuestro estudio 35 pacientes realizaron FNR con la estrategia de colocación de stent directo en comparación con los que se les realizó dilatación y colocación de stent, (53% vs 47%). La literatura evidencia que la utilización de stent directo disminuye la probabilidad de desarrollar FNR, ya que la ausencia de dilatación previa a la colocación hace que disminuya la probabilidad de que el trombo o placa sea desplazado con la subsecuente embolización distal. Otra teoría acerca de que el stent directo sea preferible en comparación con la predilatación es que el trombo se comprime mediante el stent directo no se rompe. Los hallazgos en esta investigación no muestran concordancia con la literatura.

## **XII. LIMITACIONES, PERSPECTIVAS Y FORTALEZAS.**

Una de las limitaciones es que es un estudio observacional y descriptivo. No fue posible contrastar las variables estudiadas frente a un grupo control.

Dentro de las perspectivas en base a nuestros hallazgos, es correlacionar las características clínicas y angiográficas para realizar modelos de análisis en estudios futuros y centrarnos en el análisis acerca del tratamiento óptimo para estos pacientes que presentan esta complicación.

Como fortaleza podemos resaltar que el primer paso fue concordar el diagnóstico de FNR en nuestro Departamento de Cardiología, y una vez realizado esto se volvieron a revisar

la totalidad de coronariografías con ICP. Se revisaron un total de 500 estudios y no existen en nuestro medio reportes parecidos.

### **XIII. CONCLUSIONES.**

1. La frecuencia del FNR en nuestros pacientes llevados a coronariografía-ICP es mayor que la reportada a nivel mundial.
2. El FNR en nuestra población se presenta casi en su totalidad en pacientes que cursan con SICA y prácticamente no se presenta en pacientes en quienes se interviene las arterias coronarias de manera programada.
3. El tiempo desde que inician los síntomas isquémicos hasta que reciben un tratamiento apropiado es mayor de 12 horas en prácticamente el 50% de los pacientes que tuvieron FNR.
4. En nuestra población de pacientes con FNR el procedimiento de ICP que más frecuentemente se asoció a FNR fue stent directo.
5. En nuestra población tanto el nivel de neutrófilos pre procedimiento como el nivel de ácido úrico, fueron mayores a lo informado en la literatura mundial.

### **XIV. BIBLIOGRAFÍA.**

1. Lupi Herrera, Eulio; Gaspar, Jorge; González Pacheco Héctor. et. al. De la reperfusión al post-acondicionamiento del miocardio con isquemia prolongada ¿nuevo paradigma terapéutico de los síndromes coronarios agudos con elevación del segmento ST? Archivos de cardiología vol 76, 4 2006
2. Hua, Zhou; Xiao yan He. et al. Clinical and procedural predictors of no reflow in patients with Acute Myocardial Infarction after primary Percutaneous Coronary Intervention. World J Emerg Med, 2014, 5:2 96-102
3. Ryan Berg, and Cyrus Buhari. Treating and Preventing No Reflow in the Cardiac Catheterization Laboratory Current Cardiology Reviews; 2012, 8:209-214.
4. Gómez Almeida, Javier; Toledo Álvarez Orlando Álvarez Toledo. Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos. Rev Cubana Med 2006;45.
5. Ginner Odorico Rizo Rivera, José Ignacio Ramírez Gómez, Yannelis del Carmen Gómez García. Enfoque actual sobre la fisiopatología del síndrome coronario agudo. Rev cubana med v.48 n.3 Ciudad de la Habana jul.-sep. 2009.

6. Poveda JJ, Berrazueta JR. Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos. *Monocardio*. 2002;4(4):172-80.
7. Sahin, Durmus; Gur, Mustafa; Elbasan Zafer. SYNTAX score is a predictor of angiographic no reflow patients with ST elevation myocardial infarction treated with a primary percutaneous coronary intervention. *Coronary Artery Disease*. 2013, 24: 148-153
8. Harrison, Robert; Agarwal, Atul; Ou, Fang Shu. et al. Incidence and Outcomes of No Reflow Phenomenon during Percutaneous Coronary Intervention Among Patients with Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2013,111:178-184.
9. Hiroshi, Ito. Etiology and clinical Implication of Microvascular dysfunction in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Int Heart J* 2014; 55:185-189
10. Kawano Hiroaki, Hayashida Takairo, Othani Hiroshi, et al. Histopathological findings of the no reflow phenomenon following Coronary intervention for Acute Coronary Syndrome. *Int Heart Journal* 2005, 46; 327-332
11. Ronen Jaffe, Alexander Dick, Bradley H. Strauss. Prevention and Treatment of Microvascular obstruction- Related Myocardial injury and Coronary non Reflow Following Percutaneous Coronary Intervention. *JACC cardiovascular interventions*, Vol. 3; no 7, 2010
12. Eitel, Ingo; Nowak, Marek, Stehl, Clemens. et al. Endothelin 1 release in Acute Myocardial Infarction as a predictor of long term prognosis and No Reflow assessed by contrast enhanced magnetic resonance imaging. *American Heart Journal*. 2010. 159: 882-90
13. Gadeela, Nitesh; Rubinstein, Jack; Tamhane, Umesh. et al. The Impact of Circulating Cholesterol Crystals on Vasomotor function. *J American College of Cardiology Int*. 2011; 4:521-529.
14. Akpek, Mahmut; Kaya, Mehmet; Uyarel, Husein. et al. The association of serum uric acid levels on coronary flow in patients with STEMI undergoing primary PCI. *Atherosclerosis* 219.2011:334-341
15. Endo, Mitsuaki; Hibi, Kiyoshi; Shimizu, tomoaki. et al. Impact of Ultrasound Attenuation and Plaque rupture as a Detected by Intravascular Ultrasound on the incidence of No Reflow Phenomenon after Percutaneous Coronary Intervention in ST elevation Myocardial Infarction. *J American College of Cardiol Int*. 2010;3:540-549.

16. Ohsihima, Kousei; Ikeda, Shuntaro; Watanabe, Kouki. et al. Relationship between plaque composition and no reflow phenomenon following primary angioplasty in patients with ST segment elevation myocardial infarction. Analysis with virtual histology intravascular ultrasound. *Journal of Cardiology* 2009;54:205-213
17. Wu, Xiaofan; Mintz, Gary; Xu Kai. Et al. The relationship between attenuate plaque identified by Intravasacular ultrasound and no reflow after stenting in acute Myocardial Infarction. *JACC cardiovascular interventions* Vol. 4 No. 5 2011
18. Joon Hong, Young; Ho Jong, Myung; Ha Choi, Yun, et al. Predictors of non reflow after percutaneous coronary intervention for culprit lesion whit plaque rupture in infarct related artery in patients with acute coronary infarction. *Journal of Cardiology* 54, 36-44. 2009
19. Iwakura Katsuomi, Ito, Hiroshi, Ikushima Masasi. Et al. Association Between Hyperglycemia and the no reflow phenomenon in patients with Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1-7
20. Niccoli Giampaolo, Burzotta Francesco, Galiuto Leonarda, Crea Filippo. Myocardial No reflow in humans. *Journal of the American College of Cardiology*, vol 54, No 4, 2009.
21. Morishima Itsuro, Sone Takahito, Okumura Kenji, et al. Angiographic No reflow as a predictor of adverse long term outcome in patients treated whit percutaneous transluminal Coronary Angioplasty for first Acute Myocardial Infarction. *Journal of American College of Cardiology*. Vol. 36, No 4. 2000
22. Chan William, Stub Dion, Clark David J. et al. Usefulness of transient and persistent no reflow to predict adverse clinical outcomes following percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2012. 109:478-485.
23. Berg, Ryan; Buhari, Cyrus. Treating and Preventing No Reflow in the cardiac Catheterization Laboratory. *Current Cardiology Reviews*. 2012;8:209-214
24. Wong Dennis T.L; Puri Rishi; Richardson James, Myocardial No Reflow Diagnosis, pathophysiology and treatment. *International Journal of cardiology*. 167.2103.1798-1806
25. Guo, Qiang; Sheng Lei; Lei Xu. et al. Pharmacological and physical prevention and treatment of no reflow after primary percutaneous coronary intervention in ST elevation myocardial infarction. *Journal of international medical research* 41:537.2013

26. Sanat Kar M; Shemirom I; Sonei H et al. Effects of streptokinase on non reflow in rescue percutaneous coronary intervention. *ARYA atheroscler* 2013, Jan 9 (1), 22-28.
27. Lee Ki Hong, Ahn Youngkeun, Kim Sung Soo. Comparison of Triple Anti-Platelet Therapy and Dual Anti-Platelet therapy in Patients With Acute Myocardial Infarction who had No Reflow phenomenon during Percutaneous Coronary Intervention. *Circ J.* 2013 77: 2973-2981
28. Gibson C. Michel, de Lomos, James; Murphy Sabina. Et al. Combination Therapy with Abciximab Reduces Angiographically evident thrombus in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2001;103:2550-2554
29. Ota, Satoshi; Nishikawa, Hideo; Yakeuchi, Masaki. et al. Impact of Nicorandil to Prevent Reperfusion Injury in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Circ J* 2006;70:1099-1104
30. Camichi G Paolo and Crea Filippo, Coronary Microvascular Dysfunction. *N Engl Journal of medicine* 2007 356,330-340.
31. Venkitachalam Lakshmi, Kip Kevin E, Selzer Faith. Twenty-year evolution of Percutaneous coronary intervention and its impact on clinical outcomes a report from the NHLBI-sponsored, multicenter 1985–86 Percutaneous transluminal coronary angioplasty and 1997–2006 Dynamic Registries. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009 February ; 2(1): 6–13
32. Bouleti Claire; Mewton, Nathan; Germain, Stéphane. The non reflow phenomenon: state of the art. *Archives of cardiovascular disease* 2015. 108,12:661-674.
33. Férez Santander, Sergio; Márquez Manlio; Peña Duque, Marco A. et al. Daño miocárdico por reperfusión. *Rev Esp Cardiol.* 2004 57:9-21.
34. Kirma C, Izgi A, Dundar C, Tanalp AC, Oduncu V, Aung SM, et al. Clinical and procedural predictors of no-reflow phenomenon after primary percutaneous coronary interventions: experience at a single center. *Circ J.* 2008;72(5):716-21
35. Tanaka A, Kawarabayashi T, Nishibori Y, Sano T, Nishida Y, Fukuda D, et al. No-reflow phenomenon and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 2002;105(18):2148-52
36. Chettibi M, Benghezal S, Bertal S. No reflow: What are the predictors?. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 64 (2015) 472–480

## **XV. ANEXOS.**

### **ANEXO 1.**

#### **Clasificación de Flujo coronario TIMI:**

Flujo TIMI 0: ausencia de perfusión, significa ausencia de flujo anterógrado más allá del sitio de oclusión.

Flujo TIMI 1: perfusión mínima, cuando el medio de contraste pasa el sitio de oclusión sin lograr opacificar el vaso distal en 3 ciclos cardíacos.

Flujo TIMI 2: perfusión incompleta, cuando el medio de contraste opacifica el vaso distal después de más de 3 ciclos cardíacos siempre comparativamente con vaso ipsilateral.

Flujo TIMI 3: perfusión normal, cuando el flujo anterógrado es normal.

Actualmente se utiliza la evaluación en conjunto de la perfusión miocárdica como rubor miocárdico o conocido internacionalmente como Blush, que angiográficamente semeja.

### **ANEXO 2.**

#### **Escala angiográfica de flujo TIMI perfusión miocárdica (TPM):**

El TPM grado 3: cuando la entrada del medio de contraste, la opacificación y lavado es normal. La salida y disminución de su intensidad es notoria dentro de 3 ciclos cardíacos semejante a vasos similares ipsilaterales no responsables del evento agudo.

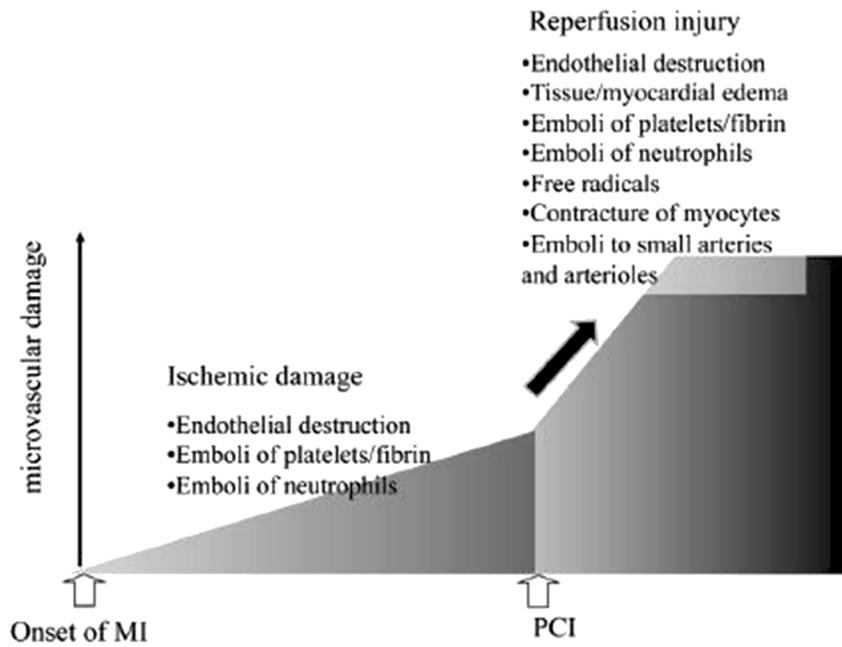
TPM grado 2: existe retraso en la entrada y salida del medio de contraste en la microvasculatura. La opacificación o imagen del vidrio esmerilado de miocardio en el área del miocardio infartado es persistente en la fase de lavado después de 3 ciclos cardíacos.

TPM grado 1: Se presenta cuando el medio de contraste opacifica pobremente microvasculatura pero el lavado es tan lento que permanece la imagen manchada hasta la siguiente inyección con intervalo al menos 30 segundos entre cada inyección.

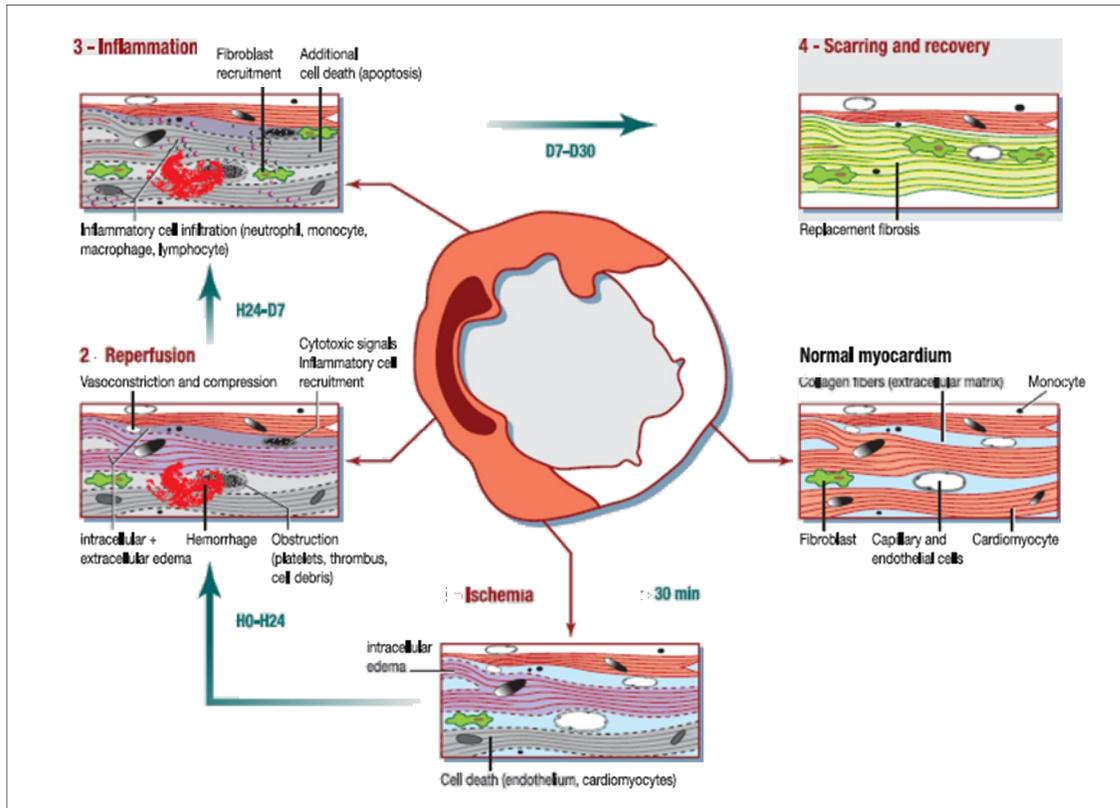
TPM 0: El medio de contraste falla para ingresar a la microvasculatura, no se observa la imagen característica de vidrio esmerilado u opacificación en el área de miocardio infartado indicando ausencia de perfusión tisular.

### ANEXO 3.

Figura 1. Mecanismo de fenómeno de No Reflujo en infarto agudo al miocardio



**Figura 2. Fisiopatología del fenómeno de no Reflujo**



**ANEXO 4.**

RECOLECCIÓN DATOS  
TESIS: "FACTORES CLÍNICOS Y ANGIOGRÁFICOS RELACIONADOS AL  
FENÓMENO DE NO REFLUJO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA  
ISQUÉMICA"

FICHA IDENTIFICACIÓN

Nombre: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sex  F  M

Registro: \_\_\_\_\_

Fecha de ICP: \_\_\_\_\_

COMORBILIDADES

Diabetes Mellitus tipo 2:  NO  SI

Hipertensión arterial:  NO  SI

Tabaquismo:  NO  SI

Ac. Úrico (mg/dL): \_\_\_\_\_ Hemoglobina: \_\_\_\_\_

Conteo Neutrofilos: \_\_\_\_\_ Creatinina \_\_\_\_\_.

FEVI: \_\_\_\_\_.

PROCEDIMIENTO

Contexto: Estable: \_\_\_\_\_ Con SICA: \_\_\_\_\_.

Tipo de SICA:

Con elevación ST \_\_\_\_\_ Sin elevación ST \_\_\_\_\_

AI \_\_\_\_\_

Trombolizado:  SI  NO

Tiempo de evolución del SICA: \_\_\_\_\_ horas

Localización del SICA:

Ant \_\_\_\_\_ Post \_\_\_\_\_ Inf \_\_\_\_\_ Lat \_\_\_\_\_

Arteria responsable del SICA:

DA \_\_\_\_\_ CX \_\_\_\_\_ Der \_\_\_\_\_