

Predictores clínicos de no-reflujo en la angioplastia coronaria por infarto agudo de miocardio

Clinical Predictors of No-Reflow in Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction

JUAN GAGLIARDI^{MTSAC}, JORGE SZARFER^{MTSAC}, CAROLINA TRAVETTO, ALEJANDRO GARCÍA ESCUDERO^{MTSAC}, GERARDO GIGENA[†], ANDREA RODRÍGUEZ, ANALÍA ALONSO, RODRIGO BLANCO[†], FEDERICO BLANCO^{MTSAC}, RICARDO SARMIENTO^{MTSAC}, MIGUEL RICCITELLI^{MTSAC}

Recibido: 26/06/2012
Aceptado: 12/09/2012

Dirección para separatas:

Dr. Juan Gagliardi
Av. Alte. Brown 240 - 2° Piso
(C1155ADP) CABA, Argentina
Tel./Fax: 4121-0873
E-mail: jgagliardi@fibertel.com.ar

RESUMEN

Introducción

El fenómeno de no-reflujo en el contexto de la angioplastia por infarto agudo de miocardio (IAM) es un hecho relativamente frecuente y asociado con peor pronóstico. La detección de variables clínicas vinculadas a este fenómeno antes del inicio del procedimiento podría ayudar a la adopción de medidas preventivas y por consiguiente a mejorar los resultados.

Objetivo

Determinar predictores clínicos de no-reflujo en el contexto de la angioplastia por IAM con elevación del segmento ST antes del inicio del procedimiento.

Material y métodos

Se analizaron 742 pacientes con IAM de < 12 horas de evolución tratados con angioplastia primaria. Se excluyeron los pacientes con flujo epicárdico TIMI 0 posintervención y se consideró no-reflujo a la presencia de flujo TIMI 1-2 posangioplastia inmediato en ausencia de lesión residual. Se analizaron variables demográficas, factores de riesgo coronario, antecedentes y demora al tratamiento. Se realizó un análisis multivariado por regresión logística múltiple para determinar el valor pronóstico independiente de las variables relacionadas con el no-reflujo.

Resultados

Se incluyeron 675 pacientes. Presentaron fenómeno de no-reflujo 119 pacientes (17,6%). Los pacientes con no-reflujo tenían mayor edad ($60,8 \pm 12$ vs. $57,0 \pm 11$ años; $p = 0,0001$) y menor frecuencia de tabaquismo activo ($58,8\%$ vs. $67,8\%$; $p = 0,03$) y de antecedentes familiares ($22,7\%$ vs. $37,8\%$; $p = 0,0007$), sin diferencias significativas en el resto de los factores de riesgo coronario y antecedentes cardiovasculares. Se observó también con mayor frecuencia localización anterior del IAM ($58,8\%$ vs. $43,7\%$; $p = 0,002$), signos clínicos de insuficiencia cardíaca al ingreso ($17,6\%$ vs. $10,1\%$; $p = 0,01$), así como mayor demora al tratamiento [240 (151-360) vs. 195 (120-302) minutos; $p = 0,02$]. El análisis multivariado determinó que los predictores independientes de no-reflujo fueron: edad > 60 años, localización anterior y demora al tratamiento > 3 horas.

Conclusión

La edad avanzada, la localización anterior y la demora al tratamiento resultaron predictores clínicos independientes de no-reflujo. La confirmación de estos hallazgos en estudios prospectivos permitiría implementar estrategias para prevenir su aparición y, eventualmente, mejorar los resultados clínicos a largo plazo.

REV ARGENT CARDIOL 2013;81:240-245. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v81.i3.1423>

Palabras clave > Infarto del miocardio - No reflujo - Angioplastia coronaria percutánea - Reperusión

Abreviaturas >

IAM	Infarto agudo de miocardio	IVUS	Ultrasonido intravascular
IAMCEST	Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST	BCRI	Bloqueo completo de rama izquierda

INTRODUCCIÓN

Desde su surgimiento en 1978, (1) la angioplastia coronaria percutánea ha ido reemplazando a la terapia fibrinolítica como estrategia inicial de reperfusión en el contexto del infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación del segmento ST (IAMCEST), con el logro de tasas de reperfusión angiográfica a los 90 minutos muy superiores a la reperfusión farmacológica. (2)

Los avances tanto en tecnología médica como en farmacoterapia han mejorado en gran medida los resultados clínicos; sin embargo, un porcentaje significativo de pacientes no consigue una perfusión adecuada a nivel microvascular, a pesar de recuperar el flujo epicárdico en el vaso tratado.

El fenómeno de no-reflujo en el contexto de la angioplastia por IAM consiste en la falta de perfusión miocárdica luego de la recanalización adecuada de la arteria responsable del infarto. (3) Con dependencia de las características de la población estudiada y del método empleado para su diagnóstico, se presenta en el 10% a 54% de las intervenciones y se asocia con un pronóstico clínico adverso, con mayor desarrollo de insuficiencia cardíaca y elevada mortalidad a corto y a largo plazos. (4-8)

Varios autores han establecido una asociación significativa entre este fenómeno y niveles plasmáticos de diversos marcadores (9-15) o con ciertas características de la placa visualizadas mediante utilización de IVUS. (16-18) Sin embargo, la utilidad de estas técnicas diagnósticas es limitada por tratarse de métodos complejos que no siempre se encuentran disponibles en la emergencia del IAM. Otros estudios han mostrado la utilidad de algunas variables clínicas junto con hallazgos del procedimiento que permiten identificar a este grupo de pacientes. (7, 19)

El objetivo de este estudio fue determinar predictores clínicos de no-reflujo en el contexto de la angioplastia por IAMCEST antes del inicio del procedimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron 742 pacientes derivados para angioplastia primaria por IAMCEST de menos de 12 horas de evolución.

Se definió IAMCEST a la presencia de dolor precordial característico prolongado que no cede con la administración de nitritos, asociado con supradesnivel de segmento ST \geq 1 mm en al menos dos derivaciones de los miembros, o \geq 2 mm en dos o más derivaciones precordiales contiguas o BCRI nuevo o presuntamente nuevo.

La angioplastia coronaria se realizó de acuerdo con la práctica habitual. Todos los pacientes fueron tratados con aspirina 200 mg y clopidogrel 300 mg al ingresar a la sala de hemodinamia. Luego de la colocación del introductor, se administró un bolo intraarterial de heparina de 70 a 100 U/kg. No se utilizaron inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa como pretratamiento sistemático.

Se analizaron variables demográficas, factores de riesgo coronario, antecedentes, demora al tratamiento y presencia de signos clínicos de insuficiencia cardíaca al ingreso (Killip y Kimball B, C o D).

Análisis angiográfico y definición de no-reflujo

La evaluación angiográfica del flujo epicárdico se realizó mediante la escala semicuantitativa diseñada por el grupo de estudio TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) (20) y

en forma independiente por dos operadores experimentados; en caso de discrepancia se definió por consenso.

Se excluyeron los pacientes con ausencia de perfusión epicárdica (flujo TIMI 0 posintervención), por lo que finalmente se incluyeron en el análisis 675 pacientes. Se consideró no-reflujo a la presencia de flujo TIMI epicárdico 1-2 posangioplastia inmediata, en ausencia de estenosis residual \geq 30% del diámetro del vaso, disección coronaria, vasoespasmos o trombo visible. (21)

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar o mediana (rango intercuartil) según su distribución, y las variables categóricas como frecuencia y porcentaje. Las variables cualitativas se analizaron con la prueba de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher según correspondiera. Las variables no paramétricas se analizaron con la prueba de Kruskal-Wallis. El análisis de las variables continuas para las comparaciones intragrupos se efectuó con la prueba de la *t* para datos apareados y para las comparaciones intergrupos se realizó con la prueba de la *t*, la de Kruskal-Wallis para datos no apareados o por análisis de la varianza (ANOVA) previa verificación de normalidad en la distribución y homogeneidad de las varianzas (prueba de Bartlett). Las variables clínicas asociadas con el no-reflujo en el análisis univariado con una *p* < 0,10 se incluyeron en un modelo de regresión logística múltiple para determinar su valor pronóstico independiente y se expresan con *odds ratio* (OR) e intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se consideró significativa una *p* < 0,05.

RESULTADOS

Entre octubre de 2001 y mayo de 2011, 742 pacientes fueron tratados con angioplastia primaria por IAMCEST de menos de 12 horas de evolución, de los cuales 67 (9,0%) se excluyeron por presentar flujo TIMI 0 posangioplastia inmediata. De los 675 pacientes analizados, 119 (17,6%) presentaron fenómeno de no-reflujo. El resto de los pacientes presentaron flujo TIMI 3 inmediato posintervención.

La edad media de los pacientes fue de 57,8 \pm 11,5 años y el 83,1% eran de género masculino. Las características basales de ambos grupos se detallan en la Tabla 1. Los pacientes del grupo no-reflujo tenían mayor edad (60,8 \pm 12,6 vs. 57,0 \pm 11,2 años; *p* = 0,0001), con mayor porcentaje de pacientes con edad superior a 60 años (47,1% vs. 33,6%; *p* = 0,005). En el grupo no-reflujo se observó menor proporción de tabaquismo activo (58,8% vs. 67,8%; *p* = 0,03) y de antecedentes heredofamiliares (22,7% vs. 37,8%; *p* = 0,0007), una tendencia a mayor proporción de dislipidemia sin diferencias significativas en la prevalencia de otros factores de riesgo coronario, angina prodrómica o IAM previo. La localización anterior del infarto fue significativamente mayor en los pacientes con no-reflujo (58,8% vs. 43,7%; *p* = 0,002), así como la presencia de signos clínicos de insuficiencia cardíaca al ingreso (17,6% vs. 10,1%; *p* = 0,01).

Las características angiográficas de ambos grupos se detallan en la Tabla 2. El desarrollo del fenómeno de no-reflujo se asoció con la presencia de TIMI 0-1 previo a la angioplastia (95,0% vs. 82,9%; *p* = 0,0001) y con el compromiso de la arteria descendente anterior como respon-

Tabla 1. Características clínicas de la población

	No-reflujo n (%)	Flujo TIMI 3 n (%)	OR (IC 95%) n (%)	p
n	119 (17,6)	556 (82,4)		
Sexo masculino	97 (81,5)	464 (83,5)		0,30
Edad, años	60,8 ± 12,6	57,0 ± 11,2		0,0001
Edad > 60 años	56 (47,1)	187 (33,6)	1,75 (1,17-2,62)	0,005
Hipertensión	62 (52,1)	257 (46,2)		0,12
Diabetes	18 (15,1)	74 (13,3)		0,29
Tabaquismo	70 (58,8)	377 (67,8)	0,68 (0,45-1,00)	0,03
Dislipidemia	60 (50,4)	236 (42,4)	1,38 (0,92-2,05)	0,057
Obesidad	57 (47,9)	219 (39,4)		0,08
Antecedentes heredofamiliares	27 (22,7)	210 (37,8)	0,48 (0,30-0,76)	0,0007
Angina prodrómica	51 (42,9)	247 (44,4)		0,37
IAM previo	23 (19,3)	89 (16,0)		0,19
Localización Anterior	70 (58,8)	243 (43,7)	1,84 (1,23-2,75)	0,002
Insuficiencia cardíaca grave al ingreso	21 (17,6)	56 (10,1)	1,91 (1,11-3,30)	0,01

IAM: Infarto agudo de miocardio.

Tabla 2. Variables angiográficas

	No-reflujo n (%)	Flujo TIMI 3 n (%)	OR (IC 95%)	p
Demora (minutos)	240 (151-360)	195 (120-302)	0,02	
Demora > 180 minutos	69 (57,9)	258 (46,4)	1,59 (1,05-2,43)	0,02
Arteria responsable del infarto				0,0004
Descendente anterior	70 (58,8)	241 (43,3)		
Coronaria derecha	28 (23,5)	238 (42,8)		
Circunfleja	21 (17,6)	75 (13,5)		
Tronco de CI	0	2 (0,4)		
Extensión de la enfermedad coronaria				0,06
1 vaso	50 (42,0)	246 (44,2)		
2 vasos	37 (31,1)	174 (31,3)		
3 vasos	32 (26,9)	136 (24,5)		
Flujo TIMI 0-1 basal	113 (95,0)	461 (82,9)	0,26 (0,11-0,60)	0,0001
Utilización de IIb-IIIa	24 (20,2)	65 (11,7)	1,90 (1,53-3,20)	0,009
Utilización de <i>stent</i>	100 (84,0)	514 (92,4)	0,43 (0,24-0,77)	0,003

CI: Coronaria izquierda.

sable del IAM (58,8% vs. 43,3%; $p = 0,0001$); no se detectó asociación con la extensión de la enfermedad coronaria.

La demora hasta el tratamiento fue significativamente mayor en el grupo con no-reflujo [240 minutos (151-360) vs. 195 minutos (120-302); $p = 0,02$] y el porcentaje de utilización de *stent* resultó menor en el grupo no-reflujo (84,0% vs. 92,4%; $p = 0,003$). La tasa de utilización de inhibidores IIb-IIIa fue baja en ambos grupos pero significativamente mayor en el grupo no-reflujo (20,2% vs. 11,7%; $p = 0,009$), ya que

su indicación fue a criterio del médico tratante durante el procedimiento.

En el análisis multivariado se incluyeron la presencia de insuficiencia cardíaca al ingreso, antecedentes familiares, obesidad, tabaquismo, dislipidemia y solo la edad mayor de 60 años (OR: 1,83; IC 95%: 1,19 a 2,81), la localización anterior del IAM (OR: 1,65; IC 95%: 1,07-2,54) y la demora al tratamiento mayor de 180 minutos (OR: 1,55; IC 95%: 1,01 a 2,42) resultaron ser los únicos predictores clínicos independientes del fenómeno de no-reflujo (Tabla 3).

Tabla 3. Análisis multivariado

	OR (IC 95%)	p
Edad > 60 años	1,83 (1,19-2,81)	0,006
Localización anterior	1,65 (1,07-2,54)	0,02
Demora > 180 minutos	1,55 (1,01-2,42)	0,05

DISCUSIÓN

Desde su descripción inicial en un modelo canino hacia el año 1974, (3) numerosos autores han demostrado asociación significativa entre el fenómeno de no-reflujo y eventos cardiovasculares mayores, con un incremento del riesgo muerte, re-IAM y disfunción ventricular a corto y a largo plazos. (4-8)

Diversas herramientas, como el uso de inhibidores IIb-IIIa, la administración intracoronaria de variados fármacos o métodos mecánicos como la tromboaspiración, se han evaluado en este contexto y han mostrado resultados clínicos variables y no definitivos, a expensas del desarrollo de efectos adversos graves. (22) La utilización apropiada de estas terapias requiere por lo tanto una estratificación de riesgo adecuada para magnificar sus beneficios y evitar complicaciones.

Aunque múltiples pruebas de laboratorio, como la medición de proteína C reactiva, péptido natriurético auricular, tromboxano A2, melatonina intraplaquetaria o glucemia plasmática al ingreso, (9-15) y complejos métodos de imágenes, como el empleo de ultrasonido intracoronario, (16-18, 23-25) han demostrado que predicen este fenómeno en forma exitosa, su elevado costo, la demora en la reperfusión que su utilización conlleva y la escasa disponibilidad de muchos de ellos en la mayoría de los centros dificultan su aplicación masiva.

Por otro lado, la utilidad de variables angiográficas, como la ausencia de flujo inicial o trombosis extensa, es indiscutible. (4, 5) Sin embargo, esta información se obtiene en forma relativamente tardía, lo cual limita la aplicación precoz de terapias destinadas a prevenir este fenómeno.

Por lo tanto, disponer de variables clínicas, sencillas de obtener en la evaluación del paciente antes del inicio de la angioplastia primaria, podría permitir una mejor planificación de este procedimiento con la utilización de estrategias adecuadas para prevenir el fenómeno de no-reflujo.

Nuestros resultados indican que la edad avanzada, la localización anterior del IAM y el retardo en el inicio de la reperfusión son predictores independientes de este fenómeno y que podrían emplearse en la estratificación inicial de riesgo para orientar el uso de terapéuticas dirigidas a prevenirlo.

Iwakura y colaboradores hallaron el fenómeno de no-reflujo en 79 de 199 pacientes (39,6%) utilizando ecocardiografía de contraste 15 minutos después de finalizada la angioplastia. En este estudio fueron predictores independientes la ausencia de angina preinfar-

to, el número de ondas Q en el electrocardiograma, el puntaje de motilidad parietal y el flujo TIMI 0 inicial. En base a estos hallazgos concluyen que el área extensa en riesgo y el mayor daño miocárdico están íntimamente relacionados con el fenómeno de no-reflujo. (7) El mayor tamaño del infarto (localización anterior) también se ha asociado con menor reperfusión tisular. (26)

Más recientemente, en un estudio sobre 382 pacientes consecutivos tratados con angioplastia primaria dentro de las 12 horas del inicio de los síntomas se halló que la edad avanzada (> 60 años) y la demora al tratamiento (\geq 4 horas) resultaron predictores independientes, datos similares a los resultados de nuestro estudio. Hallazgos angiográficos como el flujo TIMI 0 antes de la reperfusión, la longitud de la lesión y la presencia de trombo importante también resultaron predictores independientes en ese estudio. (19)

Otros estudios indican que el antecedente de diabetes y la hipercolesterolemia podrían predisponer al no-reflujo. (27, 28) Sin embargo, si bien en nuestros pacientes con no-reflujo encontramos una tendencia a mayor prevalencia de dislipidemia, esta y la diabetes no resultaron predictores independientes.

Se ha descrito además una asociación significativa entre el fenómeno de no-reflujo y el antecedente de IAM previo o ausencia de angina prodrómica, (4, 7, 9) que no hemos hallado en nuestro análisis; el retraso en el inicio de la reperfusión es un factor común en todos los estudios.

Aunque se han postulado múltiples estrategias para la prevención y el tratamiento de este fenómeno, únicamente la utilización de tromboaspiración manual y de *stent* directo sin insuflación previa de balón han demostrado beneficio clínico neto. (29, 30) En numerosos ensayos clínicos se ha evaluado la utilización de vasodilatadores como la adenosina, el nitroprusiato y el verapamilo y han demostrado mejoría en la perfusión miocárdica y la función ventricular, aunque sin beneficio en los parámetros clínicos evaluados (evolución a insuficiencia cardíaca o muerte) y, en el caso del verapamilo, con un ligero aumento de trastornos de conducción auriculoventricular e hipotensión arterial. (31-33)

Los inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa, si bien presentan un mecanismo fisiopatológico muy atractivo en cuanto a la prevención de microembolización y extensión del trombo, han presentado resultados ambiguos, con dependencia de las características de la población evaluada. (34-37)

Probablemente, una mejor selección de los pacientes antes del inicio del procedimiento y la implementación más precoz de estas estrategias o de otras nuevas prometedoras, como la utilización combinada de tromboaspiración e infusión intracoronaria de IIb-IIIa, (37) puedan representar un mayor beneficio.

Limitaciones

Cabe mencionar que se trata de un estudio retrospectivo y unicéntrico, por lo que podrían existir sesgos que modifiquen los resultados.

El diagnóstico de no-reflujo se realizó teniendo en cuenta únicamente el flujo epicárdico; existen métodos con mayor sensibilidad, como la resolución del ST evaluado a las 3 horas de la reperfusión, (38, 39) la evaluación de la opacificación miocárdica (*myocardial blush grade*) (39-41) o la medición del flujo coronario con ecografía de contraste. (42)

A pesar de todo ello, consideramos que los resultados son contundentes y altamente significativos y que es necesaria su confirmación en estudios prospectivos.

CONCLUSIÓN

La edad avanzada, la localización anterior y la demora hasta el inicio de la reperfusión resultaron predictores independientes de no-reflujo. La confirmación de estos hallazgos en estudios prospectivos permitiría implementar estrategias para prevenir la aparición de este fenómeno y, eventualmente, mejorar los resultados clínicos a largo plazo.

ABSTRACT

Clinical Predictors of No-Reflow in Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction

Introduction

The no-reflow phenomenon in the setting of primary coronary intervention for acute myocardial infarction (AMI) is relatively common and is associated with adverse outcomes. The detection of clinical variables associated with this phenomenon before the procedure might help to adopt preventive measures and thus improve the results.

Objective

The aim of this study was to identify clinical predictors of the no-reflow phenomenon in the setting of percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation acute myocardial infarction, prior to the procedure.

Methods

A total of 742 patients with AMI < 12 hours since onset of symptoms treated with primary percutaneous coronary intervention were analyzed. Patients with epicardial TIMI grade 0 flow after the procedure were excluded. No-reflow was considered as the presence of TIMI grade 1-2 flow immediately after the procedure in the absence of residual stenosis. Demographic variables, coronary risk factors, family history and delay to reperfusion were analyzed. Multivariate logistic regression was used to determine the independent prognostic value of the variables associated with no-reflow.

Results

A total of 675 patients were included. The no-reflow phenomenon was present in 119 patients (17.6%). Patients with no-reflow were older (60.8 ± 12 vs. 57.0 ± 11 years; $p = 0.0001$) and had less prevalence of current smoking (58.8% vs. 67.8%, $p = 0.03$) and of previous history (22.7% vs. 37.8%, $p = 0.0007$), with no significant differences in the rest of coronary risk factors and history of cardiovascular disease. Anterior AMI (58.8% vs. 43.7%, $p = 0.002$), heart failure at admission (17.6% vs. 10.1%, $p = 0.01$) and delay to reper-

fusion (240 [151-360] vs. 195 [120-302] minutes, $p=0.02$) were more frequent in the no-reflow group. Multivariate analysis identified age > 60 years, anterior infarction and delay to reperfusion > 3 hours as independent predictors of no-reflow.

Conclusion

Advanced age, anterior infarction and delay to reperfusion were independent clinical predictors of no-reflow. The confirmation of these findings in prospective studies might allow the implementation of strategies to prevent this phenomenon and eventually improve the long-term clinical outcomes.

Key words > Myocardial Infarction - No-reflow - Percutaneous Coronary Angioplasty - Reperfusion

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978;1:263. <http://doi.org/btn544>
2. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20. <http://doi.org/c7p2r9>
3. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974;54:1496-508. <http://doi.org/bdkzxx>
4. Ndrepepa G, Tiroch K, Keta D, Fusaro M, Seyfarth M, Pache J, et al. Predictive factors and impact of no reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:27-33. <http://doi.org/bc4xbx>
5. Dong-bao L, Qi H, Zhi L, Shan W, Wei-ying J. Predictors and long-term prognosis of angiographic slow/no-reflow phenomenon during emergency percutaneous coronary intervention for ST-elevated acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2010;33:E7-12. <http://doi.org/d6hgqn>
6. Rezkalla SH, Dharmashankar KC, Abdalrahman IB, Kloner RA. No-reflow phenomenon following percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: incidence, outcome, and effect of pharmacologic therapy. *J Interv Cardiol* 2010;23:429-36. <http://doi.org/ddqkmf>
7. Iwakura K, Ito H, Kawano S, Shintani Y, Yamamoto K, Kato A, et al. Predictive factors for development of the no-reflow phenomenon in patients with reperfused anterior wall acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:472-7. <http://doi.org/dmzdtq>
8. Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M, Keta D, Seyfarth M, Byrne RA, 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;55:2383-9. <http://doi.org/bdpsmb>
9. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, Kawano S, Okamura A, Asano K, et al. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1-7. <http://doi.org/b6gc5d>
10. Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, Kimura K, Miyazaki S, Tei C, et al. The white blood cell count is an independent predictor of no-reflow and mortality following acute myocardial infarction in the coronary interventional era. *Ann Med* 2004;36:153-60. <http://doi.org/db43qm>
11. Jesel L, Morel O, Ohlmann P, Germain P, Faure A, Jahn C, et al. Role of pre-infarction angina and inflammatory status in the extent of microvascular obstruction detected by MRI in myocardial infarction patients treated by PCI. *Int J Cardiol* 2007;121:139-47. <http://doi.org/c4qh4c>
12. Niccoli G, Giubilato S, Russo E, Spaziani C, Leo A, Porto I, et al. Plasma levels of thromboxane A2 on admission are associated with

- no-reflow after primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2008;29:1843-50. <http://doi.org/bxkvgt>
13. Jeong YH, Kim WJ, Park DW, Choi BR, Lee SW, Kim YH, et al. Serum B-type natriuretic peptide on admission can predict the 'no-reflow' phenomenon after primary drug-eluting stent implantation for ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2010;141:175-81. <http://doi.org/ft2qtz>
14. Eitel I, Nowak M, Stehl C, Adams V, Fuernau G, Hildebrand L, et al. Endothelin-1 release in acute myocardial infarction as a predictor of long-term prognosis and no-reflow assessed by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Am Heart J* 2010;159:882-90. <http://doi.org/bsf5np>
15. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Jimenez-Sosa A, Avanzas P, Bosa-Ojeda F, Kaski JC. Usefulness of intraplatelet melatonin levels to predict angiographic no-reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010;106:1540-4. <http://doi.org/cmdbd8>
16. Tanaka A, Kawarabayashi T, Nishibori Y, Sano T, Nishida Y, Fukuda D, et al. No-reflow phenomenon and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2002;105:2148-52. <http://doi.org/djtsvf>
17. Higashikuni Y, Tanabe K, Tanimoto S, Aoki J, Yamamoto H, Nakazawa G, et al. Impact of culprit plaque composition on the no-reflow phenomenon in patients with acute coronary syndrome: an intravascular ultrasound radiofrequency analysis. *Circ J* 2008;72:1235-41. <http://doi.org/dnjvqj>
18. Hong YJ, Jeong MH, Choi YH, Ko JS, Lee MG, Kang WY, et al. Impact of plaque components on no-reflow phenomenon after stent deployment in patients with acute coronary syndrome: a virtual histology-intravascular ultrasound analysis. *Eur Heart J* 2009;32:2059-66. <http://doi.org/cj5g34>
19. Kirma C, Izgi A, Dundar C, Tanalp AC, Oduncu V, Aung SM, et al. Clinical and procedural predictors of no-reflow phenomenon after primary percutaneous coronary interventions: experience at a single center. *Circ J* 2008;72:716-21. <http://doi.org/bk59nh>
20. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. *N Engl J Med* 1985;312:932-6. <http://doi.org/fbkv67>
21. Kloner RA. No-reflow phenomenon: maintaining vascular integrity. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2011;16:244-50. <http://doi.org/cb6p84>
22. Jaffe R, Dick A, Strauss BH. Prevention and treatment of microvascular obstruction-related myocardial injury and coronary no-reflow following percutaneous coronary intervention: a systematic approach. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:695-704. <http://doi.org/cv7bxf>
23. Bae JH, Kwon TG, Hyun DW, Rihal CS, Lerman A. Predictors of slow flow during primary percutaneous coronary intervention: an intravascular ultrasound-virtual histology study. *Heart* 2008;94:1559-64. <http://doi.org/cdvkdn>
24. Lin CP, Honye J, Saito S. New modality for evaluating plaque characteristics of the culprit lesion in a patient with acute coronary syndrome and no reflow phenomenon. *Int Heart J* 2010;51:207-10. <http://doi.org/cdjznr>
25. Endo M, Hibi K, Shimizu T, Komura N, Kusama I, Otsuka F, et al. Impact of ultrasound attenuation and plaque rupture as detected by intravascular ultrasound on the incidence of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:540-9. <http://doi.org/ft8rpk>
26. Cura FA, García Escudero A, Berrocal D, Mendiz O, Albertal M, Baccaro J y cols. Predictores de reperfusión miocárdica tisular luego de la angioplastia en el infarto agudo de miocardio. *Rev Argent Cardiol* 2009;77:174-80.
27. Collet JP, Montalescot G. The acute reperfusion management of STEMI in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2005;2:136-43. <http://doi.org/ft8rpk>
28. Golino P, Maroko PR, Carew TE. The effect of acute hypercholesterolemia on myocardial infarct size and the no-reflow phenomenon during coronary occlusion-reperfusion. *Circulation* 1987;75:292-8. <http://doi.org/bccxst>
29. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, Diercks GF, Fokkema ML, de Smet BJ, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1915-20. <http://doi.org/dwtpp3>
30. Piscione F, Piccolo R, Cassese S, Galasso G, D'Andrea C, De Rosa R, et al. Is direct stenting superior to stenting with predilation in patients treated with percutaneous coronary intervention? Results from a meta-analysis of 24 randomised controlled trials. *Heart* 2010;96:588-94. <http://doi.org/dft6rv>
31. Micari A, Belcik TA, Balcells EA, Powers E, Wei K, Kaul S, et al. Improvement in microvascular reflow and reduction of infarct size with adenosine in patients undergoing primary coronary stenting. *Am J Cardiol* 2005;96:1410-5. <http://doi.org/bsfb8k>
32. Vijayalakshmi K, Whittaker VJ, Kunadian B, Graham J, Wright RA, Hall JA, et al. Prospective, randomised, controlled trial to study the effect of intracoronary injection of verapamil and adenosine on coronary blood flow during percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes. *Heart* 2006;92:1278-84. <http://doi.org/b7gp23>
33. Amit G, Cafri C, Yaroslavtsev S, Fuchs S, Paltiel O, Abu-Ful A, et al. Intracoronary nitroprusside for the prevention of the no-reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am Heart J* 2006;152:887 e9-14.
34. Kandzari DE, Hasselblad V, Tcheng JE, Stone GW, Califf RM, Kastrati A, et al. Improved clinical outcomes with abciximab therapy in acute myocardial infarction: a systematic overview of randomized clinical trials. *Am Heart J* 2004;147:457-62. <http://doi.org/dgbz57>
35. Thiele H, Schindler K, Friedenberger J, Eitel I, Furnau G, Grebe E, et al. Intracoronary compared with intravenous bolus abciximab application in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: the randomized Leipzig immediate percutaneous coronary intervention abciximab IV versus IC in ST-elevation myocardial infarction trial. *Circulation* 2008;118:49-57. <http://doi.org/bcx8vs>
36. Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermaans T, Dill T, Funck RC, van Werkum W, et al. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:537-46. <http://doi.org/cmzrmb>
37. Stone GW, Maehara A, Witzenbichler B, Godlewski J, Parise H, Dambrink JH, et al. Intracoronary Abciximab and Aspiration Thrombectomy in Patients With Large Anterior Myocardial Infarction: The INFUSE-AMI Randomized Trial. *JAMA* 2012;307:doi:10.1001/jama.2012.421. <http://doi.org/k6h>
38. Schroder R, Dissmann R, Bruggemann T, Wegscheider K, Linderer T, Tebbe U, et al. Extent of early ST segment elevation resolution: a simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:384-91. <http://doi.org/brbhn8>
39. Sorajja P, Gersh BJ, Costantini C, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Cox DA, et al. Combined prognostic utility of ST-segment recovery and myocardial blush after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005;26:667-74. <http://doi.org/c6grzm>
40. Van't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. 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. <http://doi.org/k6j>
41. Stone GW, Peterson MA, Lansky AJ, Dangas G, Mehran R, Leon MB. Impact of normalized myocardial perfusion after successful angioplasty in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:591-7. <http://doi.org/fmdsmz>
42. Sakuma T, Hayashi Y, Sumii K, Imazu M, Yamakido M. Prediction of short- and intermediate-term prognoses of patients with acute myocardial infarction using myocardial contrast echocardiography one day after recanalization. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:890-7. <http://doi.org/bkpprs>