



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

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

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL FENOMENO DE NO  
REFLUJO EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO EN  
LA UNIDAD DE MEDICINA CRÍTICA DEL HOSPITAL REGIONAL  
LICENCIADO ADOLFO LOPEZ MATEOS, ISSSTE**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:  
ALMA NAYELI GUEVARA GARCÍA**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD  
MEDICINA CRÍTICA**

**ASESOR DE TESIS  
DR. CESAR AUGUSTO GONZALEZ LÓPEZ**

**NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO  
435.2017**

**CIUDAD DE MÉXICO, 2018**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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



---

DR. DANIEL ANTONIO RODRÍGUEZ ARAIZA  
COORDINADOR DE ENSEÑANZA Y CAPACITACIÓN

---

DRA. FLOR MARÍA DE GUADALUPE ÁVILA FEMATT  
JEFE DE ENSEÑANZA

---

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO  
JEFE DE INVESTIGACIÓN



---

DR. PEDRO EDUARDO ALVARADO RUBIO  
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD

---

DR. CESAR AUGUSTO GONZALEZ LÓPEZ  
ASESOR DE TESIS



## **DEDICATORIA**

Agradezco a todas las personas que a lo largo de estos dos años han influido en mi formación a través de sus enseñanzas, de manera directa o indirecta y probablemente sin saberlo ya que gracias a ellos he podido llegar hasta donde ahora me encuentro.

Gracias al ISSSTE, por haberme elegido para formar parte de su equipo de trabajo, así como a mis maestros por sus enseñanzas.

Pero especialmente gracias a Dios, por haber puesto en mi camino a dos ángeles a los que amo infinitamente y que han sido pieza fundamental en todos mis logros apoyándome de manera incondicional a pesar de las adversidades, estando conmigo en cada paso que doy, impulsándome cada día para ser mejor en todos los aspectos, mis padres.

Gracias.



## RESUMEN

El fenómeno de no reflujo representa en la actualidad uno de los mecanismos por reperfusión más frecuentemente observados en pacientes a quienes se realiza un intervencionismo coronario percutáneo, por lo tanto es de suma importancia identificar los factores de riesgo más comúnmente asociados al desarrollo de este.

Se ha descrito fenómeno de no reflujo en hasta 60% de los pacientes con STEMI con reperfusión óptima de vasos coronarios. Cuando ocurre no reflujo, atenúa significativamente el impacto beneficioso de la terapia de reperfusión, lo que resulta en resultados clínicos y funcionales pobres. La fisiopatología del no reflujo es compleja y no se comprende completamente, implica mucho más que la embolización distal de los desechos trombóticos.

Dentro de los factores de riesgo encontrados se destacan los siguientes: género masculino, la mayor parte de los pacientes cursaron con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, hipertensión arterial, dislipidemia y tabaquismo de acuerdo a lo encontrado en la literatura.

Se observó un fenómeno importante, los pacientes diabéticos que presentaron un infarto agudo de miocardio y que al ingreso tenían cifras glucémicas superiores a 200 mg/dl desarrollaron con mayor probabilidad fenómeno de no reflujo en el intervencionismo coronario percutáneo, probablemente a la fisiopatología y lesión del endotelio.

Es de suma importancia identificar los factores de riesgo en pacientes con IAM, clasificarlos y determinar cuáles son modificables para iniciar un tratamiento y prevención temprana así como evitar estas complicaciones en los pacientes.

## SUMMARY

The phenomenon of no reflux currently represents one of the reperfusion mechanisms most frequently observed in patients undergoing percutaneous coronary intervention, so it is very important to identify the risk factors most commonly associated with the development of this.

A phenomenon of no reflux has been described in up to 60% of patients with STEMI with optimal reperfusion of coronary vessels. When no reflux occurs, it significantly attenuates the beneficial impact of reperfusion therapy, resulting in poor clinical and functional outcomes. The pathophysiology of no reflux is complex and not fully understood, it involves much more than the distal embolization of thrombotic debris.

Among the risk factors found are the following: male gender, most of the patients had acute myocardial infarction with ST-segment elevation, arterial hypertension, dyslipidemia and smoking according to what was found in the literature.

An important phenomenon was observed, diabetic patients who had an acute myocardial infarction and who had glycemic figures higher than 200 mg / dl on admission developed a phenomenon of no reflux in percutaneous coronary intervention, probably to the pathophysiology and injury of the patient endothelium.

It is very important to identify the risk factors in patients with AMI, classify them and determine which are modifiable to initiate treatment and early prevention as well as avoid these complications in patients.

## ABREVIATURAS

ADN. Ácido desoxirribonucleico

ATP. Adenosin trifosfato

EV. Caderina endotelial vascular

H2O2. Peróxido de hidrógeno

IAM. Infarto agudo al miocardio

ICP. Intervencionismo coronario percutáneo

MVO. Obstrucción microvascular severa

NR. No reflujo

NO. Óxido nítrico

OH. Radicales hidroxilo

OMS. Organización mundial de la salud

O2. Anión superóxido

STEMI. Infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST

VEGF. Factor de crecimiento vasculorretinoico

## RELACION DE TABLAS Y GRAFICOS

	<b>PAGINA</b>
Tabla 1. Definición de variables y unidades de medida	14
Gráfico 1. Distribución por género	18
Gráfico 2. Tipo de infarto al ingreso	18
Gráfico 3. Descontrol hipertensivo al ingreso	19
Gráfico 4. Niveles de glucosa al ingreso	19
Gráfico 5. Grado de obesidad de acuerdo a la OMS	20
Gráfico 6. Ectasia coronaria en ICP	20
Gráfico 7. Vaso afectado en ICP	21

## **INDICE**

	<b>PÁGINA</b>
DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	6
ANTECEDENTES	7
JUSTIFICACIÓN	12
HIPÓTESIS	13
OBJETIVO GENERAL	13
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
TIPO DE ESTUDIO	13
DEFINICIÓN DE VARIABLES	13
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	17
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES	23
BIBLIOGRAFÍA	24

## **DEFINICIÓN DEL PROBLEMA**

El fenómeno de no reflujo representa una de las lesiones más severas por reperfusión posteriores a un IAM con o sin elevación del segmento ST por lo tanto en este estudio se deberán identificar cuáles son los factores de riesgo más comúnmente asociados al desarrollo del fenómeno de no reflujo en pacientes con diagnóstico de Infarto agudo al miocardio con y sin elevación del segmento ST, sometidos a intervencionismo coronario percutáneo en el servicio de medicina crítica del hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, ISSSTE

## ANTECEDENTES

El concepto de no reflujo fue sugerido por primera vez en isquemia cerebral. Los cerebros de los conejos que sufrieron un breve 2 1/2 minutos de isquemia tenían un flujo sanguíneo normal cuando la isquemia era aliviada. Cuando los conejos estuvieron expuestos a períodos de isquemia más largos, el flujo normal a los tejidos del cerebro no se restableció, incluso después del alivio de la obstrucción del vaso. La isquemia prolongada provocó cambios significativos en la microvasculatura que interferían con el flujo normal a las células cerebrales. La existencia de este fenómeno se confirmó en una variedad de modelos animales de isquemia cerebral. También se mostró en una variedad de otros órganos, incluida la piel, el músculo esquelético y el riñón. Kloner et al. trató de averiguar si el fenómeno de no reflujo se observaría en los corazones caninos isquémicos y si estaba relacionado con el daño microvascular. Los perros fueron sometidos a 40 o 90 minutos de oclusión de la arteria coronaria proximal. Cuando se alivió la oclusión coronaria después de 40 minutos de oclusión, el flujo sanguíneo se restableció en el miocardio dañado según se evaluó mediante marcadores de perfusión tales como tioflavina S y negro de carbón. Sin embargo, después de 90 minutos de oclusión coronaria, solo se restableció parcialmente el flujo sanguíneo al tejido del miocardio, a pesar de eliminación virtual de la oclusión coronaria. (1).

La intervención coronaria percutánea primaria (ICP) es el estándar de oro del tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI). ICP restaura el flujo coronario hacia TIMI 3 en más del 90% de los pacientes. Sin embargo, sigue habiendo una pequeña proporción de pacientes, que continúan mostrando un deterioro manifiesto de la reperfusión miocárdica a pesar de la apertura exitosa de la arteria epicárdica relacionada con el infarto. Este fenómeno se denomina reflujo, que se debe principalmente a la obstrucción microvascular severa (MVO). (2)

Se ha descrito fenómeno de no reflujo en hasta 60% de los pacientes con STEMI con reperfusión óptima de vasos coronarios. Cuando ocurre no reflujo, atenúa significativamente el impacto beneficioso de la terapia de reperfusión, lo que resulta en resultados clínicos y funcionales pobres. La fisiopatología del no reflujo es compleja y no se comprende completamente, implica mucho más que la embolización distal de los desechos trombóticos. De hecho, muchos fenómenos contribuyen a no reflujo: infiltración de leucocitos, vasoconstricción, activación de vías inflamatorias y edema celular. Recientemente, los datos experimentales demostraron la importancia del daño vascular y la hemorragia en el establecimiento de no reflujo. La permeabilidad vascular en el nivel endotelial parece ser un factor importante en no reflujo. El fenómeno NR fue descrito por primera vez por Kloner et al. en 1974., en un modelo experimental canino de isquemia reperfusión miocárdica. (3).

### Mecanismos fisiopatológicos y factores predictores

NR comienza con la lesión isquémica severa inicial. La isquemia fatal, definida por un flujo sanguíneo de tejido miocárdico  $<40$  ml / min por 100 g de tejido, causa daño cardíaco irreversible al endotelio. A nivel endotelial, se observan formación de ampollas y protrusión endotelial, así como obstrucción de la microcirculación. La necrosis de las células endoteliales conduce a la destrucción de las uniones estrechas y adherentes y a la pérdida de la integridad vascular, que a su vez conduce a la acumulación extravascular de líquido y células sanguíneas. Esta expansión extravascular provoca compresión vascular y una reducción en la luz del microvaso. También se altera la producción de óxido nítrico endotelial y se reduce la vasodilatación dependiente del endotelio. A nivel de los cardiomiocitos, la isquemia causa necrosis celular e inflamación de los cardiomiocitos, lo que aumenta la compresión de los vasos intramurales. (3)

Lesión endotelial. Un importante regulador de la integridad endotelial es el factor de crecimiento vasculorretinoico (VEGF), que originalmente se denominó factor de permeabilidad vascular. VEGF se expresa en respuesta a la hipoxia durante el infarto agudo de miocardio. En estado de reposo, el receptor 2 de VEGF forma un complejo con cadherina endotelial vascular (EV), una proteína de adhesión endotelial específica que estabiliza las uniones intercelulares adherentes. El VEGF

inducido por isquemia, cuando se une al receptor 2 de VEGF, disocia el complejo VEGF receptor 2 / VE cadherina, lo que conduce a un aumento en la permeabilidad endotelial. El VEGF activa la fosforilación de Src, que luego induce la fosforilación de la tirosina de la cadherina VE y su internalización; esto reduce la cantidad de cadherina VE disponible en las uniones interendoteliales, lo que lleva a la alteración de la integridad de la barrera endotelial. In vivo, la fosforilación de la cadherina VE también está modulada por las fuerzas hemodinámicas y la tensión de corte a la que están expuestas las células endoteliales. Por lo tanto, impulsada por su estado de fosforilación, la cadherina VE desempeña un papel importante en el mantenimiento de las uniones cerebrales intensas. En modelos experimentales, la permeabilidad vascular desempeña un papel central en NR. Sin embargo, hay pocos datos de pacientes humanos sobre los niveles de fosforilación basal e inducida por isquemia de la cadherina VE en la microcirculación coronaria, que podría representar un nuevo ángulo para prevenir o tratar la NR. (3)

La disminución de la perfusión tisular por la oclusión de una arteria coronaria produce una serie de eventos que incluyen disminución de la fosfocreatina y detención del metabolismo aeróbico seguida de inicio del metabolismo anaeróbico, lo que condiciona la generación de diferentes metabolitos (lactato, radicales libres, etc.) tóxicos para la célula. Si la oclusión persiste en ausencia de una adecuada circulación coronaria colateral, el déficit de perfusión resultará en un daño estructural irreversible, y finalmente llevará a las células a la muerte. Si la reperfusión ocurre antes de que el daño sea irreversible, la célula puede recuperarse. Sin embargo, en contra de lo esperado, algunas células miocárdicas sufren mayor daño una vez que el flujo coronario se ha restablecido. Este daño condicionado por la reperfusión se ha relacionado, entre otras causas, con el incremento brusco del oxígeno y del calcio, que ocurre después de la reperfusión<sup>8</sup>, con la generación de radicales libres, con disfunción mitocondrial, con la infiltración de diversas células inflamatorias y la generación de múltiples factores humorales mediadores de la inflamación, así como con diversos productos resultantes de las alteraciones en el metabolismo de la glucosa y de los ácidos grasos. (4).

Radicales libres. Al restaurar el flujo sanguíneo en corazones isquémicos se producen radicales libres derivados de oxígeno tales como el anión superóxido ( $O_2^-$ ), los radicales hidroxilos ( $OH^-$ ) y el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ). La peroxidación lipídica de las membranas produce daño estructural y funcional, que condiciona un aumento en la permeabilidad de la membrana al calcio, lo que finalmente conlleva un incremento en el calcio intracelular. Los 3 principales mecanismos de daño por radicales libres son: la peroxidación de lípidos, la oxidación de las proteínas y la rotura del ADN. Existen 2 vías mediante las cuales los radicales superóxido pueden generar radicales hidroxilo. Una de ellas involucra la participación del óxido nítrico (NO) por la formación de un compuesto denominado peroxinitrito, compuesto tóxico, inestable y altamente reactivo que causa peroxidación de lípidos y daño miocárdico. Estudios durante la realización de ICP demuestran la presencia de marcadores indirectos de la producción de radicales libres en la sangre del seno coronario (malondialdehído, ácido úrico y glutatión oxidado). (4).

Reentrada de calcio. La reentrada de calcio al interior de una célula miocárdica, previamente privada de este elemento, produce un daño celular severo caracterizado por una marcada elevación de las enzimas cardíacas y la formación de las denominadas "bandas de contracción". Se ha logrado identificar que las concentraciones elevadas de calcio en el interior de la célula conducen a la necrosis de ésta y se ha encontrado una relación con la sobreexpresión del gen del receptor beta adrenérgico. Entre los eventos posteriores a la reperfusión, se encuentra una acumulación importante de este ion en las mitocondrias. Al ser privadas de oxígeno, se produce una disminución de los valores celulares de adenosintrifosfato (ATP) y un incremento del fosfato, lo que limita la salida del calcio de la célula y produce la acumulación de éste en su interior, también con alteración local del sistema de renina-angiotensina cardíaca. Se pierde así la capacidad para restablecer la homeostasis del calcio. De esta manera, al reoxigenar a la célula, la mitocondria es sometida al influjo masivo de calcio y se produce un aumento en la permeabilidad, la inhibición de la síntesis de ATP y las alteraciones en el acoplamiento excitación-contracción, lo que condiciona el daño a la célula con disfunción ventricular y a la microcirculación miocárdica, por lo que los estudios actuales valoran el uso de antagonistas del calcio aun en experimentación. (4)

## Incidencia

La incidencia del fenómeno de «no reflujo» es del 0,6-7,5% y destacan los siguientes grupos: intervención en hemoductos venosos, 4%; aterectomía direccional, 4,5%, y aterectomía rotacional, 7,5%. En el IAM en pacientes con flujo TIMI-3 en la arteria causal del infarto, la incidencia de perfusión miocárdica anormal es del 22-50%, con promedios del 30%<sup>63</sup>. La mayoría de los estudios con trombólisis en IAM ha reportado flujo TIMI-3 a los 90 min en el 50-55%<sup>64,65</sup>; en ACTP primaria convencional se reporta un flujo TIMI-3 en el 73-90%, y alcanza el 88-92% cuando se implanta un stent.. La terapéutica farmacológica combinada (TIMI-14) reportó flujo TIMI-3 en el 74% con dosis menores de activador tisular del plasminógeno y abciximab; cuando la intervención mecánica se combina con abciximab demostró flujo TIMI-3 en el 85-90,4%. (4).

El fenómeno de no reflujo es particularmente más común en los injertos de venas degenerados y después de la aterectomía rotacional. En una revisión de 2010 de 347 pacientes con STEMI tratados con stent coronario percutáneo, Rezkalla et al. encontró que el no reflujo es común y observó el fenómeno en el 32% de los pacientes. El no reflujo se definió como TIMI < 3 y como grado de rubor miocárdico < 3. De acuerdo con los datos publicados, los pacientes con no reflujo tuvieron peores resultados, que se caracteriza por un aumento significativo en la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva, cardiogénica, shock y muerte. Los pacientes con no reflujo que recibieron terapia farmacológica en forma de nitroprusiato intracoronario, nicardipina o verapamilo tuvieron una mejoría en el flujo coronario y un mejor pronóstico, lo que demuestra la importancia del reconocimiento y el tratamiento adecuado de esta condición. A pesar de la considerable percepción en los últimos años sobre quién está en riesgo de no reflujo y cómo la administración las estrategias funcionan, no se han ideado terapias específicas, y la evidencia en apoyo de su uso sigue siendo polémica en muchos casos. (3).

Factores de riesgo y estrategias para la prevención del fenómeno de no reflujo. Muchos de los factores de riesgo bien aceptados para no reflujo son similares a otros factores de riesgo cardiovascular bien aceptados, como la hipertensión, el tabaquismo, la dislipidemia, la diabetes y otros procesos inflamatorios. Como tal, hay algunas medidas generalmente aceptadas asociadas con una menor incidencia de no reflujo luego de una PCI para STEMI. Por ejemplo, en pacientes con diabetes, un control óptimo del nivel de azúcar en la sangre antes del procedimiento puede reducir la ocurrencia de no reflujo. Este efecto es tanto indirecto a través de la mejora de la circulación coronaria microvascular, así como directo a través de los efectos de la hiperglucemia aguda en la lesión por reperfusión. De manera similar, en individuos con hiperlipidemia, la terapia intensiva con estatinas antes de la ICP es beneficiosa para reducir el no reflujo. En un metanálisis de siete estudios que examinaron a 3.086 pacientes tratados con estatinas antes de la ICP, hubo una prevención completa del fenómeno de no reflujo en 4.2% y atenuación de no reflujo en un 5% adicional de pacientes tratados con estatinas, en comparación con los pacientes de control que recibieron placebo, cuidado habitual, o una terapia con estatinas con dosis más bajas. Los efectos se observaron cuando las estatinas se comenzaron a partir de 2 a 30 días antes de la ICP. Aunque estas medidas generales son simples y forman parte de las pautas establecidas en pacientes con enfermedad arterial coronaria, sus beneficios son limitados en aquellos con presentación aguda de STEMI. (1).

La predicción de pacientes en riesgo de no reflujo antes de la PCI puede ser beneficiosa desde la perspectiva de la prevención. La conciencia del riesgo llevará al uso de ciertas técnicas que pueden mejorar el grado de no reflujo. Dichas estrategias de prevención incluyen la colocación de stents primarios, la evitación del despliegue del stent a alta presión y la trombectomía antes de la intervención. Las características específicas del paciente que se sabe están relacionadas con el alto riesgo de no reflujo en pacientes con STEMI incluyen retraso en la presentación al laboratorio de cateterización, hiperglucemia e hipercolesterolemia.

La evidencia más reciente sugiere que no reflujo se encuentra con mayor frecuencia en asociación con mujeres sexo, hipertensión, insuficiencia renal leve a moderada y marcadores inflamatorios elevados. También hay características específicas de la lesión que pueden influir en el riesgo de no reflujo, como la composición de la placa y la carga del trombo según lo detectado por ultrasonido

intravascular. Sin embargo, el tiempo consumido al realizar el ultrasonido puede retrasar el tiempo de puerta balón y debe ser desaconsejado en pacientes con STEMI. (1).

### Manifestaciones clínicas

La presentación clínica del fenómeno de no reflujo varía enormemente, dependiendo del entorno clínico, a pesar de estar a menudo relacionado con el momento de la reperfusión. En el laboratorio, la presentación clínica de no reflujo durante la intervención a corto plazo en pacientes con infarto de miocardio suele ser repentina y dramática. El medio de contraste se estancará en la arteria coronaria, el paciente se quejará de dolor en el pecho y pronto se verá afectado por el compromiso hemodinámico. El deterioro hemodinámico repentino también puede estar relacionado con la ateroembolia y la desaceleración del flujo sanguíneo en las arterias no culpables. En la unidad de cuidados coronarios, la presentación suele ser menos dramática. Después de la terapia trombolítica, el paciente experimentará dolor en el pecho y elevación del segmento ST y puede tener deterioro hemodinámico. Pueden aparecer nuevas ondas Q, y algunos de esos pacientes pueden ser diagnosticados con extensiones de infarto. En un estudio de Komamura et al, se estudiaron pacientes con infarto agudo de miocardio anterior, reperfusión temprana y probable ausencia de reflujo. Los pacientes tenían un monitoreo continuo del gran flujo sanguíneo de la vena cardíaca. El flujo pareció disminuir gradualmente con el tiempo, lo que sugiere que el fenómeno de no reflujo es un proceso que avanza con el tiempo, un patrón similar al de los estudios experimentales. En otro estudio clínico, los pacientes sin reflujo fueron mayores y tuvieron una menor incidencia de angina preinfarto. La ausencia de angina preinfarto también se observó en la serie de Komamura et al. (8).

El fenómeno de no reflujo también se relacionó con arritmias ventriculares, insuficiencia cardíaca congestiva temprana e incluso ruptura cardíaca. También hay evidencia de que puede tener un efecto adverso sobre la remodelación del ventrículo izquierdo después de un infarto de miocardio. Para determinar el pronóstico del fenómeno sin reflujo, Morishima et al siguieron a 30 pacientes que no mostraron reflujo durante un período medio de 1.2 años. Compararon este grupo con un grupo control de 90 pacientes. No se asoció reflujo con arritmias malignas, fracción de eyección más baja o más muerte cardíaca. (7).

### Tratamiento farmacológico

La farmacoterapia para el tratamiento del fenómeno de no reflujo se ha centrado principalmente en dos estrategias: terapia vasodilatadora local y terapia antiplaquetaria local. De estos, solo la terapia vasodilatadora local tiene una indicación de guía específica para el tratamiento del no reflujo. Las guías ACC 2011 de 2011 proporcionan una recomendación de clase IIa para la administración de un vasodilatador intracoronario (específicamente, adenosina, bloqueador de canales de calcio o nitroprusiato) para tratar el reflujo no relacionado con ICP que ocurre durante la ICP primaria o electiva. (5).

Adenosina. La adenosina ha sido ampliamente estudiada para el tratamiento del no reflujo. Entre sus muchos efectos beneficiosos, la adenosina aumenta el flujo microvascular debido a sus propiedades vasodilatadoras, inhibe la adhesión y migración de los neutrófilos, ejerce efectos antiplaquetarios e inhibe la formación de radicales libres de oxígeno, lo que produce una disminución de la acidosis celular. La adenosina ha demostrado beneficios tanto en la administración intravenosa como intracoronaria. La adenosina intracoronaria también ha demostrado ser beneficiosa para evitar el reflujo. Es más probable que vea efectos secundarios potenciales de la adenosina cuando se administra por vía intracoronaria, especialmente en dosis altas. Sin embargo, estos mismos efectos secundarios se pueden observar en la administración intravenosa. Estos efectos secundarios incluyen rubor, hipotensión, bradicardia con diversos grados de bloqueo cardíaco, disnea, dolor en el pecho y broncoespasmo. En una serie retrospectiva, se administró adenosina intracoronaria (24-48 mcg) antes y después de cada inflado del balón en el entorno de un infarto agudo de miocardio. (5)

Bloqueadores de los canales de calcio. Los bloqueadores de los canales de calcio pueden mejorar el flujo coronario a través de la relajación dependiente del endotelio e independiente. Los bloqueadores de los canales de calcio funcionan a través de varios mecanismos que incluyen la vasodilatación mediada por endotelio, la reducción de la demanda de oxígeno del miocardio por efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos, y puede reducir el daño de los radicales libres de oxígeno durante la reperfusión. El verapamilo ha sido el bloqueador de canales de calcio más estudiado para la prevención y el tratamiento del fenómeno de no reflujo. La nicardipina también ha demostrado ser beneficiosa en un análisis retrospectivo de 72 pacientes tratados sin reflujo con una tasa de éxito del 99% de restablecimiento del flujo TIMI 3. Esto sugiere un efecto de clase de los bloqueadores de los canales de calcio en general en lugar de un efecto específico de verapamil. (11)

Nitroprusiato de sodio. Se cree que el nitroprusiato sódico previene y trata el no reflujo debido a que es un donante directo de óxido nítrico. El óxido nítrico tiene múltiples funciones vasculares que incluyen una potente vasodilatación en la circulación arteriolar resistente y en toda la microcirculación. También ayuda a inhibir la adhesión plaquetaria y también tiene actividad antiinflamatoria. Existe alguna evidencia de que el nitroprusiato de sodio es útil en el tratamiento de no reflujo, pero no ha demostrado un beneficio significativo en la prevención de no reflujo. Para la prevención, un ensayo aleatorizado de 98 pacientes con IMEST fue uniformemente aleatorizado para recibir 60 microgramos de nitroprusiato o placebo administrados a la parte distal de oclusión de la arteria relacionada antes de realizar cualquier angioplastia. No hubo diferencia en los recuentos de flujo TIMI, la puntuación del rubor en el miocardio o la resolución del segmento ST entre los dos grupos. Sin embargo, un punto final clínico combinado de 6 meses de revascularización de la lesión diana, infarto de miocardio o la muerte ocurrió solo en el 6.3% del grupo tratado con nitroprusiato en comparación con el 20% en el placebo ( $p = .05$ ). Esta diferencia fue impulsada principalmente por infarto de miocardio y TVR pero no la muerte Como este no fue el punto final primario del ensayo, este resultado solo puede considerarse generador de hipótesis. En general, este ensayo aleatorizado se consideró un ensayo negativo para prevención de no reflujo. Sin embargo, es posible que la dosis fuera demasiado baja (en comparación con las dosis más altas necesarias en los estudios de tratamiento) o el momento no fue óptimo (administrado antes de que comenzara la ICP). (9)

Inhibidores de la Glucoproteína IIb/IIIa. Los inhibidores de la glucoproteína IIb / IIIa son fuertes agentes antiplaquetarios y deberían ser efectivos para reducir la carga del trombo microvascular. Sin embargo, no hay ensayos aleatorizados convincentes en el uso de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en el tratamiento de la ausencia de reflujo, y por lo tanto su uso para el tratamiento del reflujo no es una recomendación de referencia. Sin embargo, una gran cantidad de evidencia sugiere un posible uso para la prevención del no reflujo. El abciximab ha sido el más estudiado de los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa. (9).

El tirofiban intravenoso también ha mostrado un efecto preventivo versus placebo medido por el segmento ST mejorado resolución en el entorno de ICP primaria. Eptifibatide intravenoso ha mostrado beneficios en la prevención del no reflujo en el estudio PROTECT TIMI 30. En este estudio, los pacientes asignados al azar a una antitrombina más Eptifibatide versus una antitrombina sola lograron grados de perfusión miocárdica TIMI normales más a menudo (57,9% frente a 50,9%,  $p = 0,048$ ) [21]. Esto sugiere un efecto de clase beneficioso de los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa. (9).

## JUSTIFICACIÓN

El fenómeno de no reflujo representa uno de los cuatro tipos de lesiones más comúnmente asociados a daño por reperfusión en pacientes con Cardiopatía isquémica de tipo infarto agudo al miocardio con y sin elevación del segmento ST y que son sometidos a procedimientos de cardiología intervencionista.

De acuerdo a las estadísticas internacionales disponibles en la literatura consultada, el fenómeno de no reflujo es una entidad que se presenta en aproximadamente el 0.6 al 7.5% de los individuos sometidos a intervencionismo coronario percutáneo posterior a un infarto agudo al miocardio. En México no se cuenta con estadísticas o cifras exactas que nos informen del impacto social y económico de esta patología.

Dado que se ha identificado su desarrollo en pacientes sometidos a ICP, es necesario conocer los factores de riesgo más comúnmente asociados a este así como identificar aquellos que se pueden prevenir, para disminuir la incidencia de del desarrollo de fenómeno de no reflujo y obtener mejores resultados durante la coronariografía.

Por lo anterior, es de suma importancia identificar a los pacientes cardiópatas que cuenten con factores de riesgo de desarrollo de fenómeno de no reflujo después de un evento agudo con el objetivo de mejorar sus condiciones previo a la realización de un intervencionismo coronario percutáneo y así mejorar la sobrevida y los resultados finales, evitando complicaciones posteriores inclusive la muerte.

## **HIPÓTESIS**

Los factores de riesgo asociados al fenómeno de no reflujo son sexo, antecedentes crónico degenerativos, y factores de riesgo cardiovascular ya conocidos.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar cuáles son los factores de riesgo más frecuentemente asociados al fenómeno de “no reflujo” en los pacientes con diagnóstico de infarto agudo de miocardio con y sin elevación del segmento ST ingresados en la unidad de terapia intensiva del HRLALM , ISSSTE

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Identificar a los pacientes que presentan un evento agudo de infarto de miocardio con elevación del segmento ST y sin elevación del segmento ST.

Identificar a los pacientes que presentan fenómeno de no reflujo posterior al intervencionismo coronario percutáneo.

Identificar las comorbilidades más comúnmente asociadas a la presencia de fenómeno de no reflujo.

Identificar los factores de riesgo modificables más frecuentemente asociados en pacientes con fenómeno de no reflujo.

Identificar la localización de infarto agudo más frecuentemente asociado a fenómeno de no reflujo

Identificar el género más afectado por el fenómeno de no reflujo

## **DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE OBSERVACIÓN Y TAMAÑO DE MUESTRA**

Pacientes con diagnóstico de infarto agudo de miocardio con y sin elevación del segmento ST que presenten posterior a un intervencionismo coronario percutáneo datos de fenómeno de no reflujo y que sean ingresados en la unidad de terapia intensiva del HRLALM, ISSSTE, en el período comprendido de abril de 2017 a abril de 2018.

## **TIPO DE ESTUDIO**

Observacional, descriptivo, trasnversal, series de casos, prospectivo

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Pacientes de 30 a 85 años de edad

Pacientes ingresados en el área de terapia intensiva del HRLALM, ISSSTE

Pacientes con diagnóstico de infarto agudo de miocardio con y sin elevación del segmento ST

Pacientes con diagnóstico de fenómeno de no reflujo por intervencionismo coronario percutáneo

Pacientes de ambos géneros

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Pacientes embarazadas

Pacientes que se encuentren fuera de los rangos de edad establecidos

Pacientes a quienes no se realice intervencionismo coronario percutáneo

Pacientes trasladados de otra unidad hospitalaria con tratamiento previo

## CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que presenten alguna otra patología aguda agregada en el momento de su ingreso

## DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

Tabla 1. Definición de variables y unidades de medida

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Género	Conjunto de individuos de una especie que comparten ciertas características	Conjunto de características que se distingue masculino o femenino	Cualitativa	Nominal
Tabaquismo	Intoxicación aguda o crónica producida por el consumo abusivo de tabaco.	Tiempo transcurrido desde el inicio de tabaquismo hasta la actualidad.	Cualitativa	Nominal
Dislipidemia	Aumento de la concentración plasmática de colesterol y lípidos en la sangre.	Individuo que presenta elevación de lípidos en sangre en una muestra sanguínea	Cualitativa	Ordinal
Obesidad	Estado patológico que se caracteriza por un exceso o una acumulación excesiva y general de grasa en el cuerpo.	Cantidad de pacientes que presentan algún grado de obesidad.	Cuantitativa	Ordinal
Infarto	Obstrucción de los tejidos que forman un órgano, o una parte de él, debido a la interrupción del riego sanguíneo de la arteria o las arterias correspondientes; conduce a la muerte o necrosis de los tejidos.	Lesión de tejido miocárdico asociado a un factor de riesgo	Cualitativa	Nominal
No reflujo	Es la falta de sangre disponible para reperfundir un área	Lesión por reperfusión a cierta zona de tejido miocárdico.	Cualitativa	Nominal

	isquémica después de que la obstrucción física haya sido anulada y se relaciona con la falta de recuperación funcional de la zona dañada.			
--	---	--	--	--

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo a la declaración de HELSINKI de la asociación médica mundial, en los puntos establecidos, en cuanto a mi trabajo de investigación, refiero de acuerdo a lo siguiente que:

12. Está conformado de acuerdo a los principios científicos generalmente aceptados, apoyados en el conocimiento establecido en la bibliografía científica y en otras fuentes de información pertinentes.

14. Ha sido descrito claramente en un protocolo de investigación

15. Ha sido aprobado previo al inicio de este, por el comité de ética e investigación.

16. He contado con la supervisión de un profesional de la salud competente y calificado apropiadamente.

23. He tomado las precauciones necesarias para resguardar la intimidad de los pacientes que participan en la investigación y la confidencialidad de su información personal, para reducir al mínimo las consecuencias de mi investigación sobre su integridad física, mental y social.

24. Se proporcionó a pacientes y familiares información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posible conflictos de intereses, riesgos e incomodidades derivadas del experimento.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis de los datos se realizó por medio del programa estadístico SPSS versión 20 para Windows en el cual se utilizó media, mediana y moda para variables cuantitativas, mientras que para las variables cualitativas fueron usadas frecuencia y porcentaje.

Para el análisis inferencial de variables cuantitativas se utilizó la prueba de t de Student para muestras independientes, mientras que para las variables cualitativas se ocupó prueba de Mc Nemar.

## RESULTADOS

Los resultados obtenidos para la muestra de 14 pacientes fueron los siguientes descriptivos.

Se encontró que el género más frecuentemente afectado fue el masculino con 11 pacientes representando el 71%, mientras que femeninos fueron 3 con el 29%. (Gráfico 1).

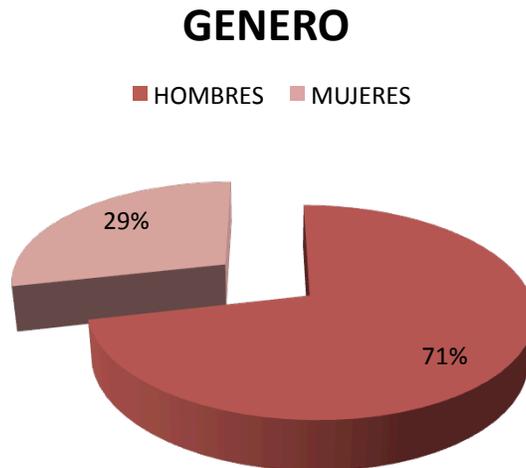


Gráfico 1. Distribución por género

Se encontró en el electrocardiograma de 12 derivaciones a su ingreso que 11 pacientes presentaron IAM con elevación del segmento ST, por el contrario, 3 pacientes presentaron IAM sin elevación del segmento ST. (Gráfico 2).

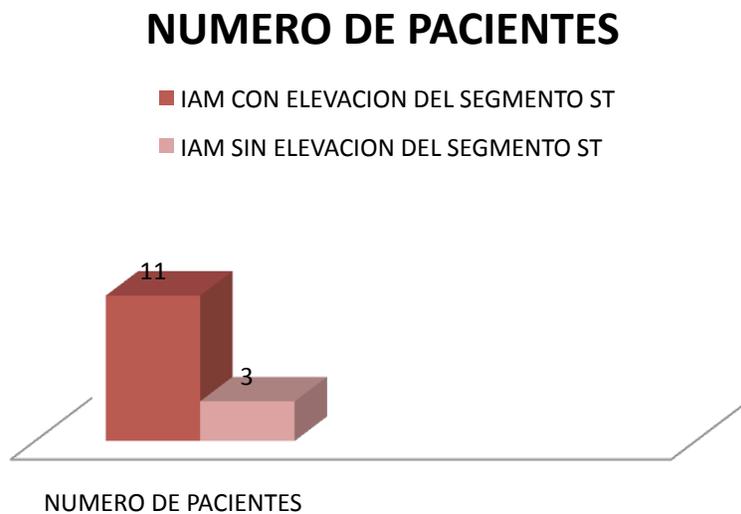


Gráfico 2. Tipo de infarto al ingreso

10 pacientes tenían antecedentes de hipertensión arterial sistémica, el resto con 4 pacientes no eran hipertensos.

Se observó que al momento del ingreso de los 10 pacientes hipertensos, 3 pacientes presentaron descontrol hipertensivo con cifras tensionales mayores o iguales a 180/100 mmHg, mientras que 7 se presentaron con tensión arterial dentro de rangos de normalidad. (Gráfico 3).

### DESCONTROL HIPERTENSIVO AL INGRESO

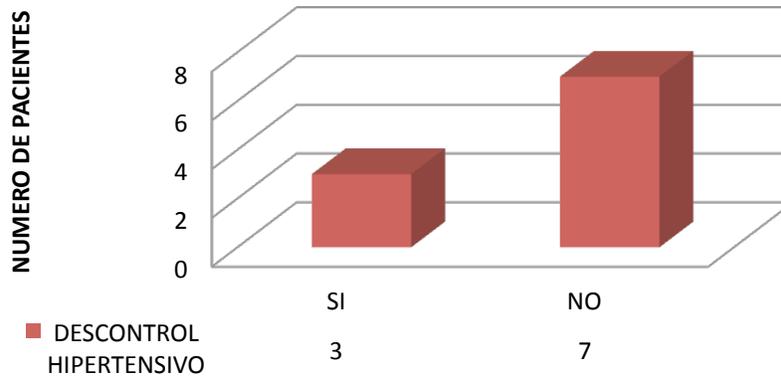


Gráfico 3. Descontrol hipertensivo al ingreso

Se detectó que 8 pacientes tenían antecedente de diabetes mellitus, mientras que 6 no la presentaron. Dentro de los pacientes diabéticos se encontró como factor de riesgo una glucosa central al ingreso por arriba de 300 mg/dl en 5 pacientes. (Gráfico 4).

### GLUCOSA AL INGRESO

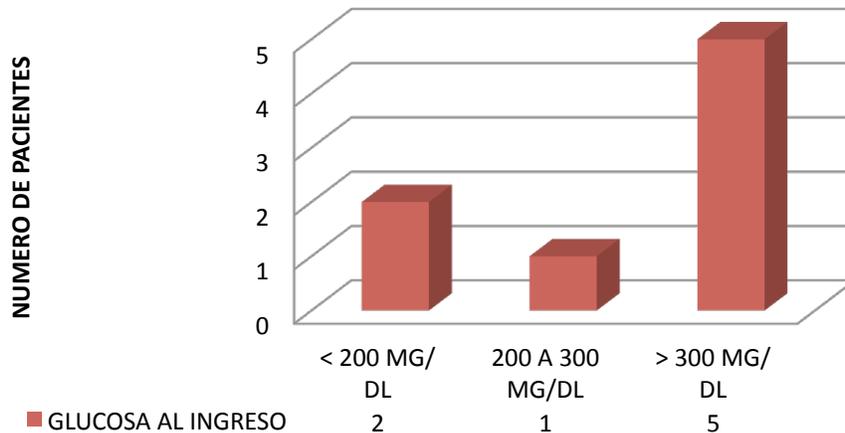


Gráfico 4. Niveles de glucosa al ingreso

Se detectó en 8 del total de 14 pacientes que la obesidad juega un factor de riesgo importante. Se clasificaron los grados de obesidad de acuerdo a la OMS. (Gráfico 5)

## GRADO DE OBESIDAD

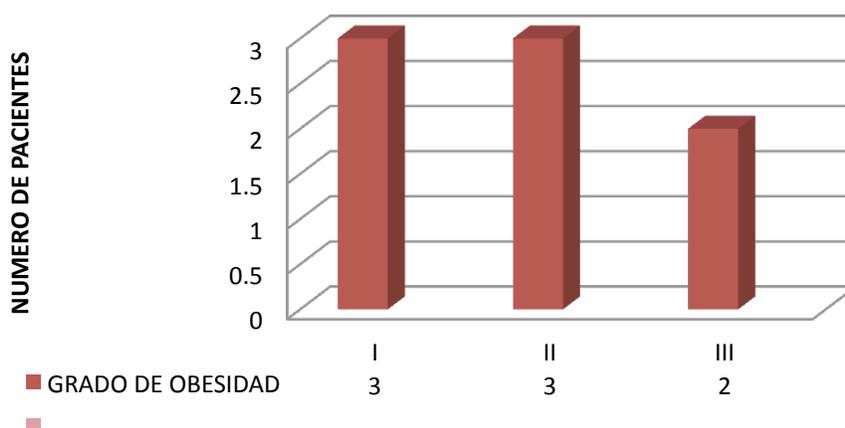


Gráfico 5. Grado de obesidad de acuerdo a la OMS

En los datos obtenidos se encontró que 2 de los 14 pacientes incluidos en el estudio tenían antecedente de infarto al miocardio previo. Como se refiere en la mayoría de la literatura consultada, 9 de los pacientes que presentaron fenómeno de no reflujo, tenían antecedente de tabaquismo intenso. 3 pacientes presentaron antecedente de dislipidemia contrario a lo que se comenta en la literatura, lo cual se corroboró al procesarse el perfil lipídico en el laboratorio.

Se encontraron los siguientes resultados posteriores a la realización del intervencionismo coronario percutáneo.

En 12 de los pacientes que presentaron fenómeno de no reflujo se encontró presencia de ectasia coronaria en alguno de los vasos. (Gráfico 6).

## ECTASIA CORONARIA

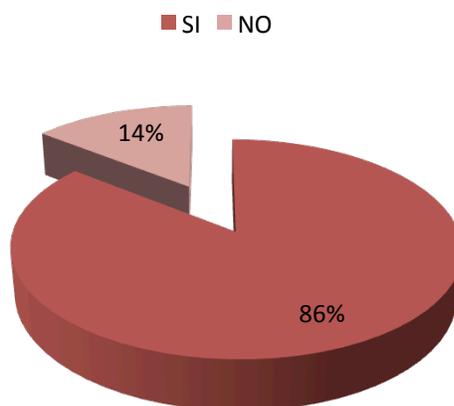


Gráfico 6. Ectasia coronaria en ICP

Posterior al intervencionismo coronario percutáneo, se determinó que el vaso mayormente afectado fue la arteria coronaria derecho con un total de 7 pacientes lo cual representó el 37%,

seguidos de 6 pacientes con lesión de la arteria circunfleja y descendente anterior presentando el 31 y 32% respectivamente. (Gráfico 7).

## VASO AFECTADO

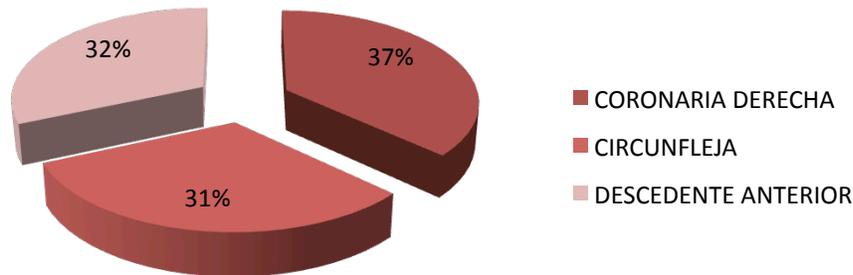


Gráfico 7. Vaso afectado en ICP

Al aplicar la prueba de T de Student para muestras independientes se comparó el desarrollo del fenómeno de no reflujo con la presencia de descontrol glucémico e hipertensivo previos a la ICP, encontrándose que si hay diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.11$ ).

Se observó por medio de la prueba de comparación de Mc Nemar que no hubo diferencia estadísticamente significativa con la presencia de fenómeno de no reflujo y el vaso coronario afectado ( $p= 0.82$ ), por lo que se infiere que la tendencia para estas variables es hacia la diferencia, lo que puede significar que sería conveniente un aumento en el tamaño de la muestra. Para las variables dislipidemia y obesidad si se encontró una diferencia estadísticamente significativa, lo cual quiere decir que dichos factores si están en relación directa con el desarrollo del fenómeno de no reflujo.

Se observó también al relacionar los niveles de glucemia al ingreso de los pacientes con el desarrollo del fenómeno de no reflujo, existe una diferencia estadísticamente significativa lo cual se determinó a través de la prueba Rho de Spearman, y al correlacionarse estas dos variables se infiere que el la presencia de descontrol glucémico representa un factor de riesgo importante para el desarrollo del fenómeno de no reflujo y un adecuados control de las cifras glucémicas podría disminuir la incidencia en el desarrollo de este fenómeno.

## DISCUSIÓN

Esta investigación tuvo como propósito detectar cuales son los factores de riesgo en pacientes que presentaron un infarto agudo al miocardio con y sin elevación del segmento ST y que desarrollan fenómeno de no reflujo antes y después de la realización de un intervencionismo coronario percutáneo.

Se identificó que el género más afectado es el masculino lo cual coincide con lo citado en la literatura revisada, mientras que se observó una mayor frecuencia de desarrollo de fenómeno de no reflujo en pacientes que cursaron con IAM con elevación del segmento ST lo cual probablemente se relacione con la fisiopatología de ambas entidades. Ninguno de los factores antes mencionados son susceptibles de ser prevenidos, tal y como se plasma en el artículo de Antonio Esteves y colaboradores (9).

Se concluyó que el antecedente de infartos previos no representa un factor de riesgo para el desarrollo del fenómeno de no reflujo, lo cual se podría estudiar posteriormente y con más detalle utilizando una muestra más grande de pacientes. Como se ha descrito ya desde tiempo atrás, el antecedente de tabaquismo y algún grado de obesidad representan factores de riesgo cardiovascular que juegan un papel importante para la presencia de no reflujo, los cuales son susceptibles de ser modificados y así disminuir la incidencia de presentación de esta entidad, de acuerdo a lo citado en la bibliografía (8).

No se encontró en la literatura si existe relación entre la afectación específica de alguna arteria coronaria o el infarto con elevación del segmento ST en determinada localización, sin embargo en los resultados de este estudio observamos un predominio por afectación de la arteria coronaria derecha, lo cual no representa una diferencia estadísticamente significativa, sin embargo no se cuenta con información o algún estudio en el que se haya intentado determinar si existe o no dicha relación.

Se apoya lo especificado en la literatura consultada (2, 4, 6, 8), encontrando que más de la mitad de los pacientes que cumplieron criterios de inclusión en este estudio, tenían antecedente de diabetes mellitus, así como se observó que al ingreso una cantidad significativa de ellos presentaron descontrol glucémico con cifras de glucosa superiores a 200 mg/dl. Lo anterior es de relevancia si recordamos la fisiopatología de esta entidad crónica y su relación con el daño al endotelio vascular considerando que esta variable es susceptible de modificar y que si se tiene un adecuado control de cifras tensionales al ingreso de los pacientes y previo a la realización del intervencionismo coronario percutáneo se podría disminuir la incidencia de desarrollo de fenómeno de no reflujo y así mejorar los resultados a corto plazo de este grupo de pacientes.

Con todos los resultados obtenidos y analizados al final del estudio podemos concluir que de acuerdo a lo citado en las fuentes de información consultadas, existen factores de riesgo cardiovascular que no son modificables (2,6,8,17) y que cobran relevancia importante para el desarrollo del fenómeno de no reflujo, como el sexo, tipo de infarto al miocardio, vaso afectado y presencia de ectasia coronaria; contrario a esto, se pudieron identificar los factores de riesgo que son susceptibles de ser modificados para obtener mejores resultados, como lo son, descontrol glucémico, descontrol hipertensivo, tabaquismo, obesidad y dislipidemia, los cuales deben ser identificados desde el primer nivel de atención y tratados para evitar complicaciones coronarias.

## CONCLUSIONES

- Se identificaron los factores de riesgo encontrados en los pacientes que presentaron fenómeno de no reflujo posterior a un IAM con o sin elevación del segmento ST, pudiendo clasificar aquellos susceptibles de ser modificados.
- El sexo, tipo de infarto al miocardio y presencia de ectasia coronaria en el intervencionismo coronario percutáneo fueron los factores de riesgo no modificables más asociados con la presencia del fenómeno de no reflujo
- Se identificaron factores de riesgo modificables de suma importancia al ingreso de los pacientes los cuales fueron descontrol glucémico e hipertensivo previos a la realización de ICP.
- Existen factores de riesgo los cuales pueden ser modificables y que se identificaron en los pacientes incluidos en el estudio: descontrol glucémico e hipertensivo al momento del ingreso, tabaquismo, dislipidemia y obesidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Shereif H. Rezkalla, MD; Robert A. Kloner, et.al, No-reflow phenomenon, American heart association, 2002.
2. Sanjiv Gupta, Madan Mohan Gupta, No reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in ST-segment elevation myocardial infarctio. Indian heart journal , Review article 2015; 539-551
3. Claire Bouleti, Nathan Mewton, Stéphane Germain, et al, The no-reflow phenomenon: State of the art, Archives of cardiovascular disease, November 2015;661-674
4. Sergio M. Férrez Santander, Manlio F. Márquez, Marco A. Peña Duque. et.al, Daño miocárdico por reperfusión, Revista española de cardiología; 2004:57 9-21
5. Ryan Berg, Cyrus Buhari, Treating and Preventing No Reflow in the Cardiac Catheterization Laboratory, Current cardiology reviews; 2012;3-8
6. Shereif H. Rezkalla, Rachel V. Stankowski. et.al, Management of No-Reflow Phenomenon in the Catheterization Laboratory, JA C C : Cardiovascular interventions; 2017: 10, 3
7. Gagliardi, Juan, Szarfer, Jorge. et.al, Predictores clínicos de no-reflujo en la angioplastia coronaria por infarto agudo de miocardio, Revista argentina de cardiología; 2012
8. Robert A. Kloner, MD, No-Reflow Phenomenon: Maintaining Vascular Integrity, Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics; 2011: 16 (3) 244-250
9. Antonio Esteves, Donaldo Pereira Garcia, Eulógio Emílio Martinez, The “No-Reflow” Phenomenon in the Coronary Arteries; Archivos brasileños de cardiología; 1999: 72
10. Víctor Pineda, Xavier Merino, Susana Gispert, et.al, No-Reflow Phenomenon in Cardiac MRI: Diagnosis and Clinical Implications, American Roentgen Ray Society; 2008: 192, 73-79
11. Ryan Berg, Cyrus Buhari, Treating and Preventing No Reflow in the Cardiac Catheterization Laboratory, Current Cardiology reviews; 2012: 8, 209-214
12. Robert D. Safian, M.D, No reflow, Cardiology review, Capítulo 21; 2015: 413-419
13. K Ramjane, L Han, C Jin, The diagnosis and treatment of the no-reflow phenomenon in patients with myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention, Clinical cardiology review; 2008:13
14. Thorsten Reffelmann, Robert a kloner, the “no-reflow” phenomenon: basic science and clinical correlates, Heart; 2012:87, 162-168
15. Bernardo M. Rivera-Linares,a Martín Bedolla-Barajas, Jaime Morales-Romero, Predictores de fenómeno de no reflujo después de intervención coronaria percutánea primaria, Revista médica del Instituto Mexicano del Seguro social; 2014:52, 522-529

16. Masaharu Ishihara, MD, Hikaru Sato, MD, Hironobu Tateishi, et.al, Attenuation of the no-reflow phenomenon after coronary angioplasty for acute myocardial infarction with intracoronary papaverine, *American heart journal*; 1996: 7-33
17. Tsunenari Soeda, Takumi Higuma, Naoki Abe, et.al, Morphological predictors for no reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction caused by plaque rupture, *European heart journal*; 2017: 18, 103-110
18. Eduardo E. Magariños, German E. Solioz, Hugo F. Londero, Fenómeno de no reflujo en un caso de infarto agudo de miocardio con reperfusión espontánea, *Revista argentina de cardiología*: 2006; 36, 42- 44
19. Valeria Paradies, Filippo Masi , Francesco Bartolomucci, et.al, No Reflow-phenomenon: from Current State of the Art to Future Perspectives, *AIMS Medical Science*: 2015; 2 (4): 374–395
20. Giampaolo Niccoli , Marcello Marino , Cristina Spaziani, Prevention and treatment of no-reflow, *Acute Cardiac Care*: 2010; 12: 81–91