

UNIVERSIDAD CES  
UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO  
Facultad de Medicina - Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud  
Especialización en Epidemiología



FACTORES ASOCIADOS A FENÓMENO DE NO REFLUJO CORONARIO EN  
PACIENTES ADULTOS LLEVADOS A ANGIOPLASTIA

GRUPO DE INVESTIGACIÓN  
John Jairo Delgadillo Guerrero  
Katerine Silva Lora  
Rusby Johanna Mancera Lozano

Julio 12 de 2014

## AUTORES

John Jairo Delgadillo Guerrero

Químico farmacéutico, Universidad Nacional de Colombia. Diplomado en farmacoterapéutica, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Cursando especialización en Epidemiología, Universidad CES - Universidad del Rosario. Experiencia en preparación de medicamentos para el tratamiento de patologías de alto impacto y generación de información que garantice el correcto uso de los medicamentos.

delgadillo.john@urosario.edu.co

Katerine Silva Lora

Médico, Universidad Nacional de Colombia. Cursando especialización en Epidemiología, Universidad CES - Universidad del Rosario. Experiencia en el manejo de enfermedades cardiovasculares que requieren intervencionismo percutáneo en el área de consulta externa, urgencias, y hospitalización, bajo el apoyo de especialistas en el área.

silva.katerine@urosario.edu.co

Rusby Johanna Mancera Lozano

Médico, Universidad Militar Nueva Granada. Cursando especialización en Epidemiología, Universidad CES - Universidad del Rosario. Experiencia en manejo de enfermedades cardiovasculares desde un enfoque preventivo.

manceral.rusby@urosario.edu.co

## ENTIDADES PARTICIPANTES

Fundación Cardiovascular Adulto – Pediátrica San Rafael  
Hospital Universitario Clínica San Rafael

## AGRADECIMIENTOS

A Dios, porque de Él, por Él y para Él son todas las cosas

## TABLA DE CONTENIDO

	Página
1. INTRODUCCIÓN.....	9
2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	10
3. MARCO TEÓRICO.....	11
3.1. Definición.....	11
3.2. Perspectiva histórica.....	11
3.3. Fisiopatología.....	12
3.4. Factores Asociados.....	13
3.5. Presentación Clínica .....	14
3.6. Diagnóstico.....	14
3.7. Tratamiento.....	15
3.8. Pronóstico.....	20
3.9. Medidas de asociación, factores asociados.....	21
4. PROPÓSITO.....	22
5. OBJETIVOS.....	23
5.1. Objetivo General.....	23
5.2. Objetivos Específicos.....	23
6. METODOLOGÍA.....	24
6.1. Diseño.....	24
6.2. Hipótesis.....	26
6.3. Población y Muestra.....	27
6.4. Criterios de Inclusión y Exclusión.....	28
6.5. Fuentes de Información y Técnicas de Recolección.....	28
6.6. Calidad del Dato. Control de Sesgos y Errores.....	29
6.7. Variables.....	30
6.8. Plan de análisis.....	31
6.9. Aspectos Éticos.....	33

7. RESULTADOS.....	34
8. DISCUSIÓN.....	37
9. BIBLIOGRAFÍA .....	40
10. ANEXOS.....	44
10.1.Tabla operacional de variables.....	44
10.2.Tabla de Presupuesto.....	45
10.3.Cronograma.....	45
10.4.Permito Institucional.....	46

#### TABLA DE CUADROS

Cuadro 1. Medidas de asociación, factores asociados, reportes de la literatura.....	21
Cuadro 2. Tabla de variables.....	30
Cuadro 3. Descripción de variables casos y controles.....	35
Cuadro 4. Tabla operacional de variables.....	44
Cuadro 5. Tabla de Presupuesto.....	45
Cuadro 6. Cronograma.....	45

#### TABLA DE GRÁFICOS

Figura 1. Diagrama de la Metodología.....	25
---	----

## RESUMEN

**Introducción:** La disminución de flujo en los vasos coronarios sin presencia de oclusión, es conocido como fenómeno de no reflujo, se observa después de la reperfusión, su presentación oscila entre el 5% y el 50% dependiendo de la población y de los criterios diagnósticos,<sup>1-2-3</sup> dicho suceso es de mal pronóstico, aumenta el riesgo de morir en los primeros 30 días posterior a la angioplastia (RR 2,1 p 0,038),<sup>4</sup> y se relaciona con falla cardíaca y arritmias, por eso al identificar los factores a los cuales se asocia, se podrán implementar terapias preventivas.

**Metodología:** Estudio de casos y controles pareado por médico que valoró el evento, para garantizar que no existieron variaciones inter observador, con una razón 1:4 (18:72), realizado para identificar factores asociados a la presencia de no reflujo en pacientes llevados a angioplastia, entre noviembre de 2010 y mayo de 2014, en la Clínica San Rafael de Bogotá, D.C. **Resultados:** La frecuencia del no reflujo fue del 2.89%. El Infarto Agudo de Miocardio con elevación del ST (IAMCEST) fue la única variable que mostró una asociación estadísticamente significativa con este suceso, valor de p 0,002, OR 8,7, IC 95% (2,0 – 36,7).

**Discusión:** El fenómeno de no reflujo en esta población se comportó de manera similar a lo descrito en la literatura, siendo el IAMCEST un factor fuertemente asociado.

Palabras clave *DECS*: Fenómeno de no Reflujo; Reperfusión Miocárdica, Angioplastia Coronaria con Balón.

## ABSTRACT

**Introduction:** The reduction of coronary blood flow without epicardial vessel obstruction is considered as no-reflow phenomenon and it is observed after reperfusion. The frequency of this event is 5% to 50% depending of the population and the diagnostic criteria,<sup>1-2-3</sup> affecting cardiac prognosis. It has been associated with increased mortality within the first 30 days after coronary angioplasty (RR 2,1 p 0,038),<sup>4</sup> and it is related to heart failure and arrhythmia, this is why it is very important to identify the factors associated with no-reflow phenomenon in order to identify which patients could be beneficiaries of preventive therapies.

**Methodology:** Matched Case-Control Study verified by the doctor who evaluated the occurrence in order to assure there are no interobserver variations. With a 1:4 ratio (18:72), carried out to identify factors associated to the presence of no-reflow in patients who underwent angioplasty, between November 2010 and May 2014 at the San Rafael Clinic (Bogota, Colombia).

**Results:** The no-reflow frequency of the phenomenon was at 2.89%. The acute ST-segment elevated myocardial infarction (STEMI) was the unique variable that showed a statistically significant association to this occurrence at a p value of 0,002, OR 8,7, IC 95% (2,0 – 36,7).

**Discussion:** The no-reflow phenomenon characteristics in this population were similar to what was described by other research studies; being the STEMI a strong associated factor.

Keywords *MESH*: No - Reflow Phenomenon; Myocardial Reperfusion; Angioplasty, Ballon, Coronary.

## 1. INTRODUCCIÓN

### Generalidades

El fenómeno de no reflujo es una condición en la cual hay una marcada disminución del flujo sanguíneo coronario posterior a la reperfusión, en ausencia de una lesión oclusiva visible. La frecuencia de este evento no está claramente definida, de acuerdo a la literatura puede oscilar entre el 5% y el 50%, dependiendo del tipo de población y de la forma en que se valore el evento. Su importancia radica en su amplia y conocida relación con una mayor mortalidad y un mayor número de complicaciones.<sup>1\_2\_3</sup>

### Problema

El no reflujo coronario es un acontecimiento que afecta drásticamente el pronóstico de un paciente, la presencia de este evento aumenta el riesgo de morir en los primeros 30 días posterior a la angioplastia (RR 2,1 p 0,038),<sup>4</sup> entre otras complicaciones,<sup>1</sup> es por eso que se han realizado estudios para identificar estrategias de manejo preventivo, como los fármacos inhibidores IIb/IIIa, medicamentos vasodilatadores, protectores distales, aspiración de trombos, entre otras;<sup>2</sup> siendo necesario en la práctica para mejorar costo efectividad en salud, la identificación adecuada de pacientes que se beneficiarían de su uso.

### Justificación

En la actualidad existen tratamientos preventivos para el fenómeno de no reflujo,<sup>1\_2\_5</sup> sin embargo al no estar estipulados dentro del Plan Obligatorio de Salud, como es el caso de la adenosina y el abciximab,<sup>6</sup> o por su alto costo como el tirofiban (vial de 50 ml tiene un precio de \$1.101.250,00, valor obtenido del listado de precios contratados para el 2011 en una entidad pública), su uso es limitado, por eso mediante la determinación de factores asociados y predictores del evento, el empleo de estas terapias será racional y adecuado.

## 2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué factores se asocian a la presencia de fenómeno de no reflujo, en pacientes adultos llevados a angioplastia entre noviembre de 2010 y mayo de 2014, en la Fundación Cardiovascular Adulto-Pediátrica San Rafael?

Preguntas secundarias

¿Qué factores protectores de fenómeno de no reflujo se pueden identificar?

¿Factores propios del individuo se asocian con el fenómeno de no reflujo?

¿Comorbilidades como la Diabetes, la Dislipidemia y la Hipertensión arterial están asociadas con el no reflujo coronario?

¿La frecuencia de no reflujo difiere dependiendo del tipo de vaso comprometido?

¿Hábitos como el tabaquismo están asociados con el fenómeno de no reflujo?

### 3. MARCO TEÓRICO

#### FENÓMENO DE NO REFLUJO

##### 3.1. Definición

El fenómeno conocido como no reflujo, sucede cuando un vaso coronario esta obstruido y cambios perjudiciales en arteriolas y capilares ocasionan la ausencia o marcada disminución del flujo sanguíneo en el tejido isquémico, posterior al alivio de la oclusión. Para su diagnóstico debe haber ausencia de estenosis, disección o vasoespasmo. <sup>1\_2\_5\_7-9</sup>

##### 3.2. Perspectiva histórica

Este fenómeno fue observado inicialmente en investigaciones realizadas en modelos animales, primero se comprobó su existencia en estudios realizados en cerebros de conejo, los cuales eran sometidos a periodos breves de isquemia sin ningún efecto aparente, pero cuando el tiempo de isquemia se prolongaba, el flujo normal no era restaurado a pesar de retirar la oclusión; en ese momento se determinó que a través de cambios importantes en la microvasculatura era que se producía este efecto. Posteriormente se encontró que este fenómeno también se presentaba en otros órganos como el riñón o la piel. <sup>5</sup>

Este suceso a nivel coronario se observó por primera vez en 1974 en modelos animales, el cual años más tarde se denominaría como fenómeno de no reflujo. <sup>1</sup>

Con el nacimiento de las intervenciones coronarias, fue que se trajo a la luz el fenómeno de no reflujo, porque se pudo observar en humanos. <sup>5</sup>

### 3.3. Fisiopatología

La clave para el tratamiento de este evento es entender su fisiopatología, y considerar el no reflujo como un proceso, más que como un acontecimiento agudo al momento de reperfundir.<sup>5</sup>

En animales se ha identificado que algunas de las causas que promueven el no reflujo, son los depósitos de Factor de necrosis tumoral, la presencia de radicales libres y de citoquinas proinflamatorias posterior a la isquemia, lo que conduce a una disminución del grosor del glucocálix (conjunto de oligosacáridos encargados de regular la permeabilidad y los procesos inflamatorios en los vasos sanguíneos), exponiendo de este modo moléculas que permiten la adhesión de leucocitos, generando así la obstrucción de la microvasculatura. Aunque en humanos se considera el mismo mecanismo fisiopatológico, es importante también el efecto de los niveles de endotelina-1, la cual se asocia con un incremento en la vasoconstricción y en la adhesión de los neutrófilos, así como en un aumento de la elastasa, que genera daño del endotelio y edema. <sup>1\_10\_11</sup>

La microembolización también cumple un rol importante como causa del no reflujo, en la cual pequeños émbolos de material ateromatoso o trombótico viajan por el torrente sanguíneo de las coronarias posterior a la reperfusión, y quedan atrapados en los capilares, obstruyendo así el flujo hacia los miocitos; este evento se ha observado no solo en angioplastias por Síndromes Coronarios Agudos, sino también en procedimientos electivos. <sup>1\_12</sup>

El fenómeno de no reflujo al estar relacionado con la obstrucción en el lumen de los capilares, genera daño en los miocitos (aumento del tamaño de mitocondrias, vacuolas unidas a membrana y lesiones del sarcolema), seguido de cambios en células endoteliales, hasta llegar a su deformación. <sup>1\_10\_11</sup>

Haciendo un recuento temporal, se puede identificar que posterior a 20 minutos de isquemia se observan daños en los miocitos, a los 40 minutos se presenta estasis de glóbulos rojos, y a los 60 minutos se evidencian lesiones endoteliales.<sup>1</sup>

Se ha visto que el no reflujo se limita a las áreas de isquemia, a las zonas con hemorragias macroscópicas o a las lesiones necróticas, inicialmente afecta el subendocardio pero posteriormente se extiende hasta el subepicardio. <sup>1</sup>

A pesar de la información que se tiene hasta hoy, acerca de todos los mecanismos fisiopatológicos, aún quedan muchos vacíos para comprender este suceso en su totalidad. <sup>13</sup>

### 3.4. Factores Asociados

La edad, el género, antecedente de tabaquismo, clasificación de Killip, niveles de glucosa en sangre, valor de Creatin-Kinasa MB y de Troponina I, Proteína C reactiva, fracción de eyección, Recuento de neutrófilos, reactividad plaquetaria, tiempo de reperfusión (se relaciona con mayor edema), alta carga trombótica, extensión de la lesión (se asocia a daño en la arteria descendente anterior), niveles de creatinina, la presencia de algunos síntomas, e incluso el tipo de composición de la placa, son algunos factores, que al parecer podrían afectar la presencia de no reflujo durante una reperfusión. <sup>1\_3\_5\_12 - 16</sup>

Algunos estudios han identificado que los pacientes en los que no se logra una adecuada restauración del flujo coronario, son en su mayoría aquellos con infarto de localización anterior ( $p < 0,001$ ) y no fumadores ( $p 0,002$ ), esta última variable se puede ver influenciada por la edad, ya que personas con antecedente de tabaquismo por lo general presentan infartos a edades menores, pero por su misma condición etaria tienen la capacidad de responder mejor a la reperfusión. <sup>12\_17\_18</sup>

De acuerdo a previas investigaciones los pacientes diabéticos tienden a presentar mayores complicaciones durante la angioplastia, dentro de estas el fenómeno de no reflujo. <sup>12</sup>

Durante un estudio en México se observó que en los pacientes a quienes se les realizaba angioplastia en un injerto de vena safena, presentaban mayor incidencia de no reflujo, comparado con aquellos individuos donde el procedimiento se hacía en las arterias coronarias nativas ( $p 0,0001$ ). <sup>19</sup>

Los estudios elaborados hasta el momento, destacan la importancia de definir predictores y factores asociados a este fenómeno, para identificar pacientes beneficiarios de maniobras preventivas y terapéuticas adicionales.<sup>12</sup>

### 3.5. Presentación Clínica

Inmediatamente se da la reperfusión, los pacientes que presentan no reflujo pueden referir dolor torácico, síntoma clínicamente importante ya que se asocia a la reducción del flujo sanguíneo en arterias no culpables y a compromiso hemodinámico, sucesos que deben ser tratados rápidamente para evitar complicaciones como arritmias ventriculares, insuficiencia o incluso ruptura cardiaca.<sup>5</sup>

### 3.6. Diagnóstico

Durante la angiografía con el uso de los grados de TIMI (Trombolisis en el Infarto de Miocardio) establecidos en la década de 1980, se puede evaluar el no reflujo coronario, este se considera un método con baja sensibilidad, pero con alta especificidad,<sup>20</sup> Grado 0 se refiere a ausencia de flujo después del punto de obstrucción, Grado 1 el material de contraste fluye más allá de la zona de obstrucción, pero falla para opacar toda la arteria. Grado 2 se refiere a la opacificación de toda la arteria distal al sitio de la oclusión, pero a un ritmo más lento de lo normal, y 3 se refiere al grado de flujo coronario normal, el diagnóstico se puede considerar con un grado menor o igual a 2; <sup>1-5-7</sup> encontrar flujo TIMI 2 en un vaso responsable del infarto detecta el fenómeno de no reflujo con una sensibilidad del 54,5% y una especificidad del 93,4%.<sup>21</sup> El grado de Blush (GBM) es un parámetro adicional que permite identificar el estado del flujo coronario posterior a la reperfusión, por medio de la valoración del grado de opacificación miocárdica, el diagnóstico se hace con un Blush menor de 2, que es opacificación menor que la

observada durante la angiografía de una arteria no obstruida contralateral u homolateral.<sup>1-7</sup>

La no resolución del ST > 70% 4 horas posterior a la reperfusión, también puede indicar la presencia de no reflujo.<sup>17\_18\_22</sup>

Estudios como la resonancia magnética cardíaca (existen varias modalidades de este estudio), el ecocardiograma con contraste, la gammagrafía nuclear y la tomografía con emisión de positrones, también permiten evaluar la presencia de fenómeno de no reflujo teniendo en cuenta la viabilidad miocárdica.<sup>7\_22\_23</sup>

### 3.7. Tratamiento

Muchos medicamentos parecen tener un buen efecto en el manejo del no reflujo, van desde fármacos vasodilatadores, a aquellos que limitan el daño endotelial, o los que reducen la actividad de células inflamatorias.<sup>2</sup> El objetivo de estas terapias no necesariamente busca reducir el tamaño de las zonas isquémicas, sino mejorar el flujo sanguíneo, para permitir una mejor curación del tejido, salvar los pequeños vasos, y promover el desarrollo de neovascularización.<sup>5</sup>

El tratamiento se puede dividir en preventivo y de control (después del evento), y este a su vez lo podemos clasificar en terapias farmacológicas y mecánicas.<sup>2</sup>

#### ➤ Estrategias Farmacológicas preventivas:

-Inhibidores IIb/IIIa (Antiagregantes plaquetarios): Estos medicamentos actúan impidiendo la formación y propagación de trombos, su uso se puede iniciar durante la angiografía (antes de inflar el balón) y mantenerlo hasta 12 horas después. La aplicación temprana (aun desde la ambulancia) mejora el pronóstico, aunque no se conoce su efecto sobre la mortalidad; estos fármacos han demostrado ser más útiles al aplicarse de forma intracoronaria que intravenosa.<sup>2</sup> Un estudio identificó que este

tipo de medicamentos al parecer resultan ineficaces cuando son usados en injertos de vena safena, sin embargo la evidencia aún es deficiente.

Abciximab, eptifibatida y tirofiban, son los medicamentos que más se han estudiado con esta indicación, resultando ser muy eficaces.<sup>2\_5</sup>

-Vasodilatadores:

Adenosina: Tiene efecto vasodilatador, reduce radicales libres y la sobrecarga de calcio. En un estudio el uso de este medicamento previo a la recanalización total, demostró ser efectivo.<sup>2\_24\_25</sup>

Nitroglicerina: Donador de óxido nítrico que tiene propiedades vasodilatadoras potentes. En un estudio realizado para valorar el nitroglicerina como medicamento para prevenir el no reflujo, aplicado previo a la dilatación realizada por balón, no demostró diferencias inmediatamente, pero a largo plazo si se observó una disminución en reinfarto y muerte. En un estudio observacional se encontraron diferencias en el grupo tratado con nitroglicerina y el grupo control, en cuanto a la medición angiográfica de fenómeno de no reflujo.<sup>2</sup>

Carvedilol: Este es un medicamento que se ha visto al parecer tiene buenos efectos preventivos en el fenómeno de no reflujo.<sup>2</sup>

-Anti-tromboxano A2 y anti-endotelina: son medicamentos que están siendo investigados teniendo en cuenta la fisiopatología del no reflujo.<sup>2</sup>

-Eritropoyetina: Al parecer por su efecto antiinflamatorio contribuye a la prevención del síndrome de no reflujo, efecto independiente del hematocrito del paciente; aún faltan estudios que comprueben su utilidad.<sup>2</sup>

-Vitamina C, vitamina E y el glutatión peroxidasa: Por su acción antioxidante podrían tener un efecto benéfico con el uso previo a la reperfusión, sin embargo esto aún no ha sido estudiado.<sup>2\_3</sup>

-Estrógenos: Estudios realizados in vivo en animales, sugieren un efecto antioxidante de los estrógenos exógenos, que al ser usados previo a la isquemia, reducen el proceso inflamatorio en el miocardio, por lo cual podrían ser útiles en la prevención del no reflujo.<sup>2</sup>

-Ciclosporina: Se considera que este medicamento puede ser usado para prevenir el fenómeno de no reflujo, ya que evita la alteración iónica en los miocitos ocasionada por la isquemia-reperfusión; algunos estudios han documentado que al usar este fármaco de manera endovenosa en pacientes llevados a angioplastia, se puede reducir el tamaño del infarto hasta en un 20%.<sup>2</sup>

-Péptido natriurético atrial: La infusión de esta sustancia en pacientes que cursaban con un primer evento coronario agudo, cuyo vaso comprometido era la descendente anterior, mostró una reducción en los niveles de endotelina 1, por lo cual podría ser utilizada en la prevención del no reflujo.

-Estatinas: Su uso es controvertido, sin embargo estudios sugieren que reduce la incidencia del fenómeno de no reflujo al usarse de manera crónica previo al evento coronario, independientemente de los niveles en el perfil lipídico.<sup>1-2</sup> En el estudio realizado por Zhao et al. en el 2009, se observó que del grupo de pacientes con hiperglicemia (niveles de glicemia mayores a 180 mg/dl) previo a la angioplastia, los que mencionaron estar bajo un tratamiento con estatinas (no se hizo énfasis en las diferencias respecto a las dosis utilizadas) presentaron una menor incidencia de no reflujo, comparado con aquellos que no habían tomado con anterioridad este tipo de medicación.<sup>26</sup> Li et al. en el 2013 elaboraron un meta-análisis acerca del antecedente de usar estatinas (previo a la angioplastia) y su asociación con el fenómeno de no reflujo, encontrando una reducción significativa del evento, sin embargo aquí se describe que una de las dificultades en el análisis de los datos, fue la heterogeneidad entre investigaciones en cuanto a las dosis usadas del fármaco,<sup>27</sup> por este motivo no se puede aún plantear con certeza la dosis con la cual se pueda alcanzar el efecto deseado, minimizando los efectos adversos de la medicación.

-El control de la glicemia previo a la angioplastia, con el uso de dosis adecuadas de insulina (el uso de las sulfonilureas previo a la reperfusión, antagoniza la adaptación del miocardio a la isquemia, lo que puede aumentar la lesión por reperfusión), se considera una estrategia preventiva del fenómeno de no reflujo. <sup>2\_26</sup>

➤ Estrategias mecánicas preventivas

-Protectores distales: Es uno de los mecanismos que aparentemente ayudan a prevenir el fenómeno de no reflujo, esto se logra mediante el control de la microembolización; su uso es más indicado en injertos de Safena, sin embargo existen investigaciones controversiales acerca de su verdadera utilidad. <sup>1\_2\_7\_20</sup>

-Aspiración del trombo o trombo aspiración: Es una de las técnicas más actuales que ha demostrado ser una forma eficaz para evitar el fenómeno de no reflujo, se ha encontrado una muy buena utilidad en la práctica clínica. <sup>1\_2\_7\_28</sup>

-Precondicionamiento isquémico: El preconditionamiento que se puede definir como una adaptación a la isquemia, en este caso del miocito, dada por periodos previos de ausencia de flujo sanguíneo, también parece ser efectivo para prevenir el fenómeno de no reflujo, ya sea lo observado en pacientes con antecedente de angina, o generando mecánicamente una isquemia momentánea, que incluso puede ser provocada en otros órganos, como el uso de torniquetes en los brazos. <sup>1\_2</sup>

-Stents liberadores de paclitaxel: Se prevé que podría reducir el no reflujo, ya que se asocian a menor vasoconstricción. <sup>1</sup>

-Hipotermia. En animales se ha visto que disminuir la temperatura 10 minutos previos al procedimiento de reperfusión, podría reducir el fenómeno de no reflujo. <sup>1</sup>

➤ Estrategias Farmacológicas de control

Algunos pacientes presentan reversibilidad en el no reflujo, lo que apoya no solo su tratamiento preventivo sino también su manejo cuando dicho evento finalmente no se pudo evitar.<sup>3</sup>

-Adenosina: Medicamento cardioprotector y vasodilatador, se ha estudiado en varios ensayos clínicos aleatorizados, encontrando una resolución del segmento ST, mejoría en el grado TIMI y Blush y un aumento en la fracción de eyección. Al parecer la adenosina reduce la mortalidad y también los reingresos hospitalarios.<sup>1-7</sup> Debido a su corta vida media se recomienda la utilización de varias dosis de este medicamento a nivel intracoronario, para obtener un adecuado efecto.<sup>9</sup>

-Verapamilo: Se ha evidenciado rápidas y grandes mejorías en el no reflujo con el uso de este medicamento.<sup>1\_2\_9\_29</sup>

-Nitroglicerina: Se ha visto que este medicamento permite corregir la vasoconstricción post colocación de stent<sup>1</sup>, y al parecer tiene un efecto de revertir el no reflujo.<sup>2\_30</sup>

-Nicorandil: Se ha comprobado que la terapia a largo plazo mejora la fracción de eyección de los pacientes que presentaron no reflujo.<sup>2\_7\_31</sup>

➤ Estrategias mecánicas de control

-Oxígeno hiperbárico: Algunos estudios sugieren que la infusión de sangre hiperoxigenada del mismo paciente en el vaso involucrado, mejora el no reflujo.<sup>2</sup>

-Postcondicionamiento isquémico: Periodos intermitentes de reperfusión e isquemia, al parecer mejoran el flujo coronario.<sup>2</sup>

-Balón de contrapulsación intraaórtica: Actúa reduciendo los requerimientos energéticos del miocardio, mejorando así el fenómeno de no reflujo; existen dudas acerca de su utilidad real.<sup>2</sup>

### 3.8. Pronóstico

Las complicaciones vistas en los pacientes con no reflujo están ligadas a los procesos fisiopatológicos, ya que después del cese de la obstrucción prolongada de uno de los vasos coronarios y la posterior restauración del flujo sanguíneo, queda un dramático daño estructural de la microvasculatura que impide la restauración del flujo normal a los miocitos cardíacos, provocando la reparación inadecuada de la cicatriz cardíaca y limitando el desarrollo futuro de circulación colateral.<sup>5</sup>

El fenómeno de no reflujo es considerado desde el punto de vista fisiopatológico como un proceso, por lo cual el flujo coronario puede disminuir hasta 3 veces más después del diagnóstico, y puede mejorar solo en el 56% de los casos a partir del primer mes; este fenómeno es de mal pronóstico, influye en la remodelación miocárdica, la presentación de arritmias malignas, la fracción de eyección (los pacientes con no reflujo tienen fracciones de eyección más bajas comparados con los que no lo presentan) y la sobrevida.<sup>1\_7\_9\_11\_12\_32\_33</sup>

Se ha visto que los paciente que presentan no reflujo detectado en angiografía tienen mayor riesgo de muerte en los siguientes 30 días (RR 2,1 p 0,038)<sup>4</sup>

### 3.9. Medidas de asociación, factores asociados

Cuadro 1. Medidas de asociación, factores asociados, reportes de la literatura

	Ayhan et al, 2013 <sup>34</sup>			Harrison et al, 2013 <sup>35</sup>		
	Estudio de Cohorte <i>81 pacientes</i>			Estudio Transversal <i>291380 pacientes</i>		
	<b>Fenómeno de no Reflujo</b>			<b>Fenómeno de no Reflujo</b>		
	<b>Positivo n = 20</b>	<b>Negativo n = 61</b>		<b>Positivo n = 6553</b>	<b>Negativo n = 284827</b>	
<b>Género (Masculino) _ n (%)</b>	17 (85 %)	48 (78,6%)	p 0,54	4521 (69 %)	196530 (69 %)	p 0,61
<b>Hipertensión arterial _ n (%)</b>	6 (30 %)	27 (44,2%)	p 0,26	4062 (62 %)	182289 (64 %)	p 0,001 OR 0,91 IC95% (0,87-0,9)
<b>Diabetes Mellitus _ n (%)</b>	4 (20%)	11 (18%)	p 0,84	1507 (23 %)	68358 (24 %)	p 0,09
<b>Dislipidemia _ n (%)</b>	1 (5%)	13 (21,3%)	p 0,09	3800 (58%)	173744 (61%)	p <0,001 OR 0,88 IC95% (0,83-0,9)
<b>Tabaquismo _ n (%)</b>	10 (50%)	32 (52,4%)	p 0,85	2162 (33%)	116779 (41%)	p <0,001 OR 0,7 IC95% (0,67-0,7)
<b>Antecedente de Angina _ n (%)</b>	9 (45%)	28 (45,9%)	p 0,82			
<b>IAM Anterior _ n (%)</b>	15 (75%)	27 (44,2%)	p 0,02 OR 3,77 IC95% (1,2-11)			
<b>IAMCEST _ n (%)</b>				4914 (75%)	176592 (62%)	p <0,001 OR 1,83 IC95% (1,7-1,94)

#### 4. PROPÓSITO

Generar conocimiento que sirva para identificar pacientes con mayor riesgo de presentar fenómeno de no reflujo coronario, con el fin de emprender maniobras preventivas como el uso de adenosina, abciximab, tirofibán, entre otras, antes o durante la angioplastia, y limitar el uso de éstas solo a pacientes susceptibles; además los hallazgos encontrados, darán una visión más clara respecto al comportamiento de esta entidad, en medio de una población como la nuestra.

## 5. OBJETIVOS

### 5.2. General

Identificar los factores que se asocian a la presencia de fenómeno de no reflujo coronario en pacientes adultos llevados a angioplastia.

### 5.3. Específicos

Identificar si existen factores protectores del fenómeno de no reflujo.

Determinar si factores propios del individuo se asocian con el no reflujo coronario.

Establecer si comorbilidades como la diabetes, la dislipidemia y la Hipertensión arterial se encuentran asociadas con el fenómeno de no reflujo.

Identificar si la frecuencia de no reflujo difiere dependiendo del tipo de vaso comprometido.

Establecer si Hábitos como el tabaquismo se asocian con el fenómeno de no reflujo.

## 6. METODOLOGÍA

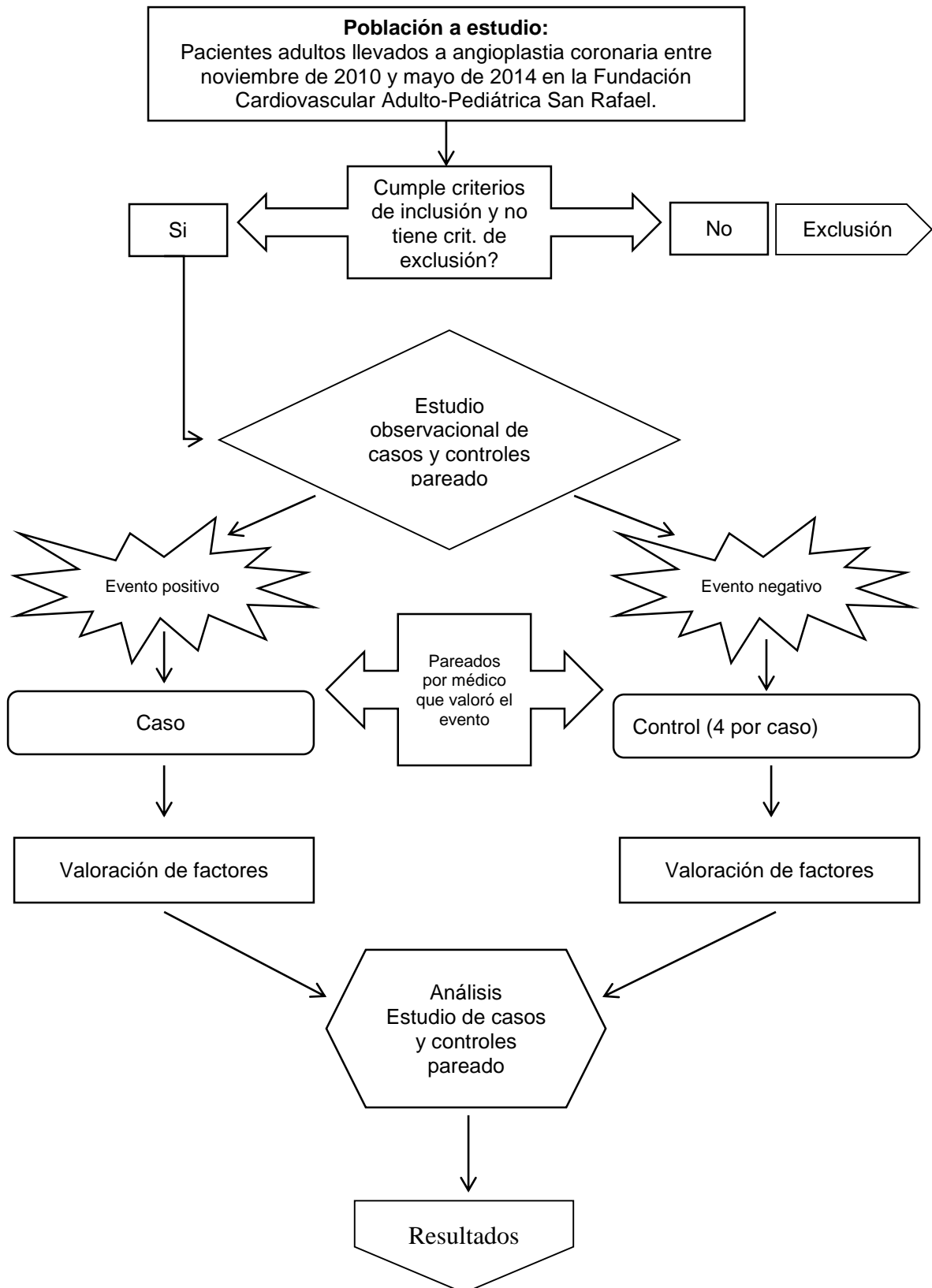
### 6.1. Diseño

Estudio observacional, analítico, de casos y controles pareado por médico que valoró el evento, considerando que al aparear se aumenta la eficiencia del estudio,<sup>36</sup> y al hacerlo por esta variable se garantizaba la no existencia de variaciones inter observador;<sup>34</sup> con una razón controles por caso de 4:1 (72:18), que valoró la asociación entre el fenómeno de no reflujo en pacientes adultos que fueron llevados a angioplastia por un Evento Coronario Agudo, y la presencia de los siguientes factores, género masculino, angina previa, IAMCEST, Angioplastia en Injerto de vena safena, Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus, Tabaquismo, Dislipidemia y compromiso de la arteria descendente anterior (Figura 1).

-Descripción de caso: Paciente mayor de 18 años a quien se le practicó angioplastia por un Síndrome Coronario Agudo en la Fundación Cardiovascular Adulto Pediátrica San Rafael, entre noviembre de 2010 y mayo de 2014, en el cual el especialista en hemodinamia evidenció posterior a la reperusión deterioro del flujo coronario angiográficamente visible, y por lo tanto consignó Fenómeno de no reflujo en el reporte formal del procedimiento.

-Descripción de Controles: Paciente mayor de 18 años a quien se le practicó angioplastia por un Síndrome Coronario Agudo en la Fundación Cardiovascular Adulto Pediátrica San Rafael, entre noviembre de 2010 y mayo de 2014, en el cual el especialista en hemodinamia NO evidenció posterior a la reperusión deterioro del flujo coronario angiográficamente visible, y por lo tanto NO consignó Fenómeno de no reflujo en el reporte formal del procedimiento.

Figura 1. Diagrama de la metodología



Se tomaron 4 controles por caso, con lo que se aumenta la precisión de las estimaciones y la potencia estadística (con más controles estas ganancias son despreciables).<sup>36</sup>

Los controles fueron pareados con los casos de acuerdo al especialista que valoró el fenómeno de no reflujo (médico que realizó la angioplastia y la angiografía post reperfusión), para prevenir variaciones inter observador (la evaluación angiográfica de no reflujo es de carácter cualitativo y depende del concepto del observador); en la elección de estos también se tuvo en cuenta que el procedimiento hubiera sido realizado la misma fecha o en los días próximos al caso, para evitar diferencias en la medición del evento, dadas por una mayor experiencia del médico con el paso del tiempo;<sup>34</sup> si había más de un individuo susceptible de ser escogido, se numeraban y se decidía generando números aleatorios sin utilizar reposición.<sup>36</sup>

-Factores evaluados:

Género, angina previa, IAMCEST, angioplastia en injerto de vena safena, hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo, dislipidemia y compromiso de la arteria descendente anterior.

## 6.2. Hipótesis

La hipótesis manejada para el desarrollo del estudio fue, existe relación entre los casos de fenómeno de no reflujo presentados y los factores, género masculino, angina previa, IAMCEST, Angioplastia en Injerto de vena Safena, Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus, Tabaquismo, Dislipidemia, y compromiso de la arteria descendente anterior (mayor al 70%).

H<sub>0</sub>: Presencia del factor en casos = Presencia del factor en controles

H<sub>a</sub>: Presencia del factor en casos ≠ Presencia del factor en controles

### 6.3. Población y muestra

La población de estudio fueron los pacientes adultos llevados a angioplastia por un Síndrome Coronario Agudo en la Fundación Cardiovascular Adulto – Pediátrica San Rafael, entre noviembre de 2010 y mayo de 2014. Se realizó una búsqueda de manera retrospectiva de los informes de angioplastia realizados en este período, y los pacientes que cumplían con la descripción de casos y con los criterios de inclusión y exclusión ingresaron al estudio; para los controles se buscaron 4 pacientes que cumplieran con la descripción de control y criterios de inclusión y exclusión.

En noviembre y diciembre del año 2010 se reportaron 40 angioplastias realizadas en eventos coronarios agudos, para el 2011 se identificaron 209, 173 para el 2012, 149 en el 2013, y 51 para mayo de 2014, para un total de 622 procedimientos. De los reportes de las angioplastias descritos, entre noviembre y diciembre del 2010 se presentó solo un caso de fenómeno de no reflujo (2,50% de las angioplastias realizadas en este periodo), en el 2011 se identificaron 5 (2,39%), en el 2012 se encontraron 7 (4,04%), en el 2013 fueron 4 (2,68%), y entre enero y mayo de 2014 se identificó uno (1,96%), con una totalidad de 18 casos (2,89%).

Para este estudio se tomaron todos los pacientes del periodo estipulado, más sin embargo se realizó un modelo del tamaño muestral, con la probabilidad de exposición en los controles acorde a los resultados del estudio de Ayhan et al. para la variable infarto anterior,<sup>34</sup> el cálculo se realizó con la ayuda del programa estadístico Stats Direct 3 (versión de prueba), que utiliza la ecuación descrita en el artículo de Dupont 1988; el valor de  $r$  (coeficiente de correlación para la exposición entre casos y controles pareados) se eligió arbitrariamente como 0,2, según lo recomendado en la literatura cuando este valor es desconocido.<sup>37</sup>

Calculo del tamaño de la muestra:

Valor de Alfa: 0.05

Poder: 0.80

Probabilidad de la exposición en los controles (exposición IAM anterior): 0.442<sup>34</sup>

Número de controles por caso: 4

Odds Ratio: 3.77

Tamaño de la muestra de los casos: 28

#### 6.4. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 18 años de edad

Llevados a angioplastia porque presentaron un Síndrome Coronario Agudo entre noviembre de 2010 y mayo de 2014 en la Fundación Cardiovascular Adulto pediátrica San Rafael

Criterios de exclusión:

Angioplastia fallida.

Pacientes cuyas historias clínicas no contenían los datos de las variables (todas las descritas en el Cuadro 2) a ser tenidas en cuenta en el estudio.

#### 6.5. Fuentes de información y técnicas de recolección

Las fuentes de Información de donde se obtuvieron los datos fueron de tipo secundario, constaron de informes de angioplastias e historias clínicas.

La información se consignó en una base de datos de Excel (trabajo que fue realizado por los propios investigadores) y durante todo el proceso se verificó la coincidencia de los datos con las fuentes.

## 6.6. Calidad del dato. Control de sesgos y de errores

**Sesgos de selección:** Para evitar este sesgo, tanto los casos como los controles provenían de la misma población, y se eligieron únicamente casos incidentes, siendo los controles seleccionados de manera concurrente (se tuvo en cuenta la fecha de presentación del evento). Los controles que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron a través de la asignación de números aleatorios.<sup>36\_38</sup>

**Sesgos de información:** En cuanto a los datos consignados en la historia clínica se buscó congruencia entre las valoraciones médicas, dando preferencia a los datos consignados por Servicios especializados como la Unidad de Cuidados Intensivos, Cardiología y Hemodinamia, además la recolección de los datos se realizó únicamente por los investigadores.

**Sesgos de confusión:** Se contemplaron las posibles variables de confusión de acuerdo al marco teórico y discernimiento propio, además se controlaron todos aquellos factores que pudieron influir al momento del análisis de la información. Se consideró que la variable utilizada para el apareamiento no generó confusión.

**Sesgos de medición:** La información obtenida para confirmar la presencia o no de Fenómeno de no Reflujo, se obtuvo de angioplastias realizadas por especialistas con varios años de experiencia, y en caso de duda, se solicitó la revisión nuevamente del video del procedimiento. Al aparear por el médico que evaluó el evento, se evitó un error de medición por diferencias inter-observador.

Previo al inicio del estudio se llevó a cabo una prueba piloto, en la cual se revisaron las historias clínicas de los pacientes adultos llevados a angioplastia por un Síndrome Coronario Agudo en el 2010, que correspondían a la definición de casos, junto con 2 posibles controles, con el fin de definir si los datos de las variables

establecidas podían ser adquiridos a través de estos documentos, ya que si esto no hubiera sido posible, dichas variables no podrían haber sido tenidas en cuenta.

### 6.7. Cuadro 2. Tabla de variables

<b>Variable</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Código / unidad de medida</b>	<b>Nivel de medición</b>
<b>Edad</b>	Edad del paciente	Edad en años cumplidos	Cuantitativa de razón
<b>Genero</b>	Genero del paciente	1 =Masculino 0= Femenino	Cualitativa nominal
<b>Angina previa</b>	Paciente tiene antecedente de angina	1= si 0= no	Cualitativa nominal
<b>IAMCEST</b>	Paciente que cursó con IAMCEST	1= si 0=no	Cualitativa nominal
<b>Stent medicado</b>	Se colocó stent medicado	1= si 0= no	Cualitativa nominal
<b>Angioplastia en injerto de vena safena</b>	Se realizó angioplastia en injerto de vena safena	1= si 0= no	Cualitativa nominal
<b>Aspirado del trombo</b>	Se realizó aspiración del trombo	1= si 0= no	Cualitativa nominal
<b>Fenómeno de no reflujo</b>	Diagnóstico de Fenómeno de no reflujo en el reporte de la angiografía post-reperusión.	1= si 0= no	Cualitativa nominal
<b>Hipertensión arterial</b>	Antecedente de Hipertensión arterial en el paciente	1 =si 0= no	Cualitativa nominal
<b>Diabetes</b>	Antecedente de Diabetes en el paciente	1= si 0= no	Cualitativa nominal
<b>Tabaquismo</b>	Antecedente de tabaquismo en el paciente	1= si 0= no	Cualitativa nominal

Cuadro 2. Tabla de variables

Variable	Definición operativa	Código / unidad de medida	Nivel de medición
<b>Dislipidemia</b>	Antecedente de Dislipidemia en el paciente	1= si 0= no	Cualitativa nominal
<b>Fármacos</b>	Uso de adenosina, tirofiban o abciximab, antes o durante la intervención (para los casos deben ser medicamentos previos al evento)	1= si 0= no	Cualitativa nominal
<b>Compromiso de la descendente anterior</b>	Compromiso de la arteria coronaria descendente anterior	1= si 0= no	Cualitativa nominal

## 6.8. Plan de análisis

### **Análisis Univariado**

Las variables cualitativas se describieron utilizando frecuencias absolutas y relativas (registradas en porcentajes).<sup>39</sup>

Las variables cuantitativas fueron evaluadas con las pruebas de Shapiro Wilk (se consideró su potencia aplicada a muestras con  $n < 30$ ) y Kolmogorov-Smirnov, para establecer si los datos seguían o no una distribución normal, nivel de significancia del 5%.<sup>39</sup>

La media aritmética y la desviación estándar fueron las medidas de tendencia central y dispersión utilizadas para las variables cuantitativas con distribución normal.<sup>39</sup>

La mediana y el rango intercuartil fueron las medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas que no seguían una distribución normal.<sup>39</sup>

## **Análisis Bivariado**

Para evaluar la asociación entre las variables independientes, cualitativas, dicotómicas y el fenómeno de no reflujo (variable dependiente), se utilizaron las pruebas de ji cuadrado de Mantel y Haenszel con corrección o la prueba exacta Test de Fisher para diseños pareados, esta última se utilizó cuando las frecuencias esperadas eran menores de 5. <sup>36\_38-42</sup>

En el estudio no se tuvieron en cuenta variables politómicas, por lo que no se describe un plan de análisis para estas.

La edad (única variable cuantitativa) se analizó con regresión logística condicional (se prefirió esta prueba estadística para no tener que categorizar la variable, y teniendo en cuenta que para este caso esta prueba estadística no genera mayor alteración en las estimaciones). <sup>36\_38-42</sup>

## **Análisis Multivariado**

Mediante regresión logística condicional, y habiendo evaluado supuestos, se planteó la elaboración de un modelo explicativo del evento, teniendo en cuenta las variables con valores de  $p < 0,1$  en el análisis bivalente, y jerarquizando por relevancia clínica <sup>36\_38-42</sup>

Para establecer la fuerza de la asociación en el análisis bivalente y multivalente, se determinó el uso de Odds Ratio, y sus respectivos Intervalos de Confianza del 95%; se estableció como significativo todo valor de  $p < 0,05$ .

Mediante regresión logística condicional se evaluó la presencia de variables modificadoras del efecto.

Los programas utilizados para el desarrollo del estudio fueron Word y Excel de Microsoft office, el software IBM SPSS Statistics 20, Epi Info 7 de Centers for Disease Control and prevention, y el programa estadístico Stats Direct 3 (versión de prueba).

## 6.9. Aspectos éticos

El estudio cumplió con lo establecido en la RESOLUCION N° 008430 DE 1993, considerándose que debido a la metodología empleada se trató de una investigación sin riesgo (los datos fueron tomados de la historia clínica), por tal motivo se prescindió del consentimiento informado.<sup>43</sup>

El manejo de las historias clínicas se realizó teniendo en cuenta todos los lineamientos de la RESOLUCIÓN N° 1995 DE 1999.<sup>44</sup>

Autonomía: el manejo de la información fue totalmente confidencial, y no se tomaron datos que pudieran afectar la privacidad del paciente.

Beneficencia: El conocimiento obtenido probablemente no será aplicable a los participantes, sin embargo trae consigo beneficios aplicables a la práctica clínica.

Respeto: La información descrita en los resultados del estudio es totalmente anónima, y todos los datos han sido manejados cuidadosamente, y son totalmente confidenciales, no se suministraron datos de los pacientes ni del personal de salud, y se buscó proteger el buen nombre Institucional y el de los profesionales.

Justicia: Con los resultados del estudio se pretende favorecer a todos los pacientes adultos que vayan a ser llevados a angioplastia posteriormente, y se buscará la divulgación en comunicaciones científicas para promover otras investigaciones que beneficien a poblaciones diferentes a la institución donde se realizó el estudio, o para incentivar a la adopción de protocolos de manejo preventivo en fenómeno de no reflujo.

## 7. RESULTADOS

El promedio de edad para los casos fue de  $67 \pm 10$  años, y para los controles fue de  $63 \pm 11$  años (Cuadro 3); no se encontró asociación estadísticamente significativa entre esta variable y el evento (valor p 0,19).

Para los casos la razón hombre:mujer fue de 2:1, y para los controles fue de 2,6:1 (Cuadro 3), no encontrándose asociación estadísticamente significativa entre el género y el fenómeno de no reflujo (valor p 0,86).

No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los casos y los controles para la variable hipertensión arterial (valor p 0,75); esta patología se presentó con la misma frecuencia en ambos grupos (72,2%) (Cuadro 3).

El 33,3% de los casos tenían diagnóstico de diabetes, y el 30,5% de los controles también padecían de esta enfermedad (Cuadro 3); no se identificó asociación estadísticamente significativa entre esta variable y el fenómeno de no reflujo (valor p 0,95).

No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los casos y los controles para la variable dislipidemia (valor p 0,49); alteraciones en el perfil lipídico fueron referidas por el 33,3% de los casos y por el 44,4% de los controles (Cuadro 3).

El 50 % de los casos refirió angina previa, y el 44,4% de los controles tenían este antecedente; no se identificó asociación estadísticamente significativa entre esta variable y el fenómeno de no reflujo (valor p 0,87).

Cuadro 3. Descripción de variables en casos y controles

Variable	Casos n = 18	Controles n = 72	OR	IC 95% OR	Valor p
Edad _ años	67 +/- 10	63 +/- 11	1,0	0,9 - 1,0	0,19
Género masculino _ n (%)	12 (66,6)	52 (72,2)	0,8	0,2 - 2,2	0,86
Hipertensión arterial _ n (%)	13 (72,2)	52 (72,2)	1,0	0,2 – 3,3	0,75
Diabetes _ n (%)	6 (33,3)	22 (30,5)	1,1	0,3 – 3,6	0,95
Dislipidemia _ n (%)	6 (33,3)	32 (44,4)	0,6	0,1 – 1,8	0,49
Angina previa _ n (%)	9 (50)	32 (44,4)	1,2	0,4 - 3,6	0,87
IAMCEST _ n (%)	15 (83,3)	29 (40,2)	8,7	2,0 – 36,7	0,002
Compromiso de la arteria descendente anterior _ n (%)	9 (50)	26 (36,1)	2,1	0,6 – 7,2	0,37
Tabaquismo _ n (%)	8 (44,4)	40 (55,5)	0,6	0,2 – 1,8	0,57
Uso de stent medicado en la angioplastia _ n (%)	9 (50)	38 (52,7)	0,8	0,3 – 2,5	0,95
Uso de Adenosina, tirofiban o abciximab, antes o durante la intervención _ n (%)	3 (16,6)	9 (12,5)	1,3	0,2 – 5,7	0,71

La frecuencia de pacientes con compromiso de la arteria descendente anterior fue superior en el grupo de casos (50%), mientras que en los controles esta fue del 36,1% (Cuadro 3), sin embargo diferencias estadísticamente significativas no fueron encontradas (valor p 0,37).

El 2,78% de las angioplastias realizadas a los controles fue en un injerto de vena safena, mientras que a ninguno de los casos se le realizó angioplastia en este tipo de injerto, por lo cual no se pudieron establecer OR; además no se identificó asociación estadísticamente significativa entre esta variable y el fenómeno de no reflujo (valor p 0,85).

Se describe en el Cuadro 3 que el grupo control presentó una mayor frecuencia de fumadores (55,5%), comparado con el 44,4% de los casos, aunque diferencias

estadísticamente significativas para esta variable no fueron evidenciadas en el estudio (valor p 0,57).

En el Cuadro 3 se puede observar que stents medicados fueron utilizados en el 50% de los casos y en el 52,7% de los controles, no encontrándose asociación estadísticamente significativa entre esta variable y el evento (valor p 0,95).

El procedimiento de tromboaspiración se realizó en el 2,78% de los controles, mientras que en ninguno de los casos este fue realizado, por lo cual no se pudieron calcular OR; no se identificó asociación estadísticamente significativa entre esta variable y el fenómeno de no reflujo (valor p 0,85).

Tirofiban, Adenosina o Abciximab se utilizaron antes o durante la angioplastia, en el 12,5% de los controles, y en un 16,6% de los casos (Cuadro 3), sin encontrarse asociación estadísticamente significativa entre el uso de estos medicamentos y el evento (valor p 0,71).

El 83,3% de los casos presentó IAMCEST, en comparación con el 40,2% de los controles (Cuadro 3); identificándose una asociación estadísticamente significativa con el fenómeno de no reflujo, valor de p 0,002, OR 8,7, IC 95% (2,0 – 36,7); es decir que los pacientes con IAMCEST tienen 7,7 veces más riesgo de desarrollar fenómeno de no reflujo, comparado con los que no presentan este tipo de infarto.

En el análisis bivariado se identificó que solo la variable IAMCEST presentó un valor de p <0,1, por lo que no se procedió a realizar el análisis multivariante propuesto; siendo el Infarto con elevación del ST el único factor que se encontró asociado con el fenómeno de no reflujo.

## 8. DISCUSIÓN

La frecuencia del fenómeno de no reflujo de acuerdo a la literatura no está bien definida, pero puede oscilar entre el 5 al 50 %, <sup>2</sup> mientras que en este estudio se encontró que está fluctuó entre el 1,96% y el 4,04%, siendo la frecuencia total de 2,89%, muy similar a la encontrada por Harrison et al. en el 2013 de 2,3%,<sup>35</sup> esta similitud se debe a que la definición del evento (deterioro del flujo coronario angiográficamente visible) fue equivalente para ambos estudios.

El promedio de edad fue mayor en el grupo de casos que en el grupo control, similar a los hallazgos reportados en Harrison et al. en el 2013 (estudio en el que se encontró asociación estadísticamente significativa entre esta variable y el evento),<sup>35</sup> por lo que se podría cuestionar la edad como factor protector para fenómeno de no reflujo.

El porcentaje de individuos del género masculino fue similar tanto para los casos como para los controles, no encontrándose asociación estadísticamente significativa al realizar el análisis entre esta variable y el fenómeno de no reflujo, resultados semejantes a los encontrados en los estudios de Harrison et al. y Ayhan et al. <sup>34\_35</sup>

No se encontró que la Hipertensión arterial, el antecedente de angina previa y el tabaquismo, fueran variables asociados con el fenómeno de no reflujo, lo que coincide con los resultados de Ayhan et al en el 2013. <sup>34</sup>

Ayhan et al. y Harrison et al. no encontraron asociación estadísticamente significativa entre la diabetes y el fenómeno de no reflujo, al igual que los hallazgos de este estudio. <sup>34\_35</sup>

La frecuencia de dislipidemia fue mayor en los controles en comparación a los casos, hallazgos semejantes a los obtenidos por Harrison et al.; resultados que se pueden relacionar con el empleo convencional de estatinas en esta patología, y a su vez, con la asociación de estos medicamentos con la disminución en la incidencia del fenómeno de no reflujo.<sup>1\_2\_26\_27</sup>

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de IAMCEST entre los casos y los controles, hallazgos equiparables a los resultados del estudio de Harrison et al. del 2013, en el cual se identificó un valor de  $p < 0,001$  para esta variable.<sup>35</sup>

Según hallazgos de algunas investigaciones, el compromiso de la arteria descendente anterior es un factor importante para el desarrollo del no reflujo coronario,<sup>17\_34\_35</sup> por lo cual conviene describir que en esta investigación se observó que los casos presentaban mayor frecuencia que los controles en cuanto al compromiso de este vaso coronario.

La frecuencia de angioplastias realizadas en injertos de vena safena, y la técnica de aspiración de trombos durante el procedimiento, fueron de baja frecuencia en el estudio, tanto para los casos como para los controles, por lo que no se pudieron establecer medidas de asociación para dichas variables.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los casos y sus respectivos controles en cuanto al uso de stents medicados y de algunos fármacos (Tirofiban, Adenosina o Abciximab), hallazgos importantes ya que estas maniobras son consideradas de uso preventivo para el fenómeno de no reflujo, y diferencias entre estos grupos podían haber interferido en los resultados del estudio.

Se consideró que la valoración angiográfica del fenómeno de no reflujo es de carácter cualitativo, y que depende del concepto del observador, por este motivo para evitar variaciones en cuanto a la evaluación del evento, entre los casos y los controles,<sup>34</sup> se pareo por médico especialista que realizó la angioplastia y la angiografía post reperfusión.

La frecuencia de angioplastias realizadas en pacientes adultos con Síndrome Coronario Agudo entre noviembre de 2010 y mayo de 2014 en la Institución donde se llevó a cabo la investigación, fue menor a la esperada, lo que produjo un efecto negativo sobre el número de casos disponibles, que influyó a su vez, en la probabilidad de no encontrar asociación entre las variables y el evento, por este motivo se decidió utilizar una razón caso:control de 1:4, para aumentar la potencia estadística del estudio,<sup>36</sup> y se recomienda la realización de otras investigaciones para complementar los resultados obtenidos.

En concordancia a los resultados de Harrison et al. en el 2013,<sup>35</sup> y los obtenidos mediante esta investigación, se considera al Infarto con Elevación del ST como un factor fuertemente asociado con el fenómeno de no reflujo OR 8,7, IC 95% 2,0 – 36,7, valor de p 0,002, por lo que se recomienda implementar estrategias preventivas para dicho evento, en pacientes adultos con este tipo de infarto, y que vayan a ser llevados a angioplastia.

El Fenómeno de no reflujo coronario es un evento de interés en el área de Cardiología, debido a su relación con un mal pronóstico,<sup>1\_4\_7\_9\_11\_12\_32\_33</sup> y a la existencia de estrategias preventivas<sup>1-2-5</sup>, sin embargo son pocos los estudios sobre el tema, y nulos en lo concerniente a nuestro país, por este motivo se espera que esta investigación sea la puerta de entrada para una serie de publicaciones sobre factores predictores y asociados a no reflujo, en Colombia.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> Schwartz B, Kloner R. Coronary no reflow. *Journal of Molecular And Cellular Cardiology*. 2012;52(4): 873-882.
- <sup>2</sup> Niccoli G, Marino M, Spaziani C, Crea F. Prevention and treatment of no-reflow. *Acute Cardiac Care*. 2010; 12(3): 81-91.
- <sup>3</sup> Giampaolo N, Francesco B, Leonarda G, Filippo C. State-of-the-Art Paper: Myocardial No-Reflow in Humans. *Journal Of The American College Of Cardiology*. 2009; 54(4):281-292.
- <sup>4</sup> Marco V, Gianluca C, Patrizia M, Maurizio A, Leonardo B, Roberto F, et al. Mini-Focus Issue: Acute Myocardial Infarction: Persistent Coronary No Flow After Wire Insertion Is an Early and Readily Available Mortality Risk Factor Despite Successful Mechanical Intervention in Acute Myocardial Infarction. A Pooled Analysis From the STRATEGY (Single High-Dose Bolus Tirofiban and Sirolimus-Eluting Stent Versus Abciximab and Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction) and MULTISTRATEGY (Multicenter Evaluation of Single High-Dose Bolus Tirofiban Versus Abciximab With Sirolimus-Eluting Stent or Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study) Trials. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Interventions*. 2011; 4 (1): 51-62.
- <sup>5</sup> Rezkalla S, Kloner R. No-reflow phenomenon. *Circulation*. 2002; 105(5): 656-662.
- <sup>6</sup> Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia. Resolución número 005521 de 2013. Por la cual se define, aclara y actualiza integralmente el Plan Obligatorio de Salud (POS), (27 de diciembre de 2013).
- <sup>7</sup> Butler M, Chan W, Taylor A, Dart A, Duffy S. Management of the no-reflow phenomenon. *Pharmacology & Therapeutics*. 2011; 132(1): 72-85.
- <sup>8</sup> Magariños E, Solioz G, Londero H. Fenómeno de no reflujo en un caso de infarto agudo de miocardio con reperfusión espontánea. *Revista de la Federación Argentina de Cardiología*. 2007; 36: 42-44
- <sup>9</sup> Kiernan T, Ruggiero N, Bernal J, Don C, Witzke C, Yan B, et al. The no-reflow phenomenon in the coronary circulation. *Cardiovascular & Hematological Agents In Medicinal Chemistry*. 2009; 7(3): 181-192.
- <sup>10</sup> Vrints C. Pathophysiology of the no-reflow phenomenon. *Acute Cardiac Care*. 2009; 11(2): 69-76.
- <sup>11</sup> Ito H. No-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction: its pathophysiology and clinical implications. *Acta Medica Okayama*. 2009; 63(4): 161-168.
- <sup>12</sup> Pomés H. Revascularización coronaria *versus* reperfusión miocárdica en el infarto agudo de miocardio. *Revista Argentina de Cardiología*. 2009; 77 (3).

- <sup>13</sup> Ndrepepa G, Tiroch K, Keta D, Fusaro M, Seyfarth M, Kastrati A, et al. Predictive Factors and Impact of No Reflow After Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circulation-Cardiovascular Interventions*. 2010; 3(1): 27-33.
- <sup>14</sup> Hong Y, Jeong M, Choi Y, Ko J, Lee M, Kang J, et al. Predictors of no-reflow after percutaneous coronary intervention for culprit lesion with plaque rupture in infarct-related artery in patients with acute myocardial infarction. *Journal of Cardiology*. 2009; 54(1): 36-44.
- <sup>15</sup> Kousei O, Shuntaro I, Kouki W, Kenichi Y, Naoki I, Mareomi H, et al. Original Article: Relationship between plaque composition and no-reflow phenomenon following primary angioplasty in patients with ST-segment elevation myocardial infarction—Analysis with virtual histology intravascular ultrasound. *Journal of Cardiology*. 2009; 54: 205-213.
- <sup>16</sup> Celik T, Iyisoy A, Yuksel U, Jata B, Ozkan M. The impact of admission C-reactive protein levels on the development of no-reflow phenomenon after primary PCI in patients with acute myocardial infarction: the role of inflammation. *International Journal of Cardiology*. 2009; 136(1): 86-88.
- <sup>17</sup> Cura F, García A, 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. *Revista Argentina de Cardiología*. 2009;77: 174-180.
- <sup>18</sup> Cura F, Escudero AG, Berrocal D, Mendiz O, Trivi MS, Fernandez J, et al. Protection of Distal Embolization in High-Risk Patients with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (PREMIAR). *The American Journal of Cardiology*. 2007; 99:357-363.
- <sup>19</sup> Eid-Lidt G, Gaspar J, Adames A, Damas F, Valdez I, Ramírez A, et al. Stents en vasos coronarios nativos comparados con endoprótesis en injertos de vena safena en pacientes con cirugía de revascularización coronaria previa. Evolución a largo plazo. *Archivos de Cardiología de México*. 2010; 80 (1).
- <sup>20</sup> Aráoz O, Alarcón W, Apac L, Córdova F. Impacto del intervencionismo percutáneo en lesiones complejas en el INCOR - EsSalud (imleco). *Revista Peruana de Cardiología*. 2007; 33(1):22-34.
- <sup>21</sup> Iwakura K, Ito H, Kawano S, Okamura A, Tanaka K, Nishida Y et al. Assessing myocardial perfusion with the transthoracic Doppler technique in patients with reperfused anterior myocardial infarction: comparison with angiographic, enzymatic and electrocardiographic indices. *European Heart Journal*. 2004; 25(17): 1526-1533.
- <sup>22</sup> Van F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V et al. Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación persistente del segmento ST. *Revista Española de Cardiología*. 2009; 62(3): 1-47.
- <sup>23</sup> Mather A, Lockie T, Nagel E, Marber M, Perera D, Plein S, et al. Appearance of microvascular obstruction on high resolution first-pass perfusion, early and late gadolinium enhancement CMR in patients with acute myocardial infarction. *Journal Of Cardiovascular Magnetic Resonance: Official Journal Of The Society For Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2009; 1133.
- <sup>24</sup> Forman M, Stone G, Jackson E. Role of adenosine as adjunctive therapy in acute miocardical infarction. *Cardiovascular drugs reviews*. 2006; 24(2): 116-147

- <sup>25</sup> Forman M, Hou D, Jackson E. Treating acute no-reflow with intracoronary adenosine Case series. *Texas Heart Institute Journal*. 2008; 35(4): 439-446
- <sup>26</sup> Zhao J, Yang Y, Pei W, Sun Y, Chen J. The effect of statins on the no-reflow phenomenon: an observational study in patients with hyperglycemia before primary angioplasty. *American Journal of Cardiovascular Drugs: Drugs, Devices, And Other Interventions*. 2009; 9(2): 81-89.
- <sup>27</sup> Li X, Yang Y, Hao Y, Yang Y, Zhao J, Gu D, et al. Effect of pre-procedural statin therapy on myocardial no-reflow following percutaneous coronary intervention: A meta analysis. *Chinese Medical Journal*. 2013; 126(9): 1755-1760
- <sup>28</sup> Wita K, Lelek M, Filipecki A, Turski M, Wróbel W, Trusz-Gluza M, et al. Microvascular damage prevention with thrombaspiration during primary percutaneous intervention in acute myocardial infarction. *Coronary Artery Disease*. 2009; 20(1): 51-57.
- <sup>29</sup> Piana R, Paik G, Moscucci M, Cohen D, Gibson C, Baim D, et al. Incidence and treatment of 'no-reflow' after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 1994; 89(6): 2514-2518.
- <sup>30</sup> Pan W, Wang L, Yu J, Fan Y, Yang S, Li W, et al. Intracoronary nitroprusside in the prevention of the no-reflow phenomenon in acute myocardial infarction. *Chinese Medical Journal*. 2009; 122(22):2718-2723.
- <sup>31</sup> Iwakura K, Ito H, Okamura A, Koyama Y, Date M, Fujii K, et al. Nicorandil treatment in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation Journal: Official Journal Of The Japanese Circulation Society*. 2009; 73(5): 925-931.
- <sup>32</sup> Restrepo G. Aplicaciones clínicas de la ecocardiografía de contraste. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2005; 12 (4).
- <sup>33</sup> Ferez S, Márquez M, Peña M, Ocaranza R, Almaguer E, Eid-Lidt G. Daño miocárdico por reperfusión. *Revista Española de Cardiología*. 2004; 57(1):9-21.
- <sup>34</sup> Ayhan E, Isik T, Uyarel H, Ergelen M, Cicek G, Tanboga I, et al. The impact of NT-proBNP on admission for early risk stratification of patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Kardiologia Polska*. 2013; 71(2): 165-175.
- <sup>35</sup> Harrison R, Aggarwal A, Ou F, Klein L, Rumsfeld J, Wang T, et al. Incidence and outcomes of no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention among patients with acute myocardial infarction. *The American Journal Of Cardiology*. 2013; 111(2): 178-184.
- <sup>36</sup> Rothman K, Greenland S, Lash T. *Modern Epidemiology*. 3<sup>rd</sup> edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- <sup>37</sup> Dupont W, Power calculations for matched case-control studies. *Biometrics*. 1988; 44: 1157-1168.
- <sup>38</sup> Szklo M, Nieto J. *Epidemiología Intermedia*. Madrid: Díaz de Santos S.A.
- <sup>39</sup> Daniel W. *Biostatistics: A Foundation for Analysis in the Health Sciences*. 8<sup>th</sup> edición. John Wiley & Sons inc; 2005.
- <sup>40</sup> Silva L, Barroso I. *Regresión logística*. Madrid: La Muralla, S.A.; 2004.
- <sup>41</sup> Niven D, Berthiaume L, Fick G, Laupland K. Matched case-control studies: a review of reported statistical methodology. *Clinical Epidemiology*. 2012; 4: 99-110.

<sup>42</sup> Breslow N, Day N. Statistical Methods in Cancer Research; Volume 1 – The Analysis of Case-Control Studies. IARC Scientific Publications. 1980; 32: 5-338.

<sup>43</sup> Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia. Resolución número 008430 de 1993. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, (4 de octubre de 1993).

<sup>44</sup> Ministerio de Salud. Resolución número 1995 de 1999. Por la cual se establecen normas para el manejo de la Historia Clínica, (8 de julio de 1999).

## 10. ANEXOS

### 10.1. Cuadro 4. Tabla Operacional de Variables

Variable	Indicador	Código / unidad de medida	Código de excepción	Nivel de medición
<b>Edad</b>		Edad en años cumplidos	SD=9	Cuantitativa de razón
<b>Genero</b>		1 =Masculino 0= Femenino	SD=9	Cualitativa nominal
<b>Angina previa</b>		1= si 0= no	SD=9	Cualitativa nominal
<b>IAMCEST</b>		1= si 0= no	SD=9	Cualitativa nominal
<b>Stent medicado</b>		1= si 0= no	SD=9	Cualitativa nominal
<b>Angioplastia en injerto de vena safena</b>		1= si 0= no	SD=9	Cualitativa nominal
<b>Aspirado del trombo</b>		1= si 0= no	SD=9	Cualitativa nominal
<b>Fenómeno de no reflujo</b>		1= si 0= no	SD=9	Cualitativa nominal
<b>Hipertensión arterial</b>		1= si 0= no	SD=9	Cualitativa nominal
<b>Diabetes</b>		1= si 0= no	SD=9	Cualitativa nominal
<b>Tabaquismo</b>		1= si 0= no	SD=9	Cualitativa nominal
<b>Dislipidemia</b>		1= si 0= no	SD=9	Cualitativa nominal
<b>Fármacos</b>	Uso de adenosina, tirofiban o abciximab, antes o durante la intervención (para los casos deben ser medicamentos previos al evento)	1= adenosina, tirofiban o abciximab 2. Ninguno de los anteriores	SD=9	Cualitativa nominal
<b>Compromiso de la descendente anterior</b>		1= si 0= no	SD=9	Cualitativa nominal

## 10.2. Cuadro 5. Tabla de Presupuesto

Rubros	Total
Personal	\$ 38.880.000
Transporte	\$ 300.000
Salidas de campo	\$ 0
Publicaciones y material bibliográfico	\$ 150.000
<b>Total</b>	<b>\$ 39.330.000</b>
Entidad proponente aporta el 100%	

Investigadores	Formación académica	Función dentro del proyecto	Dedicación Horas / semana (Valor hora: \$40.000)	Recursos (entidad proponente)
<b>John Delgadillo</b>	Quím. Farmacéutico	Recolección de datos Análisis de datos	4	\$12.960.000
<b>Johanna Mancera</b>	Médico	Recolección de datos Análisis de datos	4	\$12.960.000
<b>Katerine Silva</b>	Médico	Recolección de datos Análisis de datos	4	\$12.960.000

## 10.3. Cuadro 6. Cronograma

Etapas y actividades	Meses																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Preparación y aprobación del proyecto	■	■																
Prueba piloto			■															
Recolección información y preparación base de datos				■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■				
Análisis de datos												■	■	■	■	■		
Preparación informe final															■	■	■	
Presentación informe final y divulgación de resultados																		■

## 10.4. Permiso Institucional



### COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACION

Los Comités de Ética, que es oportuno constituir y promover en todas las Provincias de nuestra Orden, se presentan hoy día como órganos para la defensa de la autonomía del paciente y el respeto a sus derechos”  
Carta de Identidad de la Orden Hospitalaria de San Juan de Dios.

#### INTEGRANTES COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

FERNANDO SUAREZ O  
MEDICO GENETISTA  
ESP. EN BIOETICA  
MSc. EPIDEMIOLOGIA CLINICA  
MSc. BIOINFORMATICA  
PRESIDENTE

ADRIANA ALVAREZ C  
AUXILIAR DE ENFERMERIA  
ECONOMISTA  
SECRETARIA

PAOLA LILIANA PAEZ  
MEDICA GENETISTA  
ESP. EN BIOETICA  
MIEMBRO CIENTIFICO

DANNY DAZA  
BACTERIOLOGA  
MIEMBRO CIENTIFICO

CLAUDIA CLAVIJO  
BACTERIOLOGA  
ESP. GERENCIA DE  
LABORATORIO  
MIEMBRO CIENTIFICO

DAVID ALEJANDRO GARCIA G  
QUIMICO FARMACEUTA  
MIEMBRO CIENTIFICO

BENJAMIN VARGAS  
ING INDUSTRIAL  
ESP. EN DISEÑO DE  
AMBIENTES DE APRENDIZAJE  
REP- DE LA COMUNIDAD

JAVIER GONZALEZ  
TECNICO EN SISTEMAS  
MIEMBRO NO CIENTIFICO

El Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario Clínica San Rafael, fue constituido el 23 de junio de 2003.

Cap. VI Art. 35 “En relación al quórum, este se constituye para sesionar y deliberar cuando estén presentes por lo menos la mitad más uno de los miembros del comité”

CEI - 2013

Bogotá D.C. 07 de Junio de 2013

#### Doctores

KATERINE SILVA LORA  
JOHANNA MANCERA LOZANO  
JOHN JAIRO DELGADILLO

#### Investigadores

HOSPITAL UNIVERSITARIO CLINICA SAN RAFAEL

Ref.: FACTORES ASOCIADOS A FENÓMENO DE NO REFLUJO  
CORONARIO EN PACIENTES LLEVADOS A ANGIOPLASTIA

#### Respetados Doctores

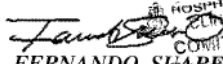
Cordialmente informamos que de acuerdo al Acta 39 -1 del año en curso el Comité de Ética en Investigación (CEI) fechada el 22 de mayo de 2013 estando presentes el Dr. Fernando Suarez (Presidente), la Lic. Adriana Alvarez (Secretaria), la Dra. Paola Paez (Miembro científico), la Dra. Danny Daza (miembro científico), el Dr. David Garcia (miembro científico), el Ing. Benjamín Vargas (representante de la comunidad) y el Sr Javier Gonzalez (Miembro No Científico) recibió su comunicado informando sobre el cambio en la metodología de reclutamiento de casos, cambiando el método de selección de cohorte prospectiva por el de un estudio de casos y controles pareado

El comité queda notificado y emite el concepto de **APROBADO** para este cambio.

Les recordamos que al finalizar el protocolo deberán presentar un informe final y un resumen ejecutivo en formato Word, además deberá realizar la socialización de los resultados en su servicio.

Lo anterior se emite dentro del marco de análisis del Comité De Ética En Investigación Clínica del Hospital Universitario Clínica San Rafael; el cual está reglamentado bajo la resolución 008430 de 1993 del ministerio de salud, la guía ICH tripartita y armonizada para la buena práctica clínica. Las guías operacionales de la organización mundial de la salud para los comités de ética en Investigación, que revisan Investigación biomédica, la resolución 2378 de 2008 Ministerio de Protección Social y con la carta de identidad de la Orden Hospitalaria San Juan de Dios.

Cordialmente,

  
FERNANDO SUAREZ O. MD. MSc  
PRESIDENTE CEI

Carrera 8 No. 17 - 45 Sur - 3282300 Ext. 2576  
Bogotá D.C, Colombia