



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE

**LEVOSIMENDÁN INTRACORONARIO Y PREVENCIÓN DEL FENÓMENO DE NO
REFLOW EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON
ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST (IAMCEST)**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA

JULIO CÉSAR ARANA MARTÍNEZ

ASESOR DE TESIS:

VIDAL JOSÉ GONZÁLEZ CORONADO



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

CIUDAD DE MÉXICO. SEPTIEMBRE DE 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

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

HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE

**LEVOSIMENDÁN INTRACORONARIO Y PREVENCIÓN DEL FENÓMENO DE NO
REFLOW EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON
ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST (IAMCEST)**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA

JULIO CÉSAR ARANA MARTÍNEZ

ASESOR DE TESIS:

VIDAL JOSÉ GONZÁLEZ CORONADO



ISSSTE

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

CIUDAD DE MÉXICO. SEPTIEMBRE DE 2023

CARTA APROBACIÓN COMITÉ INVESTIGACIÓN.



GOBIERNO DE
MÉXICO



NUEVO
ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

HOSPITAL REGIONAL "1º DE OCTUBRE"
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN
OFICIO No. 090201/4.22/142/2023

Ciudad de México, a 01 de septiembre de 2023

Asunto: Carta aprobación Comité de Investigación

No. Registro COFEPRIS 17 CI 09 005 135

DR. VIDAL JOSÉ GONZÁLEZ CORONADO
INVESTIGADOR RESPONSABLE
CARDIOLOGÍA Y HEMODINAMIA
PRESENTE

En atención a la solicitud de revisión del protocolo titulado: **"Levosimendán intracoronario y prevención del fenómeno de no reflow en pacientes con Infarto Agudo del Miocardio Con Elevación del Segmento ST (IAMCEST)."** con número de registro interno **115.057.2023**, me permito informarle que el dictamen por el Comité de Investigación fue el siguiente:

APROBADO

Así mismo, se le informa que deberá entregar informes semestrales o cuando así se requiera de los avances de dicho estudio, en formato institucional de Seguimiento de Protocolo.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

DRA. NANCY HERNÁNDEZ FLORES
PRESIDENTA DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

C. c. p. minuta
NHF/ebm*

CARTA APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA.



GOBIERNO DE
MÉXICO



NUEVO
ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL EST-DO

HOSPITAL REGIONAL "1º DE OCTUBRE"
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
OFICIO No. 090201/4.23/163/2023

Ciudad de México, a 01 de septiembre de 2023

Asunto: Carta aprobación Comité de Ética en Investigación

No. Registro CONBIOÉTICA-09-CEI-012-20170421

DR. VIDAL JOSÉ GONZÁLEZ CORONADO
INVESTIGADOR RESPONSABLE
CARDIOLOGÍA Y HEMODINAMIA
PRESENTE

En seguimiento a la revisión de protocolo titulado "**Levosimendán intracoronario y prevención del fenómeno de no reflow en pacientes con Infarto Agudo del Miocardio Con Elevación del Segmento ST (IAMCEST).**" con número de registro interno **115.057.2023** y en cumplimiento a la normatividad Institucional Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y el Decreto de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, me permito informarle que el dictamen por el Comité de Ética en Investigación fue el siguiente:

APROBADO

Y emite las siguientes recomendaciones:

Se le informa que deberá entregar informes semestrales o cuando así se requiera de los avances de dicho estudio, en formato institucional de Seguimiento de Protocolo.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE


DR. IRAM GAMALIEL JAIME GAMIZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

C.c.p. minuta
IGJG/ebm*

CARTA AUTORIZACIÓN.



**GOBIERNO DE
MÉXICO**



**NUEVO
ISSSTE**
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y FUNDACIÓN SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

**HOSPITAL REGIONAL "1º DE OCTUBRE"
DIRECCIÓN
COORDINACIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
OFICIO No. 090201/1.4/2480/2023**

Ciudad de México, a 01 de septiembre de 2023

Asunto: Carta Autorización

**DR. VIDAL JOSÉ GONZÁLEZ CORONADO
INVESTIGADOR RESPONSABLE
CARDIOLOGÍA Y HEMODINAMIA
PRESENTE**

Informo a usted que los Comités Hospitalarios de Investigación y Ética en Investigación han aprobado el cumplimiento del protocolo: **"Levosimendán intracoronario y prevención del fenómeno de no reflow en pacientes con Infarto Agudo del Miocardio Con Elevación del Segmento ST (IAMCEST)."** con número de registro interno **115.057.2023** en el cual funge como Investigador Responsable.

Por tal motivo, la Dirección del Hospital Regional "1º de Octubre" autoriza su ejecución en éste Hospital.

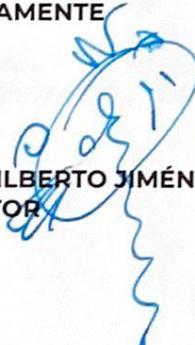
Es de suma importancia mencionar que deberá cumplirse estrictamente la normatividad vigente en materia de Investigación, Protección de Datos Personales y asegurar la inexistencia de cualquier conflicto de interés.

Deberá presentar el informe final por escrito y notificar la publicación del trabajo a la Jefatura de Investigación de éste Hospital.

El incumplimiento de cualquiera de estos requisitos invalida la presente autorización.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE


**DR. EDILBERTO JIMÉNEZ RENDÓN
DIRECTOR**


**Validó la Autorización por los Comités
DR. ISRAEL DAVID PÉREZ MORENO
ENCARGADO DE LA COORDINACIÓN DE
ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

C.c.p. minuta
EJR/IDPM/ebm*

APROBACIÓN DE TESIS

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE

**LEVOSIMENDÁN INTRACORONARIO Y PREVENCIÓN DEL FENÓMENO DE NO REFLOW EN
PACIENTES CON INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST
(IAMCEST)**

RPI: 115.057.2023

Dr. Israel David Pérez Moreno
Encargado de la Coordinación de Enseñanza e Investigación

Dr. Juan Miguel Rivera Capello
Profesor titular del Curso de Especialización en Cardiología Clínica

Dr. Vidal José González Coronado
Jefe de servicio de Hemodinámica y Unidad de Cuidados Coronarios
Asesor de Tesis

Agradecimientos.

A los mejores padres del mundo, Martha Martínez Maya y Horacio Arana Puente, mis primeros maestros, a ustedes les debo lo que soy ahora; buscaré enorgullecerlos siempre, los amo con toda el alma.

A mis hermanos, Jerson y Eugenia Arana Martínez, los quiero.

A Gabriela, mi mejor amiga, mi apoyo, mi compañera, mi amor; gracias por tu comprensión, tu paciencia, tu tiempo y tus enseñanzas. Te amo, incondicionalmente.

A mi mentor, el Dr. Rafael Bojalil Parra, un ejemplo del significado de hacer ciencia y docencia en el país, reciba mi admiración; gracias por sus increíbles consejos y enseñanzas.

Al Dr. Fausto Sánchez, un increíble científico y amigo, gracias por las oportunidades brindadas, por sus consejos, guía y grandes enseñanzas.

A Raúl Ramírez Domínguez, mi amigo, compañero y hermano durante siete años; un excelente Doctor y ser humano, gracias por todo tu apoyo en los momentos más difíciles.

A Dios, gracias por estar a mi lado, por ser mi fortaleza y mi guía, por escuchar mis oraciones; por esta vida.

A mis grandes hermanos jarochos Charbel, Ángel y Eder.

ÍNDICE.

1. ABREVIATURAS	1
2. RESUMEN	2
3. ABSTRACT	3
4. INTRODUCCIÓN	4
5. ANTECEDENTES	5
6. HIPÓTESIS	12
7. OBJETIVO GENERAL	12
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
8. MATERIALES Y MÉTODOS	14
9. RESULTADOS	15
10. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	18
11. BIBLIOGRAFÍA	21

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS.

1. TABLA 1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS VARIABLES CUALITATIVAS	15
2. TABLA 2. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS VARIABLES CUANTITATIVAS	16
3. TABLA 3. ESTUDIO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA MULTIVARIADO	17
4. TABLA 4. REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA TIEMPOS META	18

Abreviaturas.

BCC: bloqueadores de canales de calcio.

DAMPs: moléculas asociadas a daño (por sus siglas en inglés).

FFR: reserva de flujo fraccional (por sus siglas en inglés).

H₂O₂: peróxido de hidrógeno.

IAMCEST: infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST.

ICP: intervención coronaria percutánea.

IL: interleucina.

MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores (por sus siglas en inglés).

NO: óxido nítrico (por sus siglas en inglés).

ONOO: peroxinitrito.

RMN resonancia magnética.

ROS: especies reactivas de oxígeno (por sus siglas en inglés).

SICA: síndrome isquémico coronario agudo.

TLR: receptores tipo Toll (por sus siglas en inglés).

TNF: factor de necrosis tumoral (por sus siglas en inglés).

VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial (por sus siglas en inglés).

Levosimendán intracoronario y prevención del fenómeno de no reflow en pacientes con Infarto Agudo del Miocardio Con Elevación del Segmento ST (IAMCEST).

Resumen:

Introducción: la cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte y discapacidad en el mundo, y su frecuencia está incrementando. El tratamiento del IAMCEST se enfoca en el restablecimiento del flujo sanguíneo. Sin embargo, la restauración exitosa del flujo no siempre conlleva a una mejoría. Los pacientes que presentan no reflow después de ICP, tienen un mayor riesgo de complicaciones tempranas y mayores tasas de mortalidad. El tratamiento se basa en fármacos vasodilatadores y antitrombóticos intracoronarios, sin embargo, los resultados de estudios en la reducción de mortalidad no son concluyentes. Poco es conocido sobre las medidas preventivas farmacológica del no reflow; el laboratorio de hemodinamia en nuestra unidad hospitalaria es pionero en la administración de levosimendán pre ICP, esto con base en la potencia vasodilatadora demostrada previamente en estudio de FFR, sin evidencia de efectos adversos documentados. Estudios han demostrado beneficios clínicos tras la administración de levosimendán intravenoso: mejoría de la función sistólica, incremento en el flujo sanguíneo miocárdico, mejoría en los parámetros hemodinámicos y de la reserva de flujo coronario en pacientes sometidos a ICP.

Objetivo. Determinar la asociación entre el uso de levosimendán intracoronario pre ICP y la presencia de no reflow posterior a intervención coronaria percutánea en pacientes con IAMCEST.

Materiales y métodos: estudio transversal, observacional y analítico, se realizó un estudio de regresión logística binaria para la determinación del coeficiente de asociación entre variables cualitativas, la unidad de estudio fue el expediente clínico. Un valor de $p < 0.05$ = significativo. El análisis se realizó en SPSSv22 ©.

Resultados: existe asociación significativamente estadística entre el uso de levosimendán pre intervención y la ocurrencia de no reflow, obteniendo un coeficiente de regresión logística binaria de -5.74 ($p = < 0.001$), con una fuerza de asociación (OR calculado a IC 95) de 0.033.

Discusión y conclusiones: este estudio es pionero en demostrar que el uso de levosimendán pre intervención coronaria percutánea disminuye la ocurrencia de no reflow. Los resultados de este protocolo brindan sustento estadístico para replantear medidas farmacológicas de prevención en los derechohabientes que cursen con el diagnóstico de IAMCEST

Palabras clave: no-reflujo, levosimendán, intervención coronaria percutánea, infarto de miocardio, regresión logística.

Intracoronary levosimendan and prevention of the no-reflow phenomenon in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (STEMI).

Abstract.

Introduction: ischemic heart disease is the main cause of death and disability in the world, and its frequency is increasing. STEMI treatment focuses on restoring blood flow. However, successful restoration does not always lead to improvement. Patients who present no reflow after PCI have a higher risk of early complications and higher mortality. Treatment is based on vasodilator and intracoronary antithrombotic drugs; however, the results of studies on mortality reduction are inconclusive. Little is known about the pharmacological preventive measures of no reflow; the hemodynamics laboratory in our medical center is a pioneer in the administration of levosimendan pre-PCI, based on the vasodilator power previously demonstrated in an FFR study, with no evidence of documented adverse effects. Studies have shown clinical benefits after the administration of intravenous levosimendan: improvement in systolic function, increase in myocardial blood flow, improvement in hemodynamic parameters and coronary flow reserve in patients undergoing PCI.

Objective: to determine the association between the use of intracoronary levosimendan before PCI and the presence of no reflow after percutaneous coronary intervention in patients with STEMI.

Materials and methods: cross-sectional, observational and analytical study, a binary logistic regression study was carried out to determine the association coefficient between qualitative variables, the study unit was the clinical record. A p value <0.05 = significant. The analysis was performed in SPSSv22 ©.

Results: there is a statistically significant association between the use of levosimendan pre-intervention and the occurrence of no reflow, a binary logistic regression coefficient of -5.74 ($p = <0.001$) was obtaining, with a OR (calculated at CI 95) of 0.033.

Conclusion: this study is the first to demonstrate that the use of levosimendan before percutaneous coronary intervention reduces the occurrence of no reflow. The results of this protocol provide statistical support to rethink pharmacological prevention measures in beneficiaries diagnosed with STEMI.

Key words: no-reflow, levosimendan, percutaneous coronary intervention, myocardial infarction, logistic regression.

Introducción.

La cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte y discapacidad en el mundo, y su frecuencia se encuentra en aumento. Es responsable de 1.8 millones de muertes anuales, equivalente al 20% de muertes registradas en Europa. De acuerdo con la organización mundial de la salud (OMS), 7,254,000 muertes (correspondiente al 12.8% de todas las muertes en el mundo) resultaron de la enfermedad coronaria en 2008 y se estima que para el 2030 la enfermedad cardiovascular tendrá un costo global de \$1,044 billones de dólares (1, 2).

Los registros indican que las incidencias relativas para IAMCEST se encuentran en disminución, por ejemplo, las tasas de incidencia ajustadas de registros estadounidenses demuestran una disminución de 133 por 100 000 en 1999, a 50 por 100 000 en 2008 (3). Por otro lado, diversos estudios han recalcado una disminución en la mortalidad a corto y largo plazo posterior a IAMCEST, en relación con la era de la terapia de reperfusión y el incremento en el uso de la angioplastia primaria, trombolíticos, terapia antitrombótica moderna y la prevención secundaria. Sin embargo, a pesar de los estudios encaminados en identificar y prevenir los factores de riesgo cardiovasculares (hipercolesterolemia, tabaquismo, sedentarismo, obesidad, diabetes mellitus II, resistencia a la insulina), y las medidas implementadas para restablecer la circulación durante un infarto, la enfermedad arterial coronaria es responsable del 30% de las muertes en todo el mundo, y, en específico, la mortalidad intrahospitalaria por IAMCEST varía entre 4-12%, mientras que la mortalidad a un año es del 10%, aproximadamente, en registros europeos (1, 4, 5).

La mortalidad en pacientes con IAMCEST está influenciada por diversos factores tales como edad avanzada, clase Killip, retraso del tiempo hasta el tratamiento, redes/sistemas médicos enfocados en IAMCEST, estrategia de tratamiento, historia cardiovascular, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, número de arterias coronarias afectadas y fracción de eyección ventricular izquierda (2). Adicionalmente, existen otros factores de riesgo bien identificados en el pronóstico de pacientes con IAMCEST, tales como el tamaño del infarto, el cual, evaluado a un mes posterior ICP está fuertemente asociado a mortalidad y hospitalización por falla cardíaca a un año (6).

El tratamiento del IAMCEST se enfoca en la disminución del tamaño del infarto mediante el restablecimiento del flujo sanguíneo coronario a través de la angioplastia primaria y/o uso de terapia trombolítica realizadas a tiempo (tiempos puerta-balón y puerta-ajuga) con el propósito de preservar la función ventricular y, con esto, favorecer el pronóstico del paciente. Sin embargo, la restauración exitosa del flujo sanguíneo en la arteria coronaria responsable durante el IAMCEST no siempre conlleva a una mejoría (o restablecimiento) en la perfusión miocárdica. Lo anterior se ha denominado como fenómeno de no reflow y se refiere al estado de hipoperfusión tisular miocárdica en presencia de una arteria coronaria epicárdica permeable (7, 8).

Se reporta una incidencia de no reflow, durante intervenciones coronarias, del 30 a 50% en estudios contemporáneos, mientras que otros estudios reportan frecuencias desde 5% hasta 60% (9, 10). Lo anterior cobra gran importancia clínica, pues los pacientes que presentan no reflow después de ICP, tienen

un mayor riesgo de complicaciones tempranas posterior al infarto, remodelado ventricular izquierdo adverso, hospitalización prolongada, mayor incidencia de choque cardiogénico, arritmias ventriculares, bloqueos auriculoventriculares de alto grado, falla cardíaca sistólica y mayores tasas de mortalidad, de hecho, el no reflow disminuye la supervivencia a cinco años en pacientes con IAMCEST (18.2% de mortalidad en pacientes con no reflow vs 9.5% en pacientes con flujo normal) (11, 12, 13).

Lograr una reducción en la frecuencia de no reflow es fundamental para reducir nuevos desenlaces cardiovasculares en pacientes con IAMCEST. Existen tratamientos bien establecidos para el tratamiento de no reflow (con algunas discrepancias en los resultados clínicos a largo plazo), sin embargo, no existe evidencia de estrategias preventivas farmacológicas que demuestren asociación con menos eventos de no reflow posterior a ICP. El laboratorio de hemodinamia en nuestra unidad hospitalaria es pionero en la administración de levosimendán pre ICP, esto con base en la potencia vasodilatadora demostrada previamente en estudio de FFR, sin evidencia de efectos adversos documentados, así como en resultados clínicos obtenidos. Es, por lo tanto, importante realizar dicha asociación.

Antecedentes.

Factores de riesgo.

La incidencia del no reflow es mayor después de ICP en pacientes con IAMCEST, especialmente con involucro de la arteria descendente anterior izquierda, alta carga de trombo, o en injertos degenerados de vena safena. Otros factores de riesgo asociados a no reflow son: revascularización retrasada (más de seis horas), composición de la placa, longitud de lesiones mayor a 15mm, insuflación del balón a presiones altas, el uso de dispositivos de aterotomía rotacional; así como variables clínicas tales como: CHADS2-VASc score mayor o igual a 3, hipertensión, diabetes, tabaquismo, dislipidemia, enfermedad renal crónica, sexo femenino y edad (65 años o más) (11, 14, 15, 16).

Fisiopatología.

El concepto de no reflow fue sugerido, por primera vez, en modelos de isquemia cerebral en conejos y, en los cuales, se observó que la isquemia prolongada resulta en cambios importantes de la microvasculatura, la cual interfiere en el restablecimiento del flujo sanguíneo cerebral normal después de restaurada la circulación; dichos resultados fueron reproducidos en distintos modelos animales de isquemia cerebral y, posteriormente, Kloner et al. documentaron que el restablecimiento de la circulación después de 90 minutos de oclusión coronaria, en modelos caninos, resultó en flujo sanguíneo incompleto al tejido miocárdico, a pesar de la permeabilidad de la arteria coronaria. Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes revelados al análisis microscópico electrónico abarcaron edema endotelial y protrusiones endoteliales con obliteración intraluminal, así como plaquetas y trombos de fibrina; estos hallazgos, asociados a edema intersticial y miocárdico, fueron responsables del fenómeno de no reflow demostrando que, además, es tiempo dependiente, es decir, un mayor tiempo de isquemia incrementa la posibilidad de no reflow (8).

El fenómeno de no reflow fue demostrado años más tarde en humanos con IAMCEST y en donde se observó que diversas sustancias derivadas del trombo y la placa aterosclerótica son capaces de producir embolización microvascular distal, provocando mayor disminución en el flujo sanguíneo coronario durante intervención coronaria percutánea (17). Lo anterior denota, además, la jerarquía de la microvasculatura en la fisiopatología de la isquemia coronaria, pues esta abarca más del 90% de la circulación coronaria.

Se reconocen tres mecanismos principales responsables del no reflow: daño por isquemia-reperfusión, tromboembolización arteriolar distal y susceptibilidad individual de la microcirculación coronaria a daño (11).

Daño por isquemia reperfusion.

La isquemia en las células endoteliales induce la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), quien se une a su receptor VEGF-receptor 2, el cual, en estado de reposo, forma un complejo con la cadherina vascular endotelial (VE-cadherina). La unión del VEGF a su receptor provoca la disociación de dicho complejo (VEGF-receptor 2/VE-cadherina) lo que conlleva a permeabilidad endotelial. Adicionalmente, la activación del receptor del VEGF activa la fosforilación e internalización de la VE-cadherina, lo que disminuye la cantidad de uniones inter endoteliales y disrumpe la integridad de la barrera endotelial. La necrosis endotelial también provoca la destrucción de las uniones estrechas y adherentes, lo que conlleva a edema intersticial. Esta expansión extravascular provoca compresión vascular y disminución del lumen en la microcirculación (18).

Por otro lado, la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) desempeña un papel protagonista en el daño por reperfusion. La falla en la cadena respiratoria mitocondrial durante la isquemia, incrementa la producción de anión superóxido, dependiente de óxido nítrico (NO), asociado a la disminución en la expresión de las enzimas encargadas de su neutralización (catalasa, superóxido dismutasa, glutatión), mecanismo potenciado durante la reperfusion (19, 20, 21). La inflamación también ejerce un papel importante en el daño celular mediante la síntesis de citocinas pro-inflamatorias tales como Interleucina-1 β (IL-1 β), factor de necrosis tumoral (TNF) e Interleucina-6 (IL-6) secundario a la exposición de las moléculas asociadas a daño (DAMP's) de los cardiomiocitos y células endoteliales necróticas con los receptores tipo Toll (TLR-2 y 4 principalmente) de los cardiomiocitos y células endoteliales viables adyacentes; dichas moléculas inflamatorias favorecen mayor síntesis de ROS, así como activación endotelial (22, 23, 24, 25). El estado de isquemia y acidosis intracelular determinan un aumento en la reacción Fenton entre el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) con iones metálicos, al igual que con óxido nítrico, lo que culmina en la síntesis de radicales OH y peroxinitrito (ONOO), moléculas altamente reactivas y agresivas para distintas estructuras celulares, incluyendo el ADN celular y mitocondrial (20, 26, 27, 28). Dicha actividad oxidante e inflamatoria es potenciada durante la reperfusion, donde la mayor disponibilidad de oxígeno provoca una producción aún más aumentada de ROS, y en la que células inflamatorias como los neutrófilos y monocitos, atraídos por la inducción de quimiocinas (CCL2, CXCL5 e IL8) en el miocardio y endotelio, son la principal fuente de producción de estos, conllevando así a la disfunción y muerte celular durante la reperfusion, empeorando así el no reflow (29, 30, 31, 32, 33).

Tromboembolismo distal.

Los mecanismos anteriormente descritos favorecen también la formación de microagregados neutrofilicos y plaquetarios, responsables de la obstrucción de la microvasculatura, vasoconstricción/espasmo dependiente de endotelina-1 (y mediadores inflamatorios), y embolización distal, esta última secundaria a la activación plaquetaria por la exposición del contenido necrótico lipídico del núcleo de la placa rota, situación exacerbada durante la ICP, en casos con alta carga de trombo. La microembolización distal resulta en incremento de las resistencias, infartos múltiples e incremento en los niveles de biomarcadores de necrosis cardíaca (11, 18). Adicionalmente, la disminución del flujo sanguíneo en la microvasculatura cercana a la zona del infarto, favorece una disminución en el infiltrado celular responsable de la reparación tisular, lo que resulta en remodelado ventricular izquierdo adverso en forma de cicatriz adelgazada, con la subsecuente dilatación y disfunción ventricular (9).

Diagnóstico.

El modelo que proporciona el diagnóstico definitivo de no reflow en humanos es la intervención coronaria percutánea durante el IAM, mediante la observación de la disminución (o cese) del flujo sanguíneo posterior a la apertura de la arteria epicárdica coronaria y es necesario descartar (mediante imagen) otras causas de oclusión del vaso, tales como disección, migración del trombo y vasoespasmo, antes de integrar el diagnóstico de no reflow. El flujo sanguíneo coronario se estadifica, mediante la clasificación TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction, por sus siglas en inglés), en cuatro grados: grado 0, se refiere a la ausencia de flujo más allá del sitio de obstrucción; grado 1, el contraste pasa más allá del sitio de obstrucción, pero no es capaz de opacificar la distalidad de la arteria; grado 2, opacificación de la totalidad del vaso posterior a la obstrucción hasta su distalidad, pero en una tasa más lenta que la normal; y grado 3, que se refiere a flujo coronario normal. El no reflujo se define como la presencia de flujo TIMI <3 a pesar de la resolución de la obstrucción coronaria (34, 35).

El grado de blush miocárdico es otra técnica imagenológica empleada para la evaluación de la microvasculatura y flujo tisular durante la angiografía. Este método evalúa la intensidad de la opacificación tisular miocárdica con corridas angiográficas más largas, incluyendo la fase venosa del paso del medio de contraste. El blush miocárdico se clasifica, de acuerdo con la intensidad de opacificación tisular, en cuatro grados: 0, sin blush miocárdico; 1, blush miocárdico (o densidad del contraste) mínimo; 2, blush miocárdico (o densidad del contraste) moderado, pero menor que el obtenido en una arteria coronaria contralateral no culpable del infarto; y 3, blush miocárdico (o densidad del contraste) normal o similar al obtenido durante la angiografía de una arteria coronaria contralateral no culpable del infarto (36). De acuerdo con lo anterior, el no reflujo se define, también, como la presencia de blush miocárdico menor a 3 (37).

Adicionalmente, se han desarrollado diferentes métodos no invasivos capaces de identificar disfunción/obstrucción microvascular, tales como el electrocardiograma, en donde la no resolución de la

elevación del segmento ST (disminución menor del 70% a los 60 minutos) posterior a ICP es un marcador de no reflow. El ecocardiograma contrastado es también una herramienta útil en el diagnóstico de no reflujo, mediante la evaluación del flujo de microburbujas contrastadas a través de los microvasos coronarios permeables, y la ausencia de contraste intramiocárdico puede revelar obstrucción microvascular, correlacionándose con el grado de no reflow. La resonancia magnética, por otro lado, es considerada como el método más sensible y específico para la evaluación de la extensión del no reflow, el cual puede ser diagnosticado como: (1) la ausencia de realce con gadolinio durante la primera fase, y (2) ausencia/falta de realce con gadolinio dentro de una región necrótica, identificada por hiper realce tardío con gadolinio. La localización y extensión de la obstrucción microvascular también se correlacionan con los defectos tempranos de la perfusión en la resonancia magnética (38, 39, 40).

Tratamiento.

Una vez que se corrobora la permeabilidad del vaso, así como el fenómeno de no reflow, se puede dar inicio al tratamiento en la sala de hemodinamia, el cual abarca medidas farmacológicas y no farmacológicas.

Medidas farmacológicas.

Idealmente, la administración intracoronaria de medicamentos se realiza mediante el uso de microcatéteres (o con un balón sobre el catéter) en la distalidad de la arteria coronaria, minimizando así los posibles efectos sistémicos y asegurando la entrega del fármaco a la microcirculación. Un catéter de doble lumen o de trombectomía permiten la entrega distal del fármaco sin perder la posición de la guía. Si el no reflow persiste y la estabilidad hemodinámica del paciente lo permite, los medicamentos pueden ser administrados en múltiples bolos; y, en caso de que un primer fármaco no logre mejoría en el flujo, se pueden usar distintos vasodilatadores (41).

Adenosina.

Es un nucleósido de purina que ejerce distintos mecanismos de acción al unirse a sus receptores en los miocardiocitos y en células endoteliales. Su principal efecto es la relajación del músculo liso de la circulación coronaria, incluyendo la microcirculación, en donde actúa como un vasodilatador directo a través del receptor A₂; sin embargo, la evidencia sugiere que también tiene propiedades antiplaquetarias y evita la formación de radicales libres (14, 15, 42). Adicionalmente, la adenosina activa los canales de potasio sensibles a ATP en las mitocondrias del endotelio vascular, previniendo la sobrecarga de calcio mitocondrial y liberación del citocromo c, impidiendo así la apertura del poro de transición de permeabilidad en la mitocondria (PTP), y, por lo tanto, la apoptosis y muerte celular (43, 44).

Estudios como AMISTAD y AMISTAD II sugieren beneficio con la adenosina, observando disminución significativa en el tamaño del infarto, sin embargo, sin diferencias ni mejorías en resultados clínicos tales como insuficiencia cardíaca, rehospitalización por falla cardíaca o muerte a seis meses. Por otro lado, los resultados obtenidos en metaanálisis recientes son discordantes, mientras que en el ensayo clínico

aleatorizado más reciente (REFLO-STEMI) reportó que una dosis intracoronaria alta de adenosina durante ICP primaria no reduce el tamaño del infarto ni mejora la obstrucción microvascular, esto cuantificado mediante RMN; además, se reporta que la dosis alta de adenosina puede afectar negativamente los resultados clínicos a mediano plazo, por lo que esta última puede estar contraindicada durante IAMCEST. Por lo anterior, y aunque exista un beneficio fisiopatológico claro con el uso de la adenosina, es necesario la elaboración de ensayos aleatorizados más largos para llegar a una conclusión, además la adenosina está asociada a distintos efectos adversos tales como la bradicardia, bloqueo AV, hipotensión, disnea, broncoespasmo y rubor (11, 45, 46, 47, 48). De acuerdo con la evidencia, se recomienda una dosis intracoronaria de 50-200 microgramos en bolo, o de 70 microgramos/kg/minuto en infusión intravenosa durante tres horas como manejo para el no reflow (49).

Bloqueadores de canales de calcio.

El verapamilo, diltiazem y nicardipino son fármacos usados para tratar el no reflow a través de mecanismos comunes. Los bloqueadores de canales de calcio (BCC) son afines a los canales de calcio tipo L, tanto en el músculo liso vascular, como en los miocardiocitos, nodo sinoauricular y nodo auriculoventricular; la inhibición de dichos canales condiciona relajación del músculo liso vascular y, por lo tanto, vasodilatación coronaria. Múltiples estudios han demostrado beneficio del verapamilo y diltiazem en el tratamiento de no reflow; se reportó, en un metaanálisis, que el verapamilo intracoronario reduce la tasa de eventos adversos mayores a dos meses en pacientes sometidos a ICP (50), por otro lado, otro metaanálisis reportó que los calcio-antagonistas no dehidropiridínicos disminuyen el no reflujo, así como el MACE a seis meses (51). Particularmente, el nicardipino se reporta como efectivo y seguro en la prevención de no reflow durante la aterectomía rotacional y la ICP de injertos venosos con efectos depresores miocárdicos mínimos (17).

Se recomiendan las siguientes dosis, de acuerdo con el fármaco. Verapamilo, dosis intracoronaria de 100-250 microgramos en bolo; diltiazem, dosis intracoronaria de 400 microgramos en bolo; y nicardipino, dosis intracoronaria de 50-200 microgramos en bolo (41).

Nitroprusiato de sodio.

Se trata de una sal de sodio hidrosoluble, la cual activa a la guanil ciclasa; es metabolizada a NO, ejerciendo una vasodilatación potente en el músculo liso vascular, incluyendo arteriolas y microcirculación. El nitroprusiato intracoronario en dosis de 50-300 microgramos en bolo es efectiva en el tratamiento de no reflow, pues se ha demostrado que mejora notablemente el flujo coronario y el blush miocárdico, adicionalmente, inhibe la adhesión plaquetaria. Por otro lado, un estudio aleatorizado de pacientes con IAMCEST observó mejoría con el uso de nitroprusiato, incluyendo resolución más rápida de la elevación del segmento ST, disminución en eventos cardíacos adversos y mayor FEVI a seis meses. Dos metaanálisis suportan los beneficios del uso de nitroprusiato en no reflow, al observar que existe reducción en el TIMI corregido, mejora la FEVI, disminuye el riesgo de rehospitalización por eventos cardiovasculares y disminuye, significativamente, la incidencia de MACE (52, 53, 54). Adicionalmente, a

pesar de no demostrar diferencias significativas en la clasificación TIMI, score de blush miocárdico o resolución en el segmento ST, el uso de nitroprusiato de forma preventiva en pacientes con IAMCEST, vs placebo, disminuye eventos de revascularización de arteria culpable, infarto del miocardio y muerte de forma significativa (11).

Otros medicamentos.

Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa.

Aunque el efecto inhibitorio de la agregación plaquetaria ha probado beneficio en el síndrome coronario agudo, estos no se recomiendan de forma rutinaria para el no reflow y, a la fecha, no existe una recomendación clara para su administración, la cual se limita a estrategia de rescate en pacientes seleccionados con IAMCEST. Sin embargo, debido a su mecanismo de acción, el uso intracoronario de estos medicamentos para el tratamiento de no reflow es razonable; de hecho, un estudio fase II demostró, mediante RMN, que el uso del abciximab redujo, significativamente, el tamaño del infarto y de la oclusión microvascular, confirmando así el rol de la trombosis microvascular con agregados de leucocitos-plaquetas en la patogénesis del no reflow (18, 55). Adicionalmente, estudios han demostrado que la administración de antagonistas de GP IIb/IIIa intracoronarios más tromboaspiración disminuyen la tasa de no reflow, mortalidad a corto plazo mejoría en el blush miocárdico y disminución del tamaño del infarto (56, 57, 58).

Dada la fisiopatología e importancia de la disfunción del endotelio en la microcirculación durante el no reflow, es razonable hacer uso de fármacos que tengan mecanismos en puntos específicos de la cascada del no reflow, así como también en el daño isquemia-reperfusión y en la cascada inflamatoria que ocurre en los miocardiocitos. Se han realizado estudios con la ciclosporina A, un potente bloqueador del poro de transición de permeabilidad en la mitocondria, reportando efectos positivos en la prevención del no reflow en modelos experimentales, así como en la microcirculación y obstrucción microvascular. En ensayos clínicos, se reportó que su administración (inmediatamente después de la ICP) reduce significativamente el tamaño del infarto, comparado contra placebo. Sin embargo, ensayos clínicos más recientes indican que la ciclosporina no mejora los resultados y no previene el remodelado ventricular adverso a un año (59). Por otro lado, se ha demostrado con otros fármacos, como el nicorandil (agonista de los canales de K sensibles a ATP) y el liraglutide (GLP-1), una menor prevalencia e incidencia de no reflow (14).

Levosimendán en el no reflow.

El levosimendán es un fármaco inotrópico aprobado en pacientes con falla cardíaca aguda descompensada y/o shock cardiogénico en dosis de 0.05 hasta 0.02mcg/kg/minuto; y se ha indagado en los posibles efectos hemodinámicos en la circulación coronaria (60). El levosimendán tiene una vida media de eliminación de una hora. Sin embargo, la vida media de sus metabolitos es de 70 a 80 horas; estos últimos alcanzan una concentración sérica máxima 48 horas después de la infusión del fármaco durante 24 horas. Adicionalmente, los efectos hemodinámicos de su metabolito OR-1896 persisten de 7 a 10 días posterior a la infusión (61). La acción inotrópica de este medicamento deriva de su unión selectiva a la troponina C, lo que favorece un aumento en la sensibilidad de la TnC por el calcio intracelular en los

miocardiocitos, incrementando la fuerza de contracción (así como el gasto cardíaco) sin un mayor requerimiento/demanda de oxígeno miocárdico (bajo coste energético), ni sobrecarga de calcio intracelular (disminuyendo así substratos arritmogénicos y mejorando la fase diastólica de relajación) a diferencia de fármacos beta 2-agonistas. Adicionalmente, el levosimendán es considerado un fármaco inodilatador, en virtud de la estimulación y apertura de los canales de potasio dependientes de ATP en las células de músculo liso vascular, disminuyendo así la pre carga, pos carga y la presión capilar pulmonar; e incrementando el flujo sanguíneo coronario. Sus efectos no sólo se limitan a la estimulación de la apertura de canales de K dependientes de ATP en el músculo liso vascular, sino también en la membrana interna mitocondrial de miocardiocitos, ejerciendo cardioprotección mediante la inhibición de vías apoptóticas mitocondriales; esto favorece pre y pos acondicionamiento al insulto isquemia/reperfusión, así como efectos anti remodelamiento. Se han reportado otras acciones farmacológicas adicionales del levosimendán, por ejemplo, la estimulación de la sintetasa óxido nítrico, inhibición del estrés oxidativo, modulación de la apoptosis y autofagia, y la regulación de la respuesta inflamatoria en pacientes con insuficiencia cardíaca (61, 62). De hecho, un estudio in vitro mostró que el levosimendán regula a la baja la expresión de las biomoléculas pro trombóticas y anti fibrinolíticas: factor tisular (FT) e inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) dependientes de IL-1 beta (63). Se ha reportado, también, que la administración de levosimendán intracoronario en modelos de isquemia-reperfusión en perros disminuye el aturdimiento miocárdico (64). Dichos hallazgos han sido demostrados en ensayos clínicos aleatorizados, en donde se evidenció mejoría de la función sistólica en pacientes sometidos a ICP (65) y en quienes se administró infusión de levosimendán intravenoso por 10 minutos en dosis de 24mcg/kg. Por otro lado, un modelo de isquemia reperfusión en cerdos mostró que la administración intracoronaria de levosimendán disminuye la muerte celular mediante la activación de señales de supervivencia activadas por la apertura de canales de K dependientes de ATP e inducción de NO (66).

La administración de levosimendán intravenoso tiene efectos vasodilatadores directos en las arterias coronarias, observando un incremento en el flujo sanguíneo coronario, así como una disminución en la resistencia. Estudios demuestran un incremento en el flujo sanguíneo miocárdico tras la administración de levosimendán (en dosis de 12mcg/kg en bolo de diez minutos, seguido de 0.1 mcg/kg/min por 24 hrs), así como una mejoría en los parámetros hemodinámicos y la reserva de flujo coronario en pacientes sometidos a ICP (67).

La función vasodilatadora coronaria del levosimendán ha sido comparada contra la adenosina en nuestro laboratorio de cateterismo, esto en la evaluación de la severidad de lesiones coronarias intermedias mediante la fracción de flujo de reserva (FFR), y en donde se concluyó que existe semejanza en la inducción de hiperemia (vasodilatación) coronaria tras la administración intracoronaria de 50mcg de levosimendán, representando una alternativa favorable para la toma de decisiones en este contexto; destaca la ausencia de complicaciones o efectos adversos asociados al fármaco (68).

Las propiedades antes descritas proponen al levosimendán como un fármaco eficaz y seguro en la prevención del no reflow; de hecho, en nuestro laboratorio de cateterismo se realiza la administración de levosimendán intracoronario previo a la intervención coronaria percutánea en pacientes con IAMCEST, sin embargo, no existe un estudio, hasta la fecha, en el que se haya evaluado su asociación a una menor incidencia de no reflow y otros beneficios clínicos a corto ni largo plazo.

Hipótesis.

El levosimendán intracoronario, previo a la intervención coronaria percutánea, está asociado a una menor frecuencia de no reflow en pacientes con IAMCEST.

Objetivo general:

Determinar la asociación entre el uso de levosimendán intracoronario pre ICP y la presencia de no reflow posterior a intervención coronaria percutánea en expedientes de pacientes con IAMCEST.

Objetivos específicos:

Determinar la frecuencia de expedientes con diagnóstico de fenómeno de no reflow, en quienes fue administrado levosimendán intra coronario pre ICP.

Determinar el tiempo de isquemia en expedientes con diagnóstico de IAMCEST sometidos a ICP.

Determinar la terapia de reperfusión empleada en expedientes de pacientes con diagnóstico de IAMCEST sometidos a ICP (ICP primaria vs trombólisis).

Determinar los tiempos puerta-balón, puerta aguja y tiempo de isquemia en expedientes de pacientes con IAMCEST.

Determinar la frecuencia de localización del infarto mediante elevación del segmento ST y arteria responsable del infarto durante angiografía coronaria.

Determinar la frecuencia de lesión, según la clasificación SCAI, presente durante la angiografía diagnóstica.

Determinar la frecuencia de flujo TIMI presente durante la angiografía diagnóstica.

Determinar el promedio de GRACE score y TIMI score de la población de estudio.

Describir los principales factores de riesgo cardiovascular: dislipidemia, tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, arritmia, y enfermedad renal crónica en esta población.

Describir las variables sociodemográficas de la población de estudio: edad, sexo.

Materiales y métodos.

Diseño y tipo de estudio:

Se realizó un estudio de tipo transversal, observacional y analítico, así como un estudio de regresión logística binaria para la determinación del coeficiente de asociación con la finalidad de evaluar la ocurrencia de la variable dependiente (no reflow) en función de la presencia de la variable independiente (aplicación de levosimendán intracoronario pre intervención), y en el que la unidad de estudio fue el expediente clínico.

Población de estudio:

Expedientes clínicos de pacientes derechohabientes del ISSSTE, con IAMCEST sometidos a ICP en el servicio de Hemodinamia del Hospital Regional 1º de octubre del ISSSTE.

Universo de trabajo:

Expedientes con IAMCEST que hayan sido sometidos a ICP y en quienes se haya realizado la administración de levosimendán intracoronario pre procedimiento, o no; mayores de 18 años, durante el periodo de enero de 2018 a marzo del 2023 en el servicio de Hemodinamia del Hospital Regional 1º de octubre del ISSSTE.

Criterios de inclusión:

Expedientes clínicos de pacientes con el diagnóstico de IAMCEST que hayan sido tratados mediante ICP primaria o trombólisis + ICP con las siguientes características:

Expedientes en donde se documente, o no, fenómeno de no reflow.

Expedientes en donde se demuestre administración de levosimendán intracoronario pre ICP.

Expedientes en donde se demuestre que NO se haya administrado levosimendán intracoronario pre ICP.

Expedientes con edades mayores de 18 años.

Expedientes con ambos géneros.

Criterios de exclusión:

Ausencia de datos demográficos en la población elegible.

Angiografías coronarias diagnósticas.

Tratamiento, en segundo tiempo, de lesiones pendientes.

Tratamiento de lesiones coronarias crónicas.

ICP en infartos no reperfundidos (tiempo de evolución mayor a 24 horas).

Criterios de eliminación:

Incapacidad para obtener información del expediente clínico.

Pérdida de información.

Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.

Se incluyeron los expedientes de pacientes atendidos en el periodo de enero 2018 a marzo de 2023, en el servicio de Hemodinamia, con diagnóstico de IAMCEST sometidos a ICP. Se obtuvo una muestra a conveniencia con un total de 107 expedientes.

Procesamiento y análisis estadístico.

Se localizaron y revisaron los expedientes clínicos (en el área de archivo clínico del hospital) de pacientes con el diagnóstico de IAMCEST y que hayan cumplido con los criterios de inclusión para el estudio. Posteriormente, se elaboró una hoja de recolección de datos para reunir la información de cada variable requerida y se creó una base de datos en el programa Excel, en donde se elaboraron columnas con los datos de cada variable. Dichas variables se trasladaron, y categorizaron, en el programa IBM® SPSS Statistics. Finalmente, se realizaron análisis estadísticos descriptivos y analíticos.

Las variables de este estudio fueron de tipo cuantitativas: edad (años), tiempo de isquemia (horas), TIMI y GRACE scores (puntajes); así como cualitativas: género, antecedentes de hipertensión arterial sistémica, fibrilación atrial, tabaquismo, diabetes tipo 2, dislipidemia, trombólisis, flujo angiográfico TIMI, grado de trombo, localización del infarto y arteria responsable.

Las variables cuantitativas se presentaron como media \pm desviación estándar (DE), las variables cualitativas (categóricas) como frecuencias y porcentajes. Se realizó un estudio de regresión logística binaria con la finalidad de evaluar la ocurrencia de la variable dependiente (no-reflow) en función de la presencia de la variable independiente (administración de levosimendán intracoronario pre intervención coronaria percutánea). Los resultados se informaron como odds ratio (OR) para comparar la influencia de las variables explicativas (o independientes) sobre la variable dependiente; éstos últimos se expresaron en bruto con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

Este estudio fue aprobado por los comités de investigación y ética en investigación.

Resultados.

Tabla 1. Datos epidemiológicos variables cualitativas.

Características	Todos los pacientes n=107 (%)
Hombres	76 (71%)
Mujeres	31 (29%)
Diabetes tipo 2	55 (51.4%)
Hipertensión arterial sistémica	65 (60.7%)
Enfermedad renal crónica	5 (4.7%)
Dislipidemia	35 (32.7%)
Tabaquismo	85 (79.4%)
Fibrilación auricular	3 (2.8%)
Trombolisis	71 (66.4%)
Flujo TIMI	
TIMI 0	36 (33.6%)
TIMI 1	17 (15.9%)
TIMI 2	39 (36.4%)
TIMI 3	15 (14%)
Localización del infarto	
Anterior extenso	25 (23.4%)
Inferior	56 (52.3%)
Lateral	2 (1.9%)
Anteroseptal	24 (22.4%)
Arteria culpable	
Descendente anterior	47 (43.9%)
Circunfleja	12 (11.2%)
Coronaria derecha	48 (44.9%)
Levosimendán pre intervención	64 (59.8%)
Riesgo alto GRACE	46 (43%)
Fenómeno de no reflow	41 (38.3%)

Se analizó un total de 107 expedientes clínicos de pacientes con el diagnóstico de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) en quienes se haya empleado, o no, levosimendán intracoronario pre intervención coronaria percutánea. El 29% de la población de estudio estuvo conformado por mujeres y las principales comorbilidades, descritas en las variables, se distribuyeron de la siguiente forma: el 60% de la población contaba con el antecedente de hipertensión arterial sistémica; dislipidemia en un 32.7%; tabaquismo en un 79.4%; Diabetes tipo II en 51.4% y fibrilación auricular en un 2.8%.

De acuerdo con lo observado, el fenómeno de no reflow ocurrió en un 38.3% de la población, mientras que el levosimendán pre intervención coronaria percutánea se administró en el 59.8% de los casos. En cuanto a la localización del infarto, la cara más frecuentemente afectada fue la inferior, con un total de 56 casos, correspondiente al 52.3% del total de las caras afectadas; adicionalmente, la arteria responsable

más frecuente fue la coronaria derecha en un 44.9%. Por otro lado, el flujo TIMI más frecuentemente hallado al momento de la angiografía coronaria fue TIMI 2, en un 36.4%.

Tabla 2. Datos epidemiológicos variables cuantitativas.

Descriptivos		Estadístico	
AÑOS	Media	67.19	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	65.08
		Límite superior	69.30
	Mediana	67.00	
	Desv. estándar	11.001	
	Mínimo	32	
	Máximo	90	
	Rango	58	
	Rango intercuartil	14	
ISQUEMIA HORAS	Media	14.550	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	10.666
		Límite superior	18.434
	Mediana	5.000	
	Desv. estándar	20.2630	
	Mínimo	1.0	
	Máximo	96.0	
	Rango	95.0	
	Rango intercuartil	14.5	
TIMI SCORE	Media	5.36	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	4.93
		Límite superior	5.80
	Mediana	5.00	
	Desv. estándar	2.259	
	Mínimo	1	
	Máximo	10	
	Rango	9	
	Rango intercuartil	4	

La media de edad de la población fue de 67 años, con un rango de 32 hasta 90 años. Se observó una media de 14.5 horas de isquemia, desde el ACME de la clínica hasta el inicio de tratamiento (farmacológico y/o intervencionista), con un tiempo mínimo y máximo de una y 96 horas, respectivamente. En esta población, se realizó trombólisis farmacológica en un 66.4% del total de los pacientes.

Tabla 3. Estudio de regresión logística binaria multivariado.

Regresión logística binaria								
	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
GÉNERO	1.012	0.944	1.149	1	0.284	2.751	0.432	17.514
DIABETES TIPO 2	0.408	0.726	0.315	1	0.574	1.503	0.362	6.242
HIPERTENSION	3.293	1.190	7.652	1	0.006	26.919	2.611	277.536
RENAL	-0.565	1.820	0.097	1	0.756	0.568	0.016	20.114
DISLIPIDEMIA	-1.178	1.005	1.374	1	0.241	0.308	0.043	2.208
TABAQUISMO	-0.032	1.200	0.001	1	0.979	0.968	0.092	10.181
FIBRILACION	4.031	2.234	3.258	1	0.071	56.336	0.707	4487.421
TROMBOLISIS	1.319	0.940	1.969	1	0.161	3.741	0.593	23.626
ALTO RIESGO GRACE	1.235	0.856	2.082	1	0.149	3.439	0.642	18.405
LEVOSIMENDAN PRE	-5.746	1.189	23.371	1	0.000	0.003	0.000	0.033
ANTERIOR EXTENSO	-0.349	1.238	0.079	1	0.778	0.706	0.062	7.990
INFERIOR	0.213	2.120	0.010	1	0.920	1.237	0.019	78.856
LATERAL	-5.777	3.379	2.923	1	0.087	0.003	0.000	2.329
ARI=DA	-0.655	2.123	0.095	1	0.758	0.519	0.008	33.291
ARI=CX	-0.319	1.446	0.049	1	0.825	0.727	0.043	12.380

a. Variables especificadas en el paso 1: GÉNERO, DIABETES TIPO 2, HIPERTENSION, RENAL, DISLIPIDEMIA, TABAQUISMO, FIBRILACION, TROMBOLISIS, ALTO RIESGO TIMI, LEVOSIMENDAN PRE, ANTERIOR EXTENSO, INFERIOR, LATERAL, ARI=DA, ARI=CX.

Se realizó un estudio de regresión logística binaria con la finalidad de evaluar la ocurrencia de la variable dependiente (no-reflow) en función de la presencia de la variable independiente (administración de levosimendán intracoronario pre intervención coronaria percutánea), así como del resto de las variables independientes.

Se demostró asociación significativamente estadística entre el uso de levosimendán pre intervención y la ocurrencia de no reflow, obteniendo un coeficiente de regresión logística binaria de -5.74 ($p = <0.001$), interpretando que la ausencia de no reflow se encuentra asociada con el uso de levosimendán pre intervención coronaria percutánea con una fuerza de asociación (determinada por el OR calculado a IC 95) de 0.033. Es decir, este estudio demuestra que el uso de levosimendán pre intervención coronaria percutánea disminuye la ocurrencia de no reflow. Destaca, además, que la presencia de flujo TIMI 1 durante la coronariografía diagnóstica (flujo sin opacificación más allá del sitio de obstrucción) se asoció significativamente con la ocurrencia de no reflow, obteniendo un coeficiente de correlación de 4.38 ($p = <0.001$), correspondiente con una fuerza de asociación OR de 80 (IC 95%).

Adicionalmente, se realizó un análisis de regresión logística multivariada en el que se demostró asociación entre la presencia de hipertensión arterial sistémica con la ocurrencia de no reflow, con un coeficiente de correlación de 3.29 ($p = <0.05$) y una fuerza de asociación de OR 26.91 (IC 95%). El resto de las covariables (comorbilidades) no demostraron significancia estadística en este modelo.

Tabla 4. Regresión logística binaria tiempos meta.

VARIABLES EN LA ECUACIÓN

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 ^a TIEMPO META	-1.302	.485	7.210	1	.007	.272	.105	.704
Constante	-.085	.238	.127	1	.722	.919		

a. Variables especificadas en el paso 1: TIEMPO META.

Por otro lado, de acuerdo con los tiempos puerta-balón y puerta-aguja, se buscó determinar la posible asociación existente entre la terapia en tiempos meta (inicio de terapia de reperfusión menor a 120 minutos) y la ocurrencia de no reflow. Este estudio demostró que existe asociación entre aquellos pacientes que acudieron con tiempos meta desde el primer contacto médico hasta la terapia de reperfusión con la ausencia de no reflow, obteniendo un coeficiente de asociación de -1.30 ($p = 0.007$) y una fuerza de asociación de OR de 0.272 (IC 95%).

Discusión.

La cardiopatía isquémica lidera la principal causa de muerte en todo el mundo y se estima que para el 2030 la cifra se encontrará en aumento, provocando gastos por atención derivada de hasta \$1,044 billones de dólares. A pesar de la reducción de la mortalidad por IAMCEST, en relación con la era de la terapia de reperfusión, así como el incremento del uso de la angioplastia primaria, las complicaciones derivadas del evento son responsables de hasta el 4-12% de muertes intrahospitalarias, así como de una mortalidad del 10% en el primer año posterior al evento. Existen múltiples factores de riesgo de mortalidad asociados al IAMCEST, dentro de los que destaca la ocurrencia del fenómeno de “no reflow” y el cual no es infrecuente. Se reporta una incidencia de no reflow, durante intervenciones coronarias, del 30 a 50% en estudios contemporáneos, mientras que otros estudios reportan frecuencias desde 5% hasta 60%. Los pacientes que presentan no reflow después de ICP, tienen un mayor riesgo de complicaciones tempranas posterior al infarto y mayores tasas de mortalidad, esto en relación con la fisiopatología derivada de este fenómeno.

El tratamiento de dicho evento se basa en la aplicación intracoronaria (o en infusión) de fármacos vasodilatadores y antitrombóticos intracoronarios aprobados, de los que destacan: verapamilo, diltiazem, nicardipino, adenosina, nitroprusiato de sodio; y tirofibán y abciximab, respectivamente. Sin embargo, los resultados de metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados encaminados en demostrar la utilidad de estos

en la reducción de mortalidad no son concluyentes e, incluso, el desarrollo de complicaciones secundarias derivadas de dichos fármacos no es infrecuente. Aún más, la ocurrencia de no reflow, a pesar de la resolución posterior al tratamiento, expone al paciente al desarrollo de complicaciones comentadas anteriormente, por lo que es importante la prevención del evento.

Poco es conocido sobre las medidas preventivas del no reflow y se limitan a contener los factores de riesgo modificables, por ejemplo: revascularización retrasada (más de seis horas) e insuflación del balón a presiones altas y no se ha demostrado (al momento) ninguna medida farmacológica eficaz en la prevención del no reflow.

El levosimendán es un fármaco inotrópico y vasodilatador aprobado en pacientes con falla cardíaca y al cual se le ha atribuido efectos hemodinámicos benéficos a través del mecanismo de acción asociado. El levosimendán tiene un efecto inotrópico positivo sin incrementar el consumo miocárdico de oxígeno, adicionalmente, a diferencia de los beta-agonistas, evita la sobrecarga diastólica de calcio en el miocardiocito. Por otro lado, es considerado un fármaco inodilatador, en virtud de la estimulación y apertura de los canales de potasio dependientes de ATP en las células de músculo liso vascular, disminuyendo así la pre carga, pos carga y la presión capilar pulmonar, e incrementando el flujo sanguíneo coronario. Es también un modulador de la membrana interna mitocondrial de miocardiocitos, ejerciendo cardioprotección mediante la inhibición de vías apoptóticas mitocondriales; esto favorece pre y pos acondicionamiento al insulto isquemia/reperfusión, así como efectos anti remodelamiento. Estudios han demostrado beneficios tras la administración de levosimendán intravenoso: mejoría de la función sistólica en pacientes sometidos a ICP, incremento en el flujo sanguíneo miocárdico, mejoría en los parámetros hemodinámicos y de la reserva de flujo coronario en pacientes sometidos a ICP.

La función vasodilatadora coronaria del levosimendán ha sido comparada contra la adenosina en nuestro laboratorio de cateterismo, en la evaluación de la severidad de lesiones coronarias intermedias mediante la fracción de flujo de reserva (FFR), demostrando semejanza en la inducción de vasodilatación coronaria (en comparación con adenosina), representando una alternativa favorable para la toma de decisiones en este contexto; destaca la ausencia de complicaciones o efectos adversos asociados al fármaco. Por lo anterior, además de la ausencia de otros fármacos vasodilatadores coronarios en nuestro cuadro básico, se decidió buscar la posible asociación entre el uso de levosimendán previo a ICP y la ocurrencia de no reflow.

Este protocolo consistió en el desarrollo de un modelo de regresión logística binaria y en el cual se dicotomizó a la variable dependiente “no reflow”, con la finalidad de obtener un coeficiente de asociación significativo en función de la variable independiente dicotomizada: “uso de levosimendán pre ICP”. Este estudio demuestra una asociación significativa entre el uso de levosimendán pre ICP con la NO ocurrencia (ausencia) de no reflow, interpretando así, que el uso del fármaco es capaz de prevenir el fenómeno de no reflow en esta población de estudio, por lo que, hasta la fecha, este protocolo de estudio es el primero en demostrar la posible utilidad del levosimendán en la prevención de esta patología. Destaca la ausencia

de eventos adversos asociados al uso intracoronario de levosimendán, cuya dosis (de acuerdo con los registros en el expediente clínico) fue de 200mcg intracoronarios.

Por otro lado, se incluyeron en las covariables a las comorbilidades descritas en la bibliografía como factores de riesgo para el desarrollo de no reflow, sin embargo, la hipertensión arterial sistémica y el tiempo de reperfusión fuera de metas fueron las únicas en demostrar asociación significativamente estadística, en coincidencia con la evidencia previamente demostrada. No existió asociación entre la localización, ni la arteria responsable del infarto, con la ocurrencia de no reflow. Lo anterior es probable asociación con el tamaño de la muestra.

En relación con el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la terapia de reperfusión, destaca que el 66.4% (n=71) de la población estudiada se encontró con retraso (tiempo de tratamiento fuera de meta) al momento del tratamiento, lo cual implica la necesidad de investigar las posibles causas que expliquen dicho fenómeno: identificación incorrecta de síntomas, zonificación incorrecta, retraso en la atención dependiente de sistemas de emergencia y traslados, estratificación del sistema triage en nuestra unidad hospitalaria y tiempo de notificación de arribo del paciente, por el servicio de urgencias, a nuestro servicio. Esto permitiría el desarrollo de protocolos más efectivos encaminados en la pronta atención de pacientes con el diagnóstico de IAMCEST, claramente traducido en menores complicaciones adversas asociadas.

Conclusiones.

Nuestro laboratorio de cateterismo es pionero en la administración de levosimendán intracoronario previo a la intervención coronaria percutánea en pacientes con IAMCEST y este estudio es el primero en demostrar (hasta la fecha) que el uso preventivo de levosimendán disminuye la ocurrencia de no reflow en esta población. Lo anterior puede favorecer la creación de lineamientos que establezcan guías de tratamiento y recomendaciones para el uso de levosimendán intra coronario pre ICP, lo cual podría beneficiar a la población en la disminución de la mortalidad e incapacidad relacionada con comorbilidades; así como a la institución, al lograr la disminución de costos relacionados con atención de complicaciones, días de estancia intrahospitalaria, invalidez relacionada, terapia farmacológica, etc.

A pesar de que este modelo de estudio no está diseñado para demostrar causalidad, los resultados de este protocolo de estudio brindan sustento estadístico para replantear medidas farmacológicas de prevención en los derechohabientes que cursen con el diagnóstico de IAMCEST. Por otro lado, esto permite abrir un campo de investigación dentro de los procesos moleculares involucrados en el mecanismo de acción del fármaco, adicionalmente.

Por otro lado, estos resultados dan pie al requerimiento de estudios prospectivos y en los que pueda establecerse una clara asociación causal del uso del fármaco con la ausencia y/o disminución del no reflow. Es necesario, además, dar seguimiento a esta población de estudio para valorar la presencia o ausencia de complicaciones tardías, así como mortalidad; dichas variables no fueron objeto de estudio en este protocolo.

Bibliografia.

1. Hausenloy, D. J. & Yellon, D. M. Myocardial ischemia-reperfusion injury : a neglected therapeutic target. *J Clin Invest.* 2013 Jan; 123(1):92-100.
2. Borja, I., Stefan, J., Stefan, A. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 2, 07 January 2018, Pages 119–177.
3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015 Jan 27;131(4):e29-322.
4. Pedersen F, Butrymovich V, Kelbaek H, et al. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(20):2101–2108.
5. Fokkema ML, James SK, Albertsson P, et al. Population trends in percutaneous coronary intervention: 20-year results from the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). *J Am Coll Cardiol* 2013;61(12):1222–1230.
6. Gregg W. Stone, Harry P. Selker, Holger Thiele, et al. Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials, *Journal of the American College of Cardiology*, 2016, Volume 67, Issue 14, Pages 1674-1683.
7. Allencherril J, Jneid H, Atar D, et al. Pathophysiology, Diagnosis, and Management of the No-Reflow Phenomenon. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2019 Oct;33(5):589-597.
8. Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. *Circulation.* 2002 Feb 5;105(5):656-62.
9. Schwartz BG, Kloner RA. Coronary no reflow. *J Mol Cell Cardiol* 2012;52(04):873–882.
10. Morishima I, Sone T, Mokuno S, et al. Clinical significance of no-reflow phenomenon observed on angiography after successful treatment of acute myocardial infarction with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1995;130:239—43.
11. Kaur G, Baghdasaryan P, Natarajan B, et al. Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Coronary No-Reflow Phenomenon. *Int J Angiol.* 2021 Mar;30(1):15-21.
12. Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M, et al. 5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2010 May 25;55(21):2383–9
13. Morishima I, Sone T, Okumura K, 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 Oct;36(4):1202–9.
14. Caiazzo G, Musci RL, Frediani L, et al. State of the Art: No-Reflow Phenomenon. *Cardiol Clin.* 2020 Nov;38(4):563-573
15. Huang X, Zheng W, Zhao XD, et al. CHA2DS2-VASc score predicts the slow flow/no-reflow phenomenon in ST-segment elevation myocardial infarction patients with multivessel disease

- undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Medicine (Baltimore)*. 2021 May 28;100(21):e26162.
16. Tanaka A, Kawarabayashi T, Nishibori Y, et al. No-reflow phenomenon and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. 2002 May 7;105(18):2148–52.
 17. Rezkalla SH, Stankowski RV, Hanna J, Kloner RA. Management of No-Reflow Phenomenon in the Catheterization Laboratory. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017 Feb 13;10(3):215-223.
 18. Bouleti C, Mewton N, Germain S. The no-reflow phenomenon: State of the art. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015 Dec;108(12):661-74
 19. Livia C. Hool. Reactive oxygen species in cardiac signalling – from mitochondria to plasma membrane ion channels. *Proceedings of the Australian Physiological Society (2005)* 36: 55-61
 20. Lance B. Becker. New concepts in reactive oxygen species and cardiovascular reperfusion physiology. *Cardiovascular Research* 61 (2004) 461-470
 21. Julio F. Turrens. Mitochondrial formation of reactive oxygen species . *J Physiol*(2003), 552.2, pp.335–344
 22. Leo Timmers et. al. The innate immune response in reperfused myocardium. *Cardiovascular Research* doi:10.1093/cvr/cvs018
 23. Nikolaos G. et al. Entman The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovascular Research* 53 (2002) 31–47
 - 24.24. Holger K Eltzschig & Tobias Eckle. Ischemia and reperfusion—from mechanism to translation. *Nature Medicine* volume 17 | number 11 | november 2011
 25. Song W, Lu X, Feng Q (2000) Tumor necrosis factor-alpha induces apoptosis via inducible nitric oxide synthase in neonatal mouse cardiomyocytes. *Cardiovasc Res* 45: 595-602.
 26. Brune B, von Knethen A, Sandau KB (1999) Nitric oxide (NO): an effector of apoptosis. *Cell Death Differ* 6: 969-975.
 27. Belán Beltrán et al. Inhibition of mitochondrial respiration by endogenous nitric oxide: A critical step in Fas signaling. 8892–8897 *PNAS* June 25, 2002 vol. 99 no. 1
 28. Martin Ott et al. Mitochondria, oxidative stress and cell death. *Apoptosis* (2007) 12:913–922
 29. O’Neal et al. Cellular Pathways of Death and Survival in Acute Myocardial Infarction. *J Clin Exp Cardiol* 2012, S:6
 30. Michael J Morgan, Zheng-gang Liu. Crosstalk of reactive oxygen species and NF-κB signaling. *Cell Research* (2011) 21:103-115.
 31. Ischemia-Reperfusion of Rat Myocardium Activates Nuclear Factor-κB and Induces Neutrophil Infiltration Via Lipopolysaccharide-Induced CXC Chemokine Circulation. 2001;103:2296-2302
 32. L. D. TAPP et. al. The CD14++CD16+ monocyte subset and monocyte-platelet interactions in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 10: 1231–1241
 33. Wendy L. Thompson and Linda J. Van Eldik. Inflammatory cytokines stimulate the chemokines CCL2/MCP-1 and CCL7/MCP-7 through NFκB and MAPK dependent pathways in rat astrocytes. *Brain Res*. 2009 September 1; 1287: 47–57.

34. TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med.* 1985 Apr 4;312(14):932-6.
35. Gibson CM, Murphy SA, Rizzo MJ, et al., Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Study Group. Relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration. *Circulation* 1999;99:1945–50.
36. van't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, et al. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Circulation* 1998;97:2302—6.
37. Henriques JP, Zijlstra F, van't Hof AW, et al. Angiographic assessment of reperfusion in acute myocardial infarction by myocardial blush grade. *Circulation* 2003;107:2115—9.
38. Iliceto S, Marangelli V, Marchese A, et al. Myocardial contrast echocardiography in acute myocardial infarction. Pathophysiological background and clinical applications. *Eur Heart J* 1996;17:344–53. 31.
39. Albert TS, Kim RJ, Judd RM. Assessment of no-reflow regions using cardiac MRI. *Basic Res Cardiol* 2006;101:383–90.
40. Galiuto L, Lombardo A, Maseri A, et al. Temporal evolution and functional outcome of no reflow: sustained and spontaneously reversible patterns following successful coronary recanalisation. *Heart* 2003;89(07):731–737.
41. Mazen K, Tamara A, Faisal L. How to Prevent and Treat No Reflow Using Evidence-Based Measures. NOV 22ND 2021. <https://scai.org/how-prevent-and-treat-no-reflow-using-evidence-based-measures>.
42. Johnson-Cox HA, Yang D, Ravid K. Physiological implications of adenosine receptor-mediated platelet aggregation. *J Cell Physiol* 2011;226:46–51. 57.
43. Andrew P. Halestrap. Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion- a target for cardioprotection. *Cardiovascular Research* 61 (2004) 372–385.
44. Garlid KD, Paucek P, Yarov-Yarovoy V, et al. Grover GJ. Cardioprotective effect of diazoxide and its interaction with mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels. Possible mechanism of cardioprotection. *Circ Res.* 1997 Dec;81(6):1072-82.
45. Polimeni A, De Rosa S, Sabatino J, et al. Impact of intracoronary adenosine administration during primary PCI: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016;203: 1032–41.
46. Mahaffey KW, Puma JA, Barbagelata NA, et al. Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial: the Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine (AMISTAD) trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1711–20.
47. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, et al. AMISTAD-II Investigators. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1775–80.
48. Nazir SA, Khan JN, Mahmoud IZ, et al. The REFLOSTEMI (REperfusion Facilitated by LOcal adjunctive therapy in ST-Elevation Myocardial Infarction) trial: a randomised controlled trial comparing intracoronary administration of adenosine or sodium nitroprusside with control for

- attenuation of microvascular obstruction during primary percutaneous coronary intervention. Southampton (United Kingdom): NIHR Journals. Library; 2016.
49. Grygier M, Araszkiwicz A, Lesiak M, Grajek S. Role of adenosine as an adjunct therapy in the prevention and treatment of no-reflow phenomenon in acute myocardial infarction with ST segment elevation: review of the current data. *Kardiol Pol.* 2013;71(2):115-20.
 50. Su Q, Li L, Liu Y. Short-term effect of verapamil on coronary no-reflow associated with percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Cardiol* 2013;36:E11—6.
 51. Wang L, Cheng Z, Gu Y, Peng D. Short-term effects of verapamil and diltiazem in the treatment of no reflow phenomenon: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int.* 2015;2015:1–7.
 52. Zhao Y-J, Fu X-H, Ma X-X, et al. Intracoronary fixed dose of nitroprusside via thrombus aspiration catheter for the prevention of the no-reflow phenomenon following primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Exp Ther Med.* 2013;6(2):479–84.
 53. Su Q, Li L, Naing KA, Sun Y. Safety and effectiveness of nitroprusside in preventing no-reflow during percutaneous coronary intervention: a systematic review. *Cell Biochem Biophys.* 2014;68(1):201–6.
 54. Zhao S, Qi G, Tian W, Chen L, Sun Y. Effect of intracoronary nitroprusside in preventing no reflow phenomenon during primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Interv Cardiol.* 2014;27(4):356–64.
 55. Zoni A, Knoll P, Gherli T. Microvascular obstruction after successful fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. Comparison of reteplase vs reteplase+abciximab: A cardiovascular magnetic resonance study. *Heart Int.* 2006;2(1):54.
 56. Potdar A, Sharma S. The 'MAP strategy' (Maximum aspiration of atherothrombus and adjunctive glycoprotein IIb/IIIa inhibitor utilization combined with prolonged inflation of balloon/stent) for preventing no-reflow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: a retrospective analysis of seventy-one cases. *Indian Heart J* 2015;67(Suppl 3):S43–S46.
 57. Navarese EP, Kozinski M, Obonska K, et al. Clinical efficacy and safety of intracoronary vs. intravenous abciximab administration in STEMI patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. *Platelets* 2012;23(4):274–81.
 58. Gu YL, Kampinga MA, Wieringa WG, et al. Intracoronary versus intravenous administration of abciximab in patients with SE-segment elevation myocardial infarction udergoing primary percutaneous coronary intervention with trombus aspiration: the comparison of intracoronary versus intravenous abciximab administration during emergency reperfusion of ST-segment elevation myocardial infarction (CICERO) trial. *Circulation.* 2010;122(25):2709–17.
 59. Cung TT, Morel O, Cayla G, et al. Cyclosporine before PCI in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;373:1021–31.

60. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC scientific document group. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200.
61. Kasikcioglu HA, Cam N. A review of levosimendan in the treatment of heart failure. *Vasc Health Risk Manag*. 2006;2(4):389-400.
62. Heringlake M, Alvarez J, Bettex D, et al. An update on levosimendan in acute cardiac care: applications and recommendations for optimal efficacy and safety. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2021 Apr;19(4):325-335.
63. Krychtiuk KA, Kaun C, Hohensinner PJ, et al. Anti-thrombotic and pro-fibrinolytic effects of levosimendan in human endothelial cells in vitro. *Vascul Pharmacol*. 2017 Mar;90:44-50.
64. Jamali IN, Kersten JR, Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC. Intracoronary levosimendan enhances contractile function of stunned myocardium. *Anesth Analg*. 1997 Jul;85(1):23-9.
65. Sonntag S, Sundberg S, Lehtonen LA, Kleber FX. The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jun 16;43(12):2177-82.
66. Caimmi PP, Molinari C, Uberti F, et al. Intracoronary levosimendan prevents myocardial ischemic damages and activates survival signaling through ATP-sensitive potassium channel and nitric oxide. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Apr;39(4):e59-67.
67. De Luca L, Proietti P, Celotto A, et al. Levosimendan improves hemodynamics and coronary flow reserve after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction. *Am Heart J*. 2005 Sep;150(3):563-8.
68. García-Alcántara J, González-Coronado V, Vela-Huerta A. Aplicación intracoronaria de levosimendán en la prueba de fracción de flujo de reserva coronaria (Simdax). *Rev. Mex. Cardiol* [online]. 2013, vol.24, número 3: 130-137.