

# Prevalencia e implicaciones pronósticas del fenómeno de no reflujo en pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo primario en un centro universitario de un país de ingresos medios

*Prevalence and prognostic implications of the no-reflux phenomenon in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention at a university center in a middle-income country*

Luis B. Godínez-Córdova<sup>1\*</sup>, Héctor González-Pacheco<sup>2</sup>, Guering Eid-Lidt<sup>3</sup>, Daniel Manzur-Sandoval<sup>4</sup>, Rodrigo Gopar-Nieto<sup>2</sup>, Daniel Sierra-Lara-Martínez<sup>2</sup>, José L. Briseño-de la Cruz<sup>2</sup>, Diego Araiza-Garaygordobil<sup>2</sup>, Salvador Mendoza-García<sup>2</sup>, Alfredo Altamirano-Castillo<sup>2</sup> y Alexandra Arias-Mendoza<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Cardiología; <sup>2</sup>Unidad Coronaria; <sup>3</sup>Cardiología Intervencionista; <sup>4</sup>Unidad de Terapia Intensiva Cardiovascular. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

## Resumen

**Objetivos:** Analizar la prevalencia de no reflujo y la mortalidad a 30 días en un centro universitario de un país de ingresos medios. **Método:** Analizamos 2,463 pacientes que se sometieron a ICP primaria desde enero de 2006 hasta diciembre de 2021. La medida de resultado fue la mortalidad a los 30 días. **Resultados:** Del total de 2,463 pacientes, se encontró fenómeno de no reflujo en 413 (16.8%), la mortalidad a los 30 días fue del 16.7 vs. 4.29% ( $p < 0.001$ ). Los pacientes sin reflujo tenían mayor edad 60 (53-69.5) vs. 59 (51-66) ( $p = 0.001$ ), con mayor retraso del inicio de los síntomas a la llegada a urgencias, 270 vs. 247 min ( $p = 0.001$ ). Los pacientes sin reflujo también tenían menos infarto de miocardio previo, 11.6 vs. 18.4 ( $p = 0.001$ ), y una clase Killip > 1, 37 vs. 26% ( $p < 0.001$ ). Los pacientes sin reflujo tenían más probabilidades de tener un infarto de miocardio anterior (55.4 vs. 47.8%;  $p = 0.005$ ) y flujo TIMI inicial 0 (76 vs. 68%;  $p < 0.001$ ). **Conclusión:** Ocurrió ausencia de reflujo en el 16.8% de los pacientes con IAMCEST sometidos a ICP primaria y fue más probable con la edad avanzada, presentación tardía, infarto de miocardio anterior y clase Killip > 1. El no reflujo se asoció con una mayor mortalidad a los 30 días de seguimiento.

**Palabras clave:** Intervención coronaria percutánea. Infarto agudo del miocardio. IAMCEST. Fenómeno de no reflujo.

## Abstract

**Objective:** To analyze the prevalence of no-reflow and the 30-day mortality in a university center in a middle-income country. **Method:** We analyzed 2463 patients who underwent primary PCI from January 2006 to December 2021. The outcome measure was 30-day mortality. **Results:** Of a total of 2463 patients, no-reflow phenomenon was found in 413 (16.8%) patients, 30-day mortality was 16.7 vs. 4.29% ( $p < 0.001$ ). Patients with no-reflow were older 60 (53-69.5) vs. 59 (51-66) ( $p = 0.001$ ),

### \*Correspondencia:

Luis B. Godínez-Córdova

E-mail: benjaminingodinez@gmail.com

1405-9940 / © 2024 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/>).

Fecha de recepción: 18-05-2023

Fecha de aceptación: 23-01-2024

DOI: 10.24875/ACM.23000120

Disponible en internet: 15-07-2024

Arch Cardiol Mex. 2024;94(3):331-340

[www.archivoscardiologia.com](http://www.archivoscardiologia.com)

with a higher delay in onset of symptom to emergency department arrival 270 vs. 247 min ( $p = 0.001$ ). No-reflow patients also had had fewer previous myocardial infarction, 11.6 vs. 18.4 ( $p = 0.001$ ) and a Killip class > 1, 37 vs. 26% ( $p < 0.001$ ). No-reflow patients were more likely to have an anterior myocardial infarction (55.4 vs. 47.8%;  $p = 0.005$ ) and initial TIMI flow 0 (76 vs. 68%;  $p < 0.001$ ). **Conclusion:** No-reflow occurred in 16.8% of STEMI patients undergoing primary PCI and was more likely with older age, delayed presentation, anterior myocardial infarction and Killip class > 1. No-reflow was associated with a higher mortality at 30-day follow-up.

**Keywords:** Percutaneous coronary intervention. STEMI. Acute myocardial infarction. No-reflow phenomenon.

## Introducción

Cuando se ocluye una arteria coronaria, se producen cambios perjudiciales en los capilares y arteriolas cardiacas. Después del alivio de la oclusión, el flujo de sangre al tejido isquémico aún puede verse impedido, un fenómeno conocido como no reflujo<sup>1</sup>. Por lo tanto, el fenómeno de falta de reflujo se define como una perfusión miocárdica inadecuada en un segmento dado de la circulación coronaria sin evidencia angiográfica de obstrucción vascular mecánica<sup>2</sup>.

Se sospecha clínicamente que no hay reflujo si, a pesar de la reperfusión exitosa, hay recurrencia del dolor, hipotensión y persistencia de las anomalías de las ondas ST y T<sup>3</sup>. Cuanto más prolongada la isquemia, más probable es que ocurra el fenómeno de no reflujo<sup>4</sup>. La incidencia del fenómeno de reflujo varía ampliamente según los estudios disponibles, la complejidad del paciente y los métodos de diagnóstico utilizados<sup>5</sup>. Usando el criterio de grado de flujo TIMI (*thrombolysis in myocardial infarction*) ≤ 2 sin obstrucción macrovascular, la incidencia de falta de reflujo durante la intervención coronaria percutánea (ICP) ha oscilado entre el 7 y el 25% en algunos estudios<sup>5-7</sup>.

## Antecedentes

Los estudios que investigaron la relación entre el perfil inflamatorio y el fenómeno de no reflujo mostraron que los pacientes de edad avanzada (> 65 años) tienen tasas más altas de no reflujo, debido a un estado proinflamatorio más pronunciado<sup>8</sup>. Se han identificado otros factores como la hipertensión, el tabaquismo, la dislipidemia, la diabetes, la insuficiencia renal y otros procesos inflamatorios que presagian un mayor riesgo de no reflujo<sup>9-11</sup>. Al mostrar que la presencia de fibrilación auricular se asocia con un aumento del doble del riesgo de desarrollar reflujo en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), Kaya et al.<sup>12</sup> confirmaron el concepto de que una mayor carga trombótica se asocia con un mayor riesgo de ausencia de reflujo.

Como observaron Krug y Kloner<sup>2,13</sup>, cuanto más tiempo permanecía ocluida la arteria, era menos probable que recuperara el flujo normal, por lo que un tiempo puerta-balón menor se asocia con menos lesión miocárdica y una menor incidencia de no reflujo<sup>9</sup>.

## Mecanismos fisiopatológicos

El fenómeno de no reflujo fue descrito por primera vez por Krug et al.<sup>13</sup> y más tarde Kloner et al. demostraron en modelos animales experimentales que la isquemia prolongada altera la perfusión y conduce al daño de la microvasculatura arterial, que es proporcionalmente mayor con períodos de isquemia más largos<sup>2</sup>.

El no reflujo está relacionado con una alteración funcional y estructural de la microcirculación coronaria y podemos enumerar cuatro mecanismos fisiopatológicos principales: embolización aterotrombótica distal, daño isquémico, daño por reperfusión y susceptibilidad individual al daño microvascular.

Todos estos factores interactúan entre sí; una placa aterosclerótica compleja puede conducir a fenómenos de embolización distal tanto en la fase aguda como durante la angioplastia, lo que lleva a un aumento de la resistencia vascular distal y microinfartos adicionales que promueven la liberación de sustancias proinflamatorias y vasoconstrictoras<sup>14,15</sup>. El daño isquémico da como resultado la muerte de los cardiomiositos, las células endoteliales y la formación de edema intersticial con producción deficiente de óxido nítrico y la subsiguiente obstrucción de la microcirculación favorecida por la liberación de factores de crecimiento endotelial vascular, que aumentan la permeabilidad vascular<sup>16,17</sup>. La lesión por reperfusión, por otro lado, es causada por la restauración abrupta del flujo sanguíneo a nivel de la microcirculación dañada, causa daño directo a los cardiomiositos con una afluencia de neutrófilos inflamatorios durante la reperfusión que promueve la producción de citocinas inflamatorias, radicales libres de oxígeno, sustancias vasoactivas y enzimas proteolíticas<sup>18,19</sup>.

Estos eventos dan como resultado una cicatrización deficiente del área infartada y una remodelación adversa<sup>20</sup>. El tamaño del infarto es un determinante importante del pronóstico de los pacientes y se asocia con eventos clínicos y mortalidad cardiovascular<sup>21</sup>.

El fenómeno de no reflujo se correlaciona significativamente con malos resultados clínicos y representa un predictor independiente de muerte e infarto de miocardio<sup>9</sup>. La embolización distal es una de las causas más intuitivas de no reflujo. El material tromboembólico puede originarse a partir de trombos coronarios epicárdicos y de placas fisuradas durante la ICP primaria<sup>22</sup>. La lesión isquémica produce cambios morfológicos de las células endoteliales (protuberancias y cuerpos unidos a la membrana), que pueden contribuir a la obliteración luminal. La consiguiente pérdida del tono vascular provoca la extravasación de eritrocitos, lo que da como resultado un edema intersticial que comprime aún más la circulación microvascular<sup>13</sup>.

La reperfusión después de la isquemia representa una etapa traumática para la microcirculación coronaria, con plaquetas y neutrófilos infiltrándose extensamente en ella y formando agregados que obstruyen los capilares y, en consecuencia, bloquean el flujo<sup>23</sup>.

## Metodología

- Objetivo primario. Crear un modelo de regresión multivariante que prediga la aparición del fenómeno de no reflujo en pacientes con IAMCEST en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez del 2006 al 2021.
- Objetivos secundarios. Determinar la prevalencia, los factores de riesgo y el impacto en la mortalidad del fenómeno de no reflujo en pacientes con IAMCEST en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez del 2006 al 2021.
- Criterios de inclusión. En resumen, los pacientes eran elegibles para la inclusión si cumplían con los siguientes criterios: edad  $\geq 18$  años, infarto agudo de miocardio, menos de 12 horas desde el inicio de los síntomas y que hubieran sido llevados a angioplastia coronaria percutánea primaria.
- Criterios de exclusión. Pacientes a los que no se les realizó angioplastia, pacientes con más de 12 horas desde el inicio de los síntomas.

Para el presente estudio el fenómeno de no reflujo se definió como grados de flujo sanguíneo TIMI 0-1 posteriores a la ICP primaria en ausencia de estenosis residual posterior al procedimiento  $\geq 25\%$ , cierre abrupto del vaso, disección, perforación, trombo de la lesión diana original o espasmo epicárdico.

El punto final primario fue la mortalidad hospitalaria. Los criterios de valoración secundarios fueron evaluar las características clínicas, las opciones de tratamiento previas al procedimiento y las características angiográficas que pueden predecir el fenómeno de no reflujo.

## Análisis estadístico

Las características basales y angiográficas de los pacientes se compararon mediante la prueba t de Student o la prueba de suma de rangos de Kruskal-Wallis para variables continuas y la prueba de  $\chi^2$  de Pearson para variables categóricas, según correspondiera. Los resultados se presentan como porcentajes para las variables categóricas, media  $\pm$  desviación estándar (DE) o mediana y rango percentil intercuartílico (RIC) para las variables continuas. Se realizó un análisis de regresión logística multivariante para identificar los predictores independientes de mortalidad hospitalaria en los pacientes que presentaban el fenómeno de no reflujo en comparación con los pacientes sin reflujo durante la ICP primaria. Se realizó otro análisis de regresión logística multivariante para identificar los predictores independientes del fenómeno de no reflujo. Los resultados se presentan como razones de probabilidad (OR, *odds ratio*) e intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Las covariables constantes incluidas en los análisis fueron: sexo, edad, factores de riesgo cardiovascular (antecedentes de diabetes, antecedentes de hipertensión, tabaquismo), historia clínica de cardiopatía isquémica (infarto de miocardio previo, ICP anterior e injerto de derivación de arteria coronaria anterior), historia clínica de trastornos cardiovasculares (enfermedad arterial periférica previa, ictus previo y/o accidente isquémico transitorio previo) y gravedad de la presentación clínica (IAMCEST, clase Killip  $\geq 2$ , presión arterial sistólica y frecuencia cardiaca). Para todos los análisis, la significación estadística se definió como un valor de  $p < 0.05$ . La evaluación estadística se realizó mediante IBM SPSS Statistic 26 (Armonk, NY: IBM Corp.).

## Resultados

En la tabla 1 se presentan los resultados: en la primera columna se encuentra las variables estudiadas y la dimensional, según corresponda; en la segunda columna el grupo de estudio, los pacientes que presentaron fenómeno de no reflujo, es decir, flujo final TIMI  $\leq 2$ , que de aquí en adelante se llamará grupo de estudio; en la tercera columna los pacientes con flujo TIMI 3, que de aquí en adelante se llamará grupo

**Tabla 1.** Características basales de los pacientes

	Flujo TIMI ≤ 2 (n = 413)	Flujo TIMI = 3 (n = 2,050)	Valor de p
	n (%)		
Edad media (RIC), años	60 (53-69.5)	59 (51-66)	0.001
Mujeres	73 (17.7)	286 (14.0)	0.051
IMC media (RIC), kg/m <sup>2</sup>	26.98 (24.85-29.41)	27.16 (24.97-29.41)	0.441
Inicio de síntomas a SU, media (RIC), min	270 (174-410)	247 (140-386)	0.001
SU a balón, media (RIC), min	75 (60-95)	80 (60-97)	0.434
Antecedentes			
Angina	24 (5.8)	178 (8.7)	0.052
Infarto de miocardio	48 (11.6)	378 (18.4)	0.001
Insuficiencia cardíaca	15 (3.6)	66 (3.2)	0.668
Diabetes	164 (39.7)	687 (33.5)	0.016
Hipertensión	195 (47.2)	997 (48.6)	0.599
Evento cerebrovascular	3 (0.7)	41 (2)	0.075
Enfermedad arterial periférica	0 (0)	19 (0.9)	0.059
Hiperlipidemia	119 (28.8)	684 (33.4)	0.072
Fumador activo	133 (32.2)	701 (34.2)	0.435
Fumador inactivo	116 (28.1)	590 (28.8)	0.776
ICP	28 (6.8)	243 (11.9)	0.003
CRC	3 (0.7)	32 (1.6)	0.191
Tratamiento previo			
Aspirina	60 (14.5)	441 (21.5)	0.001
Inhibidores de la ECA	74 (18.3)	442 (22.2)	0.085
Bloqueadores de los RA	46 (11.4)	282 (14.2)	0.153
Estatinas	54 (13.1)	357 (17.4)	0.030
Presentación			
Pulso, media (RIC), latidos/min	80 (70-92)	80 (70-90)	0.987
Presión arterial sistólica, media (RIC), mmHg	128 (112-150)	132 (120-150)	< 0.001
Presión arterial sistólica, media (RIC), mmHg	80 (70-90)	80 (70-90)	0.033
Presión arterial media, media (RIC), mmHg	96.6 (85.3-110)	99 (87.3-113)	0.004
Killip y Kimball clase > 1	153 (37)	541 (26.4)	< 0.001
Infarto de miocardio anterior	229 (55.4)	980 (47.8)	0.005
Datos de angiografía-inicial			
Arteria responsable			0.002
Tronco coronario izquierdo	5 (1.2)	9 (0.4)	
Descendente anterior	231 (55.9)	960 (47.8)	
Circunfleja	30 (7.3)	249 (12.1)	
Coronaria derecha	146 (35.4)	801 (39.1)	
Otra	1 (0.2)	11 (0.5)	
Flujo TIMI inicial, grado			< 0.001
0	314 (76.0)	1393 (68)	
1	49 (11.9)	171 (8.3)	
2	35 (8.5)	334 (16.3)	
3	15 (3.6)	152 (7.4)	
TMP inicial, grado			< 0.001
0	58 (14.1)	92 (4.5)	
1	96 (23.3)	91 (4.4)	
2	144 (34.9)	434 (21.2)	
3	115 (27.8)	1433 (69.9)	
Uso de inhibidores de la GP IIb/IIIa	213 (51.6)	717 (35)	< 0.001
Estado a los 30 días			
Muerto	69 (16.7)	88 (4.29)	< 0.001

TIMI: *thrombolysis in myocardial infarction*; RIC: rango intercuartil; IMC: índice de masa corporal; SU: servicio de urgencias; ICP: intervención coronaria percutánea; CRC: cirugía de revascularización coronaria; ECA: enzima convertidora de angiotensina; RA: receptor de angiotensina; TMP: TIMI myocardial perfusion; GP: glucoproteína.

control, y en la última columna se presenta el grado de significancia estadística (valor de p) para cada variable. La prueba estadística utilizada para comparar los grupos se describe en la metodología.

Las variables se encuentran agrupadas en características generales, historia médica previa, tratamiento médico previo, variables a la presentación en el servicio de urgencias, datos angiográficos y finalmente estado a los 30 días.

La edad promedio en el grupo de estudio fue de 60 años, con un rango intercuartil (RIC) de 53 a 69.5 años y la edad promedio del grupo control fue de 59 años, RIC de 51 a 66 años, con un valor de p de 0.001. El 17.7% de los pacientes eran de sexo femenino en el grupo de estudio y el 14% en el grupo control, con un valor de p de 0.051. El tiempo promedio de inicio de los síntomas a la llegada al servicio de urgencias fue de 270 minutos en el grupo de estudio, con un RIC de 174 a 410 minutos, y en el grupo control fue de 247 minutos, RIC de 140 a 386 minutos, con un valor de p de 0.001. El tiempo desde la llegada a urgencias al paso de la guía (balón), fue de 75 minutos en el grupo de estudio y 80 minutos en el grupo control, valor de p de 0.434.

En tratamiento médico previo el 14.5% de los pacientes en el grupo de estudio reportaron uso de aspirina y el 21.5% en el grupo control, con un valor de p 0.001. El 18.3% de los pacientes usaban inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en el grupo de estudio y el 22.2% en el grupo control, con un valor de p de 0.085. El 11.4% de los pacientes en el grupo de estudio reportaron usar antagonista de los receptores de angiotensina II y el 14.2% de los pacientes en el grupo control reportaron usarlos, con un valor de p de 0.153. Finalmente, el 13.1% de los pacientes reportaron usar estatinas en el grupo control y el 17.4% de los pacientes en el grupo control, con un valor de p de 0.030.

En las variables de historial médico: el 5.8% de los pacientes en el grupo de estudio reportaron angina y el 8.7% de los pacientes en el grupo control, con un valor de p de 0.052; el 11.6% de los pacientes tuvieron un infarto previo en el grupo de estudio y el 18.4% en el grupo control, con un valor de p de 0.001 y, finalmente, el 6.8% de los pacientes en el grupo de estudio tuvieron una angioplastia previa y el 11.9% de los pacientes en el grupo control, con un valor de p de 0.003.

En las variables a la presentación en el servicio de urgencias: la frecuencia cardíaca media fue de 80 latidos por minuto (lpm) en el grupo de estudio, con un RIC de 70 a 92 lpm, y en el grupo control fue de 80 lpm con un RIC de 70 a 90 lpm, con un valor de p de 0.987; la presión arterial sistólica media fue de 128 milímetros de

mercurio (mmHg) en el grupo de estudio, con un RIC de 112 a 150 mmHg, y en el grupo control fue de 132 mmHg con un RIC de 120 a 150 mmHg, con un valor de p < 0.001; el 37% de los pacientes en el grupo de estudio tuvieron una clasificación en la escala de Killip y Kimball > 1 y el 26.4% en el grupo control, con un valor de p ≤ 0.001; en el grupo de estudio el 55.44% de los pacientes tuvieron un infarto anterior y el 47.8% de los pacientes en el grupo control, con un valor de p de 0.005.

Las características en la angiografía coronaria tuvieron la siguiente distribución: en el grupo de estudio el 55.9% de los pacientes tuvieron la arteria descendente anterior como la arteria responsable del infarto, el 35.4% a la coronaria derecha y el 7.3% a la circunfleja, en el grupo control en el 47.8% la arteria responsable fue la descendente anterior, en el 39.1% fue la coronaria derecha y en el 12.1% la circunfleja, con un valor de p de 0.002.

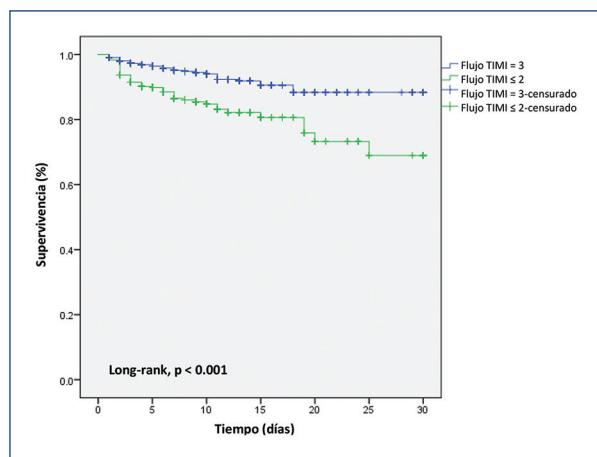
El flujo final según la clasificación de TIMI fue en el grupo de estudio grado 0 en el 76% de los pacientes, grado 1 en el 11.9%, grado 2 en el 8.5% y grado 3 en el 3.6%, y en el grupo control fue grado 0 en el 68%, grado 1 en el 8.3%, grado 2 en el 16.3% y grado 3 en el 7.4%, con un valor de p ≤ 0.001.

La perfusión miocárdica, según la clasificación TIMI myocardial perfusion (TMP), fue grado 0 en el 14.1% de los pacientes en el grupo de estudio, grado 1 en el 23.3%, grado 2 en el 34.9% y grado 3 en el 27.8%, y en el grupo control fue grado 0 en el 4.5% de los pacientes, grado 1 en el 4.4%, grado 2 en el 21.2% y grado 3 en el 69.9%, con un valor de p ≤ 0.001. Finalmente, a los 30 días el 16.7% de los pacientes en el grupo de estudio y el 4.29% en el grupo control habían fallecido, con un valor de p ≤ 0.001.

Los pacientes en el grupo de estudio recibieron un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa en un 51.6% de los casos, mientras que en el grupo control un 35.0% de los casos recibieron inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa, valor de p ≤ 0.001.

En la figura 1 se presentan las curvas de supervivencia de los grupos (Kaplan-Meier), en azul el grupo control, es decir, el grupo con flujo TIMI 3, y en color verde se grafica el grupo de estudio, es decir, el grupo con flujo TIMI ≤ 2. En el eje de ordenadas se encuentra el porcentaje de supervivencia y en el de abscisas el tiempo, expresado en días. Con una separación de las curvas desde el día 3 que continúan separándose hasta el día 30 y valor de p < 0.001 para la prueba de significancia estadística (long-rank test).

En la tabla 2 se presentan las complicaciones intrahospitalarias.



**Figura 1.** Curva de supervivencia.  
TIMI: *thrombolysis in myocardial infarction*.

En la [tabla 3](#) se resume el modelo de regresión logística univariante, en el que se identificaron las variables que predijeron la aparición del fenómeno de no reflujo. Las variables incluidas en este modelo fueron seleccionadas a partir de las variables con diferencia entre grupos en el análisis relacional. Las variables fueron dicotomizadas, en el caso de las variables continuas, según lo descrito en la literatura. En la [tabla 2](#) se muestran el coeficiente b, el error estándar, la OR, los IC 95% y el valor de p. Resaltan, entre otras, que la angioplastia coronaria transcutánea percutánea previa y el infarto agudo de miocardio previo fueron factores protectores con una OR de 0.541 y 0.582, y un IC 95% de 0.361 a 0.812 y 0.422 a 0.802, con un valor de p de 0.003 y 0.001, respectivamente; que el tiempo puerta-balón mayor a 60 minutos no fue estadísticamente significativo, con una OR de 0.923 y un IC 95% de 0.717 a 1.187, con un valor de p de 0.532, al igual que la tasa de filtrado glomerular comprendida entre 30 a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, con una OR de 1.265 y un IC 95% de 0.964 a 1.661, con un valor de p de 0.091. Por último, el lactato mayor a 2.5 mmol/l tampoco resultó ser una variable predictora del fenómeno de no reflujo, con una OR de 1.311, un IC 95% de 0.924 a 1.859 y un valor de p de 0.131.

En la [tabla 4](#) se resume el modelo de regresión logística multivariante, en el que se incluyeron todas las variables identificadas en el modelo de regresión logística univariante ([Tabla 2](#)) y fueron eliminadas sucesivamente hasta obtener el modelo que se muestra en la [tabla 3](#). La bondad del modelo, calculada por medio del R<sup>2</sup> de Nagelkerke, fue de 0.047.

## Discusión

Desde 1994 se han reportado estudios que indican incidencias tan bajas como el 2.0%<sup>7</sup>, mientras que algunos más recientes indican un porcentaje del 2.5%<sup>24</sup>. Sin embargo, se considera que la incidencia se sitúa en un rango amplio que va desde el 2.0 hasta el 50%<sup>5,7,24,25</sup>. Esto sugiere que el fenómeno de no reflujo continúa siendo una complicación frecuente en las angioplastias primarias. Desde el año 2006 hasta el 2021 se realizaron 2,463 angioplastias primarias en el Instituto Nacional de Cardiología, y la incidencia del fenómeno de no reflujo fue del 16.7%.

Estudios publicados reportan que el fenómeno de no reflujo es más frecuente en pacientes mayores de 65 años<sup>6,24,26-28</sup>. La edad promedio en este estudio fue más baja, con medias de 60 y 59 años, para el grupo de no reflujo y el grupo control, respectivamente. A pesar de que ambas medias son similares, se observó una mayor dispersión de la edad en los pacientes que presentaron no reflujo.

El porcentaje de mujeres que presentaron no reflujo fue mayor que en el grupo control, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística. Resalta que la proporción de mujeres fue menor que la de los hombres en ambos grupos. Las causas van más allá del alcance de esta investigación.

El tiempo de retraso prehospitalario, comprendido desde el inicio de los síntomas hasta la llegada del paciente al servicio de urgencias, ha sido reportado en numerosos estudios como un factor asociado al desarrollo del fenómeno de no reflujo. Por ejemplo, Aggarwa et al.<sup>29</sup> reportaron una asociación del fenómeno de no reflujo con pacientes reperfundidos ≥ 6 horas desde el inicio de los síntomas, un hallazgo similar reportado por Nair-Rajesh et al.<sup>30</sup>, con un tiempo de reperfusión promedio de 6.3 horas ± 2.76 horas en los pacientes que presentaron no reflujo, comparado con 4.50 ± 2.86 horas en el grupo con flujo final normal (p < 0.001). Este hallazgo probablemente refleje la fisiopatología subyacente del fenómeno de no reflujo, como fue descrito por Klooster et al.<sup>2</sup>. El tiempo de retraso prehospitalario en este estudio fue en promedio 270 minutos (4.50 horas), y fue mayor y con mayor dispersión en los pacientes que desarrollaron no reflujo que en los pacientes del grupo control. En los análisis univariante y multivariante, se utilizó el punto de corte preestablecido de > 240 minutos (4 horas), en este último se encontró un riesgo relativo de 1.3 (IC 95%: 1.03-1.6). Si bien, como se mencionó arriba, un retraso prehospitalario mayor a 6 horas se ha asociado como un factor de riesgo para desarrollar no

**Tabla 2.** Complicaciones

	Flujo TIMI ≤ 2 (n = 413)	Flujo TIMI = 3 (n = 2,050)	Valor de p
	n (%)		
Choque cardiogénico	59 (14.3)	57 (2.8)	< 0.001
Edema pulmonar	17 (4.1)	26 (1.3)	< 0.001
Evento cerebrovascular	4 (1)	6 (0.3)	0.071
Bloqueo AV*	29 (7.0)	66 (4.2)	0.020
Fibrilación atrial/aleteo atrial	23 (5.6)	53 (2.6)	0.002
Taquicardia ventricular/fibrilación ventricular	74 (17.9)	152 (7.4)	0.001
Sangrado mayor	10 (2.4)	17 (0.8)	0.009
Trombosis subaguda	3 (0.7)	19 (0.9)	0.999

\*Segundo y tercer grado.

TIMI: *thrombolysis in myocardial infarction*; AV: atrioventricular.

reflujo, comparado con otros estudios, el retraso prehospitalario en este estudio se encuentra muy por arriba de la media reportada. Oyanati et al.<sup>31</sup> reportaron un tiempo de retraso promedio de 104 minutos (RIC: 56-204), en una cohorte de 603 pacientes en la región de Hokkaido, Japón. Goldbert et al.<sup>32</sup>, en un análisis del registro GRACE, reportó un retraso medio y mediano de 4.7 (282 minutos) y 2.3 horas (138 minutos), respectivamente. También encontró que aproximadamente el 41% de los pacientes con IAMCEST acudieron a los 94 hospitales del estudio dentro de las 2 horas siguientes al inicio de los síntomas coronarios agudos.

En los pacientes del grupo control el tiempo de retraso prehospitalario fue superior al punto de corte de 120 minutos establecido por las guías<sup>33,34</sup>. Incluso el RIC inferior se encuentra en 140 minutos, lo que indica que en menos del 25% de los pacientes la ICP fue realizada en menos de 120 minutos. Por otro lado, el tiempo puerta-balón no fue estadísticamente diferente entre los grupos, y aunque fue mayor a 60 minutos, lo recomendado por la guía de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>33</sup>, el tiempo fue similar al reportado por Armstrong et al.<sup>35</sup>. Esto sugiere que, en términos generales, la duración total de la isquemia estuvo mayormente influenciada por el tiempo de retraso prehospitalario. No obstante, es esencial dirigir mayores esfuerzos hacia la reducción del tiempo puerta-balón, ya que períodos inferiores, dentro de una ventana de 90 minutos, están correlacionados con resultados más favorables a largo plazo<sup>36</sup>.

Se observó que el antecedente de diabetes *mellitus* fue más prevalente en el grupo de estudio, con un 39.7%

de los pacientes afectados en comparación con el 33.5% en el grupo control, con un valor de p de 0.016. Aunque no se indagó si la diabetes estaba controlada o no. Además, el antecedente de angioplastia previa también fue menos común en los pacientes con fenómeno de no reflujo, presentándose en solo el 6.8% de los casos, en comparación con el 11.9% en el grupo control, con un valor de p de 0.003.

En las características clínicas de los pacientes a su llegada al servicio de urgencias destacan dos variables. La primera, la tensión arterial sistólica, que fue menor en los pacientes del grupo de estudio, con una media de 128 mmHg, y una media de 132 mmHg en el grupo control, con un valor de p ≤ 0.001. Nuevamente una asociación reportada en estudios previos<sup>29,37,38</sup>, como un dato indirecto de contractibilidad, o reserva miocárdica. La segunda característica fue la clasificación de Killip y Kimball, una clasificación que evalúa la presencia de insuficiencia cardíaca secundaria al infarto agudo de miocardio<sup>39</sup>, con grados mayores a 1 directamente asociados a una mayor mortalidad subsecuente<sup>39-41</sup>. El grupo de estudio tuvo una mayor proporción de pacientes en las categorías > 1, siendo esta del 37%, en comparación con el 26.4% en el grupo control, con un valor de p < 0.001.

La arteria responsable del infarto en grupo de estudio en el 55.9% de los infartos fue la descendente anterior, contra el 47.8% de los infartos en el grupo control, con un valor de p para esta categoría de 0.002. El flujo inicial clasificado según la escala de TIMI, con una mayor mortalidad en todos los flujos ≤ 2<sup>6</sup>, fue de

**Tabla 3.** Modelo de regresión logística univariante

	b	EE	OR	IC 95%		p
				Inf.	Sup.	
Edad > 65 años	0.276	0.113	1.318	1.056	1.647	0.015
Diabetes	0.268	0.111	1.307	1.051	1.624	0.016
ACTP previa	-0.615	0.207	0.541	0.361	0.812	0.003
IAM previo	-0.542	0.164	0.582	0.422	0.802	0.001
PAS < 100 mmHg	0.62	0.197	1.858	1.262	2.736	0.002
KK ≥ 2	0.496	0.114	1.641	1.314	2.051	< 0.001
Tiempo de retraso > 240 min	0.35	0.111	1.419	1.144	1.761	0.001
Puerta balón > 60 min	-0.08	0.129	0.923	0.717	1.187	0.532
Infarto anterior	0.307	0.108	1.359	1.099	1.681	0.005
Glucosa > 180 mg/dl	0.385	0.109	1.471	1.187	1.819	< 0.001
Leucocitos > 10 x 10 <sup>9</sup>	0.401	0.121	1.493	1.177	1.894	0.001
TFG de 30 a 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	0.235	0.139	1.265	0.964	1.661	0.091
TFG < 30 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	0.698	0.252	2.009	1.225	3.295	0.006
Albúmina < 3.5 g/l	0.329	0.126	1.39	1.087	1.777	0.009
pH < 7.2	1.163	0.373	3.199	1.541	6.642	0.002
HCO <sub>3</sub> – < 18 mmol/l	0.487	0.118	1.628	1.293	2.051	< 0.001
Lactato > 2.5 mmol/l	0.27	0.178	1.311	0.924	1.859	0.131
PCR	0.003	0.001	1.003	1.001	1.004	0.004

IC: intervalo de confianza; b: coeficiente b; EE: error estándar; OR: odds ratio; Inf.: inferior; Sup.: superior; ACTP: angioplastia coronaria transcutánea percutánea; IAM: infarto agudo de miocardio; PAS: presión arterial sistólica; KK: Killip y Kimball; min: minutos; TFG: tasa de filtrado glomerular; PCR: proteína C reactiva.

TIMI 0 en el 76% de los casos del grupo de estudio contra 68% de los pacientes del grupo control, y fue TIMI 3 en el 3.6% de los casos en el grupo de estudio contra 7.4% en el grupo control. Lo cual, probablemente, traduce una mayor carga trombótica inicial, lo cual pueda justificar que la mitad de los pacientes del grupo de estudio recibieron un inhibidor de la gluco-proteína IIb/IIIa como terapia de rescate.

La mortalidad fue cuatro veces mayor en los pacientes con no reflujo con respecto a los pacientes del grupo con flujo normal. Lo cual se ve representado en la figura 1, en donde las curvas de supervivencia se separan desde el día dos y continúan con la misma tendencia hasta el día 30. Y como se muestra en la tabla 2, las complicaciones postinfarto fueron mayores en los pacientes que desarrollaron no reflujo, en particular el choque cardio-génico fue casi 20 veces mayor en el grupo de no reflujo comparado con el grupo control, y también experimentaron más episodios de sangrado mayor.

A medida que nuestro entendimiento de la fisiopatología de la inflamación, daño celular, isquemia y necrosis vaya avanzando también surgirán nuevas formas de tratamiento, ya sea intervenciones, fármacos o una combinación de ambos, podremos disminuir las complicaciones causadas por el fenómeno de no reflujo en el ICP primario, que como se presenta en este estudio, tiene desenlaces fatales. En la opinión de este autor, las condiciones demográficas, sociales y socioculturales seguirán impidiendo que los pacientes acudan siempre en ventana terapéutica, será labor de los médicos encontrar estrategias que mejoren los desenlaces clínicos.

## Conclusiones

- El fenómeno de no reflujo tiene una prevalencia del 16.7% en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

**Tabla 4.** Modelo de regresión logística multivariante

	b	EE	OR	IC 95%		p
				Inf.	Sup.	
Edad > 65 años	0.285	0.134	1.331	1.023	1.729	0.033
Tiempo de retraso > 240 min	0.265	0.116	1.304	1.038	1.638	0.023
IAM previo	-0.504	0.176	0.604	0.427	0.853	0.004
IAM anterior	0.343	0.114	1.411	1.127	1.763	0.003
Glucosa > 180 mg/dl	0.233	0.115	1.262	1.007	1.581	0.043
Leucocitos > 10 x10 <sup>9</sup>	0.338	0.129	1.402	1.091	1.804	0.009
Albúmina < 3.5 g/dl	0.244	0.133	1.277	0.984	1.657	0.661
HCO3- < 18 mmol/l	0.396	0.125	1.485	1.163	1.898	0.002

IC: intervalo de confianza; b: coeficiente b; EE: error estándar; OR: odds ratio; Inf.: inferior; Sup.: superior; min: minutos; IAM: infarto agudo de miocardio.

- Los pacientes que desarrollaron no reflujo tuvieron más complicaciones intrahospitalarias.
- Los pacientes con fenómeno de no reflujo tuvieron una menor sobrevida.

## Limitaciones

La mayor limitante del presente estudio radica en su diseño retrospectivo, sin embargo, proporciona información importante, la cual servirá como referencia para futuros estudios que busquen indagar en los factores que se asocian a la presencia del fenómeno de no reflujo.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## Conflictos 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 en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Uso de inteligencia artificial para generar textos.

Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

- Rezkalla SH, Kloner RA, Address P. Coronary no-reflow phenomenon. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2005;7:75-80.
- Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The “no-reflow” phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. J Clin Invest. 1974;54(6):1496-508.
- Matezky S, Novikov M, Gruberg L, Freimark D, Feinberg M, Elian D, et al. The significance of persistent ST elevation versus early resolution of ST segment elevation after primary PTCA. J Am Coll Cardiol. 1999;34(7):1932-8.
- Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. Circulation. 2002;105(5):656-62.
- Morishima I, Sone T, Okumura K, Tsuibo H, Kondo J, Mukawa H, et al. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2000;36(4):1202-9.
- Mehta RH, Harjai KJ, Cox D, Stone GW, Brodie B, Boura J, et al. Clinical and angiographic correlates and outcomes of suboptimal coronary flow in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol. 2003;42(10):1739-46.
- Piana RN, Paik GY, Moscucci M, Cohen DJ, Gibson CM, Kugelmas AD, et al. Incidence and treatment of «no-reflow» after percutaneous coronary intervention. Circulation. 1994;89(6):2514-8.
- del Turco S, Basta G, de Caterina AR, Sbrana S, Paradossi U, Taddei A, et al. Different inflammatory profile in young and elderly STEMI patients undergoing primary percutaneous coronary intervention (PPCI): Its influence on no-reflow and mortality. Int J Cardiol. 2019;290:34-9.
- Caiazzo G, Musci RL, Frediani L, Umińska J, Wanha W, Filipiak KJ, et al. State of the art: No-reflow phenomenon. Cardiol Clin. 2020;38:563-73.
- 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):1-7.
- Liang T, Liu M, Wu C, Zhang Q, Lu L, Wang Z. Risk factors for no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. Rev Invest Clin. 2017;69(3):139-45.
- Kaya A, Keskin M, Tatlisu MA, Uzman O, Borklu E, Cinier G, et al. Atrial fibrillation: A novel risk factor for no-reflow following primary percutaneous coronary intervention. Angiology. 2020;71(2):175-82.

13. Krug A, De Rochemont WDM, Korb G. Blood supply of the myocardium after temporary coronary occlusion. *Circ Res*. 1966;19(1):57-62.
14. Heusch G, Kleinbongard P, Böse D, Levkau B, Haude M, Schulz R, et al. Coronary microembolization: from bedside to bench and back to bedside. *Circulation*. 2009;120(18):1822-36.
15. Porto I, Biasucci LM, De Maria GL, Leone AM, Niccoli G, Burzotta F, et al. Intracoronary microparticles and microvascular obstruction in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention. *Eur Heart J*. 2012;33(23):2928-38.
16. Weis SM, Cheresh DA. Pathophysiological consequences of VEGF-induced vascular permeability. *Nature*. 2005;437(7058):497-504.
17. Bouleit C, Mewton N, Germani S. The no-reflow phenomenon: State of the art. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015;108(12):661-74.
18. Fröhlich GM, Meier P, White SK, Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury: looking beyond primary PCI. *Eur Heart J*. 2013;34(23):1714-24.
19. Ambrosio G, Tritto I. Reperfusion injury: experimental evidence and clinical implications. *Am Heart J*. 1999;138(2 Pt 2).
20. Bolognese L, Carrabba N, Parodi G, Santoro GM, Buonamici P, Cerisano G, et al. Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodeling and long-term clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109(9):1121-6.
21. Stone GW, Selker HP, Thiele H, Patel MR, Udelson JE, Ohman EM, et al. Relationship between infarct size and outcomes following primary PCI patient-level analysis from 10 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(14):1674-83.
22. Skyschally A, Leineweber K, Gres P, Haude M, Erbel R, Heusch G. Coronary microembolization. *Basic Res Cardiol*. 2006;101(5):373-82.
23. Tantry US, Navarese EP, Myat A, Chaudhary R, Gurbel PA. Combination oral antithrombotic therapy for the treatment of myocardial infarction: recent developments. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(7):653-65.
24. Harrison RW, Aggarwal A, Ou FS, 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(2):178-84.
25. Niccoli G, Kharbanda RK, Crea F, Banning AP. No-reflow: Again prevention is better than treatment. *Eur Heart J*. 2010;31(20).
26. Del Turco S, Basta G, De Caterina AR, Sbrana S, Paradossi U, Taddei A, et al. Different inflammatory profile in young and elderly STEMI patients undergoing primary percutaneous coronary intervention (PPCI): Its influence on no-reflow and mortality. *Int J Cardiol*. 2019;290:34-9.
27. Annibali G, Scrocca I, Aranzulla TC, Meliga E, Maiellaro F, Musumeci G. "No-Reflow" phenomenon: A contemporary review. *J Clin Med*. 2022;11(8):2233.
28. Buono A, Gori T. No-reflow phenomenon in acute myocardial infarction: Relieve pressure from the procedure and focus attention to the patient. *Int J Cardiol Heart Vasc*;24:100417.
29. Aggarwal P, Rekwal L, Sinha SK, Nath RK, Khanra D, Singh AP. Predictors of no-reflow phenomenon following percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Cardiol Angiol (Paris)*. 2021;70(3):136-42.
30. Nair Rajesh G, Jayaprasad N, Madhavan S, Sudha Kumary V, Jayaprakash K, Raihanathul Misiriy KJ, et al. Predictors and prognosis of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2018;32(1):30-3.
31. Oyatani K, Koyama M, Himuro N, Miura T, Ohnishi H. Characterization of prehospital time delay in primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: analysis of geographical infrastructure-dependent and -independent components. *Int J Health Geogr*. 2023;22(1).
32. Goldberg RJ, Steg PG, Sadiq I, Granger CB, Jackson EA, Budaj A, et al. Extent of, and factors associated with, delay to hospital presentation in patients with acute coronary disease (The GRACE Registry). *Am J Cardiol*. 2002;89(7):791-6.
33. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77.
34. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145:E18-114.
35. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1379-87.
36. Nishio R, Ogita M, Suwa S, Nakao K, Ozaki Y, Kimura K, et al. Shorter door-to-balloon time, better long-term clinical outcomes in ST-segment elevation myocardial infarction patients: J-MINUET substudy. *J Cardiol*. 2023;81(6):564-70.
37. Chen Y, Wang C, Yang X, Wang L, Sun Z, Liu H, et al. Independent no-reflow predictors in female patients with ST-elevation acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels*. 2012;27(3):243-9.
38. Xiangren A, Li Z, Luo W, Chai J. Long-term compound danshen dripping pills therapy reduces the no-reflow phenomenon in nondiabetes mellitus patients after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Ann Palliat Med*. 2020;9(3):1144-51.
39. Killip T 3<sup>rd</sup>, Kimball JT, York N. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*. 1967;20(4):457-64.
40. Becker RC, Burns M, Gore JM, Spencer FA, Ball SP, French W, et al. Early assessment and in-hospital management of patients with acute myocardial infarction at increased risk for adverse outcomes: A nationwide perspective of current clinical practice. *Am Heart J*. 1998;135(5 Pt 1):786-96.
41. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, López-Sendón J, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: Observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation*. 2004;109(4):494-9.