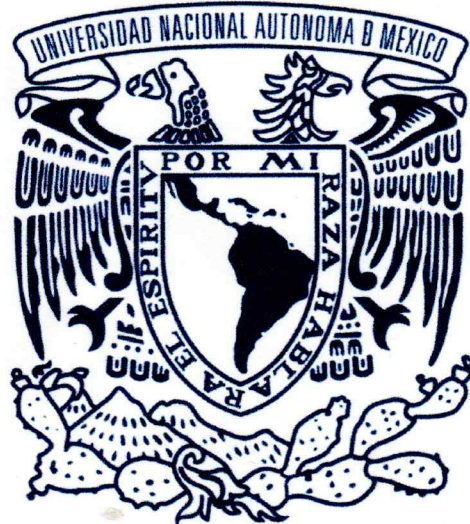


**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"**



**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA: CARDIOLOGÍA CLÍNICA**

**CON EL TITULO:
"IMPACTO DEL FENÓMENO DE NO REFLUJO EN DESENLACES
ADVERSOS A MEDIANO PLAZO EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO
DEL MIOCARDIO CON ELEVACION DEL SEGMENTO ST"**

**PRESENTA:
M.C. SERGIO JIMENEZ FLORES**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA:
DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNÁNDEZ**

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. DIEGO ARAIZA GARAYGORDOBIL**



CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MEXICO, OCTUBRE 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
Renacimiento de la excelencia

Ciudad de México, 12 de octubre 2021.

Dr. Gerhard Heinze Martin

Jefe de la Subdivisión de Especializaciones Médicas de Posgrado
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México
Presente

Por medio de la presente hago constar que el Proyecto de Investigación titulado: "IMPACTO DEL FENÓMENO DE NO REFLUJO EN DESENLACES ADVERSOS A MEDIANO PLAZO EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST" presentado por el Dr. Sergio Jiménez Flores, residente que cursa la Especialidad en Cardiología, ha sido sometido a revisión por el Comité de Investigación de la Dirección de Enseñanza de este Instituto, cumpliendo con los requisitos para la titulación oportuna.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

Atentamente


Dr. Carlos R. Sierra Fernández
Director de Enseñanza

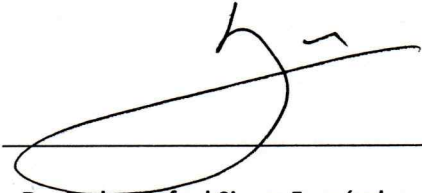


CSF/mhm

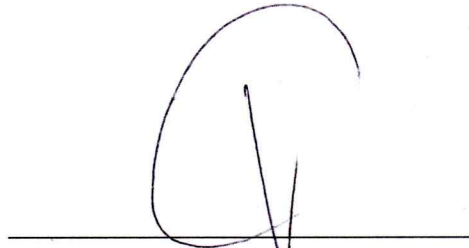


TESIS

**"IMPACTO DEL FENÓMENO DE NO REFLUJO EN DESENLACES ADVERSOS A MEDIANO PLAZO
EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON ELEVACION DEL SEGMENTO ST"**



Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"



Dr. Diego Araiza Galaygordobil
Director de Tesis
Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Coronarios
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"



Dr. Sergio Jiménez Flores
Residente de Tercer año de Cardiología
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

AGRADECIMIENTOS

*A mi esposa y mi hijo por su incondicional apoyo en este largo camino de mi
residencia*

A mis padres por haber inculcado en mi esos valores y esa perseverancia

*A mis maestros, que a lo largo de estos años me han guiado con paciencia y
sabiduría para lograr lo que ahora soy*

INDICE

I.	Introducción -----
II.	Marco Teórico -----
III.	Planteamiento del problema y justificación -----
IV.	Objetivos -----
V.	Hipótesis -----
VI.	Material y métodos -----
VII.	Resultados -----
VIII.	Discusión-----
IX.	Conclusiones-----
X.	Bibliografía -----

I. INTRODUCCIÓN:

Las complicaciones cardiovasculares son la causa más importante de incapacidad en el mundo, a pesar de los avances clínicos y cuidados actuales, continúa siendo el motivo principal de morbilidad y mortalidad. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud¹, anualmente mueren alrededor de 12 millones de personas a causa de las enfermedades cardiovasculares, principalmente en países con economías emergentes. Constituyen uno de los principales retos en Salud Pública, a pesar del descenso de la mortalidad relacionada con ellas en los últimos años. A raíz del aumento en prevalencia de las enfermedades cardiovasculares, la enfermedad arterial coronaria es la causa principal de cirugía cardiovascular en el mundo². El síndrome coronario agudo de tipo IAMCEST, es la máxima expresión de la cardiopatía isquémica debido a su elevada mortalidad relacionada, prioridad máxima en el tratamiento para restablecer la perfusión sanguínea al miocardio. La tasa de mortalidad en estudios clínicos con pacientes que sufren IAMCEST es del 6%, sin embargo, en el ámbito social y epidemiológico continúa siendo del 15-20%³. El infarto agudo miocárdico con o sin elevación del segmento ST (IAMCEST o IAMSEST, respectivamente) es una emergencia cardiovascular común y frecuente, presentándose como consecuente inestable, erosión o ruptura de una placa vulnerable; resultando finalmente en la necrosis celular y tisular, detectable por el aumento de "biomarcadores cardíacos" en el tejido sanguíneo periférico. El desarrollo de esta condición está asociada a diversos factores causales y de riesgo en etapas tempranas de la vida, siendo la aterosclerosis, el principal actor en la patogénesis de las enfermedades

cardiovasculares que involucran arterias de gran y mediano calibre. Los eventos coronarios agudos frecuentemente aumentan, siendo prioridad la reapertura de la arteria ocluida para limitar la progresión del daño por isquemia, sin embargo y a pesar de los avances clínicos en cirugía cardiovascular, continúan siendo vastos las complicaciones y eventos adversos post intervención. El objetivo primordial del tratamiento en episodios de IAMCEST, es el restablecimiento del metabolismo celular adecuado por medio de la reinstauración y restitución del flujo coronario oportuno y próximo para limitar el daño y consecuencias de la necrosis tisular. Para lograr la reducción de la mortalidad y consecuencias asociadas al infarto miocárdico, la terapia de reperfusión es el término clave para reestablecer el flujo sanguíneo a los miocitos infartados por medio de sus principios, estrategias y métodos recomendados, aunados a la angioplastia transluminal coronaria percutánea (ACTP) con implante de stent coronario y terapias fibrinolíticas. Si bien, estos métodos de reperfusión son efectivos en el objetivo primario de la restitución del flujo epicárdico, ocasionalmente la apertura vascular ocluida no es traducción de mejora en la perfusión tisular de manera inmediata ni evolución oportuna; ocasionándose un fenómeno de no flujo⁴. La intervención coronaria primaria percutánea (PCI por sus siglas en inglés) se establece como la mejor opción terapéutica disponible de reperfusión en pacientes con elevación del segmento ST durante el infarto miocárdico (STEMI por sus siglas en inglés) permitiendo el restablecimiento del flujo sanguíneo en cerca del 95% de los vasos coronarios^{5,6}. A pesar de reestablecer la permeabilidad epicárdica coronaria, la intervención coronaria primaria percutánea puede fallar en el óptimo restablecimiento de la reperfusión miocárdica en el tejido

de los pacientes con elevación del segmento ST durante el infarto miocárdico, lo que se conoce como fenómeno de no reflujo con falla en la reperfusión a nivel microvascular⁷. El fenómeno de no reflujo ha sido descrito en aproximadamente 60% de los pacientes con IAMCEST⁸, siendo una de las complicaciones más frecuentes en la angioplastia e intervención coronarias primaria percutánea, confiriendo un mal pronóstico dado por el compromiso de la microcirculación coronaria que ocasiona daños miocárdicos mayores que van de la insuficiencia cardíaca, hasta la muerte por eventos cardiovasculares. A lo largo del tiempo, se han estudiado diferentes procesos, mecanismos, factores de causales y variantes de riesgo que condicionan el desencadenamiento del fenómeno de no reflujo, así como los tratamientos farmacológicos y quirúrgicos que minimizan el trauma y daño postquirúrgico.

II. MARCO TEORICO

I. INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

1.1 Definición y clasificación

El infarto miocárdico agudo (IAM) es un “evento” de necrosis muscular miocárdica causada por un síndrome isquémico inestable, consecuencia de la obstrucción coronaria primaria sostenida⁹. Es diagnosticado y evaluado en base a la examinación y exploración clínica, el electrocardiograma (ECG), pruebas bioquímicas, exámenes de laboratorio, evaluaciones patológicas e imagenología. La clasificación del IAM en base a la ausencia o presencia del incremento del segmento ST en el electrocardiograma, clasificándose en 6 tipos:

Tipo 1: Infarto por una aterotrombosis coronaria

Tipo 2: Infarto debido a un desajuste entre el suministro, que no es resultado de una aterotrombosis aguda.

Tipo 3: Infarto que causa muerte súbita sin la oportunidad de obtener un biomarcador o confirmación por Electrocardiograma.

Tipo 4: Relacionado a angioplastia

(a) "Infarto relacionado a una Intervención Coronaria Percutánea (PCI)"

(b) "Infarto relacionado a trombosis de un stent coronario".

Tipo 5: Infarto relacionado al Injerto Baipás artero coronario (CABG, por sus siglas en inglés)¹⁰.

1.2 Características epidemiológicas mundiales

Las características epidemiológicas del IAM se han transformado drásticamente a través de las últimas 4 décadas. Desde 1987 en los Estados Unidos, se ha hecho un ajuste en la tasa de incidencia por ingreso hospitalario debido a IAM o trastorno artero-coronaria, disminuyendo de 4-5% por año². Sin embargo, aproximadamente 550 000 casos de primera vez y 200 000 por reincidencia de IAM ocurren anualmente. Mundialmente, la cardiopatía isquémica (CI), se ha convertido en la principal variante de carga de morbilidad ajustándose a la base de años de vida-discapacidad¹¹. Frecuentemente y al mismo tiempo, se ha observado que la morbilidad por enfermedades cardiovasculares y el IAM se ha instaurado prácticamente en los países con economías emergente, dónde ocurren más del 80% de las muertes mundiales¹¹.

1.3 Características epidemiológicas en México

En contraposición al fenómeno generado en países desarrollados con tendencia a la baja de casos anuales por IAM, en México, no se ha producido decremento, por el contrario, han aumentado los casos. El Sistema Nacional de Salud apunta a que la cardiopatía isquémica y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) son los dos principales retos y problemas en Salud Pública, afectando principalmente a hombres de mediana y avanzada edad y teniendo una mortalidad 20% más alta en ellos que en las mujeres. De acuerdo con datos del INEGI¹², hubo en 2016 97,743 defunciones por enfermedades isquémicas coronaria y 34,782 por enfermedades vasculares cerebrales secundarias. La CI se ha convertido en el principal motivo de consulta, secundario y referido a consultorios de UMF con más de “16.6 millones de casos”, manteniéndose como factor causante de pérdida en “años de vida saludable por muerte prematura, discapacidad e incapacidad”¹¹.

1.4 Impacto

1.4.1 Impacto en la Salud y comorbilidades

El entorno y espectro de gravedad de la cardiopatía isquémica es amplio, influyendo el momento preciso de diagnóstico para categorizar su estadio y tipo clínico. En los años 90, la expectativa de vida aumentó, con una expectativa global de 61 años, extendiendo los años de vida y su calidad longeva de los pacientes con esta condición patológica¹³.

1.4.2 Impacto económico

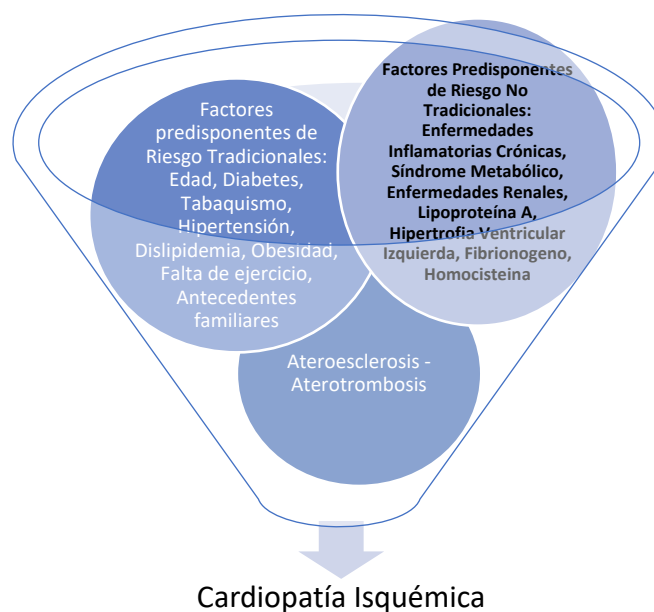
En 2010, el costo mundial de la enfermedad isquémica coronaria fue de 863 millones de dólares, aumentando a 1.04 billones de dólares para el año 2030.

En México, los costos arrojados por el sistema de salud destinados a la atención del infarto agudo miocárdico son de 39 millones de pesos^{14,15}.

1.5 Factores Predisponentes de riesgo

La predisposición de los factores ante el riesgo puede dividirse para su comprensión en modificables y no modificables¹⁶ (ver Fig. 1). Los factores predisponentes de riesgo no modificables incluyen la edad, el género masculino y antecedentes heredofamiliares que no pueden ser alterados. Acorde con la Asociación Americana del Corazón¹⁷ (AHA), los factores de riesgo modificables pueden alterarse mediante intervenciones médicas y estilo de vida como: hipertensión, hipercolesterolemia, falta de actividad física, diabetes, sobrepeso, obesidad y consumo de tabaco. En 2007 un estudio realizado por Mora¹⁸, concluyo que los cambios y alteraciones sufridas en los factores de riesgo modificables, reducen en un 60% aproximado el riesgo asociado a morbilidad y mortalidad de la enfermedad.

Fig. 1 Factores de riesgo.

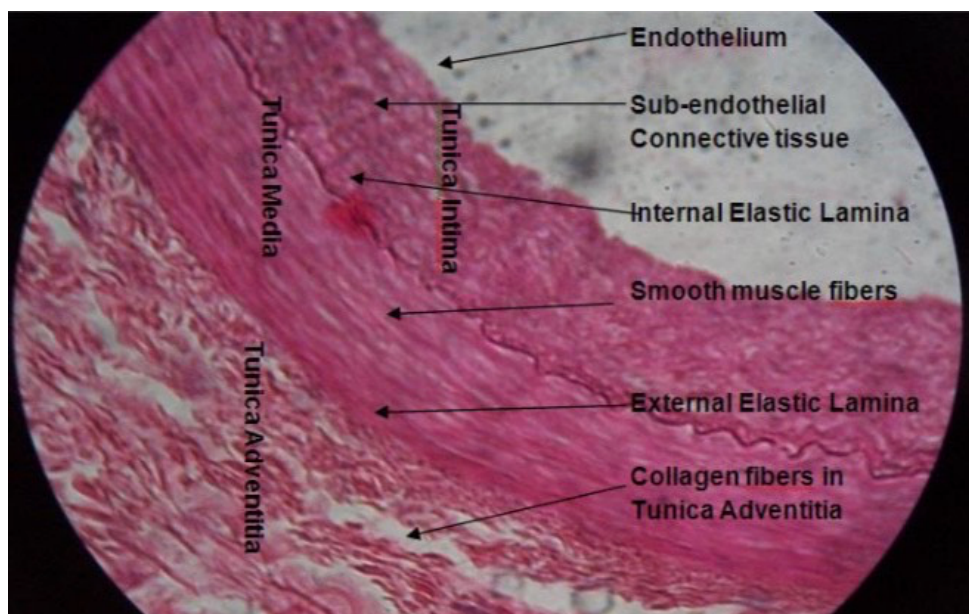


Fuente: Elaboración propia con datos de Boudi, 2014¹⁹.

1.6 Anatomía arterial coronaria

Las arterias coronarias se componen de tres estratos: una capa íntima, una túnica media y la túnica adventicia. La capa túnica íntima es la capa más interna de la arteria; esta compuesta de endotelio que actúa como interfaz entre la arteria propia y la sangre, así como una fina capa subendotelial de tejido conectivo. La túnica adventicia está constituida principalmente por fibras de colágena, entrelazadas con bandas de fibras elásticas. Las fibras colágenas confieren protección y rigidez necesaria mediante la creación de un revestimiento lo suficientemente fuerte alrededor de la arteria que ayude a contener el volumen adecuado del vaso²⁰. Finalmente, la túnica media contiene capas celulares de músculo liso vascular intercaladas en una red de tejido conectivo, principal es producir vasoconstricción y vasodilatación de la arteria a través de los mecanismos de contracción y relajación de las células musculares lisas.

Fig. 2. Estructura histológica de la pared arterial coronaria



Fuente: Imagen histológica tomada de Shembekar S. 2018²¹

1.7 Fisiopatología de la placa

La enfermedad arterial coronaria es una patología mediada por múltiples mecanismos fisiopatológicos, cuya máxima expresión es el síndrome coronario agudo en el cual se engloba el infarto agudo al miocardio con elevación y sin elevación del segmento ST y la angina inestable. Los 3 factores principales que dan lugar a aterosclerosis son la disfunción endotelial, inflamación y trombosis, todas estas ocasionadas por la retención lipídica, oxidación y modificación de la anatomía normal del vaso sanguíneo.^{(25) (26)}

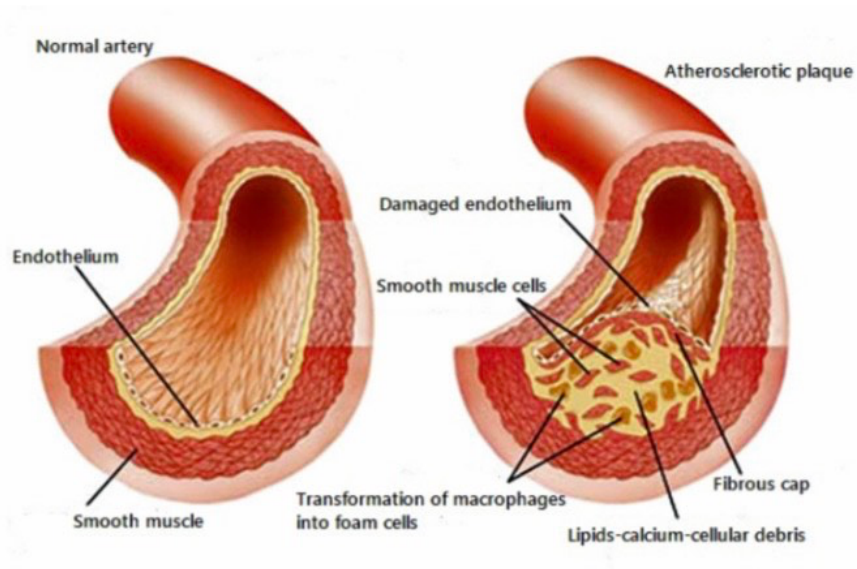
1.8 Fisiopatología del IAM

El infarto miocárdico agudo, la cardiopatía isquémica, y el síndrome coronario agudo es debido frecuentemente a la aterosclerosis y su progresión asociada directamente con factores ambientales y genéticos²⁶. La aterosclerosis es un proceso crónico, caracterizado por la acumulación progresiva y prolongada de lípidos, elementos fibrosos y moléculas proinflamatorias en las paredes de las grandes arterias coronarias²⁷. La aterosclerosis comienza con el flujo del colesterol, lipoproteína de baja densidad (LDL) hacia el espacio subendotelial, pudiendo ser cambiadas, modificadas y oxidadas por varios agentes. Estas partículas actúan como potentes moléculas quimiotácticas que estimulan la expresión de moléculas de adhesión de células vasculares e intercelulares en la superficie endotelial, estimulando la adhesión y migración de monocitos al espacio subendotelial. Estos monocitos maduran a macrófagos en la capa íntima media, encadenando el LDL oxidado a través de receptores *scavenger* para

convertirse en células espumosas de Niemann-Pick, liberando citosinas proinflamatorias (incluidas interleucinas- IL y factor de necrosis tumoral- TNF-a)²⁸. El desarrollo de la oclusión vascular por grasa va progresando con la aparición de las células espumosas de Niemann-Pick en el espacio subendotelial, el resultado final de este proceso. Es necesario mencionar que además en el espacio subendotelial, se acumulan otras formas y células mediadoras de la inflamación como leucocitos, linfocitos y mastocitos; y que en conjunto con las células espumosas y linfocitos T, inducen una respuesta inmune humoral y celular (cascada inflamatoria) con la producción de varias moléculas proinflamatorias como la IL-6 y el TNF-a²⁹. El proceso continúa con la migración de células y fibras de músculo liso de la túnica media a la capa íntima, siguiendo el tapón graso hacia una lesión más compleja. Tan pronto como las células musculares se encuentren en el medio de la capa íntima, comienzan a producir moléculas de la matriz extracelular, contribuyendo a la formación de una capa fibrosa que cubre al ateroma. Dentro de la capa fibrosa, las células de Niemann-Pick mueren, liberando lípidos que se acumulan en el espacio extracelular, formando una reserva rica en lípidos conocida como núcleo necrótico³⁰. Este proceso da como resultado la formación de una segunda lesión aterosclerótica. El grosor de la capa fibrosa es importante para la integración y adhesión de la placa aterosclerótica. La extrusión de la placa en el lumen genera una limitación en el flujo (estenosis), provocando isquemia tisular, expresándose clínicamente como una angina estable. Las placas vulnerables compuestas por una capa fibrosa delgada formada principalmente por colágeno tipo I, junto con pocas o nulas células de músculo liso, abundantes macrófagos y

moléculas proinflamatorias y protrombóticas, conducen a la formación del ateroma³¹. Hay dos tipos de placa que se encuentran bien definidos, estable y no estable (vulnerable), basada en el equilibrio dado entre la formación y degradación de la capa fibrosa. Las placas estables están compuestas por una capa fibrosa gruesa e intacta, sintetizada por células de músculo liso, con una matriz rica en colágeno tipo I y III³². Las placas vulnerables usualmente se fragmentan, revelando el núcleo de la placa a las proteínas pro coagulantes, provocando trombosis con oclusión total repentina vascular, generando un Infarto miocárdico agudo. Sumado a esto, la hemorragia interna es un factor potencial al progreso de la aterosclerosis ocurrida cuando la *vasa vasorum* invaden desde la capa íntima a la adventicia³³. Seguido del diagnóstico del síndrome coronario agudo, la prioridad será la reapertura de la arteria ocluida para limitar el progreso del daño. Los pacientes pueden requerir de intervención percutánea coronaria (PCI, por sus siglas en inglés) o una cirugía arterio-coronaria con injerto bypass (CABG por sus siglas en inglés)³⁴. Por lo tanto, la evaluación clínica y social del riesgo de un paciente con sospecha de SCA e IAM deberá abordarse desde dos enfoques: el riesgo que conlleva en realidad un SCA, y el potencial enfoque de riesgo de un resultado adverso temprano.

Fig. 3. Imagen descriptiva de la patogénesis de la aterosclerosis



Fuente: Imagen tomada de Themistocleus, 2017³⁵.

1.9 Diagnóstico y evaluación médica

Los pacientes con IAMCEST pueden presentar la común opresión torácica de tipo isquémico, acompañado de disnea, náuseas, debilidad, agotamiento, así como la combinación de estos. Si se sospecha de un síndrome coronario agudo, el paciente deberá ser referido y atendido por el departamento de emergencias para una evaluación precoz y oportuna de la condición²⁵. Se debe obtener un electrocardiograma de 12 derivaciones para evaluar la presencia de modificaciones isquémicas con el objetivo de ejecutar la evaluación en un lapso menor de 10 minutos después del arribo del paciente al sistema médico de urgencias, así como la obtención de sangre para ejercer y realizar pruebas de troponina cardíaca. “La evaluación clínica y el electrocardiograma puede establecer un diagnóstico precoz de IAMCEST cerca del 80% de los casos, sin necesidad de la obtención de biomarcadores, útiles en el diagnóstico de IAMSEST o dolor torácico no isquémico”³⁶. Una

prueba de biomarcadores es realizada para subclasificar el IAMSEST o angina inestable.

1.9.1 Presentación clínica

La sensación típica en el pecho es caracterizada por una opresión dolorosa retro esternal, presión o pesadez (angina) que se irradia al brazo izquierdo o a ambos, al brazo derecho, al cuello, y mandíbula; el cual es caracterizado por ser intermitente y/o persistente³⁷. Hay algunos síntomas adicionales, incluyendo sudoración excesiva, náuseas, dolor epigástrico, disnea y síncope, pudiendo haber presentaciones atípicas que incluyan síntomas digestivos, así como disfonía o fatiga generalizada. Estas formas atípicas son observadas más frecuentemente en pacientes mayores, mujeres y pacientes diabéticos, enfermedad renal crónica o demencia³⁸. La exacerbación de los síntomas por actividad física y su alivio en reposo, aumentan la probabilidad de isquemia miocárdica. El alivio de los síntomas después de la administración de nitratos aumenta la probabilidad de IAMSEST. Las condiciones que pueden exacerbar o precipitar el IAMCEST incluyen anemia, infección, inflamación, fiebre, crisis hipertensivas, ataques de ira, estrés emocional y enfermedades metabólicas (principalmente problemas de la tiroides)³⁹.

1.9.2 Exploración física

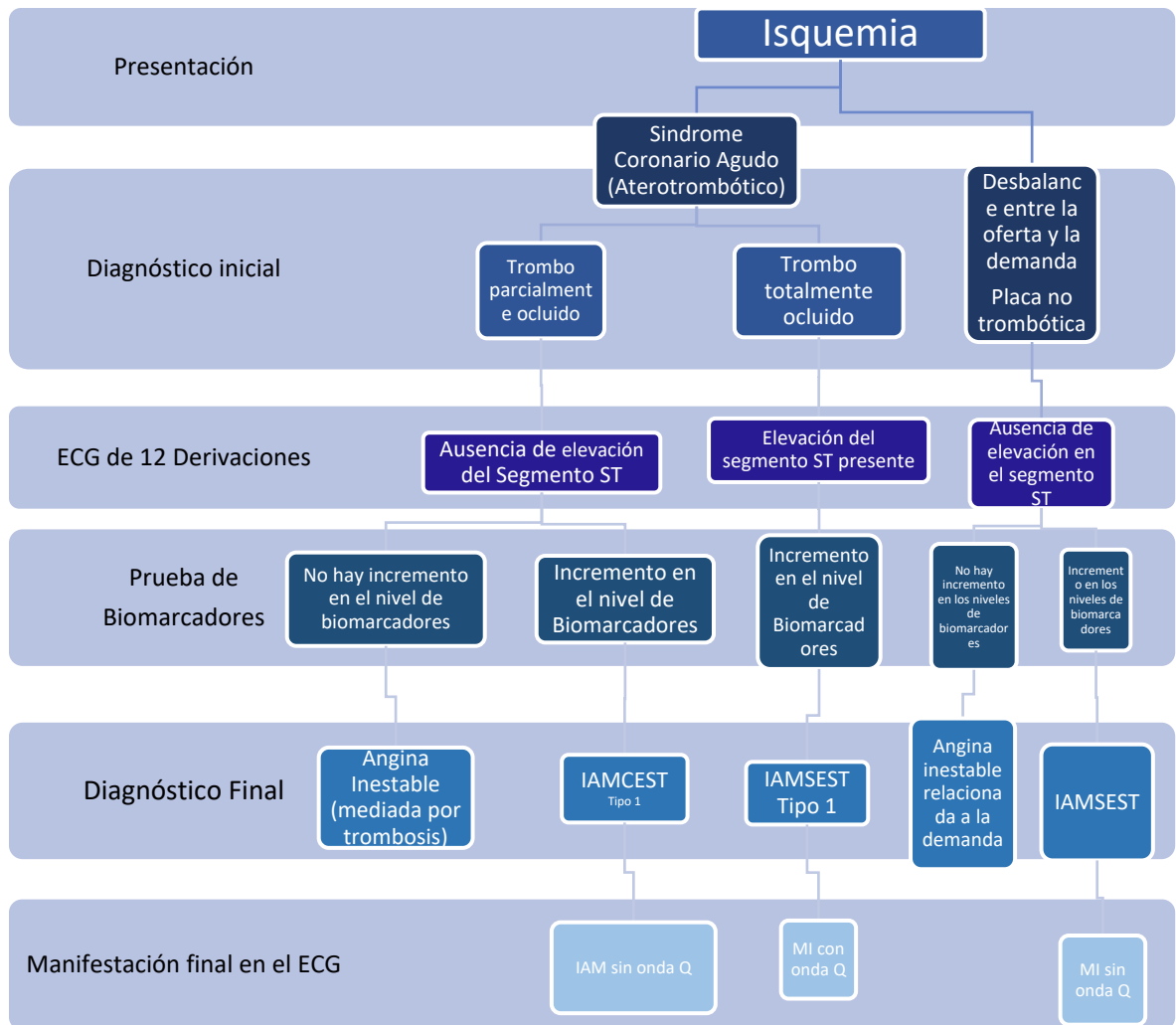
La exploración física es remarcable en pacientes con sospecha de IAMCEST. Los signos que indiquen fallos cardíacos, hemodinámicos e inestabilidad eléctrica, dicta un diagnóstico oportuno y tratamiento. La auscultación puede

revelar un soplo sistólico asociado a regurgitación mitral isquémica, la cual se asocia con mal pronóstico en infartos de la pared inferior⁴⁰. Raramente un soplo sistólico puede indicar complicaciones mecánicas (como ruptura papilar muscular o defecto septal ventricular) de un infarto agudo, sin embargo, cuando están presentes, tienen un muy mal pronóstico.

1.10 *Electrocardiograma*

El electrocardiograma (ECG) es una herramienta sumamente útil para el diagnóstico y también para predecir riesgo. Los pacientes con infarto agudo miocárdico y depresión del segmento ST en el electrocardiograma, tienen peor pronóstico que los pacientes con un electrocardiograma normal⁴¹. Las alteraciones en el segmento ST no son solamente un marcador cualitativo, sino también un marcador cuantitativo de riesgo, entre mayor sea el número de derivaciones con alteraciones en el ST y mayor la magnitud de esta, confieren un peor pronóstico debido a que se correlaciona con la cantidad de miocardio afectado⁴². Los pacientes con elevación del segmento ST o un bloqueo de rama izquierda de novo, deben ser sometidos a una terapia de reperfusión inmediata, mientras que los pacientes sin elevación del segmento o con depresión predominante, pueden ser tratados en un periodo de tiempo mas prolongado. Los criterios diagnósticos por ECG de IAM se basan en la presencia de elevación del segmento ST > de 1 mm en dos derivaciones contiguas o > de 2 mm en derivaciones V1 A V4', así como la aparición de un bloqueo completo de rama izquierda (BCRI) nuevo. Estos criterios se mantienen actualmente, con algunas leves modificaciones.

Fig. 4: Diagnóstico por ECG del IAMCEST



Fuente: Elaboración Propia con datos de Anderson⁴⁴

1.11 Tratamiento del IAMCEST

Actualmente existen 2 diferentes estrategias para revascularización posterior a un infarto agudo con elevación del segmento ST: El tratamiento fibrinolítico y la angioplastia coronaria percutánea (ACTP), de acuerdo a las últimas guías de tratamiento de la sociedad europea de cardiología (ESC) y la sociedad americana del corazón (AHA) se debe preferir la ACTP en los centros en los que se cuente con este recurso, o en unidades hospitalarias que tengan la posibilidad de un traslado < a 120 min a un centro con ACTP. En el caso de que no exista esta opción terapéutica se debe realizar fibrinólisis

farmacologica y posteriormente realizar referencia a unidad hospitalaria para ACTP, a esta estrategia se le conoce como estrategia farmacoinvasiva (EFI).⁶⁶

Estas recomendaciones derivan de diferentes estudios multicentricos a nivel mundial que han demostrado la disminución de la morbi-mortalidad entre los pacientes reperfundidos vs los no reperfundidos, el estudio STREAM (Strategic Reperfusion Early after Myocardial Infarction) comparó 2 grupos de pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) el primero recibió tratamiento de reperfusión con ACTP y el segundo grupo con fibrinolisis con tenecteplase (TNK) y posteriormente angioplastia en las siguientes 3 a 24 hrs (estrategia farmacoinvasiva), teniendo como desenlace primario un conuinado de muerte cardiovascular, choque cardiogénico, insuficiencia cardiaca o reinfarto a los 30 días. El desenlace primario ocurrió menos en el grupo sometido a estrategia farmacoinvasiva (12.4%) vs (14.3%) en el grupo de ACTP primaria. Así como no se encontro inferioridad en los desenlaces secundarios a 30 días y a 1 año entre ambas estrategias, muy probablemente debido a que no existió un retraso en la atención y reperfusión de el infarto en ambos grupos.¹³ Acompañando al tratamiento de reperfusión se debe administrar tratamiento anticoagulante con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular así como doble anti agregación plaquetaria para disminuir el riesgo de trombosis del stent.

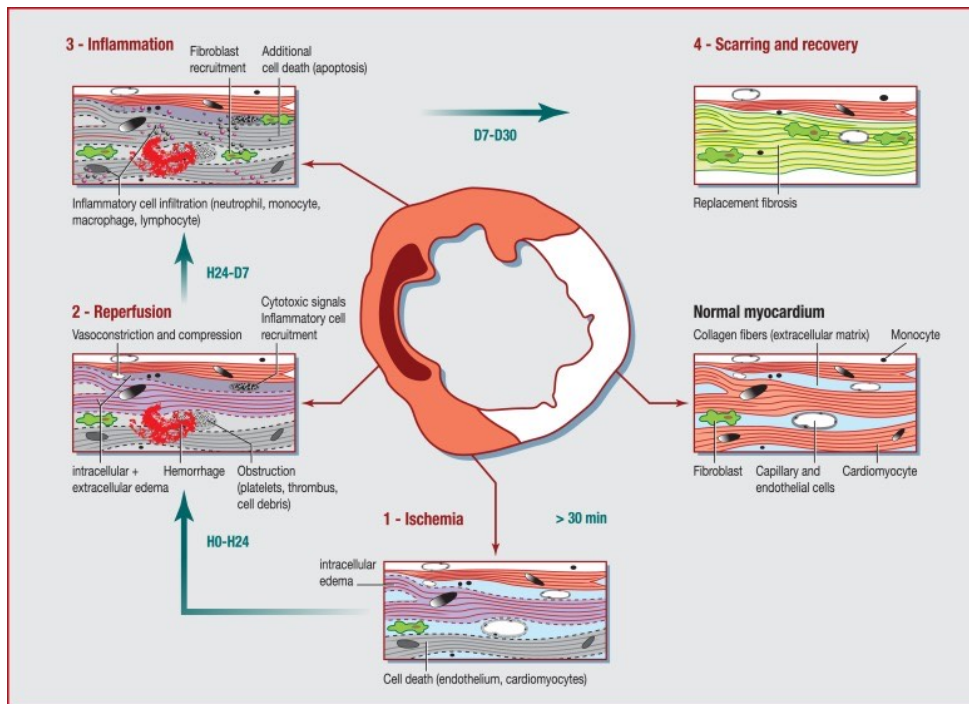
2. Fenómeno de No Reflujo

La intervención primaria coronaria percutánea (PCI, por sus siglas en inglés), es la mejor estrategia de reperfusión en pacientes con elevación aguda del segmento ST en infarto miocárdico⁵. Cerca del 95% de los vasos coronarios ocluidos, pueden ser revascularizados por terapia de reperfusión, sin embargo, a pesar de restablecer la permeabilidad de los vasos coronarios epicárdicos, la PCI primaria puede no reestablecer la perfusión miocárdica óptima dentro del tejido miocárdico en pacientes con IAMCEST. Esta falla en la reperfusión a nivel microvascular es conocida como fenómeno de no reflujo (NR)^{45,46} descrita en aproximadamente 60% de los pacientes con IAMCEST con reperfusión óptima de los vasos coronarios^{47,48,49}. Cuando ocurre el fenómeno de no reflujo se atenúa significativamente el impacto benéfico de la terapia de reperfusión, lo que da como resultados clínicos-funcionales deficientes^{45,50}. La fisiopatología del NR es compleja, y no se comprende por completo. Muchos fenómenos se atribuyen al fenómeno de no reflujo: infiltración leucocitaria, vasoconstricción, vías de inflamación alternas y edema celular^{51,52}. Recientemente, datos y resultados experimentales demostraron el rol importante que juegan las lesiones vasculares y hemorragias en el establecimiento del fenómeno de No Reflujo.

El fenómeno de no reflujo (FNR) es una de las complicaciones frecuentes de la angioplastia coronaria transluminal (ACTP) y se define como un flujo final coronario \leq a TIMI 2, \leq TMP 2 y/o MBG \leq 2 después de la ACTP del vaso culpable del infarto a pesar de lograr la permeabilidad de este, ocasionado por la alteración de la microcirculación coronaria como consecuencia muchas veces de embolización distal de microfragmentos del trombo así como también debido a disfunción endotelial debida a la isquemia miocárdica

la cual es directamente proporcional al tiempo total de isquemia, su prevalencia entre los pacientes con IAMCEST es muy variable, entre el 5 y 60% de acuerdo a literatura actual. El uso del ultrasonido intracoronario ha permitido identificar un patrón característico del FNR con 3 componentes principales: flujo sistólico reverso, flujo anterógrado disminuido y flujo diastólico retrógrado con pendiente de deceleración rápida.^{65, 67}

Fig. 5. Imagen descriptiva de la fisiopatología del fenómeno de No Reflujo



Fuente: Imagen tomada de Bouleti⁵³

La fisiopatología del fenómeno de no reflujo u obstrucción microvascular, es un fenómeno dinámico y complejo que comienza con una isquemia letal y termina en última instancia con el reemplazo del tejido miocárdico lesionado mediante una cicatriz de tejido denso fibroso. El fenómeno toma alrededor de 30 min. para que la isquemia provoque daños celulares al miocardio. La

segunda fase está provocada por la brutal reperfusión del músculo miocárdico isquémico, en las siguientes 24 horas, produciéndose una cascada de fenómenos dentro de los que se incluyen: edema intra y extracelular, obstrucción de capilares o vasos de menor calibre con material aterotrombótico, detritos celulares, vasoconstricción inducida por hiperactivación plaquetaria e importantes señales citotóxicas emitidas por los diferentes componentes de las células miocárdicas. Seguido de esto, se produce una importante respuesta inflamatoria en el miocardio lesionado por isquemia, y en el miocardio no infartado, el cual puede causar y recibir daño adicional por sobrecarga.

El diagnóstico del fenómeno de no reflujo se basa en los hallazgos en la angiografía coronaria, en donde se demuestra persistencia de un flujo coronario lento pese a que la entrega del stent sea exitosa, El NR se define por angiografía como un flujo TIMI<3 o un flujo TIMI3 con MBG<231. Durante la valoración de un NR mediante coronariografía es muy importante descartar otras posibles causas de flujo lento o ausente, como la hipotensión arterial sistémica, la disección coronaria o el trombo.⁶⁵

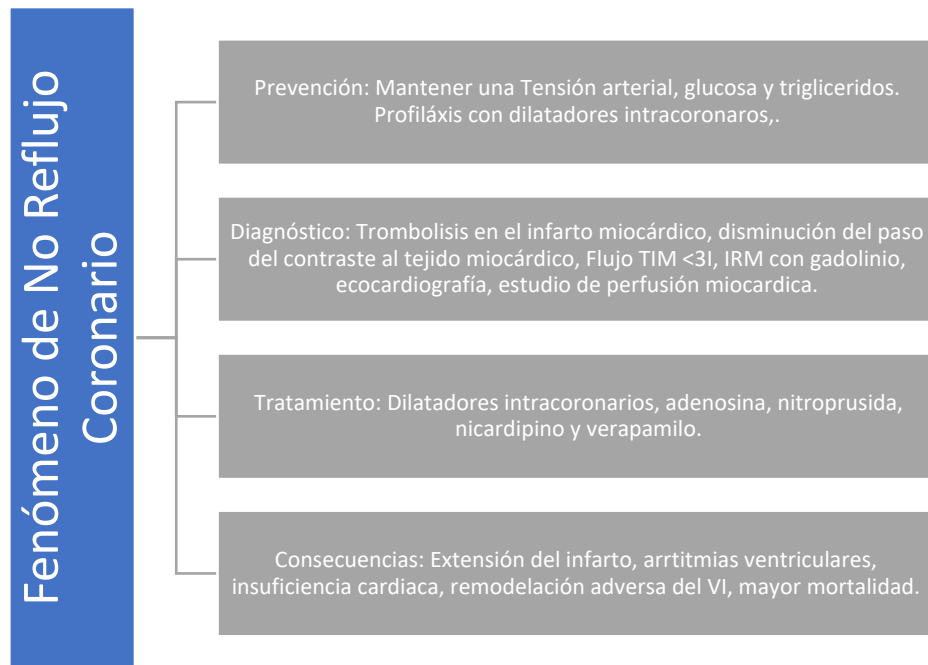
2. Implicaciones clínicas del fenómeno de no reflujo

El fenómeno de no reflujo está asociado con una escala mayor de infarto, menor eyección ventricular izquierda, remodelación adversa ventricular izquierda, incremento de incidencias de insuficiencia cardíaca⁴⁶ y muerte; esto comparado con pacientes que no presentan fenómeno de no reflujo^{46, 54, 55,56}. Aunado a esto, si se realiza un estudio que utilice imágenes por resonancia magnética, se mostraran las obstrucciones persistentes microvasculares, con un predictor más fuerte y global que la extensión

transmural del infarto⁵⁷. Debido a esto, durante el tratamiento a corto plazo no es de sorprenderse que se correlacione con una mayor duración de la hospitalización en comparación con los pacientes sin el fenómeno de no reflujo⁵⁸ con consecuencias económicas y sanitarias importantes. Se ha encontrado que el fenómeno de no reflujo es un predictor independiente de mortalidad de 1-3 años, con un aumento 3 veces en el riesgo ajustado de muerte en pacientes con IAMCEST sometidos a PCI primaria.

La importancia del FNR radica en el impacto al desenlace adverso a corto y mediano plazo que implica a los pacientes que lo presentan, incrementando el riesgo a padecer insuficiencia cardíaca, choque cardiogénico y muerte. En un estudio comparativo de la Universidad de Bezmialem en Turquía se dio seguimiento a pacientes con IAMSEST que presentaron FNR vs los que no presentaron FNR durante 12 meses, encontrando un incremento estadísticamente significativo en la incidencia de evento vascular cerebral isquémico, muerte cardiovascular y reinfarto a 30 días.⁶⁸

Fig. 6: Gráfico organizacional del fenómeno de NR.



Fuente: Recurso propio con datos tomados de Reskalla⁵⁶

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

I. Planteamiento del problema

La enfermedad coronaria isquémica es la principal causa de mortalidad en el mundo, así como pérdida de años por discapacidad⁵⁹, pasando de ser una enfermedad que se creía limitada a los adultos mayores a convertirse en una de las principales causas de muerte a partir de los 20 años.⁶⁰ El aumento en el número de muertes por cardiopatías isquémicas e infartos agudos a edad temprana es debido a los cambios en el estilo de vida actuales como el sedentarismo, tabaquismo y la alimentación guiada por un bajo contenido nutricional, llevando a una mayor prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles a edad temprana, como la diabetes, la hipertensión arterial, la dislipidemia y la obesidad; patologías claramente relacionadas como factores de riesgo convencionales para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares^{61,62}. La enfermedad en pacientes menores de 55 años con

enfermedad coronaria isquémica, se encuentran relacionados a factores de riesgo tradicionales con alta prevalencia, desencadenando enormes desenlaces clínicos. Día a día, médicos y especialistas se enfrentan a una población creciente de pacientes con enfermedades coronarias e isquémicas a temprana edad, en quienes es necesario identificar factores de riesgo, presentación clínica, desenlaces intrahospitalarios y eventos cardiovasculares mayores, con el fin de establecer estrategias y medidas sólidas en la prevención, promoción y atención de las enfermedades coronarias⁶³. La reperfusión requiere de los esfuerzos coordinados del personal médico, paramédico, enfermería y personal administrativo. Uno de los principales retos en México, es el retraso en el diagnóstico (que van desde el contacto primario con el médico general, hasta el momento donde se obtiene e interpreta un electrocardiograma), el tiempo de traslado aproximado (desde la interpretación e instauración del diagnóstico definitivo hasta la llegada al hospital donde se pueda llevar a cabo la reperfusión) y el tiempo planeado para llevar el tratamiento (terapia fibrinolítica o la angioplastia). Las fallas en la reperfusión microvasculares usualmente tienen una tasa de fracaso alta, aproximada del 60%, llevando al fenómeno de no reflujo, condición que estimula y precede un aumento de riesgo de muerte hasta 5 años después de la PCI primaria por IAMCEST. Es necesario por tal motivo, identificar este fenómeno precozmente, tratarse lo antes posible, y en la medida de lo posible, prevenirse; debido a que es un marcador de riesgo importante de eventos cardiovasculares⁴⁶.

II. Justificación

En México, de acuerdo con estimaciones de la secretaria de Salud⁶⁴ el IAM es la causa de muerte principal asociada con las enfermedades arterio-coronarias, causando mayor número de muertes anuales que los cánceres combinados. Diariamente fallecen decenas de mexicanos en edad productiva a causa del Infarto Agudo al Miocardio, lo que lleva a priorizar el establecimiento de estrategias en salud para la atención oportuna, así como la identificación de factores de riesgo, prevalencia, incidencia, diagnósticos y tratamientos oportunos para salvaguardar vidas y mejorar los estándares de calidad en la atención clínica. El IAMCEST se diagnostica primariamente en presencia de dolor precordial característico, en conjunto con hallazgos del electrocardiograma (supradesnivel del ST en 2 o más derivadas contiguas), por ende, es una emergencia cardiovascular que debe ser prioritaria ante el tratamiento con terapia de reperfusión. Esta terapia incluye tratamiento anti-ischémico y angiografía coronaria temprana según la estratificación de riesgo. La reperfusión temprana del IAMCEST es una intervención que debe instaurarse en cualquier hospital de atención primaria y secundaria, ya que es una de las terapias principales para salvaguardar vidas y la integridad del individuo. Ya sea mediante angioplastia o fibrinólisis, la reperfusión disminuye la morbilidad y mortalidad del IAMCEST, siendo la medida más importante para el tratamiento de la potencial y principal causa de muerte mundial. La investigación justifica el objetivo central y primario de la terapia de reperfusión, al restaurar el flujo coronario de la arteria responsable del infarto, garantizando la permeabilidad del vaso; sin embargo, cuando no sucede esto, se instauran complicaciones clínicas como el fenómeno de no reflujo, insuficiencia cardíaca, choque cardiogénico, necrosis miocárdica por

isquemia, y en casos más graves, la muerte. Se requiere hacer conciencia y sensibilizar tanto a médicos y pacientes, el riesgo y consecuencias que conlleva el IAMCEST, ya que, de acuerdo con la OCDE⁴, México tiene la mayor tasa de mortalidad por infarto, así como una ralentización en el algoritmo propuesto por la secretaria de Salud⁶⁴. Es necesario, sin importar el escenario de primer contacto, poner en marcha la secuencia del algoritmo IAM, con el objetivo de realizar una reperfusión en los primeros 90 minutos para salvar la extensión mayor posible de músculo cardíaco. La investigación supone que la reperfusión deberá estar indicada en las primeras 12 horas desde el inicio de los síntomas del IAMCEST²⁵.

IV. OBJETIVOS

I. General

Evaluar la incidencia del objetivo primario compuesto de muerte cardiovascular, insuficiencia cardíaca, choque cardiogénico, e infarto recurrente a 30 días en pacientes con IAMCEST que reciben una estrategia de reperfusión miocárdica según la presencia o ausencia de fenómeno de no reflujo.

II. Específicos

- a) Evaluar el tiempo al primer evento del objetivo primario compuesto de muerte cardiovascular, insuficiencia cardíaca, choque cardiogénico e infarto recurrente a 30 días en pacientes con IAMCEST que reciben una estrategia de reperfusión miocárdica según la presencia o ausencia de fenómeno de no reflujo.

- b) Evaluar la incidencia del tiempo al primer evento de los componentes del compuesto primario a 30 días en pacientes con IAMCEST que reciben una estrategia de reperfusión miocárdica según la presencia o ausencia de fenómeno de no reflujo.
- c) Evaluar el impacto del fenómeno de no reflujo en desenlaces adversos a mediano plazo en pacientes con IAMCEST.

V. HIPOTESIS

H1: El desenlace de los pacientes con no reflujo en pacientes tratados con EFI es diferente a la de los pacientes tratados con ACP

H0: El desenlace de los pacientes con no reflujo en pacientes tratados con EFI es igual a la de los pacientes tratados con ACP

VI. METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional analítico desde enero de 2018 hasta abril 2021. En este estudio se incluyeron 669 pacientes consecutivos que ingresaron a la Unidad de Cuidados Coronarios del Instituto Nacional de Cardiología, con diagnóstico de IAMCEST, tomando en cuenta los criterios predisponentes sobre la cuarta definición universal del infarto de miocardio. En un documento digital se registró de forma prospectiva, para cada paciente y en base a su historia médica, datos y valores sociodemográficos que permitieran el análisis de las variables clínicas y epidemiológicas del estudio: edad, género, antecedentes personales del paciente (diabetes, hipertensión, dislipidemia, tabaquismo, IAM, ACV), hábitos nocivos y la clase Killip-Kimball a su ingreso. Se hizo uso del ECG para registrar la localización electrocardiográfica del infarto, angiografía coronaria (AC), la terapia

reperfusiva empleada (fibrinólisis o ICP), la estadía hospitalaria, así como la presencia o ausencia de NR.

Los criterios de inclusión fueron: personas de ambos sexos, mayores de 18 y menores de 80 años, con diagnóstico de IAMCEST, que se presentaron al servicio de Urgencias y Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” entre 2018 y 2021 que hayan sido sometidos a angiografía coronaria durante la estancia hospitalaria.

Los criterios de exclusión fueron: Pacientes a los que no se les haya realizado angiografía coronaria durante su estancia, que se hayan negado a participar en el protocolo.

En aquellos pacientes que se cumplieran los criterios de inclusión y se encontraran dispuestos a participar en el estudio, se les solicitó por escrito, un consentimiento válidamente informado.

Análisis estadístico:

La información fue procesada mediante el sistema estadístico STATA v13 (StataCorp LP, College Station, Tx). con el cual se realizó un análisis multivariado. Para el análisis de las variables cuantitativas se realizaron las pruebas mediante el test de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher, previo registro en una hoja de cálculo.

Se describieron las características clínicas, sociodemográficas, angiográficas y aquellas relacionadas con el tratamiento, y con la presencia o ausencia del fenómeno de NR (pacientes relacionados a la cohorte y objetivo particular del estudio). Se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión, acordes

con la distribución de las variables cuantitativas. Se evaluó la asociación de las variables descritas con siete tipos de desenlaces compuestos:

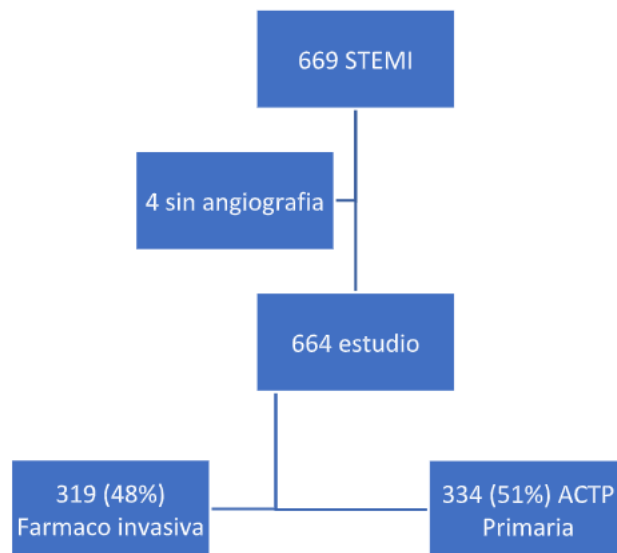
- III. Desenlace sobre la presencia de NR en los pacientes sometidos a tratamiento con Farmacología invasiva con respecto a la mortalidad.
- IV. Desenlace sobre la presencia o ausencia de NR en los pacientes sometidos a tratamiento con ACTP
- V. Desenlace sobre el objetivo primario compuesto, en la cohorte global del estudio la presencia de fenómeno de no reflujo
- VI. Desenlace en la tasa de pacientes que desarrollaron un evento de MCV e IC (ITC) a 30 días

La asociación entre los tipos de desenlaces y las variables cualitativas se evaluó mediante la prueba de Chi cuadrado de independencia o la prueba exacta de Fisher; estimando los riesgos relativos y sus intervalos de confianza del 96%. Para evaluar la asociación entre las variables y el tiempo libre al objetivo primario, se construyeron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, y se compararon utilizando la prueba de *log-rank*. Para todas las pruebas se consideró umbral de significación estadística de 0.05.

VII. RESULTADOS

Se reclutaron 699 pacientes consecutivos, desde enero 2018 hasta abril 2021 que ingresaron al servicio de la Unidad de Cuidados Coronarios del Instituto nacional de Cardiología con diagnóstico primario de IAMCEST. Uno de los criterios de inclusión indica imperante la angiografía coronaria durante la estancia hospitalaria para el diagnóstico, por lo que únicamente 664 pacientes cumplieron este requisito, estableciéndose como muestra analítica sustantiva de la presente investigación. (Ver Figura 7)

Fig. 7: Esquema general de la investigación



Fuente: Recurso propio

De los 664 pacientes de la muestra poblacional absoluta, la mediana de edad fue de 59 ± 10 años RIQ (50 – 69), de los cuáles 86.3% (n= 573) fueron hombres y 13.70%(n=91) fueron mujeres. De los 664 participantes, 51.8% (n=344) recibió terapia de reperfusión primaria y terapia farmacológica 48.1% (n=319). La prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular fue alta y representado por lo siguiente:

Tabla 1: Factores de riesgo asociados

Factor de Riesgo	Prevalencia	Población (n=x)
Diabetes Mellitus Tipo 2	35.2%	239
Hipertensión Arterial Sistémica	46%	299
Dislipidemia	19.1%	127
Tabaquismo activo o previo	62.2%	413
Obesidad	23.8%	158

Fuente: Recurso propio

Tabla 2: Tratamiento general de la muestra poblaciona absoluta

Tratamiento	Prevalencia	Población (n=x)
Pacientes trombolizados sin NR	61%	195
Pacientes ACTP primaria sin NR	51.7%	178
Paciente trombolizado con NR	38.87%	124
ACTP primaria con NR	48.26%	166

Fuente: Recurso propio

Fenómeno de no reflujo

Del total de pacientes de la muestra poblacional absoluta (664 pacientes), 43.6% presentaron fenómeno de NR, con P estadísticamente significativa.

De los cuáles, fueron tratados mediante terapia de reperfusión y terapia farmacológica invasiva:

- 48.2% (N= 166) de los pacientes con NR tratados con ACTP primaria
- 38.8% (N= 124) de los pacientes con NR tratados con farmacoterapia invasiva.

Tabla 3: Fenómeno de NR

Fenómeno de no reflujo	ACTP primario	Farmacoinvasiva	Total
No	178 (51.7%)	195 (61.1%)	373 (56.2%)
Si	166 (48.2%)	124 (38.8%)	290 (43.7%)
TOTAL	344 (100%)	319 (100%)	663 (100%)

Fuente: Recurso propio.

Tabla 4: Características del fenómeno de NR presentado

Fenómeno de no reflujo	N	Porcentaje
No	374	56.3%
Transitorio	25	3.7%
Persistente	265	39.9%
TOTAL	664	100%

Fuente: Recurso propio.

De los 664 pacientes, 56% (374) no tuvieron fenómeno NR, 4% (25) tuvieron NR transitorio y 40% tuvieron FN persistente (265). De los 290 pacientes que presentaron NR, se encontró en angiografía los siguientes flujos:

Tabla 5: Presencia de No Reflujo

TIMI inicial	TIMI Final	TMP final
0	166 (57%)	0 15 (5%) 0 23 (8%)
1	25 (9%)	1 35 (12%) 1 28 (10%)
2	67 (23%)	2 213 (74%) 2 93 (32%)
3	32 (11%)	3 27 (9%) 3 144 (50%)

Fuente: Recurso propio.

En los 290 pacientes con fenómeno de NR el uso de fármacos para contrarrestarlo durante el procedimiento (ACTP): en 17 pacientes (6%) no se utilizaron fármacos, en 273 (94%) se utilizó algún tipo de fármaco:

Tabla 6: Farmacoterapia

Fármaco	N=x
Adenosina	88 (30%)
Tirofibán	119 (41%)
Nitroprusiato	7 (3%)
Nitroglicerina	167 (61%)

Fuente: Recurso propio.

Características demográficas

Representadas por las siguientes cifras, destacando principalmente a la Diabetes Mellitus Tipo 2 (38.2% de la muestra), la Hipertensión Arterial (44.9% de la muestra), dislipidemias (18.9% de la muestra), hábitos nocivos (tabaquismo 63.3% de la muestra) y factores metabólicos como la obesidad con el 24.3% de la muestra.

En cuanto a las características clínicas del ingreso, la mediana de la frecuencia cardiaca fue de 78 lpm, la frecuencia respiratoria de 18 rpm, la presión arterial de 130/80 mmHg, puntaje TIMI de 3 puntos, GRACE de 117 puntos, la glucosa media a su ingreso fue de 170 mg/dL, creatinina de 1.0 mg/dL, y el NT pro BNP promedio fue de 763 pg/ml. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el antecedente de IAM, la escala Killip y Kimball y en escala TIMI como se muestra en la tabla 5.

Tabla 5: Características demográficas de la población

VARIABLE	Sin NR	Con NR	P
DM2	143 (38.2%)	97 (33.4%)	0.203
HAS	168 (44.9%)	131 (45.1%)	0.948
Dislipidemia	71 (18.9%)	57 (19.6%)	0.651
Tabaquismo	237 (63.3%)	176 (60.7%)	0.48
ERC	8 (2.1%)	5 (1.7%)	0.69
Obesidad	91 (24.3%)	67 (23.1%)	0.71
APP IAM	46 (12.3%)	22 (7.59%)	0.04
APP ACTP	30 (8.0%)	14 (4.8%)	0.10
APP QX CABG	8 (2.1%)	6 (2.07%)	0.95
APP ICC	4 (1.0%)	3 (1.0%)	0.96

APP VALVULOP	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0.85	
APP FA	3 (0.8%)	2 (0.69%)	0.86	
FC	78 [70 a 90]	78 [68 a 90]	0.94	
FR	18 [16 a 19]	18 [16 a 20]	0.74	
TAS	130 [115-146]	128 [113-148]	0.96	
TAD	80 [70-90]	80 [70-90]	0.98	
KK	1	225 (61.4%)	142 (50.6%)	0.01
	2	124 (33.8%)	119 (42.3%)	
	3	9 (2.4%)	5 (1.7%)	
	4	8 (2.1%)	15 (5.3%)	
GRACE	117 [97-141]	123 [103-147]	0.41	
TIMI	3 [2-5]	4 [2-6]	0.04	
Hb	15.6 [14.4-16.7]	15.8 [14.6-16.9]	0.94	
Glucosa	156 [119-227]	169 [131-254]	0.19	
Crea	1.0 [0.8-1.1]	1.0 [0.8-1.2]	0.89	
NT pro-BNP	763 [186-2523]	779 [227-2539]	0.92	
PCR	6 [3-24]	6 [2.3-20]	0.89	
Acido Úrico	6.3 [5.2-7.5]	6.8 [5.7-8]	0.77	
Albumina	3.7 +- 0.5	3.7 +- 0.4	0.99	

Fuente: Recurso propio.

Modelos de regresión logística:

Se realizó un modelo de regresión logística de cox, se construyeron gráficos de Kaplan-Meier, y se compararon utilizando la prueba de *log-rank* para comparar ambos grupos de acuerdo al objetivo primario compuesto y a desenlaces separados.

En los resultados del objetivo primario compuesto, en la cohorte global del estudio la presencia de fenómeno de no reflujo se asoció en un incremento del 85% del riesgo relativo (HR1.85, IC 95%1.19 - 2.88, $p = 0.006$).

Tabla 6. Modelo de regresión logística para objetivo primario compuesto y objetivos secundarios

Desenlace	HR	ES	IC	P
Objetivo primario compuesto*	1.85	0.41	1.19-2.88	0.006
Muerte CV	2.28	0.86	1.08-4.80	0.02
Insuficiencia cardiaca	2.00	0.54	1.18-3.40	0.01
Re-infarto	0.86	0.79	0.14-5.19	0.86
Choque cardiogénico	2.28	0.86	1.08-4.80	0.02

Fuente: Recurso propio.

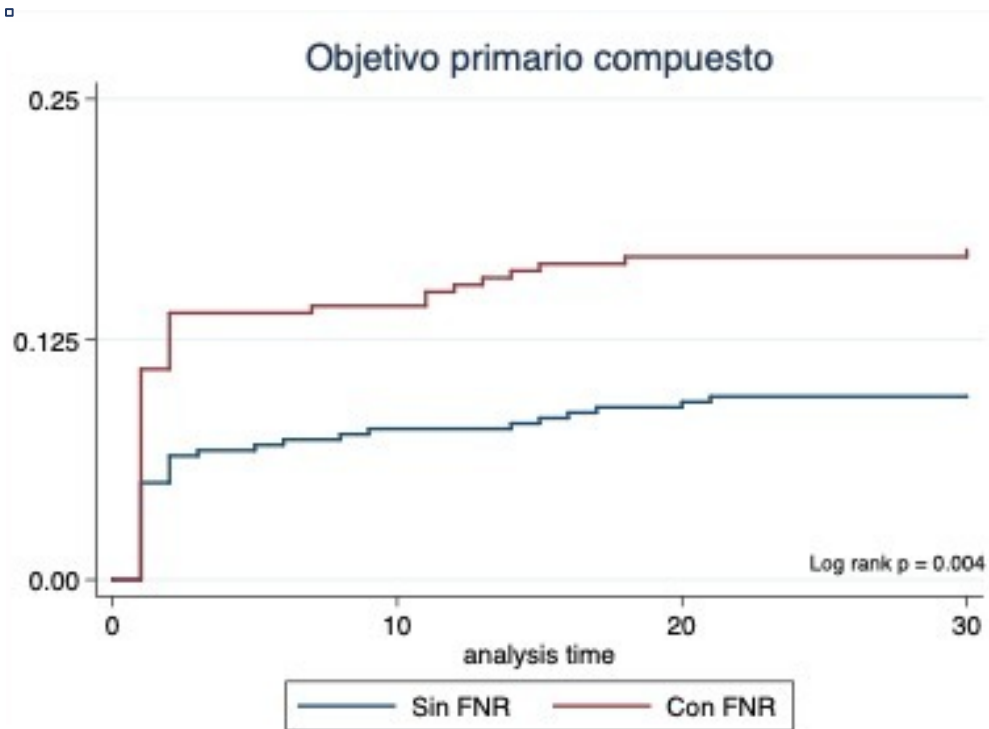
*Objetivo primario compuesto: muerte cardiovascular, insuficiencia cardíaca, choque cardiogénico, e infarto recurrente a 30 días.

Este riesgo se vio incrementado por una mayor tasa de pacientes que desarrollaron un evento de Muerte cardiovascular a 30 días (HR IC 95%, $p = 0.029$) e IC (ITC 1.08-4.80). El riesgo de insuficiencia cardiaca a 30 días también se vio incrementado entre los pacientes con fenómeno de no reflujo (HR IC 95% $p=0.01$) e IC (1.18 – 3.40) El riesgo de Choque cardiogénico también estuvo incrementado en los pacientes con NR (HR 2.28 IC 1.08-4.80) con p estadísticamente significativa ($P=0.02$), en el caso del reinfarto, el riesgo en ambos grupos fue el mismo (HR 0.86 IC 1.08-4.80) $p= 0.86$.

De acuerdo a la prueba de regresión de Cox (Logrank), en el grupo de revascularización mediante estrategia farmacoinvasiva no existió una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la mortalidad entre los pacientes que presentaron fenómeno de no reflujo vs los que si lo presentaron con una ($p= 0.48$). Mientras que en el grupo de ACTP primaria, si existió una diferencia significativa en mortalidad entre los pacientes con FNR vs los que no hicieron FNR ($p= 0.024$).

Se construyeron graficos de Kaplan-Meir para el objetivo primario compuesto para comparar el grupo que presento FNR vs el que no lo presentó, encontrando una diferencia estadísticamente significativa.

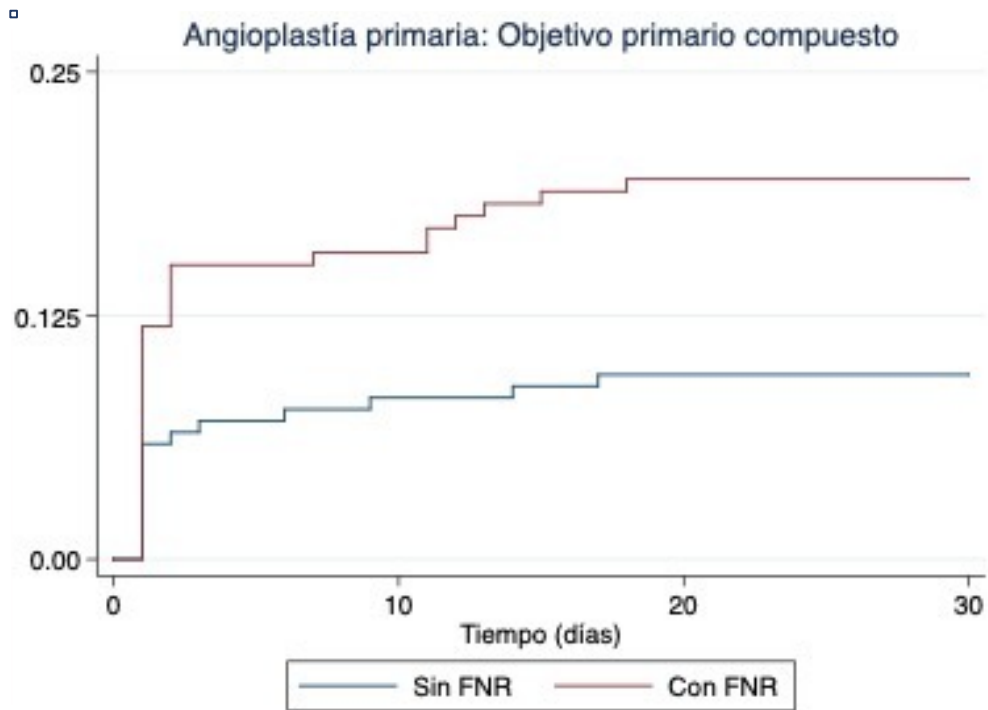
Fig. 8 Gráfico de Kaplan-Meier: Objetivo primario compuesto en toda la población (n= 664).



Fuente: Recurso propio

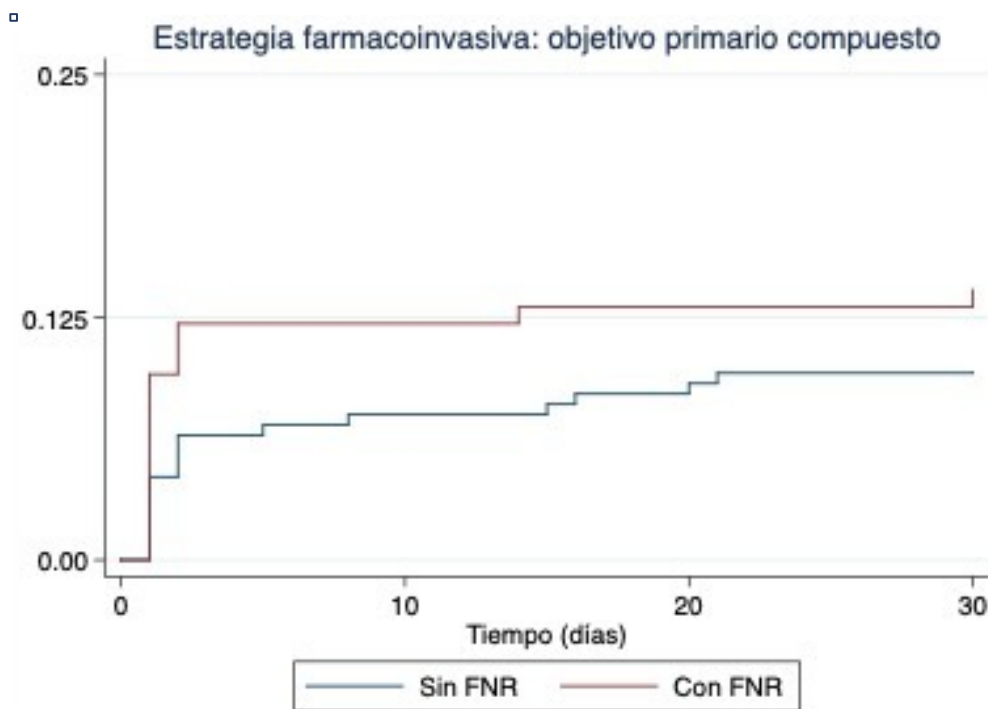
Se construyeron también gráficos de Kaplan-Meier para cada grupo por separado: ACTP con y sin fenómeno de no reflujo así como EFI con y sin fenómeno de no reflujo, encontrando una diferencia significativa sólo en el grupo de ACTP con y sin FNR, mientras que en el grupo de EFI no alcanzo un valor significativo ($p=0.024$ vs 0.48).

Fig. 9 Gráfico de Kaplan-Meier: Objetivo primario compuesto en la población llevada a reperfusion mediante ACTP (n= 334)



Fuente: Recurso propio

Fig. 10 Gráfico de Kaplan-Meier: Objetivo primario compuesto en la población llevada a reperfusion mediante EFI (n= 319)



Fuente: Recurso propio

VIII. DISCUSIÓN

En nuestro medio, la disponibilidad de salas de hemodinamica actualmente es menor a la demanda que existe por la alta incidencia de eventos cardiovasculares en nuestro país. La mayoría de estas salas se concentran en las grandes ciudades, dejando una gran parte de la población sin acceso inmediato a una terapia de reperfusión con angioplastia primaria, sobre todo en el interior del país. Es por eso que con el estudio PHASE-MX que se llevó a cabo en nuestro país en el que se evaluó la efectividad de la estrategia farmacoinvasiva vs ACTP primaria, se demostró que el desenlace entre ambos grupos era muy parecido⁶⁹, dando oportunidad a centros sin acceso en menos de 120 minutos a una sala de hemodinamica, realizar una reperfusión con trombolítico y posteriormente referir al paciente a un centro con sala de hemodinamica. En este estudio, se incluyeron 664 pacientes con antecedente de IAM CEST divididos en 2 grupos de acuerdo a la terapia de reperfusión recibida: ACTP primaria y estrategia farmacoinvasiva (EFI), las características demográficas de la población estudiada corresponden a las reportadas en la literatura mundial: 86% hombres, edad promedio de 58 años, diabeticos en 38% de los casos, con HAS en el 45%, tabaquismo en el 63%. El fenómeno de no reflujo es una complicación relativamente nueva y cada vez reportada con más frecuencia en la literatura mundial, debido al incremento importante de la estrategia de reperfusión por medio de angioplastia coronaria percutanea. Este incremento en la incidencia así como la morbi-mortalidad que se incrementa importantemente en los pacientes que lo presentan han ocasionado que cada vez mas se estudien las posibles causas, factores de riesgo y el tratamiento para disminuir su incidencia. En este trabajo se encontró que el FNR fue mas frecuente en el grupo de ACTP primaria que en el de EFI (48% vs 38%), siendo el score de Killip y Kimball y el de TIMI al ingreso las unicas variables que tuvieron diferencia significativa entre los grupos con y sin FNR, lo que traduce que entre mas grave sea el infarto (presencia de insuficiencia cardiaca aguda, choque cardiogénico) o con más factores de riesgo (TIMI STEMI: edad >75 años, TAS <100 mmHg, FC >100, IAM CEST anterior, peso bajo) tienen mayor riesgo de presentar FNR durante la angioplastía.

Finalmente pudimos demostrar en este trabajo, que los pacientes sometidos a EFI tienen menor incidencia de FNR y al realizar el modelo de regresión

logística log-rank para el objetivo primario compuesto: muerte cardiovascular, insuficiencia cardíaca, choque cardiogénico e infarto recurrente a 30 días, observamos que en el grupo de EFI no hubo una diferencia significativa en los pacientes con y sin FNR, lo que nos traduce que, en este estudio, el desenlace a 30 días en el grupo de EFI a pesar de presentar FNR no fue diferente a los que no lo presentaron. Resultado que apoya aún más la estrategia farmacoinvasiva para el tratamiento del IAM CEST en nuestro medio.

IX. CONCLUSIONES

El fenómeno de no reflujo es una complicación relativamente frecuente de la angioplastia, múltiples factores de riesgo pre-procedimiento han sido descritos en la literatura actual (comorbilidades, gravedad y extensión del infarto, glucemia elevada). Esta complicación ha cobrado importancia debido a la morbi-mortalidad que provoca, teniendo peores desenlaces los pacientes que lo presentan. Este trabajo demostró que los pacientes sometidos a estrategia farmacoinvasiva, presentaron FNR en menor proporción que los sometidos a ACTP primaria, y además el desenlace a 30 días incluyendo muerte cardiovascular, insuficiencia cardíaca, choque cardiogénico e infarto fue no diferente en el grupo de EFI independientemente si presentaron o no FNR. Reforzando aún más, el beneficio de la terapia de reperfusión con EFI en nuestro medio, cuando ACTP primaria no este disponible.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Cardiovascular disease. Retrieved March 20th. 2013. Disponible en: <http://www.who.int/ncd/cvd/>.
2. Go AS., Mozaffarian D., Roger VL., Benjamin EJ., Berry JD., Borden WB., Turner MB., Heart disease and stroke statistics - 2016 update: a report from the American Heart Association on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2016;133(4): e38-e360.
3. Canto JG, Rogers WJ., Goldberg RJ., Peterson ED., Wenger NK., Vaccarino V., Kiefe CI., Frederick PD., Sopko G., Zheng ZJ; NRMII Investigators. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. *JAMA*. 2012 Feb 22;307(8): 813-22. Doi: 10.1001/jama.2012.199.
4. Tajer CD., El regreso a la fisiopatología del paciente individual en la fase aguda del infarto. Recanalización, reperfusión distal y metabolismo miocárdico. *Rev Arg Cardiol* 2000; 68 (4): 459-501.
5. Guarini G., Huqi A., Morrone D., Capozza P., Todiere G., Marzilli M., Pharmacological approaches to coronary microvascular dysfunction. 2014. *Pharmacol Ther* 144: 283-302.
6. Gibson CM., Schomig A., Coronary and myocardial angiography: angiographic assessment of both epicardial and myocardial perfusion. 2004. *Circulation* 109: 3096-3105.
7. Schwartz BG., Kloner RA., Coronary no reflow. 2012. *J Mol Cell Cardiol*, 52: 873-882.
8. Morishima I., Sone T., Mokuno S., Clinical significance of no-reflow phenomenon observed on angiography after successful treatment of acute myocardial infarction with percutaneous transluminal coronary angioplasty. 1995; 130: 239-243.
9. Thygesen K., Alpert JS., Jaffe AS., Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60: 1581-98.
10. Yusuf S., Rangarajan S., Teo K., Cardiovascular risk and events in 17 low-middle-, and high-income countries. *N Engl J Med* 2014; 371:818-827.
11. Murray CJ., Barber RM., Foreman KJ., Global, regional and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990_2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet* 2015; 386: 2145-2191.
12. Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática. Nota mensual. 2017. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>
13. Gurvitz M., Burns KM., Brindis R., Emerging Research Directions in Adult Congenital Heart Disease: A report from an NHLBI/ACHA Working Group. *J Am Coll Cardiol*. 67(16). 1956-1964.
14. World Health Federation. The costs of CVD. 2018. Disponible en: <http://www.championadvocates.org/en/champion-advocates-programme/the-costs-of-cvd>
15. Stevens B., Pezzullo L., Verdian L., The Economic Burden of Heart Conditions in Mexico. Deloitte Access Economics.
16. Libby P., Theroux P., Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005. 111(25): 3481-3488.

17. "Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M., De Simone G., Ferguson TB., Flegal K., Hong Y., Heart disease and stroke statistics- 2009 update a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009. 119(3): 21-181."
18. Mora S., Cook N., Buring JE., Ridker PM., Lee IM., Physical activity and reduced risk of cardiovascular events potential mediating mechanisms. *Circulation*. 2007. 116(19): 2110-2118.
19. Boudi FB., Coronary artery atherosclerosis. *eMedicine* 2014. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com>
20. Humphrey JD., McCulloch AD., *The cardiovascular System-Anatomy. Physiology and Cell Biology*. 2003, Springer Vienna, 14.
21. Pranjali R., Histology of coronary arteries in relation to the coronary sclerosis. *Journal of Human Anatomy*., 2018: 2(2).
22. Libby P., Bornfeldt KE., Tall AR., Atherosclerosis: successes, surprises and future challenges. *Circ Res* 2016; 118: 531-534.
23. Libby P., Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med* 2013; 368: 2004-2013.
24. "O'Gara PT., Kushner FG., Ascheim DD., Casey DE., Chung MK., De Lemos JA., ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practical Guidelines. *Circulation*. 2013, 29;127(4): 362-425."
25. Amsterdam EA., Wenger NK., Brindis RG., Casey DE., Ganiats TG., Holmes DR., AHA/ACC Guideline for the management of patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(24): 139-228.
26. Sayols-Baixeras S., Lluís-Ganella C., Lucas G., Elosua R., Pathogenesis of coronary artery disease; focus on genetic risk factors and identification of genetic variants. *The application of clinical genetics*. 2014; 7: 15.
27. Lusis AJ., Ma R., Pajukanta P., Genetics of atherosclerosis. *Annu Rev. Genomics Hum Genet*. 5; 189-218.
28. Glass CK., Witztum JL., Atherosclerosis: the road ahead. *Cell*, 104(4): 503-516.
29. Witztum JL., Lichtman AH., The influence of innate and adaptive immune responses on atherosclerosis. *Annual review of pathology*. 9: 23-102.
30. Tabas I., Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis. *Nature Reviews Immunology*. 10(1): 36-46.
31. Sakakura K., Nakano M., Otsuka F., Ladich E., Kolodgie FD., Virmani R., Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression heart. *Lung and Circulation*. 22(6): 399-411.
32. Finn AV., Nakano M., Narula J., Kolodgie FD., Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology*. 30(7): 1282-1292.
33. Doyle B., Caplice N. Plaque neovascularization and antiangiogenic therapy for atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 49(21): 2073-2080.
34. "Antman EM., Anbe DT., Armstrong PW., Bates ER., Green LA., Hand M., Jacobs AK., ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction- executive summary: a report of the

- American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the management of patients with acute Myocardial Infarction. *J of the American College of Cardiology*. 44(3), 671-719.”
35. Themistocleus IC., Stefanakis M., Douda H., Coronary Heart Disease Part I: Pathophysiology and Risk Factors. *Journal of Physical Activity, Nutrition and Rehabilitation*, 2017.
 36. Morrow DA., Myocardial infarction: a companion to Braunwald's Heart Disease. St Louis: 2016, Elsevier. 2016: 2.
 37. "Roffi M., Patrono C., Collet JP., Mueller C., Valgimi M., Andreotti F., Bax JJ., Borger MA., Brotons C., Chew DP., Gencer B., Hasenfuss G., Kjeldsen K., Storey RF., Windecker S., ESC Scientific Document Group. 2015. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. (ESC). *Eur Heart J*, 2016; 37: 267-315.”
 38. Rubini Gimenez M., Reiter M., Twerenbold R., Neumann JT., Lindahl B., Giannitsis E., Sorensen NA., Du Fay de Lavallaz J., Selman Z., Osswald S., Reichin T., Westermann D., Blankenberg S., APACE, BACC y TRAPID-AMI Investigators. Impact of age on the performance of the ESC 0/1h-algorithms for early diagnosis of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2018; 39:3780
 39. Canto JG., Fincher C., Kiefe CL., Allison JJ., Li Q., Funkhouser E., Selker HP., Weissman NW., Atypical presentations among medicare beneficiaries, with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002; 90: 248-253.
 40. Persson A., Hartford M., Herlitz J., Karlsson T., Omland T., Caidahl K., Long-term prognostic value of mitral regurgitation in acute coronary syndromes. *Heart*. 2010; 96: 1803-1808.
 41. Holmvang L., Clemmensen P., Lindahl b., Lagerqvist B., Venge P., Wagner G., Wallentin L., Grande P. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 905-915.
 42. Kaul P., Fu Y., Chang WC., Harrington RA., Wagner GS., Goodman SG., Granger CB., Molisterno DJ., Van de Werf F., Califf RM., Topol EJ., Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. Platelet IIb/IIa Antagonism for the reduction of Acute Global Organization Network, *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 64-71.
 43. "Ryan TJ., Anderson JL., Antman EM., ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 1996; 94: 2341-2350.”
 44. Anderson J., Morrow D., Acute Myocardial Infarction. *The New England Journal of Medicine*. 2017; 376: 2053-2064.
 45. Ito H., No reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovasc. Med* 3. 2006: 499-506.

46. Niccoli RK., Kharbanda F., Crea AP., No reflow: again prevention is better than treatment. *Eur Heart J.* 2010; 3: 2449-2455.
47. Santoro GM., Valenti R., Buonamici P., Relation between ST-segment changes and myocardial perfusion evaluated by myocardial contrast echocardiography in patients with acute myocardial infarction treated with direct angioplasty. *Am J Cardiol.* 1998, 82: 932-937.
48. Henriques JP., Zijlstra AW., Hof van't. Angiographic assessment of reperfusion in acute myocardial infarction by myocardial blush grade. *Circulation.* 2003, 107: 2115-2119.
49. Hamada S., Nishiue T., Nakamura S., TIMI frame count immediately after primary coronary angioplasty as a predictor of functional recovery in patients with TIMI 3 reperfused acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 666-671.
50. Resnic FS., Wainstein M., Lee MK., No-reflow is an independent predictor of death and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2003; 145: 42-46.
51. Reffelmann T., Kloner RA., Microvascular reperfusion injury: rapid expansion of anatomic no reflow during reperfusion in the rabbit. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002; 283: 1099-1107.
52. Abbate A., Kontos MC., Biondi-Zoccai G., No reflow: the next challenge in treatment of ST-elevation acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2008; 29: 1795-1797.
53. Bouleti C., Germain S., The no reflow phenomenon: State of art. *Archives of Cardiovascular Diseases.* 2015; 12: 661-674.
54. Wu KC., Zerhouni EA., Judd RM., Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation,* 1998; 97: 765-772.
55. Heusch G., Cardioprotection: chances and challenges of its translation to the clinic. *Lancet.* 2013; 381: 166-175.
56. Rezkalla SH., Kloner RA., Coronary no-reflow phenomenon: from the experimental laboratory to the cardiac catheterization laboratory. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008; 72: 950-957.
57. Nijveldt R., Beek AM., Hirsch A., Functional recovery after acute myocardial infarction: comparison between angiography, electrocardiography, and cardiovascular magnetic resonance measures of microvascular injury. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 181-189.
58. Bouleti C., Mathivet JM., Serfaty JM., Angiotensin-like 4 serum levels on admission for acute myocardial infarction are associated with no-reflow. *Int J Cardiol.* 2015; 187: 511-516.
59. Vedanthan R., Seligman B., Fuster V., Global perspective on acute coronary syndrome a burden on the young and poor. *Circ Res.* 2014; 114: 1959-1975.
60. Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., Aboyans V., Global and regional mortality from 235 causes of death for age 20 groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012; 380: 2095-2128.
61. Remais JV., Zeng G., Li G., Tian L., Engelgau MM., Convergence of non-communicable and infectious diseases in low- and middle- income countries. *Int J Epidemiol.* 2013; 42: 221-227.

62. Boutayeb A., The double burden of communicable and non-communicable diseases in developing countries. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006; 100:191-199. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2005.07.021>
63. Rosenstock IM., Historical origins of the health belief model. *Health Educ Behav.*, 1974; 2: 328-333.
64. Narro JR., Enfermedades no transmisibles. Situación y propuestas de acción: Una perspectiva desde la Experiencia de México. 2018, Secretaria de Salud (1) 232.
65. León Jiménez, J. (2017). Fenómeno de no-reflow coronario: revisión actualizada de un fenómeno antiguo. *Cardiocre*, 52(4).
66. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. (2018). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST segment elevation. *European Heart Journal*, 39, 119-177. 2020.
67. Rezkalla SH1, Stankowski RV, Hanna J, et al. Management of No-Reflow Phenomenon in the Catheterization Laboratory, *JACC Cardiovasc Interv.* 2017 Feb 13;10(3):215-223.
68. Huyut, M. A. Comparação dos Resultados entre os Fenômenos de No-Reflow e Slow-Flow Coronariano em Pacientes sem IAMSSST. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 116(5), 856–864.
69. Baeza-Herrera, L. A., Araiza-Garaygordobil. Et. al. Evaluation of pharmacoinvasive strategy versus percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation at the National Institute of Cardiology (PHASE-MX). *Archivos de Cardiología de México (English Ed. Internet)*, 90(2).