

Predictores de fenómeno de no reflujo en infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST

Predictors in no-reflow phenomenon in acute myocardial infarction with ST-segment elevation

Jesús A. Ruíz-Avalos¹, Lisette Bazán-Rodríguez¹, Gabriela Espinoza-Escobar¹,
Francisco A. Martínez-Villa¹ y José M. Ornelas-Aguirre^{2*}

¹Departamento de Cardiología, Centro Médico Nacional del Noroeste, IMSS; ²Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de Sonora. Ciudad Obregón, Sonora, México

Resumen

Antecedentes: El fenómeno de «no reflujo» (NR) es una de las complicaciones más temidas tras una intervención coronaria percutánea (ICP) en el tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) por su elevada morbimortalidad. **Objetivo:** Describir los factores predictores para el fenómeno de NR en un grupo de sujetos con IAMCEST tratados con ICP. **Método:** Se estudiaron 103 casos de IAMCEST a los que se les realizó una ICP. Los sujetos se dividieron de acuerdo con la presencia del fenómeno de NR. Se estudió mediante un análisis multivariante la edad, el sexo, presencia de comorbilidades, el peso y otros parámetros clínicos y de laboratorio como predictores del fenómeno de NR. **Resultados:** En este estudio, el análisis con regresión logística identificó como factores independientes para el desarrollo de fenómeno de NR: el flujo TIMI basal ≤ 2 (razón de momios [OR]: 6.03; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.9-11.8; $p = 0.04$), estadio enfermedad renal según KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) ≥ 3 (OR: 3.49; IC 95%: 1.2-2.6; $p = 0.02$) y nivel de glucosa ≥ 180 mg/dl (OR: 2.61; IC 95%: 1.0-2.4; $p = 0.04$). **Conclusiones:** El fenómeno de NR sigue siendo un reto para la morbimortalidad a corto y a largo plazo en el IAMCEST. Los factores identificados pueden ser utilizados para la estratificación de los casos con IAMCEST y riesgo de fenómeno de NR previo a la ICP.

Palabras clave: Fenómeno de no reflujo. Infarto de miocardio. Intervención coronaria percutánea. Reperusión.

Abstract

Background: No-reflow (NR) phenomenon is one of the most feared complications after percutaneous coronary intervention (PCI) in the treatment of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) due to its high morbidity and mortality. **Objective:** To describe the predictive factors for NR phenomenon in a group of subjects with STEMI treated with PCI. **Method:** One hundred and three cases of STEMI who underwent PCI. The subjects were divided according to the presence of NR phenomenon. In a multivariate analysis: age, gender, comorbidities, weight, and other clinical and laboratory parameters were studied as predictors of NR phenomenon were studied. **Results:** In this study, logistic regression analysis identified as independent factors for the development of NR phenomenon: baseline TIMI flow ≤ 2 (OR: 6.03; 95% CI, 0.9 to 11.8;

Correspondencia:

*José M. Ornelas-Aguirre

E-mail: manuel.ornelas@unison.mx

Fecha de recepción: 11-11-2021

Fecha de aceptación: 13-01-2022

DOI: 10.24875/ACM.21000346

Disponible en internet: 20-10-2022

Arch Cardiol Mex. 2022;92(4):461-468

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2022 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

$p = 0.04$), ER KDIGO ≥ 3 (OR: 3.49; 95%CI, 1.2 to 2.6; $p = 0.02$) and glucose level ≥ 180 mg/dL (OR:2.61; 95% CI, 1.0 to 2.4; $p = 0.04$). **Conclusions:** NR phenomenon continues to be a challenge for short and long-term morbidity and mortality in STEMI. The identified factors can be used for the stratification of cases with STEMI and risk of NR phenomenon prior to PCI.

Keywords: No-reflow phenomenon. Myocardial infarction. Percutaneous coronary intervention. Reperfusion.

Introducción

El infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) representa una de las principales causas de muerte en México y el resto del mundo. La restauración urgente del flujo vascular mediante una intervención coronaria percutánea (ICP) ha sido el estándar de oro en el tratamiento del IAMCEST^{1,2}. Sin embargo, en algunos enfermos con IAMCEST no se logra la perfusión efectiva de la región isquémica, esto a pesar de una permeabilidad satisfactoria en el vaso afectado; a esta complicación se la conoce como fenómeno de «no reflujo» (NR)³. La consecuencia final común en todos los casos es el desarrollo de disfunción endotelial y obstrucción microvascular⁴. El fenómeno de NR ocurre en un 25% de pacientes con IAMCEST^{2,5}. En México su prevalencia está entre el 16 y 28%^{6,7}.

El fenómeno de NR se correlaciona con una mayor duración en la hospitalización y constituye un predictor independiente de mortalidad a un año, con incremento hasta de tres veces el riesgo de muerte posterior a la ICP⁸. Diversos estudios clínicos y experimentales han demostrado que se asocia con gran necrosis miocárdica⁹ y como causa de este fenómeno se incluyen: disturbios de la microcirculación coronaria, embolización, daño endotelial, cambios en la viscosidad sanguínea, daño oxidativo y edema miocárdico, entre otros¹⁰. La patogénesis del fenómeno de NR es multifactorial, la susceptibilidad de cada paciente está influenciada por factores genéticos y clínicos. Entre los factores predictores identificados se encuentran: el tiempo de isquemia, el tamaño del vaso relacionado con el infarto, la asociación con hipertensión arterial, el tabaquismo, un estado inflamatorio crónico, el sexo femenino, la enfermedad renal (ER) leve a moderada, la edad > 60 años, la presencia de ≥ 2 ondas Q en el electrocardiograma, la clase Killip & Kimbal \geq II, la presencia de hiperglucemia ≥ 160 mg/dl al ingreso o presencia de diabetes *mellitus*, la hiperlipidemia ≥ 220 mg/dl, la creatina fosfocinasa (CPK) $\geq 2,000$ UI/l, un tiempo puerta-balón ≥ 4 horas, el flujo TIMI = 0 previo a la ICP, la presencia de trombo intracoronario, la longitud de la lesión (≥ 13.5 mm) y la angioplastia sola como método de perfusión utilizado, entre otros^{11,12}. En

nuestro centro no existe información previa que aborde las características del fenómeno de NR en pacientes con IAMCEST. El objetivo de este estudio fue describir los factores predictores para el fenómeno de NR en un grupo de sujetos con IAMCEST tratados con ICP en un centro de tercer nivel de atención en el noroeste de México.

Material y métodos

Diseño del estudio

Estudiamos a una cohorte de sujetos de manera retrospectiva y transversal de entre 18 y 90 años que fueron llevados a ICP por IAMCEST. Se formaron dos grupos donde la única diferencia fue la presencia del fenómeno de NR en el grupo de casos. El estudio se llevó a cabo en el servicio de Cardiología del Centro Médico Nacional del Noroeste del Instituto Mexicano del Seguro Social en Ciudad Obregón, Sonora de enero de 2013 a marzo de 2018 y fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del hospital (R-2018-2602-040). El diagnóstico de IAM se estableció ante la presencia de dolor precordial opresivo, transitorio y continuo mayor o igual a 30 minutos, elevación del segmento ST mayor o igual a 2 mm en al menos dos derivaciones electrocardiográficas continuas o elevación sérica del límite superior normal de CPK y fracción MB de la isoenzima creatina fosfocinasa (CPK-MB)¹³. Se excluyó a sujetos con infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST (SICASEST), sujetos con cardiopatías congénitas, enfermos con antecedente de estados protrombóticos como neoplasias o discrasias hematológicas, insuficiencia hepática así como aquellos casos con registros clínicos incompletos. Se estudió la presencia de comorbilidades, tabaquismo, tiempo para la realización de ICP, clasificación de Killip & Kimbal diseñada en 1967¹⁴, localización del infarto, recuento de leucocitos en sangre, niveles de creatinina, glucosa, CPK-MB, tipo de ICP y *stent* aplicado. Se definió como fenómeno de NR cuando se presentaba un flujo TIMI menor o igual a 2 tras la ICP y comparado con el flujo TIMI previo a la intervención. La detección angiográfica de trombo intracoronario se hizo al

observar un defecto de llenado distal del medio de contraste en la arteria coronaria relacionada al infarto¹⁵. La información se obtuvo a partir de los registros clínicos de la atención en urgencias, historia clínica hospitalaria y en el servicio de hemodinamia.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron, según su distribución, como media y desviación estándar. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes y se analizaron mediante la prueba de χ^2 de Pearson o prueba exacta de Fisher, según se requirió, para comparar variables cualitativas de grupos independientes. Para la comparación de variables cuantitativas con distribución normal se usó la prueba t de Student. Los riesgos se estimaron mediante razón de momios (OR) y fueron analizados con regresión logística. Un valor de $p \leq 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS (versión 21.0 para Windows®).

Aspectos éticos

Este proyecto de investigación fue aprobado para su realización por el Comité Local de Ética e Investigación en Salud N.º 2602, con número de registro R-2018-2602-040.

Resultados

Durante el periodo de revisión 103 sujetos fueron elegidos para el estudio; 27 mujeres y 76 hombres. El sexo masculino mostró mayor frecuencia de afectación. La edad media fue de 64 ± 12 años (rango: 38-90 años). La población de estudio se dividió en dos grupos de acuerdo con los criterios de inclusión, al final se incluyeron 52 casos con fenómeno de NR y en el grupo de comparación 51 sujetos que no lo presentaron.

Características clínicas previas

La población incluida en este estudio presentó una prevalencia del 44% para diabetes *mellitus*, el 65% eran hipertensos y el 53% con antecedente de hipercolesterolemia. El grupo de fenómeno de NR presentó mayor frecuencia de ER (44%; $p = 0.002$) y niveles más elevados de creatinina sérica que en el grupo de comparación ($p = 0.005$). En los sujetos con fenómeno de NR el nivel de glucosa en sangre fue mayor sin ser este valor significativo y la CPK-MB fue mayor ($p = 0.05$).

La mayoría de los casos incluidos en este estudio habían cursado con un infarto no complicado ($p = 0.03$), incluso los sujetos en quienes no se presentó el fenómeno NR se encontraban en el nivel I de Killip & Kimball. Las características clínicas basales de los enfermos con fenómeno de NR comparado con el grupo control se describen en la *tabla 1*.

Hallazgos durante la intervención coronaria percutánea

La mayoría de los casos y controles estudiados tenían más de 90 minutos de isquemia al momento de la ICP ($p = 0.98$). El análisis angiográfico de las imágenes mostró una mayor frecuencia de ocurrencia del infarto en el territorio de la arteria descendente anterior, con lesión proximal y con presencia de trombo coronario sin diferencia significativa entre ambos grupos. Veintiocho pacientes fueron sometidos a trombólisis, un 10% del total presentó NR ($p = 0.06$). De aquellos con criterios de trombólisis exitosa, el 3% presentó NR ($p = 0.006$). Cuatro casos a los que se realizó ICP posterior a parada cardiaca presentaron fenómeno de NR ($p = 0.04$). El flujo TIMI inicial mostró que la mayoría de los pacientes (89%) tenían ya sea obstrucción completa o al menos un flujo sanguíneo coronario parcial y solo un 12% estaba libre de obstrucción ($p = 0.01$).

Durante la ICP, al 56% de los pacientes se les realizó tromboectomía, que no se asoció a diferencias significativas para la presencia del fenómeno de NR. Al 79% de los pacientes se les aplicó *stent* directo sin predilatarse o aspirar el trombo intracoronario, de la misma forma no se observaron diferencias significativas en relación con el diámetro, longitud y tipo del *stent* aplicado para el desarrollo del fenómeno de NR. Diez casos con fenómeno de NR se asociaron a choque cardiogénico durante la ICP ($p = 0.09$). No se observaron diferencias significativas en el tratamiento farmacológico aplicado en los enfermos para el desarrollo del fenómeno de NR. En la *tabla 2* se pueden ver los hallazgos durante la angioplastia coronaria a los pacientes con IAMCEST intervenidos y su asociación con el desarrollo del fenómeno de NR.

Factores predictores para el fenómeno de no reflujo

Todas las características con correlación para el fenómeno de NR (valor de $p < 0.10$) se sometieron a un análisis univariante. Por lo cual, se determinó que la ER (un valor de ER KDIGO [*Kidney Disease*:

Tabla 1. Características clínicas basales de la población de estudio al ingreso

Variables	Fenómeno no reflujo (n = 52) F (%)	Sin fenómeno no reflujo (n = 51) F (%)	p
Edad (promedio ± DE)	67 ± 12	64 ± 11	0.76
Sexo	H 37 (71)	H 39 (77)	0.54*
	M 15 (29)	M 12 (23)	
Antecedentes clínicos			
Diabetes <i>mellitus</i>	26 (25)	20 (19)	0.27*
Hipertensión arterial	34 (33)	33 (32)	0.94*
Hiperlipidemia	28 (27)	27 (26)	0.92*
Tabaquismo	33 (32)	27 (26)	0.27*
Enfermedad renal (ER)	23 (44)	8 (16)	0.002*
Examen inicial al ingreso			
Peso (kg)	78 ± 13	81 ± 15	0.41
Talla (m)	1.64 ± 0.09	1.67 ± 0.08	0.90
TFGe (ml/min)	65 ± 30	83 ± 22	0.01
ER KDIGO ≥ 3	23 (22)	8 (8)	0.002*
Leucocitos (x10 ⁹ /l)	13.21 ± 4.18	11.38 ± 3.46	0.58
Creatinina sérica (μmol/l)	1.33 ± 0.83	0.93 ± 0.33	0.005
Glucosa (mg/dl)	218 ± 103	185 ± 84	0.28
CPK-MB (U/l)	178 ± 159	110 ± 125	0.05
Clasificación de Killip & Kimbal			
I	33 (32)	42 (41)	0.03*
II	8 (8)	4 (4)	0.23*
III	2 (2)	1 (1)	0.56*
IV	9 (9)	4 (4)	0.14*

*Valor de P calculado con prueba χ^2 de Pearson.

F: frecuencia; DE: desviación estándar; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada; ER KDIGO: clasificación de la enfermedad renal de acuerdo con las guías internacionales del consorcio KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*); CPK-MB: fracción MB de la isoenzima creatina fosfoquinasa.

Tabla 2. Hallazgos durante la angioplastia coronaria a los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) y su asociación con el fenómeno de no reflujo

Variables	Fenómeno NR (n = 52) F (%)	Sin fenómeno NR (n = 51) F (%)	p
Tratamiento inicial			
Tiempo de isquemia (horas)	19.58 ± 26.06	9.2 ± 13.17	0.013
DA relacionada con el infarto	28 (54)	23 (45)	0.37*
Lesión proximal	27 (52)	23 (45)	0.48*
Trombo intracoronario	43 (83)	36 (71)	0.14*
Trombólisis	10 (10)	18 (18)	0.06*
Reperusión posterior a trombólisis	3 (3)	13 (13)	0.006*
ICP posterior a parada cardiaca	4 (4)	--	0.04*
Flujo TIMI inicial			
≤ 2	50 (49)	41 (40)	0.01*
3	2 (2)	10 (10)	0.01*
Angioplastia coronaria			
Trombectomía	17 (33)	13 (26)	0.42*
Stent directo sin predilatador o aspirar	17 (36)	22 (43)	0.19*
Diámetro del stent (mm)	3.12 ± 0.49	3.71 ± 4.48	0.15
Longitud del stent (mm)	27.2 ± 6.8	24.3 ± 6.40	0.56
Stent mallado	4 (2)	2 (1)	0.41*
Choque cardiogénico en el tratamiento	10 (10)	4 (4)	0.09*
Fármacos utilizados			
Abciximab	24 (46)	24 (47)	0.92
Inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa	36 (69)	27 (53)	0.09*

F: frecuencia; DA: arteria descendente anterior; ICP: intervención coronaria percutánea; NR: no reflujo.

*Valor de p calculado con prueba χ^2 de Pearson.

Tabla 3. Razones de riesgo que muestran asociación con el fenómeno de no reflujo

Variables	OR	IC 95%	p
Enfermedad renal (ER)	4.26	(1.6-10.8)	0.002
Flujo TIMI basal ≤ 2	3.29	(0.9-11.8)	0.01
Reanimación posterior a una parada cardíaca	2.06	(1.6-2.5)	0.04
Reperusión posterior a trombólisis	0.17	(0.043-0.58)	0.006
ER KDIGO ≥ 3	1.84	(1.2-2.6)	0.002
Glucosa en sangre ≥ 180 mg/dl	1.62	(1.0-2.4)	0.01

OR: razón de momios; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; ER KDIGO: clasificación de la enfermedad renal de acuerdo con las guías internacionales del consorcio KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*).

Improving Global Outcomes] ≥ 3), la glucosa en sangre ≥ 180 mg/dl, el flujo TIMI basal ≤ 2 , tiempo de isquemia y la realización de reanimación cardiovascular posterior a paro cardíaco, eran predictores significativos para el fenómeno de NR, mientras que la reperusión posterior a trombólisis se mostró como factor protector. Las razones de riesgo que muestran asociación con el fenómeno de NR se describen en la *tabla 3*.

En la *tabla 4* se presentan las variables estadísticamente importantes y que se cuantificaron durante la intervención realizada (flujo TIMI basal, valor de ER KDIGO ≥ 3 y glucosa en sangre ≥ 180 mg/dl); al final estas variables formaron parte del modelo de predicción establecido. Siguiendo la interpretación de estas variables, se encontró que el modelo final tenía un buen ajuste (Hosmer-Lemeshow: 1.54; $p = 0.98$) y un valor significativo para la predicción del fenómeno NR ($\chi^2 = 33.24$, $p < 0.001$). Aproximadamente el 36% de la variación en el desenlace a fenómeno NR puede ser explicado agrupando las variables descritas mediante el valor de R^2 de Nagelkerke, y resultando en los mejores factores predictores relacionados con el desarrollo del fenómeno de NR.

Análisis de curva ROC

La puntuación de riesgo obtenida se consideró una buena prueba (área bajo la curva [AUC]: 0.80; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.725-0.892; $p = 0.0001$), con una sensibilidad del 69% y una especificidad del 73% (*Fig. 1*).

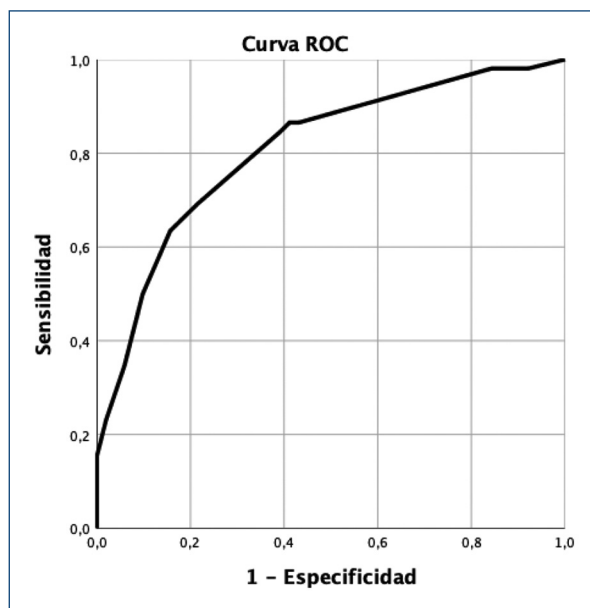


Figura 1. Análisis de curva ROC para el modelo establecido en la predicción del fenómeno de no reflujo donde AU: 0.80; IC: 95%: 0.725-0.892; $p = 0.0001$ con una sensibilidad del 69% y una especificidad del 73%.

Discusión

El fenómeno de NR puede definirse como la ocurrencia de áreas con flujo extremadamente bajo después de reabrir el vaso sanguíneo afectado¹⁶. El conocimiento actual sugiere que el fenómeno de NR es provocado por el daño a la integridad microvascular por la reperusión posterior a la isquemia, tiene una patogenia compleja que dificulta prevenir y tratarlo de forma adecuada¹⁷. Diversos factores clínicos han sido sugeridos como causa de este fenómeno, tales como: niveles plasmáticos de endotelina 1, grado de flujo TIMI, sexo femenino⁶ y edad avanzada, entre otros¹⁸. De acuerdo con los resultados principales de nuestro estudio, la ER manifestada con una disminución de la tasa de filtración glomerular, un valor de ER KDIGO ≥ 3 y una disminución de la depuración de creatinina; así como un nivel elevado de glucosa y un valor en la clasificación de TIMI basal ≤ 2 , se presentaron como predictores independientes en la incidencia del fenómeno de NR en un grupo de pacientes con IAMCEST que fueron tratados con ICP en el noroeste de México. Estos datos discrepan de estudios similares que han sugerido a la edad avanzada, los niveles de CPK, el sitio del infarto y la hiperlipidemia como los principales predictores de la ocurrencia del fenómeno de NR^{6,17}, las diferencias observadas pueden deberse a variaciones en la

Tabla 4. Análisis de regresión logística. Exploración de características categóricas en una regresión logística múltiple, ingresadas en orden de importancia estadística. La puntuación de riesgo se calculó utilizando el coeficiente beta (B) en comparación con el valor más bajo. Se incluyeron aquellas variables que mostraron significación estadística en el análisis univariante

Variabes	OR	IC 95%	Exp (B)	Wald	p
Flujo TIMI basal ≤ 2	3.29	(0.9-11.8)	6.03	4.07	0.04
ER KDIGO ≥ 3	1.84	(1.2-2.6)	3.49	5.42	0.02
Glucosa en sangre ≥ 180 mg/dl	1.62	(1.0-2.4)	2.61	4.08	0.04

OR: razón de momios; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; ER KDIGO: clasificación de la enfermedad renal de acuerdo con las guías internacionales del consorcio KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*).

población estudiada¹⁹, así como de los métodos usados para detectar el fenómeno de NR.

El mecanismo entre la asociación de la función renal y el fenómeno de NR es desconocido, se ha sugerido una posible asociación entre la disfunción renal con la función alterada en las resistencias periféricas de los vasos sanguíneos, lo que condiciona una enfermedad microvascular originada en un desequilibrio en las vías del óxido nítrico²⁰. Estos datos son coincidentes con lo reportado por Fajar et al., quienes encontraron que los niveles séricos elevados de creatinina se correlacionaban directamente con aparición del fenómeno de NR²¹.

El fenómeno de NR es una patología propia del endotelio y la microvasculatura, ambos son impactados negativamente por la presencia de hipertensión arterial (HTA) de larga evolución²². En nuestra población no observamos que la HTA fuera un predictor de ocurrencia para el fenómeno de NR, a pesar de que es conocido que la HTA hace más susceptible a los miocitos cardiacos al fenómeno de NR¹; en consecuencia, el simple control hipertensivo puede mejorar la función microvascular coronaria y reducir la incidencia de fenómeno de NR al disminuir la liberación de catecolaminas²³.

El diagnóstico de fenómeno de NR es clásicamente realizado durante la ICP usando la escala de grado de flujo TIMI, un flujo TIMI ≤ 2 es indicativo de la ocurrencia del fenómeno; siempre y cuando se diferencie de otras causas de flujo lento como la disección coronaria y puede ser explicado por una disfunción sostenida del endotelio microvascular en la región isquémica²⁴. En nuestro hospital utilizamos como estándar el grado de flujo TIMI para el diagnóstico de fenómeno de NR y la resolución del problema, ya que nos permite visualizar la arteria relacionada al infarto en su totalidad, identificar la presencia de trombos intracoronarios, la existencia de vaso espasmo distal y,

sobre todo, la liberación oportuna de la obstrucción. Por tal motivo, nuestros resultados identificaron al grado de flujo TIMI como un buen predictor para la ocurrencia del fenómeno de NR y similar a lo descrito por Karabağ et al. en un estudio realizado en 2018²⁵.

En lo que respecta al vaso afectado, se ha descrito que el compromiso de la arteria descendente anterior es un predictor de fenómeno de NR²⁶. Sin embargo, en nuestro estudio no logramos demostrar una asociación significativa para algún vaso afectado en mayor frecuencia, probablemente por el bajo número de casos incluidos. Es importante mencionar que el grupo de fenómeno de NR presentó una elevada incidencia de carga trombótica, fenómeno que se asocia a la patogenia de este cuadro clínico²⁶.

Durante el tratamiento inicial, pacientes sometidos a trombólisis mostraron un OR protector contra el fenómeno del estudio, siendo tendencia hacia la significancia estadística. Sorprendentemente, la trombólisis exitosa se asoció significativamente con un OR protector. La prevención de la trombosis microvascular previa e *in situ* interrumpiría un sustrato en la patogénesis del NR corrigiendo la disfunción microvascular⁴. Hasta donde sabemos, esta es la primera descripción del hallazgo en este contexto particular, sugiriendo un posible papel protector de la estrategia farmacoinvasiva.

Diversas maniobras han sido utilizadas durante la ICP para disminuir la carga trombótica, que incluyen tromboaspiración, la predilatación o posdilatación del vaso, así como la colocación de *stent* directo. La trombectomía e implantación de *stent* directo fueron las estrategias más usadas en el grupo que no presentó fenómeno de NR, sin diferencias significativas. Esto ya ha sido señalado en estudios previos donde se ha vinculado a la aplicación del *stent* directo a un efecto preventivo respecto de la aparición de fenómeno de NR²⁷. Yip et al., en 2002²⁸, demostraron que los sujetos

que tenían trombos intracoronarios más grandes presentaban menor frecuencia de fenómeno de NR, siempre y cuando el tiempo para la reperfusión fuera igual o menor a 4 horas incluso en presencia de alta carga trombótica. En nuestra población el factor tiempo resultó ser un importante predictor para la aparición del fenómeno de NR, principalmente por las distancias que recorre un enfermo para llegar a nuestro centro y la falta de acceso en sus comunidades de origen al tratamiento hemodinámico oportuno.

Existen diversas opciones farmacológicas para el tratamiento del fenómeno de NR, como los inhibidores GP IIb/IIIa que se utilizan durante el procedimiento de hemodinamia y que buscan disminuir la carga trombótica, aumentar la perfusión microvascular después de la intervención coronaria y disminuir el riesgo de muerte por IAMCEST²⁹. En nuestro estudio se recurrió frecuentemente al uso de estos fármacos, sin observar diferencias significativas entre ambos grupos de estudio. Más allá de los fármacos que se enfocan en lograr un efecto sobre cardiomiocitos, muy pocos estudios se han enfocado al tratamiento a nivel vascular³⁰; siendo un área de oportunidad que no ha sido explorada de forma suficiente.

Un nivel elevado de glucosa en sangre durante el ingreso es un predictor adverso para el desenlace del IAMCEST e independiente de la presencia de diabetes *mellitus*^{19,31} y parece estar asociado a mecanismos de estrés, que se atribuye a niveles elevados de ácidos grasos, hormonas esteroideas y resistencia a la insulina³². Nuestro estudio fue coincidente con esta observación al encontrarse que la hiperglucemia ≥ 180 mg/dl se mostró como un predictor independiente para el desarrollo de fenómeno de NR³³. Es muy probable que la hiperglucemia por estrés sea inducida por la liberación aguda de catecolaminas, citocinas y cortisol en la etapa aguda del infarto de miocardio, pero los mecanismos no han sido suficientemente aclarados³⁴.

Se exploró cuidadosamente a los predictores independientes previamente resaltados en otros estudios similares. Sin embargo, la edad avanzada, el sexo femenino, la presencia de comorbilidades, el peso y otros parámetros clínicos y de laboratorio no mostraron alguna asociación para el modelo final que incrementara el riesgo de fenómeno de NR. Las diferencias encontradas con estudios similares en poblaciones diferentes pueden estar relacionadas con el tipo de población¹⁹, la raza o las diferencias en el diagnóstico y tratamiento en la práctica clínica, y de forma muy importante con el tiempo que tarda el paciente en espera de atención hasta la intervención.

Limitaciones del estudio

Debemos de mencionar que nuestro estudio presentó limitaciones relacionadas con el tamaño de muestra, ya que fue pequeña en comparación con otros estudios similares internacionales, sin embargo, se debe tomar en cuenta que sería la mayor muestra de pacientes con *no reflow* de nuestro país. La información provino de pacientes revisados en un solo centro hospitalario del noroeste de México, donde la prevalencia de obesidad, diabetes *mellitus* e insuficiencia renal es elevada, lo que puede generar sesgos en la selección de los pacientes incluidos. Los pacientes tuvieron un periodo de seguimiento corto. Por último, la falta de algunas pruebas de laboratorio y apoyo al diagnóstico que no son una práctica habitual en nuestro centro como los niveles de endotelina 1, el reporte del *blush* miocárdico y la ecocardiografía de contraste miocárdico, entre otras.

Conclusiones

El fenómeno de NR es una importante condición clínica que se observa durante la ICP para el IAMCEST. Los predictores independientes del fenómeno de NR observados en este estudio fueron el flujo TIMI basal ≤ 2 , la afección renal demostrada con un nivel ER KDIGO ≥ 3 , y un nivel de glucemia ≥ 180 mg/dl. Se requiere una mayor validación multicéntrica internacional de este modelo de riesgo. El acceso limitado a herramientas diagnósticas, la naturaleza dinámica del fenómeno de NR en intensidad y tiempo, restringen la ventana de intervención terapéutica en estos enfermos en la práctica clínica diaria. Una ICP temprana y efectiva en lograr la revascularización de las arterias ocluidas es crucial para la prevención del fenómeno de NR, ya que en caso contrario, aun cuando la permeabilidad de la coronaria epicárdica puede ser alcanzada en la mayoría de los casos, la perfusión tisular adecuada puede no lograrse.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Instituto Mexicano del Seguro Social por las facilidades en el acceso de la información y el apoyo logístico proporcionado para el desarrollo de este proyecto de investigación.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo

Bibliografía

- Rossington JA, Sol E, Masoura K, Aznaouridis K, Chelliah R, Cunnington M, et al. No-reflow phenomenon and comparison to the normal-flow population postprimary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction: case-control study (NORM PPCI). *Open Heart*. 2020;7:e001215.
- Refaat H, Tantawy A, Gamal AS, Radwan H. Novel predictors and adverse long-term outcomes of No-reflow phenomenon in patients with acute ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Indian Heart J*. 2021;73:35-43.
- Caixeta A, Ybarra LF, Latib A, Airoldi F, Mehran R, Dangas GD. Coronary artery dissections, perforations, and the no-reflow phenomenon. En: Dangas GD, Di Mario C, Kipshidze NN, Barlis P, Addo T, Serruys PW, editores. *Interventional Cardiology*. John Wiley & Sons; 2017. pp. 248-266.
- Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:281-92.
- García-Méndez RC, Almeida-Gutiérrez E, Serrano-Cuevas L, Sánchez-Díaz JS, Rosas-Peralta M, Ortega-Ramírez JA, et al. Reduction of no reflow with a loading dose of atorvastatin before primary angioplasty in patients with acute ST myocardial infarction. *Arch Med Res*. 2018;49:620-9.
- Rivera-Linares BM, Bedolla-Barajas M, Morales-Romero J, Jiménez-Gómez JE. Predictores de fenómeno de no reflujo después de intervención coronaria percutánea primaria. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2018;52:522-9.
- González-Pacheco H, Arias-Mendoza A, Álvarez-Sangabriel A, Juárez-Herrera U, Damas F, Eid-Lidt G, et al. The TIMI risk score for STEMI predicts in-hospital mortality and adverse events in patients without cardiogenic shock undergoing primary angioplasty. *Arch Cardiol Mex*. 2012;82:7-13.
- Bouleti C, Mewton N, Germain S. The no-reflow phenomenon: State of the art. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015;108:661-74.
- Reffelmann T, Hale SL, Li G, Kloner RA. Relationship between no reflow and infarct size as influenced by the duration of ischemia and reperfusion. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 2002;282:766-72.
- Harrison RW, Aggarwal A, Ou F, Klein LW, Rumsfeld JS, Roe MT, et al. Incidence and outcomes of no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention among patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2013;111:178-84.
- Rezkalla SH, Stankowski RV, Hanna J, Kloner RA. Management of no-reflow phenomenon in the catheterization laboratory. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:215-23.
- Kirma C, Izgi A, Dundar C, Tanalp AC, Oduncu V, Aung SM, et al. Clinical and procedural predictors of no-reflow phenomenon after primary percutaneous coronary interventions experience at a single center: Experience at a single center. *Circ J*. 2008;72:716-21.
- Iwakura K, Ito H, Kawano S, Shintani Y, Yamamoto K, Kato A, et al. Predictive factors for development of the no-reflow phenomenon in patients with reperfused anterior wall acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:472-7.
- Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two-year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*. 1967;20:457-64.
- Ndrepepa G, Mehili J, Tiroch K, Fusaro M, Kufner S, Ellert J, et al. Grado de perfusión miocárdica, índices de rescate miocárdico y mortalidad a largo plazo en pacientes con infarto agudo de miocardio y restablecimiento completo del flujo sanguíneo epicárdico tras intervención coronaria percutánea primaria. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:770-8.
- Gao R, Wang J, Zhang S, Yang G, Gao Z, Chen X. The value of combining plasma D-dimer and endothelin-1 levels to predict no-reflow after percutaneous coronary intervention of ST-segment elevation in acute myocardial infarction patients with a type 2 diabetes mellitus history. *Med Sci Monit*. 2018;24:3549-56.
- Gutiérrez R, Vignolo G, Batista I, Abreu R, Alonso S, Vázquez P, et al. Fenómeno de no reflujo en la angioplastia coronaria: incidencia, características clínico-angiográficas y eficacia del tratamiento. *Rev Urug Cardiol*. 2018;33:279-90.
- Celik T, Balta S, Ozturk C, Kaya MG, Aparci M, Yildirim OA, et al. Predictors of no-reflow phenomenon in young patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Angiology*. 2016;67:683-9.
- Wang Y, Zhao H, Wang C, Zhang X, Tao J, Cui C, et al. Incidence, predictors, and prognosis of coronary slow-flow and no-reflow phenomenon in patients with chronic total occlusion who underwent percutaneous coronary intervention. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:95-101.
- Jinnouchi H, Sakakura K, Wada H, Arai K, Kubo N, Sugawara Y, et al. Transient no reflow following primary percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels*. 2014;29:429-36.
- Fajar JK, Heriansyah T, Rohman MS. The predictors of no reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with ST elevation myocardial infarction: A meta-analysis. *Indian Heart J*. 2018;70:S406-18.
- Virdis A, Taddei S. Endothelial dysfunction in resistance arteries of hypertensive humans: Old and new conspirators. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2016;67:451-7.
- Remme WJ, Kruyssen DACM, Look MP, Bootsma M, de Leeuw PW. Systemic and cardiac neuroendocrine activation and severity of myocardial ischemia in humans. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:82-91.
- Tanaka A, Kawarabayashi T, Nishibori Y, Sano T, Nishida Y, Fukuda D, et al. No-Reflow phenomenon and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2002;105:2148-52.
- Karabağ Y, Çağdaş M, Rencuzogullari I, Karakoyun S, Artaç İ, İliş D, et al. Usefulness of the C-reactive protein/albumin ratio for predicting no-reflow in ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Eur J Clin Invest*. 2018;48:e12928.
- Cura FA, Escudero AG, Berrocal D, Mendiz O, Albertal M, Baccaro J, et al. Predictores de reperfusión miocárdica tisular luego de la angioplastia en el infarto agudo de miocardio. *Rev Argent Cardiol*. 2009;77:8.
- Piscione F, Piccolo R, Cassese S, Galasso G, D'Andrea C, De Rosa R, et al. Is direct stenting superior to stenting with predilation in patients treated with percutaneous coronary intervention? Results from a meta-analysis of 24 randomised controlled trials. *Heart*. 2010;96:588.
- Yip H-K, Chen M-C, Chang H-W, Hang C-L, Hsieh Y-K, Fang C-Y, et al. Angiographic morphologic features of infarct-related arteries and timely reperfusion in acute myocardial infarction. *Chest*. 2002;122:1322-32.
- Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, et al. Implications of upstream glycoprotein IIb/IIIa inhibition and coronary artery stenting in the invasive management of unstable angina/non-ST-elevation Myocardial infarction: A comparison of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) IIIb trial and the treat angina with aspirin and determine cost of therapy with invasive or conservative strategy (TACTICS)-TIMI 18 trial. *Circulation*. 2004;109:874-80.
- Su Q, Nyi TS, Li L. Adenosine and verapamil for no-reflow during primary percutaneous coronary intervention in people with acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;5:CD009503.
- Cid-Alvarez B, Gude F, Cadarso-Suarez C, Gonzalez-Babarro E, Rodriguez-Alvarez MX, Garcia-Acuna JM, et al. Admission and fasting plasma glucose for estimating risk of death of diabetic and nondiabetic patients with acute coronary syndrome: nonlinearity of hazard ratios and time-dependent comparison. *Am Heart J*. 2009;158:989-97.
- Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int J Med Sci*. 2014;11:1185-200.
- Iwakura K, Ito H, Ikushima M, Kawano S, Okamura A, Asano K, et al. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1-7.
- Barth E, Albuszies G, Baumgart K, Matejovic M, Wachter U, Vogt J, et al. Glucose metabolism and catecholamines. *Crit Care Med*. 2007;35:S508-S518.