

Manejo del fenómeno de «no-reflow»

Management of no-reflow phenomenon

León Valdivieso¹

Resumen

El fenómeno de «no-reflow» indica un déficit de perfusión miocárdica, con fisiopatología multifactorial, frecuente durante las intervenciones coronarias percutáneas y durante el tratamiento de reperfusión en el infarto agudo de miocardio. Dado que se asocia a deterioro de la función ventricular izquierda y a eventos clínicos adversos serios, es de gran importancia identificar grupos de riesgo, adoptar las medidas de prevención más óptimas e instituir el mejor tratamiento disponible cuando nos enfrentamos a esta difícil situación.

Palabras clave: fenómeno de «no-reflow», perfusión miocárdica.

DEFINICIÓN

El fenómeno de «no-reflow» (NR) describe una situación de inadecuada perfusión miocárdica focal, sin evidencia de obstrucción macroscópica mecánica en el vaso coronario epicárdico correspondiente.¹ Esta definición, amplia, indica la presencia de un fenómeno isquémico que persiste aun luego de obtener un flujo epicárdico normal (como suele suceder durante la reperfusión en el infarto agudo de miocardio) y no sólo la ausencia o el enlentecimiento del flujo anterógrado que puede verse por angiografía («no-reflow» *angiográfico*) durante las intervenciones coronarias percutáneas.

FISIOPATOLOGÍA

El fenómeno NR resulta de una obstrucción en la microcirculación coronaria y diversos mecanismos fisiopatológicos pueden ser contribuyentes. No está clara su participación como causa o efecto del fenómeno ni la cuantía en que cada uno de ellos contribuye a él. Distintos mecanismos, con algunas similitudes, pueden verse en el NR asociado a intervención coronaria percutánea (*NR de intervención*) y en el asociado a la reperfusión de la arteria relacionada con el infarto agudo de miocardio (IAM) (*NR de reperfusión*). Ambos mecanismos se esquematizan en la **Figura 1**.

«No reflow» de intervención

En el NR de intervención, la oclusión de la arteria ocurre por pocos segundos o minutos y en general no hay un daño estructural previo manifiesto. El mecanismo principal está relacionado con la microembolia de trombos y material de la placa aterosclerótica durante la dilatación con balón o el implante del *stent* en la lesión tratada.²⁻⁵ En un estudio en que se analizaron microscópicamente las muestras aspiradas antes

1. Médico Staff del Departamento de Cardiología Intervencionista. Hospital Universitario Fundación Favaloro. CABA, Rep. Argentina.

✉ Correspondencia: León Valdivieso | lvaldivieso@ffavaloro.org

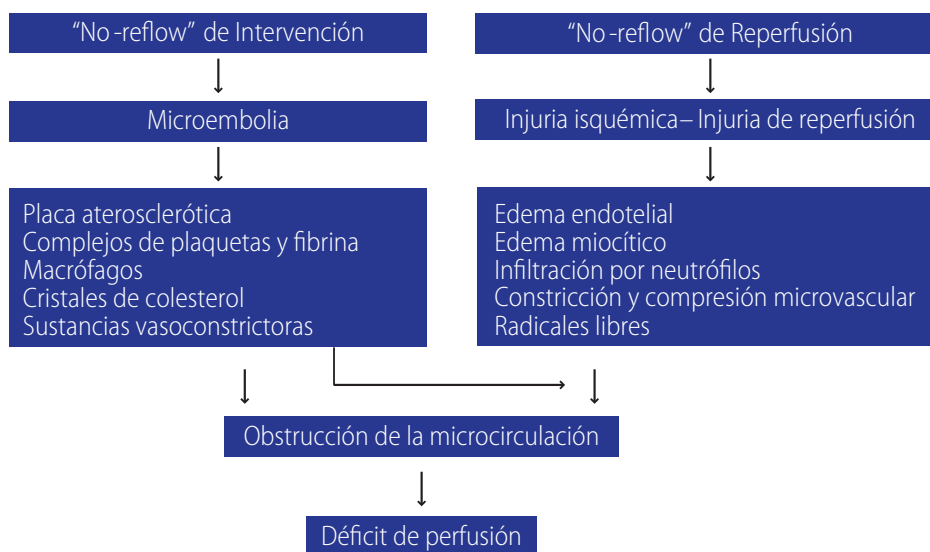


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos implicados en el no-reflow.

después de la intervención percutánea en pacientes con síndrome coronario agudo, se observó que en aquellos que desarrollaron NR, el aspirado luego de la intervención tenía más componente de placa aterosclerótica, complejos de plaquetas y fibrina, macrófagos y cristales de colesterol que en aquellos que no desarrollaron el fenómeno.⁶ Un mecanismo adicional que contribuye al enlentecimiento del flujo es la vasoconstricción mediada por la liberación local de sustancias vasoactivas y la pérdida de la autorregulación capilar.

«No reflow» de reperusión

En el NR de reperusión, la oclusión arterial ha estado presente por varias horas y se ha producido un daño isquémico estructural manifiesto, al que se agrega la injuria por reperusión, además de los mecanismos relacionados a la intervención percutánea, citados anteriormente. La injuria isquémica produce daño capilar debido a edema endotelial, compresión por tejido circundante, edema miocítico e infiltración por neutrófilos. Cada uno de estos procesos puede, además, agravarse por la reperusión, y conducir a una progresiva disminución en el flujo coronario.^{7,8} Mecanismos adicionales que pueden contribuir al NR incluyen reflejos simpáticos alfa-adrenérgicos con constricción macrovascular y microvascular,⁹ interacciones entre endotelio y polimorfonucleares mediadas por selectinas,¹⁰ incrementos en la densidad de receptores de angiotensina II¹¹ y liberación de radicales libres de oxígeno.

DIAGNÓSTICO

Requiere de la demostración de un área de hipoperfusión miocárdica que puede o no acompañarse de enlentecimiento del flujo a nivel coronario epicárdico. Durante las inter-

vencciones coronarias percutáneas, puede observarse una disminución transitoria o sostenida de la velocidad de flujo coronario (*NR angiográfico*) que indica, por sí misma, un déficit en la perfusión tisular. Sin embargo, aún con un flujo coronario epicárdico normal, distintos métodos de imágenes pueden demostrar áreas de déficit de perfusión a nivel tisular.

La *angiografía* permite visualizar y cuantificar la velocidad del flujo coronario. El score TIMI¹² da una valoración subjetiva del flujo epicárdico. Todo flujo TIMI < 3 nos indica la presencia de un fenómeno de NR con su respectivo déficit de perfusión tisular miocárdica y se asocia a peores resultados clínicos. El TIMI *frame count* (TFC) ofrece una valoración cuantitativa del flujo epicárdico.¹³ El TIMI de perfusión miocárdica (TMP) valora la aparición y el lavado de la mancha (*blush*) de contraste en la fase tisular y se relaciona, independientemente del flujo epicárdico, con el pronóstico clínico luego de la repermeabilización de la arteria culpable en el infarto agudo de miocardio.¹⁴

El *Doppler intracoronario* muestra un patrón característico con flujo anterógrado reducido o ausente, seguido de flujo sistólico retrógrado y rápida desaceleración del flujo diastólico.¹⁵

El *electrocardiograma de superficie*, de 12 derivaciones, es un método de muy bajo costo y de gran utilidad. Durante la reperusión del IAM, la resolución del supradesnivel del segmento ST y la inversión de la onda T indican una reperusión exitosa.¹⁶ La persistencia del supradesnivel del ST o su incremento, aun luego de obtener flujo epicárdico TIMI 3, puede ocurrir hasta en el 25% de los pacientes luego de las terapias de reperusión, lo cual se relaciona con la ausencia de perfusión en la eco-

cardiografía de contraste y con una tasa de eventos adversos más alta que aquellos que presentan resolución del ST.

La **ecocardiografía de contraste** permite una clara visualización de áreas no perfundidas y es considerada en la actualidad el patrón de oro en el diagnóstico del NR. La ausencia de microburbujas en el área afectada o su persistencia paradójica indican la presencia del fenómeno, que puede observarse, con este método, en alrededor del 30% de los pacientes luego de la terapia de reperfusión y se correlaciona con mayor disfunción sistólica y tasa más alta de eventos adversos.¹⁷⁻²⁰

La **resonancia magnética** puede detectar déficit de perfusión (disminución del realce temprano de contraste) durante el primer pasaje, y áreas de necrosis durante el realce tardío de contraste (incremento) a los 20 minutos.^{21,22} Tiene, además, una gran resolución espacial para definir la extensión transmural del *no-reflow* o de la necrosis.

El **SPECT** y la **PET** son útiles en el diagnóstico del NR, pero han sido menos utilizados.

INCIDENCIA E IMPLICANCIAS CLÍNICAS

Globalmente, el fenómeno de NR ocurre en 0,6% a 2% de las intervenciones coronarias percutáneas y en alrededor de 25% a 30% durante la reperfusión de la arteria culpable en el IAM. Existen distintas condiciones clínicas, anatómicas y técnicas que se asocian a una tasa más elevada de desarrollo de NR. En todas ellas, el desarrollo del fenómeno se asocia a una mayor incidencia de eventos adversos y peor pronóstico.

Entre las **condiciones clínicas**, la presencia de diabetes, la edad avanzada y los síndromes coronarios agudos se asocian a una mayor probabilidad de desarrollar NR. Los pacientes con infarto agudo de miocardio tienen una probabilidad mucho mayor de desarrollar el fenómeno, y entre ellos son particularmente susceptibles aquellos que no tuvieron angina preinfarto, aquellos con injuria isquémica más prolongada y aquellos con infartos extensos.²

Las **condiciones anatómicas** asociadas a mayor probabilidad de NR durante las intervenciones coronarias percutáneas incluyen lesiones extensas o enfermedad difusa, lesiones con trombo, puentes venosos y el tratamiento de placas de gran tamaño, excéntricas y fisuradas.

Distintas **técnicas de intervenciones** coronarias percutáneas se asocian a tasas propias de *no-reflow*. En una revisión de más de diez mil angioplastias realizadas entre 1988 y 1993, Abbo et al. informaron una incidencia de NR de 0,3% para la angioplastia coronaria con balón, de 0,3% para la angioplastia con excimer láser, 7,7% para aterectomía rotacional, 4,5% para aterectomía extraccional y 1,7% para aterectomía direccional.⁵ También se ha comunicado mayor incidencia de NR con el implante de *stents* coronarios comparado con la angioplastia simple con balón durante el tratamiento de pacientes con infarto agudo de miocardio.²³

El desarrollo de *no-reflow* se ha relacionado a eventos adversos tempranos y tardíos. Ito et al. demostraron que en los pacientes que desarrollaron el fenómeno luego de la reperfusión del infarto agudo de miocardio, los parámetros de función ventricular se recuperaron en menor medida que en aquellos que no lo desarrollaron. También, demostraron que la presencia de NR se asoció a mayor incidencia de derrame pericárdico, insuficiencia cardíaca congestiva y muerte temprana y a incremento del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo a mediano plazo.^{24,25}

Asimismo, durante las intervenciones coronarias percutáneas no primarias, el desarrollo de *no-reflow* se asocia significativamente a mayor incidencia de infarto y muerte.⁴ En estudios de seguimiento, también se ha relacionado a arritmias malignas, deterioro de la función ventricular e incremento del riesgo de muerte cardíaca.²²

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es mejorar la perfusión miocárdica. En la reperfusión del IAM la mejor perfusión se manifiesta por la resolución completa del supradesnivel del segmento ST, y la ausencia de áreas de hipoperfusión con la ecocardiografía de contraste u otras modalidades de imágenes. Angiográficamente, el objetivo es lograr el mejor flujo epicárdico (TIMI y TFC) y miocárdico (TMP). Ito y col. reportaron que durante la reperfusión del infarto, el flujo TIMI 3 se asociaba a un 18% de zonas con déficit de perfusión por ecocardiografía de contraste, pero este valor era cercano al 100% cuando el flujo TIMI era grado 2,²⁵ lo cual remarca la necesidad de obtener flujo normal al final de las intervenciones. Varios fármacos y dispositivos han sido probados en el tratamiento del fenómeno de NR.

- La **heparina**, la **nitroglicerina intracoronaria** y los **trombolíticos** son de poca utilidad terapéutica una vez instalado el fenómeno.
- La **papaverina** (10-20 mg) fue la primera droga usada con éxito, pero pocos estudios se realizaron después con ella.
- El **verapamilo**, un bloqueante de los canales de calcio, que puede además inhibir la agregación plaquetaria y la formación de trombos en la microvasculatura, ha probado ser efectivo en el tratamiento del NR. En 37 pacientes con *no-reflow* angiográfico, la inyección de verapamilo (50 a 900 µg) mejoró significativamente, en el 89% de los pacientes, el flujo TIMI epicárdico, con franca disminución del TFC (91±56 a 38±21; p<0,001).⁴ En un estudio de NR durante el tratamiento de puentes venosos con degeneración difusa, el verapamilo a dosis de 100 a 500 µg mejoró significativamente el flujo TIMI (1,4±0,8 a 2,8±0,5), lo cual no se observó con la administración de nitroglicerina intracoronaria (1,2±0,6 a 1,4±0,8).²⁶
- La inyección de **nitroprusiato de sodio**, un donante de óxido nítrico que no requiere metabolismo y que induce dilatación de los vasos de conductancia, en bolos repeti-

dos de 100 µg (hasta 700 µg) con jeringas de 3 ml (alta velocidad de inyección) mejoró, en al menos un grado de la escala TIMI, el flujo coronario en 9 de 11 (82%) pacientes con *no-reflow* de reperfusión.²⁷ En otra serie de 19 pacientes con NR luego de una angioplastia mejoró significativamente el flujo coronario medido por el score TIMI y el TFC luego de la inyección de nitroprusiato en dosis media de 200 µg.²⁸

- La **adenosina**, un nucleótido endógeno que disminuye la resistencia arteriolar, inhibe la migración de neutrófilos y previene la generación de radicales libres, ha demostrado beneficio en el tratamiento del NR. En un estudio de angioplastia primaria, los pacientes tratados con administración intracoronaria de adenosina en bolos de 24-48 µg antes y después de las insufflaciones del balón, desarrollaron el fenómeno con una frecuencia significativamente menor que aquellos que no recibieron la droga (5,9% vs. 28,6%; p=0,014).²⁹ Asimismo, la administración de adenosina a la misma dosis antes y después de cada pasaje de la oliva durante la aterectomía rotacional demostró disminuir la ocurrencia de NR de 11,6% a 1,4% con una menor tasa de infarto relacionado con el procedimiento.³⁰ Sin embargo, cuando es usada por vía intravenosa como terapia adyuvante en el tratamiento del IAM, no evidenció un mejor resultado en los eventos clínicos, aun cuando a dosis altas (70 µg/kg/min) disminuyó el tamaño de la lesión.³¹
- La combinación de **nitroprusiato con adenosina** demostró una mejoría del flujo TIMI mayor que con la adenosina como monodroga (1,5±1,0 vs. 0,8±0,6; p<0,05) en pacientes con NR angiográfico.³²
- Dado el escaso flujo coronario que ocurre durante el NR, todas las drogas de inyección intracoronaria podrían no llegar con facilidad al lecho capilar donde se requiere su acción cuando son inyectadas a través del catéter guía. El uso de **microcatéteres** para inyección de estas drogas directamente en el lecho distal permite su acceso a la microcirculación comprometida, lo cual podría incrementar su eficacia.
- El **nicorandil**, una droga híbrida, que combina características de la adenosina con los nitratos, usada como terapia adjunta durante la reperfusión del infarto, en dosis de 4 mg intravenosos iniciales, seguidos de 6 mg/h/24 horas y luego 15 mg/día por vía oral, se asoció a mejores parámetros de recuperación de la función ventricular y a menores tasas de NR (15% vs. 33%), arritmias ventriculares malignas (5% vs. 20%), derrame pericárdico (8% vs. 37%) e insuficiencia cardíaca refractaria (15% vs. 37%), en relación con el placebo.³³
- Los **inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa** han mostrado beneficios en la mejoría de la perfusión y en los resultados clínicos cuando se usan como terapia adyuvante durante la reperfusión del infarto y en las intervenciones coronarias percutáneas de los síndromes coronarios agudos y de lesiones con trombo. Su benefi-

TABLA 1.

Prevención del no-reflow	
• Medidas generales	
<ul style="list-style-type: none"> • Doble antiagregación a dosis y tiempo efectivos. • Chequear niveles de ACT y optimizar dosis de heparina. • Nitroglicerina intracoronaria antes y después de cada insuflación. • Balón de contrapulsación en pacientes con inestabilidad hemodinámica. 	
• Situaciones especiales	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Síndromes coronarios agudos y lesiones con trombo</i>: considere el uso de Inhibidores de la GP IIb/IIIa y catéteres de tromboaspiración. • <i>Puentes venosos con degeneración difusa</i>: considere uso de sistemas de protección distal, catéteres de tromboaspiración y stent primario. • <i>Aterectomía rotacional</i>: considere relación oliva/arteria de 0,6-0,7, velocidad de 140.000 rpm y adenosina u otro vasodilatador antes y después de cada pasada de la oliva. 	
Tratamiento del no-reflow	
• Medidas generales	
<ul style="list-style-type: none"> • Igual que las medidas generales en la prevención. 	
• Tratamiento farmacológico	
<ul style="list-style-type: none"> • Verapamilo intracoronario (50-2.500 µg) • Nitroprusiato intracoronario (100-700 µg) • Adenosina intracoronaria (24-48 µg) • Papaverina intracoronaria (10-20 µg) • Inyección directa en el lecho distal con microcatéteres. • Nicornadil intravenoso 2-4 mg + 6 mg/h/24 hs + 15 mg/día (VO) • Abciximab intravenoso bolo de 0,25 mg/kg + 10 µg/min 	

cio parece no ser el mismo cuando se tratan puentes venosos con degeneración difusa. En el estudio ADMIRAL³⁴ la infusión previa de *abciximab* se relacionó con una mayor frecuencia de flujo TIMI 3 en la angiografía previa y en la posterior al implante de *stent*, lo cual se tradujo en mejores resultados clínicos a 30 días y a 6 meses. En el estudio STOP-AMI la combinación de *stent* con *abciximab* se asoció a un menor tamaño del infarto en relación al *alteplase*.³⁵ La infusión de *abciximab* también disminuye la carga trombótica y mejora el flujo TIMI cuando es usado de rescate en lesiones con trombo o en el desarrollo de trombos durante la angioplastia coronaria.³⁶ Otros inhibidores de la GP IIb/IIIa han demostrado eficacia en disminuir eventos adversos en pacientes con síndromes coronarios agudos, pero su eficacia parecería ser inferior a la del *abciximab*.

- El uso de **sistemas de protección distal** brinda beneficios en el tratamiento con *stent* en puentes venosos. En el estudio SAFER³⁷, el implante de *stents* con un sistema de protección distal tipo filtro mostró una incidencia significativamente menor de NR (3% vs. 9%; p=0,02) en relación con el implante convencional sobre cuerda. Esto se tradujo en una menor tasa de eventos adversos (16,5% vs. 9,6%; p=0,004), principalmente a expensas de una significativa reducción del IAM (8,6% vs. 14,7%; p=0,008).
- Durante la aterectomía rotacional, el uso de **olivas pequeñas** (relación oliva/arteria de 0,6-0,7), **baja velocidad de rotación** (alrededor de 140.000 rpm) y el uso de **adenosina** antes y después de cada pasaje de la oliva se asocia a mejores resultados.

- Distinto **sistemas de tromboaspiración o trombectomía** han sido probados en el tratamiento percutáneo del infarto, de puentes venosos y de lesiones con trombo. Pequeñas series han dado resultados alentadores pero estos no han sido confirmados en estudios de grandes poblaciones.
- El uso de **balón de contrapulsación** para tratamiento del NR ha sido poco estudiado. Si bien en pacientes con flujo normal incrementa la velocidad media y el pico de flujo coronario diastólico, este efecto parecería estar ausente en pacientes con *no-reflow*.³⁸ Su uso estaría reservado a pacientes con inestabilidad hemodinámica.

La **Tabla 1** ofrece algunas medidas prácticas para la prevención y el tratamiento del NR en la sala de cateterismo.

CONCLUSIONES

El NR continúa siendo un fenómeno frecuente, de difícil solución y asociado a mayor tasa de eventos adversos.

La identificación de las características clínicas, anatómicas y técnicas de mayor riesgo permite adoptar las medidas más apropiadas para prevenir su aparición.

El tratamiento farmacológico y mecánico debe ser el óptimo para lograr el mejor flujo coronario epicárdico valorado por criterios angiográficos y la mejor perfusión miocárdica valorada por el ECG de superficie, la ecocardiografía de contraste y otras modalidades de imágenes.

Conflicto de Intereses: Los autores no poseen conflictos de interés que declarar.

ABSTRACT

Management of no-reflow phenomenon

No-reflow phenomenon indicates a reduced myocardial perfusion in which multiple pathophysiological mechanisms are implicated and it is a common complication during percutaneous coronary interventions and during reperfusion therapy of acute myocardial infarction. As it is associated to deterioration of left ventricular function and serious clinical adverse events, it is important to identify patients with risk, to adopt optimal preventive measurements and implement the best available treatment when we are in front of this difficult situation.

Key words: *no-reflow phenomenon, myocardial perfusion.*

BIBLIOGRAFÍA

1. Eeckhout and M. J. Kern. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *Eur Heart J* 2001;22:729-739

2. Ronen Jaffe, Thierry Charron; Geoffrey Puley, Alexander Dick, Bradley H. Strauss. Microvascular Obstruction and the No-Reflow Phenomenon After Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 2008;117:3152-3156

3. Shereif Rezkalla, Robert A. Kloner. No-Reflow Phenomenon. *Circulation* 2002;105:656-662

4. Robert N. Piana, George Y. Paik, Mauro Moscucci, David J. Cohen, C. Michael Gibson, Aaron D. Kugelmass, Joseph P. Carozza, Jr, Richard E. Kuntz, Donald S. Baim. Incidence and Treatment of "No-Reflow" After Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 1994;89:2514-2518

5. Abbo KM, Dooris M, Glazier S. Features and outcome of no-reflow after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 1995;75:778-82

6. Jun-ichi Kotani, Shinsuke Nanto, Gary S. Mintz, et al. Plaque Gruel of Atherosclerotic Coronary Lesion May Contribute to the No-Reflow Phenomenon in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Circulation* 2002;106:1672-1677

7. Kloner RA et al. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: which comes first?. *Circulation* 1980;62:945-952

8. Hiroshi Ito. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine* 2006;3:499-506

9. Gregorini L, Marco J, Kozakova M et al. α -adrenergic blockade improves recovery of myocardial perfusion and function after coronary stenting in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:482-90

10. Toyooki Murohara, Michael Buerke, Allan M. Lefer. Polymorphonuclear Leukocyte-Induced Vasoconstriction and Endothelial Dysfunction. Role of Selectins. *Arterioscler Thromb.* 1994;14:1509-1519

11. Lefroy DC, Wharton J, Crake T. Regional changes in angiotensin II receptor density after experimental myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 1996;28:429-40

12. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial, phase 1 findings: TIMI Study Group. *N Engl J Med.* 1985;312:932-936

13. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996;93:879-88

14. Gibson CM et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation* 2000;101:125-130

15. Iwakura K, Hiroshi I, Shin T et al. Alternation in the coronary blood flow velocity pattern in patients with no reflow and reperfused acute myocardial infarction. *Circulation* 1996;94:1269-75

16. Wehrens X et al. A comparison of electrocardiographic changes during reperfusion of acute myocardial infarction by thrombolysis or percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 2000;139:430-436

17. Iliceto S, Marangelli V, Marchese A, et al. Myocardial contrast echocardiography in acute myocardial infarction: pathophysiological background and clinical applications. *Eur Heart J* 1996;17:344-353

18. Lindner JR, Ismail S, Spotnitz WD, et al. Albumin microbubble persistence during myocardial contrast echocardiography is associated with microvascular endothelial glycocalyx damage. *Circulation* 1998;98:2187-2194

19. Kenner MD, Zajac EJ, Kondos GT, et al. Ability of the no reflow phenomenon during an acute myocardial infarction to predict left ventricular dysfunction at one-month follow-up. *Am J Cardiol* 1995;76:861-868

20. Porter TR, Li S, Oster R, et al. The clinical implications of no-reflow demonstrated with intravenous perfluorocarbon containing microbubbles following restoration of Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 3 flow in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998;82:1173-1177

21. Taylor AJ, et al. Detection of acutely impaired microvascular reperfusion after infarct angioplasty with magnetic resonance imaging. *Circulation* 2004;109:2080-2085

22. Wu KC et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:765-772

23. Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, Giambartolomei A, Brodie BR, Madonna O, Eijgelshoven M, Lansky AJ, O'Neill WW, Morice MC. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;341:1949-1956

24. Hiroshi Ito, Toshio Tomooka, Noriko Sakai; et al. Lack of Myocardial Perfusion Immediately After Successful Thrombolysis: A Predictor of Poor Recovery of Left Ventricular Function in Anterior Myocardial Infarction. *Circulation* 1992;85:1699-1705

25. Hiroshi Ito, Atsushi Maruyama, Katsuomi Iwakura, et al. Clinical Implications of the "No Reflow" Phenomenon: A Predictor of Complications and Left Ventricular Remodeling in Reperfused Anterior Wall Myocardial Infarction. *Circulation* 1996;93:223-228

26. Kaplan BM, Benzuly KH, Kinn JW et al. Treatment of no-reflow in degenerated saphenous vein graft intervention: comparison of intracoronary verapamil and nitroglycerin. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996;39:113-8
27. Huang-Joe Wang, Ping-Hang Lo, Jen-Jyh Lin, et al. Treatment of Show/No-Reflow Phenomenon With Intracoronary Nitroprusside Injection in Primary Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;63:171-176
28. William B. Hillegass, Neal A. Dean, Laurence Liao, et al. Treatment of No-Reflow and Impaired Flow With the Nitric Oxide Donor Nitroprusside Following Coronary Percutaneous Interventions: Initial Human Clinical Experience. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1335-43
29. Assali AR, Sdringola S, Ghani M, et al. Intracoronary adenosine administered during percutaneous intervention in acute myocardial infarction and reduction in the incidence of "no reflow" phenomenon. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;51:27-31
30. Hanna GP, Yhip P, Fujise K, et al. Intracoronary adenosine administered during rotational atherectomy of complex lesions in native coronary arteries reduces the incidence of no-reflow phenomenon. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999;48:275-8
31. Ross AM et al. 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;45:1775-1780
32. Cem Barcin, Ali E. Denotas, Ryan J. Lennon, et al. Comparison of Combination Therapy of Adenosine and Nitroprusside With Adenosine Alone in the Treatment of Angiographic No-Reflow Phenomenon. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;61:484-491
33. Ito H, Taniyama Y, Iwakura K, et al. Intravenous nicorandil can preserve microvascular integrity and myocardial viability in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:654-60
34. Gilles Montalescot, Paul Barragan, Oliver Wittenberg, et al. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition With Coronary Stenting for Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1895-903
35. Albert Schomig, Adnan Kastrati, Josef Dirschinger, et al. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000;343:385-91
36. Joseph B. Muhlestein, Labros A. Karagounis, Sanjeev Treehan, et al. "Rescue" Utilization of Abciximab for the Dissolution of Coronary Thrombus Developing as a Complication of Coronary Angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1729-34
37. Donald S. Baim, Dennis Wahr, Barry George, et al. Randomized Trial of a Distal Embolic Protection Device During Percutaneous Intervention of Saphenous Vein Aorto-Coronary Bypass Grafts. *Circulation* 2002;105:1285-1290
38. Kiyooki Maekawa, Kenji Kawamoto, Soichiro Fuke, et al. Effects of IABP on No-Reflow Phenomenon after Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 2005;69(Suppl 1):PJ-255